

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ МОНІТОРИНГ ТРИЦИКЛІЧНИХ АНТИДЕПРЕСАНТІВ

Карпушина С.А., Баюрка С.В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) передбачає вимірювання концентрації лікарського препарату в крові в різні проміжки часу після введення до організму з метою визначення відповідності її терапевтичному діапазону і оптимізації режиму дозування. ТЛМ часто застосовується під час лікування препаратами, які мають вузький терапевтичний індекс, з метою уникнення або, принаймні, зведення до мінімуму побічних ефектів або більш небезпечних токсичних ефектів. ТЛМ все більше привертає увагу медичної спільноти в усьому світі. На необхідність ТЛМ наголосила 55-а сесія Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я (2002 р.), яка прийняла резолюцію, що зобов'язує країни приділяти пильну увагу питанням безпеки пацієнтів з використанням фармакокінетичних показників. Існує так званий міжнародний список лікарських препаратів, на які слід звертати особливу увагу при плануванні ТЛМ або визначенні біоеквівалентності генеричного засобу. До цього списку включено такі групи антидепресивних засобів як трициклічні антидепресанти (ТЦА) та препарати літію.

Трициклічні антидепресанти є найбільш небезпечними серед даної групи препаратів. З урахуванням безпеки лікування та переносимості ТЦА відносять до препаратів другого ряду, що характеризуються високою ефективністю, але мають серйозні побічні ефекти. Самий серйозний побічний ефект ТЦА – кардіотоксична дія. Аритмію, токсичне ураження ЦНС, гіпотензію, судоми та кому відмічено як загрожуючі життю ускладнення при передозуванні ТЦА. За статистичними даними, отруєння ТЦА мають, приблизно, в 5 разів вищу летальність, ніж отруєння селективними інгібіторами зворотнього захвату серотоніну (СІЗЗС). Проте амітриптилін знайшов застосування і в медицині соматичних хвороб, що супроводжуються депресивними та невротичними станами, і його використання потребує супроводження ТЛМ.

Для проведення ТЛМ, розрахунку дози та інтерпретації результатів вимірювання концентрації лікарського препарату, базовим експериментальним параметром є рівноважна концентрація у плазмі крові.

ТЦА характеризуються високими значеннями об'єму розподілу (V_d) (для амітриптиліну $V_d=15$ л/кг), що свідчить про їх інтенсивний розподіл по органах і тканинах та невисокі значення концентрації у крові. Так, рівень терапевтичних концентрацій амітриптиліну, за даними різних джерел літератури, становив у сировотці крові 0,1–0,2 мг/л (у сумі амітриптиліну та нортриптиліну); у плазмі – 0,038–0,162 мг/л (амітриптилін) та 0,022–0,242 мг/л (нортриптилін). Отже, висока чутливість аналітичної методики є необхідною умовою для використання у ТЛМ даної групи препаратів.

Ступінь зв'язування з білками плазми (Fb) для амітриптиліну дорівнює 91–97%, що обумовлює додаткові вимоги до методу пробопідготовки при визначенні вказаного антидепресанту в крові.

Метою даного дослідження був аналіз джерел літератури щодо поширеності використання сучасних інструментальних методів аналізу та способів пробопідготовки у ТЛМ ТЦА.

Біоаналітичні методики, які було запропоновано для ТЛМ амітриптиліну, включали використання високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з УФ-спектрометричним детектуванням (УФД) при довжинах хвиль в області максимального світлопоглинання препарату. У роботі Alves C. та співавт. (2006) детектування проводили в короткохвильовій області УФ-спектра при 214 нм, що значно підвищувало чутливість методики, але висувало певні вимоги для етапу пробопідготовки з метою усунення впливу співекстрактивних речовин біологічної матриці. Визначення 7 ТЦА у плазмі крові проведено Boonprasert R. та співавт. (2013) методом ВЕРХ з діодно-матричним детектуванням. Мас-спектрометрія як високочутливий та специфічний метод детектування в сполученні з ВЕРХ (ВЕРХ-МС), а також тандемна мас-спектрометрія (ВЕРХ-МС/МС) набули найбільш широкого застосування для мети клінічних та фармакокінетичних досліджень антидепресантів різних груп (Poklis J.L. та співавт., 2012; Fernández M.R. та співавт., 2012). Метод міцелярної рідинної хроматографії з електрохімічним детектором без попередньої пробопідготовки рекомендовано для ТЛМ амітриптиліну (Bose D. та співт., 2005). Газова хроматографія (ГХ) з нітроген-фосфорним та мас-спектрометричним (ГХ-МС) детекторами використані для аналізу біологічних рідин на присутність ТЦА та їх метаболітів у терапевтичних концентраціях (Wille S.M.R., 2005; Rana S., 2008). Капілярний електрофорез застосовано Delmar C.M. та співавт. (2004) для визначення 4 ТЦА у плазмі.

Для аналізу біологічних рідин на стадії пробопідготовки було використано рідинно-рідинну екстракцію (PPE), PPE з наступною очисткою методом твердофазної екстракції (ТФЕ). Так, при визначенні амітриптиліну в біологічних рідинах пробовано універсальні обернено-фазні картриджі Oasis HLB, також новітні Oasis MCX, які поряд з перевагами картриджів Oasis HLB додатково мали катіонообмінні властивості. Як розвиток техніки пробопідготовки використано сорбційну екстракцію при перемішуванні (Stirbar sorptive extraction, SBSE) та твердофазну мікроекстракцію.

Таким чином, ВЕРХ та ГХ з МС/МС детектуванням після пробопідготовки методом ТФЕ у сучасних модифікаціях є превалюючими у використанні на сучасному етапі розвитку ТЛМ ТЦА.