

УДК 661.12:658.562:615.07

<https://doi.org/10.24959/cphj.19.1504>**В. Є. Добрава, О. С. Попов, С. В. Місюрьова**

Національний фармацевтичний університет

## НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПРОЦЕДУРИ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО МОНІТОРИНГУ НА ПРИКЛАДІ ВАЛЬПРОЄВОЇ КИСЛОТИ: ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ

Проведення ретельного терапевтичного лікарського моніторингу (ТЛМ) є актуальним при застосуванні лікарських препаратів з вузьким терапевтичним індексом (NTIDs), а також при здійсненні їх безпечної та контрольованої генеричної заміни. До цієї категорії належать антиепілептичні препарати, застосування яких пов'язане з ускладненим контролем ефективності та безпеки лікування. Одним з таких прикладів є вальпроєва кислота, терапевтичні концентрації якої значно варіюються в залежності від конкретного пацієнта. Необхідність здійснювати обґрунтований вибір та контроль індивідуального оптимального режиму дозування лікарських засобів, а також забезпечувати раціональне використання генеричних NTIDs зумовлюють актуальність впровадження ТЛМ у рутинну практику стандартизованої медичної допомоги окремим категоріям пацієнтів, що потребує відповідного науково-практичного підґрунтя.

**Мета дослідження.** Надання науково-практичного обґрунтування процедури лікарського моніторингу шляхом валідації лабораторної методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові.

**Матеріали та методи.** В процесі роботи були використані аналітичні, статистичні та біологічні методи. Вимірювання концентрації вальпроєвої кислоти в стандартних зразках плазми крові проводилося фотометричним методом з використанням реактивів виробництва SIEMENS, Inc., USA та контрольної сироватки «Хімічний контроль, рівень 1» виробництва Bio-Rad, Inc., USA. Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Siemens Dimension RxL Max.

**Результати.** Оцінка межі внутрішньолaboratorної відтворюваності за фактором оператор-лаборант склала  $R = 3,25$ . Оцінка збіжності та відтворюваності методики за фактором часу та в різних діапазонах концентрацій показала відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань. Встановлено, що у діапазоні  $73,8 \pm 110$  мкг/мл значення концентрації вальпроєвої кислоти, визначені за допомогою досліджуваної методики на приладі Siemens Dimension RxL Max, можна вважати точними та достовірними. Також доведено лінійність даної методики у діапазоні вимірюваних концентрацій, що підтверджує можливість її використання для вимірювання концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

**Висновки.** Отримане науково-практичне підґрунтя є необхідним для належного впровадження процедури ТЛМ у процес надання стандартизованої медичної допомоги окремим категоріям пацієнтів з метою оптимізації індивідуального режиму дозування NTIDs. Окрім цього валідація методик ТЛМ дозволяє використовувати його для здійснення безпечної та контрольованої генеричної заміни NTIDs. Результати проведеної роботи можуть бути використані в процесі подальшого удосконалення та розробки нових аналітичних методик ТЛМ вальпроєвої кислоти, а також інших NTIDs.

**Ключові слова:** терапевтичний лікарський моніторинг; валідація; лабораторна методика; препарати з вузьким терапевтичним індексом; вальпроєва кислота

**V. Ye. Dobrova, O. S. Popov, S. V. Misiurova**

National University of Pharmacy

### The scientific and practical substantiation of the therapeutic drug monitoring procedure: validation of the analytical method of valproic acid measurement

The need for careful therapeutic drug monitoring (TDM) arises for measurement of drugs with a narrow therapeutic index (NTIDs), as well as for assuring their safe and controlled replacement with generics. In particular, this category includes anti-epileptic drugs, which use is associated with the range of issues during the management of therapy effectiveness and safety. One of these examples is valproic acid, which therapeutic concentrations vary greatly depending on the individual patient. The need to substantiate the choice and control of individual optimal dosing regimen of drugs, as well as to provide the rational use of generic NTIDs, determines the relevance of the introduction of TDM in the routine practice of standardized medical care for certain categories of patients, and it requires appropriate scientific and practical justification.

**Aim.** To provide the scientific and practical substantiation of the procedure of TDM by validation of the laboratory method for determining the concentration of valproic acid in the blood plasma.

**Materials and methods.** Analytical, statistical and biological methods were used in the study. Measurement of valproic acid concentration in a standardized sample of the blood plasma was performed by the photometric method using reagents produced by SIEMENS, Inc., USA and the control serum "Chemical control, level 1" produced by Bio-Rad, Inc., USA. Measurements were made by a Siemens Bio Dimension RxL Max automatic biochemical analyzer.

**Results.** The limits of intra-laboratory reproducibility by the factor of the laboratory assistant have been estimated as  $R = 3.25$ . The assessment of the repeatability and reproducibility of the method by the time factor and in different concentration ranges has shown the absence of gross errors and statistically significant differences in the measurements. It has been found that in the range of  $73.8 \pm 110$   $\mu\text{g/ml}$  valproic acid concentration values determined by this method

using the Siemens Dimension RxL Max device can be considered accurate and reliable. The linearity of this method within the range of the concentrations measured has been also proven; it confirms the possibility of its use for measuring the concentration of valproic acid in the blood plasma.

**Conclusions.** The scientific and practical substantiation obtained is necessary for the proper implementation of TDM in the process of providing medical care to particular categories of patients to optimize the individual dosing regimen of NTIDs. In addition, validation of the TDM method allows using it for assuring the safe and controlled generic replacement of NTIDs. The results of the work can be used in the process of further improvement and development of new analytical methods for TDM of valproic acid, as well as other NTIDs.

**Key words:** therapeutic drug monitoring; validation; laboratory method; narrow therapeutic index drugs; valproic acid

**В. Е. Доброва, А. С. Попов, С. В. Мисюрева**

*Национальный фармацевтический университет*

### **Научно-практическое обоснование процедуры терапевтического лекарственного мониторинга на примере вальпроевой кислоты: валидация аналитической методики**

Проведение тщательного терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) является актуальным при применении лекарственных препаратов с узким терапевтическим индексом (NTIDs), а также при осуществлении их безопасной и контролируемой генерической замены. К этой категории относятся противоэpileптические препараты, применение которых связано с трудностями контроля эффективности и безопасности лечения. Одним из таких примеров является вальпроевая кислота, терапевтические концентрации которой варьируются у каждого конкретного пациента. Необходимость обоснования выбора и контроля индивидуального оптимального режима дозирования лекарственных средств, а также обеспечения рационального применения генерических NTIDs обуславливает актуальность внедрения ТЛМ в рутинную практику стандартизированной медицинской помощи отдельным категориям пациентов, что требует соответствующего научно-практического обоснования.

**Цель исследования.** Научно-практическое обоснование процедуры лекарственного мониторинга путем валидации лабораторной методики определения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

**Материалы и методы.** В процессе работы использовались аналитические, статистические и биологические методы. Измерение концентрации вальпроевой кислоты в стандартных образцах плазмы крови проводилось фотометрическим методом с использованием реактивов производства SIEMENS, Inc., USA и контрольной сы-воротки «Химический контроль, уровень 1» производства Bio-Rad, Inc., USA. Измерения выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе Siemens Dimension RxL Max.

**Результаты.** Оценка границы внутрилабораторной воспроизводимости по фактору оператор-лаборант составила  $R = 3,25$ . Оценка повторяемости и воспроизводимости методики по фактору времени и в разных диапазонах концентраций показала отсутствие грубых ошибок в работе анализатора и статистически важных отличий при проведении измерений. В диапазоне  $73,8 \pm 110$  мкг/мл значения концентраций вальпроевой кислоты, установленные с помощью исследуемой методики на приборе Siemens Dimension RxL Max, можно считать точными и достоверными. Также показана линейность данной методики в диапазоне измеряемых концентраций, что подтверждает возможность её использования для измерения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови.

**Выводы.** Научно-практическое обоснование, полученное в ходе работы, является необходимым для надлежащей имплементации процедуры ТЛМ в процесс оказания стандартизированной медицинской помощи отдельным категориям пациентов с целью оптимизации индивидуального режима дозирования NTIDs. Кроме того, валидация методик ТЛМ позволяет использовать его для осуществления безопасной контролируемой генерической замены NTIDs. Результаты проведенной работы могут быть использованы в процессе дальнейшего усовершенствования и разработки новых аналитических методик ТЛМ вальпроевой кислоты, а также других NTIDs.

**Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг; валидация; лабораторная методика; препараты с узким терапевтическим индексом; вальпроевая кислота

Гарантія безпеки фармакотерапії та досягнення терапевтичних цілей, які відповідають очікуванням лікаря та пацієнта, є комплексним завданням, вирішення якого може потребувати особливого підходу з оптимізації індивідуального режиму дозування лікарських засобів (ЛЗ). З цією метою в клінічній практиці використовується терапевтичний лікарський моніторинг (ТЛМ) – процедура клініко-аналітичного визначення фармакокінетичних параметрів ЛЗ при застосуванні окремим пацієнтом з метою визначення індивідуального режиму дозування та досягнення найкращих результатів лікування [1, 2]. Виняткове значення ТЛМ полягає в тому, що він дозволяє оцінити та здійсню-

вати безпосередній контроль ефективності та безпеки застосування ЛЗ у різноманітних умовах клінічної практики [1]. Така потреба виникає у зв'язку з особливими умовами проведення фармакотерапії, серед яких застосування лікарських препаратів з вузьким терапевтичним індексом (narrow therapeutic index drug – NTIDs).

Згідно з положеннями FDA лікарський препарат може бути визначений як NTID, якщо:

- середня летальна доза ( $LD_{50}$ ) ЛЗ перевищує середньо ефективну дозу ( $ED_{50}$ ) менше, ніж вдвічі;
- мінімальна токсична концентрація ЛЗ перевищує мінімальну токсичну концентрацію менше, ніж вдвічі;

- безпечно та ефективно застосування ЛЗ потребує ретельного титрування дози та моніторингу стану пацієнта [3, 4].

На відміну від інших ЛЗ навіть незначні відхилення від рекомендованих доз при застосуванні NTIDs можуть призвести до значної варіабельності фармакологічного ефекту [5]. Так, терапія NTIDs пов'язана з високим ризиком перевищення рекомендованої ефективної дози та, як наслідок, більшою загрозою виникнення побічних реакцій та проявів токсичності. З іншого боку, результатом незначних змін у фармакокінетиці NTIDs може стати субтерапевтичний рівень концентрації препарату в крові, що негативно впливає на результат лікування, спричиняє виникнення ускладнень та зростання витрат коштів внаслідок необхідності корегування фармакотерапії [4-6].

Питання ретельного лікарського моніторингу також стає актуальним при здійсненні заміни оригінального NTIDs генериком або одного генеричного препарату іншим. Відомо, що навіть доказ біоеквівалентності препаратів, продемонстрований за будь-яким із затверджених та загально визнаних методів, не виключає можливості терапевтичної нееквівалентності в умовах клінічної практики [7]. Цей факт набуває істотного значення при виборі генериків серед NTIDs. Варіабельність фармакокінетичних характеристик біоеквівалентних препаратів може призвести до зниження ефективності лікування та підвищення ризику виникнення токсичності, що стає причиною небажаних змін стану пацієнта та перешкоджає досягненню терапевтичних цілей. Враховуючи соціально-економічне значення застосування генеричних ЛЗ у клінічній практиці, моніторинг цільових терапевтичних концентрацій стає важливою складовою забезпечення ефективної та безпечної фармакотерапії NTIDs [1, 8]. Варто відзначити, що до цієї категорії належать імуносупресорні препарати, необхідні впродовж усього життя пацієнта, який переніс трансплантацію органів, а також життєво важливі ЛЗ для лікування туберкульозу, серцево-судинних, онкологічних та психіатричних захворювань [4].

Розглянемо науково-практичні аспекти застосування ТЛМ на прикладі антиепілептичних препаратів. Контроль ефективності та безпеки лікування пацієнтів психіатричного профілю, зокрема хворих на епілепсію, має велике медико-соціальне значення [9, 10]. Ключовою умовою успішності лікування цього захворювання є забезпечення стабільної цільової концентрації препарату в плазмі крові, що дозволяє досягти ремісії приблизно у 70 % хворих або зменшити частоту нападів більш ніж на 50 % [2, 11].

На теперішній час для лікування епілепсії в Україні використовуються такі препарати, як карбамазепін, вальпроєва кислота, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, клоназемам, ламотриджин та інші [12]. Процедура ТЛМ передбачає вимірювання концентрації ЛЗ в плазмі крові в різні проміжки часу після його введення в організм з метою визначення відповідності її терапевтичному діапазону і для розробки рекомендацій щодо корекції режиму дозування. Оскільки терапевтичний ефект антиепілептичних препаратів більшою мірою корелює з рівнем вмісту препарату в крові, ніж з добовою дозою, то загальною рекомендацією до їх застосування є визначення «базової» концентрації препарату в плазмі крові при досягненні клінічно бажаного ефекту. Якщо в подальшому у пацієнта виникне загострення нападів або з'являться відстрочені побічні ефекти препарату, порівняння концентрації препарату в такому випадку з «базовою» концентрацією дозволить оптимізувати режим дозування [10].

Фармакологічні властивості деяких антиепілептичних препаратів, наприклад, фенітоїну роблять практично неможливим адекватний підбір режиму дозування без проведення ТЛМ [9, 10]. Недостатня кореляція між дозами і рівнем концентрації в плазмі характерна для карбамазепіну [9]. Інтерпретація результатів ТЛМ карбамазепіну і вальпроєвої кислоти ускладнюється наявністю активних метаболітів, значними добовими коливаннями концентрації в плазмі і широкою варіабельністю концентрації у різних пацієнтів [2]. Терапевтичні концентрації вальпроєвої кислоти значно варіюються в залежності від конкретного пацієнта. Терапевтичний діапазон 50–100 мкг/мл (364–693 мкмоль/л) може вказувати на ефективну концентрацію препарату в плазмі крові для багатьох пацієнтів, проте в деяких пацієнтів найкращий терапевтичний ефект спостерігається при концентраціях за межами цього діапазону [2]. Тому виникає необхідність визначення відповідного діапазону окремо для кожного пацієнта, який можна розрахувати на підставі даних ТЛМ із врахуванням результатів оцінки ефективності проведеної терапії, віку та статі хворого.

Поряд з іншими перевагами можливість здійснювати обґрунтований вибір та контроль індивідуального оптимального режиму дозування ЛЗ, а також забезпечувати раціональне використання генеричних NTIDs зумовлює актуальність впровадження ТЛМ у рутинну практику стандартизованої медичної допомоги окремим категоріям пацієнтів, що сприятиме підвищенню якості життя та зменшенню соціально-економічного навантаження відповідних захворювань на національну систему охорони здоров'я [8, 13].

Таблиця 1

**Результати вимірювань внутрішньолaborаторної збіжності  
і відтворюваності за фактором оператор-лаборант**

Оператор (серії), №	Результати спостережень	Середнє для серії	СКВ всередині серії	S <sup>2</sup>
1	67,00	68,05	0,82	0,67
	68,20			
	69,00			
	68,00			
2	67,00	67,03	1,65	2,72
	66,70			
	69,20			
	65,20			

У зв'язку з цим виникає потреба у створенні належного практичного підґрунтя для здійснення процедури ТЛМ, зокрема підходів до контролю якості лабораторних методик та проведення валідаційних заходів.

Метою даної роботи було надати науково-практичне обґрунтування процедури лікарського моніторингу шляхом валідації лабораторної методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти у стандартних зразках плазми крові.

#### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стала стандартизована методика визначення концентрації вальпроєвої кислоти у зразках плазми крові. В роботі були використані аналітичні, статистичні та біологічні методи.

Для вимірювання концентрації вальпроєвої кислоти в стандартних зразках (СЗ) плазми крові фотометричним методом були використані реактиви виробництва SIEMENS, Inc., USA та контрольна сироватка «Хімічний контроль, рівень 1», виробництва Bio-Rad, Inc., USA. Вимірювання проводилися на автоматичному біохімічному аналізаторі Siemens Dimension RxL Max.

Основою методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти є реакція імуноаналітичного інгібування з використанням гомогенних часток, в якому бере участь кон'югат вальпроєвої кислоти та специфічне для вальпроєвої кислоти моноклональне антитіло. Вальпроєва кислота, наявна у зразку, конкурує з частками за антитіло, за рахунок чого знижується швидкість агрегації. Швидкість агрегації вимірюється з використанням біхроматичних турбидиметричних показників при довжині хвилі 340 нм.

Визначення концентрації вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові проводилося згідно зі стандартною операційною процедурою, розробленою в процесі роботи на базі Лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету

[14-15]. При обробці результатів досліджень були використані показники описової статистики та проведено ряд статистичних оцінок.

#### Результати та їх обговорення

У процесі роботи було проведено валідацію методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти в зразках плазми крові за попередньо розробленим валідаційним протоколом та з наступним оформленням валідаційного звіту.

За протоколом були визначені наступні валідаційні характеристики методики: специфічність, збіжність, відтворюваність, правильність та невизначеність вимірювань.

Специфічність характеризує здатність методики однозначно визначати компонент у присутності інших очікуваних компонентів. Цю характеристику визначають за низкою вимірювань, проведених у чистому зразку і за низкою вимірювань, проведених у зразку, який містить інші компоненти (домішки). Наприклад, білірубін до 80 мг/дл, гемоглобін до 1000 мг/дл і ліпемія до 3000 мг/дл не впливають на точність вимірювань. Окремі метаболіти вальпроєвої кислоти можуть впливати на рівень отриманих значень, а саме: 3-кетовальпроєва кислота, 3-гідроксивальпроєва кислота, 4-гідроксивальпроєва кислота, 2-пропілглутарова кислота, 5-гідроксивальпроєва кислота. Наявність у зразку деяких ЛЗ також не заважало проведенню аналізу за цією методикою. Межа виявлення даної методики складала 3 мкг/мл.

На першому етапі було проведено оцінку внутрішньолaborаторної збіжності і відтворюваності за фактором оператор-лаборант. Для перевірки впливу цього фактора два оператори-лаборанти однакової кваліфікації провели по чотири вимірювання на стандартному зразку вальпроєвої кислоти  $C_{\text{ст}} = 73,8$  мкг/мл. Результати вимірювань наведені у табл. 1.

Оцінка збіжності і відтворюваності всередині лабораторії визначається шляхом розрахунку

Таблиця 2

**Результати вимірювань внутрішньолабораторної збіжності  
і відтворюваності за фактором часу**

Серія, №	Результати спостережень	Середнє для серії	СКВ всередині серії	S <sup>2</sup>
1	101,1	101,58	1,56	2,44
	102,1			
	103,4			
	99,7			
2	101,0	97,10	2,66	7,08
	95,5			
	95,3			
	96,6			

вибіркового значення критерію Фішера  $F_{кр} = 2,01$ , що склало менше табличного значення критерію Фішера  $F_{0,975;3;3} = 15,44$ . Отже, дисперсії однорідні, а вибірки належать до однієї генеральної сукупності, що свідчить про внутрішньолабораторну збіжність за досліджуваним фактором даної методики.

Для подальшої оцінки внутрішньолабораторної збіжності даної методики було розраховано: середньоквадратичне відхилення (СКВ) ( $\sigma_r \approx S_r = 1,30$ ), межі збіжності (допустима розбіжність між результатами паралельних вимірювань) при  $Q(P,n) = 2,77$  для  $n = 2$ ,  $P = 0,95$  ( $r = 3,61$ ), загальне середнє ( $\bar{X} = 67,54$ ), міжсерійне середнє квадратичне відхилення ( $S_B = 0,72$ ). Також були визначені середньоквадратичне відхилення результатів в умовах внутрішньолабораторної відтворюваності ( $S_R = 1,17$ ) та межа внутрішньолабораторної відтворюваності ( $R = 3,25$ ). Отримані результати проведеної оцінки внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності вказують на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань обома операторами-лаборантами.

На наступному етапі було проведено оцінку внутрішньолабораторної збіжності і відтворюваності по фактору часу. Для перевірки впливу цього фактора одним оператором-лаборантом були проведені дві серії спостережень на стандартному зразку вальпроєвої кислоти  $C_{ст} = 110$  мкг/мл у різний час роботи біохімічного аналізатора Siemens Dimension RxL Max. Результати вимірювань наведені в табл. 2.

Для оцінки збіжності і відтворюваності за фактором часу всередині лабораторії було розраховано загальне середнє ( $\bar{X} = 99,34$ ) і зроблена оцінка систематичної похибки ( $B = \bar{B} = \bar{X} - C = 0,88$ ).

За критерієм Фішера було розраховано вибіркове значення ( $F = 1,70$ ), яке було менше, ніж табличне значення критерію Фішера ( $F_{кр} = 15,44$ ). Це дозволяє зробити висновок, що дисперсії

Таблиця 3

**Порівняння точності, збіжності  
та відтворюваності вимірювань  
у різних діапазонах концентрацій  
вальпроєвої кислоти в стандартних  
зразках плазми крові**

№ з/п	$\bar{X}$	C	B
1	33,9	37,9	4,0
2	67,54	73,8	6,26
3	99,34	110	10,66

однорідні, а вибірки належать до однієї генеральної сукупності, а отже, ця методика має внутрішньолабораторну збіжність за досліджуваним фактором. Після цього за критерієм Стюдента була розрахована оцінка того, що середні значення для всіх вищенаведених вибірок є однаковими і відносяться до однієї генеральної сукупності. Ця оцінка склала:  $T_B = 0,09$ ,  $T_{кр} = 0,96$ . Розраховане значення критерію Стюдента не перевищує критичний рівень, що доводить правильність виконання методики в різний час роботи біохімічного аналізатора Siemens Dimension RxL Max.

Оцінка внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань за фактором часу.

У табл. 3 представлено порівняння точності і відтворюваності вимірювань у різних діапазонах концентрацій вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

У табл. 4 наведені результати оцінки внутрішньолабораторної збіжності та відтворюваності вимірювань за фактором часу в різних діапазонах концентрацій вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

У табл. 5 представлені деякі аспекти оцінки внутрішньолабораторної збіжності та відтворю-

Таблиця 4

**Порівняння точності, збіжності та відтворюваності вимірювань за фактором часу в різних діапазонах концентрацій вальпроєвої кислоти в стандартних зразках плазми крові**

№ з/п	F	$F_{кр}$	T	$T_{кр}$
1	6,35	15,44	0,50	0,96
2	2,01		0,24	
3	1,70		0,09	

Таблиця 5

**Порівняння точності, збіжності та відтворюваності вимірювань невизначеності в різних діапазонах концентрацій вальпроєвої кислоти в стандартних зразках плазми крові**

№ з/п	$S_r$	U	$S_R$	$U_p$	$\bar{X} \pm U_p$
1	0,93	12,1	0,76	6,09	33,90 ± 6,09
2	1,30	12,1	1,17	6,16	67,54 ± 6,16
3	2,18	18	3,52	9,66	99,34 ± 9,66

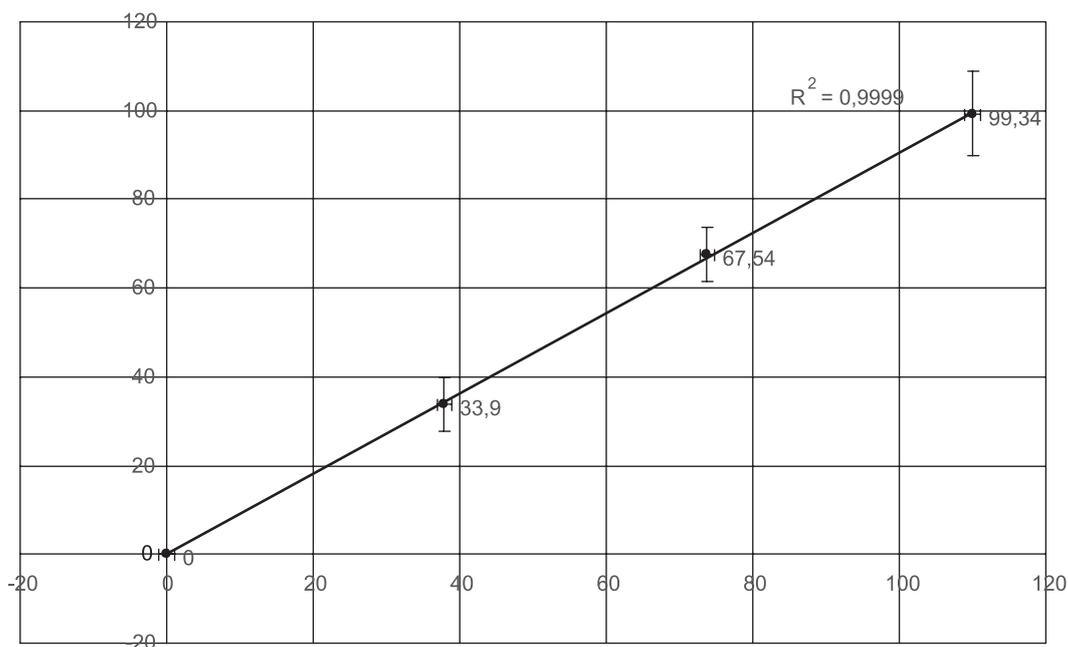


Рис. Лінійна залежність вимірюваних концентрацій вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові

ваності вимірювань невизначеності в різних діапазонах концентрацій вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові.

Порівняння вимірювань у досліджуваних діапазонах концентрацій вказує на відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань при зміні рівня концентрацій вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові.

Таким чином, розрахована розширена невизначеність свідчить, що у діапазоні  $73,8 \pm \pm 110$  мкг/мл значення концентрації вальпроєвої кислоти, які були визначені за допомогою досліджуваної методики на приладі Siemens Dimension RxL Max, можна вважати точними та достовірними.

Відповідно до вимог ISO 17025, ISO 15189 та ДФУ будь-яка аналітична методика має бути перевірена на лінійність перед її впровадженням у практичну діяльність лабораторії.

На рисунку представлена побудована лінійна залежність вимірюваних концентрацій вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові.

Наведена графічна залежність вказує на лінійність даної методики у діапазоні вимірюваних концентрацій, на підставі чого вона може використовуватися при вимірюванні концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові.

Отримане значення коефіцієнта детермінації ( $R^2$ ) наближається до 1, що свідчить про сильну лінійну залежність. Це означає, що використання даної методики для вимірювання концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі крові пацієнтів дозволить отримати точні дані про концентрацію препарату.

#### ВИСНОВКИ

У результаті оцінки збіжності та відтворюваності методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові за допомогою біохімічного аналізатора Siemens Dimension RxL Max всередині лабораторії було доведено відсутність грубих помилок у роботі аналізатора та статистично важливих відмінностей при проведенні вимірювань за основними факторами впливу (оператор-лаборант, час, діапазон концентрацій).

Валідація методики визначення концентрації вальпроєвої кислоти в СЗ плазми крові за допомогою біохімічного аналізатора Siemens Dimension RxL Max довела, що розроблена методика має робочі характеристики, які відповідають регламентованим, задовольняють встановленим критеріям, а вимірювані за її допомогою параметри відповідають належним. Дані, отримані в процесі проведення валідаційних заходів, дозволяють зробити висновок, що впродовж вимірювань вплив систематичної похибки на процес дослідження був незначущим і вимірювання виконувались належним чином.

Отримані результати валідації лабораторної методики є прикладом практичного підґрунтя, необхідного для належного впровадження процедури ТЛМ у процес надання стандартизованої

медичної допомоги окремим категоріям пацієнтів з метою оптимізації індивідуального режиму дозування та забезпечення цільових концентрацій при лікуванні NTIDs. Окрім цього валідація методик ТЛМ є необхідною умовою, яка дозволяє використовувати ТЛМ для здійснення безпечної та контрольованої генеричної заміни NTIDs, обґрунтованої з точки зору інтересів пацієнта та відповідними результатами фармако-економічної оцінки. Також результати проведеної роботи можуть бути використані в процесі подальшого удосконалення та розробки нових аналітичних методик ТЛМ вальпроєвої кислоти та інших NTIDs, спрямованих на підвищення його ефективності та достовірності отриманих даних.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### Перелік використаних джерел інформації

1. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systemic review / D. J. Touw, C. Neef, A. H. Thomson et al. // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2005. – Vol. 27. – P. 10–17. <https://doi.org/10.1097/00007691-200502000-00004>
2. Соколов, А. В. Терапевтический лекарственный мониторинг / А. В. Соколов // *Качественная клиническая практика*. – 2002. – № 1. – С. 6–11.
3. CFR—Code of Federal Register 21, section 320.33 (21CFR320.33) Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. [Электронный ресурс]. – Available at : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.33>
4. Tamargo, J. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide / J. Tamargo, J. Y. Le Heunzey, P. Mabo // *Eur. J. of Clinical Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71 (5). – P. 549–567. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1832-0>
5. Kang, J. S. Overview of therapeutic drug monitoring / J. S. Kang, M. H. Lee // *Korean J. of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 1–10. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
6. Therapeutic index estimation of antiepileptic drugs: a systematic literature review approach / R. G. Greenberg, C. Melloni, H. Wu et al. // *Clinical Neuropharmacol.* – 2016. – Vol. 39 (5). – P. 232–240. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000172>
7. Класифікація лікарських засобів на підставі їхньої еквівалентності / І. А. Зупанець, В. О. Усенко, І. В. Крячок та ін. // *Therapia*. – 2017. – № 7-8 (122). – С. 38–40.
8. Van Gelder, T. M. European Society for Organ Transplantation. Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs / T. van Gelder // *Transplant. International*. – 2011. – Vol. 24. – P. 1135–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x>
9. Glauser, T. A. Controversies in blood-level monitoring: reexamining its role in the treatment of epilepsy / T. A. Glauser, C. E. Pippenger // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41 (Suppl. X). – P. 1–5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02950.x>
10. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy / G. Jannuzzi, P. Cian, C. Fattore et al. // *Epilepsia*. – 2000. – Vol. 41 (2). – P. 222–230. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00144.x>
11. Methaneethorn, J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid / J. Methaneethorn // *British J. of Clinical Pharmacol.* – 2018. – Vol. 84 (5). – P. 816–834. <https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
12. Державний реєстр лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Available at : <http://www.drlz.com.ua/>
13. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation / T. M. van Gelder, Y. M. Le Meur, L. M. Shaw et al. // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28. – P. 145–154. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000199358.80013.bd>
14. Забезпечення якості біохімічних досліджень за допомогою валідаційних процедур у лабораторії клінічної діагностики Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету на прикладі методик визначення рівнів загального та прямого білірубину у біологічних рідинах / С. В. Місюрьова [та ін.] // *Клінічна фармація*. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 52–57. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1468>
15. Забезпечення якості гематологічних досліджень на прикладі валідації методики визначення концентрації гемоглобіну в біологічних рідинах гемоглобінцидним методом / В. Є. Доброва, К. О. Зупанець, С. В. Місюрьова, Н. С. Мазур // *Система обробки інформації*. – 2015. – Вип. 2 (127). – С. 104–107.

### References

1. Touw, D. J., Neef, C., Thomson, A. H., & Vinks, A. A. (2005). Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*, 27(1), 10–17. <https://doi.org/10.1097/00007691-200502000-00004>
2. Sokolov, A. V. (2002). *Kachestvennaja klinicheskaja praktika*, 1, 6–11.
3. CFR—Code of Federal Register 21, section 320.33 (21CFR320.33) Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. – Available at : <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.33>
4. Tamargo, J., Le Heunzey, J. Y., Mabo, P. (2015). Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 71(5), 549–567. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1832-0>

5. Kang, J.-S., & Lee, M.-H. (2009). Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 24(1), 1. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
6. Greenberg, R. G., Melloni, C., Wu, H., Gonzalez, D., Ku, L., Hill, K. D., ... Guptill, J. T. (2016). Therapeutic Index Estimation of Antiepileptic Drugs. *Clinical Neuropharmacology*, 39(5), 232–240. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000172>
7. Zupanets, I. A., Usenko, V. O., Kryachok, I. V., Kosyachenko, K. L., Strashniy, V. V., Savich, S. A., Tarasenko, O. O. (2017). *Therapia*, 7-8 (122), 38–40.
8. Van Gelder, T. (2011). European Society for Organ Transplantation Advisory Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. *Transplant International*, 24(12), 1135–1141. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01378.x>
9. Glauser, T. A., & Pippenger, C. E. (2000). Controversies in Blood-level Monitoring: Reexamining Its Role in the Treatment of Epilepsy. *Epilepsia*, 41(s8), S6–S15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02950.x>
10. Jannuzzi, G., Cian, P., Fattore, C., Gatti, G., Bartoli, A., ... Monaco, F. (2000). A Multicenter Randomized Controlled Trial on the Clinical Impact of Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy. *Epilepsia*, 41(2), 222–230. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00144.x>
11. Methaneethorn, J. (2018). A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(5), 816–834. <https://doi.org/10.1111/bcp.13510>
12. Derzhavniy reestr likarskih zasobiv. (n.d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
13. Van Gelder, T., Meur, Y. L., Shaw, L. M., Oellerich, M., DeNofrio, D., Holt, C., ... Mamelok, R. D. (2006). Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Transplantation. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28(2), 145–154. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000199358.80013.bd>
14. Misiurova, S., Dobrova, V., Svid, N., Otrishko, I., & Sakharova, T. (2018). Quality assurance of the biochemical studies using validation procedures in the Laboratory of Clinical Diagnostics of the Clinical Diagnostic Center of the National University of Pharmacy on the example of the method for determining the level of total and direct bilirubin in biological fluids. *Klinična farmaciâ*, 22(3), 52–57. <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1468>
15. Dobrova, V. Ye., Zupanets, K. O., Misyurova, S. V., Mazur, N. S. (2015). *Sistemy obrobki informatsiyi*, 2(127), 104–107.

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Сведения об авторах*

**Доброва В. Є.**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Dobrova V. Ye.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Доброва В. Е.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-5950-3513>)

**Понов О. С.**, кандидат медичних наук, асистент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Ponov O. S.**, Candidate of Medicine (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Понов А. С.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-9872-1257>)

**Мисюрьова С. В.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

**Misiurova S. V.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

**Мисюрева С. В.**, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0001-7280-5981>)

*Адреса для листування:* 61057, Україна, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)

*Mailing address:* 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)

*Адрес для переписки:* 61027, Украина, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ. E-mail: [clinpharm@nuph.edu.ua](mailto:clinpharm@nuph.edu.ua)