



ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИКРОКОЛОНОЧНОГО ХРОМАТОГРАФА "МИЛИХРОМ А-02" В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

С августа 1997 года в Иркутской Государственной Областной детской клинической больнице совместно с лабораторией жидкостной хроматографии Лимнологического института СО РАН проводятся исследования по определению концентрации лекарственных препаратов в сыворотке крови детей, проходящих лечение в онкогематологическом и неврологическом отделениях больницы.

В развитых странах для решения этих задач широко применяется метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Нами адаптированы и апробированы методики определения концентрации метотрексата, фенобарбитала, бензонала, карбамазепина, дифенина, ламиктала, суксилепа, гексамидина и вальпроевой кислоты в сыворотке (плазме) крови на уровне их терапевтических концентраций методом микроколоночной жидкостной хроматографии с использованием отечественного хроматографа "Милихром А-02".

Внедрение предлагаемых методик в рутинную клиническую практику позволяет проводить лечение более грамотно, опираясь на научные данные.

1. Определение концентрации метотрексата

Дети с диагнозами остеогенная саркома, лимфосаркома, острый лейкоз проходят лечение высокими дозами метотрексата в сочетании с лейковорином. Лечение проводится в четыре приема с перерывами в две недели и заключается во внутривенном введении раствора лекарственного препарата метотрексат в течение 36 часов. Метотрексат является сильнейшим системным ядом, поэтому через 6, 12, а при необходимости еще через 18 и 24 часа после окончания введения метотрексата ребенку вводится противоядие - лейковорин.

Концентрация метотрексата в крови разных пациентов в процессе введения существенно различается и может превышать "безопасный" уровень, несмотря на то, что дети получают одинаковую "стандартную" дозу препарата -1000 мг на 1 квадратный метр поверхности тела. Различается также и скорость выведения метотрексата по окончании инфузии. Высокая концентрация метотрексата и (или) низкая скорость выведения препарата связаны с осложнениями - воспалением десен и отмиранием их тканей, повышением температуры, тошнотой, рвотой, поражениями кожи, а в некоторых случаях тяжелые поражения печени, почек, сердца приводят к гибели детей.

В отделении онкогематологии при проведении первой инфузии со "стандартной" дозировкой по определенной схеме для каждого ребенка отбирается 18 проб крови, из них 9 - в процессе 36-часовой инфузии, и 9 - после ее окончания. Пробы доставляются и обрабатываются в лаборатории жидкостной хроматографии Лимнологического института. После обработки проб концентрация метотрексата в них определяется на микроколоночном хроматографе "Милихром А-02".

Контроль концентрации метотрексата в крови ребенка в процессе первой инфузии со "стандартной" дозировкой дает возможность четко разграничить причины возникающих осложнений: превышение "безопасного" уровня метотрексата и (или) недостаточная скорость выведения препарата из организма. В зависимости от этого корректируется схема дальнейшего лечения **индивидуально для каждого ребенка**: для детей, имеющих высокие содержания метотрексата в сыворотке в процессе инфузии, доза препарата при последующих инфузиях снижается; при низкой скорости выведения метотрексата после окончания инфузии увеличивается длительность лечения лейковорином. По результатам проведенных исследований для 19 из 25 детей разработаны индивидуальные схемы лечения. Отмечено, что при дальнейшем лечении по индивидуальным схемам тяжелых осложнений не было. Для 6-ти детей лечение продолжено по стандартной схеме. В Приложении приведены экспериментальные данные.

2. Определение концентрации противосудорожных препаратов

Лечение эпилепсии является одной из актуальнейших проблем детской неврологии. К настоящему времени имеется довольно много данных о высокой вариабельности фармакокинетических параметров основных противосудорожных препаратов, зависящих от индивидуальных особенностей **каждого конкретного пациента**. Поэтому современный подход к лечению эпилепсии предусматривает использование в практической неврологии индивидуального подбора каждому пациенту оптимальной дозы лечебного препарата для обеспечения необходимой терапевтической концентрации этого препарата в крови.

Для решения этой задачи отобранные в отделении пробы крови пациентов доставляются и обрабатываются в лаборатории жидкостной хроматографии Лимнологического института. После обработки проб концентрация противосудорожных препаратов в них определяется на микроколоночном хроматографе "Милихром А-02". Подготовка пробы крови и условия хроматографического анализа приведены в Приложении. На основе полученных данных принимается решение о выборе препарата и его дозы, определяется продолжительность терапии **каждого пациента**. В течение всего периода совместной работы разработана индивидуальная схема лечения примерно для трехсот детей.

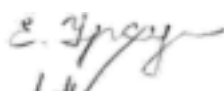


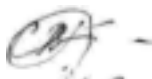


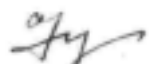
Список приложений:

1. Приложение 1 "Определение фенобарбитала в сыворотке (плазме) крови"
2. Приложение 2 "Определение карбамазепина в сыворотке (плазме) крови"
3. Приложение 3 "Определение ламиктала в сыворотке (плазме) крови"
4. Приложение 4 "Определение вальпроевой кислоты в сыворотке (плазме) крови"
5. Приложение 5 "Определение метотрексата в сыворотке (плазме) крови"

6. Приложение 6 "Обобщенные данные по мониторингу метотрексата"

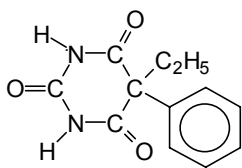
7. Приложение 7 "Концентрации противосудорожных препаратов в крови"

Ответственные исполнители:

Заведующая отделением онкогематологии ИГОДКБ		Е.В. Урсуленко
Заведующий отделением неврологии ИГОДКБ		Ю.А. Александров
Заведующий лабораторией жидкостной хроматографии Лимнологического института СО РАН, д.х.н		Г.И. Барам
Исполнители:		
Врач-онколог, отделение онкогематологии ИГОДКБ		С.В. Горбачева
Врач-невропатолог, отделение неврологии ИГОДКБ		Н.В. Седых
Врач-невропатолог, отделение неврологии ИГОДКБ		Г.Н. Тюленева
Ведущий инженер, лаборатория жидкостной хроматографии. Лимнологический институт		Г.А. Федорова

Приложение 1

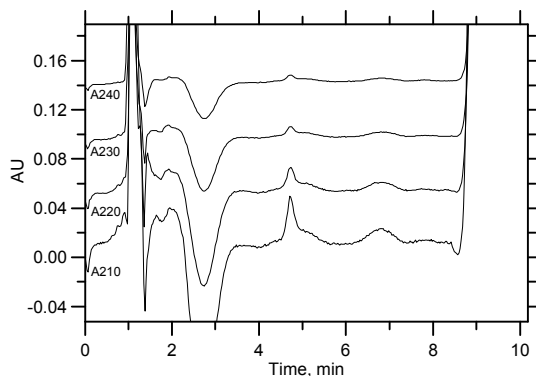
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФЕНОБАРБИТАЛА В СЫВОРОТКЕ (ПЛАЗМЕ) КРОВИ.



Фенобарбитал - 5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота.
Синонимы: люминал, гарденал, и др .

В полиэтиленовую пробирку помещают 250 мкл сыворотки (плазмы), добавляют 1 мл гексана, встряхивают в течение 5 минут, центрифугируют (5 мин, 10000 g), гексановый слой, содержащий нейтральные липиды, отбрасывают. В две полиэтиленовые пробирки вносят по 100 мкл ацетонитрила, по каплям добавляют по 100 мкл сыворотки (плазмы) крови, встряхивают и центрифугируют. Надосадочную жидкость хроматографируют.

Колонка: 2x75 мм ; Нуклеосил 100-5 C18,
Элюенты: А - ацетонитрил:вода:ацетат Na (1 М, рН 6.0)=20:79:1. Б - ацетонитрил
Градиент: 5 % Б - 1100 мкл; от 5 до 100% Б - 900 мкл; 100 % Б - 500 мкл
Скорость потока: 150 мкл/мин
Длины волн детектора: 210, 220, 230, 240 нм (время измерения 0.18 сек)
Объем пробы: 2 - 10 мкл



Хроматограмма сыворотки крови пациента, принимающего 0.1 г/сутки фенобарбитала.

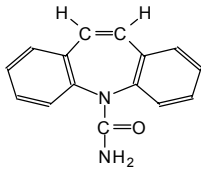
РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗОВ

Пациент	Возраст, вес	Длительность приема препарата	Дата анализа	Доза/сутки, мг	Содержание фенобарбитала, мкг/мл
Евлопова Анна	12 лет 41,5 кг	май 1997 г	12.12.97	100	27.1±0.2
Морозова Надя	1 г.5 мес	с 1997 г.	12.12.97		4.1±0.1
Плотникова	6 лет 19 кг		12.12.97	50	8.0±0.1
Загоруй Ирина	13 лет 43 кг	с декабря 1997 г.	12.12.97	100	37.1±0.2
Ангархаева Оля	9 лет 31 кг	с 1996 г.	12.12.97	80	37.4±0.2

Данные переданы в неврологическое отделение Иркутской областной клинической больницы.

Зав. отделением Александров Юрий Анатольевич. Врач Седых Надежда Валерьевна (т. 24-39-04)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАРБАМАЗЕПИНА В СЫВОРОТКЕ (ПЛАЗМЕ) КРОВИ.

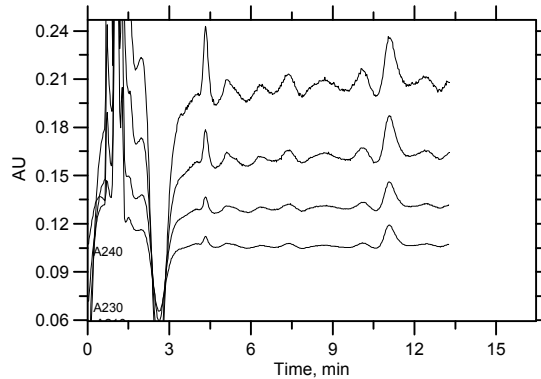


Карбамазепин -5-карбамоил-5Н-дибенз[*b,f*]азепин.

Синонимы : финлепсин, стазепин, тегретол и др .

В полиэтиленовую пробирку помещают 250 мкл сыворотки (плазмы), добавляют 1 мл гексана, встряхивают в течение 5 минут, центрифугируют (5 мин, 10000 g), гексановый слой, содержащий нейтральные липиды, отбрасывают. В две полиэтиленовые пробирки вносят по 100 мкл ацетонитрила, по каплям добавляют по 100 мкл сыворотки (плазмы) крови, встряхивают и центрифугируют. Надосадочную жидкость хроматографируют.

Колонка: 2x75 мм ; Нуклеосил 100-5 C18,
Элюенты: А - ацетонитрил:вода:ацетат Na (1 М, рН 6.0)=20:79:1. Б - ацетонитрил
Градиент: 15 % Б - 1100 мкл; от 15 до 100% Б - 900 мкл; 100 % Б - 500 мкл
Скорость потока: 150 мкл/мин
Длины волн детектора: 210, 220, 230, 240 нм (время измерения 0.18 сек)
Объем пробы: 2 - 10 мкл



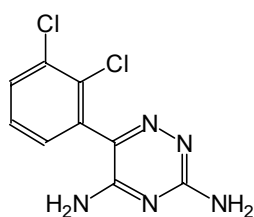
Хроматограмма сыворотки крови пациента, принимающего 400 мг/сутки карбамазепина.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Пациент	Возраст, вес	Длительность приема препарата	Дата анализа	Доза/сутки, мг	Содержание карбамазепина в сыворотке крови, мкг/мл
Благозерова Жанна	10 лет, 30 кг	более 6 мес.	11.11.97	300	4.0±0.1
Никитина Оля	9 лет 23 кг	8 мес	28.11.97	100	н/д
Никитина Оля			5.12.97	100	н/д
Иванова	7 лет 20 кг		18.12.97	100	6.3±0.1

Данные переданы в неврологическое отделение Иркутской областной клинической больницы. Зав. отделением Александров Юрий Анатольевич. Врач Седых Надежда Валерьевна (т. 24-39-04)

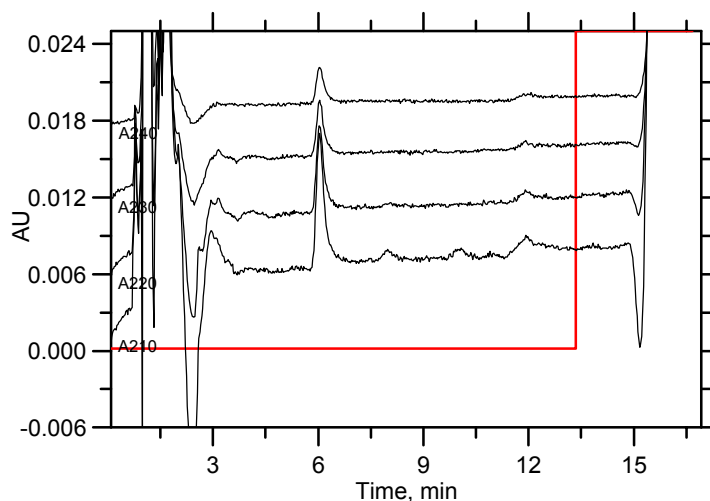
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛАМИКТАЛА В СЫВОРОТКЕ (ПЛАЗМЕ) КРОВИ.



Ламиктал - 3,5-диамино- 6-(2,3-дихлорфенил)-1,2,4-триазин
Синоним - ламотриджин

В полиэтиленовую пробирку помещают 250 мкл сыворотки (плазмы), добавляют 1 мл гексана, встряхивают в течение 5 минут, центрифугируют (5 мин, 10000 g), гексановый слой, содержащий нейтральные липиды, отбрасывают. В две полиэтиленовые пробирки вносят по 100 мкл ацетонитрила, по каплям добавляют по 100 мкл сыворотки (плазмы) крови, встряхивают и центрифугируют. Надосадочную жидкость хроматографируют.

Колонка: 2x75 мм ; Нуклеосил 100-5 C18,
Элюенты: А - ацетонитрил:вода:ацетат Na (1 М, рН 6.0)=20:79:1. Б - ацетонитрил
Градиент: 0 % Б - 1100 мкл; от 0 до 100% Б - 900 мкл; 100 % Б - 500 мкл
Скорость потока: 150 мкл/мин
Длины волн детектора: 210, 220, 230, 240 нм (время измерения 0.18 сек)
Объем пробы: 2 - 10 мкл



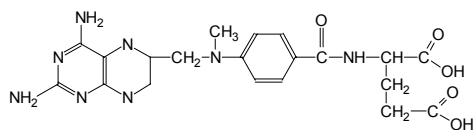
Хроматограмма сыворотки крови пациента Г, принимающего 100 мг/сутки ламиктала.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Фамилия пациента	Дата отбора крови, время отбора	Доза препарата/сутки	Концентрация ламиктала, мкг/мл
Глазкова	23.10.97	50 мг	0.7±0.03
	24.10.97	100 мг	1.8±0.04
	29.10.97	100 мг	3.0±0.04
Еропова	29.10.97	50 мг	0.5±0.03

Данные переданы в отдел нейро-психофизиологии ГИДУВа.
Зав. отделом Стародубцев Анатолий Васильевич (т. 46-76-15)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В СЫВОРОТКЕ (ПЛАЗМЕ) КРОВИ.

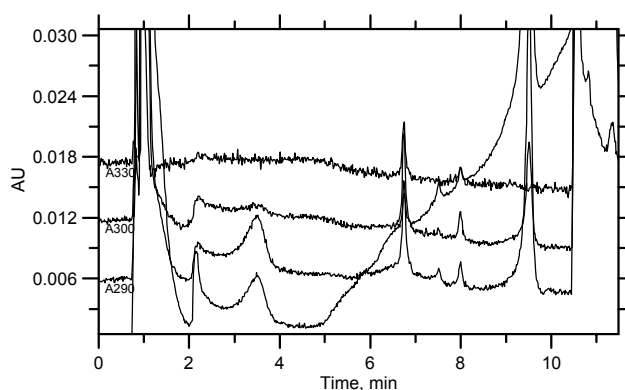


Метотрексат - 4-амино-N¹⁰-метилптероил глютаминовая кислота

Синонимы: аметоптерин, метоптерин, метиламиноптерин

В полиэтиленовые пробирки вносят по 100 мкл ацетонитрила, содержащего 1 % уксусной кислоты, по каплям добавляют по 100 мкл сыворотки (плазмы) крови, встряхивают и центрифугируют. Надосадочную жидкость хроматографируют.

Колонка: 2x75 мм ; Нуклеосил 100-5 C18,
Элюенты: А - ацетонитрил:вода:ТЭА-фосфат (0.1 М, рН 3.0)=5:85:10; Б - ацетонитрил
Градиент: от 0 до 20% Б - 2000 мкл; от 20 до 100% Б - 500 мкл; 100 % Б - 500 мкл
Скорость потока: 150 мкл/мин
Длины волн детектора: 260, 290, 300, 330 нм (время измерения 0.18 сек)
Объем пробы: 10 - 20 мкл

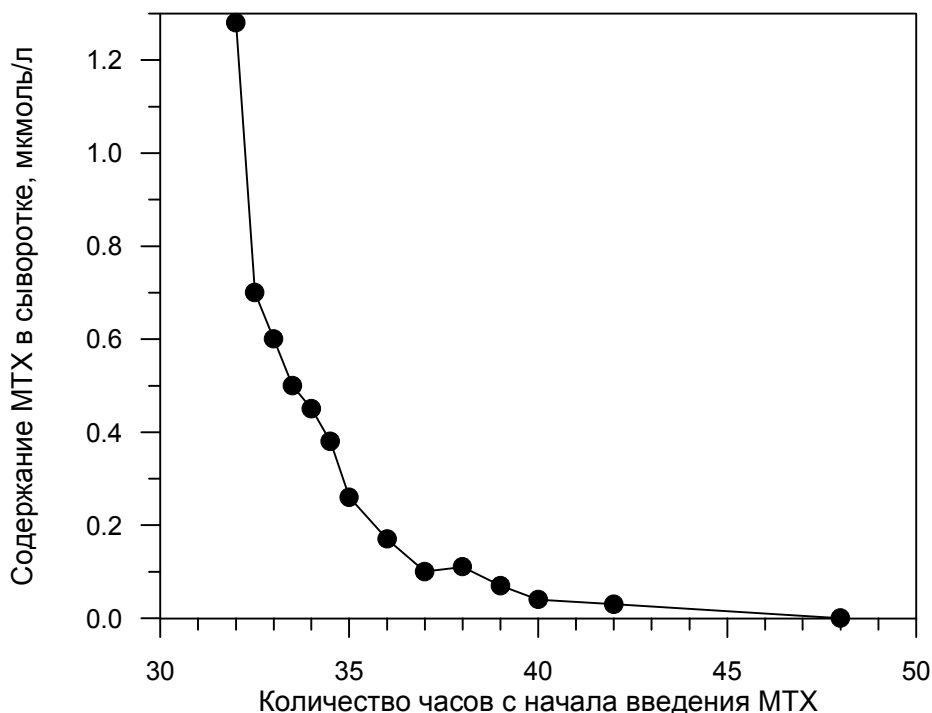


Хроматограмма сыворотки крови пациента в процессе введения метотрексата.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Пациент	Номер пробы	Дата отбора крови	Время отбора	Время от начала введения МТХ, час	Концентрация МТХ, моль/л
Пациент Ф-на	1	29.08	19-00	32	1.28×10^{-6}
Пациент Ф-на	2	29.08	19-30	32.5	0.70×10^{-6}
Пациент Ф-на	3	29.08	20-00	33	0.60×10^{-6}
Пациент Ф-на	4	29.08	20-30	33.5	0.50×10^{-6}
Пациент Ф-на	5	29.08	21-00	34	0.45×10^{-6}
Пациент Ф-на	6	29.08	21-30	34.5	0.38×10^{-6}
Пациент Ф-на	7	29.08	22-00	35	0.26×10^{-6}
Пациент Ф-на	8	29.08	23-00	36	0.17×10^{-6}
Пациент Ф-на	9	29.08	24-00	37	0.10×10^{-6}
Пациент Ф-на	10	30.08	01-00	38	0.11×10^{-6}
Пациент Ф-на	11	30.08	02-00	39	0.07×10^{-6}
Пациент Ф-на	12	30.08	03-00	40	0.04×10^{-6}
Пациент Ф-на	13	30.08	05-00	42	0.03×10^{-6}
Пациент Ф-на	14	30.08	11-00	48	н/д

Кинетическая кривая зависимости содержания метотрексата в сыворотке от времени



Данные переданы в гематологическое отделение Иркутской областной клинической больницы. Зав. отделением Урсуленко Елена Владимировна. Врач Толмачева Ольга Петровна (т. 24-15-82)

Приложение 6

Обобщенные данные по результатам мониторинга метотрексата

Проведен мониторинг пациентов онкогематологического отделения Областной детской клинической больницы г. Иркутска, получающих лечение высокими дозами метотрексата.

Данные мониторинга каждого из обследованных пациентов переданы в онкогематологическое отделение. По результатам мониторинга и клинических данных для **каждого** пациента в отделении принято решение об изменении (или сохранении) дозы метотрексата и (или) лейковорина для дальнейшего лечения. Данные приведены в таблице.

Фамилия пациента, дата проведения мониторинга	Интервал концентр. МТХ в процессе инфузии, мкмоль/л	Концентрация МТХ через 12 часов после окончания инфузии МТХ, мкмоль/л	Состояние пациента после проведения инфузии, рекомендации
Пройдакова, март 98	2.0 - 3.6	н/д	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ
Любимов, апрель 98	4.9 - 5.9	0.06 (15 часов)	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ. Рекомендовано 3-е введение лейковорина
Мутина, апрель 98	2.0 - 29.0	0.08 (8 часов)	Тяжелый миелодепрессивный синдром, смерть.
Красноносенких, апрель 98	4.4 - 5.2	н/д	Стоматит, доза МТХ снижена на 10%
Воропай, май 98	1.3 - 100	2.1	Тяжелый миелодепрессивный синдром, смерть.
Мухов, май 98	2.2 - 5.0	н/д	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ
Соболева, май 98	2.1 - 2.6	н/д	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ
Непомнящих, июнь 98	2.9 - 10.0	н/д	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ
Антонов, июнь 98	2.5 - 10.3	0.06	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ. Рекомендовано 3-е введение лейковорина
Иванова, июнь 98	2.6 - 6.7	0.1	Тяжелых осложнений нет, лечение продолжено с прежней дозой МТХ. Рекомендовано 3-е введение лейковорина
Власов, январь 99		0.2 (через 6 часов)	Повышение температуры до 38°C, слабая гиперемия, лечение продолжено без изменения дозы МТХ
Коншин, февраль 99	4.7-15.3	0.2	Судороги, лечение продолжено со снижением дозы МТХ
Татарченко, май 99	4.7-13.8	0.1	Состояние удовлетворительное, лечение продолжено со снижением дозы МТХ
Чечурин, сентябрь 99	1.6-5.8	<0.01	Состояние удовлетворительное, лечение продолжено без изменения дозы МТХ
Никишин, сентябрь 99	1.6-438	0.03	Состояние тяжелое, низкая скорость выведения МТХ; рекомендовано увеличение длительности лечения лейковорином
Никишин, сентябрь 99	1.9-5.6	0.04	Состояние удовлетворительное, лечение продолжено без изменения дозы МТХ

**Концентрации противосудорожных препаратов в крови пациентов
неврологического отделения**

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Пермяков 7л, 24 кг	15.05.98					750	66
Геворгян 4г, 21 кг	15.05.98			250 (карбасан)	5.1		
Подкорытов 3г, 17кг	15.05.98			800 (карбасан)	10.2		
Власевский 4г, 16кг	15.05.98					300	33
Титов, 7л, 25 кг	15.05.98	80	9.9				
Кароль, 12л, 36кг	15.05.98	100	14.7	200	2.6		
Шутова 13л	22.05.98	75	3.5				
Сапарова, 9л, 28.5кг	22.05.98	50	5.4	200	7.9		
Попова, 5л, 18кг	22.05.98	100	7.3				
Тугульсенов, 15л, 57кг	22.05.98			200	5.4		
Кобылкин, 7л, 14,5кг	22.05.98			200	1.7	600	15
Дондоков, 1г, 9кг	22.05.98			50	8.7		
Никитин 2г, 12,6 кг	22.05.98					600	10
Багаев, 21г, 65кг	22.05.98	100	9.1				
Сапарова, 9л, 28.5кг	29.05.98	50	3.5	200	4.5		
Белюк, 6л, 19 кг	29.05.98	50	12.3				
Бардаханова, 4г, 16.5кг	29.05.98	40	5.5				
Меленчук 2г 3мес, 14кг	29.05.98					400	90
Кароль, 12л, 51кг	29.05.98					900	68
Князев 10л, 30кг	29.05.98	50	9.4				
Луговская 13л, 50кг	5.06.98	100	4.4			900	25
Никитин 2г, 12кг	5.06.98						
Васильев, 1г 6мес, 10кг	5.06.98	10	<ПрО			300	9
Бат Эрденэ	5.06.98	20	4.7				
Петухова 3г, 17кг	11.06.98	30	5.6	дифенин, 30	7.9		
Сарап 12л, 54кг	11.06.98	100	18.4				
Сахаровский	11.06.98	бензонал, 150	37.5				
Сафарова 12л, 45кг	11.06.98			200	4.9		
Агафонова 7л, 40кг	11.06.98	70	12.3				
Дьяковская 8л, 28кг	19.06.98			200	9.2		
Крылов 12л, 40кг	25.06.98					900	30
Прокопьева, 14л, 35кг	25.06.98	Суксилеп, 500	21,4				
Благодерова 11л, 32кг	25.06.98			300	5.6		
Тарасова, 1г, 10кг	25.06.98	10	1.2				
Шаманова 1г 4мес	2.07.98	6	2.4			150	18
Саблинская 14л, 45кг	2.07.98						
Вавилин 14л, 40кг	2.07.98			400	4.2	600	21
Табинаева 7лет, 22кг	2.07.98	40	8.5				
Соснина 15л, 62кг	2.07.98	100	13.8	Дифенин, 100	1.6		
Долгов, 1мес, 4г, 200	2.07.98			60	4.5		
Золотарев, 7мес	2.07.98					300	30
Пичугина, 12лет	2.07.98	100	2.7				

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Волкова Е. 7лет, 28кг	8.07.98					600	42
Мызникова М. 9л, 24кг	8.07.98	70	14,8				
Шелковникова Н, 4г, 11кг	8.07.98	40	8.2	70	0.8		
Ныжник Т, 10л, 28кг	8.07.98	100	23.5				
Бахшиян А., 5л, 24кг	8.07.98	Суксилеп, 300	28.6				
Долгов С, 1 мес, 4кг	8.07.98					60	20
Брюханова С, 9л, 27кг	30.07.98	80	14.4				
Елизов Н, 11л, 43кг	30.07.98			700	7.7		
Довгань Н, 7л, 38кг	30.07.98			600	7.7		
Кузнецова И, 4г, 19кг	30.07.98	70	13.8				
Томилов Н, 7л, 22кг	30.07.98	60	10.2				
Демидович А, 9л, 34кг	30.07.98	60	7.8				
Долгов С, 1мес, 4кг	30.07.98			60	4.8	60	21
Булхаткина М, 14л, 50кг	6.08.98	100	13.9				
Черноземцева Ю, 3г, 12кг	6.08.98			100	3.4		
Михалева Е, 9л, 35кг	6.08.98	90	8.9				
Гилюк, 28кг	13.08.98					400	16
Довгань Н, 7л, 38кг	13.08.98			650	10.2		
Захаров, 1г 8м, 12.5кг	13.08.98					225	45
Кулиев, 8л, 24.5кг	13.08.98	80	8.7				
Никитин, 10л, 29кг	13.08.98					1000	53
Рогачев, 3г, 18кг	13.08.98	Бензонал, 100	18.1	50	1.1		
Чулков Егор, 1г 2м, 10кг	20.08.98					300	63
Ходаковская О, 14л, 54кг	20.08.98					1200	66
Гришкова О, 12л, 36кг						1200	91
Автушко Д, 8л, 29кг	20.08.98					450	32
Петрова Л, 3.5г, 13кг	20.08.98			200	11.5		
Геворгян А, 4г, 25кг	27.08.98			300	5.6	75	
Марченков Н, 4г, 22кг	27.08.98					650	31
Панагута А, 1г, 10кг	27.08.98			50	8.0		
Шалеева, 3мес, 4кг	27.08.98					50	37
Иванова О, 12л, 31кг	27.08.98	100	8.3				
Панов, 5л, 21.5кг	17.09.98	50	8.1				
Гасанов, 1.5г, 14кг	17.09.98			150	5.0	750	74
Малеева, 4мес, 4кг	17.09.98			100	5.7	200	108
Угловская Р, 1.5г, 12.5кг	17.09.98					300	19
Лыжникова, 30л, 52кг	8.10.98	Бензонал, 200	18.4				
Автушко Д, 8л, 28кг	8.10.98					900	65
Гришкова, 12л, 28кг	8.10.98					1200	81
Пермякова, 14л, 58	8.10.98			600	10.3		
Логвинова О, 11л, 29кг	22.10.98	Суксилеп, 500	68				
Бояркина К, 14л, 58кг	22.10.98	Бензонал, 300	18.0				
Тараканова Н, 3г, 17кг	22.10.98			525	9.2	850	51
Просекин А, 16л, 68кг	22.10.98	100	11.5				
Кряжев, 4мес, 10кг	22.10.98			50	5.4		
Кароль Н, 12л, 50кг	29.10.98					900	
Долгов, 4мес, 6.2	12.11.98			100	5.5		

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Ескина Н,3г	12.11.98	Фенобарби- тал, бензонал	3.8				
Милехина Н,9л	12.11.98				8.5		
Захаров С,2г,14кг	12.11.98					250	13
Лисичко А,12л,39кг	26.11.98	Суксилеп, 250	14.3				
Белобородов Ж,13л,35кг	26.11.98	0.01(пост.отм ена)	3.8	150	2.6		
Жданова С,12л,43кг	26.11.98	Суксилеп, 750	26.0				
Кичигина К,14 л,48кг	26.11.98	100	11.8				
Тараканова Н,3г,17 кг	26.11.98			525	8.9	750	57
Корабельников,63кг	26.11.98			400	3.6		
Блинова И,4г,16кг	26.11.98					600	72
Ескина Н,3г,12кг	26.11.98	Фенобарби- тал,10, бензонал, 50	5.3				
Степанова О,14л,56кг	15.12.98	70	7.9	Дифенин, 70	0.5		
Кукуруса С,12л,45кг	15.12.98					1000	24
Семенова В,7л,20кг	15.12.98			200	5.3		
Храпов И,7л,22кг	15.12.98			200	9.7		
Каргаева Г,8л,26 кг	24.12.98	80	13.7				
Некрасов,9л,36 кг	24.12.98	Дифенин, 117	8.1				
Захаров С,2г,14кг	24.12.98					250	57
Ясенков Р, 4г,30кг	14.01.99					200	32
Никитина К,5л	14.01.99	60	6.7				
Гаврилова, 2мес,6кг	14.01.99			100	5.8		
Бердникова К, 8л	14.01.99					600	56
Геворгян,30кг	14.01.99					850	33
Ураров	14.01.99	100	11.6				
Григорьев, 8,3кг	21.01.99					100	21
Кряжев, 5 мес, 7,5кг	21.01.99					250	31
Дворянский, 10кг	21.01.99					350	33
Шутова, 12л,	21.01.99					1200	33
Кузнецова И,5л,17кг	28.01.99	70	23.6				
Дамдинжапов, 5л,24,5кг	28.01.99			200	7.8		
Ханхараева,1г,11кг	28.01.99	10	2.7				
Ерошенко, 1г8мес,13кг	28.01.99			100	2.5		
Барлуков, 10лет,35кг	28.01.99	100	6.2				
Хунхалова,3г	28.01.99	Бензонал, 50	9.5				
Коломенцев,10л	28.01.99	Бензонал, 150	14.5	Дифенин, 117	9.9		
Долгов, 8 мес,7 кг	4.02.99					100	17
Мушкудаев, 18кг	4.02.99	50	11.9				
Кузякин В,4г,18.5кг	4.02.99	50	19.1				
Вавилин,13л	4.02.99			600	8.0		
Автушко,13л,35кг	4.02.99					750	107
Ларина Л,16л,64кг	4.02.99	100	12.9				

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Ситников А, 3г8мес,19кг	11.02.99					450	77
Белоносова П,2.5г,11кг	11.02.99			150	1.0		
Копылова О,10л,30кг	11.02.99	100	14.8				
Гунденко Н,7мес, 7,35кг	11.02.99					150	23
Попова А, 5л,18кг	11.02.99	50	13.1	Дифенин, 150	19.1		
Кряжев, 6мес,7,55кг	11.02.99					600	43
Барлуков,10л,35	11.02.99	100	15.1				
Хулханова, 3г,15кг	25.02.99	Бензонал, 75	25.6				
Непомнящих,7л,21кг	25.02.99		16.2	Суксилеп, 250	31.2		
Мицкевич,1г,10.3кг	25.02.99					250	38
Черноземцева,3г,15кг	25.02.99					400	24
Дамдинжапов,5л, 24.5кг	25.02.99			300	8.6		
Тараканов,14л,50кг	25.02.99			400	7.0	500	47
Сапожников А,6л,18кг	4.03.99			100	4.3		
Квон В,6л,21.5кг	4.03.99			400	10.7		
Виссарионов В,3г,15кг	4.03.99			300	7.6		
Долгов С,9мес,7.2кг	4.03.99					200	70
Ларина Л,17л,64кг	4.03.99	100	11.0				
Ескина Н.3.5г	11.03.99		10.1				
Ласец С,3г,12кг	18.03.99	10	10.8				
Алешин И,6л,24кг	18.03.99	50	2.8				
Булхаткина М, 14л	25.03.99	100	15.2				
Унанян Р, 6л,22кг	25.03.99			100	3.0		
Бондарев А, 65 кг	1.04.99	100	7.1	Суксилеп, 750	53.1		
Толмачев, 11мес,11кг	1.04.99					300	56
Салабай Л,3г,13кг	1.04.99			100	4.1		
Полянская 9л	1.04.99			200	3.1		
Семеней О,9л,28кг	1.04.99	100	10.9	400	3.5		
Адолина,3г,13кг	8.04.99			150	3.4		
Черкашин,14л,38кг	8.04.99					900	58
Дронишникова К, 13л,38кг	15.04.99	Отменен с 14.04	3.1	400	10.7		
Гринчишина Г,8л,23кг	15.04.99			250	6.0		
Зимица К,6л,20кг	15.04.99	100	12.5				
Подымахина К,12л,63	15.04.99					600	31
Якутин А, 9л,24.5кг	15.04.99	Суксилеп, 500	95.4				
Подоляк С,13л,57,5кг	15.04.99	100	14.2				
Берестов С, 1.5мес,2.8кг	15.04.99			80	21.3		
Долгов, 11мес,7кг	15.04.99					350	51
Гончарова Л,9л	15.04.99	Суксилеп, 500	44.7				
Иваник Егор, 1г9мес,11кг	22.04.99	Ламиктал, 25	2.4				
Жукова,4.5г,19кг	29.04.99					500	11

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Стороженко, 5мес, 9кг	29.04.99					Ацидип рол, 450	12
Дедков, 7мес, 9кг	29.04.99	7	2.8				
Евлопова А, 13л, 47кг	6.05.99					Ацидип рол, 450	25
Евлопова М, 13л, 47кг	6.05.99					Ацидип рол, 450	22
Заболотский Л, 12л, 52кг	6.05.99	70	17.3	500	4.1		
Товкун И, 7л, 33кг	6.05.99			300	5.1		
Гришанина, 7л, 19кг	13.05.99					Ацидип рол, 600	65
Вяжев А, 1г1м, 10кг	13.05.99					600	93
Козловский 1г, 9.1кг	13.05.99					150	13
Просекин А, 14л	13.05.99	100	23.4	100	4.9		
Кузьменко, 34г, 50кг	13.05.99					600	20
Корсун, 14л, 62кг	20.05.99	100	10.3				
Шутова, 55кг	20.05.99	100	7.8				
Шкалик	27.05.99	50	6.4				
Кобелев	27.05.99	10	2.6				
Бобров А, 9л, 20кг	17.06.99	70	16.2				
Сапунихин, 16л, 69кг	17.06.99			400	5.5		
Карнаухов С, 13л, 38.5кг	17.06.99	200	23.9				
Гринчишина, 8л,	24.06.99			250	2.8		
Сушков, 4г8мес, 24кг	24.06.99			200	4.3		
Моисеева, 11л, 43кг	24.06.99	Бензонал, 50	3.9	Дифенин, 117	не об- наруж.		
Елизов К, 12л, 52кг	24.06.99	75	8.8	Дифенин, 117	4.2	Меза- пам, 10	0.15
Луговская, 14л, 53кг	24.06.99					900	91
Осипова Н, 11л, 48 кг	1.07.99			500	7.6		
Смирнов И, 6л, 21кг	8.07.99	отменен с 25.06.99	1.2			900	52
Васильев Р, 14л, 46 кг	8.07.99					600	48
Жмуров С, 12л, 25кг	8.07.99	отменен с 5.07.99	2.7	300	4.3		
Бояркина М, 9л, 27 кг	8.07.99			200	6.1		
Широконосов С, 14л, 48кг	8.07.99			300	5.4		
Мирончук А, 10л, 29кг	8.07.99	90	16.4				
Дворянский Н, 1г	15.07.99					Ацидип рол, 450	53
Квон В, 6л, 21кг	22.07.99			400	6.8		
Хулханова В, 3.5г, 17кг	22.07.99	Бензонал, 100	24.6				
Выгузов С, 10л, 30кг	22.07.99			400	10.0		
Кирхеснер, 14л, 60кг	22.07.99			800	9.6		
Шелковникова,	22.07.99			200	12		
Широконосов С, 14л, 48кг	23.07.99					800	39

Фамилия пациента	Дата отбора крови	Фенобарбитал		Карбамазепин		Депакин	
		Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот- ке, мкг/мл	Доза препарата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл	Доза препа- рата в сутки	Концент- рация в сыворот., мкг/мл
Федорова Л, 12л,41кг	23.07.99					600	2
Волкова Е, 8л,30кг	23.07.99			200		600	14
Радченко К, 10л,32кг	26.08.99	50	13.3			500	42
Гончарук В, 10л,38кг	2.09.99	100	9.4				
Карнаухов П, 10л,29кг	2.09.99	Бензонал, 150	10.3				
Степанов, 10л,32кг	2.09.99			300	4.2		
Ясенков Р, 5л,23кг	9.09.99					400	64
Яковенко И, 9л,34кг	17.09.99					600	48
Антонов С, 7л,22кг	17.09.99					700	67
Дяченко А, 10л,34кг	23.09.99			400	6.5		
Москвин А, 12л,37кг	23.09.99	Бензонал,200	16.7				
Гаврилов В, 5л,15.5кг	30.09.99			150	5.4		
Кислица С, 8л,30кг	30.09.99	80	13.7	400	9.3		
Кожевникова, 3г	30.09.99			150	2.0		
Омолоев, 9л,32кг	30.09.99			200	6.2		
Николаев И, 1мес,5.2кг	1.10.99			25	6.9		
Лысенко С, 5л,20 кг	14.10.99			100	4.5		
Толкачев, 1.5г,12.5кг	14.10.99					800	45
Лосев А, 2.3г,11.5кг	14.10.99	20	4.2				
Тумакова М, 15л,52кг	14.10.99			200	6.5		
Мочалов С, 11л,27кг	14.10.99	100	14.3				
Гончарова, 12.5л, 48.5 кг	21.10.99			500	6.8		
Козинцев В, 5л,20кг	21.10.99					300	22
Сутягина С, 8л,28кг	21.10.99					600	66
Лысенко, 5л,20кг	21.10.99			200	6.0		
Новикова Л, 52кг, 12л	21.10.99					800	16
Долгирева Ж, 6л,12кг	21.10.99					100	20
Гринчишина, 24кг	21.10.99			350	7.2		
Шелковникова, 5л,16кг	28.10.99			300	10.9		
Сутягина С, 8л,28кг	28.10.99					900	68
Кроль, 48кг	28.10.99					900	40
Гринчишина, 22кг	5.11.99			400	6.5		
Шамотов, 25кг	5.11.99	Бензонал,100	15,4				
Линичук, 53кг	5.11.99			400	2.9		
Мызникова, 11л,24кг	13.11.99	70	9.8				
Козинцев, 5л,20кг	13.11.99					450	39
Долдохов Д, 2.3г, 11.4кг	20.11.99			200	10.4		
Коншиков С, 4г,18.5	20.11.99	50	5.0	200	6.2		
Шахов Ж, 14л, 35кг	20.11.99	100	15.4				
Антонов С, 7л,22.5кг	25.11.99					900	36
Семеней О, 10л,34кг	25.11.99	80	11.9	400	4.4		
Мазур В, 12л,27кг	25.11.99	60	12.6				
Балихаев П, 11л,30кг	25.11.99	100	10.2				