

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

15./16.

TERAPEUTICKÉ MONITOROVANIE HLADÍN LIEČIV

I. VŠEOBECNÁ ČASŤ

1. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Terapeutické monitorovanie hladín liečiv (Therapeutic Drug Monitoring = TDM) zaznamenáva rozvoj v posledných dvadsiatich rokoch. Súvisí najmä s vývojom špecifických laboratórnych metód umožňujúcich stanoviť koncentráciu liečiva v biologických tekutinách, najčastejšie v sére alebo v moči. Presné meranie a náležitá interpretácia koncentrácie liečiva môžu významne zlepšiť manažment liečby individuálnych pacientov. **TDM sa odporúča a vykonáva:**

- u liečiv s úzkou terapeutickou šírkou,
- u liečiv s dobre definovaným vzťahom medzi koncentráciou liečiva a efektom (buď terapeutickým alebo toxickým),
- u liečiv s veľkými inter- alebo intraindividuálnymi rozdielmi v distribúcii liečiva alebo v jeho klírense.

TDM vyžaduje oveľa viac ako iba stanovenie koncentrácie liečiva. TDM je súčasťou farmakokinetického servisu založeného na kombinácii znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv, špecifických analytických dát a klinických dát pacienta. Nevyhnutné súčasť TDM sú: **správny odber materiálu, laboratórna analýza, interpretácia výsledku.**

Indikácia a predovšetkým interpretácia vyšetrenia sú základným predpokladom jeho racionálneho využitia. Z týchto dôvodov patrí medzi základné pracovné metódy oddelenie klinickej farmakológie resp. klinického farmakológa (pozn. redakcie)

2. SPEKTRUM NAJČASTEJŠIE TERAPEUTICKY MONITOROVANÝCH LIEČIV

Zo skupiny antibiotík sa v terapeutickej praxi monitorujú antibiotiká s nefrotoxickými a ototoxickými účinkami: aminoglykozidy **amikacín, gentamicín, netilmicín, tobra-**

mycín a polypeptidové antibiotikum **vankomycín**. Zo skupiny kardiovaskulárnych liečiv sa monitoruje hlavne **digoxín** a antidysrytmikum **chinidín**. V skupine antiepileptík sa stanovujú koncentrácie **karbamazepínu, etosuximidu, fenobarbitalu, fenytoínu, primidónu, kyseliny valproovej**. Zo skupiny tricyklických antidepresív sa v našich podmienkach stanovujú koncentrácie **amitriptylínu, imipramínu, klomipramínu**. V skupine antiastmatík sa monitoruje **teofylín**. Z imunosupresívnych látok je nevyhnutné monitorovať liečbu **cyklosporínom A a tacrolimom**. V skupine cytostatík sa sleduje liečba vysokými dávkami **metotrexátu**.

3. ODBER BIOLOGICKÉHO MATERIÁLU

Vzorky krvi pre terapeutické monitorovanie hladín liečiv sa vo všeobecnosti odoberajú po dosiahnutí **ustáleného stavu** v krvi (tzv. steady state), t. j. po uplynutí minimálne štyroch biologických polčasov od prvého podania lieku. Hladiny liečiv sa stanovujú najčastejšie *pred podaním ďalšej dávky lieku*. Na optimalizáciu *antibiotickej liečby* sú nevyhnutné *dva odbery*. Prvý, pred podaním dávky antibiotika (reziduálna koncentrácia), signalizuje riziko toxicity. Druhý odber sa realizuje v čase maximálnych koncentrácií (vrcholová koncentrácia). Stanovená hladina signalizuje dosahovanie baktericídneho účinku.

V procese terapeutického monitorovania hladín liečiv je nevyhnutnou podmienkou **dodržiavať presný čas odberov**. Od nich závisí interpretácia výsledku a využitie pre optimálnu liečbu individuálnych pacientov. Pre odbery určené k TDM je potrebná aj výchova zdravotníckeho personálu.

4. LABORATÓRNE METÓDY

- Chromatografické**, hlavne HPLC.
- Imunochemické**: rádioimunoanalýza (RIA), metódy imunoenzýmové (EIA, EMIT, ELISA, FPIA, MEIA, CMIA).

Výhodou chromatografických metód je možnosť stanovenia metabolitov liečiva. Nevýhodou je dlhší časový priebeh samotnej analýzy. Prednosťou novších imunoenzýmových metodík je jednoduchosť a rýchlosť (niekoľko minút). Citlivosť niektorých metód môže obmedziť interferencia s rôznymi látkami. **Fluorescenčná polarizačná imunoanalýza** (FPIA) je najčastejšie používanou metodikou v terapeutickom monitorovaní hladín liečiv. V TDM digoxínu sa začína uprednostňovať metodika **mikročasticovej enzýmovej imunoanalýzy** (MEIA). Najmodernejšou technológiou detekcie je chemoluminescenčná mikročasticová imunoanalýza (CMIA).

5. INTERPRETÁCIA VÝSLEDKOV

Sérové koncentrácie liečiv musia byť interpretovateľné v kontexte všetkých klinických dát. Touto činnosťou sa zaoberajú odborníci so znalosťami v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv klinickí farmakológovia v spolupráci s klinickými farmaceutmi. Výsledok je spravidla neinterpretovateľný, ak sa stanovenie hladiny zrealizuje v inom ako odporúčenom čase odberu.

6. VYUŽITIE DÁT TERAPEUTICKÉHO MONITOROVANIA HLADÍN LIEČIV

Cieľom TDM je zabezpečiť maximálnu účinnosť liekov a súčasne obmedziť riziko ich toxicity na minimum udržiavaním koncentrácií liečiv v tzv. „terapeutickom rozsahu“. Farmakokinetický servis TDM je v mnohých krajinách nevyhnutnou základnou požiadavkou pre sledovanie liečby chronicky a kriticky chorých pacientov. TDM sa požaduje u pacientov so zmeneným klírensom liečiv s úzkou terapeutickou šírkou. Je zdôvodnené u pacientov s odlišnou farmakokinetikou liečiv - starších pacientov, novorodencov a detí. Kvantitatívne stanovenie sérových koncentrácií sa využíva najmä pri **úprave dávkových režimov**. V predikcii optimalizácie liečby má význam využitie **farmakokinetických programov** vychádzajúcich z populačno-kinetických dát. Ďalej TDM

pomáha určiť **compliance** pacientov k liečbe, ale aj riziká **toxicity** liečiv.

Farmakokinetický servis TDM má vplyv na zníženie výskytu toxických reakcií liekov, zníženie nákladov na liečbu, zníženie potrieb urgentných zákrokov a hospitalizácií, ale i skrátenie samotnej dĺžky hospitalizácie.

II. ŠPECIÁLNA ČASŤ

MONITOROVANIE JEDNOTLIVÝCH SKUPÍN LIEČIV

7. ANTIBIOTIKÁ

7.1. Indikácie TDM aminoglykozidových antibiotík

Monitorovanie koncentrácií aminoglykozidov (AMG) vychádza na jednej strane z potreby zabezpečenia efektivity dávkového režimu a na strane druhej, zo súčasnej potreby minimalizácie rizík toxicity, hlavne nefrotoxicity a ototoxicity. Liečbu AMG by mal sprevádzať farmakokinetický servis TDM. Výnimkou môže byť liečba netilmicínom, ktorý má najmenšie riziko nefrotoxicity. TDM netilmicínu je potrebné pri poškodenej funkcii obličiek, pri dlhodobjšom podávaní a súčasnej inej rizikovej farmakoterapii.

Pri liečbe AMG sa požaduje monitorovať sérový kreatinín v 1- až 3- dňových intervaloch a opakovať kontrolu sérových koncentrácií antibiotika v 3- až 4- dňových intervaloch, alebo skôr, pri zmene klinického stavu pacienta.

Častejšie sa AMG monitorujú:

- > pri zmenách dávky,
- > známkach toxicity,
- > patofyziologických zmenách ovplyvňujúcich elimináciu AMG,
- > pri súčasnom podávaní nefrotoxických liečiv.

7.1.2. Čas odberov (tabuľka 1)

7.1.3. Optimálne sérové koncentrácie (tabuľka 2)

Tabuľka 1

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER reziduálnej koncentrácie	ODBER vrcholovej koncentrácie
AMINOGLYKOZIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ	amikacín gentamicín netilmicín tobramycín	3. - 4. dávka	v čase 0 - 30 min. pred podaním dávky	30 - 60 min. po ukončení i.v. podania, 60 - 90 min. po i.m. podaní

Poznámka: Výnimočne sa stanovujú hladiny AMG v cerebrospinálnom moku (odhad penetrácie antibiotika).

Tabuľka 2

SKUPINA	LIEČIVO	REZIDUÁLNE KONCENTRÁCIE (mg/l) infekcie:		VRCHOLOVÉ KONCENTRÁCIE(mg/l) infekcie:	
		ľahšie	ťažšie	ľahšie	ťažšie
AMINOGLYKOZIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ	amikacín gentamicín netilmicín tobramycín	1 - 4 < 1 < 3 < 1	4 - 8 < 2 < 3 < 2	25 - 35 5 - 8 5 - 12 5 - 8	25 - 35 8 - 12 5 - 12 8 - 12

7.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Reziiduálne koncentrácie gentamicínu a tobramycínu nad 2mg/l signalizujú akumuláciu liečiva, sú nositeľom nefro- a ototoxických účinkov.

2. Toxicitu zvyšujú: amphotericín B, cefalosporíny, furosemid, vankomycín, blokátory kalciových kanálov, cyklosporín A, nesteroidové analgetiká.

3. Pri podávaní gentamicínu 1 × denne sa odporúča urobiť odber pre stanovenie koncentrácie po 6 - 14 hodinách od podania dávky.

7.2. Indikácie TDM vankomycínu

Pri normálnych funkciách obličiek je monitorovanie hladín vankomycínu zatiaľ kontroverzné. Sérové koncentrácie vankomycínu **sa monitorujú:**

- pri súčasnej liečbe inými nefrotoxickými liečivami,
- u pacientov s narušenou alebo rýchle sa meniacou funkciou obličiek (včítane starších pacientov),
- u hemodialyzovaných pacientov,
- u pacientov s popáleninami,
- u novorodencov a detí,
- u ťarchavých pacientiek,
- u pacientov s nádorovými ochoreniami,
- u pacientov so zmeneným distribučným objemom.

7.2.1. Čas odberov (tabuľka 3)

7.2.2. Optimálne sérové koncentrácie (tabuľka 4)

7.2.3. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Reziiduálne koncentrácie nad 10 mg/l sa spájajú so zvýšeným rizikom toxicity.

2. Nepodávať dennú dávku nad 2g bez sledovania sérových koncentrácií!

Tabuľka 3

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER reziiduálnej koncentrácie	ODBER vrcholovej koncentrácie
POLYPEPTIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ	vankomycín	3. - 4.dávka	v čase 0 - 30 min. pred podaním dávky	60 min. po ukončení i.v. podania

Poznámky: Výnimočne sa môžu stanoviť hladiny vankomycínu v iných tekutinách (dialyzát, peritoneálna tekutina, cerebrospinálny mok). Pred liečbou vankomycínom je nevyhnutné stanoviť sérový kreatinín a opakovať toto vyšetrenie minimálne 1× týždenne, v závislosti od klinického stavu pacienta.

Tabuľka 4

SKUPINA	LIEČIVO	REZIDUÁLNA KONCENTRÁCIA (mg/l)	VRCHOLOVA KONCENTRÁCIA (mg/l)
POLYPEPTIDOVÉ ANTIBIOTIKÁ	vankomycín	5 - 10	20 - 40

Tabuľka 5

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER
KARDIOGLYKOZIDY	digoxín	5 - 7 dní	pred podaním dávky (resp. v časovom intervale 8 až 24 hodín od užitia poslednej dávky)

Tabuľka 6

SKUPINA	LIEČIVO	OPTIMÁLNE ROZPÄTIE
KARDIOGLYKOZIDY	digoxín	0,8 - 2,0 ng/ml (1,0 - 2,6 nmol/l)

8. KARDIOGLYKOZIDY

Digoxín je liečivo s úzkou terapeutickou šírkou. Zmeny v obličkových funkciách ovplyvňujú klírens digoxínu a zároveň jeho sérovú koncentráciu. Sérové koncentrácie digoxínu môžu významne ovplyvniť mnohé liekové interakcie.

8.1. Indikácie TDM digoxínu

- určenie adekvátneho režimu dávok u všetkých pacientov, obzvlášť u pacientov s narušenou funkciou obličiek (starší pacienti),
- na začiatku hospitalizácie (stanovenie najskôr po 8 hodinách od podania poslednej dávky liečiva),
- v ambulatnej starostlivosti minimálne 1x ročne,
- pri každej významnejšej zmene liečby vo vzťahu k možným interakciám,
- pri zhoršení klinického stavu pacienta (zhoršenie klírensu kreatinínu).

8.1.2. Čas odberov (tabuľka 5)

8.1.3. Optimálne sérové koncentrácie (tabuľka 6)

8.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Za ideálnu koncentráciu digoxínu pred podaním ďalšej dávky lieku sa považuje koncentrácia 1,0 ng/ml.

2. Interferencie spojené s protilátkami podobnými digoxínu (DLIF) sa preukázali u novorodencov, ťarchavých žien, pri hypertenzii v gravidite, u pacientov s obličkovým zlyhaním, u pacientov so stredne závažným a závažným zlyhaním pečene, u pacientov po IM.

3. Po namáhavom pohybe/cvičení ako aj rannej fyzickej aktivite starších pacientov sa koncentrácie digoxínu môžu znížiť až o 25%.

4. Pri hypertyreóze sa zvyšuje klírens digoxínu (zníženie sérových koncentrácií).

5. Pri súčasnom podávaní chinidínu je potrebné dávku digoxínu znížiť o 50%, podobne pri podávaní amiodarónu, propafenónu.

6. Sérové koncentrácie zvyšujú ďalej blokátory kalciových kanálov (verapamil), spironolaktón (znižuje klírens digoxínu).

7. Pri súčasnej liečbe rifampicínom dochádza k zníženiu ustálených koncentrácií digoxínu o 50%.

9. ANTIDYSRYTMIKÁ

Antidysrytmiká patria k liečivám s úzkou terapeutickou šírkou. Vyznačujú sa podobnosťou v odpovedi pacienta na subterapeutickú a toxickú dávku. Často je potrebné určiť compliance pacienta. V súčasnosti sa najviac monitoruje chinidín.

9.1. Indikácie TDM chinidínu

a) v čase ustálených koncentrácií:

- > k určení adekvátneho dávkového režimu,
- > k určení vplyvu interagujúcich liečiv.

b) mimo ustáleného stavu

- > určenie rizika toxicity alebo non-compliance.

9.1.2. Čas odberov (tabuľka 7)

9.1.3. Optimálne sérové koncentrácie (tabuľka 8)

9.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Sérové koncentrácie chinidínu zvyšujú amiodarón, cimetidín, verapamil.

2. Sérové koncentrácie chinidínu znižujú fenobarbital, fenytoín, rifampicín.

3. Chinidín sa viaže na kyslý alfa₁ glykoproteín. V patologických podmienkach (infarkt myokardu, trauma, chirurgické zákroky, reumatoidná artritída, nádorové ochorenie, chorobná obezita) sa jeho koncentrácie zvyšujú.

4. Pri nefrotickom syndróme, estrogénovej liečbe sa koncentrácie chinidínu znižujú.

10. ANTIASMTATIKÁ

Teofylín sa vyznačuje veľkou variabilitou v metabolizme a má úzku terapeutickú šírku. Teofylín sa monitoruje pri intravenóznom aj perorálnom podávaní.

10.1. Indikácie TDM teofylínu:

- > zistenie pomeru efektivity a toxicity,
- > pri nedostatočnej účinnosti liečby,
- > chronicky liečení pacienti (kontrola compliance),
- > pri patofyziologických zmenách.

10.1.2. Čas odberov (tabuľka 9)

10.1.3. Optimálne sérové koncentrácie (tabuľka 10)

10.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Reziiduálna hladina teofylínu je vyššia večer ako ráno.
2. Nežiaduce účinky ako sú anorexia, nauzea, abdominálne ťažkosti, bolesti hlavy, úzkosť, sa môžu vyskytnúť pri koncentráciách od 15 mg/l. Koncentrácie nad 40 mg/l sprevádzajú kŕče.
3. U fajčiarov je zvýšený klírens teofylínu. U novorodencov a pacientov nad 60 rokov je klírens znížený. Nie-

Tabuľka 7

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER
ANTIDYSRYTMIKÁ	chinidín	2 dni	pred podaním dávky

Tabuľka 8

SKUPINA	LIEČIVO	OPTIMÁLNE ROZPÄTIE
ANTIDYSRYTMIKÁ	chinidín	2 - 5 mg/l

Tabuľka 9

SKUPINA	LIEČIVO	PACIENTI	USTÁLENÝ STAV	MOŽNOSTI ODBEROV
ANTIASMTATIKÁ	teofylín p.o.	dospelí deti nad 9 r. deti do 1 r.	2 - 3 dni 1 - 2 dni 1 - 5 dní	Pred podaním ďalšej dávky <i>vrcholové koncentrácie:</i> 2 hod. po podaní prípr. s rýchlym nástupom 4-8 hod. prípravky s pomalým uvoľňovaním
	teofylín i.v.	novorodenci	5 - 6 dní	Pred i.v. podaním overenie prítomnosti liečiva, 1 hod. po ukončení úvodnej dávky, 4-6 hod. od začiatku kontinuálnej infúzie, 1-4 hod. po výskyte toxických účinkov.

Tabuľka 10

SKUPINA	LIEČIVO	OPTIMÁLNE ROZPÄTIA
ANTIASMTATIKÁ	teofylín	8 - 20 mg/l 6 - 11 mg/l (novorodenci)

ktoré ochorenia (cor pulmonale chronicum, akútny pľúcny edém, cirhóza pečene) znižujú klírens teofylínu.

4. Sérové koncentrácie teofylínu významne zvyšujú (zníženie klírnsu): erytromycín, chinolóny, verapamil, amiodarón, cimetidín, pentoxifylín, tiklopidín, interferón alfa. Dávku teofylínu je potrebné znížiť a pravidelne monitorovať hladiny.

5. Sérové koncentrácie teofylínu znižuje karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fenytoín.

11. ANTIEPILEPTIKÁ

Antiepileptiká sa vyznačujú významnou liekovou variabilitou. Vzťah medzi sérovou koncentráciou a terapeutickým efektom sa preukázal pre mnohé liečivá tejto skupiny. Určenie koncentrácie liečiva potvrdzuje, či pacient dosiahol optimálnu koncentráciu a pomáha v určení dávkového režimu. Má význam aj v určení compliance.

11.1. Indikácie TDM antiepileptík

a) v čase ustálených koncentrácií:

- na začiatku liečby,
- potvrdenie pri zmene dávkového režimu,
- po pridaní interagujúcich liečiv,
- po zmene pečenej, srdcovjch a gastrointestinálnych funkcií.

b) mimo času ustálených koncentrácií:

- 6 hodín po opakovaní záchvatu,
- v prípade nevysvetliteľných zmien vo frekvencii záchvatov,
- v prípade rizika toxicity spôsobenej dávkou,
- pri predpoklade non-compliance.

11.1.2. Čas odberov (tabuľka 11)

Tabuľka 11

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER
ANTIEPILEPTIKÁ	etosuximid	5 - 15 dní	pred podaním dávky
	fenobarbital	10 - 25 dní (dospelí)	
		8 - 20 dní (deti)	
	fenytoín	4 - 24 dní	
	karbamazepín	2 - 6 dní	
	primidón	2 - 4 dni	
	kys.valproová	2 - 4 dni	

Tabuľka 12

SKUPINA	LIEČIVO	OPTIMÁLNE ROZPÄTIA
ANTIEPILEPTIKÁ	etosuximid	40 - 100 mg/l
	fenobarbital	10 - 40 mg/l
	fenytoín	10 - 20 mg/l
	karbamazepín	4 - 11 mg/l
	primidón	5 - 15 mg/l
	kys.valproová	50 - 100 mg/l

Tabuľka 13

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER
TRICYKLICKÉ ANTIDEPRESÍVA	amitriptylín	3 - 8 dní	pred podaním dávky
	imipramín	2 - 5 dní	
	klomipramín	7 - 14 dní	

11.1.3. Optimálne sérové koncentrácie

(tabuľka 12)

11.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Fenytoín má nelineárnu farmakokinetiku (kinetika nultého poriadku).

2. Pri ranných koncentráciách karbamazepínu nad 7 mg/l sa môže vyskytovať u niektorých pacientov sprievodný nežiaduci účinok diplopia. Pri súčasnej liečbe SSRI-prípravkom je nutné znížiť jeho dávku.

3. Pri liečbe primidónom sa odporúča stanoviť aj aktívny metabolit fenobarbital.

4. V niektorých situáciách (starší pacienti, gravidné ženy, novorodenci, urémia) je vhodnejšie monitorovať voľnú frakciu liečiv.

5. Pri kombináčnej liečbe antiepileptík vznikajú významné liekové interakcie (karbamazepín- induktor, kys. valproová- inhibitor).

12. TRICYKLICKÉ ANTIDEPRESÍVA

Sérové koncentrácie tricyklických antidepresív (TCA) sa monitorujú v staršom veku, u detí a dorastencov, u pacientov s významne odlišnými farmakokinetickými parametrami. Klomipramín má väčšiu terapeutickú šírku ako amitriptylín a imipramín.

12.1. Indikácie TDM tricyklických antidepresív

- zistenie compliance,
- overenie terapeutických koncentrácií,
- určenie rizika toxicity,
- určenie vplyvu liekových interakcií.

12.1.2. Čas odberov (tabuľka 13)

12.1.3. Optimálne sérové koncentrácie

(tabuľka 14)

12.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Začiatky závažnejšej toxicity TCA sa prejavia anticholinergnými a kardiovaskulárnymi účinkami, zvyčajne pri koncentráciách vyšších ako 500 µg/l, výnimočne pri nižších koncentráciách.

2. Koncentrácie TCA znižujú barbituráty, karbamazepín.

3. Koncentrácie TCA zvyšujú cimetidín, haloperidol, fenotiazíny.

4. Fajčenie a acidúria znižujú, vek a alkalinúria zvyšujú sérové koncentrácie TCA.

13. IMUNOSUPRESÍVA

Frekvencia monitorovania sérových koncentrácií cyklosporínu A (CY A) alebo tacrolimu závisí od klinického stavu pacienta, obdobia od transplantácie, súčasnej liečby, typu transplantácie. Počas imunosupresívnej liečby sa vyžaduje pravidelne monitorovať sérový kreatinín, pečenej funkcie, sérovú glukózu.

13.1. Indikácie TDM imunosupresív

- transplantačné obdobie: každých 24 - 48 hodín,
- po transplantácii 3 až 6 mesiacov: 2 - 3 × týždenne so znižujúcou frekvenciou,
- u stabilizovaných pacientov po transplantácii v pravidelných časových intervaloch.
- kontrola dlhodobej imunosupresívnej liečby (nefrotický syndróm a pod.).

13.1.2. Čas odberov

(tabuľka 15)

13.1.3. Optimálne sérové koncentrácie

(tabuľka 16)

13.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. Koncentrácia CY A večer pred podaním dávky je nižšia ako ráno pred podaním dávky.

2. Pri imunosupresívnej liečbe (napr. nefrotický syndróm) sa odporúča udržiavať koncentrácie CY A v rozpätí od 100 - 200 µg/l .

3. Makrolidy, steroidy, blokátory kalciových kanálov, antifungálne látky, ciprofloxacín, nesteroidné antiflogistiká, amfotericín B, aminoglykozidy, trimetoprim, ACE-inhibítory, grapefruitový džús zvýšením koncentrácií alebo farmakologickým účinkom potencujú nefrotoxickú CY A.

4. Koncentráciu CY A znižujú fenobarbital, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, omeprazol.

Upozornenie: Séra pre stanovenie hladín cyklosporí-

Tabuľka 17

SKUPINA	LIEČIVO	USTÁLENÝ STAV	ODBER
CYTOSTATIKÁ	metotrexát	12 - 24 hodín	pred podaním dávky, 24 hodín, 48 hodín a 72 hodín po podaní dávky a ďalej do úplného vylúčenia z plazmy

14.1.2. Čas odberov (tabuľka 17)

14.1.3. Optimálne sérové koncentrácie

Optimálnou terapeutickou koncentráciou metotrexátu v plazme pri chemoterapii napr. osteosarkómu je dosiahnutie plazmatickej koncentrácie 1000 $\mu\text{mol/l}$ po skončení infúzie vysokodávkového metotrexátu.

14.1.4. Poznámky k interpretácii výsledkov

1. TDM metotrexátu je zamerané i na vytypovanie rýchlych a pomalých vylučovačov MTX, čo slúži pre určenie dávky MTX v následných liečebných cykloch.

2. Minimálna cytotoxická koncentrácia je 0,01 $\mu\text{mol/l}$. Vyššia dávka leukovorínu je potrebná, ak sú sérové koncentrácie po 24 hod. $\geq 5 \mu\text{mol/l}$, po 48 hod. $\geq 0,5 \mu\text{mol/l}$ a po 72 hod. $\geq 0,05 \mu\text{mol/l}$.

LITERATÚRA:

1. Desoky, E.E.- Klotz, U.: *Value, Limitation and Clinical Impact of Therapeutic Drug Monitoring in Adults*. *Drug Invest.*, 6, 1993, s. 127-136.
2. Evans, W.E.- Oellrich, M.- Holty, D.W.-Stewart, C.F.-Amstrong, V.W.: *Therapeutic drug monitoring. Clinical guide. 2 ed.* Wiesbaden, Germany. ABBOTT Laboratory, Diagnostic Division, 1994, 160s.
3. Ferenčík, M.: *Imunochémia. 2.ed.* Bratislava, Alfa, 1989, s.416-451.
4. Gauthier, B.-Trachtman, H.: *Pharmacological Treatment of Nephrotic syndrome. Drugs of Today*, 35, 1999, s. 13-26.
5. Gentry, Ch.A.- Rodvold, K.A.: *How Important Is Therapeutic Drug Monitoring in the Prediction and Avoidance of Adverse Reactions ? Drug Safety*, 12, 1995, s. 359-363.
6. Holford, N.G.H.- Tett, S.: *Therapeutic Drug Monitoring: The Strategy of Target Concentration Intervention. In: Avery_s Drug Treatment. Eds. Speight, T.M.-Holford, N.G.H.: 4 ed. Auckland, Adis International Limited, 1997, s.226-259.*
7. Katzung, B.G. et al.: *Základní & klinická farmakologie. Jihočany. Nakladatelství a vydavatelství H&H, 1994, s.962-970.*
8. Královičová, K.- Špánik, S.- Haľko, J. et al.: *Do Vancomycin Serum Levels Predict Failures of Vancomycin Therapy or Nephrotoxicity in Cancer Patients ? Jour.Chemoth.*, 9, 1997, s. 420-426.
9. Kriška, M.- Krčméry, V.Jr.: *Antimikrobiálne látky. In: Kriška, M. a kol.: Riziko liekov v medicínskej praxi. 1.ed. Bratislava, SAP, 2000, s. 246-267.*
10. Magulová, L.: *Monitorovanie rizík kardiotorickej liečby v staršom veku. Dizertačná práca. Bratislava, marec 1999, 128 s.*
11. Magulová, L.- Sirotiaková, J.- Göbóová, M.- Kriška, M.: *Terapeutické monitorovanie hladín liečiv. Farm Obz.*, 67, 1998, s. 141-145.
12. Quinn, D.I.- Day, R.O.: *Drug Interactions of Clinical Importance. Drug Safety*, 12, 1995, s. 393-452.
13. Riečanský, I.: *Srdcové zlyhanie. In: Štandardné terapeutické postupy. Eds. Dzúrik, R.- Trnovec, T. et al.: 1.ed. Martin, Osveta, 1997, s.89-110.*
14. Ried, L.D.- Horn, J.R.-McKenna, D.A.: *Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. Ther Drug Monit.*, 12, 1990, s. 72-78.
15. Rodvold, K.A.- Everett, J.A.- Pryka, R.A.-Kraus, D.M.: *Pharmacokinetics and Administration Regimens of Vancomycin in Neonates, Infants and Children, Clin.Pharmacokinet.*, 33, 1997, s. 32-51.
16. Solecká, K., Vranovský, K.: *Princípy měření. Imunodiagnostické metody. Medicínske novinky. Abbott Laboratories s r.o. Diagnostická divízia Praha, Březen-Duben 2000, 17s.*
17. Warner, A.-Annesley, T.: *Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring Services.1.ed. Franklin, USA, Durik Advertising, Inc, 1999, 95s.*
18. Trupl, J.: *Mikrobiálne ochorenia kardiovaskulárneho systému a krvi. In: Štandardné diagnostické postupy. Eds. Trnovec, T.-Dzúrik, R.: 1.ed., Martin, Osveta, 1998, s.412-423.*
19. Walker, R.-Edwards, C.: *Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2.ed. Edinburgh, UK, ChurchillLivingstone, 1999, s. 3-20.*
20. Woeltje, K.F.- Ritchie, D.J.: *Antimicrobials. In: Washington Manual of Medical Therapeutics. Eds. Carey, Ch.F.-Lee, H.H.-Woeltje, K.F.: 29.ed., Philadelphia, USA, Lippincott Williams&Wilkins, 1998, s.244-251.*

Autor : PharmDr. Lívia Magulová, PhD., Klinika klinickej farmakológie NsP Nitra a FZaSP Trnavskej univerzity, Špitálska 6, PP 41.C, 950 01 Nitra

Recenzenti: MUDr. RNDr. Jozef Haľko, NOÚ, Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc., SPAM, Bratislava
Prof. MUDr. Gustav Kováč, CSc., FNsP ak. L. Déreza, Bratislava
Prof. MUDr. Rastislav Dzúrik, DrSc, UPKM, Bratislava
Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc, LFUK, Bratislava
MUDr. Ján Kochan, VŠZP, Bratislava
MUDr. Rudolf Štefanovič, CSc., MZSR, Bratislava

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Haľko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová - **tajomník**, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky **SPAM**, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**
e-mail: magatova@upkm.sk
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax: 07/5477 6683