

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ КАК СПОСОБ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ

УДК 615-035.9+615-036.8
DOI: 10.17816/RCF16164-70

© Г.Г. Родионов¹, И.И. Шантырь¹, И.Э. Ушал¹, Е.А. Колобова¹, Е.В. Светкина¹,
Р.А. Осешнюк^{1,2}, П.Д. Шабанов^{2,3}

¹ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

³ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

Для цитирования: Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Ушал И.Э., и др. Опыт определения концентрации противоопухолевых препаратов как способ обеспечения безопасности фармакотерапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 64–70. doi: 10.17816/RCF16164-70

Поступила в редакцию 12.02.2018

Принята к печати 19.03.2018

◆ **Резюме.** Нежелательные побочные эффекты в процессе фармакотерапии заставляют искать пути их профилактики. Наиболее эффективным средством для этого признан индивидуальный терапевтический лекарственный мониторинг. Особенно актуален вопрос безопасности применения фармакологических препаратов для пациентов, подвергающихся химиотерапии. Узкий терапевтический диапазон концентраций противоопухолевых средств требует индивидуального подхода к ведению каждого пациента. Цель данного исследования — обоснование необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) для обеспечения безопасности терапии противоопухолевыми препаратами. Разработаны и валидированы методы количественного определения активного метаболита флударабина, иматиниба и gefitiniba в плазме крови человека. Проведено исследование фармакокинетики противо-

опухолевых препаратов: флударабин — 36 пациентов, gefitinib — 24 здоровых добровольца, иматиниб — 24 здоровых добровольца. В работе продемонстрированы межиндивидуальные различия показателей фармакокинетики различных противоопухолевых препаратов. Выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров как у пациентов, так и у здоровых добровольцев. Опыт НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга НИО биоиндикации во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России по применению ТЛМ показал его востребованность и эффективность для пациентов, подвергающихся химиотерапии.

◆ **Ключевые слова:** терапевтический лекарственный мониторинг; безопасность; противоопухолевые препараты; показатели фармакокинетики.

EXPERIENCE OF DETERMINATION OF ANTITUMOR DRUGS CONCENTRATIONS AS A METHOD OF PROVIDING THE SAFETY OF PHARMACOTHERAPY

© G.G. Rodionov¹, I.I. Shantyr¹, I.E. Ushal¹, E.A. Kolobova¹, E.V. Svetkina¹,
R.A. Oseshnyuk^{1,2}, P.D. Shabanov^{2,3}

¹ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia;

² Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

For citation: Rodionov GG, Shantyr II, Ushal IE, et al. Experience of determination of antitumor drugs concentrations as a method of providing the safety of pharmacotherapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):64-70. doi: 10.17816/RCF16164-70

Received: 12.02.2018

Accepted: 19.03.2018

◆ **Abstract. Background.** The undesirable side effects in the process of pharmacotherapy are forced to look for ways to prevent them. The most effective means for this is to carry out individual therapeutic drug monitoring. This is especially true for patients who undergo chemotherapy. A narrow therapeutic range of antineoplastic agent concentrations requires an individual approach to the management of each

patient. The *purpose* of this study is to justify the need for therapeutic drug monitoring to provide the safety of antitumor drugs. *Methods.* Methods for the quantitative determination of the active metabolite of fludarabine, imatinib and gefitinib in human blood plasma have been developed and validated. A study of pharmacokinetics of antitumor drugs: fludarabine — 36 patients, gefitinib — 24 healthy volunteers,

imatinib — 24 healthy volunteers. **Results and Discussion.** The work shows the magnitude of interindividual differences of the pharmacokinetics of various antitumor drugs. High interindividual variability of pharmacokinetic parameters was revealed both in patients and in healthy volunteers. **Conclusion.** Experience of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of

Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia on the application of therapeutic drug monitoring showed its relevance and effectiveness for patients undergoing chemotherapy.

◆ **Keywords:** therapeutic drug monitoring; safety; antitumor drugs; pharmacokinetics.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия на сегодняшний день является самым распространенным способом лечения заболеваний человека. Для повышения ее эффективности ежегодно внедряются в медицинскую клиническую практику все новые лекарственные препараты, но с увеличением количества и разнообразия снижается эффективность их использования. По докладу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), средний показатель эффективности применяемой лекарственной терапии не превышает 50 % [16]. Отмечается рост частоты нежелательных лекарственных реакций, в том числе приводящих к инвалидности и смерти пациентов [17].

Только в США ежегодно госпитализируется до 9 млн больных и погибает до 200 тыс. пациентов вследствие применения лекарств [9, 12]. Осложнения после лекарственной терапии занимают 4–6-е место среди причин смерти [13].

По данным Федерального центра по изучению побочных действий лекарств в России [3], основной причиной (56 %) нерационального использования лекарств в медицинской практике являются врачебные ошибки в выборе лекарственного препарата и его дозы. Второе место занимают врачебные ошибки, связанные с некорректным изменением дозы и длительностью применения лекарственных средств (34 %). На долю осложнений от нерациональной лекарственной терапии приходилось 27,4 %, среди которых основными были передозировка при назначении одного и того же лекарственного вещества под разными фирменными наименованиями и использование комбинированной терапии.

Неблагоприятные побочные реакции, возникающие в результате врачебных ошибок, потенциально предотвратимы, поскольку их можно избежать. Обеспечение максимальной безопасности фармакотерапии возможно при проведении терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ). Лекарственный мониторинг — это измерение концентраций лекарственных средств в биологических средах организма (цельная кровь, плазма крови, моча и др.) с целью подбора дозировки и режима приема препарата, обеспечивающих его оптимальную концентрацию в организме для достижения максимального терапевтического эффекта при минимальном токсическом.

Список лекарственных веществ, подлежащих мониторингу в России, регламентируется приказом [6], он содержит около 50 наименований и включает в себя:

- лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему (дигитоксин, дигоксин, дизопирамид, лидокаин, мексилетин, хинидин, теofilлин);
- лекарственные средства, действующие на ЦНС (амитриптилин, галоперидол, диазепам, имипрамин, клоназепам, оксазепам, сиднокарб, хлордиазепоксид, хлорпромазин);
- противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, этосукцимид, вальпроат натрия);
- нестероидные противовоспалительные средства (ацетоминифен, индометацин);
- противомикробные средства (амикацин, амфотерицин, гентамицин, ванкомицин);
- иммуносупрессоры (циклоsporин);
- средства для лечения онкологических заболеваний (метотрексат).

Потребность в ТЛМ особенно остро возникает при узком терапевтическом диапазоне концентраций лекарственного средства, совместном приеме нескольких лекарственных средств, необходимости длительного приема препарата, при лечении пациентов детского, подросткового и пожилого возраста.

Препараты так называемой «критичной дозы» — это лекарственные средства, у которых небольшие изменения в режиме дозирования и/или концентрации в крови могут приводить к снижению терапевтического эффекта и/или развитию токсичности [2]. При назначении препаратов следует помнить, что их концентрация в крови пациента зависит не только от дозы препарата, на нее оказывают существенное влияние такие факторы, как эффективность всасывания, связывание с белками плазмы, эффективность метаболизма и выведения. Терапевтическая эффективность напрямую зависит именно от концентрации действующего вещества в крови, для определения которой необходим ТЛМ.

Особое внимание заслуживает обеспечение эффективности и безопасности использования противоопухолевых препаратов в клинической практике, что обусловлено рядом причин: серьезные побочные эффекты, тяжелое состояние пациентов, широкий спектр сопутствующей терапии, отсутствие адекват-

ных временных ресурсов для подбора оптимальных дозировок. Широкое использование препаратов данной группы в ряде случаев не приводит к ожидаемому эффекту терапии, что может быть связано с индивидуальными особенностями фармакокинетики препаратов.

Для многих лекарств оптимальная доза, требуемая для эффективной и безопасной терапии, варьирует от пациента к пациенту. Каждый конкретный пациент имеет свою кривую зависимости концентрации лекарственного препарата в крови от полученной им дозы препарата, которая определяет проявление терапевтического или токсического эффекта.

Учитывая серьезные последствия в случае ошибки определения концентрации действующего вещества, проведение ТЛМ должно сопровождаться качественной лабораторно-аналитической работой. С этой целью наиболее оптимально применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) в связи с его высокой чувствительностью, селективностью и воспроизводимостью [4, 8, 9, 15].

Метод ВЭЖХ-МС/МС позволяет определять широкий спектр препаратов, в то время как другие методы, например основанные на взаимодействии определяемого вещества с моноклональными антителами к нему, требуют специальных наборов, которые охватывают далеко не весь диапазон препаратов, рекомендованных к фармакологическому мониторингу.

Цель — обоснование необходимости проведения терапевтического лекарственного мониторинга для обеспечения безопасности терапии противоопухолевыми препаратами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые противоопухолевые препараты: флударабин — Флудара®, таблетки 10 мг («Байер Шеринг Фарма АГ», Германия), гефитиниб — Иресса®, таблетки 250 мг («АстраЗенека ЮК Лтд», Великобритания), иматиниб — Генфатиниб, таблетки, 100 мг («Лаборатория Варифарма С.А.», Аргентина).

В процессе лечения 36 пациентов обоего пола с В-клеточным хроническим лимфолейкозом принимали препарат флударабин перорально из расчета 40 мг/м² тела человека в течение 5 дней. Для получения фармакологической кривой концентрации в крови метаболита флударабина — 2-фтор-ара-А осуществляли 12 заборов крови после первого приема препарата. Момент времени для забора проб крови осуществляли так, чтобы обеспечить получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой — не менее трех для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее пяти для фазы ее снижения. На основании

этого требования и имеющихся литературных данных о фармакокинетике флударабина были выбраны следующие моменты времени для забора образцов крови после перорального приема препарата: через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 ч. Забор проб производили через венозный катетер, который устанавливали пациенту утром перед приемом исследуемого препарата.

Исследование выполнено в рамках научно-практической работы — НПР № 166/15- КЛ от 22.04 2015 при финансовой поддержке ООО «МДП-групп». Все пациенты, вошедшие в исследование, были ознакомлены с целями и задачами исследования и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Для исключения влияния непосредственно заболевания на характер фармакологической кривой исследовали индивидуальные различия фармакокинетики противоопухолевых препаратов (иматиниба и гефитиниба) при их однократном приеме, для чего были отобраны по 24 здоровых добровольца (исследование выполнено в рамках НПР № 103 от 23.01.2015 и № 157 от 12.09.2016 при финансовой поддержке ООО «АРС»).

При исследовании фармакокинетики иматиниба отбор образцов крови проводили по графику: за 15 мин до, через 30 мин, 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 36; 48 и 72 ч после перорального приема лекарственного препарата. Для исследования гефитиниба график отбора проб выглядел следующим образом: за 15 мин до, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 144 ч. В течение 1 ч до дозирования добровольцам устанавливали внутривенный кубитальный гепаринизированный катетер, через который отбирали образцы крови от 0 до 12 ч согласно графику. Образцы начиная с 24 ч отбирали путем прямой венопункции.

Все пациенты и здоровые добровольцы, вошедшие в исследование, были ознакомлены с целями и задачами исследования, возможными побочными эффектами и подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Для определения концентрации указанных препаратов специалисты научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела (НИО) биоиндикации во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России разработали и валидировали методики на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 масс-спектрометром с тройным квадруполом Agilent 6460 (Agilent Technologies, США).

Для анализа результатов рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: максимальная концентрация C_{max} — максимальное значение из измеренных; время ее достижения T_{max} — время, при котором измерялась максимальная концентрация; площадь под фармакокинетической кривой в преде-

лах длительности наблюдений (AUC_{0-t}) рассчитывали методом трапеций; отношение C_{max}/AUC_{0-t} — по индивидуальным значениям; K_{el} — константа элиминации; $T_{1/2}$ — период полувыведения. Для обработки данных использовали программное обеспечение фирмы Agilent Technologies Mass Hunter B 06.00, Excel и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ АНАЛИЗ

Результаты статистической обработки фармакокинетики у всех пациентов, принимавших флударабин, представлены на рис. 1.

Максимальный диапазон различий концентраций в крови метаболита флударабина в обследованной группе пациентов представлен на рис. 2.

В группе пациентов, принимавших препарат флударабин, средняя максимальная концентрация его метаболита составила $(237,8 \pm 99,3)$ нг/мл, а показатель межиндивидуальной вариации — 41,8 %. Проведенное исследование подтверждает, что препарат флударабин относится к высоковариабельным лекарственным препаратам, так как межиндивидуальная вариация фармакокинетического параметра превышает 30 %. В связи с этим высока вероятность

развития нежелательных явлений у пациентов в ходе стандартной химиотерапии данным препаратом. В частности, в нашем исследовании у пациента К. в ходе лечения были выявлены следующие нежелательные явления: нейтропения, лейкопения и лимфопения. Анализ его фармакокинетической кривой показал, что C_{max} через 1 ч после перорального приема препарата равнялась 369 нг/мл, а площадь под фармакокинетической кривой — 2132 нг · ч/мл, при среднем значении в исследуемой группе пациентов 238 нг/мл и 1767 нг · ч/мл соответственно.

Для исключения возможного влияния патогенетических механизмов самого заболевания на фармакокинетику приема противоопухолевых препаратов были проанализированы аналогичные показатели у здоровых добровольцев [5].

Результаты количественного анализа концентрации иматиниба и гефитиниба в плазме крови добровольцев после их однократного приема представлены на рис. 3.

Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов приведены в табл. 1.

Межиндивидуальная вариабельность C_{max} практически совпадает для иматиниба и гефитиниба и составляет 47 и 48 % соответственно. Высоковариабельным параметром является и площадь под

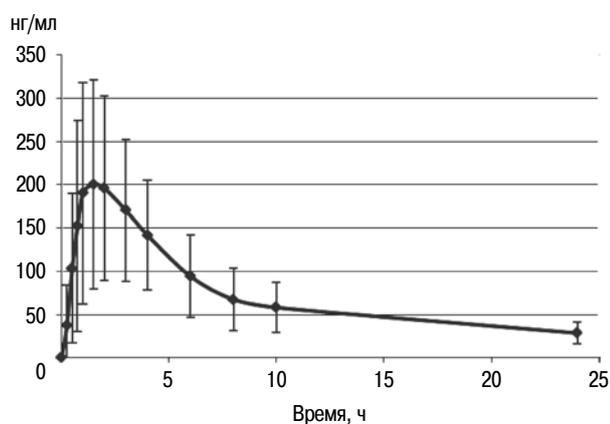


Рис. 1. Концентрации в крови пациентов метаболита флударабина

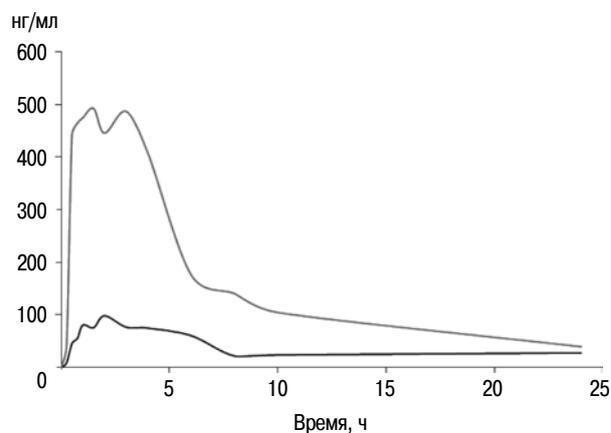


Рис. 2. Максимальный диапазон различий концентраций в крови метаболита флударабина

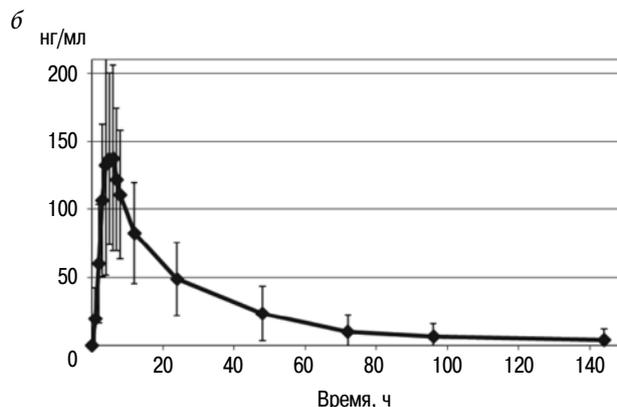
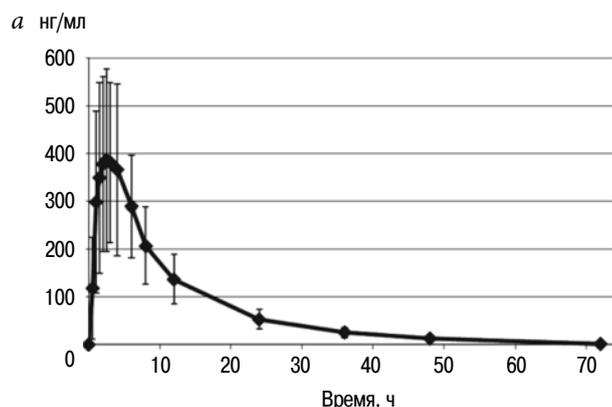


Рис. 3. Концентрация иматиниба (а) и гефитиниба (б) в плазме крови добровольцев

■ Таблица 1. Фармакокинетические параметры противоопухолевых препаратов в плазме крови здоровых добровольцев

Препарат	Параметр	$M \pm \sigma$	Коэффициент вариации, %	Me	Min	Max	Max/Min
Иматиниб	C_{\max} , нг/мл	411 ± 192	47	356	125	990	8
	AUC_{0-t} , нг · ч/мл	5017 ± 1942	39	4506	1568	11133	7
Гефитиниб	C_{\max} , нг/мл	154 ± 74	48	144	72	362	5
	AUC_{0-t} , нг · ч/мл	3688 ± 2142	58	3314	966	8834	9
	C_{\max}/AUC_{0-t}	0,043 ± 0,017	40	0,044	0,012	0,074	6
	$T_{1/2}$, ч	23,8 ± 13,6	57	18,9	6,5	55,9	9
	K_{el} , ч ⁻¹	0,040 ± 0,024	61	0,037	0,012	0,107	9

■ Таблица 2. Динамика концентрации метотрексата в крови пациента в процессе курса химиотерапии

Показатели	В процессе инфузии		После завершения введения		
	Время забора крови, ч	12	24	12	24
Концентрация метотрексата в крови, мкг/мл	6,87	7,05	0,14	0,1	0,03

фармакокинетической кривой (межиндивидуальная вариация AUC_{0-t} составила 39 и 58 %). Важно, что у отдельных пациентов этот показатель различался в 7 раз для иматиниба и в 9 раз для гефитиниба.

Как следует из табл. 1, для иматиниба характерна высокая межиндивидуальная вариабельность по таким показателям, как площадь под кривой, максимальная концентрация и время ее наступления, а для гефитиниба — кроме площади под кривой, период полувыведения и константа элиминации.

Существуют различные факторы, которые определяют кривую зависимости концентрации лекарственного препарата в крови пациента от полученной им дозы. Например, наследственная изменчивость была признана одной из важных причин искажения ответной реакции организма на лекарство еще в 1950-х гг. [10, 14]. Отмечено, что высокие или низкие концентрации препаратов в крови наблюдаются у людей с определенными биохимическими особенностями организма, которые наследуются [7].

Один из примеров влияния внешних факторов — действие компонентов сока грейпфрута, помеллы, лайма на экспрессию изофермента цитохрома P450 (CYP3A4) и, соответственно, на фармакокинетику многих лекарств, в метаболизме которых принимает участие данный цитохром [17]. К факторам, оказывающим модулирующее действие на лекарственную терапию, относятся табакокурение и потребление алкоголя. Известно, что индукция печеночных ферментов системы цитохрома P450 под действием никотина и алкоголя приводит к усилению метаболизма препаратов и тем самым снижает их концентрацию в крови [1]. Перечисленные примеры показывают, что факторы, влия-

ющие на метаболизм и выведение лекарственного вещества, изменяют его фармакокинетику и могут привести к серьезным нежелательным последствиям для здоровья пациента при лекарственной терапии.

В качестве практического применения ТЛМ в отделении гематологии и трансплантации костного мозга отдела радиационной медицины, гематологии и токсикологии нашей клиники приведем пример лабораторного контроля за концентрацией в крови метотрексата у пациента с диагнозом В-клеточной лимфомы.

Метотрексат — это первый препарат, применяемый в химиотерапии, для которого была разработана схема ТЛМ. Он обладает противоопухолевым, цитостатическим и иммуносупрессорным фармакологическим действием. Период полувыведения составляет от 5 до 9 ч при диапазоне абсорбции 50–100 %. Максимальная концентрация в крови (C_{\max}) достигается через 1–4 ч от начала инфузионной терапии. Руководящим документом [6] регламентированы терапевтическая (0,23 мкг/мл) и токсическая (0,45 мкг/мл) дозы метотрексата в крови в случае применения высокодозной схемы лечения (более 1000 мг/м² тела человека).

Стандартная схема лечения предусматривает 24-часовую инфузию метотрексата в дозировке 1000 мг/м² тела пациента. Концентрацию метотрексата в крови определяли через 12 и 24 ч от начала его введения и далее производили несколько контрольных измерений (табл. 2).

Данному пациенту через 1 сутки после завершения ввода препарата каждые 6 ч вводили антидот — лейковорин из расчета 30 мг/м² тела человека. С учетом полученных показателей, пред-

ставленных в табл. 2, продолжительность введения антидота ограничили одними сутками. В случае замедленного выведения метотрексата из организма продолжительность ввода антидота была бы увеличена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая межиндивидуальная вариабельность концентрации иматиниба, гефитиниба, флударабина при их применении свидетельствует о необходимости терапевтического лекарственного мониторинга для оптимального подбора их дозировки. Это позволит обеспечить максимальную безопасность применения противоопухолевых средств.

Опыт НИЛ токсикологии и лекарственного мониторинга НИО биоиндикации во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России по применению ТЛМ показал его востребованность и эффективность для пациентов, подвергающихся химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. [Kukes VG. Metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004. (In Russ.)]
2. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество». Лекарственный мониторинг и взаимозаменяемость оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом. Национальные клинические рекомендации. – 2014. Доступ по ссылке http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/lmi_2013.pdf. [All-Russian public organization of transplantologists "Russian transplant society". Drug monitoring and the relationship of original and generic immunosuppressants with a narrow therapeutic index. National Clinical Recommendations. 2014. Available from: http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/lmi_2013.pdf. (In Russ.)]
3. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 71–77. [Lepakhin VK, Astakhova AV, Ovchinnikova EA, Ovchinnikova LK. Medical errors as a cause of complications of drug therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2002;(1):71-77. (In Russ.)]
4. Осешнюк Р.А., Ушал И.Э., Светкина Е.В., и др. Межиндивидуальные особенности фармакокинетики противоопухолевых препаратов у здоровых добровольцев // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 1. – С. 48–52. [Oseshnyuk RA, Ushal IE, Svetkina EV, et al. Individual peculiarities in pharmacokinetics of antitumor drugs in healthy volunteers. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(1):48-52. (In Russ.)]
5. Приказ министерства здравоохранения Российской Федерации № 64 от 21 февраля 2000 г. «Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No 64 of 21 Feb 2000. "On the approval of the nomenclature of clinical laboratory research". (In Russ.)]
6. Сычев Д.А., Раменская Г.И., Игнат'ев Г.В. Клиническая фармакогенетика / Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Sychev DA, Ramenskaya GI, Ignat'ev GV. VG Kukes, NP Bochkov, editors. *Clinical pharmacogenetics*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ.)]
7. Davies A, Hayes AK, Knight K, et al. Simultaneous determination of nilotinib, imatinib and its main metabolite (CGP-74588) in human plasma by ultra-violet high performance liquid chromatography. *Leuk Res*. 2010;34(6):702-707. doi: 10.1016/j.leukres.2009.11.009.
8. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(2):192-199. doi: 10.1016/S0003-0465(15)33027-5.
9. Bhatia AL, Csillag A, Mitchison DA, et al. The virulence in the guinea-pig of tubercle bacilli isolated before treatment from South Indian patients with pulmonary tuberculosis. 2. Comparison with virulence of tubercle bacilli from British patients. *Bull World Health Organ*. 1961;25:313-322.
10. Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv*. 2003;3(4):194-204. doi: 10.1124/mi.3.4.194.
11. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med*. 1995;155(18):1949-1956.
12. Jha N, Bajracharya O, Namgyal T. Prevalence of adverse drug reactions with commonly prescribed drugs in different hospitals of Kathmandu valley. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2007;5(4):504-510.
13. Kalow W, Gunn DR. Some statistical data on atypical cholinesterase of human serum. *Ann Hum Genet*. 1959;23:239-250. doi: 10.1111/j.1469-1809.1959.tb01467.x.
14. Lokhov PG, Maslov DL, Trifonova OP, et al. Mass spectrometry analysis of blood low-molecular fraction as a method for unification of therapeutic drug monitoring. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2014;8(1):1-10. doi: 10.1134/s1990750814010119.
15. World Health Organization. Medicines: rational use of medicines. Geneva; 2010.
16. Samani NJ, Tomaszewski M, Schunkert H. The personal genome – the future of personalised medicine? *Lancet*. 2010;375(9725):1497-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60598-3.
17. Veeraraghavan S, Thappali S, Viswanadha S, et al. Simultaneous quantification of ruxolitinib and nilotinib in rat plasma by LC-MS/MS: application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;94:125-131. doi: 10.1016/j.jpba.2014.01.040.

♦ Информация об авторах

Геннадий Георгиевич Родионов — д-р мед. наук, доцент, зав. научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: rodgengeor@yandex.ru.

Игорь Игнатьевич Шантырь — д-р мед. наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург.

Инна Эдвардовна Ушал — канд. биол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: innaushal@mail.ru.

Екатерина Алексеевна Колобова — канд. хим. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: ekatderyabina@mail.ru.

Екатерина Владимировна Светкина — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург. E-mail: moerabo4eemilo@gmail.com.

Родион Александрович Осешнюк — соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: rao81@mail.ru.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Gennadii G. Rodionov — Dr. Med. Sci., Associate Prof., Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg. E-mail: rodgengeor@yandex.ru.

Igor I. Shantyr — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Bioindication division, the the Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, Saint Petersburg.

Inna E. Ushal — PhD Biol. Sci., Senior Research Associate of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg. E-mail: innaushal@mail.ru.

Ekaterina A. Kolobova — PhD Chem. Sci., Research Associated of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg. E-mail: ekatderyabina@mail.ru.

Ekaterina V. Svetkina — Research Associated of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, EMERCOM of Russia, St. Petersburg. E-mail: moerabo4eemilo@gmail.com.

Rodion A. Osesnyuk — Fellow, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: rao81@mail.ru.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci., Professor, Head, S.V. Anichkov Dept. of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Professor and Head, Dept. of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.