

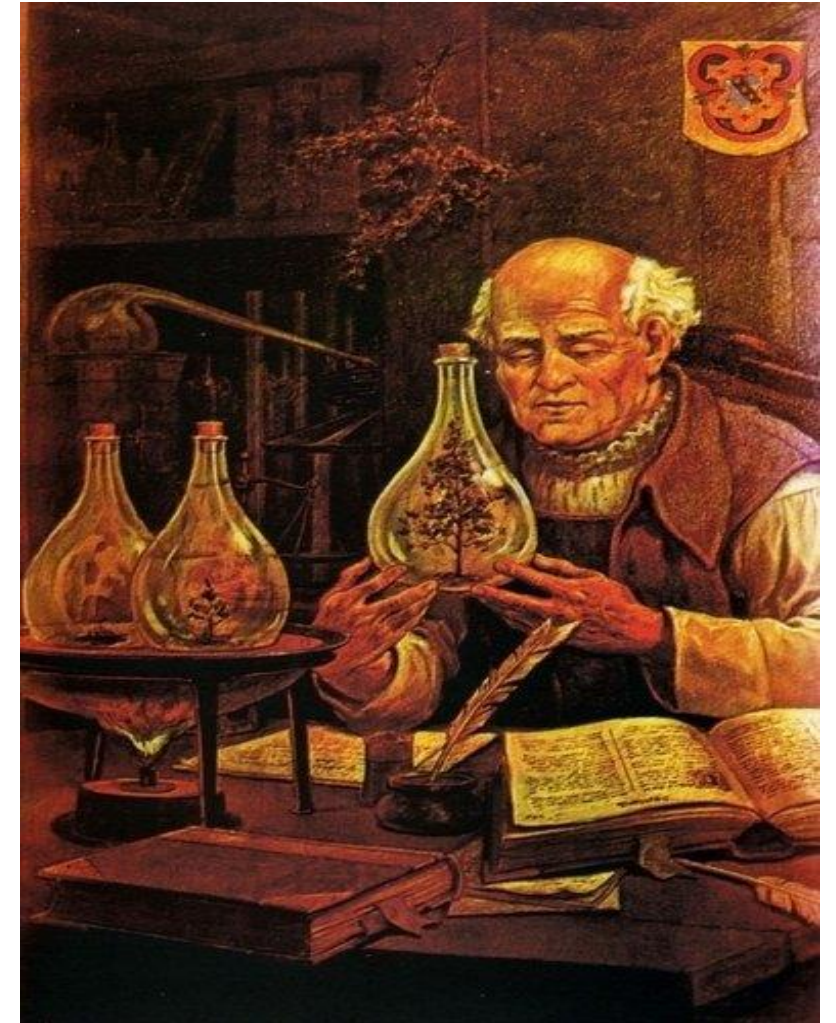
Терапевтический лекарственный мониторинг- взгляд со стороны лаборатории



*Мухаметова Н.А.
г.Астана, 2018 год*

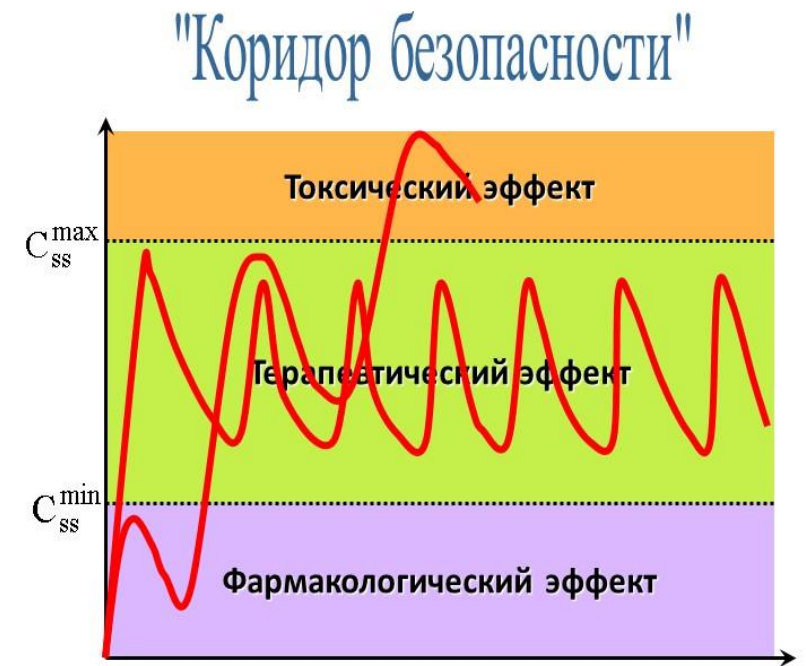
**«Все есть яд и все лекарство, разница лишь в дозе»
(Парацельс - врач и философ эпохи Возрождения)**

**Терапевтический
лекарственный мониторинг-
определение концентрации
лекарственного вещества и его
метаболитов в биологических
жидкостях организма с целью
контроля за проводимой
лекарственной терапией**

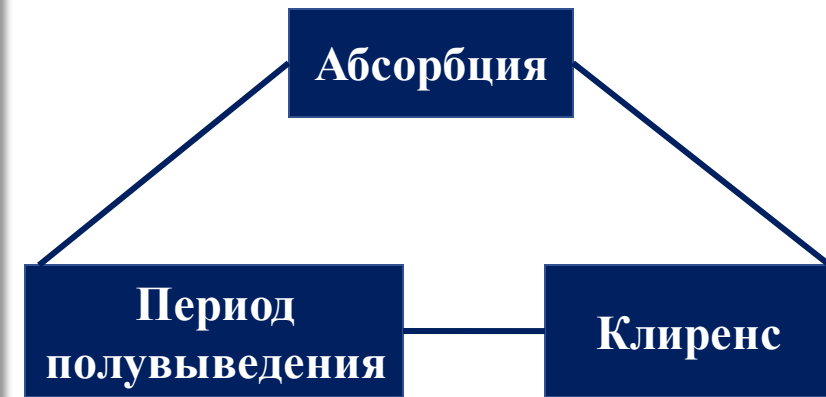


«Терапевтический коридор» рекомендуемый диапазон концентраций

- ✓ Диапазон концентраций лекарственного вещества в пределах которого реализуется положительный фармакологический эффект
- ✓ При концентрациях ниже границ «терапевтического коридора» вещество не оказывает положительного клинического эффекта, превышение границы приводит к токсическому эффекту



Что влияет на эффективность лекарственных средств?



Показания к ТЛМ



✓ Тяжелое состояние больного-терапевтический эффект может быть достигнут только за счет максимальных доз препарата-сужение «терапевтического коридора» (цитостатические препараты, антибиотики, сердечные гликозиды)

✓ Купирование острых состояний с переходом к длительной поддерживающей терапии (сердечные гликозиды, гормоны, антиконвульсанты)

✓ Применение препаратов, передозировка которых может сопровождаться угнетением жизненно важных центров - сосудодвигательного, дыхательного (средства для наркоза)

✓ При необходимости длительного приема препаратов на фоне тяжелых органических заболеваний (антиангинальные, противоэпилептические, противопаркинсонические и другие)

Показания к ТЛМ



- ✓ Выяснение причин недостаточной эффективности фармакотерапии
- ✓ Предотвращение или подтверждение токсических эффектов
- ✓ При политерапии для оценки влияния лекарственных препаратов
- ✓ Переход от оригинального препарата к генерику
- ✓ При нелинейной кинетике препарата (отсутствие прямой взаимосвязи между дозой лекарственного препарата и его концентрацией в крови)
- ✓ При отсутствии аутентичных клинических маркеров фармакологического эффекта
- ✓ Применение препаратов в группах пациентов с потенциальной фармакологической изменчивостью (старческий/детский возраст, беременность)



Схема терапевтического лекарственного мониторинга-5 шагов

1 шаг: запрос от клинициста на анализ концентрации лекарственного средства

2 шаг: забор биоматериала-стратегия «пик-спад»

C_1 -забор крови до приема препарата- «остаточный уровень» отображает терапевтическую эффективность лекарственного средства

$C_{реакт}$ -забор крови через 2-3 часа после перорального введения или через 1 час после в/м введения, или через 30 мин после в/в введения препарата. Отображает «токсический эффект» препарата.



Схема терапевтического лекарственного мониторинга-5 шагов

3 шаг: количественный анализ концентрации лекарственного средства в лаборатории (выбор методики выполнения!)

4 шаг: интерпретация полученных результатов

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

Методы определения концентрации лекарственных средств

**Радио-
изотопные**

**Спектро-
фотометри-
ческие**

**Хромато-
графические**

**Микро-
биологические**

**Поляро-
графические**

**Иммуно-
химические**

Виды биоматериала

Плазма

Сыворотка

**Цельная
кровь**

Моча

СМЖ

Слюна

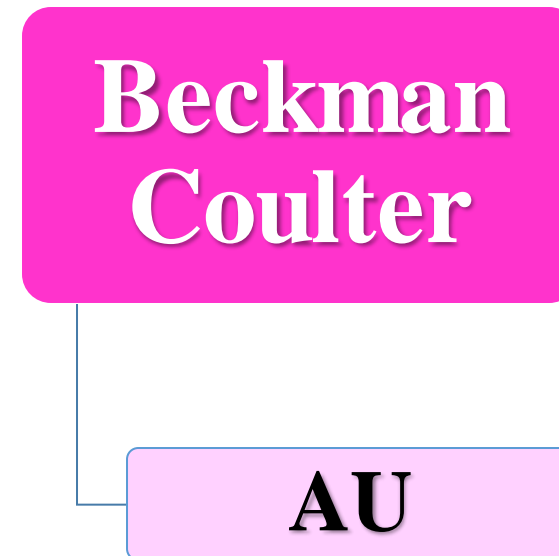
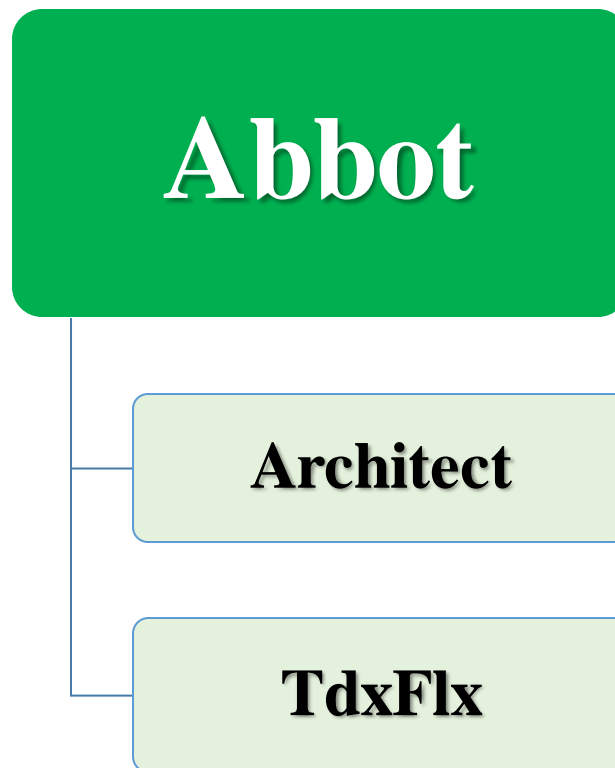
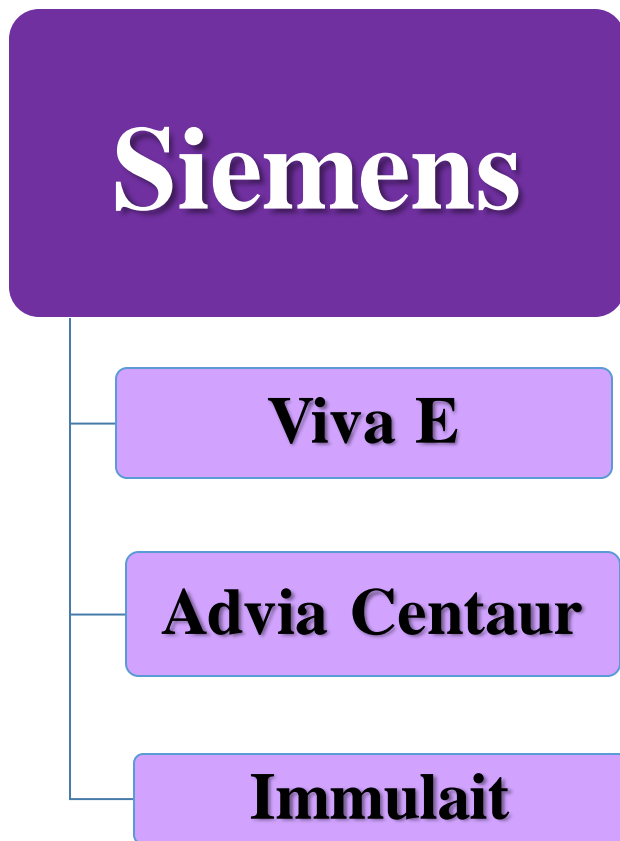
Слёзы

Методы определения концентрации лекарственных средств

Иммунохимические методы

Достоинства	Недостатки
Выполнение на имеющихся биохимических/иммунохимических анализаторах (Siemens, Beckman Coulter, Abbot, Roche, Snibe)	Узкий спектр лекарственных препаратов
Быстрота выполнения	Погрешность в измерениях за счет перекрестной аффинности антител
Небольшие объемы образца, возможность работы с капиллярной кровью	Высокая стоимость реагентов

Иммунохимические методы определения лекарственных средств



Иммунохимические методы определения лекарственных средств



Viva E, Siemens

Амикацин	Ацетаминофен
Карбамазепин	Амфетамин
Дигитоксин	Метамфитамин
Дигоксин	Барбитураты
Гентамицин	Бензодиазепины
Литий	Каннабиноиды
Фенобарбитал	Кокаин
Фенитоин	Экстази
Хинидин	Этанол
Теофиллин	Метадон
Тобрамицин	Опиаты
Вальпроевая кислота	Фенциклидин
Ванкомицин	Пропоксифен
	Салициловая кислота
	Антидепрессанты



Immulite, Siemens

Дигитоксин,
Дигоксин,
Карбамазепин,
Фенитоин,
Фенобарбитал,
Теофиллин,
Вальпроевая кислота



Advia Centaur, Siemens

Дигоксин,
Карбамазепин,
Циклоспорин,
Фенитоин,
Фенобарбитал,
Теофиллин,
Вальпроевая кислота,
Гентамицин,
Тобрамицин,
Ванкомицин

Иммунохимические методы определения лекарственных средств



Architect 4000/8000, Abbot

Амикацин	Ацетаминофен
Карбамазепин	Амфетамин
Дигитоксин	Метамфитамин
Дигоксин	Барбитураты
Гентамицин	Бензодиазепины
Литий	Каннабиноиды
Фенобарбитал	Кокаин
Фенитоин	Экстази
Хинидин	Этанол
Теофиллин	Метадон
Тобрамицин	Опиаты
Вальпроевая кислота	Фенциклидин
Ванкомицин	Пропоксифен
	Салициловая кислота
	Антидепрессанты

Architect 1000/2000, Abbot

Циклоспорин,
такролимус,
сиролимус

TdxFlx, Abbot

метотрексат



AU, Beckman Coulter

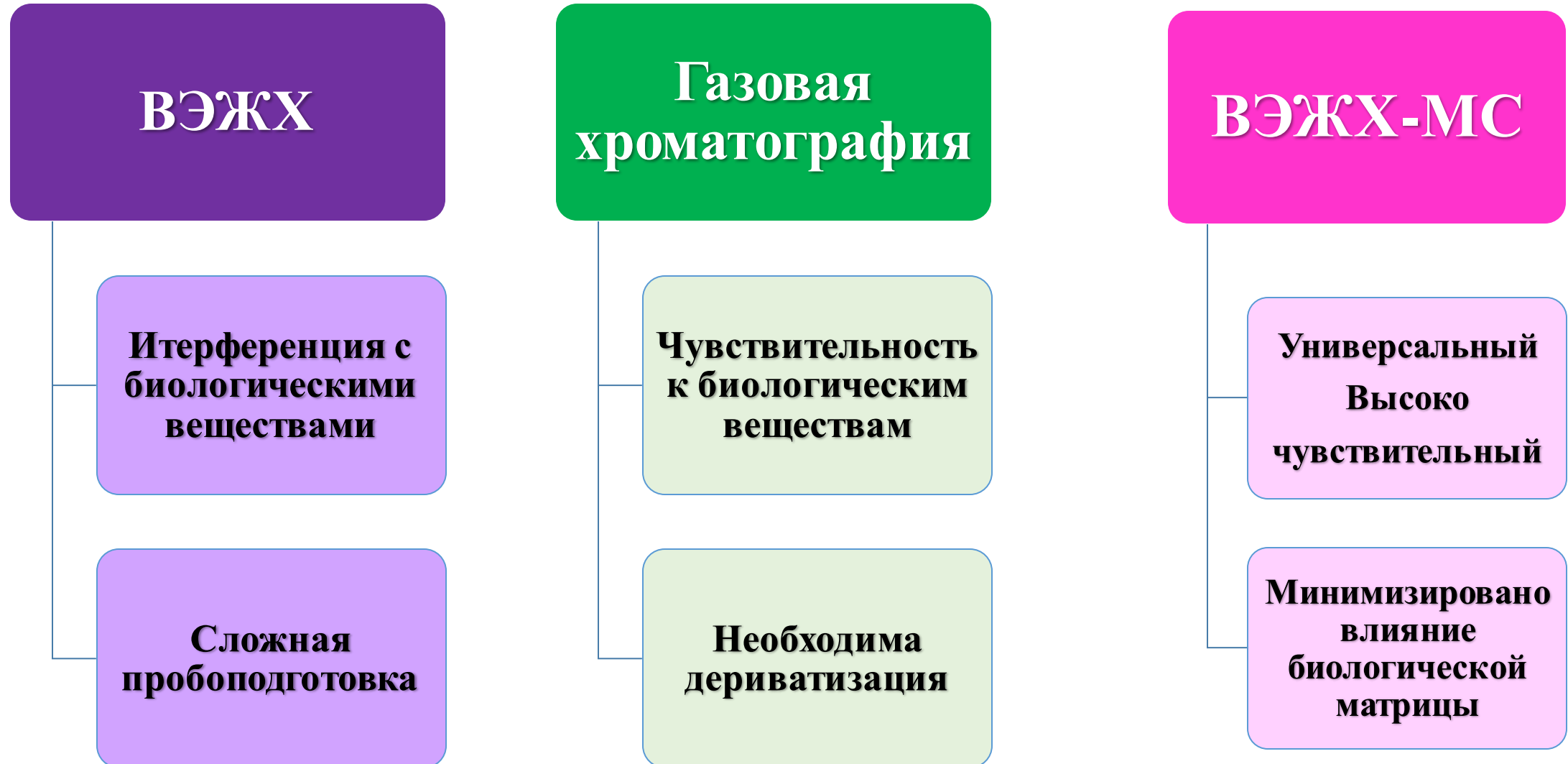
Вальпроевая кислота
Гентамицин
Дигитоксин
Дигоксин
Карбамазепин
Парацетамол
Теофиллин
Фенитоин
Фенобарбитал

Методы определения концентрации лекарственных средств

Хроматографические методы

Достоинства	Недостатки
Высокая чувствительность и точность	Дорогостоящее оборудование
Универсальность применения (возможность мониторинга 95% лек.средств современной фармакотерапии)	Необходимость в специальном обучении специалистов
Параллельное определение нескольких лекарственных средств в одной пробе	Необходимость в депротеинации, дериватизации биоматериала

Хроматографические методы определения лекарственных средств





Хроматографические методы определения лекарственных средств

- ✓ **Наиболее современный метод аналитического определения лекарственных средств**
- ✓ Позволяет понизить предел обнаружения (уровень чувствительности, измеряемый в аттограммах вещества) и повысить чувствительность количественного определения за счет более эффективного переноса ионов в источнике ВЭЖХ-МС/МС.
- ✓ Для повышения скорости и эффективности обнаружения, подтверждения и количественного определения вещества при хромато-масс-спектрометрическом анализе используется технология обработки спектра, библиотечного поиска и количественного анализа
- ✓ Технология поточной разработки позволяет выполнять количественное определение до 4000 соединений в одном методе с оптимальной чувствительностью и воспроизводимостью

Интерпретация результатов терапевтического лекарственного мониторинга

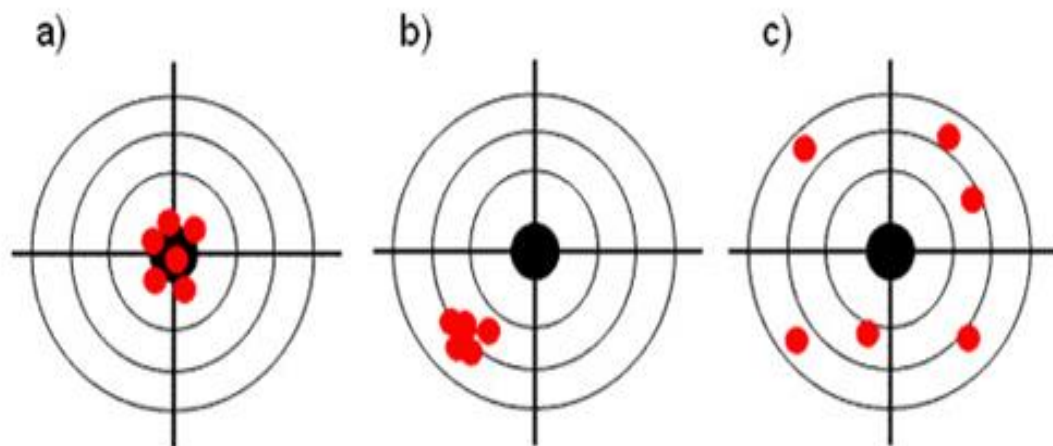


Требования к забору биоматериала	Интерпретация полученной концентрации
<i>C₁-забор крови до приема препарата</i>	«Остаточная концентрация» Показатель терапевтической эффективности лекарственного средства
<i>C_{реакт}-забор крови через 2-3 часа после перорального введения или через 1 час после в/м введения, или через 30 мин после в/в введения препарата</i>	«Пиковая концентрация» Показатель «токсического эффекта» действия лекарственного средства

Оценка качества лекарственного мониторинга



Внутрилабораторный контроль качества –с использованием контрольных материалов, построением карт Леви-Дженингса и оценкой в соответствии с правилами Вестгарда



Внешняя оценка качества ТЛМ-21 анализ (сердечные гликозиды, иммуносупрессанты, антибиотики, антиконвульсанты, наркотические средства) на терапевтическом, субтерапевтическом и токсических уровнях концентраций (EQAS, Bio-Rad)

Экономическая и клиническая эффективность

Предотвращение отторжения трансплантата

Предотвращение реакции «трансплантат против хозяина»

Предотвращение побочных эффектов терапии, в том числе летальных

Улучшение «качества жизни» пациентов



*В странах Европы и США
терапевтический лекарственный
мониторинг-обязательная
рутинная процедура*

Уменьшение времени пребывания
пациентов в стационаре в 2 и более
раз

Сокращение затрат на лечение
пациента

**Спасибо за
внимание!**

