



# **Stanovení hladin léčiv a TDM**



# Stanovení hladin léčiv a TDM

- Účel:
  - Dávkování
  - Určení dávky antagonisty
  - Stanovení intoxikace
  - Kontrola toxicity léčiv či kontrola dodržování léčby nemocných



## TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*)

= *soubor postupů určených k optimalizaci konkrétní farmakoterapie konkrétního pacienta*

→ **cyklus** stanovení koncentrace léčiva v biologickém materiálu, provedení farmakokinetické analýzy a interpretace nálezu, návrhu vhodného dávkovacího schématu, jeho aplikace a opakovaného stanovení koncentrace léčiva

TDM tedy **NENÍ** jen samotné stanovení koncentrace léčiva v biologickém materiálu a k interpretaci nestačí pouhá číselná hodnota nebo srovnání číselných hodnot několika laboratorních vyšetření.

Cílem je **farmakokinetická analýza**, tj. *určení dávkovacího režimu vhodného pro dosažení terapeutických koncentrací léčiv pomocí matematického zpracování laboratorních výsledků a výpočtu individuálních farmakokinetických parametrů konkrétního pacienta*  
⇒ **bezpečnější, účinnější a efektivnější léčba**

# TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*)

Interdisciplinární charakter:

**Ošetřující lékař:**  
vedení léčby pacienta

**Účinná mezioborová spolupráce**

**Klinická farmakologie:**  
interpretace a výpočet  
farmakokinetických  
parametrů

**Klinická biochemie:**  
stanovení koncentrace  
léčiva v biologickém  
materiálu





## TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*)

- Nutné monitorování koncentrace léku tak, aby došlo k úpravě dávkovacího režimu a lék byl přítomen v rozmezí terapeutické koncentrace
- Terapeutická koncentrace
  - dolní mez = koncentrace, kdy je již dosaženo terapeutického účinku
  - horní mez = koncentrace, kdy lék ještě nevykazuje toxické účinky
- Rychlost metabolizace léčiva se liší – genetický polymorfismus
  - (ovlivnění dostupnosti a eliminace léčiva i dynamiku účinku a toxicity)
- Dle fenotypu se rozlišují tzv. pomalí a rychlí metabolizátoři



## TDM (*Therapeutic Drug Monitoring*)

- Kompartiment (oddíl)
  - Prostor v jehož celém objemu jsou hodnoty parametrů, které charakterizují pohyb a chování léčiva (stupeň disociace, difúzní koeficient) stejné
  - Hl. kompartmenty: plazma, intracelulární/extracelulární tekutina, tuková tkáň
- Distribuční objem
  - Podává informaci o rozdělení látky v organismu
  - Poměr mezi absolutním množstvím látky a nalezenou koncentrací látky
  - Často při stanovení počáteční dávky (čím větší distr. objem, tím menší koncentrace dosažená po stejné dávce léčiva)
- Poločas eliminace
  - Rychlost eliminace léčiva z organismu
- Celková clearance
  - Množství plazmy (krve), která se úplně očistí za jednotku času všemi eliminačními cestami
- Biologická dostupnost
  - Podíl účinné látky, která se dostává do systémového krevního objemu

# Kdy se TDM provádí?

- u léčiv vyznačujících se **úzkým terapeutickým rozmezím** (Digoxin, Lithium), **těsným vztahem mezi dávkou a účinkem**, **nelineární kinetikou** a u léčiv, jejichž **účinek není klinicky měřitelný** a kvantifikovatelný

- velká inter- a intr

- výskyt toxických (Amikacin)

- **profylaktické po**

- zahájení nebo **kontrola t**

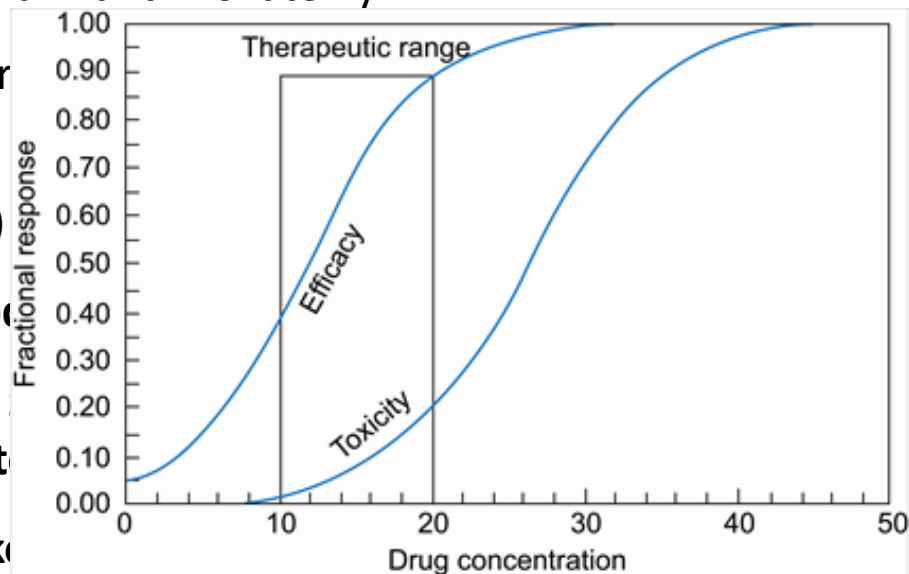
- podezření na lék

- vznik **nedostatečné terapeutické odpovědi** (snížená vnímavost, nedodržování léčby...)

- podezření na **nedodržování léčby** ze strany pacienta

- stanovení **metabolického fenotypu** (rychlí x pomalí metabolizátoři, modelové substráty)

- **Porucha fce ledvin, jater** – podílí se na metabolismu a eliminaci léku



[www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)



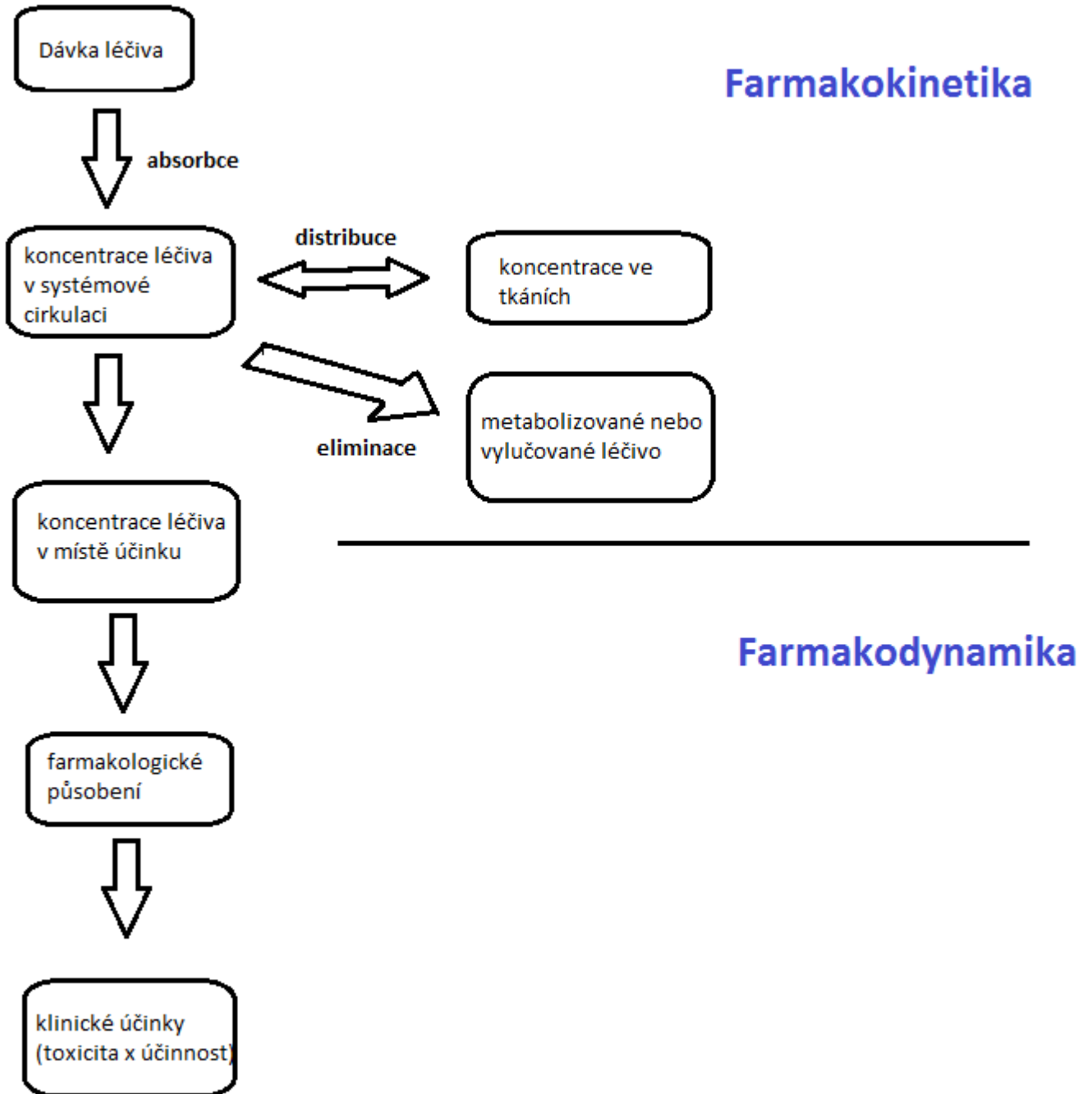
# Farmak

- TDM p

- Pro sle  
nutná

- vě
- úd
- úd
- do

- Na zák  
předp  
změny  
popř. l







## Nejčastěji monitorované látky:

- **Antiepileptika** (karbamazepin, fenytoin, kys. valproová, fenobarbital...)
- **Imunosupresiva** – imunosuprese potlačením aktivity T-lymfocytů, vysoce toxické látky (cyklosporin, takrolimus, sirolimus...)
- **Cytostatika** – látky zastavující růst a množení buněk, hl. v tkáních s vysokou proliferační aktivitou (metotrexát)
- **Kardiotonika** – zvyšují tonus a sílu kontrakce dekompenzovaného myokardu, úzké terapeutické rozmezí (digoxin, digitoxin)
- **Antiastmatika** – brachodilatační působení (teofylin)
- **Antibiotika** – Aminoglykosidy (gentamicin, vancomycin, amikacin...)
- **Psychofarmaka** (lithium, benzodiazepin, tricyklická antidepresiva)



## Odběr vzorku

### Léky s dlouhým poločasem eliminace

- před další dávkou

### Léky s krátkým poločasem eliminace

- před podáním (tzv. bazální koncentrace)
- po podání, když je dosaženo max. konc. (= peak value)
  - Závisí na: způsobu podání, lékové formě (u perorálního podání se vstřebá pouze část léku v závislosti na GIT pacienta, rozdílná doba vstřebávání...)

<b>lék</b>	<b>Čas odběru krve</b>	<b>terapeutická koncentrace</b>
gentamicin	před podáním	< 2 mg/l
	30 min. po podání i.v.	8-15 mg/l
	60 min. po podání i.m.	dtto
vankomycin	před podáním	5-10 mg/l
	30 min. po podání i.v.	20-40 mg/l
	60 min. po podání i.m.	dtto
amikacin	před podáním	< 5 mg/l
	30 min. po podání i.v.	20-30 mg/l
	60 min. po podání i.m.	dtto
digoxin	před podáním (6-11 h. po něm)	0,8-2,0 µg/l
teofylin	během infuze, 2-4 h. po podání p. os	8-20 mg/l
lithium	10-18 h. po podání	0,6 -1,6 mmol/l
Cyklosporin A	před podáním	dle doby po transplantaci (druh transplantace



# Stanovení koncentrace léčiv v biologickém materiálu

## *Imunochemické metody*

- Většinou kompetitivní princip
- uplatnění zejména v rutinních klinických laboratořích ⇒ jednoduchá automatizace, snadná manipulace a možnost analýzy větších sérií vzorků
- nevýhody: výskyt nespecifických reakcí a neschopnost identifikovat aktivní metabolity léčiv

## **Elektro-chemiluminiscenční imunoanalýza, *ECLIA***

(Cobas 8000 Roche)

- *Digoxin*

## **Chemiluminiscenční imunoanalýza na mikročásticích, *CMIA***

(Architect Abbott)

- antiepileptika: *Fenytoin, Karbamazepin, Kyselina Valproová*
- imunosupresiva: *Cyklosporin A*
- cytostatika: *Metotrexát*

## **Imunoturbidimetrie**

(Cobas 8000/6000 Roche)

- *Amikacin, Teofylin*

# Stanovení koncentrace léčiv v biologickém materiálu

## *Chromatografické metody*

- dříve zejména tenkovrstevná chromatografie (TLC), v současnosti kapalinová chromatografie s různými typy detekce, menší podíl pak plynová chromatografie
- vysoká účinnost, dobrá opakovatelnost a robustnost
- umožňuje rozlišit i metabolity
- nevýhody: náročnější na přípravu vzorků, vyšší TAT





# Stanovení koncentrace léčiv v biologickém materiálu

## ***RP-HPLC*** ( *Reverse Phase HPLC* )

- nejpoužívanější metodou HPLC v praxi
- používá se k separaci polárních látek, mezi které patří většina léčiv
- detekce: UV/VIS, fluorescenční, elektrochemická
- antimykotika: *Vorikonazol, Posakonazol*  
inhibitory tyrozinkinázy: *Nilotinib, Imatinib*  
imunospresiva: *Kyselina mykofenolová*  
cytostatika: *Busulfan*

## ***LC-MS/MS***

- příprava vzorků stejná jako u HPLC, odpadá potřeba případné derivatizace
- velmi vysoká citlivost a specifita, robustnost, možnost rozlišení i jednotlivých metabolitů
- nevýhody: vyšší pořizovací náklady, technická náročnost, vyšší TAT



## Př. Stanovení busulfanu

- Součást vysokodávkované protinádorové chemoterapie (před transplantací krvetvorných buněk)
- Velké interindividuální rozdíly
- Nežádoucí účinky: především hepatotoxicita (nejčastěji zapříčiňuje venookluzivní nemoc jater - VOD)
- Monitorování hladiny (tabletová forma) po 1., 5., 9., 13. dávce, začátek po 6 hodinách (30 min. před další dávkou), pak v hodinových intervalech do další dávky
- Vyhodnocuje se plocha pod křivkou, vypočítává tzv. Steady-state concentration –  $C_{ss}$  (doporučovaná: 850-1000 ng/ml)
- Na základě  $C_{ss}$  korekce 3., 7., 11., 15. dávky
- Metoda: HPLC na reverzní fázi s UV detekcí



## Otrava Li

- Li – používá se jako antidepresivum, při léčbě v manické fázi mánií a maniodepresivních psychóz
- Účinek: zvyšuje vstřebávání neurotransmiterů, redukuje tak jejich koncentraci v neuronálním napojení, působí jako sedativum.
- Absorce Li z GIT je úplná s vrcholem po 2-4 hod., vylučování je dvoufázové – nejdříve se vyloučí 30-40% dávky s poločasem 24 h., zbytek Li, který se vstřebal do buněk (součást buněčného iontového obsahu) se vyloučí za 48 -72 h.. Snížená fce ledvin prodlužuje dobu vylučování Li
- Hladina Li se sleduje z důvodu možné intoxikace
  - 12 h. po podání: 1,0 -1,2 mmol/l - optimální koncentrace
  - 1,2-1,5 mmol/l - varující koncentrace
  - > 1,5 mmol /l - možné riziko intoxikace





## Otrava Li

### Klinické projevy:

- apatie, pomalé reakce, netečnost, letargie, potíže při řeči, nepravidelné chvění, křečovitě záškuby svalů, svalová slabost
- nebezpečí intoxikace se zvyšuje při dehydrataci pacienta, zvýšená reabsorbce Li v ledvinách (zvýšení konc. v krvi)
- chronická intoxikace: dochází k poškození nervů, ledvin, ovlivňuje ženské pohlavní orgány
- Léčba: antidotum není známo, podává se hydrogenuhličitan, který urychluje vylučování lithia z těla, hemodialýza



## Kazuistika

- žena, 45 let, přivezena v bezvědomí, úmyslné předávkování pacientky léčené Li pro deprese

datum	čas odběru	Li (mmol/l); [0,6-1,2]	poznámka
25.1.	6,30	5,07	příjem na ARO, bezvědomí
	13	2,8	
	14,30	1,11	po dialýze
	20	1,48	vyplavení Li z buněk
26.1.	6	1,10	
27.1.	6	0,43	překlad na psychiatrické odd.



**Děkuji za pozornost**