

# Monitorování léků, drogy

Vladimír Soška



Oddělení klinické biochemie

# Terapeutické monitorování léčiv

- Klinické využití určování léčivých látek v organizmu s cílem individuální úpravy dávkování
- Většina léků - charakteristický vztah mezi dávkou a účinkem

# Terapeutické monitorování léčiv

- Účinek léků většinou lépe koreluje s hladinou léku v krvi, než s jeho dávkou
- Biologická dostupnost léku
  - ▶ Vstřebávání, metabolismus, vylučování

# Stanovení hladin léků

- Cíl: bezpečnější, účinnější, efektivnější léčba
- Individualizace léčby
- Podmínky
  - ▶ Správná indikace
  - ▶ Správná interpretace

# Stanovení hladin léků

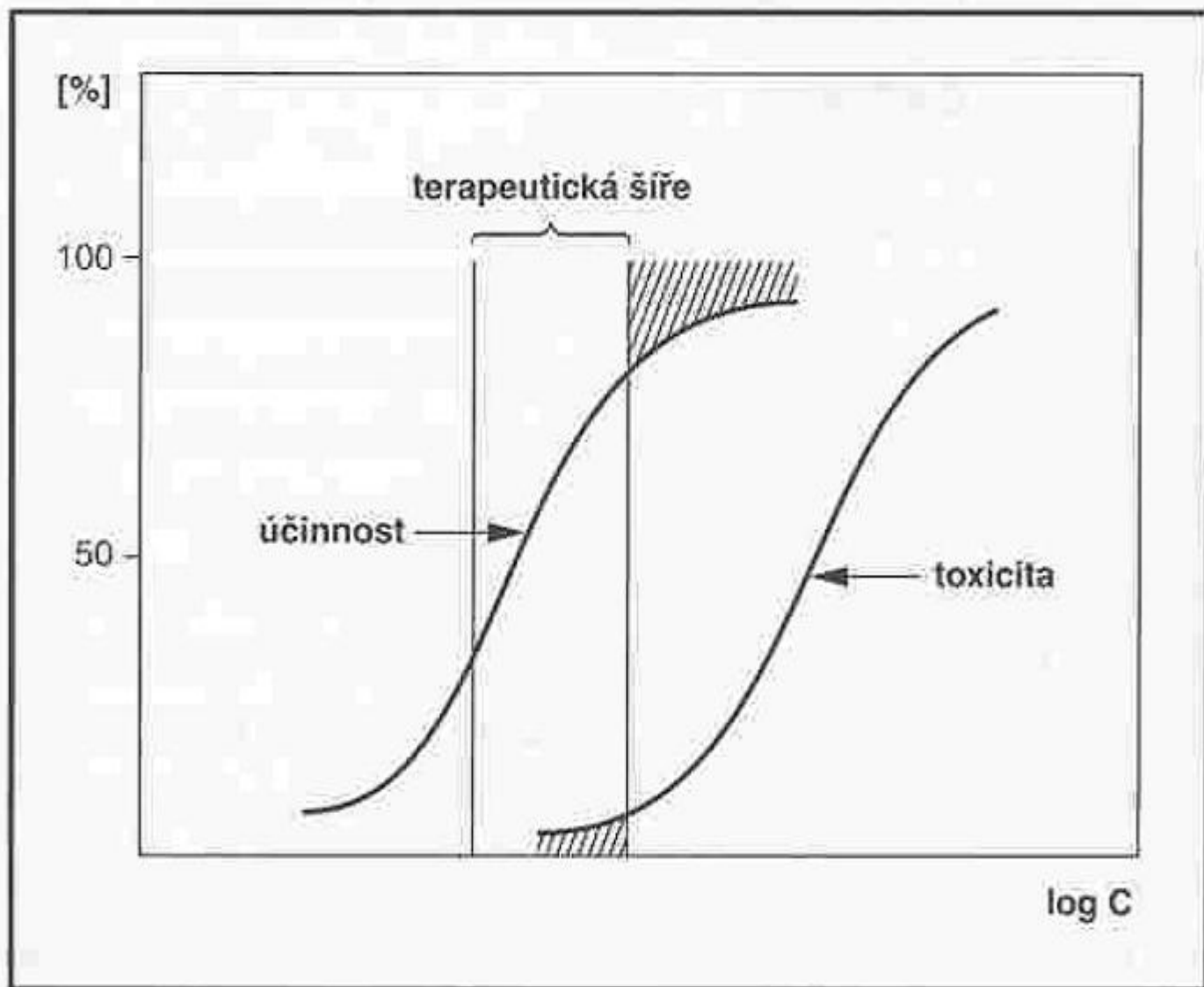
- Kdy stanovení hladin léků není indikováno
  - ▶ O účinku léku svědčí jiné, snáze sledovatelné změny
  - ▶ Antihypertenziva - krevní tlak
  - ▶ Antikoagulancia - testy krevní srážlivosti
    - ★ INR, Quick
  - ▶ Inzulin - glykémie

# Indikace ke stanovení hladin léků

- Úzká terapeutická šíře léku
  - ▶ Digoxin, Lithium
- Vážné toxické účinky při předávkování
  - ▶ Gentamycin, Amikacin
    - ★ Nefrotoxicita, Ototoxicita
- Velká individuální variabilita metabolismu
  - ▶ Cyklosporin A
- Lék nevyvolává očekávaný účinek
  - ▶ Snížená vnímavost x pacient lék neužívá

# Indikace ke stanovení hladin léků

- Účinek léku se jinak těžko kvantifikuje
  - ▶ Antiepileptika
    - ★ Nedostatečnou odpověď lze zjistit ještě před klinickým projevem onemocnění
    - ★ Neúčinnost léčby (kontrola nemocného)
- Onemocnění způsobuje podobné jevy, jako toxicita léku
  - ▶ KES: digitalis x ICHS



**Obr. 34.2.** Závislost mezi koncentrací léčiva ( $\log C$ ), účinností a toxicitou



# Indikace ke stanovení hladin léků

- Potřeba individualizovat dávku léku
  - ▶ Porucha funkce jater, ledvin
  
- Dostupnost vhodné analytické metody

# Nejčastěji stanovovaná léčiva

- Antibiotika

- ▶ Gentamycin, Amikacin, Vankomycin

- ★ Nefrotoxicita

- Antiarytmika

- ▶ Amiodaron, Chinidin, Lidokain, Mexiletin, Sotalol

- ★ Poruchy rytmu, individuální vnímavost

# Nejčastěji stanovovaná léčiva

- Antiepileptika

- ▶ Fenytoin, Etosuximid, Karbamazepin, Primidon, kyselina valproová

- ★ Účinek se jinak těžko kvantifikuje

- ★ Kontrola zda pacient lék užívá

- Psychofarmaka

- ▶ Amitryptilin, Haloperidol, Imipramin, Lithium, Nortryptilin

# Nejčastěji stanovovaná léčiva

- Ostatní léky
  - ▶ Cyklosporin A
    - ★ Nefrotoxicita
    - ★ Jiné terapeutické hladiny dle typu TPL a stavu nemocného (rejekce)
  - ▶ Digoxin
    - ★ Úzké terapeutické okno
    - ★ Toxické účinky x základní onemocnění
  - ▶ Teofylin

# Doba vhodná pro odběr krve

- Závisí na
  - ▶ Době nástupu ustáleného stavu
  - ▶ Biologickém poločasu léčiva
  - ▶ Době podání poslední dávky

# Doba odběru krve pro stanovení hladin léků

- Po dosažení ustáleného stavu
  - ▶ Dle typu léku
- Doba nástupu ustáleného stavu
  - ▶ Amikacin 8 hod
  - ▶ Chinidin 24 hod
  - ▶ Teofylin 36 hod
  - ▶ Cyklosporin 3 dny
  - ▶ Digoxin 7 dní
  - ▶ Fenobarbital 2 týdny
  - ▶ Amiodaron 1 měsíc

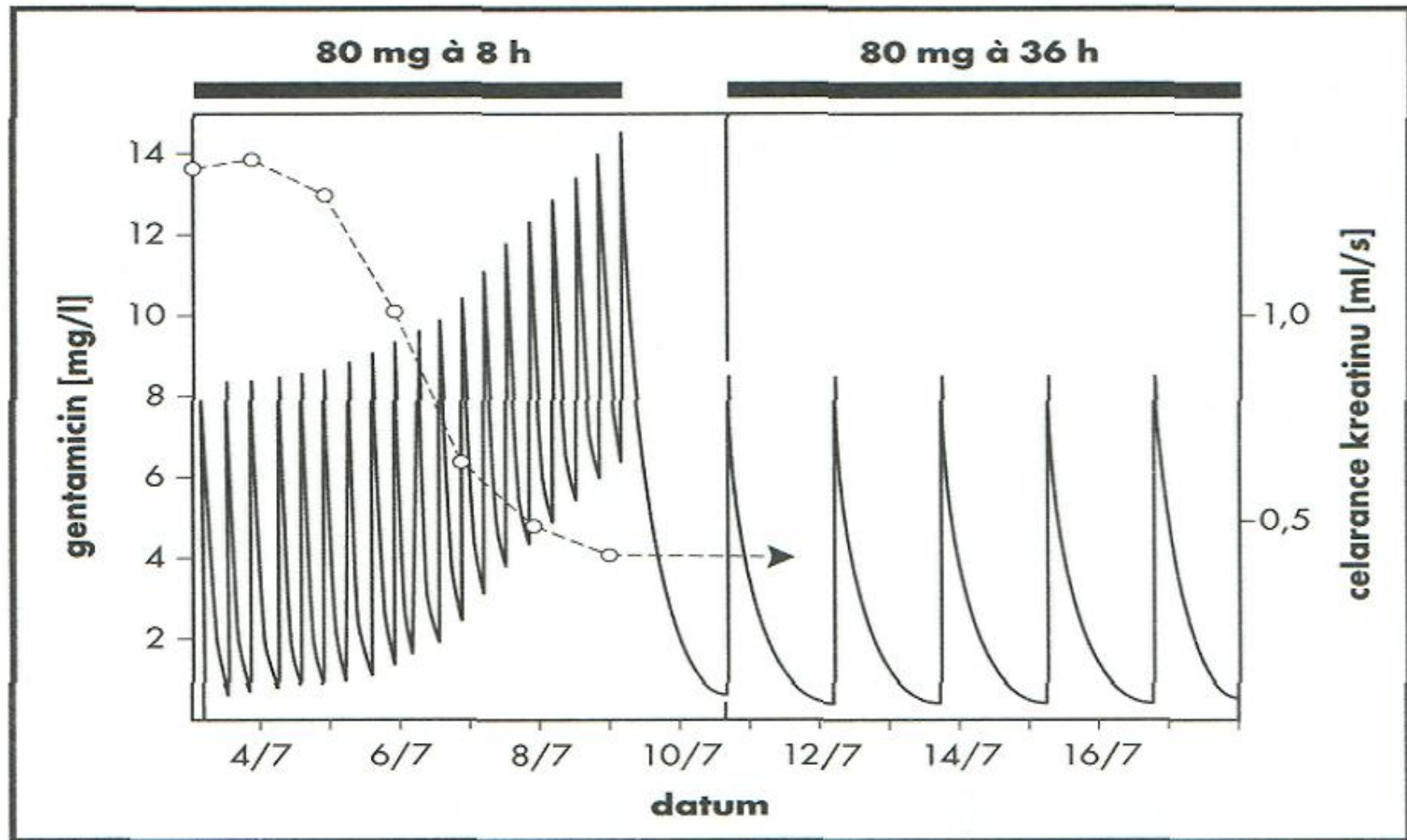
# Doba odběru krve pro stanovení hladin léků

- Léky s dlouhým poločasem eliminace
  - ▶ Před podáním další dávky
    - ★ Digoxin (ale i 6-11 hod po podání, kdy lépe koreluje s hladinou v myokardu)
- Léky s krátkým poločasem eliminace
  - ▶ Před podáním (basální)
  - ▶ Po podání (peak)
    - ★ Po i.v. podání za 30', i.m. za 60', p.o. podání za delší dobu

# Doporučené terapeutické rozmezí

- Orientační hodnota
  - ▶ Interindividuální variabilita
    - ★ Stejná hladina může mít jiné terapeutické (i toxické) účinky





Obr. 34.1. Farmakokinetické zhodnocení léčby gentamicinem. Zhoršování funkce ledvin vedlo při nezměněném dávkování k toxickým hladinám. Řešením je prodloužení dávkovacího intervalu; při jakékoli změně funkce ledvin je zapotřebí znovu změnit způsob dávkování (clearance kreatininu – čárkovaně)

# Interpretace hladiny koncentrace léku

- Vliv řady faktorů
  - ▶ Použitá dávka léku
  - ▶ Doba od podání léku
  - ▶ Spolupráce nemocného
  - ▶ Farmakokinetika léku
    - ★ Vstřebávání
    - ★ Distribuce
    - ★ Metabolizmus
    - ★ Vylučování

# Interpretace hladiny koncentrace léku

- Farmakokinetika
  - ▶ Antropometrické faktory
    - ★ Věk, pohlaví, výška, váha, hmotnost
  - ▶ Funkce ledvin
    - ★ Kreatinin, clearance kreatininu
  - ▶ Funkce jater
- Zhodnocení všech těchto vlivů
  - ▶ Počítačový program pro farmakokinetiku léků

# Drogy

- Návykové látky
  - ▶ Otravy
  - ▶ Forenzní účely

# Drogy

- Akutní otrava

- ▶ Jednorázové požití (opakované v krátkém časovém intervalu) s vážným ohrožením vitálních funkcí

- Chronická otrava

- ▶ Opakovaná expozice v malých dávkách v dlouhém časovém intervalu, bez akutních příznaků, bez ohrožení vitálních funkcí. Dlouhodobé a trvalé poškození zdraví.

# Drogy

- Kokain
- Hašiš, marihuana
- Opiové alkaloidy
- Alkohol
- Nikotin
- Toluén

# Drogy

- Kokain
  - ▶ Rychlá eliminace (hodiny)
  - ▶ Krev - nestanovuje se
  - ▶ Moč
    - ★ Kokain
    - ★ Metabolit - benzoylekgonin

# Hašiš a marihuana

- Cannabis = „konopí“ (Cannabis sativa)
- Marihuana = sušené listy
- Hašiš = pryskyřice ze samičích květenství
  - ▶ 6 x účinnější než marihuana
- Obsahují kanabinoidy
  - ▶ Účinná látka =  $\delta$ -9-tetrahydrokanabinol (THC)
- Laboratoř
  - ▶ Krev - nestanovuje se
  - ▶ Moč - metabolity, EIA
    - ★ I několik týdnů po posledním požití



# Opiové alkaloidy

- Opium = extrakt makovic
- Přírodní opiáty
  - ▶ Morfin, kodein (metylmorfin)
- Semisyntetické deriváty
  - ▶ Heroin (diacetylmorfin), hydromorfin, oxykodon
- Syntetické deriváty
  - ▶ Pethidin, tilidin
- Laboratoř
  - ▶ Stanovení v plasmě se neprovádí
  - ▶ Moč - důležitý průkaz diagnostický i forezní

# Alkohol

- Stanovení v krvi
  - ▶ Fotometricky - orientační
  - ▶ Plynová chromatografie
- 1 ‰ v krvi = dávka 1 g/kg hmotnosti
- Další testy - chronický alkoholismus
  - ▶ CDT
  - ▶ GGT x ALP
    - ★ AST, ALT
  - ▶ Makrocytóza

# Alkohol

- Rizika intoxikace alkoholem
  - ▶ Akutní intoxikace
    - ★ Inhibice glukoneogeneze
  - ▶ Chronická intoxikace - laboratoř
    - ★ Hypokalémie, hypofosfatémie
    - ★ Hypomagnezémie, ketoacidóza
- Kóma
  - ▶ Obvykle  $> 3 \text{ ‰}$

# Alkohol

- Další zdravotní rizika chronického abúzu
  - ★ Játra
  - ★ GIT
  - ★ Hyperlipidémie
  - ★ CNS
  - ★ Poruchy plodnosti
  - ★ Poškození plodu
  - ★ .....
- Nezdravotní rizika
  - ★ Úrazy, sebevraždy, trestné činy, havárie,
  - ★ Sociální problémy, rodinné tragédie, .....

# Nikotin

- Chronický abúzus
  - ▶ Chronická hypoxie, polyglobulie
  - ▶ Riziko dalších onemocnění
    - ★ Ateroskleróza
    - ★ Trombembolie (ženy užívající kontracepci)
    - ★ Ca (všechny lokalizace)
    - ★ DM, neplodnost
    - ★ Poškození plodu
    - ★ .....
- Laboratoř
  - ▶ V krvi - nestanovuje se
  - ▶ Moč: kotinin - metabolit nikotinu

# Toluen, xylen, benzen

- Poškození hematopoetického systému
  - ▶ Útlum krvetvorby
  - ▶ Anémie, trombocytopenie, akutní leukémie
- Laboratoř
  - ▶ Krev - jen několik hodin od požití
  - ▶ Moč - metabolity
    - ★ Kyselina hippurová (toluen)
    - ★ Kyselina metylhippurová (xylen)
    - ★ Fenol (benzen)