

1. Mężczyzna w wieku 50 lat (masa ciała 70 kg, wzrost 170 cm) cierpi na ataki padaczki od uogólnionych napadów toniczno-klonicznych. Od czasu do czasu cierpi na częściowe napady toniczno-kloniczne. Przez ostatnie 20 lat napady były pod kontrolą wskutek farmakoterapii fenytoiną w dawce 300 mg dziennie. W ostatnim tygodniu wystąpił uogólniony napad toniczno-kloniczny podczas urlopu. Pacjent został przyjęty do szpitala. Czy wobec tego pacjenta należy zastosować terapię monitorowaną? Co mogło być przyczyną wystąpienia napadu? Co można zarekomendować? Z jakich danych można skorzystać? Na prośbę neurologa oznaczono stężenie minimalne przed przyjęciem kolejnej dawki i wyniosło ono 7 mg/l. Czy mieści się ono w oknie terapeutycznym? Oblicz V_{max} fenytoiny, przyjmując za wartość K_M 5,7 mg/l oraz nową dawkę, tak aby stężenie minimalne wyniosło 10 mg/l. Po miesiącu okazało się, że napady toniczno-kloniczne nie występują w przeciwieństwie do napadów częściowych. Stężenie minimalne leku w stanie stacjonarnym dla wcześniej obliczonej dawki wynosi 12 mg/l. Oblicz parametry V_{max} i K_M . Jakie zostanie osiągnięte stężenie w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 400 mg, jeżeli przyjmujemy dane populacyjne, a jakie jeżeli przyjmujemy dane zindywidualizowane. Oblicz stężenie w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 375 mg, przyjmując dane zindywidualizowane.

Wynik: Dawka 346mg/d, $K_M = 3.65$ mg/l, $V_{max} = 456$ mg/d, $C^{ss} = 26$ mg/l

2. 73-letni mężczyzna o masie ciała 50 kg został przyjęty do szpitala z nerwobólem po półpaścu. Zarekomendowano leczenie fenytoiną oraz amitryptyliną. Jaką dawkę fenytoiny należy zastosować u tego pacjenta? Oblicz dawkę wiedząc, że minimalne stężenie fenytoiny w osoczu powinno wynieść 10 mg/l. Skorzystaj z poniższych danych populacyjnych:

$$K_M = 5,7 \text{ mg/l}; V_{max} = 450 \times \left(\frac{\text{masa ciała}}{70}\right)^{0,6}$$

Po zastosowaniu obliczonej dawki nie zaobserwowano poprawy i zwiększono ją do 400 mg na dzień, co spowodowało wystąpienie po trzech dniach zawrotów głowy, oczopląsu oraz ataksji. Oznaczono poziom albumin – 23 g/l (norma: 35-50 g/l), a minimalne stężenie leku wyniosło 14,6 mg/l. Co może być przyczyną?

Oblicz skorygowane stężenie leku korzystając ze wzoru:

$$C_{całk. \text{ skor.}} = \frac{\text{oznaczone całk. stężenie fenytoiny}}{0,9 \times \left(\frac{\text{oznaczony poziom albumin } \left[\frac{g}{L}\right]}{44}\right) + 0,1}$$

Wynik: Dawka 234 mg/d, $C_{skoryg} = 26$ mg/l

3. 45-letni pacjent o masie ciała 70 kg, chory na padaczkę, ma być leczony karbamazepiną w $\approx 4 - 8$ $\mu\text{g/mL}$? Objętość dystrybucji karbamazepiny wynosi około 1,4 L/kg. Klirens w stanie stacjonarnym wynosi 0,064 L/h/kg, ale przy pierwszej dawce jest znacznie niższy (0,02-0,03 L/h/kg). Literaturowy zakres stężeń terapeutycznych karbamazepiny wynosi 4-12 $\mu\text{g/mL}$. Dostępność biologiczna karbamazepiny wynosi około 80%. Podczas prowadzenia terapii monitorowanej oznacza się stężenie minimalne. Oblicz: klirens i objętość dystrybucji na podstawie danych populacyjnych, biologiczny okres półtrwania oraz przedział dawkowania i oceń możliwość jego aplikacji w praktyce

klinicznej. Oblicz dzienną dawkę karbamazepiny - średnie stężenie w stanie stacjonarnym przyjmij 6 µg/ml.

Wyniki: $Cl = 4,5 \text{ L/h}$, $V_d = 98 \text{ L}$, $t_{0,5} = 15 \text{ h}$, $\tau = 15 \text{ h}$, praktyczny $\tau = 12 \text{ h}$, $D = 403 \text{ mg}$.

4. Chłopiec w wieku 10 lat o masie ciała 40 kg z prostymi napadami częściowymi wymaga terapii karbamazepiną podawaną doustnie. Lekarz zalecił dawkowanie 3 razy dziennie po 200 mg. Po miesiącu oznaczono minimalne stężenie leku w stanie stacjonarnym i wynosiło ono 5,1 µg/mL. Lekarz rozważa zwiększenie dawki leku o 200 mg/dzień. Oszacuj w jakim zakresie będzie minimalne stężenie leku po takiej zmianie dawkowania, biorąc pod uwagę autoindukcję metaboliczną.

Wynik: Zakres stężeń 5,4-6,1 µg/mL.

5. A.H., 8-letni chłopiec (25 kg) jest leczony na padaczkę kwasem walproinowym w dawce p.o. 250 mg BID. Przy tej terapii częstość drgawek zmniejszyła się, ale nadal pojawiają się 1-2 napady dziennie. Nie obserwuje się działań niepożądanych leku, a wątroba i nerki chłopca funkcjonują prawidłowo. Jakiej wartości $t_{1/2}$ i $C_{ss,min}$ można oczekiwać u tego chorego? Czy stosowany schemat dawkowania (dawka i przedział dawkowania) są prawidłowe? Wartość V_d wynosi 0,14 l/kg, a klirens 0,013 l/(h·kg).

W ramach TDM oznaczono u A.H. $C_{ss,min}$, które wyniosło 25 mg/L (próbka musi być pobrana do 0,5 h przed kolejną dawką). Z racji występowania napadów padaczki i braku efektów ubocznych zdecydowano się na zwiększenie $C_{ss,min}$ do 50 mg/L i dodatkowo skrócenie τ do 8 h. Jaką dawkę należy podać pacjentowi? Dlaczego skrócono przedział dawkowania?

Wyniki: $t_{0,5} = 7,47 \text{ h}$, $C_{min}^{ss} = 34,9 \text{ mg/l}$, $D = 250 \text{ mg}$

6. Mężczyzna w wieku 25 lat o masie ciała 85 kg cierpi na napady toniczno - kloniczne. Zdecydowano o farmakoterapii kwasem walproinowym w postaci iniekcji. Wiadomo, że pacjent nie przyjmuje żadnych induktorów metabolizmu wątrobowego. Zasugeruj taki schemat dawkowania, aby osiągnięto średnie stężenie w stanie stacjonarnym 75 µg/ml. Po jakim czasie zostanie osiągnięty stan stacjonarny? Zaplanuj możliwą dawkę inicjującą.
- Klirens leku u pacjenta nieprzyjmującego żadnych induktorów metabolizmu mieści się w zakresie 7-12 ml/h/kg. Przyjmij wartość 10 mL/h/kg.
 - Objętość dystrybucji: 0,15 l/kg

Wynik: Stan stacjonarny zostanie osiągnięty po 55 h, Dawka 510 mg co 8 h, Dawka inicjująca 1000 mg.