



# **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**

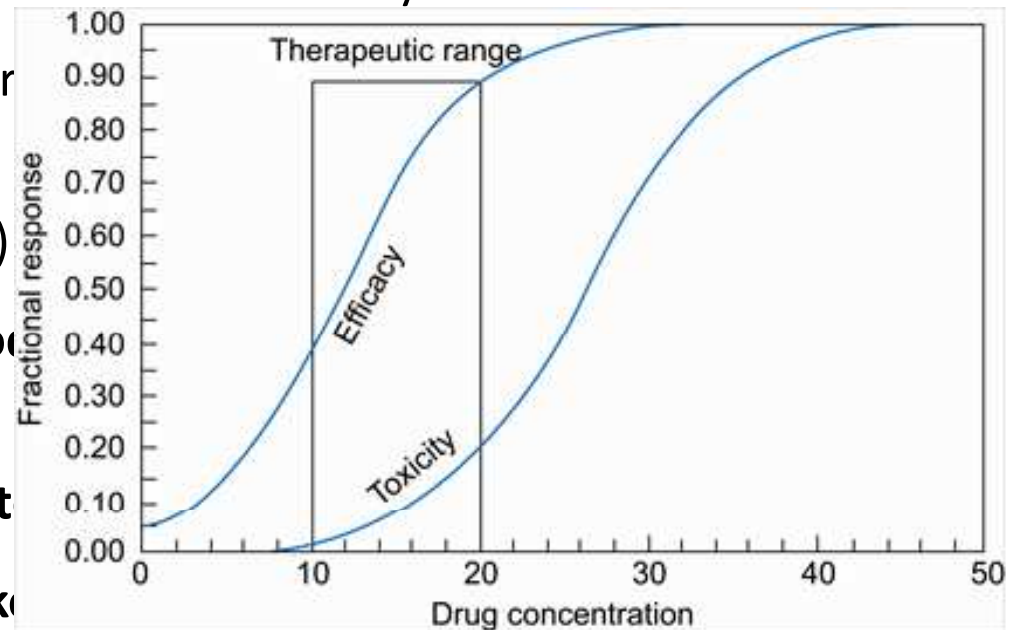
- podezření na **lék**

- 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

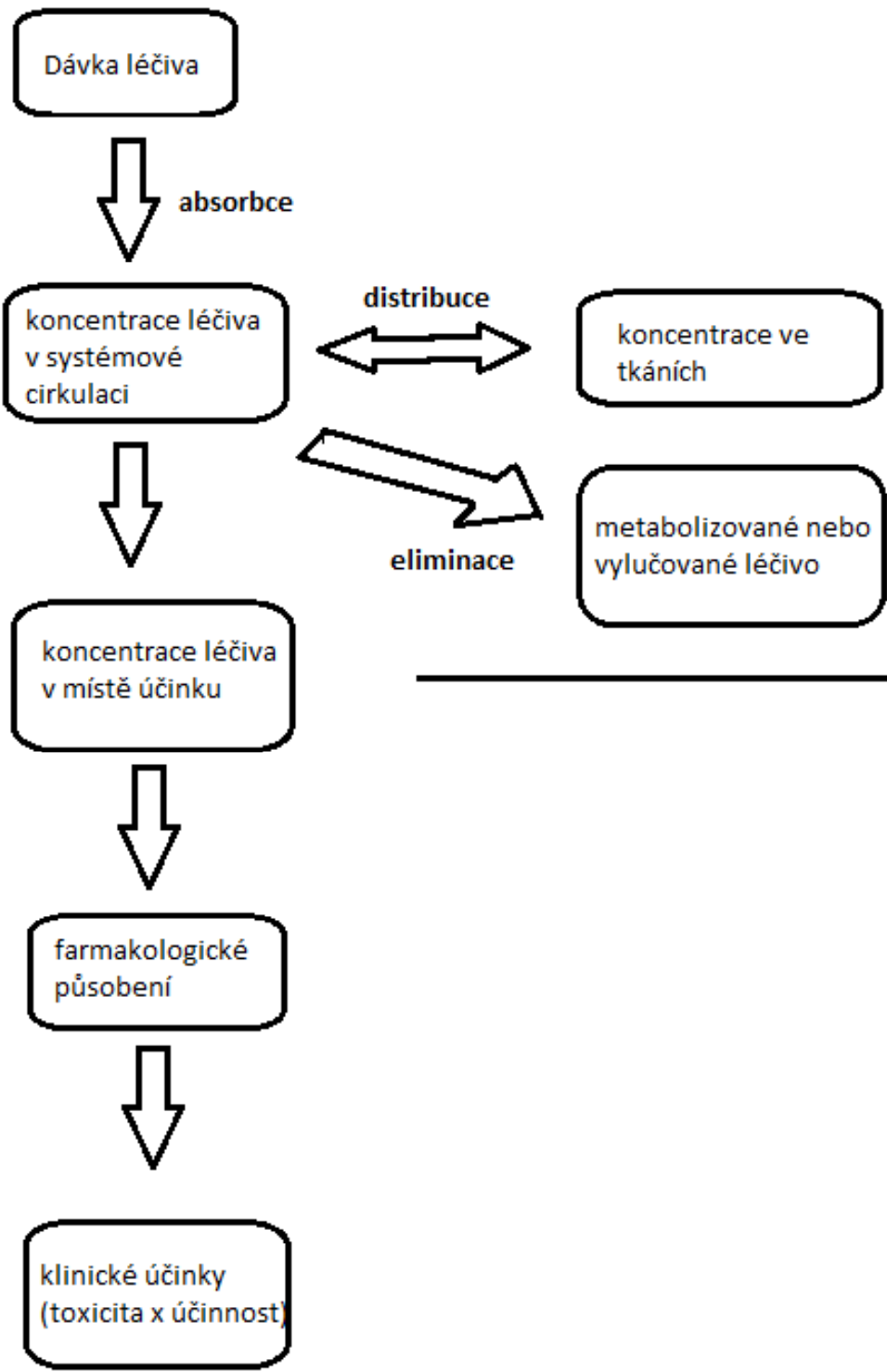


[www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com)



# Farmak

- TDM  $\rho$
- Pro sledování
- vě
- úd
- úd
- do
- Na základě předpokladů změny popř. I



## Farmakokinetika

## Farmakodynamika





## 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 mikročasticích, *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*  
imunosipresiva: *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.
- Absorpcce 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 funkce 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);<br>[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**