

Praktické zkušenosti s terapeutickým monitorováním léčiv

J. Tichá

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je nedílnou součástí klinické farmakologie. TDM přispívá ke klinickému využívání stanovení koncentrace léčiv v biologickém materiálu s cílem rychlého stanovení optimální dávky léčiva a dávkového intervalu, individualizace farmakoterapie a minimalizace nežádoucích účinků. Správně vedené TDM přináší značný ekonomický profit. Zkracuje se výrazně doba hospitalizace, snižují se náklady na léčbu někdy velmi komplikovaných stavů způsobených nežádoucími účinky léčiv, zlepšuje se kvalita života apod. Za TDM nelze považovat pouhé laboratorní stanovení hladin léčiv. Mnohem důležitější je klinické zhodnocení analytických výsledků, provedení farmakokinetické analýzy a interpretace. Jde o komplex odborných činností, které na sebe navazují, vzájemně úzce souvisí, a které vedou k návrhu optimálního dávkovacího schématu pro konkrétního pacienta. V tomto procesu má své nezastupitelné místo farmakokinetika, jejímž úkolem je matematické zpracování laboratorních výsledků s výpočtem individuálních farmakokinetických parametrů pacienta. S jejich pomocí lze modelovat za použití počítačových softwarů dávkovací režimy, které teoreticky zajistí dosažení terapeutických hladin, a umožnit nabídnout několik terapeutických variant pro ošetřujícího lékaře. Výpočet individuálních farmakokinetických parametrů je velmi náročný proces. Pro mnoho léků se používá farmakokinetický přístup založený na Bayesianské statistické metodě. Tato metoda využívá demografická data, individuální data pacientů (tělesná hmotnost, výška, věk, pohlaví, diagnóza, výsledky některých biochemických laboratorních vyšetření), dávkovací historii a sérové koncentrace léčiv a modifikuje původní (z populačních dat odvozené) modely pro individuální situaci pacienta. Metoda je srovnatelná s metodami založenými na individuální farmakokinetické analýze. Na rozdíl od nich je však plně aplikovatelná v rutinní klinické praxi, neboť díky Bayesianské metodě je možné odhadnout individuální farmakokinetické parametry na základě jediné naměřené plazmatické hladiny léčiva. Na našem oddělení používáme farmakokinetický program MW-Pharm (MEDIWARE, Groningen, Holandsko).

V posledních letech došlo k podstatnému rozvoji nových analytických metod pro určování koncentrace léčiv v séru a ostatních biologických tekutinách.

To přispělo i k rozšíření poznatků o osudu léčiv v organismu, ke studiu závislosti mezi koncentrací léčiva a jeho účinkem. Ukázalo se, že intenzita farmakologického působení léčiv lépe koreluje s plazmatickou koncentrací než s dávkou léčiva. Pro TDM jsou vhodná léčiva, která mají úzký vztah mezi koncentrací a účinkem, úzký terapeutický index, nelineární kinetiku, značnou interindividuální variabilitu v procesech absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace a jejichž účinek není klinicky měřitelný a kvantifikovatelný.

TDM indikujeme obecně při nedostatečné terapeutické odpovědi; určení koncentrace může odhalit případ, kdy nemocný léčivo neužívá (non-compliance) a nebo rychle léčivo z organismu eliminuje. Další obecnou indikací je ověření dosažení terapeutických koncentrací léčiva. TDM může pomoci při rozhodování, zda jsou určité příznaky součástí vlastního onemocnění pacienta nebo projevem toxicity podávaného léčiva. Například výskyt komorových extrasystol může být projevem organického postižení myokardu nebo známkou digitalisové toxicity; tachykardie může být součástí projevu těžké respirační insuficience nebo předávkování teofylinem. TDM je nutné i při výskytu lékových interakcí nebo jsou-li přítomny výrazné nežádoucí a toxické účinky, při zahájení terapie nebo její změně.

Nezbytným předpokladem pro správně vedené TDM je znalost klinických údajů o pacientovi. Dále je nutné mít přesné informace o dávkování léčiva, době a způsobu odběru a časovém vztahu doby odběru k poslední podané dávce. Chybí-li některé z těchto údajů, nelze správnou interpretaci provést a expedování pouhé číselné hodnoty koncentrace léčiva může vést k dezinterpretacím a poškození pacienta.

Příklad č. 1 - nespecifikovaná doba odběru (teofylin)

Pacientovi byl podáván Euphyllin v dávce 1-0-1 ret. cps a 250 mg denně, odběr na hladinu teofylinu byl proveden za 25 h po poslední podané dávce, neboť důvodem vyšetření bylo podezření z intoxikace při tachykardii. Naměřená koncentrace teofylinu byla 10,5 mg/l. Na základě pouhé číselné hodnoty lze konstatovat, že je hladina v dolní oblasti terapeutického rozmezí (8-20 mg/l). Známe-li však časový vztah mezi odběrem a poslední podanou dávkou, můžeme po provedení farmakokinetické analýzy uzavřít, že pacient je léčen vysokou dávkou, při které hladina osciluje v průběhu dávkového intervalu převážně v horní oblasti terapeutického rozmezí s maximy přesahujícími horní terapeutickou mez.

Při interpretaci hladiny klinickým farmakologem je tedy doporučena redukce dávky na Euphyllin 2x150 mg denně. (obr. 1)

Příklad č. 2 - absence údajů o celkovém podaném množství léčiva (digoxin)

U pacienta byla zahájena léčba Digoxinem nejprve 2 dny v dávce Digoxin 1-0-0 tbl. a 0,125 mg denně, 3. den byla podána dávka vyšší - 1 tbl. a 0,25 mg a následující den byla odebrána krev na hladinu digoxinu s naměřenou koncentrací 0,7 ng/ml, těsně pod dolní hranici terapeutického rozmezí. Jde o kazuistiku z roku 1999, kdy naše laboratoř používala rozmezí pro digoxin 0,8 - 2 ng/ml (v současné době je rozmezí 0,5-1,2 ng/ml). S naměřenou hladinou by mohl být ošetřující lékař spokojen, neboť dávku Digoxinu již zvýšil předcházející den. Je ovšem nutné vzít v úvahu, že hladina digoxinu bude dále stoupat až do dosažení ustáleného stavu. Ustálený stav nastává při opakovaném podávání stejné dávky v pravidelných intervalech v okamžiku, kdy se vyrovná rychlost eliminace léčiva s rychlostí jeho přívodu, kdy se maximální a minimální koncentrace v jednotlivých dávkových intervalech již dále nemění. Ustálený stav je obecně dosažen po uplynutí 4-5 biologických poločasů ($t_{1/2}$), což je doba, za kterou se vyloučí polovina podaného množství léčiva. V případě digoxinu bude ustálený stav dosažen za 7-10 dní a u našeho pacienta bude hladina v té době oscilovat při ponechání dávky Digoxin 1-0-0 tbl. a 0,25 mg denně kolem horní hranice terapeutického rozmezí, kde je již výskyt nežádoucích účinků digitalizace více pravděpodobný. (obr. 2) Při interpretaci byla doporučena redukce dávky na střídavě Digoxin 1/2-0-0 a Digoxin 1-0-0 tbl. a 0,25 mg již v den stanovení hladiny. (obr. 3)

Stanovení hladin antibiotik je velmi důležitou oblastí TDM. Většinou se monitorují hladiny aminoglykosidových antibiotik - A mg (gentamicin, amikacin, netilmicin, tobramycin) a vankomycin. Tato antibiotika mají úzký terapeutický index, výraznou nefrotoxicitu (reverzibilní) a ototoxicitu (ireverzibilní), vylučují se v nezměněné formě močí. Je nutné stanovit hladiny při alterovaných renálních funkcích, při současném podávání potenciálně nefro a ototoxických léčiv, při podávání vyšších dávek než běžně doporučovaných, při selhání léčby u ověřené citlivosti nebo u hemodialyzovaných pacientů. Většinou se provádí dva odběry kolem 3. podané

dávky; první před aplikací, druhý nejdříve za 30 minut po ukončení infuze a event. 3. odběr za 3 h po ukončení aplikace. Vždy je nezbytně nutné uvést reálné časy odběrů a dobu kapání infuze (od-do). Kontrolní vyšetření hladiny se provádí v závislosti na klinickém stavu pacienta, renálních funkcích, výskytu symptomů toxicity, po úpravě dávky a po 7-10 dnech podávání stabilní dávky, kdy může docházet ke kumulaci antibiotika.

Kazuistika - kumulace vankomycinu

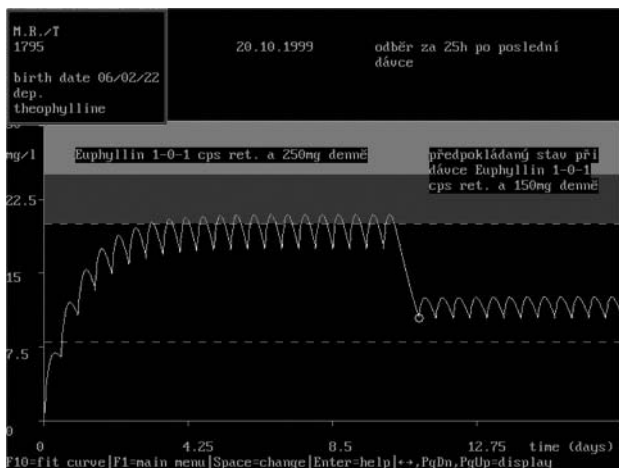
Pacient, 70 let, 80 kg, byl léčen pro bronchopneumonii Edicinem v dávce 1,5 g v inf./30min. a 12 h. Vstupní hodnoty kreatininu v séru 62 $\mu\text{mol/l}$, clearance 1,72 ml/s. Kolem 3. podané dávky byly provedeny 2 odběry: před podáním byla naměřena hladina 15 mg/l a za 30 minut po ukončení infuze 50,6 mg/l. Dávka byla redukována na 1 g a 12 h a doporučena kontrola jedním odběrem před podáním 7. den léčby. Hladina při kontrolním vyšetření byla 13,8 mg/l, kreatininémie 60 $\mu\text{mol/l}$ a clearance 1,25 ml/s. Dávka byla ponechána a doporučena kontrola 14. den podávání antibiotika. Tehdy již byla minimální koncentrace před aplikací 19 mg/l, hodnoty sérového kreatininu a clearance (64 $\mu\text{mol/l}$; clearance 1,11 ml/s) ve srovnání s minulým vyšetřením jen nepatrně změněny. Při interpretaci hladiny byla doporučena redukce dávky. (obr. 4)

Závěr

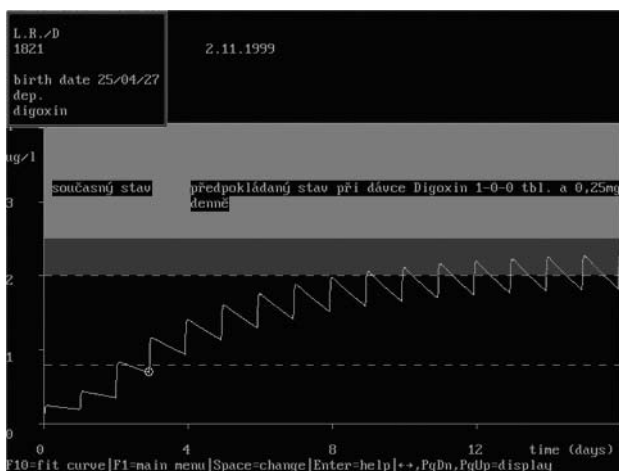
Pro správně vedené TDM je velmi důležitý aspekt analytický. Analytická metoda by měla být dostatečně citlivá, specifická, přesná a rychlá tak, aby byla zaručena dostupnost výsledků nejpозději do uplynutí eliminačního poločasu daného léčiva. V případě AMG, které mají krátký eliminační poločas cca 2,5 h, to znamená, že laboratorní analýza včetně interpretace hladiny by měla být k dispozici ošetřujícímu lékaři tentýž den do podání další dávky antibiotika. V případě digoxinu, který má poločas podstatně delší - 1,6 dne, je postačující poskytnout výsledek vyšetření do druhého dne.

Neméně důležité je, aby interpretující lékař ovládal základy farmakokinetiky a farmakodynamiky, znal terapeutická rozmezí příslušných léčiv a měl pozitivní postoj k TDM, aby byl schopen správně interpretovat laboratorní výsledky. Mezi analytikem a interpretujícím lékařem musí být úzká vazba, stejně tak je nezbytný úzký kontakt mezi interpretujícím lékařem a lékařem ošetřujícím, aby byla zajištěna zpětná vazba.

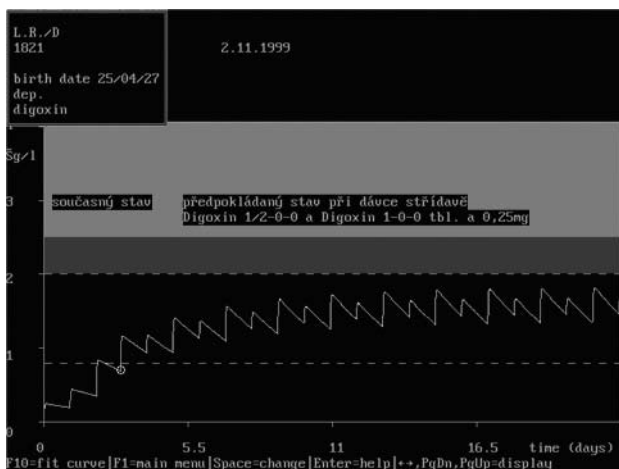
Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4

