

АО «Медицинский Университет Астана»

Кафедра клинической фармакологии

# СРС

## Терапевтический мониторинг лекарственных средств



Подготовила: Балташева Н.Т.  
Группа: 608

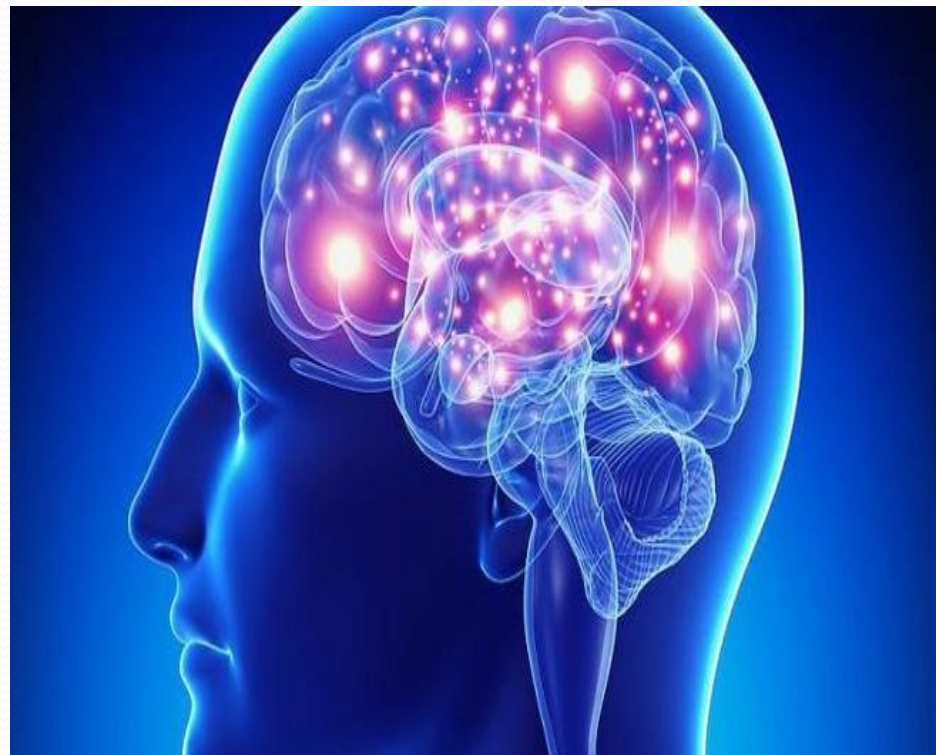
# Что это такое?

- **Терапевтический лекарственный мониторинг - контроль над концентрацией ЛС в плазме крови с целью подбора индивидуального режима дозирования препарата.**



# С чего всё начиналось

- Первые сообщения об успешном применении ТЛМ у больных эпилепсией возникли ещё в начале 70-х годов. Исследователи назначали, по их мнению, адекватную дозу препарата, однако обнаруживали большие индивидуальные вариации концентрации ЛС в крови. В работе предположили взаимосвязь данного феномена с особенностями абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации препарата у разных пациентов.



# Потребность в ТЛМ возникает в ситуациях, когда:

- • ЛС обладает узкой терапевтической широтой;
- • невозможно достичь терапевтического эффекта, используя известные схемы дозирования препарата;
- • эффективность и безопасность препарата сложно оценить клиническими методами;
- • содержание ЛС в крови достоверно коррелирует с эффектами препарата или способствует риску возникновения нежелательных лекарственных реакций;
- • под влиянием индивидуальных особенностей пациента или патологии изменена фармакокинетика ЛС, снижена эффективность лечения или повышен риск нежелательных лекарственных реакций;
- • препарат назначают длительный период времени.



**Рисунок 1.** Схематическое изображение основных показаний к применению терапевтического лекарственного мониторинга.

Группа	Препараты	Заболевания
Сердечно-сосудистые	Дигоксин, хинидин, новокаинамид	Хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца
Антибактериальные	Гентамицин, амикацин, тобрамицин, ванкомицин, хлорамфеникол	Тяжёлая инфекционная патология, вызванная резистентными штаммами
Антиэпилептические	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Эпилепсия
Бронхолитики	Теофиллин	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
Иммуносупрессанты	Циклоспорин, азатиоприн, микофеноловая кислота, метотрексат	Состояния после трансплантации, коллагенозы, онкологическая патология
Антипсихотические	Амитриптилин, литиум*, вальпроевая кислота	—
Ингибиторы протеаз	Индинавир, ритонавир	ВИЧ-инфекция* (СПИД)**

# Схема процесса ТТМ: пять шагов

1-й шаг: запрос от клинициста на анализ концентрации лекарственного средства.



2-й шаг: забор крови.



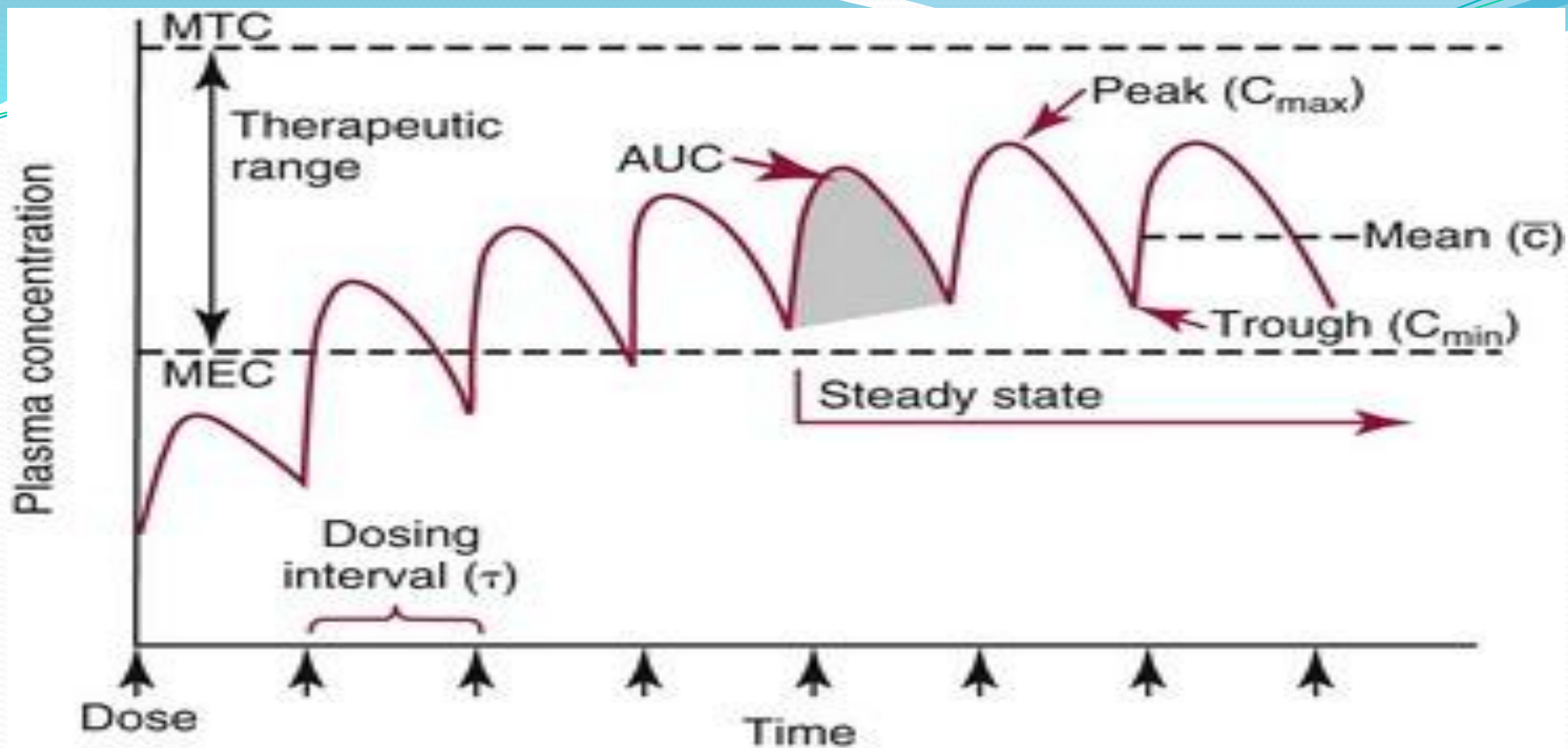
3-й шаг: количественный анализ концентрации лекарственного средства в лаборатории



4-й шаг: интерпретация полученных результатов



5-й шаг: оптимизация лечения на основе информации о текущем состоянии пациента и полученных концентрационных значениях



кровь должна быть собрана в состоянии стационарной фармакокинетики (пять периодов полувыведения после коррекции дозировки), натощак, до приема препарата, во время максимального снижения его стационарной концентрации в крови.



# Методы количественного анализа лекарственных веществ, применяемые в ТЛМ

Несмотря на то что существует большое число методов определения концентраций лекарственных веществ в биологических жидкостях, в терапевтическом лекарственном мониторинге применяются только два основных подхода:

- иммунологические (иммуноферментные)
- хроматографические методы анализа.

Иммуноферментные методы показали свою высокую эффективность для рутинных анализов наиболее известных противоэпилептических средств. Однако они имеют ряд ограничений. Прежде всего, иммуноферментные методы привязывают аналитика к определенному производителю тестовых наборов. Кроме того, недостатком этого подхода является то, что иммуноферментные методы разработаны для очень узкой линейки лекарственных препаратов. Также эти методы могут давать большие погрешности в измерениях, в случае перекрестной аффинности антител по отношению к метаболиту препарата (иммунологический тест показывает большее значение по сравнению с реальным уровнем препарата). Совокупность этих ограничений делает невозможным применение иммунологических подходов для научно-исследовательских задач, оставляя их в арсенале коммерческих тестовых лабораторий



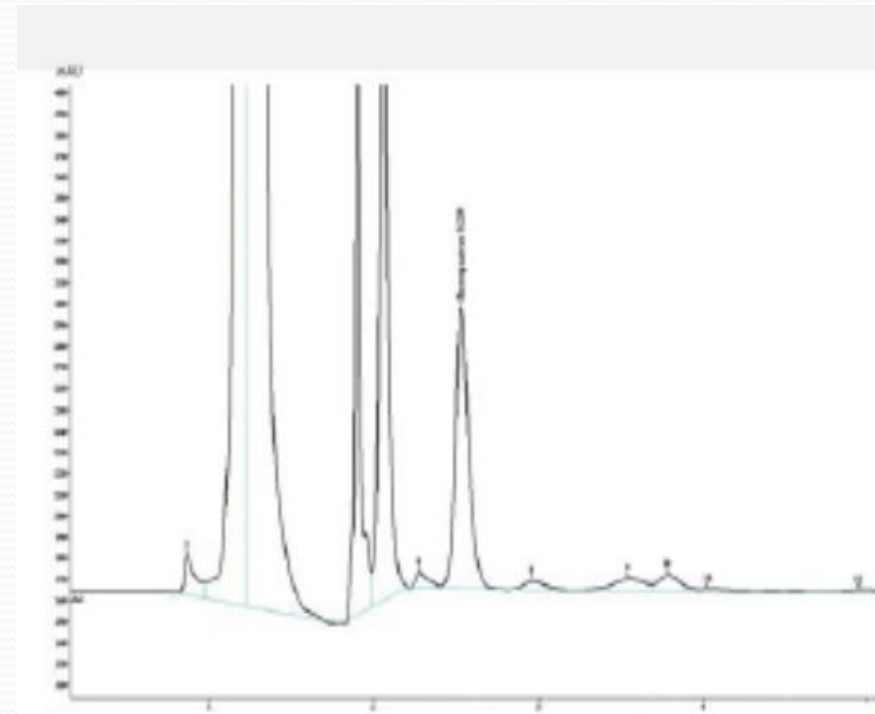
Все хроматографические методы основаны на принципе разделения сложных смесей химических веществ на различных сорбентах (неподвижных фазах), относительно которых вещество движется в потоке носителя - подвижной фазы.



**Рисунок 2.** Типичное рабочее место в хроматографической лаборатории, оборудованной для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

# жидкостная хроматография в ТЛМ.

- Количественное определение препарата в данном методе производится по интенсивности поглощения вещества на определенной длине волны в УФ-спектре. Несмотря на это, метод имеет ряд ограничений. Так, известно, что многие вещества демонстрируют неудовлетворительный уровень светопоглощения в УФ-диапазоне. Кроме того, коэффициент светопоглощения в УФ-спектре сильно зависит от рН раствора. Необходимо отметить влияние сопутствующих биологических веществ, которые также могут поглощать ультрафиолет и хроматографически интерферировать с анализируемыми лекарственными веществами, затрудняя количественный, а иногда и качественный анализ. В этой связи приходится разрабатывать сложные методы пробоподготовки для того, чтобы успешнее очистить и изолировать анализируемый препарат.



**Рисунок 3.** Хроматограмма леветирацетама. Образец плазмы крови пациента с концентрацией леветирацетама в плазме крови 34,3 мкг/мл. По оси абсцисс – время (t) в минутах, по оси ординат – светопоглощение в единицах оптической плотности \* 10<sup>-3</sup> (milli Absorbance Unit, mAU).

# Газовая хроматография в

## ТЛМ

- Данный метод имеет ряд существенных ограничений. Так, вещества, определяемые на газовом хроматографе должны сочетать ряд качеств, таких как термостабильность, отсутствие полярных группировок в молекуле, относительная летучесть. Кроме того, газовая хроматография очень чувствительна к биологическим загрязняющим веществам. Такие биологические матрицы, как плазма и сыворотка крови, содержат ряд примесей (насыщенные липиды, стерины, жирные кислоты), которые оказывают негативное воздействие на продолжительность жизни расходных материалов для газовой хроматографии (прежде всего капиллярных колонок). Для преодоления перечисленных ограничений используется метод дериватизации - анализируемое вещество подвергается химическим превращениям, реагируя с известным дериватирующим агентом, в результате чего оно приобретает новые свойства, необходимые для его хроматографирования (летучесть, неполярность, термостабильность). В настоящее время газовая хроматография в терапевтическом лекарственном мониторинге применяется довольно редко и избирательно. Наиболее часто газовую хроматографию применяют для определения лекарственных веществ в моче, которая лишена всех недостатков, присущих плазме крови и сыворотке.

# Жидкостная хромато-масс-спектрометрия (ВЭЖХ-МС).

- Ее появление стало возможным благодаря изобретению способа ионизации, называемого методом электроспрея - щадящего метода ионизации, когда вещества, поступающие с хроматографа, в растворе превращаются в аэрозоль, в котором вещества, находящиеся в микрокаплях подкисленного раствора, протонируются под действием электрического поля высокого напряжения.



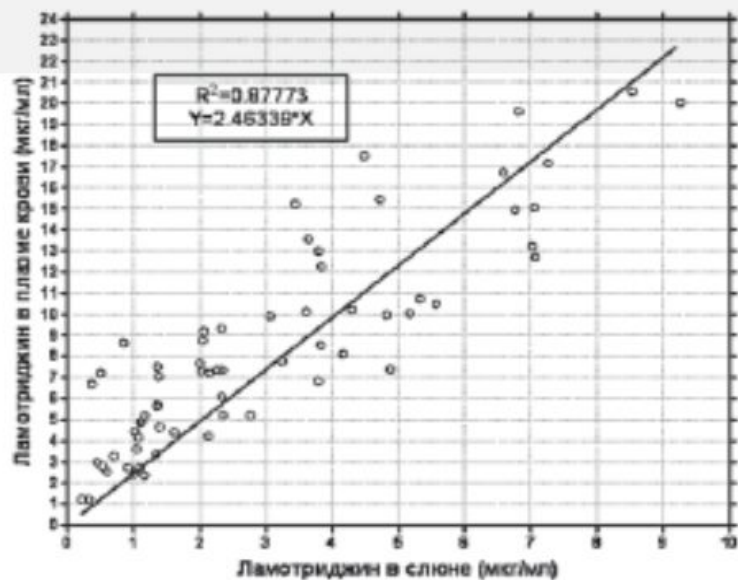
# Преимущества

- Универсальность - метод ВЭЖХ-МС позволяет работать с веществами, относящимися к различным химическим группам. Метод дает возможность определения липофильных и гидрофильных, полярных и неполярных, летучих и нелетучих, низкомолекулярных и высокомолекулярных веществ. Это позволяет определять в одной пробе одновременно сразу несколько веществ, в т.ч. веществ разной природы.
- Селективность - вещество определяется по двум характеристическим параметрам: времени удерживания и индивидуальному «ионному портрету» вещества;
- Высокая чувствительность - метод ВЭЖХ-МС позволяет определять количества вещества на несколько порядков меньшие, чем классические хроматографические методы, вплоть до аттограмм;
- Минимизация влияний биологической матрицы: коэкстрактивные вещества фактически игнорируются хроматомасс-спектрометром и не мешают определению целевых лекарственных веществ, в то время как в прочих хроматографических методах приходится прибегать к сложным и времязатратным методам пробоподготовки.

- Определение концентраций лекарственных веществ в слюне для контроля безопасности и эффективности противэпилептических средств является актуальной альтернативой определению концентрации лекарственного средства в сыворотке и плазме крови.

- Для измерения свободной фракции лекарственных препаратов применяется метод равновесного диализа - плазма крови уравнивается с изотоническим буферным раствором, отделенным полупроницаемой мембраной, пропускающей низкомолекулярные соединения и не пропускающей высокомолекулярные биополимеры (белки, липиды, полисахариды).

2



**Рисунок 6.** Графическое изображение линейной регрессии, отражающей степень корреляции концентраций ламотриджина в слюне и в плазме крови.



**Рисунок 7.** Современное лабораторное оснащение, применяемое для изучения параметров связывания лекарственного препарата с белками плазмы крови.



# Компоненты индивидуального подбора фармакотерапии

