

23.3. 2016

Vážená paní doktorko, pane doktore

Zasíláme Vám informace o nové metodě, zavedené na našem oddělení v rámci rozšíření služeb pro terapeutické monitorování vybraných antibiotik. Po zavedení níže uvedeného stanovení vancomycinu připravujeme i metodu na stanovení amikacinu pomocí moderního systému HPLC MS.

S pozdravem, krásné jarní dny

Kolektiv OLM

## Terapeutické monitorování vancomycinu v séru/plazmě

Terapeutické monitorování léčiv se řadí mezi specifické metody z oblasti farmakologie. Toto monitorování je prováděno pomocí stanovení hladin příslušného léčiva v séru, plazmě, popřípadě v krvi. Podstatou tohoto stanovení je určení vztahu mezi koncentrací léčiva a jeho farmakologickým efektem s ohledem na klinický stav pacienta, což umožňuje individualizaci terapie. V případě antibiotik se farmakodynamika odehrává na úrovni bakterie, která je v tomto případě cílem účinku antibiotika.

Mnohá antibiotika, jako například vancomycin, mají řadu negativních vedlejších účinků a v nepřiměřených koncentracích jsou pro tělo toxické. Konkrétně vancomycin je v nepřiměřeně vysokých koncentracích pro pacienta ototoxický a nefrotoxický. A naopak v nízkých koncentracích nahrává bakterii, která si na něj okamžitě začne vytvářet rezistenci. Je tedy velice žádoucí zajistit bezpečí pacienta stran nevratné ototoxicity a nefrotoxicity a současně zabránit vzniku případné rezistence, jež by mohla být pro pacienta fatální. Z tohoto důvodu je důležité terapeutické stanovení hladin vancomycinu v séru, popřípadě plazmě.

Toto monitorování se provádí po dosažení ustáleného stavu vancomycinu v séru, tj. po čtyřech až šesti podání antibiotika, kdy jsou již hladiny v séru dostatečně vyrovnané. Pro terapeutické monitorování je důležitý odběr údolní a vrcholové koncentrace antibiotika.

Basální koncentrace se odebírá těsně před podáním následující dávky antibiotika. Vrcholová koncentrace se poté odebírá hodinu po podání infuze (například pokud má být vancomycin podán ve 12:00, údolní koncentrace se odebere v 11:30 a pokud bude infuze kapat hodinu, vrcholová koncentrace se odebere v časovém rozmezí 13:30 - 14:00, tedy maximálně do hodiny od podání infuze). Odebraný vzorek je pak neprodleně transportován do laboratoře, maximální doba transportu je do tří hodin.

Co se týká odběru samotného, odebíraným materiálem je žilní krev, odebíraná do plastové zkumavky s LiHeparinem. Dalšími možnými odběry jsou EDTA nebo Na heparinová plazma. Důležité je, aby byl odběr proveden z jiného místa, než kterým byla podána infuze s vancomycinem. S odebraným materiálem je důležité odeslat následující údaje: přesný čas odběru údolní a vrcholové koncentrace (nesprávně uvedený čas významným způsobem ovlivňuje farmakokinetický výpočet), dobu podání infuze (zda je vancomycin podáván v pravidelných intervalech nebo zda se jedná o

kontinuální 24 hodinovou infuzi), výšku, váhu, věk, pohlaví, diagnózu, klinický stav. Rovněž je nezbytné zajistit stanovení hodnot sérového kreatininu a zajišťovat ji pokud možno v průběhu dávkování vancomycinu pravidelně, aby mohlo být eliminováno riziko kumulace vancomycinu, které se projevuje při vzestupné tendenci hladin sérového kreatininu.

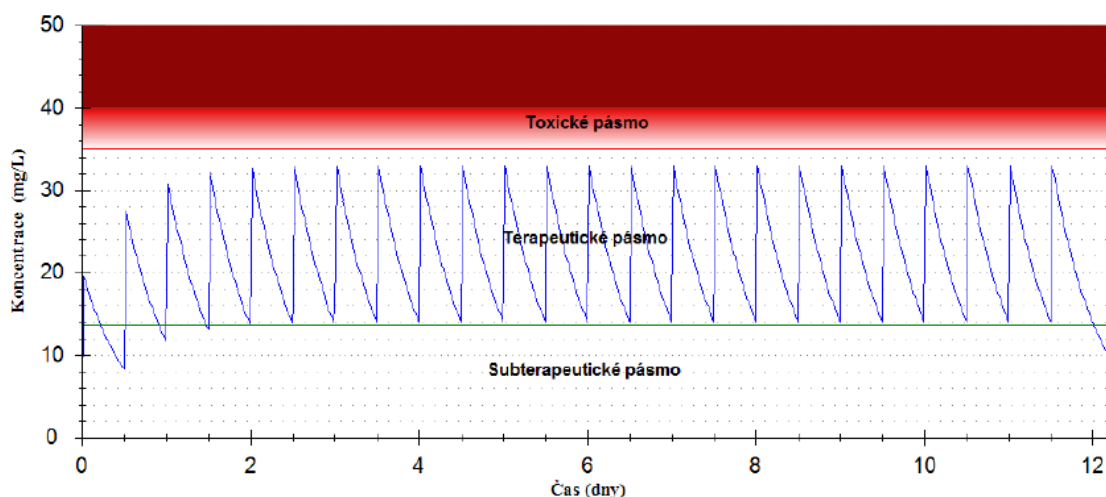
Po doručení do laboratoře je vzorek zpracován a následně vyhodnocen pomocí farmakokinetického programu MW Pharm ++. Na základě farmakokinetické křivky je pak dávkování upraveno, v případě optimálního průběhu křivky je aktuální dávka ponechána. Výsledný report s doporučením je poté doručen lékaři.

**Nově doporučená terapeutická rozmezí:**

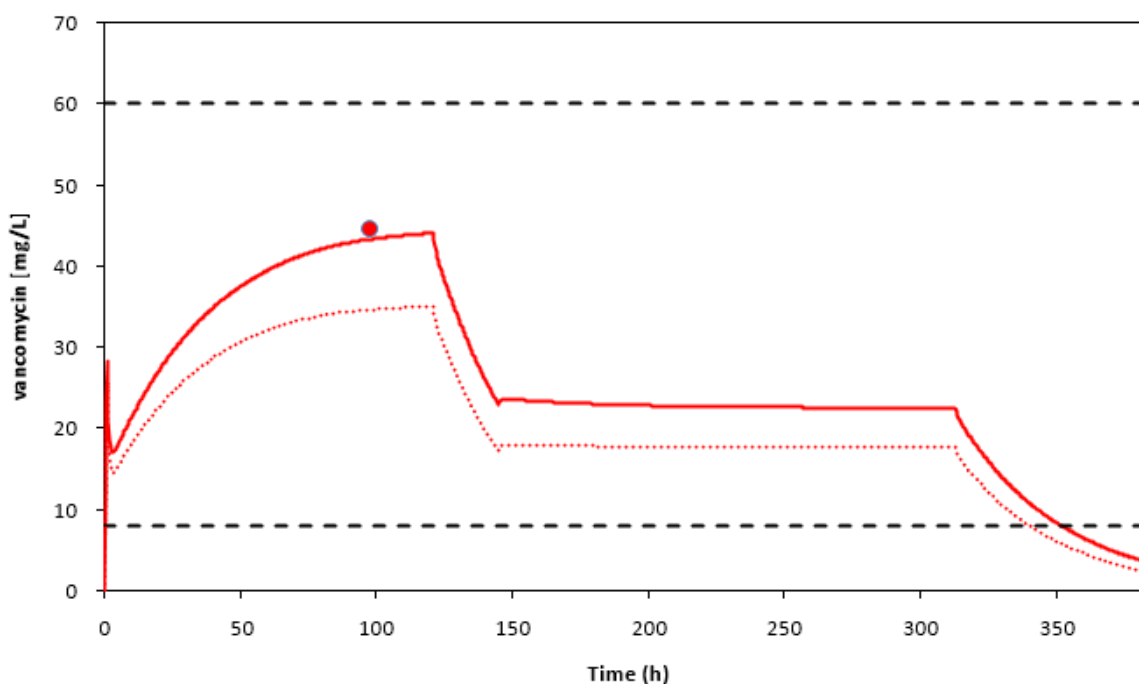
**Před podáním** by se hodnota vancomycinu měla pohybovat v rozmezí 10 – 15 mg/l u méně závažných infekcí, 15 – 20 mg/l u komplikovaných infekcí.

**Po podání** vancomycinu by měla vrcholová koncentrace dosahovat hodnot maximálně 50 mg/l.

V případě **kontinuálního podání infuze** by měla být cílová hladina po dosažení ustáleného stavu v rozmezí 15 – 25 mg/l u méně závažných infekcí a 20 – 25 mg/l u komplikovaných infekcí.



Obr. č. 1: Výsledný report z programu MW Pharm. Z obrázku je patrné, že se jedná o optimální dávkování, neboť se výsledná farmakokinetická křivka nenachází v toxickém ani subterapeutickém pásmu.



Obr. č. 2: V tomto případě se jedná kontinuální podání vancomycinu. Pacient dostával prvních pět dní kontinuální infuzi vancomycinu, 1000 mg. Při kontrolním odběru hladiny bylo zjištěno, že koncentrace v séru dosahuje 47 mg/l. V tomto případě se již jednalo o toxickou hladinu, neboť při kontinuálním podání by měla být optimální hladina v rozmezí 20 – 25 mg/l při komplikované infekci. Na základě sestavení farmakokinetické křivky došlo tedy k jednodennímu přerušování podávání vancomycinu a následnému snížení z 1000 mg na 500 mg kontinuálně. V záznamu lze tedy pozorovat pokles a následné ustálení hladiny na 25 mg/l, což je již dávka optimální.

### **Stanovení vancomycinu v séru/plazmě pomocí metody HPLC/MS a časová dostupnost**

Pro tuto metodu je používán kit na stanovení antibiotik ze séra/plazmy od firmy Eurekaone Lab. Doba analýzy je 2 minuty, jedná se tedy o typ takzvané fast analýzy. Příprava vzorku je rovněž časově nenáročná. Vyšetření provádíme denně vč.- sobot a nedělí do 24 hodin po příjmu materiálu na oddělení.