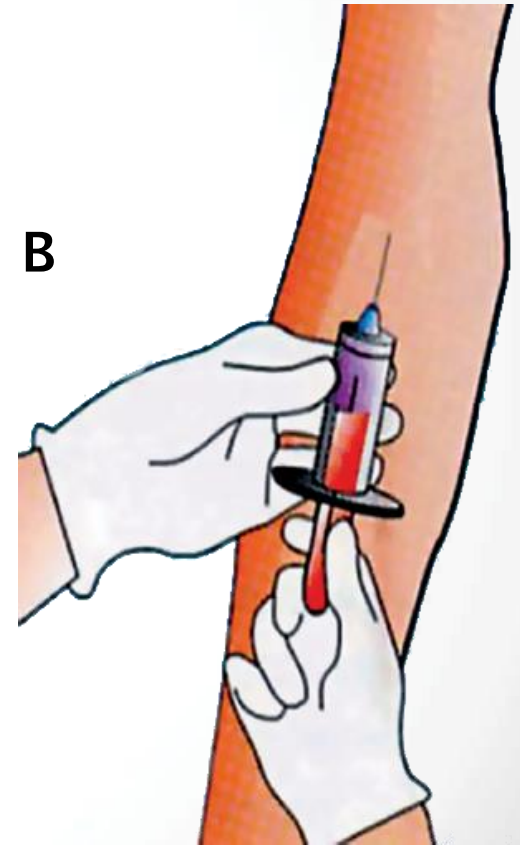


# Терапевтичний лікарський моніторинг як інструмент підвищення безпеки та ефективності лікування

Ковальова Катерина  
ТОВ «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ»  
Україна, м.Рубіжне

# Що таке ТЛМ?

Терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) – це кількісна оцінка і інтерпретація концентрації лікарського засобу в крові для оптимізації фармакотерапії. Він розглядає індивідуальну варіабельність фармакокінетики і, отже, дозволяє персоналізувати фармакотерапію.



# Клінічні області, в яких ТЛМ є загальноприйнятою практикою

- ✓ Психіатрія / неврологія
- ✓ Трансплантологія
- ✓ Кардіологія (антиаритмічні препарати)
- ✓ Інфекційні захворювання
- ✓ Онкологія

# Документи, які регламентують проведення ТЛМ

- Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. 1998.
- Standards of laboratory practice: antiepileptic drug monitoring. 1998.
- Standards of laboratory practice: analgesic drug monitoring. 1998.
- The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. 2004.
- Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. 2008.
- Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015).
- Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.
- Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update.

# Документи, які регламентують проведення ТЛМ в Україні

Наказ МОЗ України № 647 від 30.07.2010

«Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності "Гематологія"»

## КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ХВОРИМ НА ГОСТРУ ЛІМФОЇДНУ ЛЕЙКЕМІЮ

Введення кальцію фолінату (починається через 42 години від початку введення метотрексату):

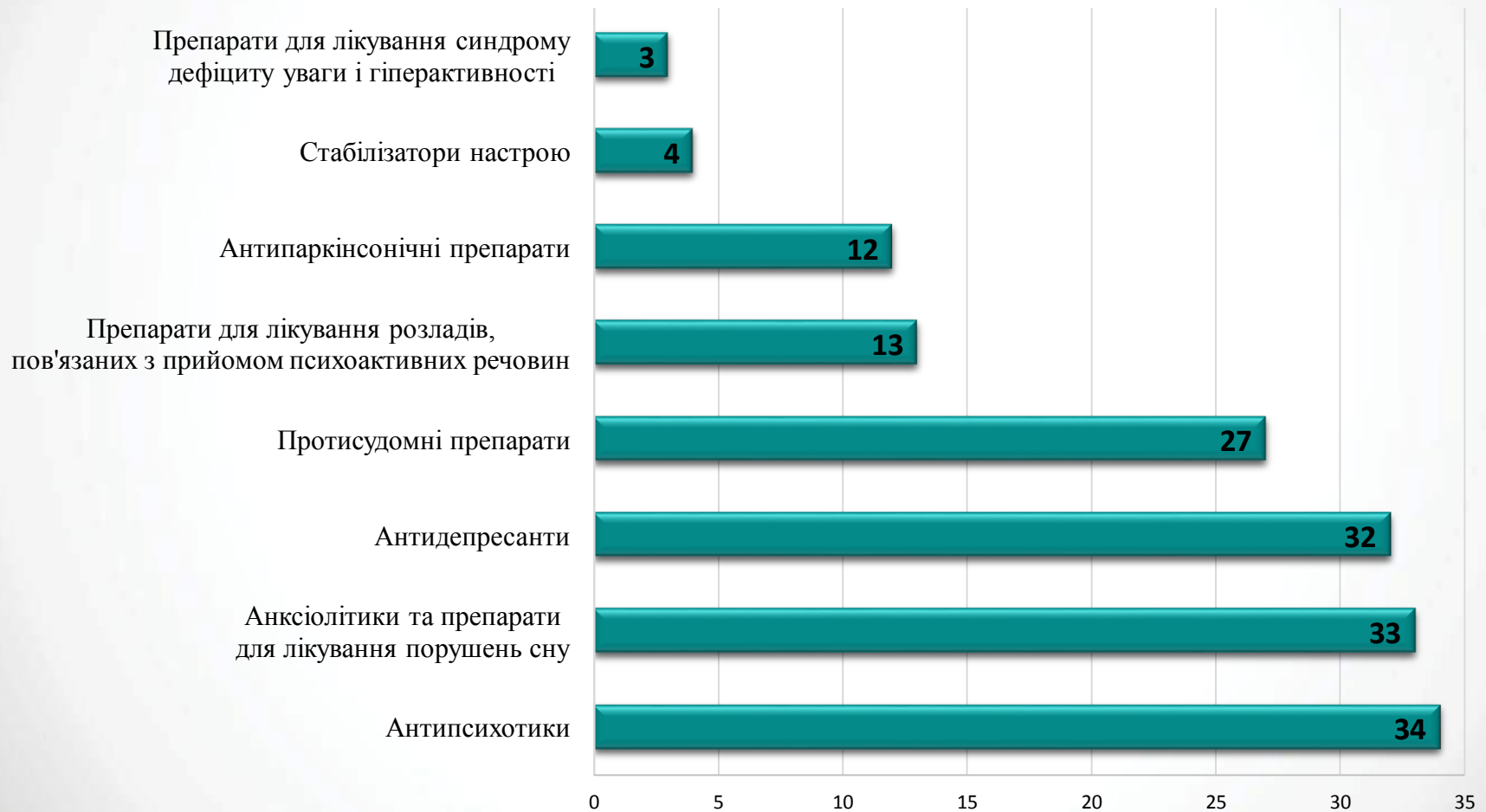
30 мг/м<sup>2</sup> в/в через 42 години від початку введення метотрексату,

15 мг/м<sup>2</sup> в/в через 48 годин від початку введення метотрексату,

15 мг/м<sup>2</sup> в/в через 54 години від початку введення метотрексату.

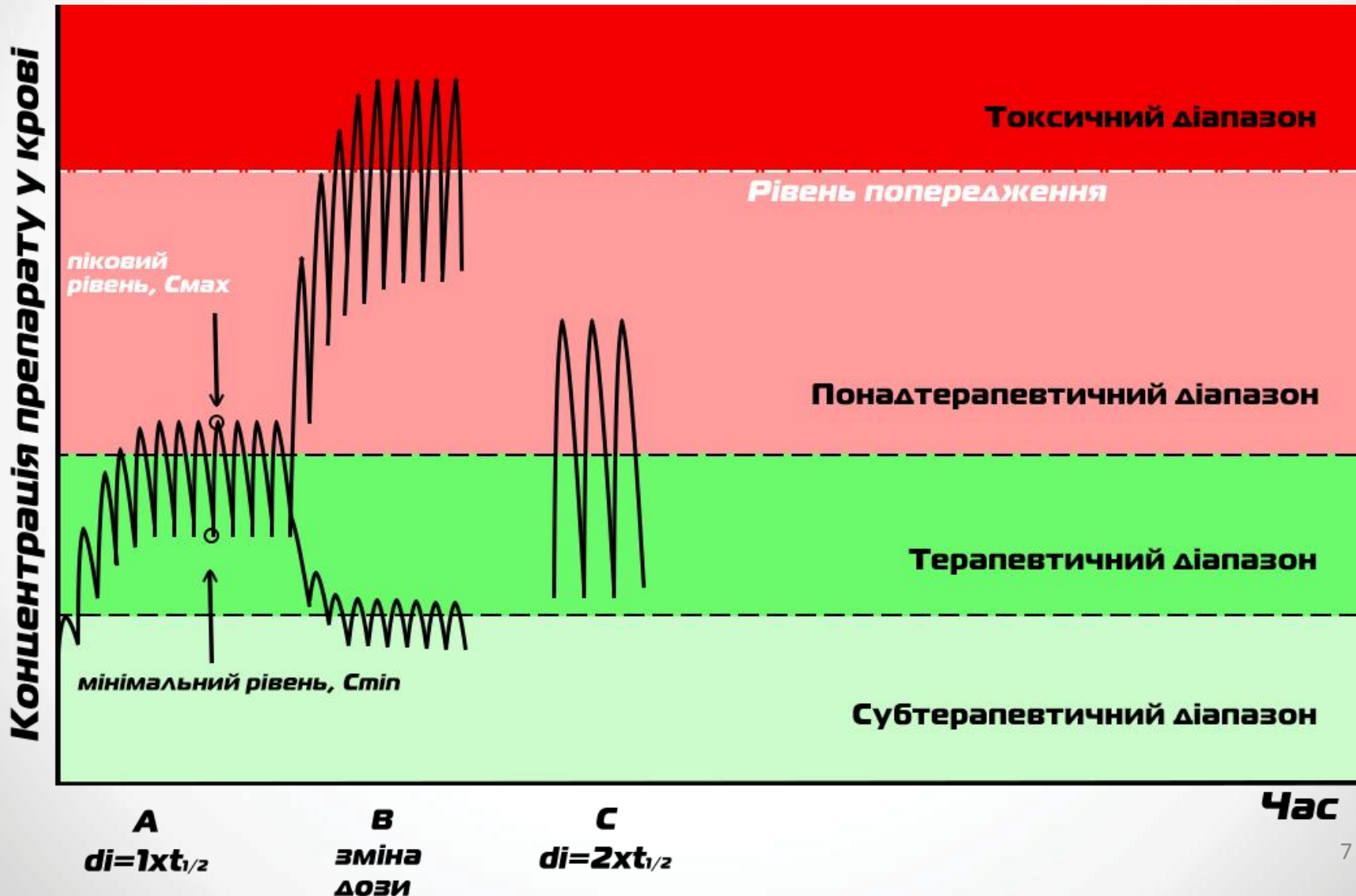
Примітки: якщо через 42 години рівень метотрексату у сироватці > 0,5 μМ, то доза кальцію фолінату становить 50 мг/м<sup>2</sup> в/в кожні 6 годин; якщо через 66 годин рівень метотрексату у сироватці > 0,1 μМ, то доза кальцію фолінату - 30 мг/м<sup>2</sup> в/в кожні 6 годин.

# ТЛМ в нейропсихофармакології



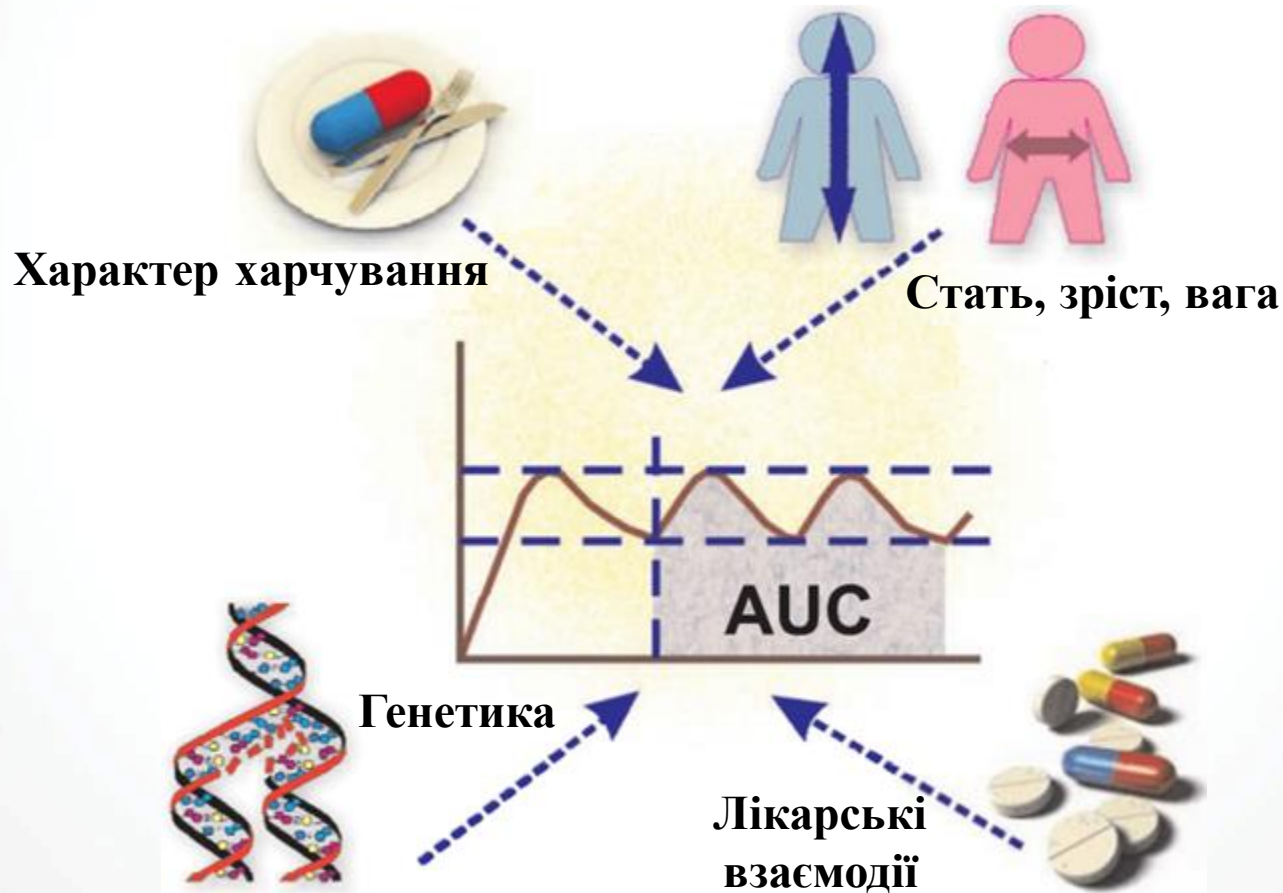
*Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.*

# Залежність фармакокінетики від дози



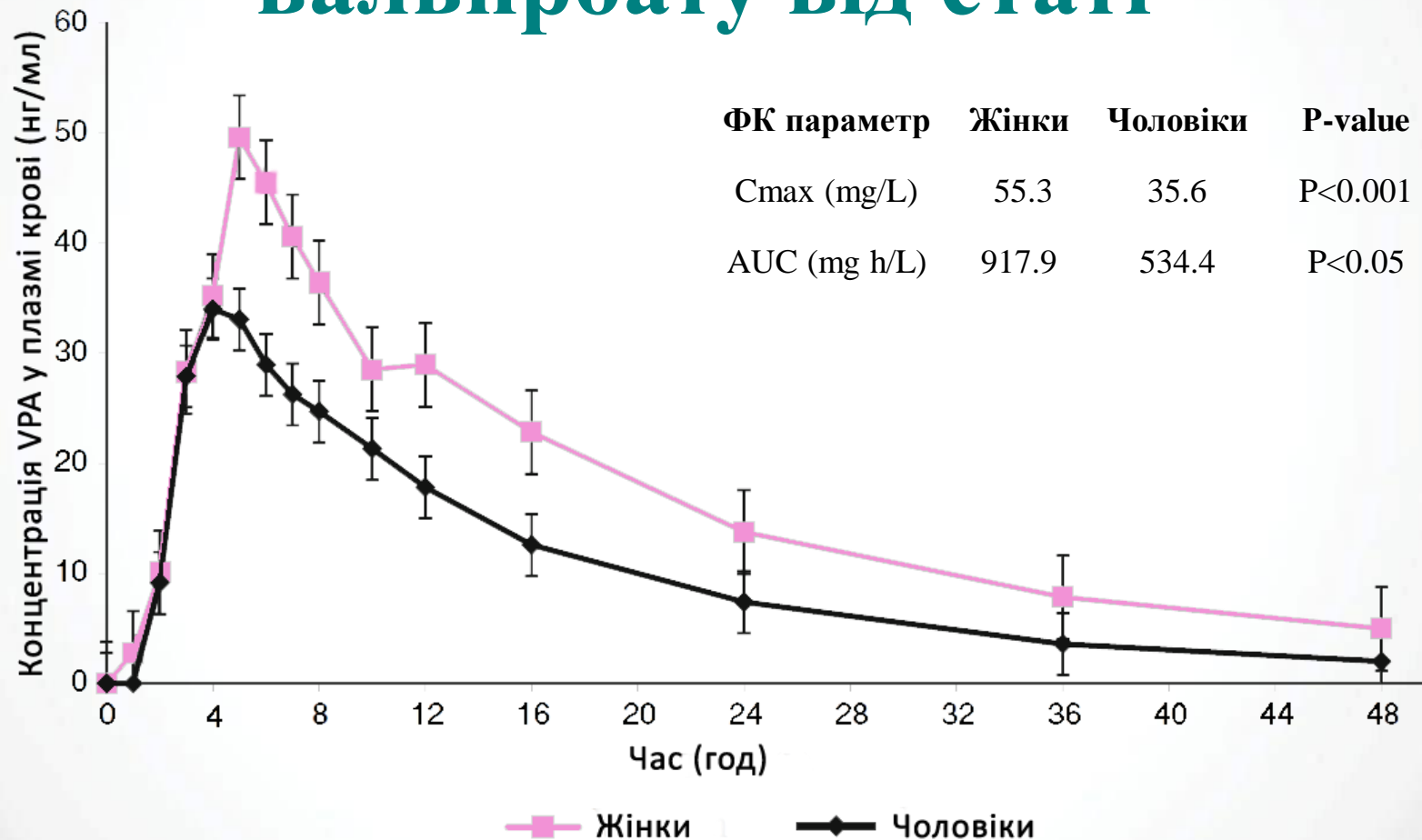


# Залежність фармакокінетики від інших факторів





# Залежність фармакокінетики вальпроату від статі

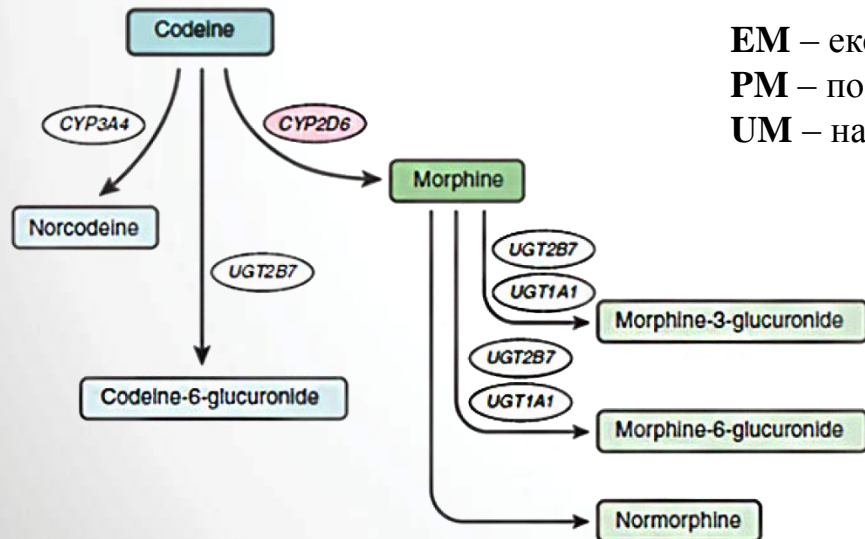


Manuel Ibarra, Marta Va'zquez, Pietro Fagiolino, Hartmut Derendorf Sex related differences on valproic acid pharmacokinetics after oral single dose. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* New York 2013.

# Залежність фармакокінетики кодеїну від інтенсивності метаболізму

Метаболізується печінковим ферментом **CYP2D6** до морфіну і норкодеїну та інших метаболітів. Пацієнти, що є гетерозиготними по алелі CYP2D6\*2A класифікуються як пацієнти з надшвидким метаболізмом кодеїну, у яких швидкість метаболізму кодеїну до морфіну є підвищеною, що може спричинити симптоми отруєння опіоїдами.

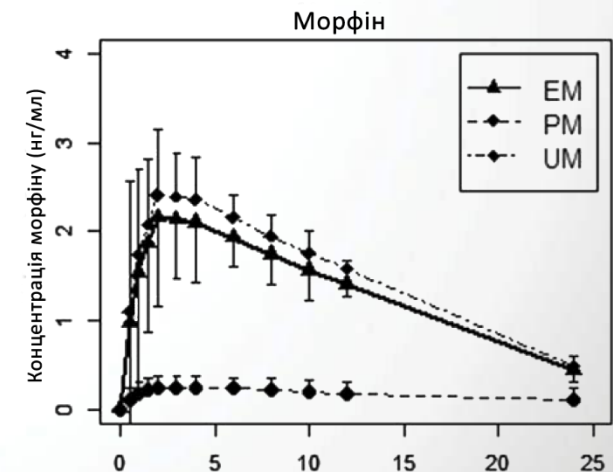
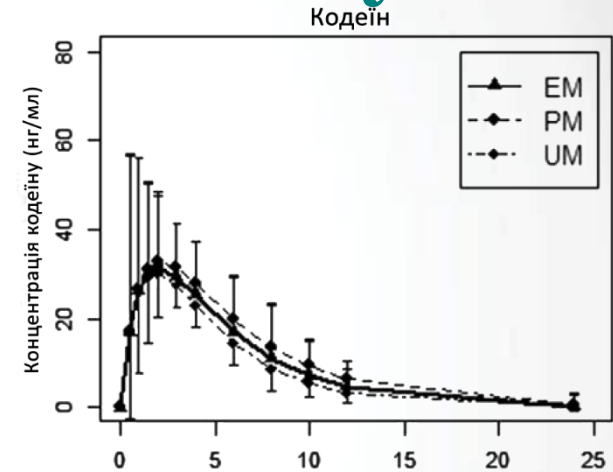
Надшвидкий метаболізм CYP2D6 підвищує ризик розвитку симптомів отруєння опіоїдами навіть при застосуванні препарату в дозах, що зазвичай рекомендуються.



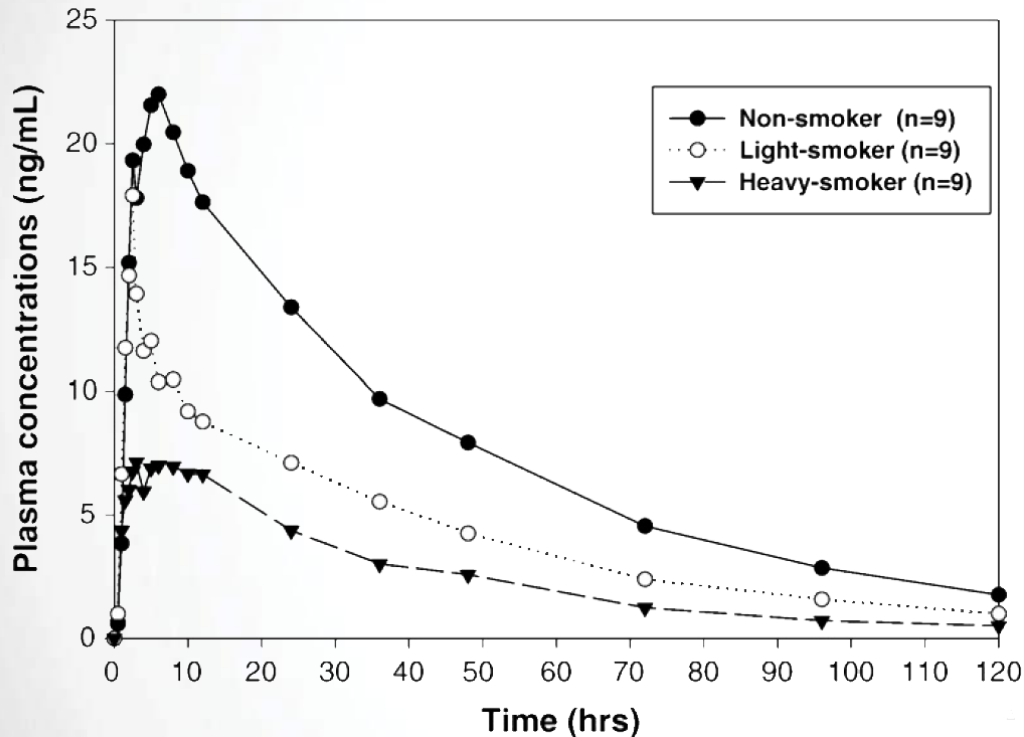
**EM** – екстенсивний метаболізм.

**PM** – повільний метаболізм.

**UM** – надшвидкий метаболізм.



# Вплив тютюну на фармакокінетику оланзапіну



**Оланзапін** – антипсихотичний препарат, який застосовується для лікування шизофренії та біполярного афективного розладу. Має широкий спектр психофармакологічної дії і має антидепресивний ефект. Метаболізуючий ізофермент – **CYP1A2**.

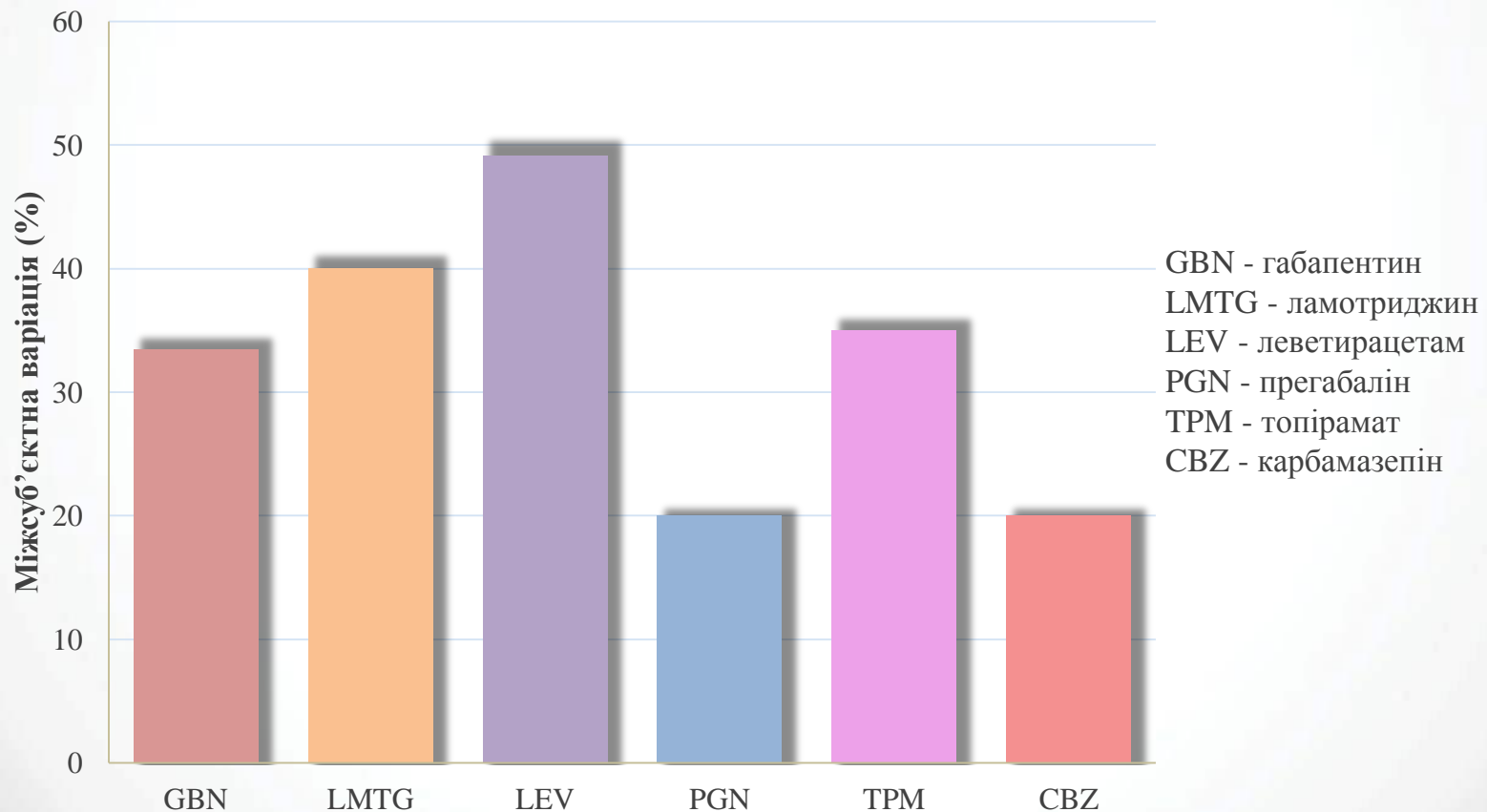
**Нікотин** – індуктор **CYP1A2**.

**Non-smoker** – пацієнти, які ніколи не курили.  
**Light-smoker** – пацієнти, які викурювали 4 або менше сигарет на день протягом минулого року.  
**Heavy-smoker** – пацієнти, які викурювали 5 і більше сигарет на день.

ФК параметр	Non-smoker	Light-smoker	Heavy-smoker
C <sub>max</sub> (ng/ml)	26.7 ± 13.7	19.7 ± 7.4	9.3 ± 4.3
AUC (ng h/L)	1026.0 ± 489.7	568.2 ± 141.8	335.8 ± 184.4

Tzu-Hua Wu., Chih-Chiang Chiu. Pharmacokinetics of olanzapine in Chinese male schizophrenic patients with various smoking behaviors. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32 (2008) 1889–1893.

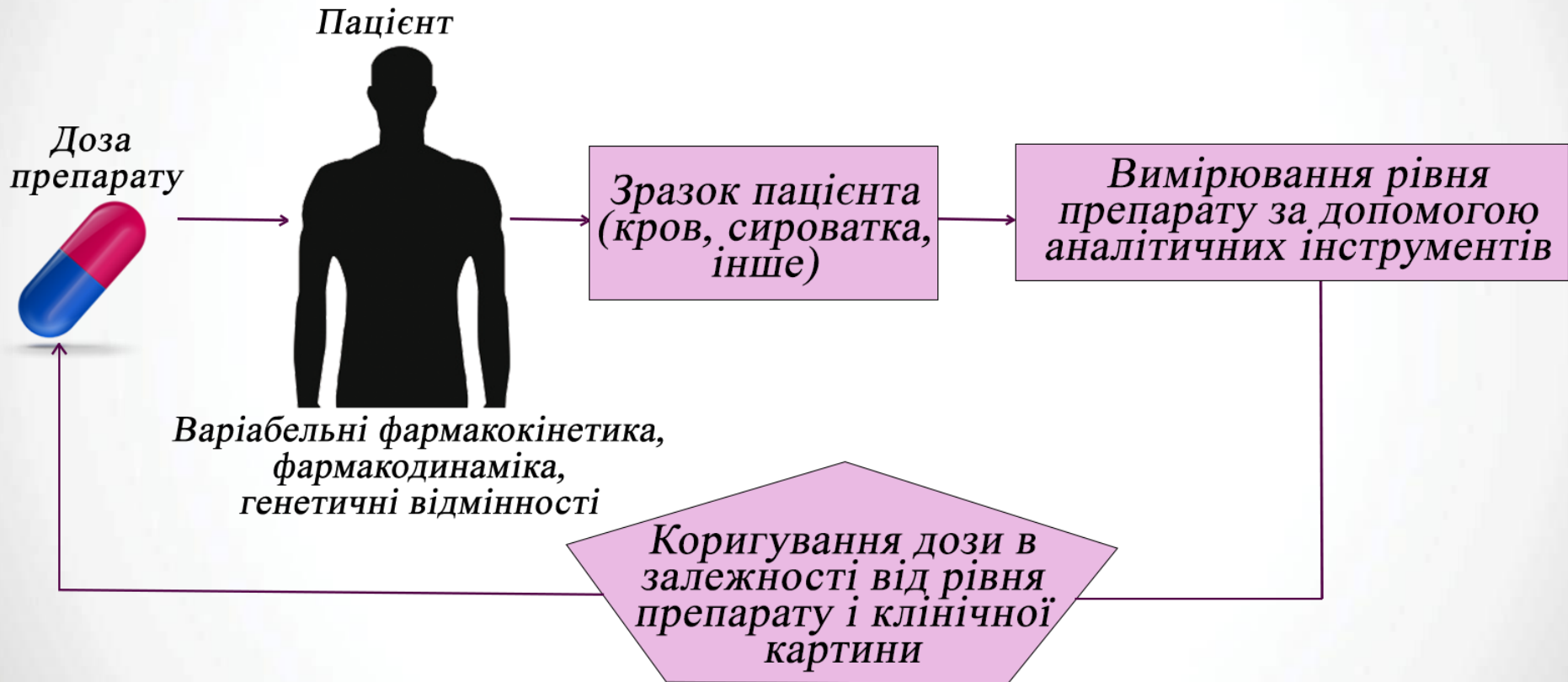
# Варіабельність фармакокінетики протиепілептичних препаратів



# Роль ТЛМ в веденні пацієнта



# Алгоритм використання ТЛМ



# ТЛМ рекомендований у випадках:

- препарат має вузький терапевтичний індекс
- підозра на токсичність, визвану лікарським засобом і / або метаболітом/ами
- неоптимальна відповідь на ліки
- потенційні лікарські взаємодії
- після початку або зміни режиму прийому ліків
- після передозування або отруєння
- при відсутності фізіологічних кінцевих точок або біомаркерів для визначення дозування
- при необхідності в контролі за дотриманням режиму прийому ліків



# Результати ТЛМ та їх інтерпретація

## Концентрація нижча за очікувану

Недотримання режиму прийому лікарського засобу

Помилка при виборі дози

Зниження біодоступності за рахунок інших лікарських засобів або захворювань

Підвищений кліренс за рахунок індукції ферментів іншим препаратом або дієтичною добавкою

## Концентрація вища за очікувану

Помилка при виборі дози

Підвищена біодоступність

Знижений нирковий кліренс

Інгібування метаболізуючого ферменту

Порушена функція печінки

## Концентрація адекватна, але терапевтичний ефект відсутній

Толерантність (порушення чутливості рецепторів)

Лікарські взаємодії

Фізіологічні зміни

# Методи визначення концентрації

## Імуноаналізи:

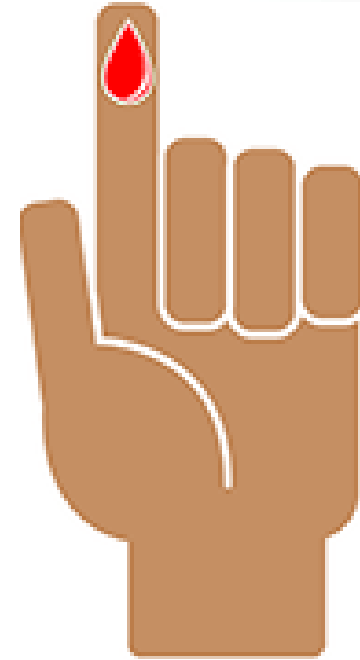
- + не вимагають будь-якої попередньої обробки,
- + повністю автоматизовані,
- схильні до втручань,
- не володіють достатньою чутливістю і специфічністю,
- можливо виконати визначення лише однієї молекули за один раз,
- дорогі комплекти (первинна вартість)

## LC-MS/MS:

- + підвищена чутливість, специфічність і точність,
- + мультиплексність,
- + витрати на реактиви значно нижче, ніж для імуноаналізу,
- висока міжлабораторна варіабельність,
- висока вартість,
- потреба у висококваліфікованому персоналі

# Альтернативні матриці для ТЛМ

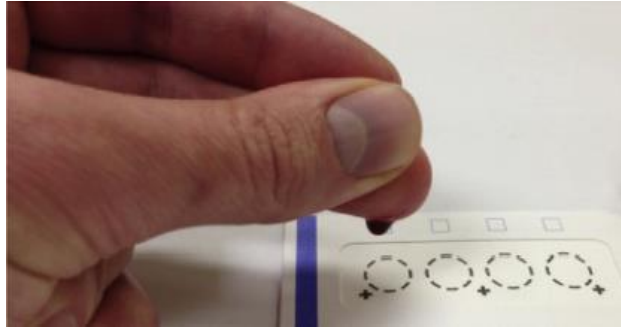
- сухі плями крові (DBS),
- сухі плями плазми (DPS),
- сухі плями інших матриць (DMS),
- ротова рідина (OF),
- інтерстиціальна рідина (ISF),
- волосся,
- слюзи,
- повітря, що видихається,
- піт,
- носовий слиз.



**DBS – оптимальна  
альтернативна матриця для  
виконання ТЛМ**

# Переваги DBS

- невелика кількість крові,
- можливість виконати вібдір самостійно (домашній моніторинг),

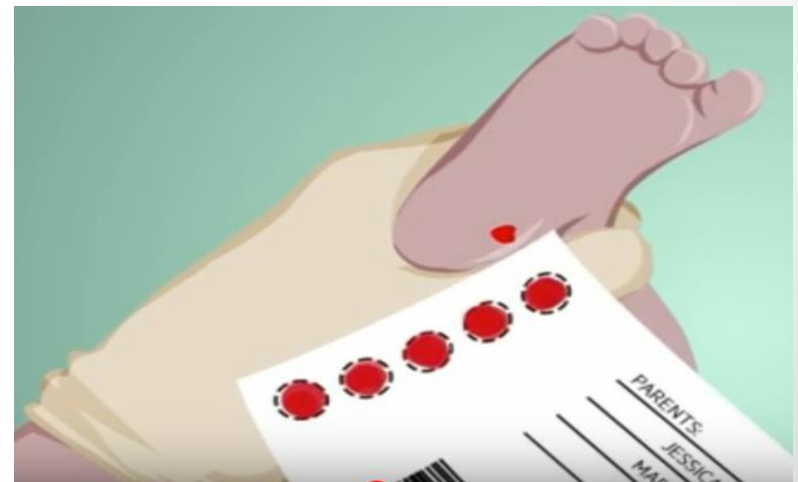
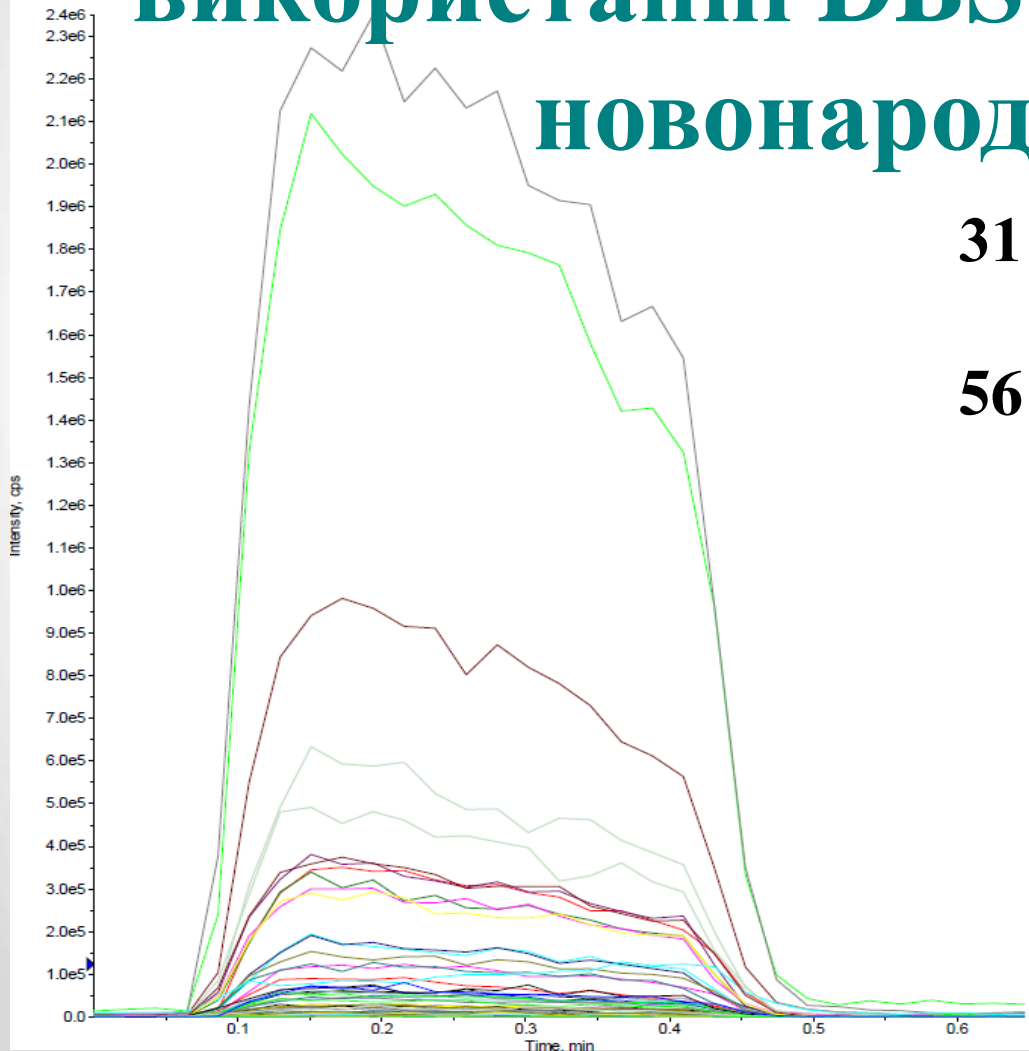


- відправка зразків в лабораторію поштою,
  - зразки залишаються стабільними в умовах навколишнього середовища
- 
- можливість мінімізації кількості крові в клінічних дослідженнях
- Приклад в БЕ:*
- Плазма: 4 періоди по 20 зразків по 9 мл крові = **720 мл крові** → гарантовано анемія, а також складнощі, пов'язані з довготривалою постановкою катетера
- DBS: 4 періоди по 20 зразків по 30 мкл крові = **2.4 мл крові** → підвищена безпека та зручність для добровольця

# Досвід «КДЦ «ФАРМБІОТЕСТ» у використанні DBS для скринінгу новонароджених

**31 захворювання**

**56 аналітів**



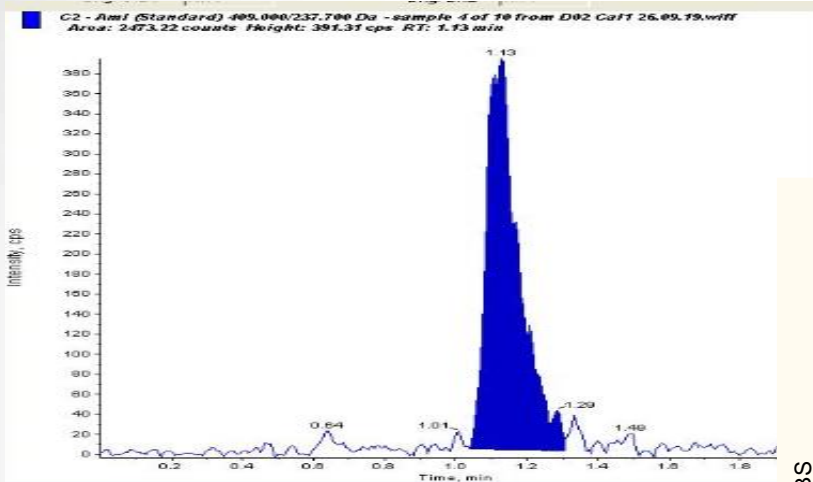
# Обладнання лабораторії ТЛМ



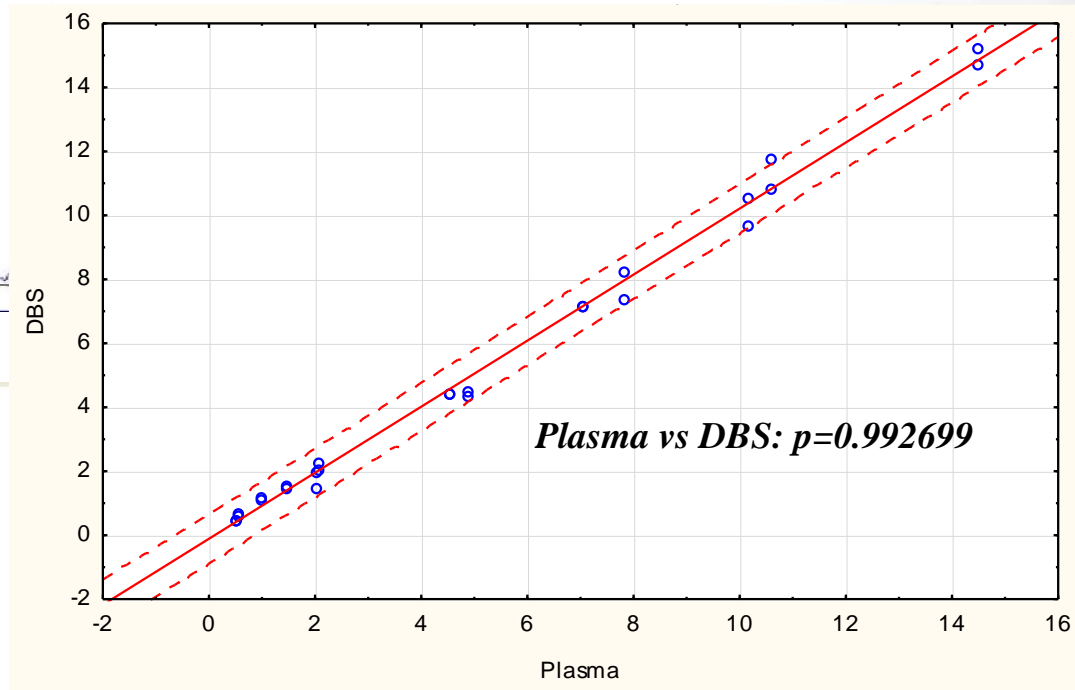
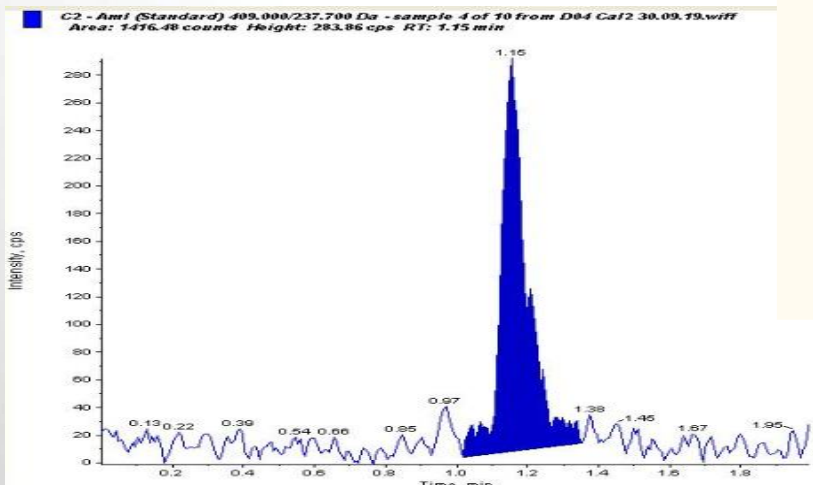


# Визначення аналіту в плазмі та DBS

Зразок плазми з концентрацією 0.5 нг/мл



Зразок DBS з концентрацією 0.5 нг/мл





**ТЛМ на основі DBS – це  
універсальний інструмент ведення  
пацієнтів в персоналізованій  
медицині.**