

MONITORIZAREA CONCENTRAȚIILOR MEDICAMENTOASE - MODALITATE DE OPTIMIZARE A SCHEMEI TERAPEUTICE

Cristina Mihaela Ghiciuc, Sava Dumitrescu***

REZUMAT

Monitorizarea concentrațiilor medicamentoase se referă la individualizarea dozelor administrate pentru a menține concentrațiile plasmatiche sau sanguine în limite terapeutice, astfel încât să se asigure un beneficiu optim pentru pacient.

Monitorizarea concentrațiilor medicamentoase este utilă în următoarele situații: investigarea unui răspuns terapeutic inadecvat, împiedicarea sau confirmarea apariției efectelor toxice, evaluarea unei medicații cronice, în caz de intoxicații medicamentoase grave, înțelegerea farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor noi. Medicamentele pentru care este necesară monitorizarea concentrațiilor prezintă: acțiune reversibilă la nivelul receptorilor, concentrație plasmatică totală a medicamentului în directă legătură cu concentrația medicamentului liber la locul de acțiune, indice terapeutic mic, variație interindividuală foarte mare, efect terapeutic dificil de monitorizat, o metodă de măsurare bine pusă la punct. În mod curent sunt monitorizate: anticonvulsivantele, antidepresivele, Digoxinul, Amiodarona, Lidocaina, Chinidina, Flecainida, Mexiletinul, Propranololul, Teofilina, Metotrexatul, Ciclosporina, aminoglicozidele, Vancomicina. Se află în discuție problema monitorizării concentrațiilor în cazul medicației antiretrovirale.

Concentrațiile medicamentoase se determină din probe de sânge sau plasmă, dar și din alte produse biologice (urină, salivă, păr etc.). Datele trebuie interpretate în contextul general al pacientului respectiv, o atenție deosebită trebuind acordată bolilor asociate. Importanță trebuie acordată deciziei dacă este necesară monitorizarea concentrației medicamentoase sau nu pentru pacientul respectiv, astfel încât să se obțină un beneficiu maxim pentru pacient și un raport cost-eficiență favorabil.

În concluzie, eficiența tratamentului poate fi considerabil crescută prin monitorizarea concentrației medicamentoase și individualizarea schemei terapeutice pe baza datelor de farmacocinetică.

În mod obișnuit, monitorizarea unui tratament medicamentos se realizează prin urmărirea intensității efectelor terapeutice dorite, dar și a celor secundare sau adverse, cât și a efectelor toxice. În practică, monitorizarea unui tratament medicamentos se poate realiza fie pe baza efectelor clinice produse, fie prin teste biologice.

Efectul clinic produs de un medicament poate fi efect terapeutic sau efect toxic. Efectele terapeutice pot fi efecte de tip calitativ (diminuarea focarului infecțios sub tratament cu antibiotice) sau efecte care pot fi măsurate cantitativ (scăderea tensiunii arteriale sub acțiunea antihipertensivelor). Efectele de tip toxic pot fi, de asemenea, de tip calitativ (Digoxinul produce fenomene toxice ca vărsăturile, greața,

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring - a way to optimise the treatment efficiency

Therapeutic drug monitoring refers to the individualization of dosage by maintaining plasma or blood drug concentrations within therapeutic window, in order to determine an optimum benefit for the patient.

Therapeutic drug monitoring is useful in the following situations: investigation of an inadequate therapeutic response, prevention or confirmation of toxic effects, evaluation of a chronic therapy, severe drug intoxications, understand of pharmacokinetics and pharmacodynamic of new drugs. Therapeutic drug monitoring is necessary for drugs with: reversible effect on receptors, total blood concentration directly related to the target drug concentration, narrow therapeutic index, high interindividual variability, therapeutic effect difficult to monitorise, a sensitive and easy analytical method for the drugs: Phenobarbital, Amitriptyline, Imipramine, Nortriptyline, Lithium, Digoxin, Amiodarone, Lidocaine, Quinidine, Flecainide, Mexiletin, Propranolol, Theophylline, Methotrexate, Cyclosporine, Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin, Amikacin, Vancomycin. Therapeutic drug for monitoring for antiretrovirals is still controversial.

Usually, therapeutic blood monitoring may be realized from total blood or plasma samples, but may be used also other type of biological samples (urine, saliva, hair etc). The data must be correlated with the general state of the patient; a special attention must be given to associate diseases. Importance has the decision of the necessity to use or not the therapeutic drug monitoring for a certain patient, in order to obtain a maximum benefit for him and a favorable cost-efficiency rapport.

In conclusion, the treatment efficacy may be considerably improved using therapeutic drug monitoring and individualization of a therapy based on pharmacokinetic data.

anorexia, confuzia) sau de tip cantitativ (aminoglicozidele produc scăderea acuității auditive).

Testele biologice se folosesc atunci când răspunsul terapeutic nu poate fi evaluat clinic (ex: determinarea glicemiei în cursul tratamentului cu antidiabetice orale). În cazul acestor teste trebuie să existe o relație directă gradată și strânsă cu efectul terapeutic. Există medicamente pentru care este dificilă aplicarea monitorizării pe baza efectelor clinice deoarece este periculos să se crească dozele până la apariția semnelor de toxicitate (ex. Digoxinul). În cazul altor medicamente nu există teste biologice care să se coreleze cu efectul terapeutic (ex. antidepresivele triciclice, anticonvulsivantele) (10).

*Asist. Dr. Cristina Mihaela Ghiciuc, Catedra de Farmacologie, UMF "Gr. T. Popa" Iași

**Prof. Dr. Sava Dumitrescu, Catedra de Farmacologie, UMF "Gr. T. Popa" Iași

Monitorizarea concentrațiilor medicamentoase se referă la individualizarea dozelor administrate pentru a menține concentrațiile plasmatiche sau sanguine în limite terapeutice, astfel încât să se asigure un beneficiu optim pentru pacient. Ajustarea dozelor până la realizarea nivelului optim în domeniul terapeutic poate controla mai bine evoluția bolii, iar pacientul va fi mai puțin expus la riscul unor intoxicații medicamentoase. Astfel, farmacocinetica contribuie, în mod deosebit, la obiectivele care definesc tratamentul farmacologic: eficacitate maximă, incidență minimă a efectelor adverse și cost optim. Combinând cunoștințele farmaceutice cu cele de farmacocinetică și farmacodinamie, monitorizarea concentrațiilor medicamentoase a devenit parte a practicii clinice din 1960, după publicarea primelor studii de farmacocinetică clinică (2, 10).

Monitorizarea concentrațiilor medicamentoase este utilă în următoarele situații:

- investigarea unui răspuns terapeutic inadecvat;
- împiedicarea sau confirmarea apariției efectelor toxice (diagnosticarea unei intoxicații este importantă pentru medicamentele la care simptomele se instalează lent, cum ar fi Litium);
- stabilirea unei scheme terapeutice adecvate pentru un anumit pacient;
- evaluarea unei medicații cronice (anticonvulsivante, Ciclosporina);
- înțelegerea farmacocineticii și farmacodinamiei medicamentelor noi (2, 4, 10).

Un studiu prospectiv realizat de Pea (2000) în Italia recomandă folosirea monitorizării concentrațiilor plasmatiche și la pacienții gravi, pentru optimizarea terapiei cu Vancomicină, după chirurgie cardiotoracică. Coadministrarea de medicamente cu importante efecte hemodinamice poate determina apariția concentrațiilor subterapeutice de Vancomicină. Un studiu cost-eficiență realizat de Welty (1994) în SUA, a demonstrat că durata spitalizării pacienților cu insuficiență renală aflați sub terapie cu Vancomicină se reduce de la 44,5 la 38 de zile prin utilizarea monitorizării concentrațiilor plasmatiche. Un alt studiu cost-eficiență realizat de Fernandez de Gatta (1996) în Spania a demonstrat că monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de Vancomicină la pacienții cu afecțiuni maligne hematologice a redus frecvența efectelor toxice renale, ceea ce a scăzut considerabil costul spitalizării (3, 12, 16).

Inițial, monitorizarea concentrațiilor medicamentoase la copii s-a realizat pe baza datelor de farmacocinetică extrapolate de la adulți. Ulterior, s-au acumulat date și din cercetările de farmacocinetică efectuate la copii, constatându-se că nu toate recomandările terapeutice pentru adulți pot fi aplicate și la copii. Pediatrii insistă asupra importanței modificărilor farmacocinetice dependente de vârstă. Astfel, în cazul unui sugar (raportat de Laer, 2001) au fost necesare doze mai mari de Sotalol (7,8 mg/kg/zi) decât dozele uzuale de la adult (2 mg/kg/zi), pentru a obține concentrații plasmatiche eficiente, întrucât la sugar clearance-ul pentru Sotalol este crescut, iar răspunsul clinic apare la o doză mai mare (9).

Medicamentele pentru care este necesară monitorizarea concentrațiilor prezintă următoarele caracteristici:

- acțiune reversibilă la nivelul receptorilor;
- concentrație plasmatică totală a medicamentului în directă legătură cu concentrația medicamentului liber la locul de acțiune, deci cu intensitatea efectului;

- indice terapeutic mic;
- variație interindividuală foarte mare;
- efectul terapeutic să fie dificil de monitorizat;
- să existe o metodă de măsurare bine pusă la punct (4).

Lista medicamentelor care sunt monitorizate în mod curent este destul de scurtă și variază de la spital la spital. Din această listă fac parte:

- anticonvulsivantele: Carbamazepină, Fenitoin, Valproat de sodiu, Fenobarbital;
- antidepressiv: Amitriptilină, Imipramină, Nortriptilină, Litium;
- medicația aparatului cardio-vascular: Digoxin, Amiodaronă, Lidocaină, Chinidină, Flecainidă, Mexiletin, Propranolol;
- antiastmatice: Teofilină;
- anti-neoplazice: Metotrexat;
- agenți imunosupresivi: Ciclosporină;
- antibiotice: Gentamicină, Tobramicină, Netilmicină, Amikacină, Vancomicină (2, 10, 14, 15).

După cum se observă, lista conține și antidepressive triciclice și Propranolol, substanțe la care se pot atinge concentrații plasmatiche mari fără să se obțină eficiență clinică, situație în care trebuie schimbat tratamentul. Un studiu realizat în Suedia (Isaccson, 1996) privind antidepressivele triciclice și monitorizarea lor terapeutică realizată de către medicii de medicină generală și de către psihiatri a arătat că 2/3 dintre medicii de medicină generală și 1/5 dintre psihiatri prescriu, de obicei, doze prea mici. Mulți pacienți au nevoie de doze mai mari decât cele obișnuite, dar majoritatea medicilor curanți nu prescriu dozele necesare acestora. Medicii care au apelat la monitorizarea concentrațiilor plasmatiche au obținut rezultate terapeutice mult mai bune întrucât au prescris regimuri mai flexibile, cu doze potrivite fiecărui pacient (uneori, doze mai mari decât cele uzuale). Acest studiu pledează pentru necesitatea încurajării monitorizării terapeutice, cu scopul obținerii de rezultate mai bune în individualizarea tratamentului (7).

În cazul intoxicațiilor, foarte frecvente sunt cele cu salicilați și Acetaminofen, substanțe pentru care se determină concentrațiile plasmatiche, cu scopul stabilirii unei mai bune conduite terapeutice. Astfel, cunoașterea nivelului plasmatic de Acetaminofen poate impune sau nu administrarea de N-acetilcisteină ca antidot (2, 14).

Se află în discuție problema monitorizării concentrațiilor medicamentoase în cazul medicației antiretrovirale. S-a constatat că acestea prezintă variații interindividuale foarte mari, iar interesul crescut pentru monitorizarea concentrațiilor lor este legat de variațiile răspunsului clinic după scheme terapeutice cu doze fixe de medicament, întrucât nivelurile variabile de medicament din sânge pot explica succesul sau eșecul tratamentului (5, 11).

Specialistul în farmacocinetică decide dacă într-un anumit caz este justificată determinarea concentrațiilor medicamentoase sau nu. Cel mai frecvent, concentrațiile medicamentoase se determină din probe de sânge sau plasmă, dar se pot determina și din alte produse biologice (urină, salivă, păr etc). În cele mai multe cazuri, este recoltată doar o probă de sânge de la pacient și pe baza ei se încearcă ajustarea regimului de dozare ținând cont de datele de farmacocinetică. Determinarea concentrațiilor medicamentoase din probe de urină se folosește frecvent ca metodă de screening pentru depistarea medicamentelor cu potențial adictiv (opioace, benzodiazepine, cocaină).

În ultimele decenii s-au pus la punct o serie de metode farmacocinetice (cum ar fi recoltarea probelor biologice la un anumit moment considerat optim, modelare farmacocinetică populațională, modelare Bayesiană) pentru controlul concentrațiilor medicamentoase, astfel încât să ghideze clinicianul spre o decizie terapeutică optimă. Pentru a utiliza aceste metode, etapele necesare sunt:

A. Stabilirea modelului farmacocinetic pentru a descrie procesele de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție utilizând parametrii farmacocinetici. Aceste date se introduc într-un model farmacocinetic compartimental sau necompartimental. Cel mai adesea se folosesc modele monocompartimentale, deși uneori este necesară folosirea modelelor bicompartimentale sau a modelului Michaelis-Menten. Foarte importantă în utilizarea acestor modele este colectarea datelor într-o manieră corespunzătoare modelului respectiv. De exemplu, în cazul Digoxinului este ales, în general, un model monocompartimental, deși analiza cinetică ar impune un model bi- sau tricompartmental. Utilizarea unui model simplu este suficientă dacă modificările tranzitorii ale concentrațiilor medicamentoase nu sunt asociate cu efecte clinice importante. Modelele mai complexe pot oferi avantaje, dar necesită un număr mare de date. În cazul Digoxinului, concentrațiile măsurate după faza de absorbție și distribuție fac suficientă folosirea modelului monocompartimental.

B. Integrarea caracteristicilor pacientului în modelul farmacocinetic este utilă pentru stabilirea unor legături funcționale caracteristice pacientului (vârstă, funcție renală) și parametrii farmacocinetici: Vd este, în general, dependent de greutatea corporală, iar eliminarea medicamentului sau clearance-ul medicamentului depind de clearance-ul pentru creatinină (1, 8).

Datele cinetice normale pot fi calculate cunoscând $t_{1/2}$ (timpul de înjumătățire), Vd (volumul de distribuție), Clt (clearance-ul total), t (intervalul de dozare), F (fracția absorbită). Pe baza acestor parametri, se poate calcula concentrația la echilibru, pe baza formulei:

$$C_{ss} = \frac{F}{Cl} \times \frac{\text{doza}}{\tau} \text{ sau } C_{ss} = \frac{1,44 \times t_{1/2}}{V_d} \times \frac{F \times \text{doza}}{\tau}$$

Formulele trebuie utilizate cu precauție pentru că pot apărea modificări ale parametrilor farmacocinetici la intervale foarte scurte de timp. Se pot utiliza și nomograme (Moellering, Matzke, Lake-Peterson sau Rodvold) sau programe computerizate speciale de analiză farmacocinetică populațională (NPEM - nonparametric expectation maximization, NONMEM - nonlinear mixed effects modelling, NPLM - nonparametric maximum likelihood, IT2B - iterative 2nd stage Bayesian). În ultimii ani, s-a acordat o atenție deosebită dezvoltării programelor de monitorizare terapeutică, bazate pe studiile farmacocinetice. Astfel de programe, dezvoltate cu precădere în America de Nord și Europa, reprezintă un standard al calității îngrijirilor medicale (1, 7, 10, 13).

Prin administrarea succesivă a unui medicament poate apărea procesul de acumulare a medicamentului, astfel încât, după 4 $t_{1/2}$ se va atinge concentrația de echilibru în care cantitatea absorbită este egală cu cantitatea eliminată. De ex., în cazul Digoxinului $t_{1/2} = 38$ ore, deci la un adult cu funcția renală normală, concentrația de echilibru va fi atinsă în 6 zile. Astfel, devine evident că măsurarea unei concentrații sanguine pentru interpretare farmacocinetică se va face la 6 zile de la începerea tratamentului. La vârstnici, funcția renală

este redusă, iar concentrația de echilibru va fi atinsă după 10 zile (14).

Datele trebuie interpretate în contextul general al pacientului respectiv, ținându-se cont de o serie de factori cum ar fi: momentul recoltării probei față de ultima administrare a medicamentului, durata tratamentului cu doza respectivă și schema de administrare, vârstă, sex, boli asociate, alte tratamente medicamentoase asociate, legarea de proteinele plasmatiche, metaboliții activi. Monitorizarea concentrațiilor plasmatiche din sângele integral sau plasmă măsoară fracția de medicament legată sau liberă. O atenție deosebită trebuie acordată bolilor asociate, deoarece, în unele situații, se poate modifica legarea de proteinele plasmatiche prin deplasarea unui medicament de către un altul de pe proteine sau prin scăderea legării medicamentului de pe proteinele plasmatiche. De exemplu, în afecțiunile renale cronice, concentrația terapeutică de Fenitoin scade la jumătate, ceea ce explică apariția de efecte toxice la doze terapeutice, dacă nu se realizează ajustarea dozelor. Pentru medicamentele care se metabolizează în compuși activi, s-a stabilit intervalul terapeutic al concentrației plasmatiche astfel încât să se țină cont și de activitatea metaboliților. Această precizare a fost necesară deoarece, în mod uzual, se determină doar concentrația medicamentului parental, nu și a metaboliților săi activi (2, 6).

Caracteristicile farmacodinamice ale terapiei sunt folosite, în mod curent, pentru conducerea unui tratament. Totuși, trebuie cunoscute și noțiunile de farmacocinetică pentru a utiliza monitorizarea concentrației medicamentoase, ca o utilă alternativă, cu scopul eficacității și siguranței tratamentului. O atenție deosebită trebuie acordată deciziei dacă este necesară monitorizarea concentrației medicamentoase sau nu pentru pacientul respectiv, astfel încât să se obțină un beneficiu maxim pentru pacient și un raport cost-eficiență favorabil.

În concluzie, se poate afirma că eficiența tratamentului poate fi considerabil crescută prin monitorizarea concentrației medicamentoase și individualizarea schemei terapeutice pe baza datelor de farmacocinetică.

BIBLIOGRAFIE

1. Aminimanizani A., Beriger P., Jelliffe R.: "Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials", Clin. Pharmacokinet. 2001; 40(3): 169-87
2. Birkett D.J.: "Therapeutic drug monitoring", Aust. Prescr. 1997; 20: 9-10
3. de Gatta F., Calvo M.V., Hernandez J.M., Caballero D., San Miguel J.F., Dominguez-Gil A.: "Cost-effectiveness analysis of serum vancomycin concentration monitoring in patients with hematologic malignancies", Clin. Pharmacol. Therap. 1996; 60(3): 332-40
4. Evans E.W., Schentag J.J., Jusko J.W.: "Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring", second edition 1986
5. Flexner C.: "What's in a trough? Therapeutic drug monitoring and antiretroviral regimens", The Hopkins HIV Report, January 2000
6. Houin G.: "Pharmacocinetique", Association des Enseignants de Pharmacologie des UFR de Pharmacie, Ellipses 1990
7. Isacsson G., Bergman U., Wasserman D., Redfors I., Sjogvist F.: "The use of antidepressants and therapeutic

REFERATE GENERALE

drug monitoring by general practitioners and psychiatrists: findings from a questionnaire survey in two Swedish areas, Ann Clin Psychiatry 1996; 8(3): 153-60

8. Jacquot C., Chastang Cl., Dahan R.: "Pharmacocinetique humaine", in Methodologie de l'evaluation therapeutique, sous la direction de Caulin Ch., Chastang Cl., Dahan R., 1993; 289-296

9. Laer S., Meibohm B., Mir T.S., Hulpke M., Wette M.: "Termination of automatic atrial tachycardia in an infant by adequate sotalol dosing. Indication of clinically relevant age-dependent pharmacokinetics of Sotalol", Eur J Clin Pharmacol 2001; 57: 181-2

10. Leucuța S.: "Farmacocinetica în terapia medicamentoasă", EM București 1989

11. Morse G., Difrancesco R., Bartos L., Hewitt R.: "Simultaneous Measurement of Five Protease Inhibitors Plus Efavirenz", 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, Feb 2001; Abs 733

12. Pea F., Porreca L., Baraldo M., Furlanut M.: "High vancomycin dosage regimens required by intensive care unit patients cotreated with drugs to improve haemodynamics following cardiac surgical procedures", Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2000; 45(3): 329-35

13. Penzak S.R., Gubbins P.O., Rodvold K.A., Hickerson S.L.: "Therapeutic drug monitoring of vancomycin in a morbidly obese patient", Therapeutic Drug Monitoring 1998; 20(3): 261-5

14. Steward M.J.: "Selection of methods for therapeutic drug monitoring", in Therapeutic Drug Monitoring, edited by B.Widdopp, Churchill Livingstone, New York 1985; 61-130

15. Ungureanu G., Covic M.: "Terapeutică medicală", Ed. Polirom, Iași 2000

16. Welty T.E., Copa A.K.: "Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care", Annals of Pharmacotherapy 1994; 28(12): 1335-9