

Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků

Hana Brozmanová

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava

Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Významnou součástí terapeutického monitorování léků jsou laboratorní metody, používané na stanovení koncentrace léčivých látek v plné krvi séru, plasmě, příp. dalších biologických matricích. V článku je uveden přehled rutinních analytických metod a postupně se zvyšující význam kapalinové chromatografie s hmotnostní detekcí v analytice léčivých látek.

Klíčová slova: imunoanalýza, kapalinová chromatografie, hmotnostní detekce, validace.

Laboratory methods in therapeutic drug monitoring

An important part of therapeutic drug monitoring are laboratory methods used to determine the concentration of drugs in the whole blood of serum, plasma, or other biological matrices. The article provides an overview of routine analytical methods and the gradually increasing importance of liquid chromatography with mass detection in the analysis of drugs.

Key words: immunoassay, liquid chromatography, mass detection, validation.

Úvod

Terapeutické monitorování léků (TDM) je součástí personalizované medicíny a využívá se v případě léčivých látek, které mají úzký vztah mezi koncentrací a účinkem, když je účinek léku obtížně klinicky měřitelný, dále u léků s nelineární kinetikou a také v případech, když má lék úzkou terapeutickou šíří. TDM zahrnuje stanovení koncentrace daného léčiva v krvi, popř. v séru nebo plasmě (mateřském mléku nebo slinách), případnou úpravu dávkovacího schématu často s využitím farmakokinetické analýzy, která zajistí dosažení optimální terapeutické koncentrace léčiva s minimálním výskytem jeho nežádoucích účinků.

Protože koncentrace léčivé látky se mění v průběhu každého dávkovacího intervalu, musíme znát jednak způsob a dobu podání léku a také dobu odběru krve. Standardně se krev odebírá před aplikací další dávky a stanoví se tak nejnížší, údolní koncentrace léčiva. Pokud chceme stanovit nejvyšší dosaženou koncentraci,

odběry krve se provádí v závislosti na způsobu aplikace: u intravenózního podání za 30 minut po skončení infuze, u intramuskulárního podání za 1 hodinu a u perorální aplikace stanovujeme nejvyšší dosaženou koncentraci v době t_{max} , která je u každého léku jiná.

Léčivé látky se nacházejí v krvi popř. séru jednak volné a jednak vázané na plasmatické bílkoviny. Míra a způsob této vazby závisí na vlastnostech jednotlivých látek a také na klinickém stavu pacienta. Množství plasmatických bílkovin a jejich vazebné vlastnosti mohou být ovlivněny probíhající chorobou, těhotenstvím nebo interakcemi se současně podávanými léky. Nutno mít na paměti, že se měří vždy celková koncentrace daného léčiva, a že volná, to je účinná složka může být ovlivněna především u látek s vysokou vazebností (98 %) jako je např. fenytoin nebo kyselina valproová (1). V současné době se diskutuje o významu stanovení volné frakce v souvislosti s TDM beta laktamových

antibiotik, především těch, která jsou významně vázána na bílkoviny plasmy jako např. ceftriaxon. Někteří autoři doporučují stanovovat volnou frakci těchto látek rutinně za použití ultrafiltrace nebo ji určit přepočtem na základě dostupných biochemických parametrů (2). Významnou součástí TDM je i měření koncentrace metabolitů, a to především aktivních, které se na konečném účinku léčiv podílí společně s parentní látkou (1).

Metody na stanovení koncentrace léčivých látek v biologických tekutinách se vyvíjely paralelně od šedesátých let minulého století a v současnosti je můžeme rozdělit na dvě základní skupiny: 1) metody imunoanalytické a 2) metody fyzikálně-chemické (spektrofotometrie, elektromigrační metody a především chromatografické metody).

Imunoanalytické metody

Historie imunoanalytických metod se začíná psát v roce 1959, kdy američtí vědci R. Yalowová a S. Berson poprvé popsali princip imunoanalýzy