

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА «ВЫСУШЕННОЙ КАПЛИ»: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Б. Е. Толкачев^{1,3,4}, А. В. Стрыгин¹, И. С. Аникеев^{2,3}

¹ Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фундаментальной медицины и биологии, Россия;

² Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, Россия;

³ Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория фармакокинетики НЦИЛС ВолгГМУ, Россия;

⁴ Волгоградский государственный медицинский университет,
лаборатория клинической фармакологии ВМНЦ, Россия

Терапевтический лекарственный мониторинг является одним из общепризнанных методов оптимизации режимов дозирования лекарственных препаратов, способствующих повышению эффективности и безопасности фармакотерапии. Однако во многих клинических ситуациях его проведение становится затруднительным в связи с необходимостью взятия нескольких образцов крови для биоанализа. Несмотря на ряд объективных ограничений, использование метода «высушенной капли» может рассматриваться как очень перспективный малоинвазивный способ взятия биоматериала при проведении исследований фармакокинетики и терапевтическом лекарственном мониторинге у новорождённых и детей.

Ключевые слова: метод «высушенной капли», терапевтический лекарственный мониторинг, биоанализ, валидация метода.

Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) является одним из общепризнанных подходов к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии за счёт оптимизации выбора и режима дозирования лекарственных препаратов на основании изучения профиля концентраций действующих веществ и/или их метаболитов в различных биологических матрицах пациентов [1]. Целесообразность использования данного инструмента персонализированной медицины была убедительно доказана для целого ряда клинических ситуаций, к основным из которых можно отнести:

- назначение препаратов с низким терапевтическим индексом;
- высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров;
- проведение фармакотерапии у пациентов с нарушенной функцией почек и/или печени;
- оптимизация режима дозирования препаратов на фоне полипрагмазии;
- изучение соблюдения пациентами назначенной врачом схемы приёма препарата.

Проведение терапевтического лекарственного мониторинга, как правило, связано с использованием сыворотки крови либо плазмы в качестве биологического материала для количественного определения изучаемого лекарственного препарата и/или его метаболита. Основой для получения данных биоматриц выступает цельная кровь, взятая у пациента путём стандартной венепункции. Однако во многих ситуациях данный способ взятия проб не является оптимальным либо невыполним в принципе, что существенно ограничивает возможности оптимизации фармакотерапии с использованием ТЛМ в реальной клинической практике [2].

В этой связи в последние годы всё большее внимание уделяется разработке более удобных и менее инвазивных технологий получения биоматериала, одним из которых является метод «высушенной капли» (DBS, от англ. driedbloodspot) [3].

Следует отметить, что нанесение на специальную бумагу каплю цельной капиллярной крови является хорошо известным способом её взятия и хранения. Данный метод получил

широкое распространение в связи с внедрением программ скрининга генетических и врождённых метаболических нарушений у новорождённых [4, 5].

Вместе с тем развитие таких высокочувствительных и селективных аналитических технологий, как хроматография и масс-спектрометрия, позволило рассматривать метод «высушенной капли» в качестве перспективного инструмента получения биоматериала в рамках фармакокинетических исследований на различных стадиях разработки лекарственных средств, а также проведения ТЛМ как одного из возможных путей повышения эффективности и безопасности их медицинского применения [2].

История разработки метода «высушенной капли»

В 1913 г. (Schmidt) было опубликовано первое сообщение о применении фильтровальных бумаг для анализа глюкозы. В 1961 г. Guthrie использовал метод «высушенной капли» для определения фенилкетонурии у новорождённых [6].

Первое применение масс-спектрометрии для анализа высушенных пятен крови было описано около 40 лет назад в 1976 г. для определения жирных кислот [7].

В 2005 г. было опубликовано первое применение технологии «высушенной капли» для ТЛМ антиретровирусных лекарственных средств [8]. Метод DBS в настоящее время все чаще используется в терапевтическом лекарственном мониторинге для анализа широкого спектра молекул лекарственных средств, включая жаропонижающие, противокашлевые, противомаларийное, противосудорожное средство, антиретровирусное, иммунодепрессант, а также для противоэпилептических ЛС [9].

В последние годы предпринимается много усилий, чтобы облегчить и сделать более точным метод пробоподготовки высушенной капли. Новые устройства для пробоотбора выходят на рынок, автоматизированный анализ приводит к более высокой эффективности, производительности и воспроизводимости, а также предлагаются различные стратегии, для того чтобы решить проблемы, связанные с эффектом гематокрита. В эти инновации входят: анализ целого

пятна применяемый в DBS, разработка специальных типов фильтровальной бумаги, или фильтровальных карт для формирования капель высушенной плазмы [7].

Технические аспекты

Метод «высушенной капли крови» основан на получении минимальных количеств капиллярной крови путём пальцевого прокола с последующим нанесением капли крови на маркированную область специальной бумаги, на которой полученная капля высыхает, после чего образец может быть транспортирован в лабораторию. На этапе его подготовки к анализу фиксированный по площади участок бумаги с каплей крови вырезается, помещается в растворитель определённого состава для экстракции веществ, и после чего производят его количественное определение с помощью различных биоаналитических технологий, наиболее востребованной из которых является хромато-масс-спектрометрия [5].

В настоящее время существуют различные карты и устройства для сбора образцов цельной крови, используемые для метода «высушенной капли», которые описаны в литературе. Наиболее часто используются карты Whatmangrade 903TM и Ahlstromgrade 226. Данные карты являются единственными, которые одобрены FDA для клинического использования. Существуют и некоторые другие целлюлозные материалы, одобренные только для исследовательских целей (FTA® DMPK-C, FTA® DMPK-A и FTA® DMPK-B) [10].

Также разрабатываются различные типы карт для снижения влияния эффекта гематокрита. Карта Agilent Bond Elut DMS является примером этого типа материала. Этот нецеллюлозный материал меньше подвержен влиянию гематокрита и должен лучше работать с ЖХ-МС/МС из-за отсутствия целлюлозы [11].

Были разработаны индикаторные карты на целлюлозной основе (FTA® indicatingcards) для прозрачных/неокрашенных жидкостей (таких как плазма, сыворотка и слюна) [10].

Может быть использовано переносное электрическое перфорационное устройство, чтобы уменьшить трудозатраты во время ручного выреза [12, 13].

Внедрение автоматизированных устройств может расширить потенциальное использование метода «высушенной капли» [14].

Преимущества и недостатки метода «высушенной капли крови»

Метод «высушенной капли» обладает рядом преимуществ, так и объективных ограничений по сравнению со стандартной венепункцией, что препятствует большему распространению метода (табл. 1).

Для проведения анализа требуется существенно меньший объём крови, что делает метод «высушенной капли» особенно перспективным

при изучении фармакокинетики и проведении терапевтического лекарственного мониторинга у детей и новорождённых.

Установлено, что многие аналиты более стабильны при использовании метода «высушенной капли» по сравнению со стандартной заморозкой.

Следствием этого является возможность транспорта биологических образцов в лабораторию без использования контейнеров с охлаждением, а также отсутствие какого-либо риска инфекционного заражения, что представляет отдельную проблему при доставке стандартных образцов венозной крови [3, 5].

Таблица 1

Основные преимущества и недостатки использования метода «высушенной капли» при проведении фармакокинетических исследований и ТЛМ

Преимущества метода DBS	Недостатки метода DBS
<ul style="list-style-type: none"> • Простота взятия биоматериала; • малоинвазивность; • стабильность анализируемых веществ; • удобство транспортировки и хранения; • возможность автоматизации 	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимость использования высокочувствительных аналитических методов; • необходимость расширенной аналитической и клинической; • риск контаминации образца; • отсутствие бэкапа (резервного образца); • необходимость дополнительного обучения персонала и/или пациентов

Пациенты могут проводить процедуру взятия биоматериала дома, без привлечения персонала, владеющего навыками флеботомии. Это позволяет получить более информативную кривую «концентрация-время», включающую больше точек за счёт отсутствия необходимости нахождения пациента в клинике [3, 5]. Дополнительно метод «высушенной капли» может быть потенциально экономически более выгодным, так как в процесс пробоотбора не вовлечены медицинские работники [15].

Также одним из основных преимуществ может стать экономия затрат на анализ образцов DBS, по сравнению со стандартными методами пробоподготовки. Клинические испытания могут привести к существенной экономии затрат и увеличению общего качества анализов, так как необходимое время на сбор и последующий анализ образцов на картах DBS значительно меньше, чем при обычном отборе и анализе образцов плазмы крови [16].

Несмотря на очевидные положительные аспекты метода «высушенной капли», его про-

ведение требует наличия в аналитической лаборатории высокочувствительного и селективного оборудования, способного проводить количественный анализ изучаемых веществ без использования дополнительных методов концентрирования образца.

Другой возможной организационной проблемой может стать контаминация образца лекарственным веществом, оставшимся на коже пациента. Обучение медицинского персонала и пациентов не даёт гарантии, что процедура взятия образца крови будет успешной и/или полученный материал не будет забракован в лаборатории [2].

Одно из допущений метода «высушенной капли» является то, что аналит равномерно распределяется на картах DBS. Однако выявили, что могут быть значительные различия в распределении капли крови на картах [17].

Смена типа бумаги для DBS и/или её производителя также может потребовать дополнительной частичной валидации. Кроме того, отдельного изучения требует корреляция содержания

препарата в капиллярной крови по сравнению с венозной [4].

Новый метод пробоподготовки имеет специфические характеристики, такие как эффект объёма капли, эффект гематокрита, однородность капли, которые могут негативно влиять на аналитические результаты. Их влияние необходимо дополнительно проанализировать, чтобы гарантировать надежность аналитических результатов [18].

Высокое значение гематокрита ведет к высокой вязкости крови, что препятствует полному и равномерному распределению по всей выделенной области на карте и как результат формированию относительной небольшой капли крови. Когда производят вырез фиксированного диаметра, высокое значение гематокрита приведет к более высокой анализируемой концентрации, так как вырезанный диск будет содержать больший объем крови [19].

Влияние значения гематокрита на размер капли, её гомогенность и воспроизводимость получаемых данных о концентрации конкретных лекарственных веществ и их метаболитов должно быть предварительно установлено на этапе валидации биоаналитического метода.

Клинические аспекты

Некоторые лекарственные препараты имеют сложные внутри- и межиндивидуальные вариации фармакокинетических показателей и ряд побочных эффектов, особенно у пациентов детского возраста. Одними из таких групп препаратов являются противоэпилептические лекарственные средства. ТЛМ необходим для данной группы препаратов при корректировке режимов дозирования, особенно при назначении их одновременно с другими препаратами.

Популяционное исследование качества жизни у детей с эпилепсией показало, что излишняя нервная нагрузка, связанная с посещением данной группы пациентов клиники, а также политерапия несколькими противоэпилептическими средствами были связаны со снижением качества жизни больных.

Самостоятельный сбор образцов DBS на дому может привести к сокращению количества посещений клиники, что способствовало бы снижению стресса как для детей, так и для

их родителей, а также подбору оптимальных режимов дозирования за счет ТЛМ.

Так, группой исследователей были разработаны и валидированы методы количественного определения карбамазепина, ламотриджина, вальпроевой кислоты с помощью tandemной масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии с использованием метода «высушенной капли». Процесс самостоятельного сбора образцов DBS оценивался путем сравнения качества образцов, полученных от медицинских работников и образцов, которые были получены самостоятельно родителями и их детьми с эпилепсией. Результаты показали, что родители могут собирать образцы DBS приемлемого качества [22].

В связи с этим был сделан вывод о том, что дети с эпилепсией и их родители могут использовать метод «высушенной капли» в качестве альтернативного способа для самостоятельного отбора образцов крови, чтобы решить проблемы данной группы пациентов, описанные выше [22].

Дополнительное исследование фармакокинетики/фармакодинамики для уже используемых антибиотиков необходимо для того, чтобы предотвратить/замедлить возникновение устойчивости у патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам и оптимизировать режимы дозирования. Это особенно актуально для новорожденных и маленьких детей, поскольку исследования, которые проводятся на взрослых, могут быть неприменимы из-за различий в действии лекарств и спектра клинических заболеваний. А необходимость в достаточно большом количестве образцов крови, которое необходимо взять у данных пациентов, может вызвать некоторые проблемы, поскольку множественные заборы крови в достаточно большом количестве для ТЛМ могут привести к неблагоприятным гемодинамическим эффектам у новорожденных [23].

Измерение концентраций лекарственных препаратов в высушенных каплях крови представляет собой способ преодоления этих ограничений. Образцы крови в небольшом объёме (от 10 до 20 мкл), полученные путем пальцевого или пяточного прокола, могут быть взяты серийно и нанесены на фильтровальную бумагу, тем самым расширить фармакокинетические/фармакодинамические исследования антибиотиков [23].

Группой исследователей были проведены исследования рифампицина, фузидовой кислоты и ципрофлоксацина в образцах DBS, взятых у здоровых взрослых добровольцев. Фармакокинетические исследования выбранных препаратов проводились с помощью метода «высушенной капли» и сравнивали полученные данные с фармакокинетическими данными, которые были получены с использованием стандартных методов взятия венозной крови. Полученные данные с использованием нового метода и стандартных способов забора биообразцов не имели существенного различия, что может гарантировать его широкое применение, в том числе в сложных ситуациях, таких как исследования ФК/ФД у новорожденных и детей [24].

Также была проведена оценка клинического применения метода для измерения ванкомицина и креатинина. Образцы ванкомицина и креатинина в DBS и концентрации в плазме сравнивали в 54 и 35 образцах, соответственно, от 29 пациентов. Правильность составляла 94,4–102,6, анализ имеет адекватные аналитические характеристики. Концентрации в плазме можно удовлетворительно прогнозировать на основе измерений DBS. При этом с помощью DBS анализа была проведена оптимизация режима дозирования [31].

Авторы провели исследование, в которое включили 63 пациента в критическом состоянии, нуждающихся в введении амикацина для лечения тяжелой инфекции. Для проведения ТЛМ сразу после введения ЛП для оценки его концентрации (C_{\max}) брали образец крови методом «высушенной капли». Для каждой из последующих доз образцы DBS брали через 30 минут после окончания приема амикацина для C_{\max} и перед следующим введением. Образцы DBS немедленно отправляли в лабораторию. При проведении ТЛМ с использованием метода «высушенной капли» суточный режим был адаптирован как для пиковой (C_{\max}), так и для минимальной (C_{\min}) концентраций. Целевые концентрации должны обеспечивать соотношение между C_{\max} и минимальной ингибирующей концентрацией (MIC) не менее 8. $C_{\min} > 5$ мг/л считалось потенциально нефротоксичным. Среднее значение нагрузочной дозы амикацина составляло 1500 (750–2400) мг, что привело

к $C_{\max} / \text{MIC} \geq 8$ у 63 % пациентов. Увеличение дозы у 23 пациентов с $C_{\max} / \text{MIC} < 8$ привело к оптимальному C_{\max} / MIC у 79 % этих пациентов. В целом только 11 пациентов (17 %) не нуждались в корректировке дозы во время терапии амикацина. Таким образом, ТЛМ с использованием метода «высушенной капли» привел к корректировке терапии амикацина у большинства пациентов с сепсисом [32].

Из-за узкого терапевтического диапазона иммунодепрессантов и значительной индивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности терапевтический лекарственный мониторинг данных лекарственных средств является важным инструментом, помогающим врачам находить баланс между субтерапевтическими и потенциально токсичными концентрациями этих препаратов. Так как такой мониторинг необходим на протяжении всей жизни данной группы пациентов, они должны регулярно посещать больницу для взятия и анализа образцов крови. Эту проблему можно было бы избежать, если было бы возможно производить отбор образцов крови на дому. Метод «высушенной капли крови» имеет такую возможность. Капля крови после прокола пальца может быть собрана на карту DBS в домашних условиях и отправлена в лабораторию по почте. Такой способ со временем может сократить количество посещений больницы пациентами с использованием метода «высушенной капли», сэкономив время пациента и медицинских работников [25].

Были проведены исследования, где у 65 пациентов после трансплантации почки, которые принимали такролимус, были отобраны и образцы DBS и образцы венозной крови ($n = 200$) для сравнения результатов ТЛМ для двух методов сбора образцов. Среднее время между сбором образцов венозной крови и DBS составило <5 минут. Отбор образцов производился перед (C_0) и каждый час в течение 3 часов после введения лекарства (C_1 , C_2 и C_3). Различия полученных данных были в пределах ± 20 % для 84,5 % для концентраций такролимуса и 90,5 % для такого показателя, как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC). Различия в рекомендациях по дозировке такролимуса наблюдались в 44,4 %. Рекомендации по дозировке такролимуса в образцах DBS превышали на

0,35 ± 0,14 мг, чем для образцов венозной крови. Таким образом, ТЛМ такролимуса для амбулаторных пациентов после трансплантации почки, основанный на сокращенной AUC, собранной с помощью устройства для отбора проб DBS, не только сопоставим с традиционным ТЛМ, основанным на отборе образцов венозной крови, но и облегчил процедуру сбора биообразцов [33].

Hermaan Veenhof и др. провели клиническое исследование, в котором от 60 взрослых добровольцев, перенесших трансплантацию и принимающих сиролимус и эверолимус, отбирали образцы венозной крови и образцы DBS. Таким образом, были взяты 39 пар образцов венозной крови и образцов DBS сиролимуса и 44 пары образцов эверолимуса. Были предварительно определены пределы клинической значимости в пределах 15 % от среднего значения для обоих образцов, данному критерию должны соответствовать >80 % всей группы образцов для всех пар. В результате и для сиролимуса, и для эверолимуса пределы приемлемости были соблюдены, это доказывает, что метод отбора образцов DBS для сиролимуса и эверолимуса может заменить отбор образцов венозной крови [30].

У пожилых людей венепункция может быть сложной задачей из-за возрастных изменений кожи и кровеносных сосудов. А остеоартрит может препятствовать выпрямлению руки при венепункции. Таким образом, сбор образцов DBS может быть более удобным в этой

группе пациентов. Кроме того, сокращение количества посещений больницы для пожилых пациентов, за счет того, что пациенты или лица, осуществляющие уход за ними, могут собирать образцы DBS на дому – будет способствовать повышению качества жизни таких пациентов [25].

Кроме того, снижение биологической опасности при использовании образцов DBS представляет дополнительное преимущество. Поэтому для мониторинга антиретровирусных и противомаларийных препаратов уже были разработаны многочисленные методы количественного применения на основе DBS.

Особая группа пациентов, для которой домашний мониторинг может быть особенно необходим – это пациенты с муковисцидозом. Сокращение количества посещений больницы может не только способствовать повышению качества жизни пациентов, но также может снизить риск передачи их инфекции другим пациентам. Кроме того, пациенты с муковисцидозом часто имеют затрудненный венозный доступ, что затрудняет венепункцию. ТЛМ с помощью метода «высушенной капли» на дому уже выполнялся в рутинной практике для определения аминогликозидотобрамицина у пациентов с муковисцидозом [25].

В табл. 2 представлены примеры способов разработки и валидации методов определения некоторых лекарственных препаратов для ТЛМ, используя технологию «высушенной капли».

Таблица 2

Примеры лекарственных средств для которых использовался метод «высушенной капли крови»

Ссылки	22, 25	28, 24, 27	23	29, 26
Дополнительная DBS валидация	Гомогенность, эффект гематокрита, эффект объема капли	Гомогенность, эффект гематокрита, эффект объема капли	Эффект объема капли	Эффект гематокрита
Аналитический метод	ВЭЖХ-МС/МС	ВЭЖХ-МС/МС	ВЭЖХ-МС/МС	ВЭЖХ-МС/МС
Лекарственный препарат	Сиролимус, Эверолимус, Такролимус, Циклоспорин А	Банкомицин, Моксифлоксацин, Пиперацилин, Тазобактам	Вариконазол, Флуконазол	Метотрексат, Микофеноловая кислота
Класс лекарственного препарата	Иммунодепрессанты	Антибиотики	Противогрибковые	Противоопухолевый

Заключение

Метод «высушенной капли» – это простой, минимально инвазивный процесс отбора проб; более удобные способы хранения и транспортировки биоматериала. Данный способ забора цельной крови призван облегчить терапевтический лекарственный мониторинг многих препаратов, для которых он необходим, и сделать возможным отбор проб в домашних условиях.

Преимущества, которые имеет метод «высушенной капли крови» относительно тради-

ционных методов сбора биообразцов, представляют возможность широкого спектра существующих и потенциальных применений данного метода. Используя оптимизированную пробоподготовку и методы анализа образцов DBS, эта технология может иметь широкое применение в доклинических и клинических исследованиях, терапевтическом и токсикологическом мониторинге лекарственных средств, а также в крупных эпидемиологических исследованиях [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Современные технологии в терапевтическом лекарственном мониторинге / Д. А. Абаимов, А. К. Сариев, Т. Ю. Носкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – № 5 (2). – С. 31 – 41.
2. Direct analysis of dried blood spots coupled with mass spectrometry : concepts and biomedical applications / J. Déglon, A. Thomas, P. Mangin, C. Staub. – Text (visual) : unmediated // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2014. – Vol. 402. – P. 2485 – 2498.
3. Demirev, P. A. Dried blood spots: analysis and applications / P. A. Demirev. – Text (visual) : unmediated // Anal Chem. – 2013. – № 405. – P. 9655 – 9667.
4. Edelbroek, P. M. Dried blood spot methods in therapeutic drug monitoring: methods, assays, and pitfalls / P. M. Edelbroek, J. van der Heijden, L. M. Stolk. – Text (visual) : unmediated // Ther Drug Monit. – 2009. – № 31. – P. 327 – 336.
5. Antunes, M. V. Dried blood spots analysis with mass spectrometry: potentials and pitfalls in therapeutic drug monitoring / M. V. Antunes, M. F. Charao, R. Linden. – Text (visual) : unmediated // Clin Biochem. 2016. – № 49. – P. 1035 – 1046.
6. Mu, A. The Application of Dried Blood Spots in Toxicokinetic and Pharmacokinetic Studies / A. Mu. – Text (visual) : unmediated // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2019. – № 9. – P. 1689 – 1699.
7. Advantages and Challenges of Dried Blood Spot Analysis by Mass Spectrometry Across the Total Testing Process / R. Zakaria [et al.]. – Text (visual) : unmediated // EJIFCC. – 2016. – № 4 (27). – С. 288 – 317.
8. Comparison between dried blood spot and plasma sampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A step towards home sampling / C. Linder, K. Wide, M. Walander, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clin Biochem. – 2016. – Vol. 50. – P. 412 – 418.
9. Li, W. Dried blood spot sampling in combination with LC-MS/MS for quantitative analysis of small molecules / W. Li, F. L. S. Tse. – Text (visual) : unmediated // Biomedical Chromatography. – 2010. – № 1 (24). – P. 49 – 65.
10. Rosting, C. Dried Blood Spots in Liquid Chromatography Mass Spectrometry – based Protein Analysis. 2017 / C. Rosting. – Text (visual) : unmediated.
11. Swart. 2014. «Therapeutic Drug Monitoring by Dried Blood Spot: Progress to Date and Future Directions» / Wilhelm, Abraham J., Jeroen C. G., [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clinical Pharmacokinetics. – 2014. – Vol. 53 (11). – P. 961 – 973.
12. Wenkui Li, M. S. L. Dried Blood Spots: Applications and Techniques. 2014. – Text (visual) : unmediated.
13. State of the science in dried blood spots / J. D. Freeman, L. M. Rosman, J. D. Ratcliff, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clinical Chemistry. 2018. – № 4. – P. 656 – 679.
14. Laser cutting eliminates nucleic acid cross-contamination in dried-blood-spot processing / S. C. Murphy, C. Sean, G. Daza, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Journal of Clinical Microbiology. – 2012. – № 12. – P. 4128 – 4130.
15. Amsterdam, P. Van. The application of dried blood spot sampling in global clinical trials / P. Amsterdam. – Text (visual) : unmediated Bioanalysis. – 2010. – № 2. – P. 1783 – 1786.
16. Development and validation of a dried blood spot assay for the quantification of ribavirin using liquid chromatography coupled to mass spectrometry / Leah C. Jimmerson, Jia-Hua Zheng, Lane R. Bushman, [et al.]. – Text (visual) : unmediated Journal of Chromatography. – 2015. – № 944. – P. 18 – 24.

17. EBF recommendation on the validation of bioanalytical methods for dried blood spots / P. Timmerman, S. White, S. Globig, [et al.]. – Text (visual) : unmediated Bioanalysis. – 2011. – № 3. – P. 1567 – 1575.
18. Procedures and practices for the validation of bioanalytical methods using dried blood spots: A review / N. G. L. Jager, H. Rosing, J. H. M. Schellens, J. H. Beijnen. – Text (visual) : unmediated Bioanalysis. – № 6. – P. 2481 – 2514.
19. Official International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Guideline: Development and Validation of Dried Blood Spot-Based Methods for Therapeutic Drug Monitoring / S. Capiou, V. Herman, A. Remco [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Ther Drug Monit. – 2019. – № 41. – P. 409 – 430.
20. Cost Evaluation of Dried Blood Spot Home Sampling as Compared to Conventional Sampling for Therapeutic Drug Monitoring in Children. 2016 / Martial Lisa C., Rob E. Aarnoutse, Michiel F. Schreuder, [et al.]. – Text (visual) : unmediated.
21. Simple Dried blood spots analysis with mass spectrometry : Potentials and pitfalls in therapeutic drug monitoring Dried blood spots analysis with mass spectrometry / R. Linden, L. Rhoden, M. V. Antunes, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clinical Biochemistry. – 2016. – № 96. – P. 207 – 212.
22. *Linder, C.* Possibilities of Dried Blood Spots As a Matrix in Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Children / C. Linder. – Text (visual) : unmediated. – 2019.
23. Validation and application of a dried blood spot ceftriaxone assay / M. Page-Sharp, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2016. – № 1 (60). – P. 14 – 23.
24. Validation and Application of a Dried Blood Spot Assay for Biofilm-Active Antibiotics Commonly Used for Treatment of Prosthetic Implant Infections 2016 / B. Knippenberg, [et al.]. – Text (visual) : unmediated.
25. Clinical Validation of Simultaneous Analysis of Tacrolimus, Cyclosporine A, and Creatinine in Dried Blood Spots in Kidney Transplant Patients / H. Veenhof, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Transplantation. – 2017. – № 7 (101). – P. 1727 – 1733.
26. *Capiou, S.* Alternative Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring / S. Capiou, J. W. Alffenaar, C. P. Stove. – Text (visual) : unmediated // Elsevier Inc. 2016. – P. 279 – 336.
27. Fast LC-MS/MS analysis of tacrolimus, sirolimus, everolimus and cyclosporin A in dried blood spots and the influence of the hematocrit and immunosuppressant concentration on recovery / R. A. Koster, J. W. Alffenaar, B. Greijdanus, D. R. Uges. – Text (visual) : unmediated // Talanta. – 2013. – № 115. – P. 47 – 54.
28. Van Der Elst, K. C. M. Dried blood spot analysis suitable for therapeutic drug monitoring of vorico-nazole, fluconazole, and posaconazole / K. C. M. Van Der Elst, L. F. R. Span, K. Van Hateren. – Text (visual) : unmediated // Antimicrob Agents Che-mother. – 2013. – № 57. – P. 4999 – 5004.
29. Determination of moxifloxacin in dried blood spots using LC- MS/MS and the impact of the hematocrit and blood volume / D. H. Vu, R. A. Koster, J. W. C. Alffenaar, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. – 2011. – № 879.
30. Clinical application of a dried blood spot assay for sirolimus and everolimus in transplant patients / H. Veenhof, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Clin. Chem. Lab. Med. De Gruyter. – 2019.
31. Vancomycin and creatinine determination in dried blood spots: Analytical validation and clinical assessment / L. Scribel, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci. Elsevier LTD. – 2020. – Vol. 1137. – P. 121897.
32. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients / W. Duszynska, [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17. – № 4.
33. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus and mycophenolic acid in outpatient renal transplant recipients using a volumetric dried blood spot sampling device / T. C. Zwart [et al.]. – Text (visual) : unmediated // Br. J. Clin. Pharmacol. Blackwell Publishing Ltd. – 2018. – Vol. 84, № 12. – P. 2889 – 2902.