Terapeutické monitorování léčiv – review

Ivana Kacířová[1, 2], Milan Grundmann[2]
[1]Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava
[2]Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Terapeutické monitorování léčiv je specifická metoda oboru klinické farmakologie, která napomáhá monitorovat farmakoterapii celé řady onemocnění pomocí stanovení koncentrace léčiva v séru následované erudovanou interpretací. Jedná se o léčiva, jejichž klinický účinek je mnohem bližší dosažené koncentraci v organismu než podávané dávce. Cílem článku je prezentovat informace týkající se využití metody terapeutického monitorování léčiv v rutinní klinické praxi.

Klíčová slova: klinická farmakologie, terapeutické monitorování léčiv, koncentrace léčiva.

Therapeutic drug monitoring

Therapeutic drug monitoring is a specific method of clinical pharmacology for monitoring of pharmacotherapy using measurement of drug serum concentrations followed by erudite interpretation. The concept of the method rests on the assumption that clinical effect correlates better with drug concentration than with the dose. We would like to present informations relating to utilization of therapeutic drug monitoring method in routine clinical practice.

Key words: clinical pharmacology, therapeutic drug monitoring, drug concentration.

Úvod

Základní strategií moderní lékařské praxe k dosažení co nejefektivnějšího klinického rozhodnutí optimálního pro zdraví pacienta i populace je personalizovaná medicína, jejíž činnosti se týkají jak diagnostiky, tak terapie. V případě personalizované farmakoterapie pak hovoříme o „správné léčbě správnému jedinci ve správný čas" či „terapii šité na míru každému jednotlivému pacientovi". Jako „klíč" personalizované farmakoterapie řady onemocnění bývá označováno terapeutické monitorování léčiv (TDM), což je specifická metoda oboru klinické farmakologie používaná k monitorování farmakoterapie pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi (1). Základním předpokladem je zde existence užšího vztahu mezi farmakologickým účinkem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho dávkou. Správně provedené TDM má mít tři základní součásti: 1) stanovení koncentrace léčiva v biologickém materiálu pomocí moderních analytických metod, 2) interpretace naměřené koncentrace léčiva erudovaným klinickým farmakologem (event. klinickým farmaceutem), 3) zpětná vazba s indikujícím klinikem, jeho akceptace doporučení a případná další kontrola. Výsledkem by mělo být nastavení optimální dávky léčiva u individuálního pacienta, což umožní racionální farmakoterapii s minimalizací rizika výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života pacienta. TDM je vhodné provádět z několika důvodů. Jedná se o léčiva, jejichž účinek je obtížně klinicky měřitelný (antiepileptika), s úzkou terapeutickou šíří (digoxin), s farmakokinetikou 0. řádu (fenytoin) nebo v případě intoxikace. Z hlediska pacienta lze takto objektivizovat lékové interakce či interakce léčiv se složkami potravy, adherenci pacienta k léčbě, změny farmakokinetiky při chorobných stavech (onemocnění jater a ledvin, srdeční selhání) i změny farmakokinetiky při určitých fyziologických stavech, jako je stáří, různá období dětského věku, těhotenství a laktace (2). Analýza koncentrací léčiv je v současné době prováděna především pomocí použití chromatografických metod jako jsou plynová chromatografie, kapalinová chromatografie a kapalinová chromatografie s hmotnostní detekcí (LC-MS). Posledně jmenovaná metoda se pomalu stává „zlatým standartem", i když je pořízení přístroje finančně náročné. Farmakokinetická analýza je zajišťována řadou softwarů, z nichž je v České republice nejvíce používán MwPharm (3). Článek je prezentován s cílem přiblížit čtenářům praktické informace týkající se využití TDM v rutinní klinické praxi u základních skupin léčiv, pro které je TDM vhodné.

Antibiotika

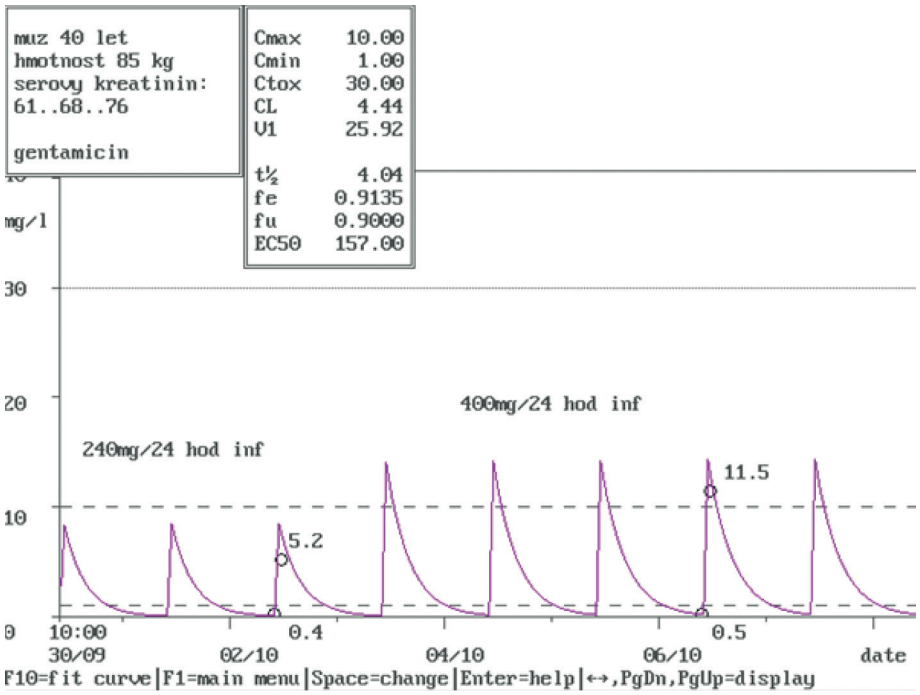
V případě antibiotik (ATB) je TDM rutinně prováděno zejména u aminoglykosidů amikacinu a gentamicinu, glykopeptidu vankomycinu a nověji také u beta-laktamových antibiotik

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D., ivana.kacirova@fno.cz
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, Fakultní nemocnice Ostrava, 17. listopadu 1790, 708 52 Ostrava

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(2): 47–55
Článek přijat redakcí: 14. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 12. 6. 2020

(4–7). Přestože jsou v literatuře uváděna různá doporučení a nomogramy k úpravě dávkování těchto léčiv, široká intra – a interindividuální variabilita jejich farmakokinetiky (tj. dosažení rozdílných koncentrací po podání stejné dávky) poukazuje na potřebu TDM. Pokud je použita pouze empirická úprava dávkování metodou 'pokus a omyl' s různými dávkovacími režimy, hrozí riziko poddávkování nebo prodloužení doby potřebné k dosažení cílové koncentrace, což je nežádoucí zejména u kriticky nemocného pacienta. Referenční rozmezí amikacinu, gentamicinu, vankomycinu a beta-laktamových antibiotik jsou shrnuta v tabulce 1, příklady využití TDM při optimalizaci dávkování aminoglykosidových antibiotik a vankomycinu jsou znázorněny v grafech 1–3. Kromě uvedených ATB lze monitorovat řadu dalších látek jako jsou fluorochinolony, daptomycin nebo kolistin, u kriticky nemocných pak zvláště teikoplanin a linezolid (6). V České republice však rutinní TDM těchto antibiotik není dosud nabízeno.

Graf 1. *Úprava dávkování gentamicinu pomocí TDM (4)*



40letý muž, 85 kg, vstupní sérový kreatinin 61 µmol/l, dg.: popáleniny II–III st., stav komplikován sepsí s pozitivní hemokulturou (Staphylococcus hominis sub. hominis) a vysokými zánětlivými parametry (CRP = 332 mg/l), nasazen gentamicin (MIC = 0,125 mg/l) v dávce 240 mg/24 hod v infuzi. 3. den po nasazení byla naměřena údolní koncentrace gentamicinu v referenčním rozmezí (0,4 mg/l), koncentrace za ½ hodiny po dokapání 1 hodinové infuze pod dolní hranicí referenčního rozmezí (5,2 mg/l). Vzhledem k závažnosti klinického stavu a změně distribučního objemu při popálení bylo doporučeno zvýšení dávky až na 400 mg/24 hod inf i přes nízkou hodnotu MIC, s kontrolními odběry za 4 dny. Při kontrolním vyšetření po zvýšení dávky na doporučovanou dávku 400 mg/24 hod inf byly naměřeny obě koncentrace v referenčním rozmezí (C_{min} = 0,5 mg/l, C_{max} = 11,5 mg/l). Během aplikace gentamicinu nedošlo k významnější změně renálních funkcí, klinický stav byl při antibiotické terapii upraven.

Aminoglykosidy

Aminoglykosidy účinkují zejména proti aerobním gram-negativním bakteriím a v kombinaci s dalšími ATB také proti gram-pozitivním kokům. Jsou minimálně vázány na plazmatické proteiny a v nezměněné formě eliminovány zejména glomerulární filtrací s malým podílem reabsorbce v proximálním tubulu. Vyznačují se úzkou terapeutickou šíří a jejich účinnost i toxicita významně souvisí s dosaženou koncentrací v séru. Subterapeutické koncentrace zvyšují riziko vzniku rezistence bakterií i mortality pacienta, supraterapeutické koncentrace jsou spojeny s výskytem nežádoucích účinků. K těm se řadí ototoxicita (většinou trvalé poškození sluchu a vestibulárních funkcí), neuromuskulární blokáda (potenciálně nebezpečná u pacientů s neuromuskulární chorobou či současně užívajících léčiva blokující neuromuskulární přenos) a zvláště nefrotoxicita, která se uvádí u 10–20 % pacientů a jejíž vyšší výskyt může nastat při kombinaci s dalšími nefrotoxickými léčivy. Akutní poškození ledvin může být u kriticky nemocných fatální, většinou je však po vysazení ATB reverzibilní. Riziko nefrotoxicity pomáhá snížit monitorace koncentrací aminoglykosidů a sérového kreatininu, omezení komedikace s dalšími nefrotoxickými léčivy a minimalizace trvání léčby (8). Aminoglykosidy se vyznačují koncentračně-závislým baktericidním účinkem a dlouhým post-antibiotickým efektem, který vyjadřuje supresi bakteriálního růstu, i když koncentrace léčiva dosáhne hodnoty pod minimální inhibiční koncentraci (MIC) bakterie. V současnosti se doporučuje aplikovat tato ATB v jedné denní dávce (případně prodloužit dávkovací interval ještě na delší dobu, tj. na 36 nebo i 48 hodin), kdy jsou prokázány srovnatelné, ne-li lepší klinické výsledky a nižší riziko toxicity v porovnání se stejnou celkovou dávkou podávanou v menších vícenásobných dávkách v průběhu dne. Jako farmakodynamický indikátor účinnosti se používá stanovení poměru maximální sérové koncentrace aminoglykosidu a minimální inhibiční koncentrace patogenu (C_{max}/MIC), který by měl dosahovat přibližně 10násobku MIC a cílová maximální koncentrace antibiotika by tedy měla být založena na citlivosti přítomného patogenu. Obecné terapeutické rozmezí u aminoglykosidů tedy neexistuje. Nejenže v současnosti nepanuje jednotný názor na hodnoty C_{max}, ale přesně není definována ani doba jeho dosažení, přičemž nejčastěji se uvádí za 30–60 minut po aplikaci 30 až 60-minutové infuze. Ideálně by měl každý pacient mít svou vlastní optimální C_{max}, která vyplývá z citlivosti bakterií, klinického i imunitního stavu a podávání dalších ATB a nefro – nebo ototoxických léčiv. Roli hraje i místo infekce, vysoká „once-daily" dávka je potřebná zvláště v případě pulmonární nebo meningeální infekce, kde je průnik aminoglykosidů snížený. To se týká zejména pacientů s cystickou fibrózou, kde je některými autory v případě akutní pulmonární exacerbace doporučován jako anti-pseudomonádové aminoglykosidové ATB intravenózní amikacin v dávce 30–35 mg/kg aplikovaný v jedné denní dávce s dosažením C_{max} až 80–120 mg/l nebo poměru C_{max}/MIC ≥ 8 (9). Velikost dávky by tedy měla být co nejdříve upravena dle MIC vyvolávajícího patogenu, bohužel její stanovení může trvat déle než samotná terapie ATB. Významné je také monitorování minimální (neboli údolní) sérové koncentrace (C_{min}), která souvisí s nefrotoxicitou (10–12). Alqahtani S et al. prokázali, že adherence kliniků k doporučení indikovat TDM u aminoglykosidů a jeho správné provedení zvyšuje počet pacientů dosahujících adekvátní sérové koncentrace těchto ATB, optimizuje jejich klinický efekt a minimizuje riziko toxicity

(zejména nefrotoxicity). To následně umožní redukci nákladů spojených s léčbou případného závažného poškození funkce ledvin (13).

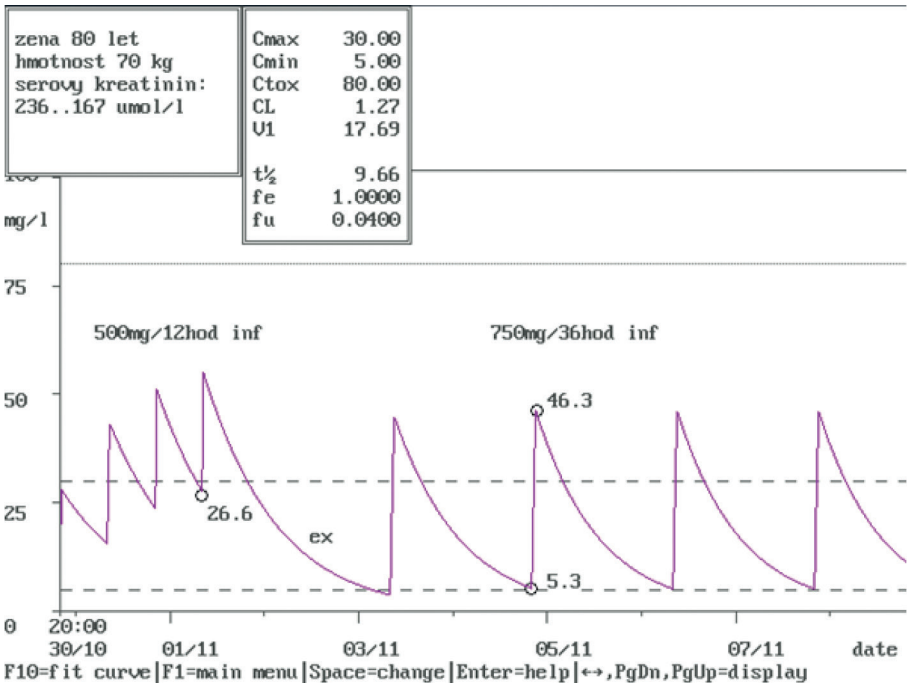
Vankomycin

Baktericidní ATB vankomycin se používá proti grampozitivním patogenům jako jsou stafylokoky (včetně methicilin-rezistentních stafylokokových infekcí), streptokoky, enterokoky, pneumokoky a klostridia. Je vyučován zejména glomerulární filtrací a stejně jako aminoglykosidy se vyznačuje úzkým terapeutickým rozmezím. Příliš nízká koncentrace je nejen neúčinná, ale významně zvyšuje riziko vzniku rezistence bakterií, příliš vysoká koncentrace může vést k oto- a nefrotoxicitě, a to zejména při použití s další nefrotoxickou medikací (14). Za nejvhodnější ukazatel účinnosti vankomycinu je považován poměr plochy pod křivkou za 24 hodin (AUC_{0-24}) a minimální inhibiční koncentrace, přičemž jako cíl je doporučena hodnota AUC_{0-24}/MIC ³ 400. V rutinní praxi se používá jednodušší monitorování údolní koncentrace C_{min}, naopak C_{max} jen vzácně dosahuje toxických hodnot a jeho analýza se doporučuje pouze při farmakokinetickém modelování. V případě méně závažných stavů (infekce močových cest, mírné až středně závažné infekce kůže a měkkých tkání) je u C_{min} postačující koncentrace 10–15 mg/l s menším rizikem nefrotoxicity, u závažných infekcí (sepse, infekční endokarditida, osteomyelitida, meningitida, nozokomiální pneumonie způsobená kmeny *Staphylococcus aureus* a závažné MRSA infekce kůže a měkkých tkání) je doporučováno dosažení vyšší C_{min} v rozmezí 15–20 mg/l. Při aplikaci vankomycinu kontinuální infúzí by se cílové průměrné koncentrace v ustáleném stavu měly pohybovat mezi 15–25 mg/l (15–18). Nejnovější data však ukazují, že C_{min} není dostatečnou náhradou za stanovení AUC_{0-24} a může vést k podhodnocení skutečné aktuální expozice vankomycinem. Zejména u kriticky nemocných pacientů se jeví jako vhodnější nástroj k úpravě dávkování monitorování AUC spojené s Bayesiánským modelováním (6).

Beta-laktamová antibiotika

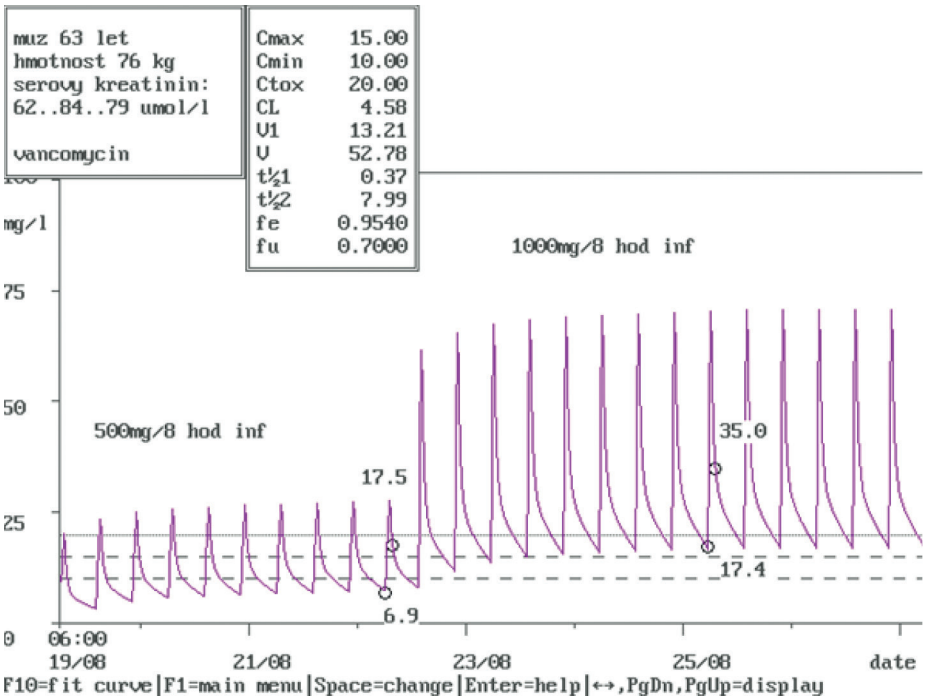
Beta-laktamová ATB jsou charakterizována závislostí časově-dependentní, tzn. že jejich účinek je vyjádřen časem, po který zůstává volná (na sérové bílkoviny nevázaná, tj. free – f) sérová koncentrace léčiva nad minimální inhibiční koncentrací vyvolávajícího patogenu (fT > MIC). Konkrétní čas pro % fT > MIC nebyl dosud jednoznačně specifikován a pro zajištění baktericidní aktivity beta-laktamů je uváděn většinou v rozmezí 40–70 % dávkového intervalu. Novější data však prokázala, že u kritic-

Graf 2. *Úprava dávkování amikacinu pomocí TDM (5)*



80etá žena, 70 kg, vstupní sérový kreatinin 236 µmol/l, dg. sepse; při dávce amikacinu 500 mg/12 hod inf byla stanovena koncentrace pouze před aplikací, a to vysoce nad horní hranicí referenčního rozmezí (26,6 mg/l), po krátkodobém vysazení a znovunasazení v nižší dávce s prodlouženým intervalem (750 mg/36 hod inf) byly obě kontrolní koncentrace amikacinu v referenčním rozmezí se současným poklesem koncentrace sérového kreatininu.

Graf 3. *Úprava dávkování vankomycinu pomocí TDM (4)*



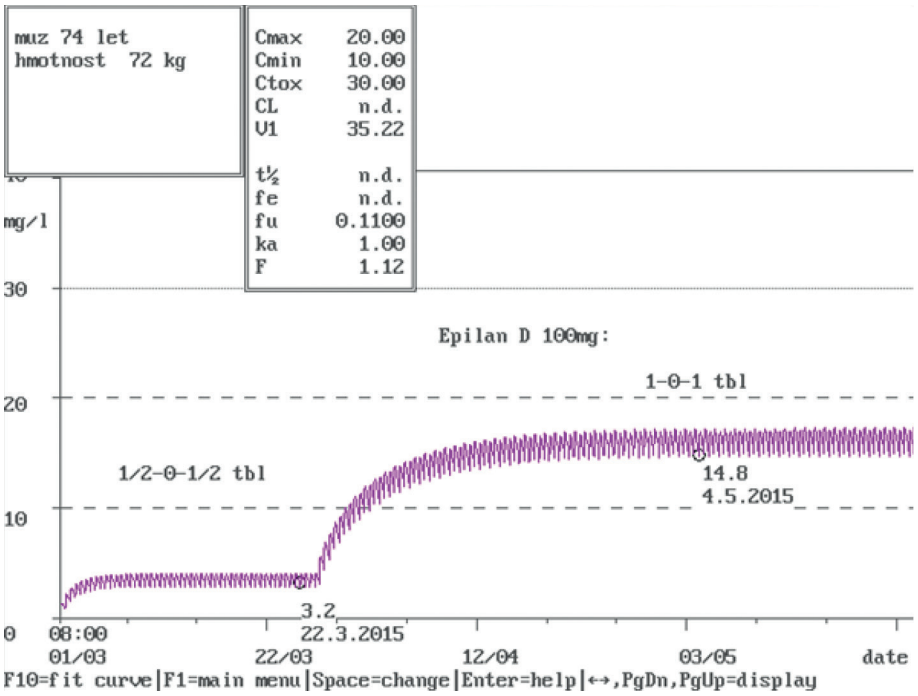
63letý muž, 76 kg, vstupní sérový kreatinin 62 µmol/l, dg.: bypass aortocoronarius, pooperační stav komplikován osteomyelitidou sterna, ve stěru zrány prokázán Staphylococcus aureus (MIC = 0,5 mg/l); nasazen vankomycin v dávce 500 mg/8 hod v infuzi. 4. den po nasazení provedeny odběry, údolní koncentrace byla stanovena pod dolní hranicí referenčního rozmezí (6,9 mg/l), koncentrace odebraná za ½ hodiny po dokapání 1 hodinu trvající infuze v referenčním rozmezí (17,5 mg/l). Doporučeno zvýšit dávku na vankomycin 1 000 mg/8 hod inf s kontrolními odběry za 3 dny. Při kontrolním odběru po zvýšení dávky na doporučovanou dávku byly naměřeny obě koncentrace vankomycinu v referenčním rozmezí (C_{min} = 17,4 mg/l, C_{max} = 35,0 mg/l). Během aplikace vankomycinu nedošlo k významnější změně renálních funkcí, klinický stav byl po antibiotické terapii upraven.

ky nemocných pacientů je vhodnější zajistit vyšší a delší expozici těmto ATB a k maximalizaci efektu je navrhováno dosažení 100 % fT > MIC až 90–100 % fT > 4–5 × MIC (7, 19–21). Hypoalbuminemie může vést ke zvýšení volné frakce u beta-laktamů, které jsou silně vázány na sérové bílkoviny (např. ceftriaxon, ertapenem a semisyntetické penicilíny jako je oxacilin) a poté k jejich nízké koncentraci na konci dávkového intervalu. Většina beta-laktamových ATB se však vyznačuje střední (30–70 %) až nízkou (< 30 %) vazbou na sérové proteiny (6). Na našem pracovišti v současnosti monitorujeme meropenem, piperacilin/tazobaktam, ceftazidim, cefotaxim a cefepim, u kterých stanovujeme celkovou sérovou koncentraci.

Antiepileptika

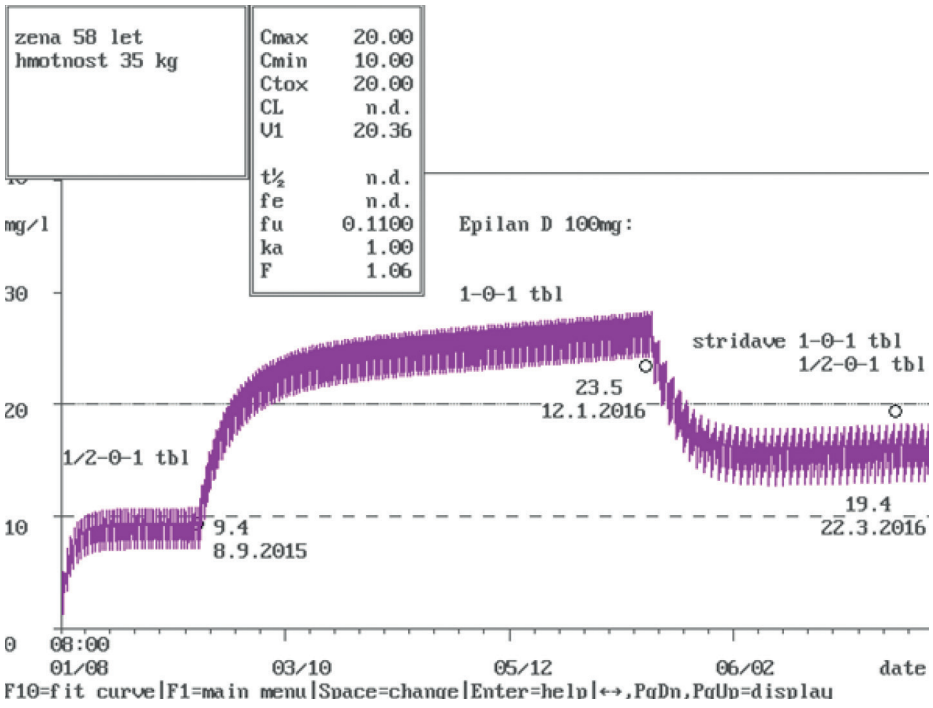
Již téměř 60 let napomáhá TDM antiepileptik (AEP) k optimalizaci farmakoterapie epilepsie s cílem potlačení záchvatů spolu s minimalizací nežádoucích účinků léčby. Tato metoda umožňuje vyhodnotit adherenci pacienta, intra- a interindividuální variabilitu farmakokinetiky jednotlivých AEP, vliv lékových i potravinových interakcí a případnou toxicitu terapie. V odborné literatuře se k interpretaci naměřených sérových koncentrací používají různé termíny, a to zvláště „reference range" a „individual therapeutic concentration". Referenční rozmezí („reference range") je uváděno laboratoří zpracovávající pacientské vzorky a lze jej specifikovat dolním limitem (pod nímž je již terapeutická odpověď nepravděpodobná) a horním limitem (nad kterým hrozí větší riziko toxicity). Toto rozmezí vychází z populačních dat získaných z výzkumu nebo klinických studií a může se v různých literárních zdrojích lišit. Novější koncept individuální terapeutické koncentrace („individual therapeutic concentration") se řídí pravidly personalizované farmakoterapie „šité na míru" a bere v úvahu interindividuální rozdíly v typu epilepsie a tíži záchvatů. Tato koncentrace bývá definována jako rozmezí koncentrací AEP, při kterém je dosažena optimální kompenzace u daného pacienta, a která se může mezi jednotlivými pacienty lišit. I zde platí stará známá pravda, že „neléčíme koncentraci, ale pacienta". Někteří epileptici mohou dosahovat terapeutický efekt při koncentracích mimo referenční rozmezí (a to jak pod dolním tak nad horním limitem), naopak u jiných se mohou objevit známky toxicity i při koncentracích v referenčním rozmezí.

Graf 4a. *Optimalizace dávkování fenytoinu pomocí TDM – 1 (23)*



74letý muž, 72 kg, užíval fenytoin v dávce 100 mg/den a byla stanovena údolní koncentrace pod dolní hranicí referenčního rozmezí. Vzhledem k knelineární kinetice fenytoinu bylo doporučeno zvýšení dávky pouze na 2násobek (200 mg/den) a při kontrolním odběru byla naměřena údolní koncentrace více než 4násobná, a to vreferenčním rozmezí.

Graf 4b. *Optimalizace dávkování fenytoinu pomocí TDM – 2 (23)*

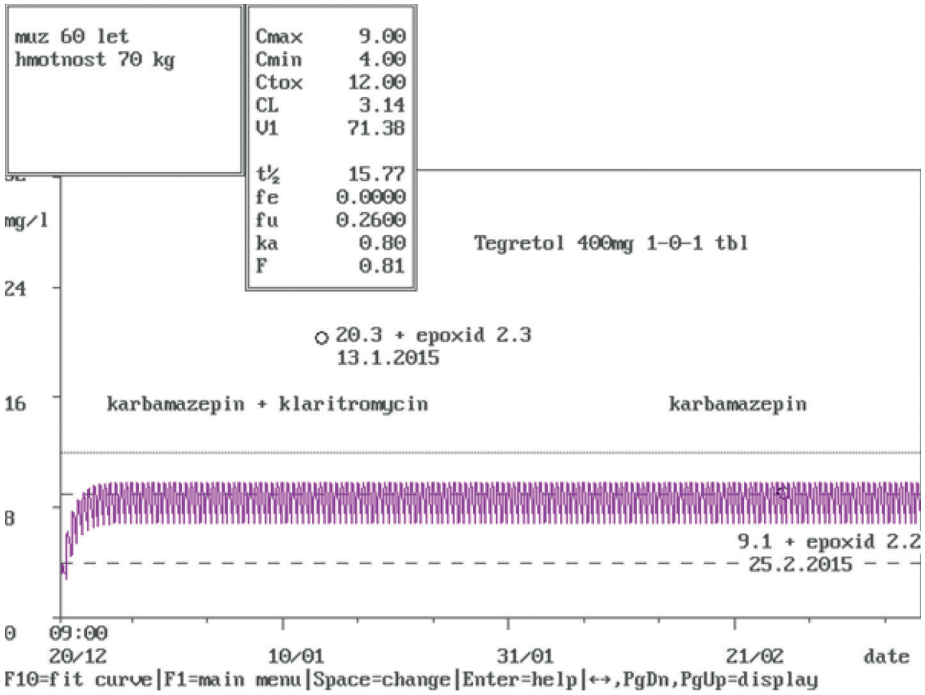


58letá žena, 35 kg, při dávce fenytoinu 150 mg/den byla naměřena koncentrace na dolní hranici referenčního rozmezí, přesto byla dávka zvýšena na 200 mg/den (o 33 %) a koncentrace stoupla o 150 % nad horní hranici referenčního rozmezí. Bylo doporučeno snížení dávky na střídavě 150 mg/den a 200 mg/den, poté dosáhla kontrolní koncentrace referenčního rozmezí.

Odběr na stanovení koncentrace AEP by měl být ideálně proveden nalačno před užitím ranní dávky (údolní – „trough" koncentrace), a to po dosažení ustáleného stavu, tzn. za 4–5 biologických poločasů po nasazení nebo změně dávkování. U léčiv s dlouhým biologickým poločasem (např. etosuximid, fenobarbital, fenytoin, perampanel a zonisamid) je kolísání koncentrací během dávkovacího intervalu zanedbatelné a vzorek může být odebrán v jakýkoliv čas. U většiny AEP s krátším biologickým poločasem (např. karbamazepin, levetiracetam, lamotrigin, lakosamid,

brivaracetam a topiramát) je však důležité standardizovat odběrový čas vzhledem k dávce. V některých případech může být užitečné odebrat dva vzorky, a to první vzorek jako údolní a druhý v době očekávané maximální koncentrace (nebo ve spojitosti s výskytem symptomů ukazujících na přechodnou toxicitu závislou na koncentraci AEP). V případě suspektní toxicity, podezření na předávkování nebo při status epilepticus by měl být odběr proveden co nejdříve, a to v jakémkoliv časovém odstupu od předchozí dávky. Ve většině případů stačí stanovení celkové koncentrace AEP, pokud však dojde ke změně vazby na sérové proteiny (těhotenství, renální nebo hepatální onemocnění), je vhodné monitorovat také volnou (tj. účinnou) koncentraci a to zejména u AEP s více než 90% vazbou (karbamazepin, fenytoin, kyselina valproová). U lékových interakcí ovlivňujících vazbu na sérové proteiny (např. vytěsnění fenytoinu kyselinou valproovou) je stanovení celkové koncentrace fenytoinu zavádějící a terapeutické i toxické účinky mohou být pozorovány při koncentraci nižší než očekávané (22). AEP 1. generace („klasická", „stará") jsou na rozdíl od 2. a 3. generace („nová" AEP) charakterizována výraznou interindividuální variabilitou farmakokine-

Graf 5. *Objektivizace lékové interakce karbamazepinu s klaritromycinem pomocí TDM (24)*



60letý muž, 70 kg, byl léčen karbamazepinem v dávce 2× 400 mg v kombinaci s klaritromycinem a pro zhoršení stavu s projevy intoxikace karbamazepinem (závratě, ataxie) byla stanovena za týden užívání klaritromycinu údolní koncentrace karbamazepinu, a to vysoce nad horní hranicí referenčního rozmezí (karbamazepin 20,3 mg/l, v součtu s karbamazepin-epoxidem 22,6 mg/l). Při kontrolním odběru za více než měsíc byla údolní koncentrace karbamazepinu při stejné dávce na horní hranici referenčního rozmezí (karbamazepin 9,1 mg/l, vsoučtu skarbamazepin-epoxidem 11,3 mg/l), pacient byl bez dříve uváděných potíží.

Tab. 1. *Referenční rozmezí vybraných skupin léčiv (4–21, 27–41, 47–49)*

antibiotika	**C_{min}**	**C_{max}**	**kontinuální infuze**
***vankomycin**	10–15 mg/l 15–20 mg/l (závažná infekce)	≤ 50 mg/l	15–20 mg/l 20–25 mg/l (závažná infekce)
gentamicin	< 2 mg/l (aplikace 2–3×/den) < 1 mg/l (aplikace 1×/den a dg. infekční endokarditida)	5–10 mg/l (2–3×/den) 10–30 mg/l (1×/den) optimálně 8–10× MIC[1]	
amikacin	< 10 mg/l (aplikace 2–3×/den) < 5 mg/l (aplikace 1×/den)	20–30 mg/l (2–3×/den) 30–80 mg/l (1×/den) optimálně 8–10× MIC[1] (dg. cystická fibróza 80–120 mg/l)	
beta-laktamová antibiotika	> MIC (> 4–5× MIC závažná infekce) patogenu vyvolávajícího nebo předpokládaného dle EUCAST[2]		
antimykotika	**profylaktický režim (C_{min})**	**léčebný režim (C_{min})**	
vorikonazol	1,0–5,5 mg/l	1,0–5,5 mg/l (2,0 - 6,0 mg/l závažná infekce)	
posakonazol	> 0,7 mg/l	> 1,0 mg/l	
itrakonazol	> 0,5–4,0 mg/l	>1,0–4,0 mg/l	
ostatní	**C_{min}**	**C_{min}**	**C_{min}**
digoxin	dospělí: 0,5–1,2 µg/l	děti: 0,8–2,0 µg/l	těhotné: 2,0–2,5 µg/l
amiodaron	1,0–2,5 mg/l (účinnost od 0,5 mg/l, dolní mez dle EKG)		
desethylamiodaron	1,0–2,5 mg/l (účinnost od 0,5 mg/l, dolní mez dle EKG)		
teofylin	8–20 mg/l (optimum 8–12 mg/l)		

**vankomycin – vhodnější je poměr: AUC_{0-24}/MIC ≥ 400*
[1]MIC – minimální inhibiční koncentrace
[2]EUCAST – European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

tiky a mnohem lépe zdokumentovanou korelací mezi koncentrací a terapeutickými/nežádoucími účinky. U „nových" AEP je předpokládán menší výskyt závažných nežádoucích účinků a více prediktabilní farmakokinetika, avšak korelace mezi koncentrací a terapeutickými, resp. nežádoucími účinky je zde méně zdokumentována. I v této skupině léčiv má však TDM své uplatnění, rutinně je užitečné zejména u lamotriginu, levetiracetamu, stiripentolu a zonisamidu (vzhledem k jejich výrazné inter-individuální variabititě metabolismu a clearance), u ostatních AEP napomáhá ke kontrole pacientovy compliance nebo úpravě dávkování při onemocnění eliminujících orgánů. Umožňuje také (stejně jako u „klasických" AEP) optimalizovat dávkování u specifických skupin pacientů, jako jsou děti, těhotné a kojící ženy a staří pacienti (22–25). Referenční rozmezí nejčastěji monitorovaných antiepileptik jsou uvedena v tabulce 2, příklady využití TDM při léčbě AEP v grafech 4 a 5.

Psychofarmaka

TDM je spolehlivou pomůckou personalizované farmakoterapie také v psychiatrii, a to zejména z důvodu značné interindividuální variability farmakokinetiky jednotlivých psychofarmak. Podobně jako u AEP se i v případě psychofarmak uvádí tzv. terapeutické referenční rozmezí, které je definováno dolní mezí (pod kterou je terapeutická odpověď nepravděpodobná) a horní mezí (nad kterou se snižuje tolerance léčiva nebo se již nepředpokládá terapeutické zlepšení). Toto rozmezí je opět pouze orientační a nemusí být použitelné pro všechny pacienty. Vhodnější je proto stanovit u konkrétního pacienta jeho individuální terapeutickou koncentraci, která se sice od terapeutického referenčního rozmezí může lišit, avšak při této koncentraci dosahuje daný pacient optimální terapeutickou odpověď. Uváděny bývají také tzv. laboratorní varovné koncentrace označující koncentraci psychofarmaka nad terapeutickým referenčním rozmezím, při které by pracovníci provádějící TDM měli ihned upozornit ošetřujícího lékaře a ten případně provede úpravu dávkování dle klinického stavu pacienta. V případě známek toxicity nebo intolerance by měla být dávka snížena, jestliže však je vysoká koncentrace léčiva pacientem dobře tolerována a snížení dávky by mohlo vést ke zhoršení příznaků, dávkování se nemění. Některá z psychofarmak se předepisují z důvodu různých indikací (např. antidepresiva jsou používána i k léčbě úzkosti), nicméně informace o optimálních sérových koncentracích v těchto indikacích jsou nedostatečné a uváděné terapeutické referenční rozmezí platí pouze pro primární indikaci. Stanovují se údolní celkové koncentrace psychofarmak po dosažení ustáleného stavu, tzn. za 4–5 biologických poločasů od zahájení terapie nebo po změně dávkování, a to ideálně jednou za 3–6 měsíců při udržovací terapii, aby se zabránilo relapsům a opakovaným hospitalizacím. Četnější analýzy jsou vhodné při podezření na non-compliance pacienta nebo v případě změny současně užívané medikace nebo kouření, které mohou ovlivňovat farmakokinetiku léčiv. Odběr je možné indikovat také kdykoliv po užití přípravku, jestliže se objeví neočekávané vedlejší účinky nebo známky toxicity. Někdy je žádoucí provést sérii měření ve vhodných časových intervalech k objasnění, zda je neočekávaná koncentrace výsledkem špatné compliance pacienta, snížené biologické dostupnosti nebo abnormálně rychlé eliminace (26). Referenční rozmezí nejčastěji monitorovaných psychofarmak jsou uvedena v tabulce 3.

Kardiovaskulární léčiva

Digoxin

Digoxin je srdeční glykosid indikovaný k léčbě chronického srdečního selhání a/nebo fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. Je vylučován ledvinami a jeho biologický poločas se v případě nezměněné renální funkce pohybuje kolem 40 hodin. Pro svou úzkou terapeutickou šíři, změnu farmakokinetiky při snížené funkci ledvin a úbytku kosterního svalstva i pro riziko lékových interakcí se také zde k optimalizaci dávkování využívá TDM. Přestože je digoxin k léčbě chronického srdečního selhání používán již déle než 200 let, dostatečný průkaz jeho účinnosti byl proveden až ve studii DIG (27). Počáteční závěry této studie prokázaly významný pozitivní vliv na kvalitu života, avšak bez snížení rizika mortality. O šest let později byly Rathorem et al. (28) uveřejněny výsledky post-hoc analýzy studie DIG, ve které byli pacienti rozděleni do tří skupin v závislosti na dosažené koncentrací digoxinu: 0,5–0,8 µg/l, 0,9–1,1 µg/l a ≥ 1,2 µg/l. Nejnižší dosažené koncentrace (0,5–0,8 µg/l) zvyšovaly kvalitu života a současně snižovaly mortalitu, naopak koncentrace ≥ 1,2 µg/l vedly k signifikantnímu zvýšení kardiovaskulární i celkové mortality. Další re-analýza provedená

Tab. 2. *Referenční rozmezí vybraných antiepileptik (22–24)*

antiepileptikum	referenční rozmezí
brivaracetam	0,2–2,0 mg/l
etosuximid	40–100 mg/l
eslikarbazepin	3–35 mg/l
fenobarbital	10–40 mg/l
fenytoin	10–20 mg/l
gabapentin	2–20 mg/l
karbamazepin **karbamazepin-epoxid**	4–9 mg/l v součtu s karbamazepinem < 12 mg/l
klobazam **N-desmetylklobazam**	0,03–0,3 mg/l 0,3–3,0 mg/l
klonazepam	0,02–0,07 mg/l
kyselina valproová	50–100 mg/l
lakosamid	5–20 mg/l
lamotrigin	2,5–15 mg/l
levetiracetam	12–46 mg/l
perampanel	0,18–0,98 mg/l
pregabalin	2–8 mg/l
primidon	5–10 mg/l
rufinamid	4–31 mg/l
stiripentol	4–22 mg/l při dg. absence 8–12 mg/l při dg. syndrom Dravetové
sultiam	2–10 mg/l dospělí, 1–3 mg/l děti
tiagabin	0,02–0,2 mg/l
topiramát	5–20 mg/l
vigabatrin	0,8–36 mg/l
zonisamid	10–40 mg/l

autory Ahmed et al. (29) demonstrovala, že digoxin v rozmezí 0,5–0,9 µg/l významně snižuje 1- roční mortalitu a nutnost hospitalizace u pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří jsou současně léčeni ACE inhibitory a diuretiky. Z tohoto důvodu došlo při této indikaci ke snížení terapeutického rozmezí z dříve doporučovaných 0,8–2,0 µg/l na 0,5–1,2 µg/l (30). V roce 2018 v post-hoc analýze studie ARISTOTLE bylo prokázáno, že také u pacientů s fibrilací síní užívajících současně digoxin je riziko úmrtí signifikantně vyšší při koncentraci > 1,2 µg/l (31). V dětské populaci není sérová koncentrace digoxinu významněji spojena s klasickými známkami toxicity a rozmezí 0,8–2,0 µg/l je považováno za přiměřené (32, 33). Digoxin se používá také k transplacentární léčbě supraventrikulárních i atriálních fetálních tachyarytmií. V tomto případě by však měla být cílová koncentrace v séru matky v průběhu těhotenství vyšší než v obecné populaci a měla by dosahovat 2,0–2,5 µg/l s kontrolou případné mateřské a fetální toxicity (34). Referenční rozmezí digoxinu je uvedeno v tabulce 1, příklad úpravy dávkování digoxinu pomocí TDM v grafu 6a a 6b.

Amiodaron

Amiodaron patří mezi nejefektivnější léčiva indikovaná k terapii srdečních arytmií, jeho širší využití je však značně komplikováno interindividuální variabilitou farmakokinetiky, závažnými nežádoucími účinky i rizikem významných lékových interakcí, a to včetně digoxinu (35). Dosud nebyl jednoznačně objasněn ani vztah mezi sérovou koncentrací amiodaronu (nebo farmakologicky aktivního metabolitu desethylamiodaronu) a klinickým efektem, nicméně v současnosti se jako vhodné jeví udržení jejich koncentrace nad 0,5 mg/l, resp. 1,0 mg/l. Možností je také nastavení individuální terapeutické koncentrace u daného pacienta, při které je dosažena optimální klinická odpověď (36), viz tabulka 1.

Antimykotika

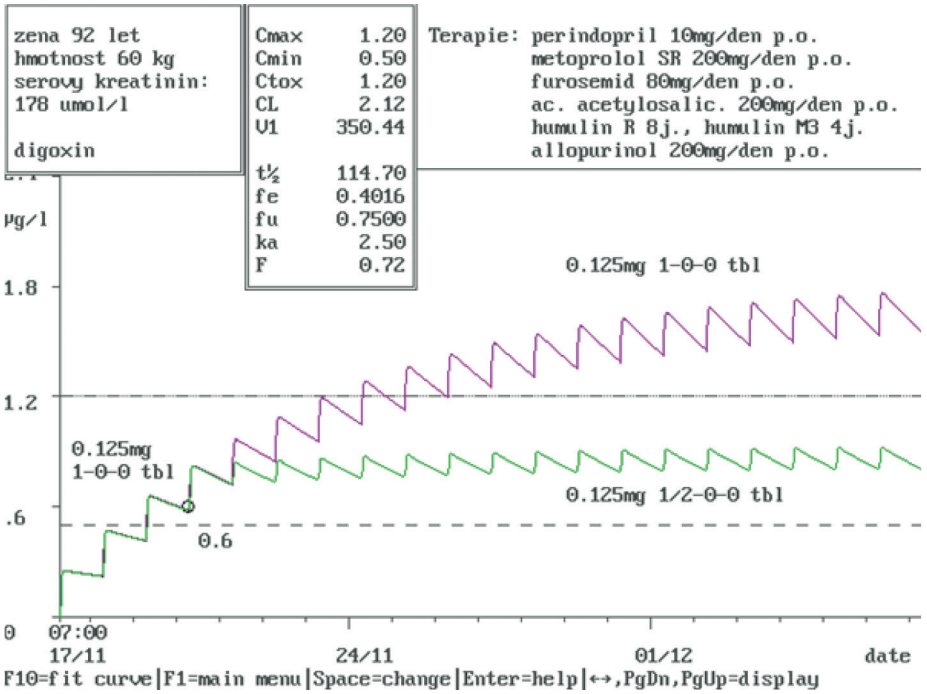
Invazivní plísňové infekce jsou spojeny s vysokým rizikem morbidity a mortality zejména u imunokompromitovaných pacientů, jako jsou kriticky nemocní s širokospektrou antibakteriální léčbou, kortikosteroidy nebo jinými imunosupresivy, s celkovou parenterální nutricí, HIV infekcí, hematologickými malignitami, pacienti po transplantaci kostní dřeně či orgánových transplantacích. Zásadní význam pro eradikaci těchto patogenů

Tab. 3. *Referenční rozmezí vybraných psychofarmak (26)*

antidepresiva	referenční rozmezí (C_{min})
agomelatin	7–300 µg/l (za 1–2 hodiny po užití 50 mg)
citalopram	50–110 µg/l
escitalopram	15–80 µg/l
fluoxetin + norfluoxetin*	120–500 µg/l
mirtazapin	30–80 µg/l
paroxetin	20–65 µg/l
sertralin	10–150 µg/l
trazodon	700–1000 µg/l
venlafaxin + O-desmethylvenlafaxin*	100–400 µg/l
antipsychotika	
amisulprid	100–320 µg/l
aripiprazol	100–350 µg/l
aripiprazol + dehydroaripiprazol*	150–500 µg/l
flufenazin	1–10 µg/l
flupentixol	1–10 µg/l
haloperidol	1–10 µg/l
klozapin	350–600 µg/l
melperon	30–100 µg/l
olanzapin	20–80 µg/l
paliperidon	20–60 µg/l
quetiapin	100–500 µg/l
risperidon + 9- hydroxyrisperidon*	20–60 µg/l
ziprasidon	50–200 µg/l
zotepin	10–150 µg/l
léčiva proti demenci	
donepezil	50–75 µg/l

**terapeutické rozmezí platí pro součet mateřská látka + metabolit*

Graf 6a. *Úprava dávkování digoxinu pomocí TDM – 1 (30)*



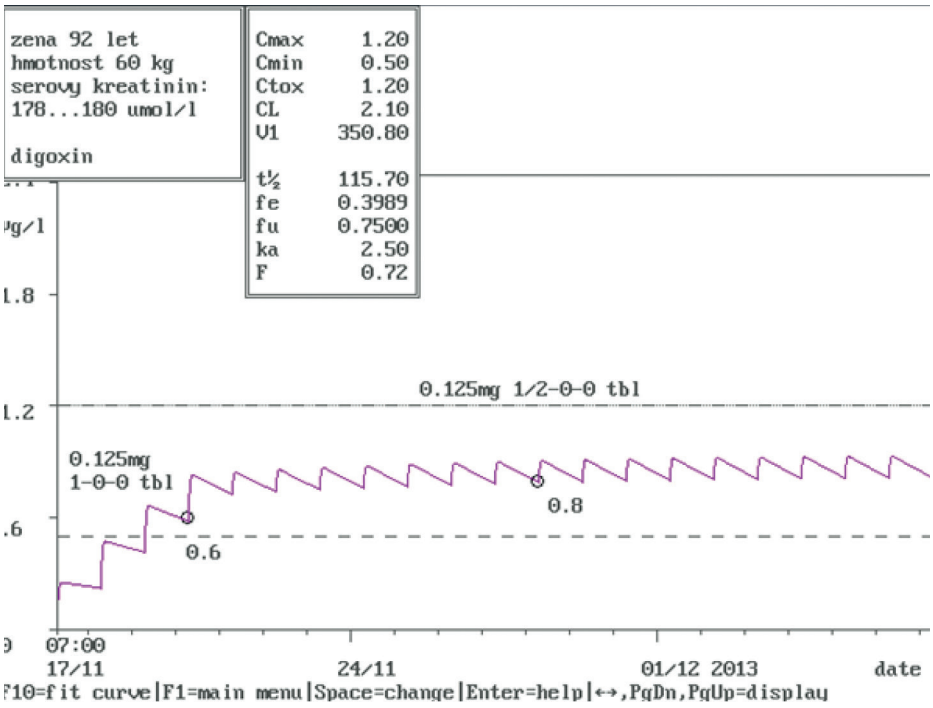
92letá žena byla přijata na kardiovaskulární oddělení pro zhoršení stavu sdiagnózu ICHS chron., stp. CABG, chronické srdeční selhání, diabetes mellitus II. typu ahyperurikemie. K dosavadní terapii ACEI, beta-blokátor adiuretikum byl přidán digoxin v dávce 0,125 mg/den. 3. den po nasazení byla změřena koncentrace digoxinu vséru – 0,6 µg/l. Spoužitím software MW-Pharm byla provedena farmakokinetická analýza a predikce ukázala, že při užívání nastavené dávky by se při steady-state dosáhlo koncentrace kolem 1,6 µg/l, tedy koncentrace, u které bylo popsáno zvýšené riziko mortality. Proto bylo na základě farmakokinetické modelace doporučeno podávání digoxinu v dávce 0,125 mg ½ tbl denně a na obrázku byla znázorněna predikce koncentrace mezi 0,8–0,9 µg/l. Kontrola byla doporučena za týden vzhledem k hospitalizaci.

má včasná a dostatečně vysoká expozice vhodné antimykotické terapii. U většiny pacientů se však kromě základní diagnózy objevuje řada komorbidit, které mohou jednak zvýšit náchylnost k nežádoucím účinkům léčby a také ovlivnit absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci antimykotik. Tyto změny farmakokinetiky a zřejmá korelace mezi plasmatickou koncentrací a účinností (případně toxicitou) jsou důvody k aplikaci TDM také u této skupiny léčiv ke zlepšení jejich účinnosti i bezpečnosti. Monitorování je v současnosti prováděno zejména u triazolových antimykotik (itrakonazol, posakonazol a vorikonazol) a to při použití jak k profylaxi, tak k terapii plísňových infekcí (37–41), tabulka 1. TDM lze uplatnit také u echinokandinů (anidulafungin, kaspofungin a mikafungin), zde je však jako farmakodynamický ukazatel třeba použít poměr AUC_{0-24}/MIC vyvolávajícího patogenu (6).

Imunosupresiva

Imunosupresiva (takrolimus, cyklosporin, kyselina mykofenolová, everolimus a sirolimus) jsou další skupinou léčiv doporučenou pro TDM a to jak u pacientů po orgánové transplantaci či transplantaci kostní dřeně, tak při použití v jiném než transplantologickém oboru (např. léčba psoriázy). Vyznačují se úzkým terapeutickým rozmezím, významnou inter- a intraindividuální variabilitou farmakokinetiky i farmakodynamiky a významným rizikem lékových interakcí. Poddávkování může vést k akutní rejekci transplantovaného orgánu a tvorbě donor-specifických protilátek, zatímco předávkování je spojeno se zvýšeným rizikem infekce, toxicity a malignit (42–44). Pro koncentraci imunosupresiv v plné krvi neexistují pevně stanovená terapeutická rozmezí, ta se mohou lišit podle doporučení jednotlivých transplantačních center a užívaných protokolů. Cílové koncentrace závisí na použité analytické metodě, typu transplantátu (jeho přirozené imunogenitě, či zda se jedná o kadaverózní orgán nebo štěp od žijícího dárce), souběžné imunosupresivní terapii (v důsledku farmakodynamická synergie), výskytu protilátek příjemce proti HLA antigenům dárce orgánu, časovém odstupu od samotné transplantace či zda se jedná o epizodu rejekce. Závisí také na dalších individuálních faktorech, jako je věk a aktuální zdravotní stav pacienta (např. manifestace nežádoucích účinků, probíhající akutní infekce), inter- a intraindividuální rozdíly ve farmakokinetice, farmakodynamice a senzitivitě, současně podávaná přídatná medikace apod. (45, 46).

Graf 6b. *Úprava dávkování digoxinu pomocí TDM – 2 (30)*



Kontrolní vyšetření koncentrace digoxinu po 1týdenní změně dávky digoxinu na 0,125 mg ½-0–0 tbl při nezměněné další terapii astejných ledvinových funkcích ukázalo správnou predikci. Změřená koncentrace digoxinu byla 0,8 µg/l a pacientka byla propuštěna do péče praktického lékaře s doporučením další kontroly koncentrace digoxinu dle klinického stavu, a to zejména v případě změny renálních funkcí.

Teofyliny

Teofyliny vykazují mírný protizánětlivý účinek, a to v nižších dávkách, než jaké jsou zapotřebí k účinné bronchodilataci. Z tohoto důvodu jsou v malých dávkách (100–250 mg/den), které bývají dobře tolerovány, doporučovány jako přídatná kontrolující antiastmatika zvláště u kuřáků, pro jejich schopnost zmírnit (kouřením navozenou) kortikorezistenci. Samotný bronchodilatační účinek teofylinů je ve srovnání s inhalačními beta2-agonisty s rychlým nástupem účinku (RABA) i inhalačními beta2-agonisty s dlouhodobým účinkem (LABA) podstatně menší, přesto podávání dlouhodobě působících teofylinů u některých nemocných s obtížně léčitelným astmatem výrazně sníží jejich morbiditu, zvláště u těch s neutrofilním typem zánětu dýchacích cest. Injekční teofyliny s krátkodobým účinkem lze použít jako úlevová (záchranná) antiastmatika. Nevýhodou teofylinů je jejich úzká terapeutická šíře, významné lékové interakce a riziko toxicity včetně srdečních arytmií a křečových projevů. Proto je i v tomto případě vhodné monitorovat terapii pomocí TDM jednak k nastavení optimální dávky pro daného pacienta a také při náhodné kontrole koncentrace teofylinů v séru objektivizovat pacientovu compliance (47). Referenční rozmezí teofylinu se obvykle uvádí mezi 8–20 mg/l. Příznaky předávkování se většinou pozorují při koncentracích > 20 mg/l, mohou se však objevit i při koncentracích nižších (10–15 mg/l), přičemž při chronické intoxikaci se klinické příznaky objevují při nižších koncentracích než při akutní otravě. Citlivější k riziku intoxikace jsou pacienti starší 60 let a děti v prvních letech života. I zde platí, že i když je koncentrace teofylinu monitorována, klinik by měl upravit dávku se zřetelem ke klinickému stavu pacienta (48, 49), (tab. 1).

Další skupiny léčiv

Hlavním cílem autorů této publikace bylo představit čtenářům – a to nejen z okruhu klinických farmakologů – praktické informace týkající se využití terapeutického monitorování léčiv v běžné rutinní klinické praxi. Metoda TDM se však stále více začíná objevovat i u dalších skupin, jako jsou antivirotika, protinádorová terapie (např. tyrosin-kinázové inhibitory), biologická terapie používaná u chronických střevních zánětů, roztroušené sklerózy, revmatoidní artritidy či psoriázy, nebo další kardiovaskulární léčiva (nově antihypertenziva). V těchto případech umožňuje moderní vysoce vyspělá laboratorní technika stanovení přesných koncentrací v biologické materiálu, avšak zjištění vztahu ke klinickému účinku (případně nežádou-

cím účinkům) a nastavení referenčních rozmezí je často teprve úkolem do budoucnosti.

Závěr

Terapeutické monitorování léčiv bývá označováno jako „klíč" personalizované farmakoterapie řady onemocnění. Jedná se o specifickou metodu oboru klinická farmakologie, jejímž základním předpokladem je existence užšího vztahu mezi farmakologickým účinkem léčiva a jeho koncentrací v organismu než s jeho dávkou. Správně provedené TDM pomůže pomocí stanovení koncentrace léčiva v krvi následované erudovanou interpretací klinickým farmakologem (případně farmaceutem) a zpětnou vazbou s indikujícím klinikem nastavit optimální dávku léčiva u konkrétního pacienta, což umožní racionalizaci farmakoterapie s minimalizací rizika výskytu nežádoucích účinků, snížení mortality i morbidity, snížení nákladů na léčebnou péči a zejména zlepšení kvality života pacienta.

LITERATURA

1. Eliasson E, Lindh JD, Malmström RE, Beck O, Dahl ML. Therapeutic drug monitoring for tomorrow. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(1): 25–32.
2. Grundmann M, Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. Čas Lék čes 2010; 149: 482–487.
3. Dave V, Yadav RB, Yadav S, Sharma S, Sahu RK, Ajayi AF. A critique of computer simulation software's used in pharmacokinetics and pharmacodynamics analysis. Curr Clin Pharmacol 2018; 13(4): 216–235.
4. Kacířová I, Grundmann M. TDM antibiotik v klinické praxi. Kardiol Rev Int Med 2015; 17(1): 57–64.
5. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování amikacinu a gentamicinu v rutinní klinické praxi. Vnitř Lék 2015; 61(1): 33–41.
6. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper [published online ahead of print, 2020 May 7]. Intensive Care Med 2020; 1–27.
7. Suchánková H, Matušková Z, Vanduchová A. Terapeutické monitorování beta-laktamových antibiotik. Klin mikrobiol inf lék 2017; 23(1): 4–9.
8. Ben Romdhane H, Ben Fredj N, Chaabane A, et al. Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. Nephrol Ther 2019; 15(2): 110–114.
9. Young DC, Zobell JT, Stockmann C, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations:V. Aminoglycosides. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 1047–1061.
10. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J 2011; 41(6): 441–449.
11. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. J Infect Dis 1987; 155: 93–99.
12. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, et al. Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. Drug Saf 2013; 36(4): 217–230.
13. Alqahtani S, Alhumoud A, Abushomi H, Alsultan A, Balkhi B. Appropriate therapeutic drug monitoring of antibiotics contributed to lower nephrotoxicity. Int J Clin Pharmacol Ther 2020 Feb; 58(2): 82–88.
14. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. J Antimicrob Chemother 2009; 63(5): 1050–1057.
15. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 925–942.
16. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009; 49(3): 325–327.
17. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children: Executive summary. Clin Infect Dis 2011; 52(3): 285–292.
18. Helgason KO, Thomson AH, Ferguson C. A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland. J Antimicrob Chemother 2008; 61(6): 1398–1399.
19. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Roberts JA. Identifying „at-risk" patients for sub-optimal beta-lactam exposure in critically ill patients with severe infections. Crit Care 2017; 21: 21(1): 283.
20. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β--Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? Clin Infect Dis 2014; 58(8): 1072–1083.
21. Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, et al. Optimizing β--lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? Expert Rev Anti Infect Ther 2017; 15(7): 677–688.
22. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. Ther Drug Monit 2018; 40(5): 526–548.
23. Grundmann M, Kacířová I. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik I. – obecné zásady, „stará" antiepileptika. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 9–15.
24. Kacířová I, Grundmann M. Terapeutické monitorování hladin antiepileptik II. - „nová" antiepileptika, speciální skupiny pacientů. Klin Farmakol Farm 2016; 30(2): 16–22.
25. Reimers A, Berg JA, Burns ML, Brodtkorb E, Johannessen SI, Johannessen Landmark C. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. Drug Des Devel Ther 2018; 12: 271–280.
26. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry 2018; 51(1–02): 9–62.
27. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997; 336: 525–533.
28. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA 2003; 289: 871–878.
29. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, et al. Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. Am J Cardiol 2009; 103(1): 82–87.
30. Grundmann M, Kacířová I. Personalizovaná farmakoterapie digoxinem. Vnitř Lék 2015; 61(5): 406–409.
31. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol 2018; 13; 71(10): 1063–1074.
32. Moffett BS, Garner A, Zapata T, Orcutt J, Niu M, Lopez KN. Serum digoxin concentrations and clinical signs and symptoms of digoxin toxicity in the paediatric population. Cardiol Young 2016; 26: 498–493.
33. Park M. Congestive heart failure. In: Park MK, (ed) Pediatric Cardiology for Practitioners, (4th ed) St Louis: Mosby; 2002: 403–406.
34. Gabarin N, Jaeggi ET, Spears DA, Sermer M, Silversides CK, Bhagra CJ. Concurrent maternal and fetal tachyarrhythmia in pregnancy. Obstet Med 2017; 10(4): 195–197.
35. Grundmann M, Koristkova B, Brozmanova H, Kacirova I, Komzakova I. The interaction between digoxin and amiodarone during routine TDM. Ther Drug Monit 2005; 27(2): 219–220.
36. Hrudikova Vyskocilova E, Grundmann M, Duricova J, Kacirova I. Therapeutic monitoring of amiodarone: pharmacokinetics and evaluation of the relationship between effect and dose/concentration. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2017 Jun; 161(2): 134–143.
37. Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. Infection 2017 Dec; 45(6): 737–779.
38. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. J Antimicrob Chemother 2017; 72: i12–i18.
39. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018 May; 24 Suppl 1: e1–e38.
40. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (EUCAST--AFST). EUCAST technical note on Aspergillus and amphotericin B, itraconazole, and posaconazole. Clin Microbiol Infect 2012; 18: E248–250.
41. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, et al. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2017 Sep 11; 16(1): 60.
42. Shuker N, van Gelder T, Hesselink DA. Intra-patient variability in tacrolimus exposure: Causes, consequences for clinical management. Transplant Rev (Orlando) 2015; 29: 78–84.
43. Snanoudj R, Rabant M, Royal V, Pallet N, Noel LH, Legendre C. Nephrotoxicite des inhibiteurs de la calcineurine: presentation, problemes diagnostiques et facteurs de risques (Nephrotoxicity of calcineurin inhibitors: presentation, diagnostic problems and risk factors). Nephrol Ther 2009; 5(Suppl 6): S365–370.
44. del Mar Fernandez De Gatta M, Santos-Buelga D, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Immunosuppressive therapy for paediatric transplant patients: pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 2002; 41(2): 115–135.
45. Viklický O. Imunosuprese po transplantaci ledviny. Klinická farmakologie a farmacie. 2010; 24(2): 98–102.
46. Konsenzus IKEM; https://www2.ikem.cz/plm_lp/HVEZDAADCG.htm; 6. 2. 2020.
47. Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu. Semily: GEUM; 2015.
48. http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php; 4. 2. 2020.
49. Cooney L, Hawcutt D, Sinha I. The Evidence for Intravenous Theophylline Levels between 10–20 mg/L in Children Suffering an Acute Exacerbation of Asthma: A Systematic Review. PLoS One 2016 Apr 20; 11(4): e0153877.