

Abychom mohli výsledky TDM správně interpretovat, musíme používat validované metody. U analytických metod je toto samozřejmostí, potřeba ověřit spolehlivost predikce by měla platit také pro farmakokinetické modelování. Ačkoliv MW\Pharm (či jiný farmakokinetický software) umožňuje navrhnout dávkování léčiva pro pacienta na základě populačních dat, model nemusí být dostatečně přesný pro populaci pacientů v naší spádové oblasti.

Farmakokinetické modelování funguje na základě matematické rovnice pomocí které program vytvoří grafický výstup – křivku průběhu koncentrací léčiva v čase. Matematický vzorec používá také limited sampling strategy (LSS) k výpočtu AUC pomocí omezeného počtu vzorků. David a Johnston při hodnocení spolehlivosti výpočtu AUC u cyklosporinu A použili procentuální chybu predikce počítanou jako (predikovaná – změřená)/změřená (4), za přijatelnou byla považována 35% chyba u 95% predikcí. Ve své práci shrnuli různé rovnice pro LSS cyklosporinu A. Protože bylo známo, že imunoanalytické metody nadhodnocují výsledky vyšetření cyklosporinu A, autoři předpokládali, že LSS budou správné pouze při použití stejné analytické metody. Provedli jsme validaci metod (5) s odběrem ve stejných odběrových časech a zjistili jsme, že dostatečně přesný výsledek byl dosažen rovnicemi s různou analytickou metodou, dokonce i s použitím odlišné lékové formy. Všechny tyto metody však měly jedno společné – byly validovány, čili ověřeny na jiné skupině pacientů. Metody, které validovány nebyly, dostatečně přesný výsledek neposkytly.

Stejnou metodu jsme použili k výběru vhodného modelu pro vankomycin ve starší DOS verzi MW\Pharm 3:30 a ve Windows verzi a zjistili jsme, že apriori modely jsou zatíženy značnou chybou. Procentuální chyba predikce dosahovala 44–76% (6). Důvodem je, že populace použitá pro vytvoření modelů měla odlišné vlastnosti než naši pacienti: pro populační modely byly použity výsledky pacientů s horšími renálními funkcemi. Model byl navíc vytvořen na základě dat získaných v ustáleném stavu. Při aposteriori modelování, tj. na základě změřené koncentrace, byla predikce přesnější, s procentuální chybou 4,5–8,5% (7). Nesoulad mezi populační křivkou a naměřenou

koncentrací je patrný zejména při použití nasycovací dávky viz níže.

V našem článku se zaměříme na situace, se kterými se při terapeutickém monitorování běžně potýkáme – jako je:

- odběr mimo standardní odběrový čas,
- neočekávaná koncentrace,
- odběr před dosažením ustáleného stavu,
- použití nasycovací dávky,
- lékové interakce,
- úprava dávkování u dialyzovaných pacientů.

Odběr mimo standardní odběrový čas

Odběr na hladinu např. aminoglykosidových antibiotik je doporučen před aplikací a 30 min po skončení infuze. V praxi se však setkáváme s tím, že z nejrůznějších důvodů není odběrový čas, zejména před podáním, přesně dodržen. Nejčastěji se jedná o odběr několik hodin před aplikací, pokud je antibiotikum podáváno dopoledne, nebo v polovině dávkového intervalu, pokud je antibiotikum podáváno v intervalu delším, než co 24 hod. Na obr. 1 jsou demonstrovány oba případy.

Pacientka 83 let, hmotnost 77 kg, výška 164 cm, sérový kreatinin 171 $\mu\text{mol/l}$.

Aminoglykosidové antibiotikum amikacin bylo nasazeno v 10:00 h v dávce amikacin 1 g/24 h inf. Odběr koncentrací byl proveden 3. den v 6:00 ráno s rutinními odběry. Na obr. 1 je patrný rozdíl mezi populační křivkou při normální renální funkci (1a) a při zhoršené renální funkci (1b). (Terapeutické rozmezí amikacinu pro odběr před podáním (< 5 mg/l) a po podání (30–80 mg/l) (1) je na grafech vyznačeno přerušovanou čarou). Údaj o hodnotě sérového kreatininu je zde zásadní pro správnou interpretaci výsledku. Po fitování křivky (1c) bylo doporučeno amikacin v den odběru již neaplikovat a následující den upravit dávkování na 500 mg/36 h inf. (tj. další dávka plánována za 48 h po poslední dávce). Další odběr z oddělení byl však zaslán již za 24 h po aplikaci doporučené dávky (1d), přičemž u pacientky došlo ke zhoršení renálních funkcí (vzestup sérového kreatininu na 205 $\mu\text{mol/l}$). Vzhledem k tomu, že podle použitého farmakokinetického modelu by koncentrace v původně doporučeném intervalu neklesla do požadovaného rozmezí, bylo doporučeno prodloužit dávkový interval na 48 h. Bohužel

kromě toho, že odběr byl proveden dříve, byla po odběru aplikována další dávka, což bylo zjištěno až při další kontrole (1e). Následující dávka již byla aplikována v intervalu co 48 h. U pacientky došlo k vzestupu kreatininu na 219 $\mu\text{mol/l}$. Bylo doporučeno pokračovat v aplikaci amikacin 500 mg/48 h inf. Další odběr byl proveden za 27 h po podání (před víkendem) (1f) a dávkování bylo doporučeno ponechat.

Neočekávané výsledky

Dalším problémem při farmakokinetickém modelování je, že naměřená koncentrace je odlišná než předpokládaná při uvedené dávce. Nezvykle vyšší koncentrace jsou zpravidla důsledkem chybně provedeného odběru, který byl proveden ze stejného místa, jako je lék aplikován nebo z centrálního žilního katétru (případně PICC – periferně zavedený centrální katétr). Optimálním způsobem odběru je proto venepunkce. V případě špatného venózního přístupu lze provést odběr z vícecestného centrálního žilního katétru, musí být však proveden z jiného vstupu, než je lék aplikován. V případě kontinuální aplikace např. amiodaronu je vhodné přerušit aplikaci na 15 min před odběrem. Odběry z PICC, který byl použit i pro aplikaci, jsou zatíženy značnou chybou. Výsledek není validní a nelze použít. Odběr arteriální krve může rovněž vykazovat nadhodnocené výsledky. V praxi však také nastává opačná situace, kdy je koncentrace nižší než předpokládaná – viz obr. 2.

Pacientovi 70 let, hmotnost 67 kg, výška 180 cm, sérový kreatinin 54 $\mu\text{mol/l}$, CRP 231 mg/l, byl aplikován gentamicin 240 mg/24 h inf. Odběr byl proveden 3. den po nasazení. Mezi koncentracemi před a po podání byl nezvykle nízký rozdíl (2a). Vzhledem k vysokým zánětlivým parametrům bylo doporučeno zvýšení dávky na 480 mg/24 h inf. Při následující kontrole byla hladina po podání vyšší než předpokládaná, při předchozím vyšetření v.s. nebyla aplikována celá uvedená dávka. Bylo doporučeno podle klin. stavu dávkování ponechat, příp. snížit na gentamicin 400 mg/24 h inf.

Odběr před dosažením ustáleného stavu

Bez využití farmakokinetického software by bylo nutné počkat s odběrem až po dosa-