Terapeutické monitorování koncentrací léčiv v klinické praxi

Hana Suchánková[1,2]
[1]Oddělení geriatrie, Fakultní nemocnice Olomouc
[2]Ústav farmakologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Abychom co nejlépe využili terapeutický potenciál léčiv, je potřeba se soustředit na možnosti optimalizace jejich dávkování. Terapeutické monitorování (koncentrací) léčiv (TDM) je metodou sloužící k individualizaci dávkování léčiv s cílem minimalizovat jejich toxicitu a zároveň maximalizovat účinnost a snižovat náklady na léčebnou péči. Pro volbu optimálního dávkování léčiva je nutné znát jeho farmakokinetické a farmakodynamické charakteristiky. Tato přehledová práce se zabývá postavením a významem TDM a jednotlivými aspekty samotného monitorování, jako je identifikace pacientů, u kterých má TDM největší význam, případné limitace metod užívaných k měření koncentrací léčiv, strategie samotné individualizace dávkování a nakonec diskutuje terapeutická rozmezí antibiotik.

Klíčová slova: TDM, farmakokinetika, dávkování, koncentrace.

Therapeutic drug monitoring in clinical practice

To optimise patients'outcomes of pharmacotherapy, special attention should be given to dosing selection. Therapeutic drug monitoring (TDM) is a dosing individualisation strategy that helps to minimise toxicity whilst maximising the efficacy of the agent and helps to reduce the health care costs. To optimise dosing, pharmacokinetic characteristics and pharmacodynamic target of the agent must be considered. The aim of this paper is to review the role of TDM in clinical practice, summarise characteristics of drugs suitable for TDM and identify patients that would most likely benefit from it, outline limitations of methods used to measure drug concentrations, describe dosing adjustments strategies and finally discuss the concentration-effect relationship and therapeutic targets of antimicrobials.

Key words: TDM, pharmacokinetics, dosing regimen, concentration.

Úvod

Terapeutické monitorování (koncentrací) léčiv (therapeutic drug monitoring, TDM) je specifickým nástrojem klinické farmacie a farmakologie, který umožňuje optimalizaci a individualizaci dávkování léčiv s cílem udržet koncentrace léčiva v terapeutickém optimu, a tím maximalizovat účinnost léčby a minimalizovat riziko toxicity. Počátky terapeutického monitorování se datují od šedesátých let minulého století, kdy se objevily první farmakokinetické studie popisující konkrétní vztahy mezi určitými koncentracemi léčiv a jejich účinkem. Zpočátku se studie a nakonec i celá nová disciplína TDM zaměřovala na snižování rizika toxicity léčiv. Ukázalo se například, že incidenci nežádoucích účinků digoxinu či fenytoinu lze snížit, podaří-li se udržet plazmatické koncentrace léčiva v predefinovaných terapeutických rozmezích (1).

Zájem o TDM se záhy projevil v nejrůznějších oborech medicíny; prvními monitorovanými léčivy byly již zmiňované kardioglykosidy, dále teofylin, tricyklická antidepresiva, antiepileptika a aminoglykosidy (2).

Od 80. let se více pozornosti začíná upínat k imunosupresivům, a to nejen konvenčním, ale v posledních letech i cíleným a biologickým léčivům. Úpravu dávkování imunosupresiv na základě změřených koncentrací (typicky bez farmakokinetické analýzy) obvykle provádí samotný klinický lékař, který daný přípravek u pacienta indikuje (revmatolog, gastroenterolog, nefrolog atd.). V některých zemích (např. ve Skandinávii, Beneluxu, USA, Austrálii a dalších) se na TDM těchto léčiv podílí celý tým odborníků daného centra, který zahrnuje také klinického

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Hana Suchánková, Ph.D.
hana.suchankova@fnol.cz, Oddělení geriatrie, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Prakt. lékáren. 2018; 14(2): 67–69
Článek přijat redakcí: 7. 2. 2018
Článek přijat k publikaci: 19. 4. 2018

farmaceuta nebo farmakologa (osobní sdělení, IATDMCT 2017).

K často monitorovaným skupinám léčiv patří v současné době také léčiva primárně ovlivňující centrální nervový systém – antiepileptika a psychofarmaka. Někteří odborníci upozorňují na nedostatek dat týkajících se samotných doporučených terapeutických rozmezí antidepresiv a dalších psychofarmak. Této oblasti je nyní věnována značná pozornost a doufejme, že v dohledné době se podaří validovat navržená terapeutická optima robustními farmakokinetickými-farmakodynamickými (PK/PD) studiemi (2, 3).

Mezi nejčastěji zastoupenou skupinou léčiv mezi požadavky na TDM najdeme také antiinfektiva. Mimo stálice terapeutického monitorování, aminoglykosidy a vankomycin, se do rutinní praxe postupně zavádí i monitorování dalších antibiotik (kolistin, linezolid, beta-laktamy), antimykotik a virostatik (4, 5).

Význam terapeutického monitorování koncentrací léčiv

Rozvoj TDM neznamenal pouze rozšíření portfolia monitorovaných léčiv. Postupem času se také rozšířilo spektrum indikací, nebo chceme-li, spektrum otázek, na které TDM může pomoci najít odpovědi. V současnosti mezi indikace pro TDM patří sledování compliance (adherence) pacienta, účinnosti léčby, odlišení interindividuální variability v klinické odpovědi, přítomnost potenciálních lékových interakcí a prevence/snížení rizika toxicity (viz Tab. 1, upraveno dle (6)).

Pokud lze farmakodynamický účinek léčiva snadno kvantifikovat, jak je tomu například u antihypertenziv, inzulinu či statinů, řídí se jeho dávkování typicky podle odpovědi pacienta. Rutinní monitorování koncentrací takového léčiva je neopodstatněné (ačkoli v určitých případech může napomoci například k objektivizaci compliance).

Základním předpokladem pro TDM je existence vztahu mezi koncentrací léčiva a jeho účinností (resp. toxicitou), přičemž tento vztah je užší než mezi dávkou a účinností/toxicitou. Toto typicky pozorujeme u léčiv vykazujících výraznou interindividuální farmakokinetickou variabilitu. Nesnadná monitorace účinku, nízký terapeutický index léčiva a pochopitelně dostupnost spolehlivé (a v ideálním případě jednoduché) metody stanovení koncentrace léčiva jsou dalšími kritérii pro TDM (Tab. 2) (1).

Významným a logickým požadavkem je průkaz efektivity TDM. Farmakoekonomická analýza TDM antiepileptik u dospělých prokázala, že pacienti, u kterých byla léčba individualizována s využitím TDM, měli významně účinnější kontrolu záchvatů, méně nežádoucích účinků, vyšší šanci dosažení remise, redukoval se počet nutných hospitalizací z důvodu záchvatu a léčba byla spojena s celkově nižšími náklady; významnou limitací této studie je však malý počet subjektů (7). Nákladová efektivita TDM se prokázala u aminoglykosidů a při systémové terapii vankomycinem (8, 9). Při léčbě antiepileptiky, digoxinem, psychofarmaky a imunosupresivy je terapeutické monitorování považováno za standard péče navzdory nedostatku formálních dat z robustních studií a metaanalýz prokazujících nákladovou efektivitu (10, 11).

Měření koncentrací léčiv vs. terapeutické monitorování

Stanovení koncentrace léčiva ve vzorku biologického materiálu pacienta (obvykle v plazmě nebo séru) je základním krokem v procesu terapeutického monitorování, není však krokem jediným, a není tak synonymem terapeutického monitorování koncentrací léčiv, jak se někdy mylně předpokládá. Součástí procesu TDM je modelování farmakokinetiky léčiva u daného pacienta na základě jeho charakteristik (věk, pohlaví, hmotnost, renální funkce), změřených koncetrací a dávkovacího režimu léčiva. Následně je podle vypočtených údajů o farmakokinetice doporučeno optimální individuální dávkování s ohledem na klinickou indikaci. Po případné úpravě dávkování může být provedena kontrola koncentrací k potvrzení správnosti predikce.

Analytické metody používané ke stanovování koncentrací léčiv musí být dostatečně přesné, správné a reprodukovatelné; jejich parametry validace musí splňovat přísná kritéria pro laboratorní analytické metody používané ve zdravotnictví (1). Navíc musí být časově relativně nenáročné a musí mít vhodné kalibrační rozpětí odpovídající obvyklým měřeným koncentracím daného léčiva (12).

V současnosti využívají laboratoře širokou škálu metod od radioimunoassaye až po vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii (HPLC) ve spojení s hmotnostní detekcí (LC-MS). Nejčastěji se uplatňují komerční soupravy s metodami založenými na vazbě protilátek (imunoassay), které jsou jednoduché, levné, rychlé a přesné, ale mohou být zatíženy chybou související se zkříženou reaktivitou protilátek (1) a nejsou schopny rozlišit metabolity, které mohou být účinné nebo se podílet na nežádoucích účincích. Chromatografické metody se této chybě mohou vyhnout preanalytickým zpracováním vzorku, což ale významně prodlouží dobu do získání výsledku měření (6–24 hodin u beta-laktamů ve srovnání se 30 minutami při stanovování aminoglykosidů metodou imunoassaye) (12).

K farmakokinetickému modelování se využívají speciální počítačové programy, jakým je například v ČR nejčastěji užívaný MW\Pharm (13). Jejich významnou nevýhodou je, že obsahují omezené porfolio farmakokinetických modelů, a umožňují tak predikovat průběh koncentračních křivek pouze u některých léčiv. Při nedostupnosti farmakokinetických programů je možno využívat nomogramy, případně se úprava dávkování řídí naměřenou údolní koncentrací léčiva v ustáleném stavu a jejím porovnáním s doporučeným terapeutickým rozmezím. Tento postup je však značně nepřesný, neumožňuje

Tab. 1. *Indikace pro terapeutické monitorování koncentrací léčiv*

Toxicita
diferenciální diagnostika: odlišení toxicity, jsou-li její klinické příznaky nespecifické (např. zvracení u pacienta užívajícího digoxin)
snížení rizika toxicity (aminoglykosidy, cyklosporin)
Dávkování
odhad optimální nasycovací dávky
odhad iniciálního dávkování (např. anti infektiv)
ověření predikce optimální dávky po změně dávkování
Monitorace
hodnocení compliance
diagnostika poddávkování (obzvláště u léčiv užívaných profylakticky, např. imunosupresiv a antiepileptik)
diferenciální diagnostika selhání terapie (rozlišení neúčinnosti terapie při optimálním dávkování, non-compliance, poddávkování a nežádoucí účinky, které napodobují základní onemocnění)

Tab. 2. *Kritéria, která předurčují léčivo k tomu, aby bylo při jeho podávání prováděno terapeutické monitorování koncentrací (TDM)*

Korelace mezi plazmatickou/sérovou koncentrací a klinickým účinkem
Obtížné/nemožné monitorování farmakodynamického účinku
Nízký terapeutický index
Interindividuální farmakokinetická variabilita
Intraindividuální variabilita/nestabilita farmakokinetiky
Dostupnost rychlé, spolehlivé, přesné a relativně levné metody stanovení koncentrace
Definované rozmezí terapeutických koncentrací
Průkaz efektivity TDM – úprava dávkování na základě TDM vede ke zlepšení klinické účinnosti

plně využít potenciál TDM a navíc je při něm zcela klíčové dodržet přesný čas odběru vzorku krve ke stanovení koncentrace léčiva, což se v klinické praxi běžně neděje (14).

Terapeutické monitorování antibiotik

Terapeutické monitorování antibiotik je doménou klinických farmaceutů a farmakologů a zájem o něj neustále roste (2, 15). Antibiotika jsou svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi i spektrem nežádoucích účinků velmi heterogenní skupinou léčiv; navíc zcela unikátní v tom, že farmakodynamický aspekt PK/PD vztahu představuje mikrobiom a jeho citlivost vůči danému antibiotiku a faktory pacienta, které spolurozhodují o schopnosti se s danou infekcí vypořádat.

Laboratorním ukazatelem citlivosti patogenu k antibiotiku je minimální inhibiční koncentrace (MIC) antibiotika vůči danému agens. Jde o hodnotu zjišťovanou in vitro metodami jednorázovým vyšetřením, která však má vypovídat o určitém aspektu chování živého organismu v jiném živém organismu *(in vivo)* v průběhu času, a tak musí logicky být zatížena nepřesností, kterou tato extrapolace přináší. Je proto třeba určité opatrnosti a zkušenosti při interpretaci dat a následných doporučeních úpravy dávkování.

Baktericidní účinek aminoglykosidů je závislý na koncentraci antibiotika, nebo přesněji na poměru vrcholové koncentrace (C_{max}) vůči hodnotě MIC. Za optimální se považuje dosažení indexu C_{max}/MIC mezi 8–10 (4). Zároveň je důležité dosažení co nejnižších koncentrací před podáním další dávky léčiva, aby se snížilo riziko nefro- a ototoxicity (16). Optimálně by údolní koncentrace gentamicinu neměly přesáhnout hodnoty 1 mg/l (u pacientů s renální insuficiencí a při podávání ve dvou nebo třech denních dávkách se tolerují koncentrace do 2 mg/l); v případě amikacinu je to hodnota 5 mg/l (resp. do 10 mg/l při renální insuficienci a při podávání ve více denních dávkách).

Z pohledu PK/PD je účinnost vankomycinu závislá na expozici. Jejím prediktorem je poměr velikosti plochy pod křivkou koncentrace v závislosti na čase (AUC) vůči MIC vyvolávajícího patogen. Za cílovou hodnotu je považován index AUC_{0-24}/MIC ≥ 400 mg × h/l (17). K přesnému výpočtu hodnot AUC by bylo potřeba opakované měření koncentrací v krátkých časových odstupech, což není v rutinní praxi reálné. Proto se jako alternativa využívá odhad hodnot AUC pomocí Bayesianského softwaru s využitím PK modelování na základě jedné až dvou reálně změřených koncentrací (18). Někteří odborníci zastávají názor, že C_{min} je spolehlivým prediktorem hodnot AUC, a doporučují řídit dávkování vankomycinu pouze podle C_{min}. Tato strategie však často vede k neadekvátním doporučením, zejména pokud není provázena farmakokinetickou analýzou provedenou zkušeným pracovníkem (14, 17–19).

Beta-laktamová antibiotika vzhledem ke svému příznivému bezpečnostnímu profilu nebyla až donedávna považována za vhodné kandidáty pro TDM. Ukazuje se však, že TDM by mohlo najít své uplatnění u pacientů, u kterých lze očekávat měnlivou a obtížně predikovatelnou farmakokinetiku, a v případě infekcí vyvolaných méně citlivými bakteriemi (20).

Jednu z největších překážek pro zavedení TDM představuje nedostupnost rychlé a jednoduché metody stanovení koncentrací beta-laktamů, vhodné pro rutinní provoz. Také otázka optimálního terapeutického rozmezí zůstává otevřena. Účinnost beta-laktamů je primárně určena dobou (procentem dávkovacího intervalu), po kterou koncentrace volného antibiotika v místě infekce převyšuje hodnotu MIC (% fT > MIC). In vitro, animální in vivo a klinické PK/PD studie přinesly rozporuplné výsledky, co se týče optimální hodnoty indexu % fT > MIC, které by mělo být při terapii beta-laktamy dosaženo. U kriticky nemocných, u pacientů se závažnými infekcemi a při předpokládaném sníženém průniku antibiotika do cílové tkáně se za optimální nejčastěji považuje 100 % fT > MIC, popř. 50–100 % $fT_{>4-5\times MIC}$. V ostatních případech by měly postačovat nižší expozice (40–70 % fT > MIC) (21).

Závěr

Terapeutické monitorování koncentrací léčiv pomáhá zvyšovat bezpečnost a efektivitu léčby, snižovat náklady na léčebnou péči a může pomoci identifikovat problémy s compliance pacienta, není však vhodné pro všechna léčiva. Je třeba si uvědomit, že TDM je více než pouhé měření koncentrace léčiva v krvi pacienta a srovnání výsledku s cílovým rozmezím. Při interpretaci výsledků je třeba brát v úvahu řadu faktorů, které zahrnují čas odběru vzorku ve vztahu k podání dávky, historii dávkování, konkomitantní medikaci, klinickou diagnózu, individuální charakteristiky pacienta, jeho celkový stav i odpověď pacienta na dosavadní léčbu.

Zpracováno s institucionální podporou grantu MZ ČR – RVO (FNOl, 00098892).

LITERATURA

1. Baktır G. Therapeutic drug monitoring (TDM). Lectio Sci 2017; 1: 54–65.
2. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl M-L. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69 Suppl 1: 25–32.
3. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2017.
4. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. Br J Clin Pharmacol 2012; 73: 27–36.
5. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1162–1176.
6. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust Prescr 2008; 31: 42–44.
7. Rane CT, Dalvi SS, Gogtay NJ, Shah PU, Kshirsagar NA. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. Br J Clin Pharmacol 2001; 52: 193–195.
8. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, Bertino AS. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. Pharmacotherapy 2001; 21: 443–451.
9. Ye Z-K, Tang H-L, Zhai S-D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. PloS One 2013; 8: e77169.
10. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxico-

logy. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit 2005; 27: 10–17.
11. Martelli L, Olivera P, Roblin X, Attar A, Peyrin-Biroulet L. Cost-effectiveness of drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. J Gastroenterol 2017; 52: 19–25.
12. Carlier M, Stove V, Wallis SC, et al. Assays for therapeutic drug monitoring of β-lactam antibiotics: A structured review. Int J Antimicrob Agents 2015; 46: 367–375.
13. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. Clin Pharmacokinet 2013; 52: 9–22.
14. Neely MN, Youn G, Jones B, et al. Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 309–316.
15. Reeves D, Lovering A, Thomson A. Therapeutic drug monitoring in the past 40 years of the Journal of Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 3330–3332.
16. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. Kardiologická Rev – Interní Medicína 2015; 17: 57–64.
17. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm 2009; 66: 82–98.
18. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. Adv Drug Deliv Rev 2014; 77: 50–57.
19. Suchánková H, Machačová M, Herodesová T. Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi. Klin Farmakol Farm 2016; 30: 4–8.
20. Huttner A, Harbarth S, Hope WW, Lipman J, Roberts JA. Therapeutic drug monitoring of the β-lactam antibiotics: what is the evidence and which patients should we be using it for? J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3178–3183.
21. Suchánková H, Matušková Z, Vanduchová A. Terapeutické monitorování beta-laktamových antibiotik. Klin Mikrobiol Infekcni Lek 2017; 23.