

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 variabilitě 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 interindividuí 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 ne-

mění. 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 koncentraci digoxinu: 0,5–0,8 µg/l, 0,9–1,1 µg/l a ≥ 1,2 µg/l. Nejnížší 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