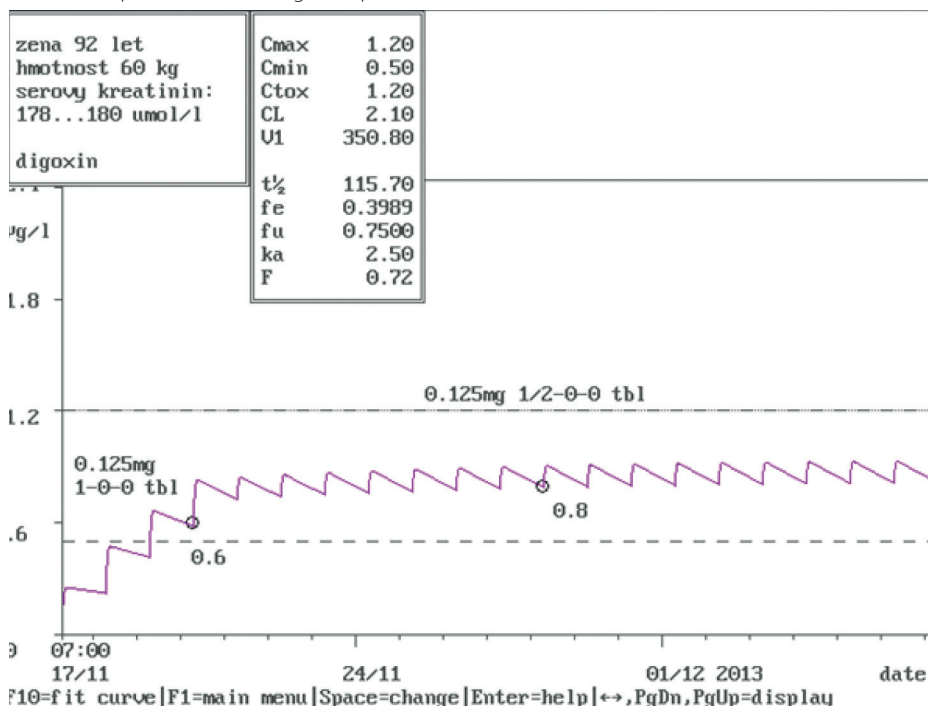


má včasná a dostatečně vysoká expozice vhodné antimykotické terapii. U většiny pacientů se však kromě základní diagnózy objevuje řada komorbidit, které mohou jednak zvýšit náchylnost k nežádoucím účinkům léčby a také ovlivnit absorpci, distribuci, metabolismus a eliminaci antimykotik. Tyto změny farmakokinetiky 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 (itraconazol, 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 transplantčních 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 živícího dárce), souběžné imunosupresivní terapii (v důsledku farmakodynamické 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 farmakokine-

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



Kontrolní vyšetření koncentrace digoxinu po 1týdenní změně dávky digoxinu na 0.125mg $\frac{1}{2}-0-0\text{ tbl}$ při nezměněné další terapii astených ledvinových funkcí ukázalo správnou predikci. Změřená koncentrace digoxinu byla $0.8\text{ }\mu\text{g/l}$ 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.

tice, farmakodynamice a senzitivitě, současně podávaná přídatná medikace apod. (45, 46).

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 snižuje 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 objektiv-

zovat pacientovu compliance (47). Referenční rozmezí teofylinu se obvykle uvádí mezi 8–20 mg/l . Příznaky předávkování se většinou pozorují při koncentracích $> 20\text{ }\mu\text{g}/\text{l}$, 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. tyrosinkinázové 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 vespělá laboratorní technika stanovení přesných koncentrací v biologické materiálu, avšak zjištění vztahu ke klinickému účinku (případně nežádou-