

Monitorowanie stężenia leku jako metoda zwiększająca skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii weterynaryjnej

Marta Tikhomirov, Błażej Poźniak, Marcin Światała

z Zakładu Toksykologii Katedry Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej we Wrocławiu

W praktyce lekarsko-weterynaryjnej skuteczność farmakoterapii ocenia się najczęściej na podstawie stanu klinicznego pacjenta. Należy jednak pamiętać, że niektóre leki wymagają niezwykle precyzyjnego dawkowania, ponieważ niewielkie rozbieżności w osiągniętych przez nie stężeniach w docelowych tkankach mogą ograniczyć efekt leczniczy lub spowodować groźne efekty toksyczne. W takich przypadkach, w celu zwiększenia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia, wskazane jest kontrolowanie w płynach ustrojowych stężenia podawanego leku (1). Tego rodzaju postępowanie jest istotą farmakoterapii monitorowanej, która pozwala włączyć do oceny stanu klinicznego pacjenta również dane dotyczące farmakokinetyki stosowanego leku. Warto przypomnieć, że wszystkie fazy składające się na farmakokinetykę leku (wchłanianie,

dystrybucja, metabolizm i eliminacja) zależą ściśle od wydolności procesów fizjologicznych pacjenta i ich odstępstwo od normy może mieć wartość diagnostyczną i stanowić podstawę do racjonalnego skorygowania dawkowania leku. Praktyka ta, powszechna w medycynie człowieka, pozwala nie tylko podnieść jakość oraz bezpieczeństwo stosowanej terapii, ale także obniżyć jej koszty (2).

Wiadomo, że w większości farmakoterapii prowadzonych u ludzi i zwierząt, dawkowanie leków opiera się na wskazaniach określonych przez producenta w ulotce produktu leczniczego. Warto podkreślić, że opisywany w nich zakres dawkowania jest z założenia wartością statystyczną. Zakres ten u większości populacji (zwykle 80–95%) skutkować będzie osiągnięciem stężeń terapeutycznych (efektywnych) w tkankach docelowych. Pozostaje jednak niemały

Drug monitoring for enhancement of efficacy and safety of veterinary pharmacotherapy

Tikhomirov M., Poźniak B., Światała M., Division of Toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, Wrocław University of Environmental and Life Sciences

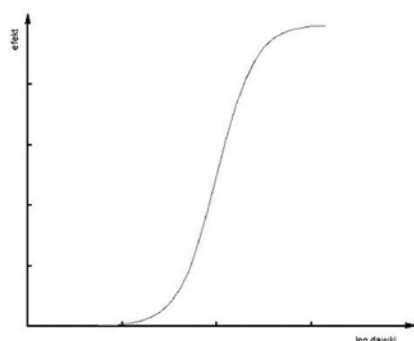
Therapeutic drug monitoring (TDM), is a clinical practice of measuring chemical parameter, which together with a thorough analysis of data from the interview and clinical examination, enables appropriate management of drug dosage in order to optimize the therapeutic effect. TDM is a specialized tool which is not applied on a daily basis. Before clinical implementation, potential benefits of drug monitoring and risks associated with the treatment should be considered. TDM is most recommended in patients treated with anticonvulsants, anti-arrhythmics, certain antibiotics and immunosuppressive agents. The procedure involves collection of blood samples at defined time points, followed by the assessment and interpretation of drug concentrations. This allows for individualized dosage adjustment which may contribute to the improvement of patient quality of life, or sometimes, even save the patient. The purpose of this article is to introduce the basic concepts of TDM to veterinary clinicians and to provide a concise guide for this procedure.

Keywords: drugs, pharmacokinetics, monitoring, individualized therapy.

margines osobników, w których podanie takich dawek leku nie wywołażą pożądanego efektu. Wartości stężenia leku w tkankach będą u nich niższe lub wyższe od zakładanych (3, 4). Przyczyny takiej osobniczej reakcji nie zawsze są znane, choć u ich podłoża leżeć mogą cechy, takie jak gatunek, rasa, płeć, wiek, lub wynikać mogą z obarczenia zmianami patologicznymi w obrębie takich narządów, jak nerki, wątroba, serce czy płuca. Prowadzenie farmakoterapii monitorowanej u takich osobników jest często jedyną drogą do ujawnienia tych indywidualnych cech organizmu i daje szansę na skorygowanie dawkowania leku (4). W przypadku farmakoterapii zwierząt część stosowanych u nich leków do chwili obecnej nie posiada wartości referencyjnych efektywnych stężeń wyznaczonych dla gatunków docelowych, a ich dawkowanie jest jedynie ekstrapolowane z wartości wyznaczonych u ludzi (4). Może to dodatkowo zwiększać margines błędu w doborze dawek. W takich przypadkach farmakoterapia monitorowana może być wskazana jako narzędzie służące zwiększeniu bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. Należy jednak pamiętać, że narzędzie to nie sprowadza się tylko do pomiaru stężenia leków w płynach ustrojowych. Farmakoterapia monitorowana jest dodatkowym badaniem diagnostycznym, wymagającym oceny stanu klinicznego pacjenta oraz interpretacji dostępnych danych na podstawie wiedzy z zakresu farmakokinetyki, farmakodynamiki, a nierzadko farmacji.

Podstawowe założenia farmakoterapii monitorowanej

Prawidłowe zrozumienie zasad farmakoterapii monitorowanej wymaga poznania podstawowych procesów farmakokinetycznych, które kształtują stężenie leku w osoczu. To z kolei jest ściśle związane ze stężeniem leku w tkankach, które odpowiada za tzw. efekt farmakodynamiczny, czyli odpowiedź organizmu na działanie leku. Procesy składające się na farmakokinetykę leku wyrażane są wielkością wskaźników



Ryc. 1. Najczęstszy przebieg zależności efektu od dawki. Dla wartości pośrednich zależność ta przyjmuje przebieg praktycznie liniowy

farmakokinetycznych (np. stała absorpcji, objętość pozorna dystrybucji, stała eliminacji, okres półtrwania, klirens). Wyciąga się je na podstawie wyników pomiarów stężenia leku w osoczu wykonanych w ustalonych przedziałach czasowych. Najwięcej danych uzyskuje się po jednorazowym podaniu leku, na wykresie którego najłatwiej można rozpoznać poszczególne procesy farmakokinetyczne.

Jak już wspomniano, efekt farmakodynamiczny (utożsamiany z efektem terapeutycznym) zależy ściśle od stężenia leku w tkankach, w których zachodzą procesy związane z aktywnością leku w stosunku do objawów lub czynników etiologicznych choroby. Dokładne przebadanie tych relacji na poziomie tkanki jest podstawą do określenia prawidłowego dawkowania leku. Uwzględnia ono zarówno parametry farmakodynamiczne, np. stężenie hamujące (IC_{50}) – dla leków hamujących aktywność enzymatyczną, minimalne stężenie hamujące (minimal inhibitory concentration – MIC) dla chemioterapeutyków przeciwbakteryjnych, jak i wskaźniki farmakokinetyczne i dlatego nazywane jest dawkowaniem opartym na danych farmakodynamiczno-kinetycznych. Zadaniem lekarza w trakcie terapii monitorowanej nie jest dokładne odtworzenie tych procesów, ale poznanie w określonym momencie terapii wartości stężenia leku w osoczu, które jest parametrem łączącym procesy farmakodynamiczne i kinetyczne. Interpretacja uzyskanych wyników zależy od typu leku i musi uwzględniać wiedzę o jego cechach farmakologicznych u gatunku zwierzęcia podlegającego terapii. Najistotniejszym elementem tej wiedzy jest to, czy wywoływany przez lek efekt zależy liniowo od jego stężenia oraz czy na poziomie obserwacji lekarskiej przekłada się to na zależność skuteczności leczniczej od podawanej dawki.

Stężeniezależność i dawkozależność

Stężeniezależność to cecha charakteryzująca relację pomiędzy stężeniem leku w osoczu a wywoływanym efektem farmakologicznym. Zależność ta jest zwykle przedstawiana w postaci funkcji sigmoidalnej, której część środkowa przyjmuje postać prostej odpowiadającej liniowości zależności stężenie–efekt obserwowanej w zakresach stężeń leku uzyskiwanych po podaniu dawki stosowanej w terapii (ryc. 1; 5). Występowanie tej zależności jest podstawowym warunkiem do użycia leku w terapii monitorowanej, gdyż pozwala przewidywać wielkość efektu po korekcje dawki do wartości pożądaných. Powstaje zatem pytanie, czy w każdym korygowanym przypadku musi istnieć zależność liniowa dawka–efekt, czyli tzw. dawkozależność.

W większości przypadków taka zależność istnieje, ale nie stanowi to warunku bezwzględnego dla terapii monitorowanej. I tak np. jeśli w czasie długiego stosowania leku ulega pobudzeniu jego metabolizm (indukcja enzymatyczna), wówczas zależność dawka–efekt przybiera charakter nieliniowy, gdyż mimo utrzymywania dawki efekt słabnie. Wystarczy jednak podnieść dawkę tak, by uzyskać poprzednio występujące stężenie, i efekt terapeutyczny powraca. Przykładem takiego układu omawianych zależności jest przewlekłe leczenie fenobarbitaliem pacjentów z padaczką, u których dochodzi do autoindukcji enzymu degradującego poprzez pobudzenie syntezy cytochromu P-450 (6, 7).

Farmakokinetyka podania wielokrotnego

Sytuacja jest bardziej złożona, gdy podanie leku jest podaniem wielokrotnym. Faza eliminacji leku z organizmu będzie poprzedzała wzrost stężenia leku powodowany podaniem kolejnej dawki. Wykres taki będzie przedstawiał charakterystyczne wahania, utrzymujące się w pewnych granicach wyznaczonych stężeniem minimalnym (C_{min} – tuż przed podaniem kolejnej dawki) i stężeniem maksymalnym (C_{max} , wkrótce po podaniu kolejnej dawki; ryc. 2). Jeżeli ilość leku wydalana z układu będzie uzupełniana przez kolejną dawkę, zostanie osiągnięty stan równowagi, tzw. stan ustalony (steady state). Sytuacja ta będzie zbliżała zachowanie organizmu do stanu układu zamkniętego (8). Z punktu widzenia lekarza, ważne jest, aby wahania mieściły się w zakresie tzw. okna terapeutycznego, czyli nie osiągały stężeń subterapeutycznych lub toksycznych. Warto jednak zaznaczyć, że referencyjny zakres wartości, które powinien przyjmować lek, nie może być przeceniany. Zakresy C_{min} i C_{max} są jedynie wartościami statystycznymi – istnieją zwierzęta, dla których dawka wywołująca optymalną odpowiedź będzie się znajdować powyżej lub poniżej zakresów referencyjnych. W wielu z tych przypadków terapia monitorowana pozwala wyznaczyć linię bazową stężenia odpowiadającego za optymalny efekt.

Kinetykę procesu usuwania leku z organizmu charakteryzuje jego okres półtrwania w fazie eliminacji ($T_{1/2el}$). Parametr ten jest definiowany jako czas potrzebny do obniżenia stężenia leku o 50% w osoczu po tym, gdy osiągnięty został stan pseudorównowagi dystrybucji (9). Stopień nachylenia krzywej stężenia w fazie eliminacji pokazuje, jak szybko do tej eliminacji dochodzi. Im bardziej stromy jej przebieg, tym krótszy $T_{1/2el}$. Wielkość ta należy do najbardziej podstawowych wartości farmakokinetycznych. Jest też niezwykle przydatna w farmakoterapii monitorowanej, ponieważ

większość leków uzyskuje stan ustalony w czasie od 3 do 5 razy dłuższym od ich $T_{1/2el}$. Innymi słowy, mnożąc wartość $T_{1/2el}$ przez 3 i 5, wiemy, w jakim przedziale czasu należy spodziewać się osiągnięcia stanu ustalonego. Przykładowo dla leku, którego okres półtrwania wynosi 12 godzin, stan równowagi zostanie osiągnięty w drugiej lub trzeciej dobie leczenia (9).

Kolejnym ważnym pojęciem jest indeks terapeutyczny. Upraszczając, jest to wielkość określająca stosunek dawki leku skutkującej śmiercią do dawki leku powodującej efekt terapeutyczny. Jest on wykorzystywany jako miara względnego bezpieczeństwa podczas terapii (10). Im wyższy indeks terapeutyczny, tym lek jest bezpieczniejszy w stosowaniu. Monitoring leków z niskim indeksem znacząco zwiększa bezpieczeństwo ich stosowania.

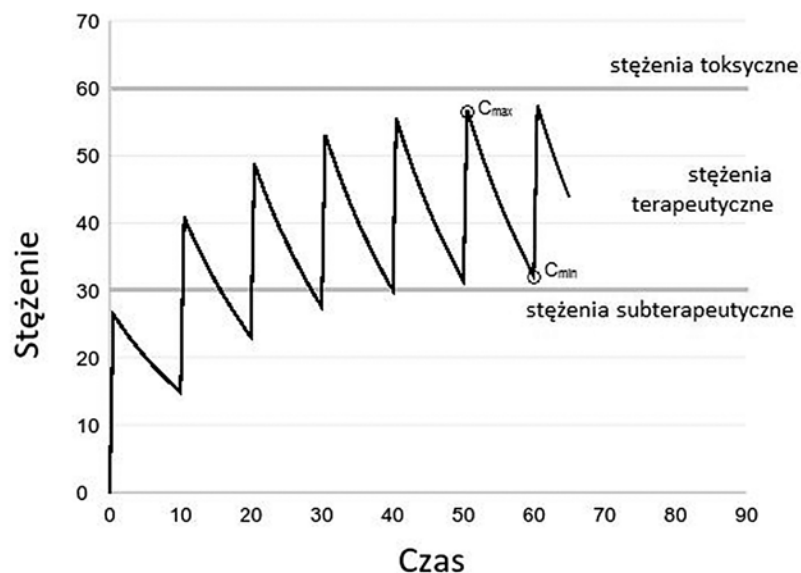
Wskazania do stosowania farmakoterapii monitorowanej

Farmakoterapia monitorowana nie jest narzędziem wskazanym do zastosowania w każdym przypadku. Należy rozważyć, czy przyniesie ona korzyści terapeutyczne albo czy podniesie bezpieczeństwo terapii przez ochronę zdrowia pacjenta przed działaniem niepożądanym leku. Aby monitoring danego leku przyniósł oczekiwane rezultaty, powinien on spełniać kilka warunków. Podstawowym założeniem jest zależność pomiędzy stężeniem leku a wywoływanym efektem. W przypadku leków, których aktywną farmakologicznie formą są metabolity (np. diazepam), kontrolę stężeń należy objąć te związki. Monitorowaniu stężeń powinny być poddane leki o niskim indeksie terapeutycznym, szczególnie u pacjentów, u których procesy eliminacji mogą przebiegać nieprawidłowo. W tabeli 1. zebrano przykłady wskazań, w których wprowadzenie monitorowania stężeń leków może być szczególnie korzystne. W planowaniu farmakoterapii monitorowanej nie bez znaczenia jest także sama metoda oznaczania leku, jej dostępność oraz koszty. Musi pozwalać na wykrywanie niewielkich stężeń leku, cechować się specyficznością, dokładnością i szybkim oznaczeniem możliwym u wielu gatunków zwierząt (11). Za złoty standard w przypadku większości leków uznaje się metody wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC; 12).

Grupy leków podlegające farmakoterapii monitorowanej

Wśród leków, przy stosowaniu których kontrola stężeń we krwi przynosi największe korzyści, wymienia się: leki przeciwdrgawkowe, leki antyarytmiczne, antybiotyki, leki immunosupresyjne, leki

Wahania stężeń leku w osoczu przy podaniu wielokrotnym



Ryc. 2. Wahania stężenia leku przy podaniu wielokrotnym i osiągnięcie stanu ustalonego

przeciwnowotworowe, środki rozszerzające oskrzela.

W leczeniu zwierząt z padaczkami idyopatycznymi długofalowym celem terapii jest przede wszystkim kontrola objawów choroby i poprawa komfortu życia pacjenta, które uzyskuje się przez podawanie leków do końca życia zwierzęcia. Niestety, efekty niepożądane leków przeciwpadaczkowych mogą znacząco utrudniać osiągnięcie tego celu. Skuteczna kontrola objawów padaczki zwykle waha się w granicach 60–70% przypadków (13, 14, 15), ale odsetek ten można zwiększyć przez wprowadzenie monitoringu stężenia leku, co pozwala na osiągnięcie skutecznej ochrony przed występowaniem napadów przy minimalizacji działań niepożądanych (16). Do najczęściej stosowanych

leków przeciwpadaczkowych u zwierząt należą fenobarbital, pochodne benzodiazepiny oraz bromek potasu (16, 17). Alternatywnie wykorzystuje się także felbamat, gabapentynę, lamotryginę, lewetyracetam, okskarbazepinę, tiagabinę, topiramę, wiga-batrynę i zonisamid (18). Najpowszechniej monitorowanym lekiem jest fenobarbital.

Leki nasercowe, w tym antyarytmiczne, stanowią grupę terapeutyków często poddawanych monitoringowi. Należą do nich m.in. kaptopril, enalapril, benazepril, pimobendan, digoksyna, enkainid, lorkainid. Metabolity niektórych z nich przewyższają aktywność związków macierzystych (np. enkainid, lorkainid, digoksyna; 19). Monitorowanie ich stężeń jest związane ze stosunkowo niskim indeksem terapeutycznym, efektami terapeutycznymi

Tabela 1. Leki oraz sytuacje kliniczne stanowiące wskazania do terapeutycznego monitoringu stężeń

Wąskie okno terapeutyczne (większość leków nasercowych)
Niesprecyzowany i trudny do określenia efekt końcowy leczenia (np. leki przeciwdrgawkowe, modyfikujące zachowanie, immunomodulujące)
Efekty toksyczne leku (np. fenobarbital)
Indukcja metaboliczna przy przewlekłej terapii i ryzyko pojawienia się stężeń subterapeutycznych (np. fenobarbital)
Leki, w przypadku których niewielka zmiana stężenia może powodować znaczący spadek lub wzrost efektu (np. teofilina, fenobarbital u kotów)
Nieliniowa farmakokinetyka, która może prowadzić do szybkiej kumulacji i efektów toksycznych (np. fenytoina oraz u kotów fenobarbital)
Leki, w przypadku których nieosiągnięcie efektów terapeutycznych może prowadzić do znaczącej szkody pacjenta (np. leki przeciwdrgawkowe, nasercowe, antybiotyki)
Brak efektu terapeutycznego (stwierdzony klinicznie lub sygnalizowany przez właściciela)
Problemy z wchłanianiem leku
Kombinacje leków, które mogą prowadzić do niekorzystnych interakcji
Upośledzona funkcja nerek i wątroby

trudnymi do oceny klasycznymi sposobami oraz dramatycznymi dla pacjenta skutkami niepowodzenia terapii. Większość z leków używanych w tej terapii ma bardzo dokładnie określone C_{\min} i C_{\max} . Jednak zwykle laboratoria oferują jedynie monitoring digoksyny (20).

Leki przeciwbakteryjne często ratują życie i zdrowie pacjenta. Różnią się one znacząco między sobą zarówno właściwościami farmakokinetycznymi, jak i spektrum działania przeciwbakteryjnego. Dzieli się je na dwie grupy – czasozależne, w przypadku których efekt terapeutyczny koreluje z długością okresu oddziaływania na wrażliwe drobnoustroje, oraz stężeniazależne, których skuteczność jest skorelowana z wartością osiąganego stężenia. Kryterium farmakodynamicznym jest MIC. Uzyskane na jego podstawie pożądane stężenie terapeutyczne jest przewidywalne i osiągalne w związku z prostą zależnością dawka-efekt. Trzeba jednak pamiętać, że u osobników w ciężkim stanie ogólnym farmakokinetyka tych leków staje się nieprzewidywalna i ich stężenie powinno być znane lekarzowi. Szczególnie istotne jest to w przypadku leków stężeniazależnych, gdzie nawet niewielkie zmiany objętości dystrybucji są w stanie znacząco zmienić stężenie leku i skuteczność terapii (21). Do najczęściej monitorowanych antybiotyków należą aminoglikozydy, głównie ze względu na uniknięcie stężeń toksycznych.

Spśród leków immunosupersyjnych jednym z najczęściej monitorowanych środków jest cyklosporyna. Stosuje się ją w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym m.in. atopowego zapalenia skóry (22). Lek ten dostępny jest w dwóch postaciach: jako preparat olejowy, charakteryzujący się bardzo zróżnicowaną biodostępnością, oraz w postaci mikroemulsji o znacznie bardziej zrównoważonej absorpcji (23). Osiągnięcie ściśle dobranych stężeń (szczególnie w przypadku preparatów olejowych) jest istotne ze względu na niski indeks terapeutyczny leku oraz ryzyko poważnego uszkodzenia nerek po uzyskaniu stężeń toksycznych (24). Jest to zadanie niełatwe, gdyż osiągnięte stężenia są zróżnicowane osobniczo i ulegają dużym wahaniom nawet u tego samego osobnika w różnym okresie leczenia (23).

Zarówno leki przeciwnowotworowe, jak i środki rozkurczające oskrzela nie są rutynowo monitorowane w praktyce weterynaryjnej, niemniej w przypadku ryzyka toksyczności lub niepowodzeń terapeutycznych taki monitoring jest wskazany (25, 26).

Protokoły pobierania próbek

Pobieranie próbek krwi do oznaczeń stężenia leku jest możliwe, gdy osiągnięte jest

najwyższe stężenie leku (C_{\max}), gdy osiągnięte jest stężenie najniższe (C_{\min}) oraz w punktach, gdy stężenie leku w surowicy przyjmuje wartości pośrednie (4). Jeśli chodzi o wyznaczanie maksymalnych wartości leku, sytuacja jest zwykle znacznie bardziej złożona niż w przypadku wyznaczenia wartości minimalnych. Najwyższe stężenie jest osiągnięte w trakcie lub tuż po zakończeniu fazy wchłaniania, a czas trwania tego procesu zależy od stosowanego leku, jego postaci farmaceutycznej, drogi podania oraz od właściwości samego organizmu. Bardzo trudno jest więc znormalizować czas potrzebny na zakończenie tych procesów i ustalić uniwersalny czas poboru próbki. Zwykle przyjmuje się, że powinno to nastąpić po upływie 1–2 godzin od doustnego podania leku (4). Niektóre leki wchłaniają się jednak wyraźnie wolniej (np. fenobarbital wchłania się od 2 do 5 godzin). Po podaniu podskórnym leki wchłaniają się zwykle po 30–60 minutach.

Standardowo, pobieranie próbek powinno mieć miejsce już po ustaleniu równowagi leku (pięciokrotny okres półtrwania), chyba że istnieją specjalne wskazania do prowadzenia monitoringu (27). Może nim być podanie leku w dawce nasycającej, która w bardzo krótkim czasie ma doprowadzić do osiągnięcia stanu równowagi. W przypadku leków o długim okresie półtrwania wahania stężenia leku pomiędzy podaniami będą zwykle niewielkie. W związku z tym zasadne będzie pobranie tylko jednej próbki w dowolnym momencie, gdy pacjent przyjmuje lek, a pozyskane w ten sposób dane będą wiarygodne. W takim przypadku warto jednak pobrać próbkę również jeszcze przed osiągnięciem stanu równowagi, w razie gdyby pacjent obciążony był niewykrytą chorobą nerek lub wątroby (lub innym schorzeniem prowadzącym do podniesienia poziomu leku w surowicy). W takim przypadku szybkie wykrycie zbyt intensywnie narastających stężeń pozwoli na niedopuszczenie do osiągnięcia stężeń toksycznych (27). Do leków o długim okresie półtrwania należą bromki oraz, u większości pacjentów, fenobarbital i lek przeciwpadaczkowy nowej generacji zonisamid (4). Lek i krótkim okresie półtrwania będą cechowały się silnymi fluktuacjami stężenia (25% lub więcej) pomiędzy interwałami dawkowania. Dlatego też zarówno czas, w którym próbki są pobierane, jak i ich liczba powinny być dokładnie przemyślane pod kątem wyznaczonych celów. Na przykład gdy dany lek podejrzany jest o działanie toksyczne, wystarczy pobranie jednej dawki w czasie przewidywanego szczytu. Jeśli natomiast priorytetem badania jest wyznaczenie najbardziej efektywnych interwałów między dawkami, wystarczy pojedynczy pomiar, gdy spodziewane wartości są

najniższe (tuż przed podaniem kolejnej dawki leku; 28). Pobieranie pojedynczej próbki krwi ma jednak pewne ograniczenia. Jeśli pobierając próbkę w C_{\max} , okaże się, że osiągnięte stężenia są toksyczne, logicznym będzie obniżenie dawki. Jednak wtedy może to doprowadzić do sytuacji, gdy stężenia osiągnięte w C_{\min} będą subterapeutyczne. Może też mieć miejsce sytuacja odwrotna, gdy ze względu na zbyt niskie stężenia osiągnięte w C_{\min} dawka leku zostanie zwiększona, a to skutkować będzie przekraczaniem stężeń terapeutycznych w C_{\max} . Obu tych sytuacji da się uniknąć poprzez kontrolę stężenia leku zarówno w C_{\min} , jak i w C_{\max} oraz poprzez zarządzanie na tej podstawie zarówno dawką, jak i interwałami podania leku. Taki sposób pobierania dawek ($C_{\min} + C_{\max}$) jest także rekomendowany dla leków o ściśle określonym oknie terapeutycznym (np. cyklosporyna; 4, 29). Pobieranie próbek w obu punktach jest korzystne także w przypadku, gdy okres półtrwania zmienia się w trakcie przyjmowania leku. Przykładem jest fenobarbital, dla którego początkowy okres półtrwania wynosi około 48 godzin, a po kilku miesiącach może ulec skróceniu poniżej 12 godzin. W przypadku gdy głównym powodem do przeprowadzenia farmakoterapii monitorowanej jest poznanie profilu kinetycznego leku, również należy pobrać minimum dwie próbki (preferowane $C_{\min} + C_{\max}$), aby wyznaczyć zależność stężenia leku w osoczu od czasu i ustalić $T_{1/2el}$ (30).

Specyficzną sytuacją jest zastosowanie dawki nasycającej. Zaletą takiego podania leku jest szybkie osiągnięcie stężenia terapeutycznego bez konieczności czekania na kumulację leku w organizmie (4). Jednak podanie wysokiej dawki nasycającej niesie ze sobą ryzyko zaistnienia reakcji niepożądanych. Dlatego podanie takiej dawki jest zalecane wyłącznie wtedy, kiedy ryzyko dla pacjenta związane z opóźnieniem działania leku stwarza realne zagrożenie. Tak szybkie podniesienie stężenia leku nie prowadzi jednak wcale do stanu równowagi. Jest on osiągnięty w standardowym tempie 3–5 okresów półtrwania. Jeśli dawka podtrzymująca będzie zbyt wysoka lub zbyt niska, to w dalszym ciągu będziemy obserwować stopniowe zwiększanie lub zmniejszanie się stężenia leku, aż do momentu osiągnięcia stanu równowagi (niekoniecznie w zakresie terapeutycznym). W związku z tym, że największe różnice w stężeniach będą pojawiać się w pierwszym okresie półtrwania, również wtedy należy spodziewać się wystąpienia objawów toksycznych. Dlatego punkty czasowe zalecane do monitorowania przy stosowaniu dawki nasycającej to czas po zakończeniu wchłaniania leku i czas po upływie pierwszego okresu półtrwania. Pominięcie

któregokolwiek z tych punktów powoduje znaczne ograniczenie (lub niemożność) interpretacji uzyskanych danych. Przykładem może być pobieranie próbek związane z monitorowaniem stężeń bromków. Pierwszą próbkę należy pobrać po całkowitym wchłonięciu z przewodu pokarmowego ostatniej dawki nasycającej (zwykle 6 dni po rozpoczęciu leczenia). Kolejną próbkę należy pobrać po upływie jednego okresu półtrwania (zwykle dzień 21.), aby dowiedzieć się, jakie stężenie zostało osiągnięte. Zaleca się też pobranie trzeciej próbki już po osiągnięciu stanu równowagi (np. po 3 miesiącach terapii) w celu upewnienia się, że lek wciąż pozostaje na prawidłowym poziomie (31).

Specyficzna sytuacja dotyczy także antybiotyków stężeniozależnych (np. aminoglikozydów). Ich okres półtrwania jest nierzadko bardzo krótki (np. 2 godziny w przypadku amikacyny u psów), jednak dawki leków podawane są z bardzo długimi interwałami (np. 24 godziny). W przypadku tego rodzaju leków, dla skutecznego leczenia kluczowe jest osiągnięcie wysokiego stężenia w krótkim czasie, a nie określonych stężeń przez dłuższy czas. Stąd najbardziej użyteczne będzie pobranie próbki w czasie przewidywanego stężenia szczytowego i upewnienie się, że stosowana dawka zapewnia optymalne stężenie osiągnięte w osoczu. Ważne, aby unikać dawek zbyt wysokich, które mogą prowadzić do poważnych działań toksycznych, takich jak uszkodzenie nerek lub narządu słuchu (32). Pobranie próbki krwi tuż przed kolejną dawką zwykle będzie skutkować niewykryciem obecności leku (w tym okresie jedynie około 2% dawki znajduje się w osoczu). Podobną sytuację obserwuje się w przypadku cyklosporyny ($T_{1/2el}$ to 4–5 godzin; 4).

Interpretacja wyników

Niezbędne informacje wyjściowe

Prawidłowa interpretacja wyników i optymalizacja dawkowania wymagają zebrania odpowiednich danych wyjściowych, zarówno dotyczących samego pacjenta, jak i dotychczasowego stosowania leków. Są to:

- 1) kompletny opis pacjenta,
- 2) dzienna dawka leku podana w mg/kg,
- 3) interwał między dawkami,
- 4) czas, w którym była pobrana próbka, w stosunku do czasu podaży dawki,
- 5) powód monitoringu,
- 6) historia choroby,
- 7) stan i zachowanie pacjenta podczas pobierania próbki,
- 8) czynniki patologiczne, które mogą zmieniać stężenie leku we krwi,
- 9) inne leki przyjmowane przez pacjenta (w tym niezwiązane z chorobą).

Modyfikacja dawkowania na podstawie obliczeń kinetycznych

Ten schemat postępowania zalecany jest w przypadku, gdy jednopunktowe oznaczenie stężenia bądź proste zarządzanie poziomem lub interwałem dawki nie są wystarczające dla skutecznej modyfikacji farmakoterapii. Kalkulacje polegają przede wszystkim na ustaleniu $T_{1/2el}$, który pozwala na obliczenie czasu potrzebnego do osiągnięcia stanu równowagi oraz interwału dawkowania. Dodatkowo, po podaniu dożylnym można obliczyć pozorną objętość dystrybucji i klirens całkowity (4). Aby ustalić te parametry oraz przeprowadzić cały monitoring, wymagane jest pobranie dwóch próbek – w najwyższym i w najniższym osiąganym stężeniu w obrębie jednego cyklu podań (jeśli badany pacjent jest już w stanie równowagi). Uzyskane pomiary umożliwiają obliczenie stałej eliminacji (k_{el}) na podstawie wzoru zamieszczonego w tabeli 2. Z matematycznego punktu widzenia, k_{el} jest współczynnikiem nachylenia funkcji, jaką uzyskamy po przedstawieniu danych stężenie-czas w postaci wykresu półlogarytmicznego. Jednak co najważniejsze, k_{el} pozwala na proste obliczenie $T_{1/2el}$ leku u danego pacjenta (tab. 2). Ten parametr pozwala z kolei na obliczenie maksymalnego interwału między kolejnymi dawkami (T_{max}), tak aby w tym okresie stężenie leku nie spadło poniżej wymaganych wartości (33).

Objętość dystrybucji można obliczyć na podstawie stężenia uzyskanego w C_{max} i wysokości podanej dawki (tab. 2). W praktyce parametr ten jest wiarygodny jedynie dla leków podanych dożylnie. Jeśli takie

podanie nie jest możliwe, istnieje możliwość skorzystania z objętości dystrybucji dostępnych w piśmiennictwie, jednak należy pamiętać, że wartość ta jest osobniczo bardzo zmienna. Szczególnie trzeba mieć na uwadze, że takie czynniki, jak otyłość, wodobrzusze, poziom albumin, odwodnienie itp. wpływają wyraźnie na objętość dystrybucji (34). Znajomość tego parametru umożliwia obliczenie dawki nasycającej, tak by skutkowało ona osiągnięciem w osoczu krwi pożądanego stężenia leku (C_{ss} lub C_{max}) oraz dawki podtrzymującej (C_{M} , podawanej w odpowiednich interwałach). W przypadku leków o krótkim okresie półtrwania, po dokonaniu zmian w dawkowaniu należy jeszcze raz pobrać próbki w C_{max} i C_{min} , by upewnić się, że stężenia nie przekraczają wartości terapeutycznych dla danego związku (4).

Modyfikacja dawkowania wyliczana z proporcji

Nie wszystkie modyfikacje dawkowania wymagają dokładnych wyliczeń kinetycznych. Gdy jedynym problemem jest przekraczanie wartości okna terapeutycznego, obliczenia można uprościć, korzystając z proporcji. Pomocne w tym celu są wzory zawarte w tabeli 3. Decyzja o tym, czy należy zmienić dawkę leku, czy interwał pomiędzy dawkami, zależy od rodzaju leku, jego indeksu terapeutycznego oraz od wyników uzyskanych podczas pomiarów monitoringowych. Niemniej w przypadku leków o krótkim okresie półtrwania skrócenie interwałów jest zwykle korzystniejsze niż zwiększenie dawki. Przy monitoringu leków przeciwbakteryjnych decyzja o zmianie dawkowania powinna

Tabela 2. Podstawowe obliczenia farmakokinetyczne przydatne w terapeutycznym monitoringu stężeń leków

Stała eliminacji	$k_{el} = \frac{\ln\left(\frac{C_1}{C_2}\right)}{t_2 - t_1}$
Biologiczny okres półtrwania	$T_{\frac{1}{2el}} = \frac{0,693}{k_{el}}$
Maksymalny czas, który może upłynąć pomiędzy dawkami	$T_{max} = \frac{\ln\left(\frac{C_{max}}{C_{min}}\right)}{k_{el}}$
Objętość dystrybucji	$Vd = \frac{D}{C_{max}}$
Dawka uderzeniowa	$D_u = \left(\frac{Vd}{F}\right) \times C_{ss}$
C_{max} – stężenie osiągnięte w szczytowym punkcie	F – biodostępność
C_{min} – stężenie osiągnięte w najniższym punkcie	C_{ss} – stężenie osiągnięte w stanie równowagi (docelowe)
D – dawka leku	

uwzględnić to, czy ich działanie jest czasowe, czy stężeniozależne.

Duża zmienność w indywidualnej odpowiedzi na lek (np. w związku ze specyfiką gatunkową, rasową lub polimorfizmem genetycznym) może niekiedy powodować brak wyraźnej korelacji pomiędzy wykrytymi stężeniami a odpowiedzią obserwowaną u pacjenta (4). Niektóre zwierzęta będą reagować w pożądanym sposób już po osiągnięciu stężeń subterapeutycznych, a czasem po wykazaniu stężeń toksycznych nie można wykazać działań terapeutycznych leków. Dlatego jednym ze wskazań do farmakoterapii monitorowanej jest ustalenie indywidualnego zakresu stężeń terapeutycznych. W praktyce przy ustalaniu dawki u zwierząt niereagujących na leczenie można stopniowo podnosić dawkę leku do momentu, aż odpowiedź zostanie uzyskana lub gdy stężenie zacznie wkraczać w zakres mogący wiązać się z wyraźnym ryzykiem dla pacjenta. Analogicznie, monitoring można zastosować, gdy stężenia w surowicy są zbyt wysokie i należy je stopniowo obniżyć.

Wpływ procesów patologicznych na stężenie leku w osoczu

Pacjenci gabinetów weterynaryjnych przyjmujący leki w sposób stały zwykle cierpią na choroby przewlekłe. Tego typu choroby nerek, wątroby czy układu krążenia mają zasadniczy wpływ na stężenie leków w osoczu. Ze względu na fakt, że dla ogromnej grupy leków główną drogą wydalania jest eliminacja z moczem, zaburzenia funkcjonowania nerek będą często skutkowały kumulacją leku w organizmie. Markrem funkcji nerek, który może posłużyć do proporcjonalnego dostosowania dawki do stanu pacjenta, jest klirens kreatyniny (35). Innym narządem mającym wpływ na losy leków w organizmie jest wątroba. Uszkodzenie jej funkcji będzie miało wielowymiarowe skutki dla farmakokinetyki wielu leków. Może to wynikać ze zmian w procesach metabolicznych lub z zaburzeń w produkcji i przepływie żółci. Wątroba odpowiedzialna jest za syntezę wielu białek osocza, które wiążą część krążącego leku, tworząc pulę tymczasowo

nieczynną. Wynikiem zaburzeń prowadzących do zmniejszenia frakcji leku związanej z białkami jest zwiększenie frakcji wolnej, aktywnej farmakologicznie, co może prowadzić do osiągnięcia stężeń toksycznych mimo stosowania rekomendowanych dawek. Wątroba bierze też często udział w tzw. efekcie pierwszego przejścia, któremu ulegają niektóre leki podawane doustnie. Trafiając z krążeniem wrotnym do wątroby, leki te podlegają intensywnym przemianom metabolicznym tak, że jedynie niewielka część dawki osiąga krążenie ogólne. Przy upośledzeniu funkcji wątroby, osłabiony efekt pierwszego przejścia może sprawić, że osoczowe stężenie leku znacząco wzrośnie. W przeciwieństwie do nerek, nie wykryto dotychczas pojedynczego parametru funkcji wątroby, który pozwoliłby na zadawalającą korekcję dawki w zależności od funkcji tego narządu (36).

Podczas farmakoterapii złożonej u pacjentów przyjmujących inne leki należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje. Zmiany pH w przewodzie pokarmowym, tempo perystaltyki, substancje chelatujące, adsorbenty mogą wpłynąć na procesy wchłaniania. Proces dystrybucji, a w szczególności wiązania leku z białkami może zależeć od obecności innych substancji konkurujących o te wiązania. Leki mogą konkurować o wiązania do transporterów i blokować je. Inny rodzaj interakcji farmakologicznej wystąpi, jeśli dojdzie do zahamowania lub pobudzenia aktywności cytochromu P450. Zmiany pH moczu mogą z kolei wpływać na wydalanie leków poprzez modulację wchłaniania zwrotnego. Warto uwzględnić te czynniki przy interpretacji danych z monitorowania stężeń leku (4).

Podsumowanie

Indywidualizowanie leczenia z uwzględnieniem cech osobniczych pacjenta jest krokiem prowadzącym do skuteczniejszej terapii i podnoszenia standardów opieki medycznej zwierząt. W przypadku niektórych grup leków zastosowanie terapii z dodatkowym monitorowaniem stężeń w osoczu może znacznie poprawić jakość życia pacjenta, a nawet je uratować. Należy przy

tym pamiętać, że prawidłowo prowadzony monitoring nie polega jedynie na porównywaniu uzyskanych wartości z zakresami pochodzącymi z podręcznikowych tabel. Jest to złożona i wymagająca doświadczenia usługa zakładająca kompleksową analizę wielu czynników mogących modulować farmakokinetykę stosowanych leków.

Piśmiennictwo

1. Flanagan R.J., Brown N.W., Whelpton R.: Therapeutic Drug Monitoring (TDM). *CPD Clin. Biochem.*, 2008, 9, 3–21.
2. Kang, J. S., Lee, M.H.: Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J. Intern. Med.*, 2009, 24, 1–10.
3. Neff-Davis C. A.: Therapeutic Drug Monitoring in Veterinary Medicine. *Vet. Clin. North Am., Small Anim Pract.* 1988, 18, 1287–1307.
4. Boothe D.M.: Therapeutic Drug Monitoring, W: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics* (red. Boothe, D.M.). Elsevier Saunders, St. Louis 2011, 112–127.
5. Calabrese E.J.: Historical blunders: how toxicology got the dose-response relationship half right. *Cell Mol. Biol.*, 2005, 51, 643–654.
6. Stullken E.H., Milde J.H., Michenfelder J.D., Tinker J.H.: The nonlinear responses of cerebral metabolism to low concentrations of halothane, enflurane, isoflurane, and thiopental. *Anesthesiology* 1977, 46, 28–34.
7. Toutain P.L., Cester C.C., Haak T., Laroute V.: A pharmacokinetic/pharmacodynamic approach vs. a dose titration for the determination of a dosage regimen: the case of nimesulide, a Cox-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2001, 24, 43–55.
8. Toutain P. L., Bousquet-Melou A.: Volumes of distribution. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2004, 27, 441–453.
9. Toutain P.L., Bousquet-Melou A.: Plasma terminal half-life. *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 2004, 27, 427–439.
10. Katzung B.: Introduction, W: *Basic and Clinical Pharmacology* (red. Katzung B., Masters S., Trevor A.). McGraw-Hill Education, Nowy Jork 2012, 15–36.
11. Basalingappa S., Sharma A., Amarnath S.: Basic Concepts of Therapeutic Drug Monitoring. *Int. J. Current Pharm. Rev.*, 2014, 5, 70–75.
12. Ashavaid T.F., Dheraj A.J.: Therapeutic drug monitoring – A review. *Indian J. Clin. Biochem.*, 1999, 14, 91–94.
13. Trepanier L.A., Van Schoick A., Schwark W.S., Carrillo J.: Therapeutic serum drug concentrations in epileptic dogs treated with potassium bromide alone or in combination with other anticonvulsants: 122 cases (1992–1996). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, 213, 1449–1453.
14. Packer R.M.A., Shihab N.K., Torres B.B.J., Volk H.A.: Responses to successive anti-epileptic drugs in canine idiopathic epilepsy. *Vet. Rec.*, 2015, 176, 1–3.
15. Dowling P.M.: Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide. *Can. Vet. J.*, 1994, 35, 724–725.
16. Boothe D.M.: Anticonvulsant therapy in small animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1998, 28, 411–448.
17. Podell M.: Seizures in Dogs. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 1997, 26, 779–809.
18. Johannessen S.I., Battino D., Berry D.J., Bialer M., Krämer G., Tomson T., Patsalos F.N.: Therapeutic Drug Monitoring of the Newer Antiepileptic Drugs. *Ther. Drug Monit.*, 2003, 25, 347–363.
19. Kates R.E.: Level Monitoring of Antiarrhythmic Drugs. *Am. J. Cardiol.*, 1983, 52, 8C-13C.
20. Brown J.E., Shand D.G.: Therapeutic Drug Monitoring of Antiarrhythmic Agents. *Clin. Pharmacokinet.*, 1982, 7, 125–148.
21. Roberts J.A., Norris R., Paterson D.L., Martin J.H.: Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2012, 73, 27–36.
22. Archer T.M., Boothe D.M., Langston V.C., Fellman C.L., Lunsford K.V., Mackin A.J.: Oral Cyclosporine Treatment in Dogs: A Review of Literature. *J. Vet. Intern. Med.*, 2013, 28, 1–20.
23. Kovarik J.M., Mueller E.A., van Bree J.B.: Reduced inter- and intraindividual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a microemulsion formulation. *J. Pharm. Sci.*, 1994, 83, 444–446.
24. Jorga A., Holt D. W., Johnston A.: Therapeutic drug monitoring of cyclosporine. *Transplant. Proc.*, 2004, 36, 3965–4035.

Tabela 3. Modyfikowanie dawkowania leku przez proporcję

Modyfikacja dawki	$ND = \frac{DD \times C_{doc}}{C_{obs}}$
Modyfikacja interwału (dla leków, które kumulują się w organizmie)	$NI = \frac{DI \times C_{obs}}{C_{doc}}$
ND – nowa dawka	C_{obs} – stężenie obserwowane
DD – dotychczasowa dawka	NI – nowy interwał
C_{doc} – stężenie docelowe	DI – dotychczasowy interwał

25. Otero M.J., Martin A., Barrueco M., Garcia M.J., Dominguez-Gil A.: TDM of theophylline – compliance evaluation. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1988, **13**, 273–280.
26. Gao B., Yeap S., Clements A., Balakrishnar B., Wong M., Gurney H.: Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Therapies. *J. Clin. Oncol.*, 2012, **30**, 4017–4025.
27. Gross A.S.: Best practice in therapeutic drug monitoring. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001, **52**, 5S–10S.
28. Suthakaran C., Adithan C.: Therapeutic drug monitoring – concepts, methodology, clinical applications and limitations. *Health Administrator*, 2006, **19**, 22–26.
29. Morris R.G.: Cyclosporin Therapeutic Drug Monitoring – an Established Service Revisited. *Clin. Biochem. Rev.*, 2003, **24**, 33–46.
30. Dhillon S., Judith C.: Therapeutic drug monitoring, w: Clinical Pharmacokinetics (red. Dhillon S., Kostrzewski A.). *Pharmaceutical Press*, Londyn, 2006, 45–52.
31. Ghiculescu R.A.: Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. *Aust. Prescr.*, 2008, **31**, 42–44.
32. Dowling P.M.: Aminoglycosides and Aminocyclitols. W: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* (red. Giguere S., Prescott J.F., Dowling P.M.). John Wiley & Sons, New Jersey 2013, 233–256.
33. Dvorchik B., Vesell E.: Pharmacokinetic Interpretation of Data Gathered during Therapeutic Drug Monitoring. *Clin. Chem.*, 1976, **22**, 868–878.
34. Rodgers T., Rowland M.: Mechanistic Approaches to Volume of Distribution Predictions: Understanding the Processes. *Pharm. Res.*, 2007, **24**, 918–933.
35. Riviere J.E.: Pharmacokinetics. W: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (red. Riviere J.E., Papich M.G.). Wiley-Blackwell, New Jersey, 2009, 70–71.
36. Verbeeck R.K.: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2008, **64**, 1147–1161.

Dr Błażej Poźniak,
e-mail: blazej.pozniak@gmail.com