

ورقة مراجعة

# مراقبة الأدوية العلاجية، الأساسيات والتحسين (مراجعة الخبراء)

أحمد شاكر علي<sup>1,2\*</sup>، و مهران شاكر عبد الرحمن<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> قسم علم الأدوية، كلية الطب، جامعة الملك عبد العزيز، السعودية

<sup>2</sup> قسم الصيدلانيات، كلية الصيدلة، جامعة أسيوط، مصر

<sup>3</sup> قسم علم الأدوية، كلية الطب، جامعة أسيوط، مصر

<sup>4</sup> قسم علم الأدوية، كلية الصيدلة، جامعة سفنكس، مدينة أسيوط الجديدة، مصر

Profahmedali@gmail.com \*

## المخلص

مراقبة الأدوية العلاجية هي خدمة سريرية تهدف إلى الاستخدام الأمثل للأدوية ذات النطاق العلاجي الضيق أو لها حركية دواء معقدة، وتشمل قياس تركيز الدواء في المصل أو الدم في العينات المأخوذة في أوقات مناسبة ومعلومة. ومن خلال فهم متعمق لخصائص الأدوية التي تم قياسها، ودراسة ملف المريض، يمكن تفسير تركيز الدواء في الدم لاستنباط الجرعة المثلى وفقاً لاحتياجات المريض الفردية. يهدف هذا البحث إلى تسليط الضوء على أساسيات الخدمة وتقديم اقتراحات لتحسينها، وخاصة في الدول النامية. ويقدم إرشادات عملية تضمنت تصميم النماذج لطلب الخدمة، وأخذ العينات في الوقت الأمثل، واستخدام طرق التحليل المناسبة، ويعرض أيضاً توجيهات للتفسير المناسب للنتائج؛ وتكامل أدوار الفريق الطبي؛ والتعليم المستمر وتنمية المهارات. كما أوصى البحث بإشراك المرضى في تحسين الخدمة وإجراء البحوث ذات الصلة؛ واستخدام برنامج حاسوب لحركية الدواء والتكامل بين قياس الدواء وعلم الأدوية الجيني.

**الكلمات المفتاحية:** مراقبة الأدوية العلاجية، حركية الدواء السريرية، الجرعات المثلى، الأدوية ذات النطاق العلاجي الضيق.

## Title

**Therapeutic drug monitoring: fundamentals, and optimization (Perspective Review)**

Ahmed S. Ali<sup>1,2\*</sup>, Mahran S. Abdel-Rahman<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dept of Pharmacology, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, KSA

<sup>2</sup> Dept of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Assiut University, Egypt

<sup>3</sup> Dept of pharmacology, Faculty of Medicine, Assiut University, Egypt

<sup>4</sup> Dept of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Sphinx University, New Assiut City, Egypt

## Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) is a teamwork clinical pharmacokinetic service that aims to optimize the pharmacotherapy of certain drugs such as those with a narrow therapeutic range, complicated pharmacokinetics. It involves the determination of drug levels in blood samples taken at the appropriate time. Interpretation of results requires the integration of pharmacokinetics, the pharmacodynamics of the drug, and the patient's clinical profile. To be cost-effective, the service should be optimized. This review highlights the fundamentals of TDM service and provides practical suggestions for its optimization specially in developing countries. It covers the rationale of requesting drug level, design of request form, optimal sampling, and analytical tools. It provides guidelines for appropriate interpretation of drug levels, completeness of the roles of the qualified medical team, continuing education and skills development, involving the patients in improving the service, conducting relevant research, and the use of PK software and integration of TDM with pharmacogenomics.

**Keywords:** Therapeutic drug monitoring, clinical pharmacokinetics, optimal dosing, drugs with the narrow therapeutic range.

Received 23 April 2021; accepted 05 October 2021; published 21 November 2021.

© 2021 The Author(s), licensee HBKU Press. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Cite this as: Ali AS, Abdel-Rahman MS. Therapeutic drug monitoring: fundamentals and optimization. (Perspective Review).

Arabian Journal of Scientific Research 2021;2.12. <https://doi.org/10.5339/ajsr.2021.12>

المبرر	أمثلة
المجال العلاجي الضيق	الليثيوم والفينيتوين والديجوكسين
الحرائك الدوائية المعقدة	الفينيتوين
الأدوية التي يصعب التكهن بفاعليتها سريريًا	الأدوية المثبطة للمناعة، وبعض المضادات الحيوية
ضعف وظائف الكلى	الديجوكسين، الجنتاميسين
الشك في الامتثال للنظام العلاجي	أدوية الصرع
في حالة الاشتباه في سمية الدواء	الليثيوم، الديجوكسين، الباراسيتامول
لتعديل النظام العلاجي بسبب التداخلات الدوائية	عند استخدام مثبطات المناعة مع بعض مضادات الفطريات مثل الكيتوكونازول
في حالة الاشتباه في الفشل العلاجي	بعض مضادات الفيروسات لعلاج مرض نقص المناعة

## الجدول 2. قائمة الأدوية لمراقبة الأدوية العلاجية.

عقاقير تتم مراقبتها بشكل شائع. <sup>1,2,24</sup>	
الأدوية الفعالة للقلب	الديجوكسين، أميودارون
مضادات حيوية	جنتاميسين، أميكاسين، توبراميسين، فانكوميسين
الأدوية المضادة للصرع	الفينيتوين، الفينوباربيتون، حمض الفالوريك، كاربامازيبين، كلونازيام
موسعات الشعب الهوائية	ثيوفيلين
مثبطات المناعة	السيكلوسبورين، التاكلوريماس
العلاج الكيميائي للسرطان	ميثوتريكسات
مسكنات	أسيكامينوفين، أسبرين
مضادات الذهان أو الاكتئاب	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الليثيوم

قائمة الأدوية الأخرى المرشحة لمراقبة الأدوية العلاجية<sup>9-21</sup>

الأدوية المضادة لمرض السل	أيزونيازيد، ريفامبيسين
الأدوية الحيوية لمرض التهاب الأمعاء	إنفليكسيماب، أداليموماب
الأدوية لعلاج الذئبة الحمامية الجهازية	هيدروكسي كلوروكوين، ميكوفينولات موفيتيل
الأدوية المضادة للفطريات	فلوسيتوزين، إيتراكونازول، فوريكونازول، بوساكونازول
مضادات الذهان غير النمطية	إيلوبيريديون، وأسنايبين، ولوراسيدون
مضادات الصرع الجديدة	لاموتريجين، ليفيتيراسيتام، أوكسكاربازيبين، توبراميت، بريفارسيتام، زونيساميد، بروجابلين
الأدوية المضادة للفيروسات	التجرايفير، مارافيروك

تعد مراقبة الأدوية العلاجية خدمة سريرية تهدف إلى الاستخدام الأمثل للأدوية ذات النطاق العلاجي الضيق أو التي تعاني من حركية دواء معقدة، وهي تشمل: قياس تركيز الدواء في المصل أو الدم في العينات المأخوذة في أوقات مناسبة ومعلومة بعد تناول الدواء. ومن خلال فهم الملف الدوائي للأدوية التي تم قياسها، ودراسة الملف الشخصي للمريض (البيانات الديموغرافية، والحالة السريرية، والفحوصات المخبرية وغيرها)، يمكن تفسير تركيز الدواء في الدم لاستنباط الجرعة المثلى التي يتم تحديدها وفقًا لاحتياجات المريض الفردية،<sup>1</sup> ويجب اعتبار هذه العناصر متكاملة.

والجدير بالذكر أن استخدام هذه الخدمة على نحو صحيح يسهم إيجابيًا في تحقيق فاعلية العلاج وتقليل حدوث الآثار الضارة.<sup>1</sup> وتشمل فوائد مراقبة الأدوية العلاجية توفيرًا كبيرًا في نفقات العلاج.<sup>2</sup> كما تفيد الأطباء في اتخاذ القرارات السريرية المناسبة، مثل وضع النظام العلاجي الأفضل لمريض الصرع.<sup>3</sup> وفي هذا السياق، يحتاج مريضى زراعة الأعضاء إلى استخدام الأدوية المثبطة للمناعة مدى الحياة، لذلك يُوصى بمتابعة تركيزاتها في الدم لضبط الجرعات المناسبة لكل مريض.<sup>4</sup> كما تتيح هذه الخدمة الاستخدام الأمثل لبعض المضادات الحيوية مثل الجنتاميسين،<sup>5</sup> والفانكوميسين،<sup>6</sup> وأيضًا مضادات حيوية أخرى للمرضى تحت الرعاية المركزة، ومنهم كبار السن وحديثو الولادة.<sup>7-8</sup> والجدير بالذكر أن مراقبة الأدوية العلاجية تتوسع باستمرار لتشمل بعض الأدوية الحديثة لأمراض مختلفة مثل الصرع،<sup>9</sup> ومضادات الفطريات الجهازية،<sup>10</sup> ومضادات الذهان،<sup>11</sup> وأدوية الأورام،<sup>12</sup> وبعض الأدوية للأمراض المناعية مثل إنفليكسيماب (علاج التهاب المفاصل الفقاري)،<sup>13</sup> وفيدوليزوماب ومستحضرات بيولوجية أخرى لعلاج مرض التهاب الأمعاء النقرحي،<sup>14-18</sup> والذئبة الحمامية الجهازية،<sup>19</sup> والصدفية،<sup>20</sup> والأجسام المضادة وحيدة النسيلة.<sup>21</sup> كما استخدمت مراقبة الأدوية العلاجية مؤخرًا لمتابعة تركيز بعض الأدوية في مرضى كوفيد-19 مثل الرمديسفير،<sup>22</sup> والهيدروكسي كلوروكوين.<sup>23</sup>

## 2- تحسين خدمة مراقبة الأدوية العلاجية

لا شك في أن مراقبة الأدوية العلاجية تعد من الخدمات المعتمدة في الممارسة السريرية، لكنها تحتاج إلى التحسين المستمر لضمان أفضل النتائج. وفي ما يلي إرشادات عملية لتحقيق هذا الهدف المنشود وخاصة في الدول النامية.

## 1-2 وجود مبررات واضحة لقياس تركيز الدواء في الدم

ينبغي وجود هدف واضح لطلب تحليل تركيز الدواء في الدم، مثل الاشتباه في وجود تسمم، أو زيادة الجرعات أو تقييم امتثال المريض للنظام العلاجي (انظر الجدول 1).

## 2-2 تصميم نموذج مناسب لطلب التحليل

من الضروري تصميم نموذج طلب خاص بمراقبة الأدوية العلاجية لتفسير النتائج بدقة، ويجب أن يحتوي نموذج الطلب على جميع المعلومات ذات الصلة (الجدول 3).

### الجدول 3. البيانات الأساسية في نموذج طلب تحليل الأدوية.<sup>25</sup>

1.	التاريخ، رقم ملف المريض، رمز تعريف العينة، الوحدة ... إلخ.
2.	مبررات للاختبار (مثل السمية وعدم الامتثال للنظام العلاجي).
3.	متى أخذت العينة؟
4.	متى أعطيت آخر جرعة؟
5.	نظام الجرعات (الجرعة، المدة، الشكل الصيدلاني).
6.	معلومات خاصة بالمريض (العمر / الجنس) والوزن.
7.	أدوية أخرى يتعاطاها المريض.
8.	الأمراض المصاحبة الأخرى ذات الصلة (أمراض الكلى أو الكبد).
9.	أي ملاحظة إضافية: على سبيل المثال، الحمل، التدخين.

## 3-2 أخذ العينات بطريقة مثلى

### 1-3-2 وقت أخذ العينات

في معظم الحالات، لا ينبغي جمع عينات الدم حتى تصل التركيزات إلى حالة مستقرة. وبالنسبة إلى معظم الأدوية، يتم تحقيق ذلك بعد مرور زمن يعادل 4-5 أضعاف نصف عمر الدواء في الدم. من المتطلبات الأساسية لبعض الأدوية أخذ العينة في وقت محدد بعد آخر جرعة كما هو موضح أدناه.<sup>27-24</sup>

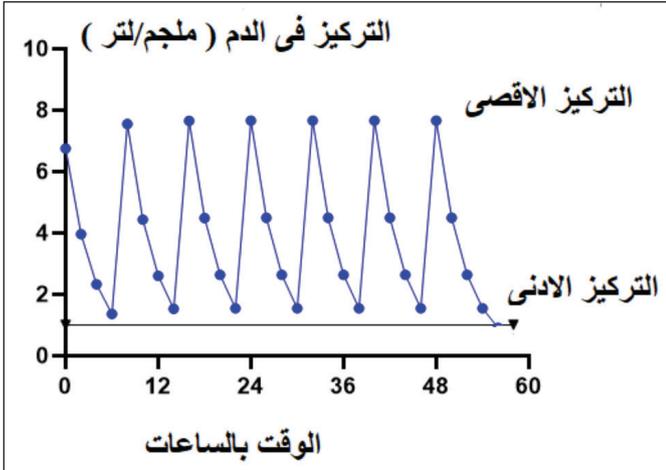
1. التركيز الأعلى والأدنى في أوقات محددة بعد تعاطي الجرعة بالحقن الوريدي : أمينوغلايكوسيدات (الشكل 1).
2. بعد ساعتين من تعاطي الجرعة (بالفم): السيكلوسبورين ، حيث اكدت الدراسات وجود علاقة جيدة للتركيز المقاس في هذه العينة مع المساحة الواقعة تحت منحنى تركيز الدواء مقابل الوقت (الشكل 2).
3. ما لا يقل عن 6 ساعات بعد الجرعة: الديجوكسين ، حيث يوصى بتجنب أخذ العينات أثناء مرحلة انتشار الدواء لأنها تعطي نتائج مضللة .
4. الوقت المحدد الذي تم تناوله فيه العينة قياسًا من وقت تعاطي دواء الأستيامينوفين (عند الاشتباه في السمية).
5. الوقت المحدد سلفًا بعد الجرعة: الميثوتريكسات (24، 48، 72 ساعة).

### 2-3-2 أنواع العينات

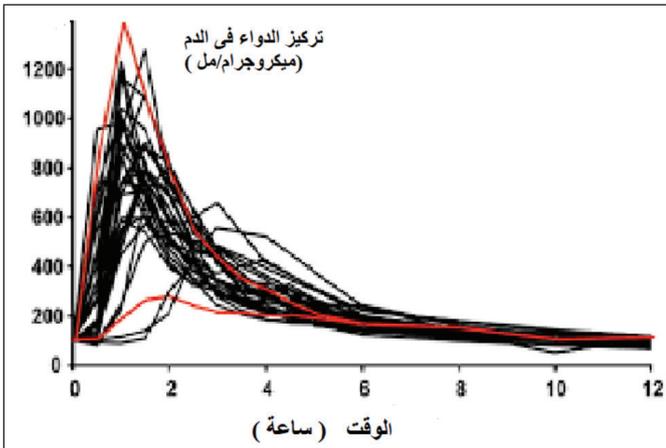
تسمح معظم فحوصات قياس مستويات الدواء باستخدام المصل أو البلازما. وتوصي إرشادات مراقبة الأدوية العلاجية عادةً بتجنب أنابيب فصل المصل (المحتوية على جل) لأنها قد تخفض تركيزات الدواء عن طريق ادمصاص الدواء. وبالنسبة إلى دواء السيكلوسبورين، تتطلب بعض الطرق جمع الدم. وحيث تتأثر بعض الطرق التحليلية بدرجة حرارة العينة، فيجب توحيد جميع المتغيرات.<sup>24</sup> وقد أشارت دراسات حديثة نسبيًا إلى إمكانية استخدام بقعة الدم الجافة لتحليل الأدوية المثبطة للمناعة، والأدوية المضادة للصرع، ومضادات السل، والأدوية المضادة للسرطان، والأدوية المضادة للذهان.<sup>33-28</sup>

وقد تم اقتراح تقنيات حديثة لأخذ العينات الصغيرة (VAMS) بدلاً من أخذ العينات التقليدي، من أجل مراقبة الأدوية العلاجية والتجارب السريرية

أثناء جائحة كوفيد-19. وتتضمن تقنية (VAMS) إجراءً بسيطاً لأخذ العينات يمكن عمله في المنزل، ويكون حجم العينة صغيراً، ويمكن فيها التخزين والتوزيع في درجة الحرارة العادية. كما تمتص تقنية (VAMS) حجمًا ثابتًا، وتعزز الدقة والطرق التحليلية وتقلل من تأثير الهيماتوكريت.<sup>34</sup>



الشكل 1. محاكاة التركيز الأقصى والأدنى للجنتاميسين في الدم بعد الحقن الوريدي المتكرر (التركيز الأقصى بعد انتهاء الحقن، التركيز الأدنى قبل الجرعة التالية مباشرة)



الشكل 2. التفاوت (بين المرضى) في التوافر الحيوي للسيكلوسبورين بعد تناوله عن طريق الفم

## 4-2 اختيار طرق التحاليل المناسبة

### 1-4-2 طرق التحاليل

ينبغي أن تكون طرق تحليل الأدوية دقيقة وسريعة لتناسب حالات الطوارئ وتوثيق كافة المعايير وتقييمها بانتظام. وتعدّ طرق التحليل التي تتيح استخدام عينات ضئيلة (30 ميكرو لترًا) من مصل الدم أو أقل هي الأنسب. لذلك، فإن تقنيات التحليل المناعية مثل المقاييس المناعية لاستقطاب التآقي (FPIA)، والمقاييس المناعية للإنزيم (EMIT)، والمقاييس المناعية المرتبطة بالإنزيم (ELISA) هي الطرق الأكثر استخدامًا. ومما ينبغي الإشارة إليه أن يكون العاملون في المختبرات على دراية بالعوامل التي تؤدي إلى تداخل مع التحاليل.<sup>35</sup> ومن الجدير بالذكر أن تقنيات الكروماتوغرافيا مثل (HPLC-MS / MS) أكثر دقة وتستخدم لمعايرة التقنيات الأخرى وتتيح قياس الأدوية في بقع الدم الجافة.<sup>32، 36، 43</sup>

يجب أن يضمن المختبر إجراء مراقبة الجودة المناسبة. كما يجب أن يكون فني المختبر على دراية بالتداخلات التحليلية. وفيما يخص بعض الأدوية، مثل السيكلوسبورين، يجب على المختبر ذكر الطريقة المستخدمة للتحليل (حيث يعتمد التركيز العلاجي المرجعي على الطريقة المستخدمة).<sup>45, 44</sup>

## 3-4-2 تخفيض التكلفة

عمومًا، يعدّ تحليل الأدوية مكلّفًا مقارنة بمعظم التحليلات الكيميائية الحيوية الروتينية الأخرى، لذلك ينبغي بذل الجهود لتقديم خدمة جيدة بتكلفة معقولة، وفيما يلي بعض التوصيات لتحقيق ذلك: قياس العينات على دفعات كلما أمكن ذلك، واختيار تقنيات التحليل المناسبة لحجم العمل، والاستخدام الرشيد للخدمة،<sup>24</sup> وتوفير المعلومات السريرية للسماح بتفسير النتائج، وتوفير تقنيات مناسبة لقياس الدواء ونواتج الأيض، مع أمور أخرى مفصلة في هذه المراجع.<sup>48-46</sup>

## 5-2 التفسير المناسب للنتائج

## 1-5-2 المتغيرات التي تؤثر في تركيز الدواء في الدم

فيما يلي استعراض موجز لأهم المتغيرات الرئيسية.<sup>51-49, 24</sup>

## ● الأيض إلى مركبات نشطة

يؤدي أيض بعض الأدوية إلى مركبات نشطة، لذلك عند تقييم التأثير العلاجي لهذه الأدوية، يجب أخذ ذلك في الاعتبار. على سبيل المثال، يتحول كاربامازيبين إلى مستقلب نشط (كاربامازيبين إيبوكسيد)، كذلك هناك نواتج الأيض النشطة لبعض المؤثرات العقلية والميثوتريكسات.<sup>53, 52, 9</sup>

## ● حالات المرض

من المعروف أن بعض الأمراض الحادة أو المزمنة تغيّر أنماط التخلص من الأدوية، مثل أمراض الكبد الحادة والقصور الكلوي والفشل القلبي، كما أن المرضى الذين يعانون ضعفًا كلويًا حادًا لديهم مستوى منخفض من الألبومين، لذا يؤثر ذلك في نسبة الدواء الحر في الدم، وينعكس ذلك سريريًا على الأدوية شديدة الارتباط بالدم مثل الفينيتوين والوارفارين (زيادة الفاعلية واحتمال التسمم).<sup>51</sup>

## ● العمر

يُحدث اختلافًا واضحًا في معاملات حركية الدواء والاستجابة السريرية للأدوية في الأطفال وكبار السن. فعلى سبيل المثال، يُظهر الأطفال حديثو الولادة حجمًا أعلى لتوزيع الأمينوغلايكوسيدات وزمن نصف العمر في الدم أطول مقارنة بالأطفال الأكبر عمرًا، كما يُظهر حديثو الولادة مسارًا أيضًا متغيرًا للثيوفيلين. ومن المعروف أن وظائف الكلى تنخفض عند المسنين، وينعكس ذلك على قلة تصفية الأدوية المعتمدة على التصفية الكلوية مثل الديجوكسين.<sup>51</sup>

## ● الحمل

سُجّلت زيادة في وتيرة النوبات الصرعية أثناء الحمل بنسبة عالية لدى المريضات المصابات بالصرع واللاتي يتعاطين الفينيتوين، وربما يكون ذلك بسبب زيادة الأيض، كما أن الحوامل لديهن حجم أكبر للتوزيع الظاهري للأدوية المحبة للماء مثل الأمينوغلايكوسيدات.<sup>54</sup>

## ● متغيرات متنوعة

التدخين، وتركيب الأدوية (اختلاف الأشكال الدوائية)، والتداخل الدوائي مع الغذاء، وعوامل بيئية؛ كما يمكن أن تغيّر الساعة البيولوجية خصائص الحركية الدوائية لبعض الأدوية.<sup>55</sup>

## 2-5-2 إرشادات عملية لتفسير النتائج

من المؤكد أن قياس مستوى الدواء في المصل من دون تفسير عديم الفائدة ويمكن أن يكون مضللًا. لذلك يجب تفسير تركيز الدواء في سياق البيانات السريرية ويشمل ذلك ما يلي:

- مراجعة الفحوصات والتشخيصات السريرية والمخبرية ذات الصلة مثل وظائف الكلى والكبد، ومتابعة قيم كيميائية حيوية معينة. يوضح الجدولان (3) و(4) الأمثلة على ذلك.
- استخدام النطاق المرجعي دليلًا، وليس قيمة مطلقة.<sup>24</sup> فعلى سبيل المثال، يعتمد التركيز الأعلى للجنتاميسين المستهدف على شدة الإصابة البكتيرية ونوع العدوى وموقع الإصابة والحالة المناعية.<sup>56</sup> وفي بعض الأحيان، يعتمد النطاق المرجعي للدواء على نوع المرض الذي وُصف من أجله الدواء، ومن أمثلة ذلك الكاربامازيبين الذي يستخدم لعلاج الصرع وله استخدامات أخرى منها تخفيف ألم الأعصاب.<sup>51</sup> كما أن وجود تركيزات الأدوية ضمن النطاق العلاجي المعتاد لا يعني نفي سمية الدواء في جميع المرضى؛ مثلًا الديجوكسين، حيث تؤثر المتغيرات الفسيولوجية الأخرى (نقص بوتاسيوم الدم) في سمية الدواء.<sup>57</sup> ويجب أن نذكر أيضًا أن العديد من الآثار الجانبية قد تحدث مستقلة عن تركيز الدواء، مثل تضخم اللثة بعد استخدام الفينيتوين، وفقر الدم الحاد الناتج من استخدام الكاربامازيبين.<sup>58</sup>

كما يجدر بالذكر أن العديد من العوامل تغير تركيز الدواء في الأعضاء أو الأنسجة المستهدفة،<sup>59</sup> على سبيل المثال، قد يكون مستوى تركيز الفينيتوين في المصل ضمن النطاق العلاجي، ومع ذلك تظهر آثارًا ضارة في المرضى الذين يعانون انخفاضًا شديدًا في مستوى الألبومين.<sup>60</sup> كما يجب أن نأخذ في الاعتبار التأثير التآزري للأدوية، مثلًا مستوى تركيز الكاربامازيبين العلاجي قد يكون في الطرف الأعلى عند استخدامه منفردًا، وقد تستهدف تركيزات أقل عند استخدامه مع بعض مضادات الصرع الأخرى.<sup>61</sup> وقد يُسمح بتركيزات عالية من الفينوباربيتال في نوبات الصرع الشديدة المهددة للحياة.<sup>62</sup>

الجدول 4. أمثلة وملاحظات سريرية ودورها في تفسير نتائج تركيز الدواء في الدم.<sup>25</sup>

الملاحظات السريرية	دورها
الجلد والشعر واللثة والعيون	علامات الآثار السلبية لبعض الأدوية المضادة للصرع (الفينيتوين).
اختبارات استجابة الميكروبات للأدوية في المختبر	لضمان الاختيار الصحيح للمضاد الحيوي، وتصميم نظام أمثل.
حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (FEV1)، ذروة معدل تدفق الزفير (PEFR)، غازات الدم الشرياني (ABG)	علامات لفاعلية موسعات الشعب الهوائية (الثيوفيلين).
تغيرات في تخطيط القلب والغثيان والقيء والصداع	سمية الديجوكسين .

العوامل البيوكيميائية	الدواء	التفسير
ارتفاع الكرياتينين	الجنتاميسين، الفانكوميسين	مؤشر على سمية أو تقليل الإطراح
ارتفاع بعض إنزيمات الكبد	حمض الفالبرويك والأسيتامينوفين	مؤشر على سمية الكبد
انخفاض البوتاسيوم	الديجوكسين	تعزيز سمية القلب لليجوكسين
انخفاض كريات الدم	كاربامازيبين	مؤشر على فقر الدم الحاد
وظائف الغدة الدرقية	الديجوكسين	التحذير من استجابة متغيرة في حالة قصور الغدة الدرقية أو فرط نشاطها

#### ● النتائج غير الطبيعية

النتائج غير الطبيعية تشمل ما يلي، على سبيل المثال: ارتفاع مستوى الجنتاميسين فجأة رغم أن وظائف الكلى طبيعية؛ مستوى تركيز الفانكوميسين عالٍ جدًا في مريض يتلقى جرعة عادية، مستوى الديجوكسين مرتفع جدًا في مريض لديه وظيفة كلوية طبيعية بينما مستويات الديجوكسين السابقة طبيعية ... إلخ.<sup>24</sup>

#### ● أكثر الأسباب شيوعًا

- حدوث خطأ في وقت أخذ العينات.
- طلب خاطئ (أعلى تركيز/ أقل تركيز) شائع للمضادات الحيوية مثل الجنتاميسين.
- عينة دم ملوثة بالدواء أثناء سحب العينة لدواء يُعطى بالحقن الوريدي، وغالبًا تُعطى التحاليل قيمًا عالية جدًا غير طبيعية ولا تتناسب مع ملف المريض والنتائج السابقة. يطلب المختبر عينة أخرى مع التأكيد على الطريقة المناسبة لسحب العينة من الذراع الأخرى.
- أسباب أخرى محتملة، مثل إعطاء جرعة غير مناسبة، وحدثت تغيير في حركية الدواء، والتداخل بين الأدوية أو الادوية مع بعض الأغذية، أو وجود قصور في وظائف الكبد أو الكلى وكذلك العوامل الوراثية ذات الصلة بأبيض الدواء .

● معرفة الإجراء المناسب للتعامل مع الجرعة الزائدة أو عند حدوث تسمم على سبيل المثال، تقدير الجرعة المناسبة من المضاد المناعي للديجوكسين في حالة التسمم الشديد بالديجوكسين.<sup>63</sup> القرار المناسب لإعطاء جرعات ترياق محددة (الأسيتايل سيستين) في حالة التسمم الموثق بدواء أسيتامينوفين (الباراسيتامول).<sup>64</sup>

#### 2-6 تكامل أدوار الفريق الطبي

تتطلب خدمة مراقبة الأدوية العلاجية المثلى فنيين يتمتعون بخبرة مناسبة في تحليل الأدوية. ويوصى بتفعيل دور الصيدلي الإكلينيكي الذي يتمتع بخبرة واسعة في هذا المجال لضمان تقديم خدمة جيدة بشكل عام من خلال تحديث النطاق المرجعي والمبادئ التوجيهية لأخذ العينات ومراجعة الخدمة.<sup>35, 65, 66</sup>

## 2-7 التعليم المستمر وتنمية المهارات

يعد برنامج التعليم المستمر فيما يتعلق بالقضايا ذات الصلة أمرًا مهمًا لتوعية الموظفين الصحيين بالمبادئ الأساسية وضمان التنفيذ الفعال للخدمة في بيئة سريرية.<sup>67</sup> تشمل استراتيجيات تثقيف الطبيب بالاستخدام الأمثل: تطبيق مناهج التعليم التقليدية وغير التقليدية. وعمومًا، تعتبر معظم الأساليب التعليمية التقليدية فعالة في تغيير سلوكيات الطبيب على المدى القصير، ولكن المشكلة تكمن في أن هذه الأساليب قد يتضاءل تأثيرها بمرور الوقت. وقد تم اقتراح التعلم بواسطة الكمبيوتر باعتباره أفضل من التعليم التقليدي.<sup>68</sup> ونقترح تضمين المبادئ الأساسية في المناهج الدراسية الجامعية لطلاب الطب والتمريض والتكنولوجيا الطبية كأداة فعالة لتحسين هذه الخدمة في البلدان النامية.<sup>24</sup>

### 2-8 إشراك المريض في الالتزام بإرشادات الجرعات ومراقبة الأدوية

ينبغي توجيه المرضى بالالتزام بنظام العلاج.<sup>69, 70</sup> والالتزام بإرشادات الطبيب أو الصيدلاني وإخطارهم بأي مضاعفات أو آثار جانبية قد يتعرضون لها جراء استخدام الدواء، وإذا كانت الأدوية ضمن قائمة مراقبة الأدوية العلاجية، يجب إخبار المرضى بذلك وإرشادهم بأهمية الحفاظ على ميعاد أخذ العينات.

### 2-9 إجراء الأبحاث

يُحسُن الاستفادة من الخدمة في الممارسة السريرية، حيث تغطي الأبحاث ذات الصلة العديد من الجوانب بما في ذلك تحسين الخدمة لفئات خاصة مثل الخدج والأطفال ومرضى زراعة الأعضاء.<sup>71-74</sup> ويجدر بالذكر أنه تتوفر العديد من برامج حركية الدواء لدعم استخدام مستوى تركيز الدواء في الدم لتصميم نظام الجرعات الأمثل لكل مريض وفق حالته.<sup>75, 76</sup>

### 2-10 تكامل مراقبة الدواء العلاجي وعلم الصيدلة الجيني

تتيح خدمات مراقبة الدواء، بالاقتران مع اختبارات الوراثة الدوائية المتاحة، تحقيق توجهات الطب على أسس فردية. والمقصود بتصميم العلاج وفق الخصائص والسمات الفردية، وينعكس ذلك إيجابيًا على أنظمة الجرعات، وتحسين فاعلية الدواء، والحد من الآثار غير المرغوبة، وإعطاء أفضل النتائج السريرية لأدوية مختلفة تشمل الأدوية المثبطة للمناعة، ومضادات الاكتئاب.<sup>77-83</sup>

### 3- الاستنتاج

الهدف من مراقبة الأدوية العلاجية هو تحقيق الاستخدام الأمثل لأدوية معينة ذات نطاق علاجي ضيق. وتشمل تحديد تركيزات الدواء في عينات الدم المأخوذة في الوقت المحدد. يسلط هذا البحث الذي أعده خبراء في هذا المجال الضوء على أساسيات ومفاهيم، ويقدم توصيات حول كيفية تحسين هذه الخدمة وخاصة في البلدان النامية. ويوصي بإجراء الأبحاث واعتماد التقنيات الحديثة في التحاليل واستخدام برامج حركية الدواء وتفعيل دور الصيدلي الإكلينيكي.

يتقدم فريق البحث بالشكر والتقدير للأستاذة الدكتورة سميرة إبراهيم إسلام، أستاذة علم الأدوية ورئيسة وحدة قياس الأدوية بكلية الطب بجامعة الملك عبد العزيز سابقًا؛ والأستاذ الدكتور منصور إبراهيم سليمان، أستاذ علم الأدوية ونائب رئيس وحدة قياس الأدوية، ومدير مركز الملك فهد للبحوث الطبية بكلية الطب بجامعة الملك عبد العزيز سابقًا على دعمهم المستمر لإنجاز هذا البحث.

## ملحق

## الأدوية الواردة في البحث

Raltegravir	رالتهغرافير	Adalimumab	أداليموماب
Rifampicin	ريفامبيسين	Aspirin	أسبرين
Zoncimide	زونيساميد	Acetyl Cystine	أستيتايل سيستين
Cyclosporine A	سيكلوسبورين أ	Asenapine	أسينابين
Vancomycin	فانكوميسين	Amiodarone	أميدارون
Flucytosine	فلوسيتوزين	Amikacin	أميكاسين
Voriconazole	فوريكونازول	Aminoglycosides	أمينوغلايكوسيد
Phenobarbitone	فينوباربيتال	Infliximab	إنفليكسيماب
Phenytoin	فينيتوين	Oxcarbazepine	أوكسكاربازيبين
Carbamazepine	كاربامازيبين	Itraconazole	إيتراكونازول
Carbamazepine-10,11-epoxide	كاربامازيبين إيبوكسيد	Isoniazid	أيزونيازيد
Clonazepam	كلونازيبام	Iloperidone	إيلوبيريدون
ketoconazole	كيتوكونازول	Paracetamol	باراسيتامول
Lamotrigine	لاموتريجين	Pregabalin	بريغابالين
Lurasidone	لوراسيدون	Brivaracetam	بريفاريسيتام
Lithium	ليثيوم	Posaconazole	بوساكونازول
Levetiracetam	ليفيتيراسيتام	Tacrolimus	تاكلوريماس
Maravirocal	مارافيروكال	Tobramycin	توبراميسين
Tricyclic Antidepressants	مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات	Topiramate	توبيراميت
Methotrexate	ميثوتريكسات	Theophylline	ثيوفيلين
Mycophenolate Mofetil	ميكوفينولات موفيتيل	Gentamycin	جنتاميسين
Hydroxychloroquine	هيدروكسي كلوروكوين	Valproic Acid	حمض الفالبرويك
Warfarin	وارفارين	Digoxin	ديجوكسين

Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	التحاليل المناعية للإنزيم المرتبط
Florescence polarization immunoassay (FPIA)	التحاليل المناعية لاستقطاب التآلق
Enzyme Immunoassay (EMIT)	التحاليل المناعية للإنزيم
Volumetric Absorptive Micro Sampling (VAMS)	تقنية لأخذ عينات صغيرة

روابط لملاحظات ذات صلة بالبحث

البحث باللغة الإنجليزية: <https://bit.ly/3bQcaa1>

برامج تحت التطوير: <https://bit.ly/3wrvGD6>

كتاب منشور: <https://bit.ly/2YoD59O>

## المراجع

1. Marshall WJ, Lapsley M, Day A, Ayling R. Clinical biochemistry E-book: Metabolic and clinical aspects. Elsevier Health Sciences; CHAPTER 39 - Therapeutic drug monitoring; 2014pp.767-786.
2. Dasgupta A. Introduction to therapeutic drug monitoring: Frequently and less frequently monitored drugs. In: Dasgupta A, editor. Therapeutic drug monitoring. Boston: Academic Press; 2012: 1-29.
3. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. Therapeutic Drug Monitoring. 2018;40(5): 526-548.
4. Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. Drug Testing and Analysis. 2018;10(1): 81-94.
5. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, et al. Aminoglycosides in septic shock. Drug Safety. 2013;36(4): 217-230.
6. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotscahfer JC, Moellering Jr RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: A summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clinical Infectious Diseases. 2009;49(3): 325-327.
7. Mabilat C, Gros MF, Nicolau D, Mouton JW, Textoris J, Roberts JA, et al. Diagnostic and medical needs for therapeutic drug monitoring of antibiotics. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2020;39(5):791-797.
8. Wicha SG, Mårtson AG, Nielsen EI, Koch BC, Friberg LE, Alffenaar JW, et al. From therapeutic drug monitoring to model-informed precision dosing for antibiotics. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021;109(4):928-941.
9. Jacob S, Nair AB. An updated overview on therapeutic drug monitoring of recent antiepileptic drugs. Drugs in R&D. 2016;16(4):303-316.
10. John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: A pragmatic approach for adult and pediatric patients. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2019;15(11):881-895.
11. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Psychiatria Polska. 2017;51(6):1059-1077.
12. Verheijen RB, Yu H, Schellens JHM, Beijnen JH, Steeghs N, Huitema ADR. Practical recommendations for therapeutic drug monitoring of kinase inhibitors in oncology. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2017;102(5):765-776.
13. Fobelo Lozano MJ, Serrano Giménez R, Sánchez Fidalgo S. Therapeutic drug monitoring of infliximab in spondyloarthritis. A review of the literature. British Journal of Clinical Pharmacology. 2019;85(10):2264-2279.
14. Franca R, Curci D, Lucafò M, Decorti G, Stocco G. Therapeutic drug monitoring to improve outcome of anti-TNF drugs in pediatric inflammatory bowel disease. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. 2019;15(7):527-539.
15. Hoseyni H, Xu Y, Zhou H. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease: An answer to optimized treatment? Journal of Clinical Pharmacology. 2018;58(7):864-876.
16. Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS. Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. Expert Review of Clinical Immunology. 2019;15(8):837-848.
17. Restellini S, Khanna R, Afif W. Therapeutic drug monitoring with Ustekinumab and Vedolizumab in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2018;24(10):2165-2172.
18. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. Journal of Crohn's & Colitis. 2020;14(4):542-556.
19. Mok CC. Therapeutic monitoring of the immuno-modulating drugs in systemic lupus erythematosus. Expert Review of Clinical Immunology. 2017;13(1):35-41.
20. Hermans C, Herranz P, Segaeert S, Gils A. Current practice of therapeutic drug monitoring of biopharmaceuticals in Psoriasis patients. Therapeutic Drug Monitoring. 2017;39(4):356-359.
21. Imamura CK. Therapeutic drug monitoring of monoclonal antibodies: Applicability based on their pharmacokinetic

- properties. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2019;34(1):14–18.
22. Pasupuleti RR, Tsai P-C, Ponnusamy VK, Pugazhendhi A. Rapid determination of remdesivir (SARS-CoV-2 drug) in human plasma for therapeutic drug monitoring in COVID-19-Patients. *Process Biochemistry*. 2021;102: PP106-150.
  23. Tecen-Yucel K, Aras-Atik E, Bayraktar-Ekincioglu A. Does therapeutic drug monitoring of hydroxychloroquine improve treatment outcome in intensive care unit patients with COVID-19. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(4):e13894.
  24. Ali AS, Abdelrahman MS, AB RAHMAN AF, Soliman MI. *Therapeutic drug monitoring practical guide : Scientific Publishing Center, King Abdulaziz University, 2016 :1-15.*
  25. Zhao W, Jacqz-Aigrain E. *Principles of therapeutic drug monitoring. Pediatric clinical pharmacology. Springer; 2011: 77–90.*
  26. Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients, *BMC Infectious Diseases*. 2014;14(1):288 :1-11.
  27. Burton ME. *Applied pharmacokinetics & pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring. Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 285-327.*
  28. Capiou S, Veenhof H, Koster RA, Bergqvist Y, Boettcher M, Halmingh O, et al. Official international association for therapeutic drug monitoring and clinical toxicology guideline: development and validation of dried blood spot-based methods for therapeutic drug monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41(4): 409–430.
  29. Iacuzzi V, Posocco B, Zanchetta M, Gagno S, Poetto AS, Guardascione M, et al. Dried blood spot technique applied in therapeutic drug monitoring of anticancer drugs: A review on conversion methods to correlate plasma and dried blood spot concentrations. *Pharmaceutical Research*. 2021; 38 :759–778.
  30. Klak A, Pauwels S, Vermeersch P. Preanalytical considerations in therapeutic drug monitoring of immunosuppressants with dried blood spots. *Diagnosis (Berlin, Germany)*. 2019;6(1):57–68.
  31. Martial LC, Aarnoutse RE, Mulder M, Schellekens A, Brüggemann RJM, Burger DM, et al. Dried Blood Spot sampling in psychiatry: Perspectives for improving therapeutic drug monitoring. *European neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2017;27(3):205–216.
  32. Min KL, Ryu JY, Chang MJ. Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2019;125(3):215–236.
  33. Vu DH, Alffenaar JW, Edelbroek PM, Brouwers JR, Uges DR. Dried blood spots: A new tool for tuberculosis treatment optimization. *Current Pharmaceutical Design*. 2011;17(27):2931–2939.
  34. Kok MG, Fillet M. Volumetric absorptive microsampling: Current advances and applications. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. (2018);147:288-296
  35. Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2009;24(1):1-10.
  36. Dasgupta A, Datta P. Analytical techniques for measuring concentrations of therapeutic drugs in biological fluids. *Handbook of drug monitoring methods. Springer; 2008:67–86.*
  37. Cui JJ, Wang LY, Tan ZR, Zhou HH, Zhan X, Yin JY. Mass spectrometry-based personalized drug therapy. *Mass Spectrometry Reviews*. 2020;39(5–6):523–552.
  38. Seger C, Salzmann L. After another decade: LC-MS/MS became routine in clinical diagnostics. *Clinical Biochemistry*. 2020;82:2–11.
  39. Tuzimski T, Petruczynik A. Review of chromatographic methods coupled with modern detection techniques applied in the therapeutic drugs monitoring (TDM). *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(17):2-69.
  40. van Nuland M, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH. Bioanalytical LC-MS/MS validation of therapeutic drug monitoring assays in oncology. *Biomedical Chromatography : BMC*. 2020;34(1):e4623.
  41. Vogeser M, Seger C. A decade of HPLC-MS/MS in the routine clinical laboratory – goals for further developments. *Clinical Biochemistry*. 2008;41(9):649–662.
  42. Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Testing and Analysis*. 2018;10(1):81–94.
  43. Zheng YZ, Wang S. Advances in antifungal drug measurement by liquid chromatography-mass spectrometry. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2019;491:132–145.
  44. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008;49(7):1239–1276.
  45. Zhang Y, Zhang R. Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs. *Drug Test Anal*. 2018;10(1):81-94.
  46. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: A clinical guide. *JRSM Open*. 2014;5(8):1-5.
  47. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2005;27(1):10–17.
  48. Vithanachchi DT, Maujean A, Downes MJ, Scuffham P. A comprehensive review of economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions for cancer treatments. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021;87(2):271–283.
  49. Aarnoutse RE, Schapiro JM, Boucher CA, Hekster YA, Burger DM. Therapeutic drug monitoring. *Drugs*. 2003;63(8):741–753.
  50. Winter ME, Katcher BS, Koda-Kimble MA. *Basic clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 73-97*
  51. Ghiculescu R. Therapeutic drug monitoring: Which drugs, why, when and how to do it. *Aust Prescr* 2008;31:42-4.
  52. Hendset M, Haslemo T, Rudberg I, Refsum H, Molden E. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):121–127.

53. Karami F, Ranjbar S, Ghasemi Y, Negahdaripour M. Analytical methodologies for determination of methotrexate and its metabolites in pharmaceutical, biological and environmental samples. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2019;9(6):373–391.
54. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S, editors. *Pharmacokinetics of drugs in pregnancy*. Semin Perinatol. 2015, 39(7): 512–519..
55. Mayor S. Pharmacokinetics: Optimising safe and effective prescribing. *Prescriber*. 2017;28(3):45–48.
56. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016;(6): 1-18 (a027029).
57. Grzešek G, Stolarek W, Kasprzak M, Krzyżanowski M, Szadujkis-Szadurska K, Wiciński M, et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin—20 years of experience. *Pharmacological Reports*. 2018;70(1):184–189.
58. Gajjar BM, Shah AM, Patel PM. The pattern of adverse drug events to antiepileptic drugs: A cross-sectional study at a tertiary care teaching hospital. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2016;6(6):616–621.
59. van den Anker, J., Reed, M.D., Allegaert, K. and Kearns, G.L. (2018), Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 58: S10-S25.
60. Wu MF, Lim WH. Phenytoin: A guide to therapeutic drug monitoring. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2013;22(3):198–202.
61. Panday D, Panday K, Basnet M, Kafle S, Shah B, Rauniar G. Therapeutic drug monitoring of carbamazepine. *International Journal of Neurorehabilitation*. 2017;4(245):1-5 (doi:10.4172/2376-0281.1000245).
62. Byun JI, Chu K, Sunwoo JS, Moon J, Kim TJ, Lim JA, et al. Mega-dose phenobarbital therapy for super-refractory status epilepticus. *Epileptic Disorders*. 2015;17(4):444–452.
63. Hauptman, PJ., Blume, SW., Lewis, EF., Ward, S. Digoxin toxicity and use of digoxin immune fab: insights from a national hospital database. *JACC: Heart Failure*. 2016; 4(5):357-364.64. Fisher, ES., Curry, SC.). Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity. *Advances in Pharmacology*. 2019; 85: 263-272.
65. Almohammde S, Alhodian H, Almofareh S, Alshehri S, Almasri DM, Ghoneim RH. A survey of therapeutic drug monitoring in a teaching hospital. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(1):744–747.
66. Clarke W. Overview of therapeutic drug monitoring. *Clinical challenges in therapeutic drug monitoring*. Elsevier. 2016:1–15.
67. Khairi LNHM, Ahmad FS, Anuar ASM, Omar NAW, Muhammad NN, Jamal NA, et al. Improving the appropriateness of therapeutic drug monitoring sampling in Hospital Sultanah Nur Zahirah, Kuala Terengganu. *Q Bulletin*. 2020;1(29):28–35.
68. Hussain M, Sahudin S, Yusof I. Exploring the use of computer-aided learning modules (CAL) to enhance the teaching and learning of pharmacokinetics to pharmacy students. *Journal of Young Pharmacists*. 2020;12(4):354-359.
69. Allison K. Adherence through education: A call to clinicians to educate all patients on medication use. *Mental Health Clinician*. 2012;2(4):83–85.
70. Mathes T, Großpietsch K, Neugebauer EA, Pieper D. Interventions to increase adherence in patients taking immunosuppressive drugs after kidney transplantation: A systematic review of controlled trials. *Systematic Reviews*. 2017;6(1):1–14.
71. Ali AS, Farouq MF, Al-Faify KA. Pharmacokinetic approach for optimizing gentamicin use in neonates during the first week of life. *Indian Journal of Pharmacology*. 2012;44(1): 36–40.
72. Ali AS, Al-Nasser MS, Sattar MAA, Alkreathy HM, Al-Amma MN, Alsulaimani RA, et al. Major adverse effects associated with tacrolimus (Fk506) based regimen among Saudi Kidney transplant patients. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2018:1–8.
73. Islam SI. Pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring: The challenge in drug safety. *International Journal of Integrative Biology*. 2008;4:62–66.
74. Al-Nasser M, Ali A, Sattar M, Abdulfattah E, Khan L. Therapeutic drug monitoring of tacrolimus in Saudi Kidney transplant patients. *Journal of Nephrology & Therapeutics*. 2016;6(264):DOI: 10.4172/2161-0959.1000264.
75. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(1):9-22.
76. Drennan P, Doogue M, van Hal SJ, Chin P. Bayesian therapeutic drug monitoring software: Past, present and future. *International Journal of Pharmacokinetics*. 2018;3:109–114.
77. Albers LJ, Ozdemir V. Pharmacogenomic-guided rational therapeutic drug monitoring: conceptual framework and application platforms for atypical antipsychotics. *Current Medicinal Chemistry*. 2004;11(3):297–312.
78. de Leon J. Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology*. 2020;168: (107656), 1-12.
79. Doki K. [Use of pharmacogenetic information for therapeutic drug monitoring of an antiarrhythmic drug]. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 2018;138(9):1145–1150.
80. Jaquenoud Sirot E, van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Safety*. 2006;29(9):735–768.
81. Owusu Obeng A, Egelund EF, Alsultan A, Peloquin CA, Johnson JA. CYP2C19 polymorphisms and therapeutic drug monitoring of voriconazole: Are we ready for clinical implementation of pharmacogenomics? *Pharmacotherapy*. 2014;34(7):703–718.
82. Plesničar BK, Plesničar A. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics – is this a way towards creative psychopharmacotherapy? *Psychiatria Danubina*. 2014;26(2):96–99.
83. Stieffenhofer V, Hiemke C. Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and non compliance . *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2010;67(6):309–315.