

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ

## Уважаемые пациенты!

Одним из важных компонентов персонализированного подхода к лечению, является проведение терапевтического лекарственного мониторинга. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) – это измерение концентрации препаратов в крови (обычно пиковой и остаточной) для оптимизации дозирования, обеспечения эффективности и предотвращения токсичности. Значение фармакокинетики для клинической медицины определяется ее практическими приложениями, важнейшими из которых являются:

- ❖ установление зависимости между степенью эффективности препарата и уровнем его в крови и основанный на этом выбор режима лечения;
- ❖ изучение взаимодействия лекарственных средств при их всасывании, распределении и элиминации.

Понимание фармакокинетических процессов, знание факторов, влияющих на их протекание, позволяет оптимизировать лечение и прогнозировать риски развития нежелательных реакций.

При лечении туберкулеза особое внимание заслуживают пациенты с множественной, предширокой и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ). В соответствии с действующими клиническими рекомендациями («Туберкулез у взрослых», 2025; «Туберкулез у детей», 2024) в режимы химиотерапии включают минимум 4 противотуберкулезных препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ. Приоритет отдается препаратам группы А: левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид. В случаях, когда отмечается торпидное течение туберкулезного процесса или лечение неэффективно, а также развиваются нежелательные побочные реакции, необходим тщательный анализ причин. **ТЛМ позволяет индивидуализировать терапию, что особенно важно, когда стандартные дозы не работают или вызывают побочные эффекты.**

Важнейшим фактором, влияющим на эффективность лечения туберкулеза, является мультиморбидность пациента. Мультиморбидность – основная причина полипрагмазии, поскольку сопутствующие заболевания часто требуют соответствующего лечения. Полипрагмазия – самый сильный фактор развития нежелательных побочных реакций (НПР),

так как частота межлекарственного взаимодействия возрастает. К опасным межлекарственным взаимодействиям относятся комбинации амикацина и фуросемида, бедаквилина и кетоконазола, к значимым взаимодействиям – сочетание бедаквилина и парацетамола (онлайн-чекер межлекарственного взаимодействия. [www.drugs.com/drug\\_interactions.html](http://www.drugs.com/drug_interactions.html)). Подобные ситуации часто возникают у пациентов с заболеваниями почек, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом и т.д. **Крайне важно** корректировать дозовый режим при печеночной и почечной недостаточности. Метаболизм и клиренс лекарственных средств (ЛС) меняются пропорционально выраженности нарушений функции печени. В некоторых инструкциях по применению препаратов их дозы для взрослых корректируются в зависимости от степени нарушений функции печени. При почечной недостаточности увеличивается период полувыведения, ЛС кумулируются в организме, что требует изменения не только их дозы, но и кратности введения.

В реальной клинической практике противотуберкулезные препараты нередко назначают с нарушением утвержденной инструкции, то есть **off-label** (использование по показаниям, не предусмотренным в инструкции). **Препараты, используемые off-label** при туберкулезе, не зарегистрированы как противотуберкулезные, но имеющиеся научные данные позволяют утверждать, что необходимый эффект на фоне их применения будет достигнут (амикацин, линезолид).

Помимо этого, противотуберкулезные препараты назначают **off-label пациентам детской возрастной группы**. В инструкции по применению левофлоксацина, моксифлоксацина, бедаквилина имеются возрастные ограничения – противопоказание к применению у лиц младше 18 лет. Дозировка фторхинолонов и линезолида, имеет широкий диапазон: левофлоксацин 10–20 мг/кг; моксифлоксацин 10–15 мг/кг; линезолид 10–12–15 мг/кг. **Дозировка бедаквилина у детей и подростков** обоснована виртуальным моделированием фармакокинетики препарата. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики ЛС у детей (незрелость рецепторного аппарата тканей и органов, ферментов биотрансформации, возрастные особенности качественного и количественного состава белковых фракций плазмы крови) обуславливают различия фармакологического ответа, в том числе специфического, не описанного у взрослых.

**У пожилых пациентов** в процессе старения угнетается ферментативная активность печени, снижаются холинергическая передача, клубочковая фильтрация, содержание жидкости и мышечной массы, изменяется чувствительность рецепторов, повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера. Из-за изменений

фармакодинамики/фармакокинетики лицам старше 65 лет бедаквилин назначают с осторожностью.

Значение клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования как средств объективного контроля противотуберкулезной терапии не вызывает сомнений. Однако в настоящее время появляются новые инструменты, позволяющие проводить персонализированное, эффективное лечение, контролировать процесс фармакотерапии, то есть выполнять ТЛМ.

Фармакокинетическое взаимодействие, возникающее при одновременном назначении бедаквиллина и кетоконазола, основано на ингибировании кетоконазолом изофермента CYP3A4 цитохрома P450, фермента метаболизма бедаквиллина. В результате этого взаимодействия увеличиваются площадь под фармакокинетической кривой, максимальная и минимальная концентрации бедаквиллина и повышается риск возникновения НПР. Бедаквилин, согласно инструкции по применению, не рекомендуется назначать одновременно с ципрофлоксацином, кларитромицином, эритромицином, флуконазолом, ритонавиром, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A4 [9].

Важно учитывать взаимодействие ЛС с пищей. Пища с высоким содержанием животных жиров может способствовать более полному всасыванию липофильных ЛС. Компоненты некоторых продуктов влияют на ферменты биотрансформации ЛС, как правило на изоферменты цитохрома P450, изменяя скорость их метаболизма. Одновременный прием с пищей увеличивает биодоступность бедаквиллина (назначается во время еды).

**Проведение ТЛМ требует высоких затрат, привлечения высококвалифицированных специалистов. Тем не менее лекарственный мониторинг необходим.**

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА И КОНСУЛЬТАЦИИ В ФГБНУ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НИИ ТУБЕРКУЛЕЗА»:**

Впервые выявленные и ранее леченные пациенты (взрослые, подростки, дети) туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ, в том числе с коморбидной патологией (ХБП 5-й стадии, злокачественные образования) для назначения персонализированной химиотерапии туберкулеза.