

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

« 17 »

2014 г.

Регистрационный номер № 105-1014

**Метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из  
группы антипсихотиков при терапии параноидной шизофрении  
тестированием типа метаболизма  
инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

ГУ «РНПЦ психического здоровья»

ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: к.м.н. Обьедков В.Г., д.м.н. Хапалюк А.В., к.б.н. Вергун О.М.

Минск, 2014

Данная инструкция по применению «Метод коррекции режима дозирования лекарственных средств из группы АП при терапии параноидной шизофрении тестированием типа метаболизма» (далее - инструкция) предназначена для врачей - психиатров и врачей лабораторной диагностики. Инструкция предназначена для рационального применение ЛС (лекарственных средств) из группы антипсихотиков (далее – АП) при лечении параноидной шизофрении, позволяющее получить клинический эффект.

#### **Показания к применению:**

Метод применяется при недостаточной клинической эффективности терапии АП для диагностики и преодоления терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией в условиях оказания стационарной медицинской помощи.

#### **Противопоказания**

Противопоказаний нет.

#### **Перечень необходимого оборудования, реактивов**

Газовый хроматограф и масс-селективный детектор.

#### **1. Подтверждение недостаточности клинической эффективности терапии АП пациентов с шизофренией**

Недостаточность клинической эффективности терапии АП пациента с параноидной шизофренией устанавливается лечащим врачом по отсутствию положительной динамики симптомов болезни в течение четырех недель.

#### **2. Подготовительный период**

Длительность подготовительного периода составляет двое суток после подписания информированного согласия. В течение подготовительного периода отменяется лекарственная терапия; реализуется только больничное питание; прекращается или максимально ограничивается курение.

### **3. Забор биологического материала**

В первый день исследования пациент прибывает утром натощак в процедурный кабинет.

Определяются гемодинамические параметры – артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС). При соответствии гемодинамических параметров физиологическим критериям пациент принимает внутрь таблетку amitriptyline (в качестве тест-субстрата) 50 мг, не разжевывая, запивая 200 мл воды. При отсутствии такого соответствия исследование отменяется.

Материалом исследования является сыворотка крови пациентов. Отбор крови осуществляется из венозного кровотока с интервалом 2 часа, всего 5 проб каждого пациента. Для отбора крови используются разовые шприцы. Образцы крови отбираются из локтевой вены в количестве 5 мл в пласмассовые пробирки с добавлением гепарина. Пробы центрифугируются 15 мин при 3000 об/мин. Сразу после забора материала пробирку следует перевернуть 8–10 раз, чтобы кровь тщательно перемешалась с антикоагулянтом. После плавного перемешивания пробирка помещается в штатив.

**Хранение:** полученную плазму хранить при  $t^{\circ} -10^{\circ}\text{C}$  до анализа.

**Транспортировка:** зимой в термоконтейнерах без хладагентов. Летом в термоконтейнере с 1 хладагентом.

### **4. Определения плазменной концентрации amitriptyline исследуемых пациентов с шизофренией**

К 1 мл сыворотки крови добавляется 3 мл. ацетонитрила (х.ч.), после чего образовавшаяся смесь центрифугируется при 1500 об/мин- 5 мин, далее добавляется 3 мл хлороформа (х.ч.), экстрагируется в течении 3 мин, затем снова следует центрифугировать смесь при 1500 об/мин – 5 мин.

Отбрасывается надосадочную жидкость.

Центрифугат в количестве 3 мл следует выпарить в токе теплого воздуха.

Сухие остатки необходимо растворить в 0,5 мл хлороформа и последовательно ввести в испаритель хроматомасс-спектрометра.



Следует строго следовать условиям газохроматографических и масс-спектральных (ГХ/МС) измерений (Sim scan): Скорость газа носителя (гелий) – 1,5 мл/мин. Температура инжектора и интерфейса 250° и 280°С, температура колонки – градиент 120°С (1 мин.) – 225°С, скорость программирования 35° минуту, далее до 285°С со скоростью программирования 15° С/мин. Ввод пробы необходимо осуществить без деления потока газа-носителя. Требуемый режим работы детектора: селективный ионный мониторинг (SIM). Основные характеристики масс-детектирования приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Газохроматографические и масс-спектральные характеристики амитриптилина

Соединение	m/z и интенсивности основных ионов (%)	Время удерживания, мин	Интервал регистрации ионов, мин
Амитриптилин	58	5,113	5.00 – 5.16

В пробы сыворотки крови объемом 1,0 мл необходимо ввести амитриптилина в пересчете на основе по 0,01 мг/л, 0,05 мг/л, 0,1 мг/л, 0,5мг/л.

Далее проводится по два определения для каждой калибровочной точки с использованием методики пробоподготовки (аналогичной выше изложенной).

Количественное определение концентрации амитриптилина проводится по формуле

$$C_x = \frac{Q \cdot 1000}{a \cdot 1000 \cdot 1000}$$

$C_x$  – концентрация амитриптилина в объекте, мг/л;  $Q$  – количество амитриптилина, полученное по графику, мг/л;  $a$  – объем крови, взятый на исследование, мл.

## 5. Расчет площади под фармакокинетической кривой AUC

Фармакокинетическим параметром для диагностики типа метаболизма является площадь под фармакокинетической кривой AUC (англ., Area Under the Curve). Значения AUC рассчитываются на двух компартментной модели с адсорбцией.

## **6. Диагностика терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией**

Нормальный тип метаболизма АП соответствует диапазону значений AUC амитриптилина от 360-868 нг/мл\*час. Исследованным пациентам с AUC амитриптилина от 360-868 нг/мл\*час присваивается статус нормального (обычного) метаболизатора. Доза АП должна соответствовать стандартной. Следует считать, что отсутствие терапевтического эффекта у таких пациентов обусловлено истинной резистентностью.

При значениях AUC амитриптилина  $> 868$  нг/мл\*час констатируется медленный тип метаболизма. Пациентам с параноидной шизофренией при значениях AUC амитриптилина  $> 868$  нг/мл\*час присваивается статус медленного метаболизатора. Значениях AUC амитриптилина  $< 360$  нг/мл\*час соответствуют быстрому типу метаболизма. Пациентам с параноидной шизофренией при значениях AUC амитриптилина  $< 360$  нг/мл\*час присваивается статус быстрого метаболизатора. Отсутствие терапевтического эффекта у пациентов с шизофренией с медленным и быстрым типом метаболизма следует считать обусловленным псевдорезистентностью.

## **7. Преодоление терапевтической псевдорезистентности в связи с индивидуальными особенностями типа метаболизма пациентов с параноидной шизофренией**

Пациентам с параноидной шизофренией, имеющим медленный тип метаболизма, доза ЛС рассчитывается по формуле: прежняя доза  $-1/4$  прежней дозы. Пациентам с параноидной шизофренией, имеющим быстрый тип метаболизма, доза ЛС рассчитывается по формуле: прежняя доза  $+1/4$  прежней дозы. Оценка результатов коррекции дозы АП проводится через четыре недели.

В случае, когда эффективность терапии остается неудовлетворительной, пациентам с медленным типом метаболизма следует еще раз снизить, а с быстрым типом метаболизма увеличить скорректированную дозу на  $1/4$ . Оценить результаты изменений в лечении через четыре недели. Отсутствие

терапевтического эффекта у части пациентов следует считать обусловленной истинной или комплексной (одновременно истинной и ложной) резистентностью.

### **Перечень возможных ошибок, ограничений и пути их устранения**

Результаты могут быть искажены в результате потребления пациентами продуктов питания, содержащих индукторы и ингибиторы ферментов системы цитохрома Р-450. Поэтому на этапе подготовки следует избегать любые соки, свежие фрукты и молочно-кислые продукты. Следует настоять на прекращении или максимальной минимизации курения.

Количественное определение плазменной концентрации амитриптилина и расчет площади под фармакокинетической кривой AUC требует навыков работы с соответствующими средствами программного обеспечения и базовых знаний в области клинической фармакокинетики.

Не следует доверять результатам с немонотонными формами кривой AUC. Они свидетельствуют о нарушении ограничений экспериментальных исследований, либо артефактах газохроматографических и масс-спектральных измерений.

Изменения в режиме дозирования АП проводятся в пределах, обозначенных в Клиническом протоколе.