

Farmacokinetika a terapeutické monitorování léků (TDM)

Tesfaye H

Terapeutické monitorování Léčiv (TDM)

Obecná definice: Je to klinická aplikace FK/FD principů a vztahu v klinické praxi.

Cílem je:

- Optimalizace farmakoterapie
- Minimalizace nebo zabránění nežádoucích následků
- Nákladová efektivita

TDM je založeno na:

- Determinaci sérové/plasmatické koncentrace
- Kvalifikované interpretaci v kontextu klinických a laboratorních dat
- Následné individuální úpravě dávkovacího režimu

Podmínky pro efektivní využití TDM

- Existuje-li FK/FD vztahy
- Existuje-li racionální indikace
- Je-li správný vzorek.
- Přesná a precizní metoda analýzy
- Je-li možnost správné Interpretace
- Je-li zpětná vazba.

Obecné důvody indikace TDM

- **Nedůvěra ve spolupráci, „non-compliance“.** - při absenci očekávaného efektu
- **Podezření na toxicitu** (k určení opatření,protijed)
- **Při nestabilním celkovém stavu pacienta** (např.rychle měnící se oběhové, jaterní, ledvinné funkce)
- **Možné lékové interakce**
- **Možné změny biologické dostupnosti**(např. nová forma přípravku, alterovaná cirkulace/perfuze organů, přítomnost jiných faktorů ovlivňujících absorpci)
- **Jiné (obhajitelné !)**



Hlavní FK/FD/TD důvody k monitorování

- Farmakokinetické (Variabilita farmakokinetických parametrů) vztahu k účinku
- Farmakodynamické a Toxicodynamické
- Možné farmakokinetické a farmakodynamické interakce

Například:

- Nefrotoxicita je větší při současném použití glykopeptidových antibiotik , aminoglykosidů, cyclosporinu, Amphotericin B atd...
- Ototoxicita je ještě větší při současném použití aminoglykosidů, platinu, metotrexatu, glykopeptidových antibiotik a silných diuretik

Farmakokinetická interakce léků může být na jakékoliv úrovni:

● Absorpce ● Distribuce ● M(Biotransformace) ● Eliminace



Obvykle monitorovaná léčiva

- **analgetika (otrava paracetamolem, Ibuprofen)**
- **antibiotika (GEN, NET, AML, TOB, VAN, Chloramphenicol, Teicoplanin)**
- **antiepileptika (fenobarbital, fenytoin, kys. valproová, karbamazepin, Lamotrigin, Primidon, a další)**
- **Antimykotika(vorikonazol, etrakonazol)...**
- **cytostatika (methotrexát ve vysokých D) , Carboplatin, Busulfan**
- **imunosupresiva (CSA, takrolimus, Sirolimus, MFM)**
- **kardiovaskulární léčiva (digoxin, digitoxin, amiodaron, theofyllin, chinidin, prokainamid, lidokain-MEGX)**
- **psychofarmaka (lithium, antidepresiva)**
- **Virostatika (při léčbě HIV/AIDS)**

Nezbytné klinické údaje pro TDM

- **Demografické informace o nemocném**
- **dg., klin.stav nemocného a důvod požadavku,**
- **hmotnost, výška; parametr renálních funkcí, příp. dialýzy, typ a dobu trvání,**
- **název léku, aplikační cesta, dávka léku, dávkový interval, čas aplikace léku,**
- **čas odběru vzorku,**
- **současně podávané léky,**
- **lékař, telefon pro správnou komunikaci**

SOP TDM

- Indikace a objednávka (MUDr./ MD/)
- Odběr(K.sestra, /nursing staff/)
- Transport(sanitář-kurýr)
- zpracování (Laboratoř)
- Hodnocení(Klin. farmakolog)
- Hlášení výsledku(co nejdřív)
- Intervence podle doporučení
- Sledování dopadu (kontrola)
- Nákladová efektivita(ano/ne)

Předpoklady pro efektivní TDM (všech 6S)

- Správná indikace
- Správné vzorkování
- Správná a precizní metoda analýzy
- Správná interpretace
- Správná komunikace
- Správná reakce na výsledky TDM

Nároky na analytické metody k zjištění koncentrace léků

Metody: RIA, EMIT, FPIA, GLC, HPLC , LC-MS/MS

- Citlivost
- Specifičnost
- Přesnost
- Preciznost: reliability/reproducibility

Srovnání metod

- **Velikost a druh požadovaného vzorku**
- **Doba k zhotovení**
- **Sensitivita a specificita**
- **Přesnost a preciznost**
- **Jednoduchost použití**
- **Cena vybavení**
- **Cena dodávky**

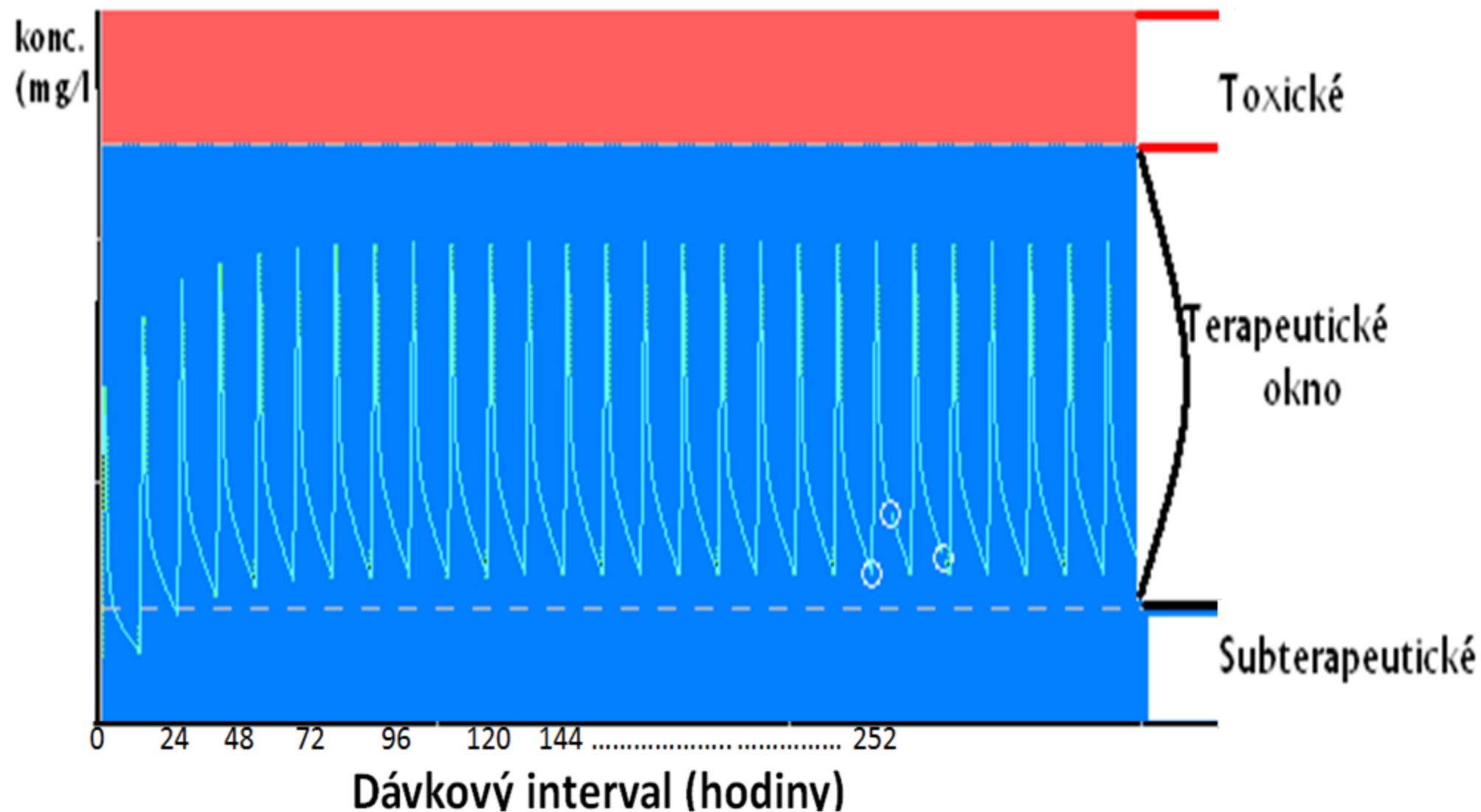
Ideální metoda analýzy

- Přesná
- Precizní
- Citlivá
- Specifická
- Dostupná
- Jednoduchá
- Rychlá
- Nákladově efektivní








Kontrola kvality

- **Zajišťuje reálnost a klinické využití výsledku testu**
- **Interní kontrola**
- **Externí kontrola**
- **Certifikace-cyklická kontrola-recertifikace/decertifikace**
- **Akreditace**
- **Zpětná vazba-prodloužení/odejmutí akreditace**

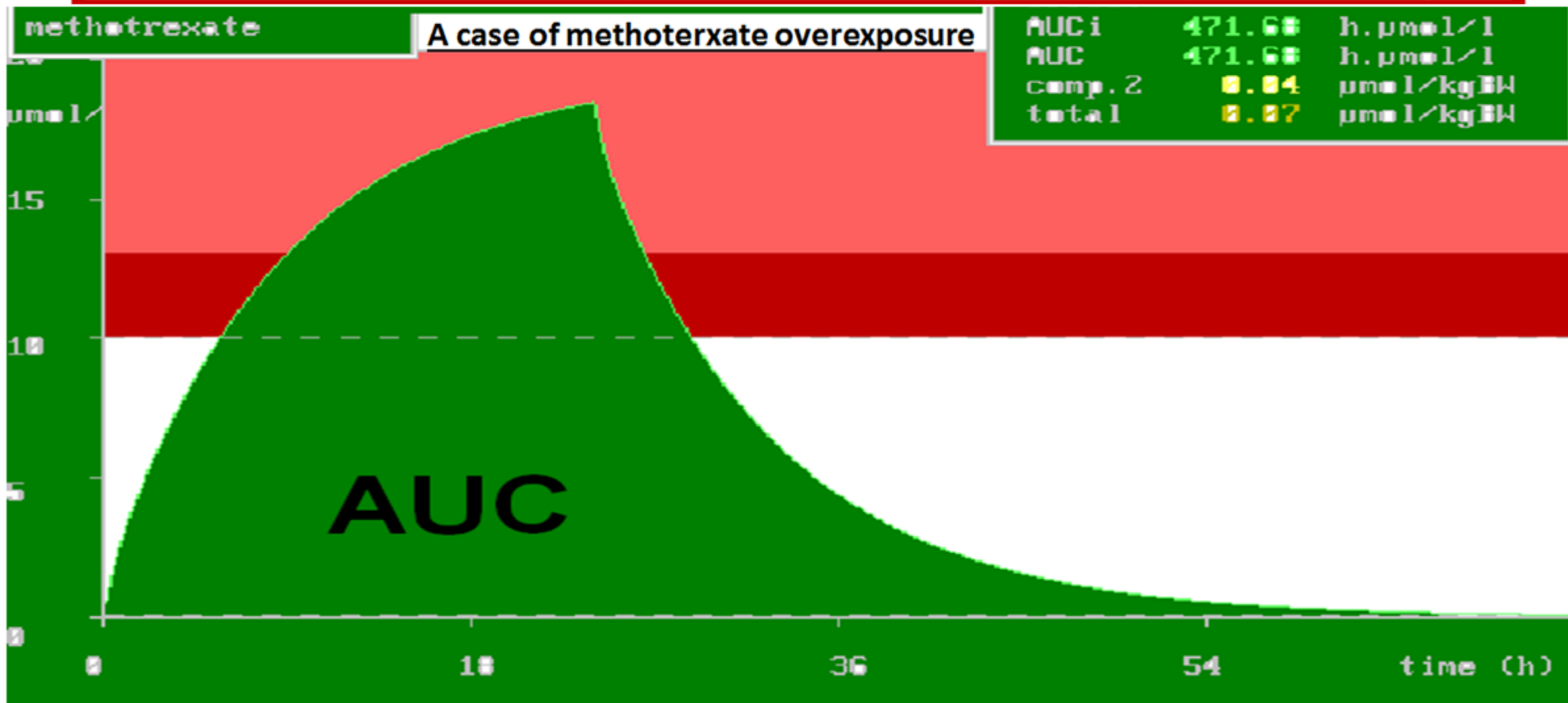
Terapeutický index a úskalí jeho aplikace v praxi



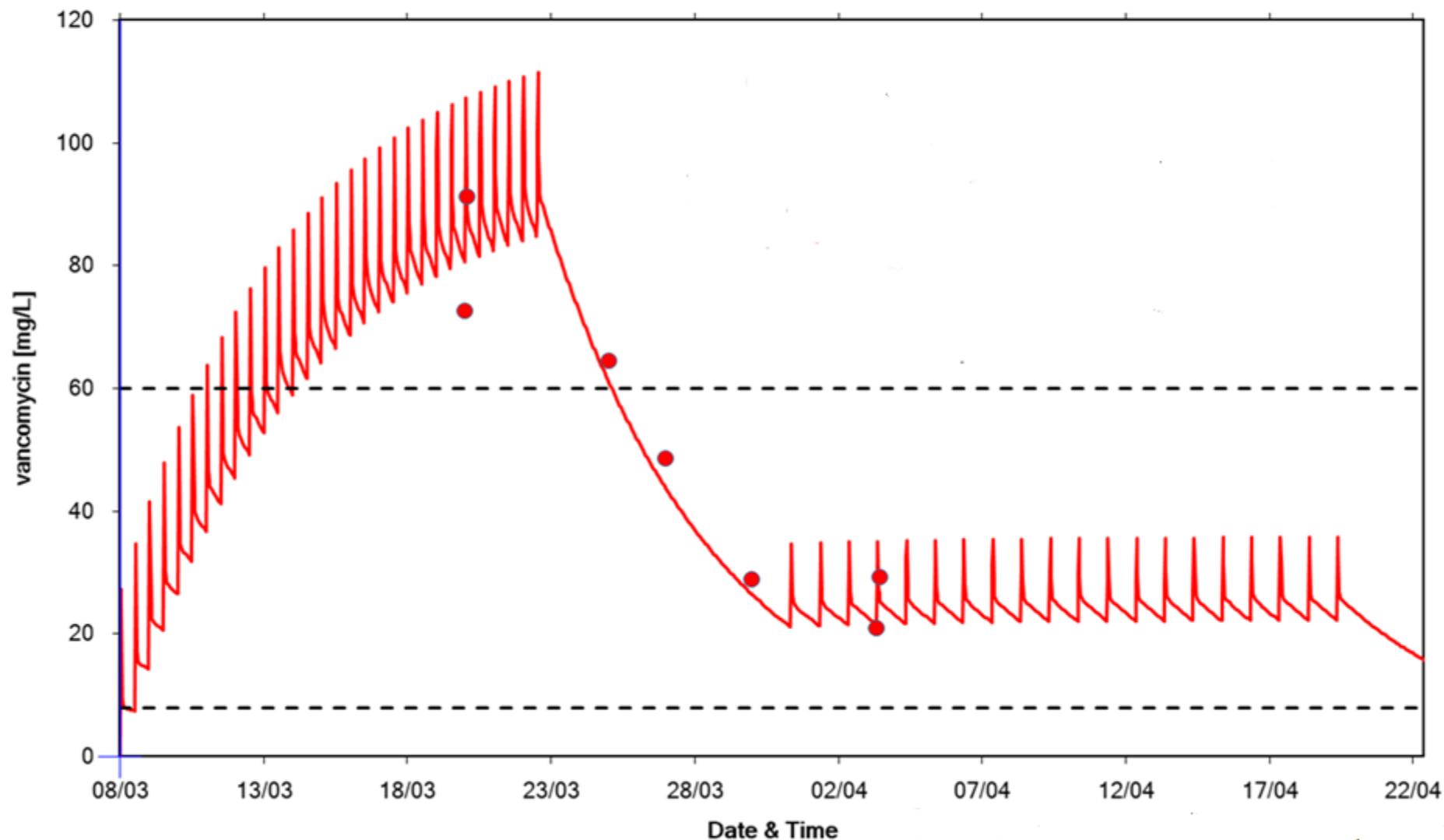
Variabilita odpovědi na léčbu

- Hyporeaktivní  neadekvátní odpověď
- Hypereaktivní  mimořádně vysoká odpověď
- Tolerance     odpověď klesá s opakováním podávání substance
- Thachyflaxie  rychlý vývoj tolerance

Včasné monitorování má velikou cenu !



Delayed vancomycin monitoring resulting in extreme overdose in a patient with underlying diabetic nephropathy



Případ extrémně toxické hladiny amikacinu u staršího pacienta (70 let) při jednou denně aplikaci

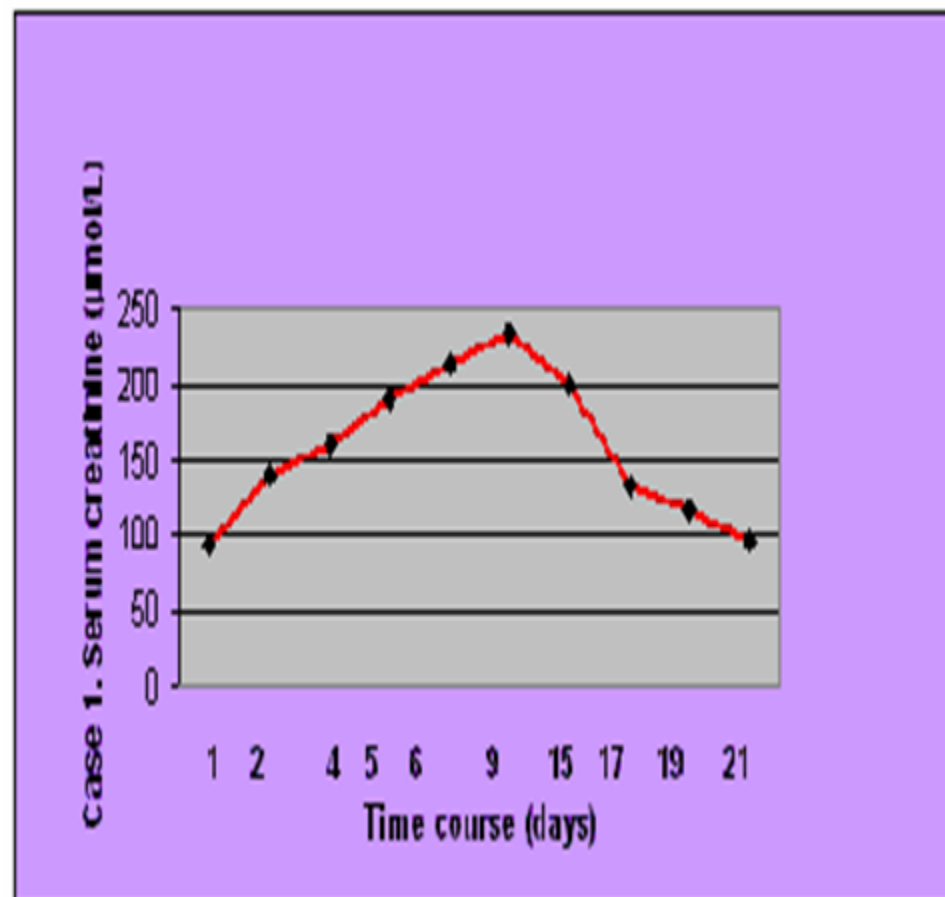


Fig. 1 Serum creatinine elevation during the course of amikacin treatment followed by declination after drug withdrawal (9th day).

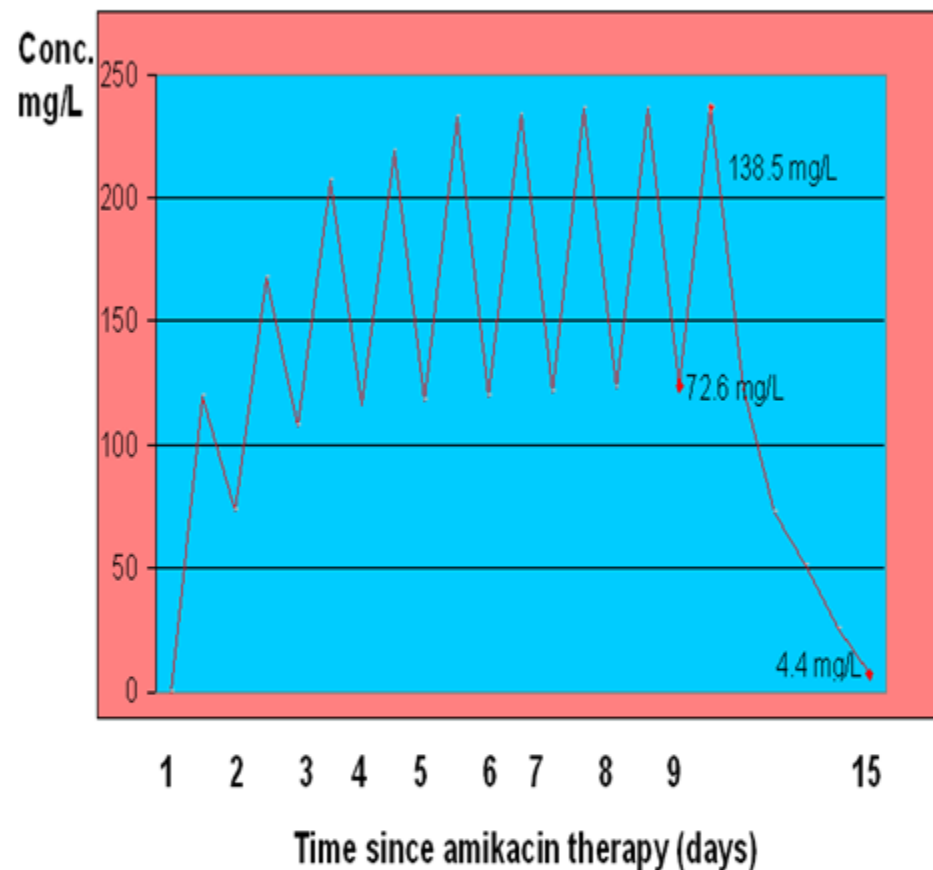
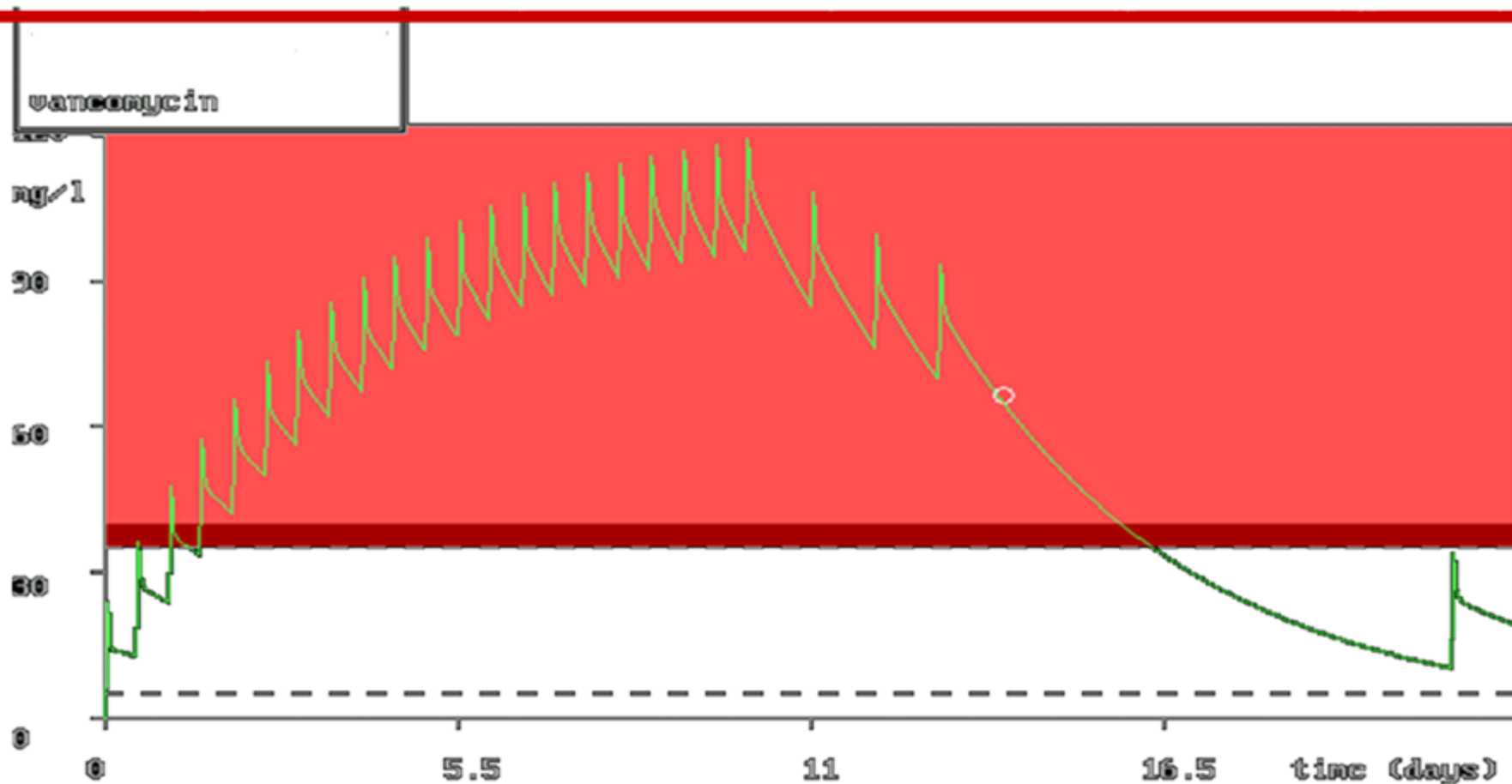


Fig. 2. Computer assisted simulation of amikacin concentration time curve and measured levels (\bullet) illustrating drug accumulation on once-daily dosing regime till withdrawal for five days, where concentration decreased to acceptable range.

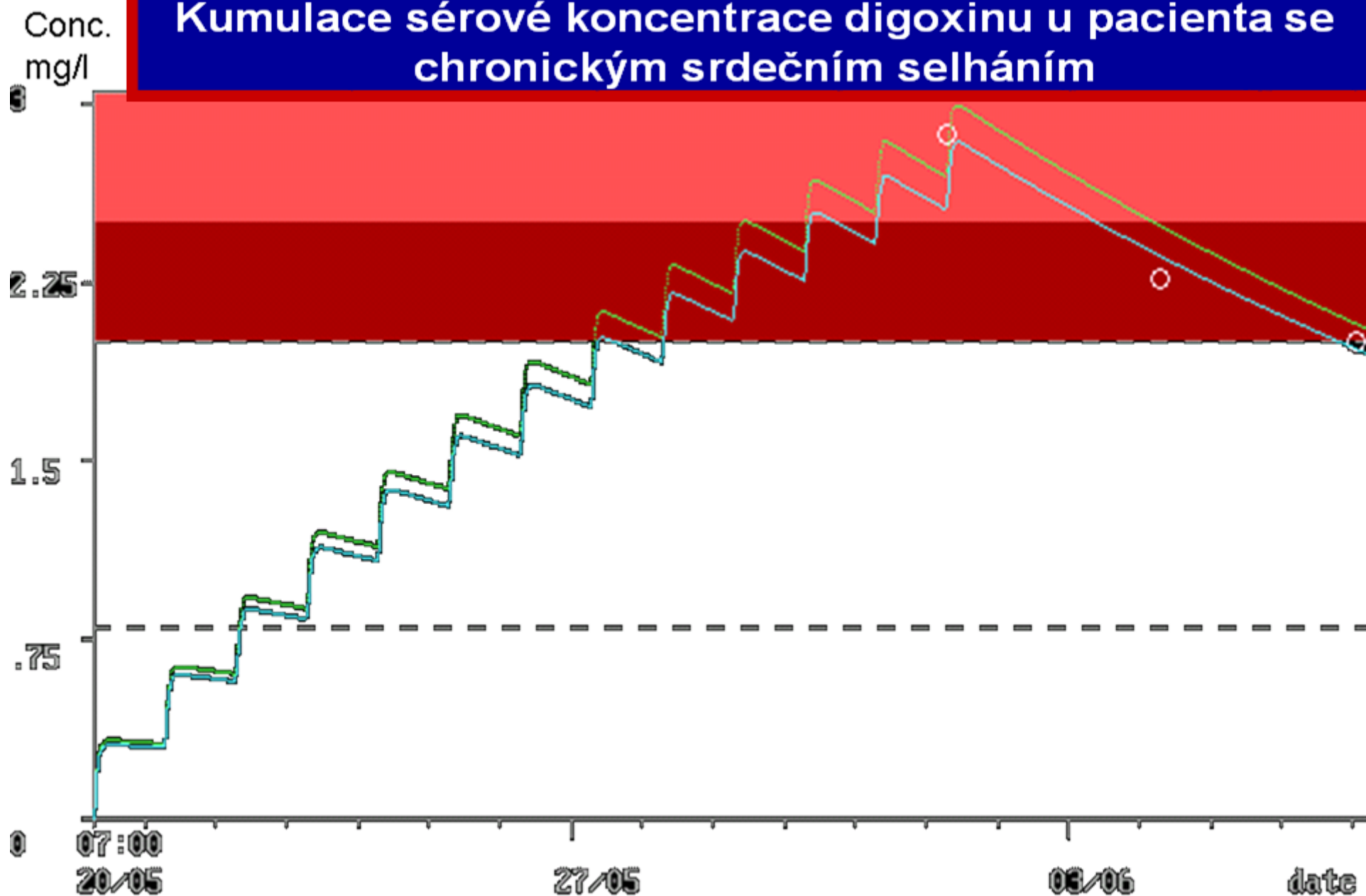
Geriatrický pacient zvláště potřebuje TDM včas !



Alterovaná eliminace vankomycinu u strščího jedince s následnou kumulací podle počítačem asistovaného modelu vyžadující dočasné zastavení dávky na základě pozorované vysoké hladiny.

Tesfaye et al.(Case archives 2003)

Kumulace sérové koncentrace digoxinu u pacienta se chronickým srdečním selháním



Způsob uprav:

- Změnou intervalu
- Snížením jednotlivé dávky
- Zvýšením jednotlivé dávky
- Vysazení dávek do dosažení bezpečné hladiny

Nejčastější chyby při TDM:

- Nesprávné údaje
- vzorkování a zacházení se vzorkem
- Nesprávný odhad doby „steady-state“ po úpravě dávky
- Neužitečná indikace
- Nedostatečné pochopení farmakokinetických změn způsobených chorobným stavem
- Fiktivní a přehnaná víra v naměřené hladiny proti objektivnímu klinickému stavu a jiným ukazatelům.
- Neuvědomění praktické limitace „terapeutického rozmezí“
- Zapomnění metodických rozdílů a Sloganu „neléčme čísla“

Závěr:

- TDM umožňuje účinné a bezpečné individuální podávání léků.
- Samotné určení sérové koncentrace léčiva nestačí.
- výsledek je nezbytné interpretovat komplexně (při zvážení klinického stavu nemocného, etiologie nemoci a kinetiky léčiva).

Konsiliární závěr by měl obsahovat informace o tom:

- Zda-li dosavadní dávkování léku optimální
- Jaký dávkový režim pro další léčbu je optimální
- Jaký dávkový interval je optimální
- příp. kdy je nutná další kontrola hladiny

- Při TDM platí zásada „ neléčme čísla, ale pacienta“.
- Při dodržování všech zásad TDM může mít i nákladovou efektivitu.