

REKOMENDACJE

Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych



Oznaczanie stężenia wybranych leków we krwi w medycznych laboratoriach diagnostycznych dla potrzeb terapii monitorowanej

Opracowane przez
Komisję ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej



WARSZAWA 2025

Oznaczanie stężenia wybranych leków we krwi w medycznych laboratoriach diagnostycznych dla potrzeb terapii monitorowanej

Rekomendacje

Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Opracowane przez

Komisję ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

Pod patronatem:

Krajowego Konsultanta ds. Toksykologii Klinicznej – dr Marka Wiśniewskiego

Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych

Prezes Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych - dr Moniki Pintal – Ślimak

Autorzy:

^{1, 2}Ewa Gomółka – Przewodnicząca Komisji ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

^{3, 4}Karina Sommerfeld – Klatta – sekretarz Komisji ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

⁵Agnieszka Czajkowska – członek Komisji ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

⁶Anna Meyer – Stachowska – członek Komisji ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

^{1, 2}Beata Szkolnicka – członek Komisji ds. diagnostyki toksykologicznej i terapii monitorowanej

⁷Kamila Parszeniew – diagnosta laboratoryjny

⁷Anna Wysoczańska – diagnosta laboratoryjny

⁸Sylwia Kozłowska – diagnosta laboratoryjny

⁷Mateusz KroczeK – diagnosta laboratoryjny

¹ Pracownia Toksykologii, Zakład Diagnostyki, Szpital Uniwersytecki, Kraków

² Pracownia Informacji Toksykologicznej i Analiz Laboratoryjnych, Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

³ Pracownia Toksykologii, Medyczne Laboratorium Diagnostyczne, Diagnostyka SA, Szpital Miejski im. F. Raszei, Poznań

⁴ Katedra i Zakład Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, Poznań

⁵ Pracownia Terapii Monitorowanej, Farmakokinetyki Klinicznej i Toksykologii, Zakład Biochemii Klinicznej, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

⁶ Pracownia Toksykologii, Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera, Toruń

⁷ Pracownia Toksykologii, Synevo, Wrocław

⁸ Laboratorium Analityczne, Pracownia Monitorowania Leków, KSS im. Jana Pawła II, Kraków

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	4
1.1. Podstawy prawne.....	6
2. Ogólne zasady prowadzenia terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi.....	6
2.1. Faza przedanalityczna.....	6
2.2. Faza analityczna	11
2.2.1. Metody immunochemiczne	12
2.2.2. Metody chromatograficzne.....	12
2.3. Faza postanalityczna.....	13
3. Monitorowanie leków	14
3.1. Leki immunosupresyjne	14
3.1.1. Cyklosporyna	14
3.1.2. Ewerolimus	14
3.1.3. Sirolimus	15
3.1.4. Takrolimus	16
3.1.5. Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu, mykofenolan sodu).....	17
3.2. Leki cytostatyczne.....	18
3.2.1. Metotreksat.....	18
3.2.2. Mitotan	19
3.3. Leki nasercowe.....	19
3.3.1. Digoksyne	19
3.4. Leki przeciwpadaczkowe	20
3.4.1. Fenobarbital.....	20
3.4.2. Fenytoina.....	21
3.4.3. Karbamazepina.....	22
3.4.4. Kwas walproinowy.....	23
3.4.5. Lamotrygina	24
3.4.6. Lewetiracetam	25
3.4.7. Okskarbazepina	26
3.4.8. Topiramat	27
3.5. Antybiotyki	28
3.5.1. Amikacyna	28
3.5.2. Gentamycyna.....	28
3.5.3. Tobramycyna.....	30
3.5.4. Wankomycyna.....	31
3.6. Inne leki.....	31

3.6.1. Teofilina	31
3.6.2. Lit	32
4. Kontrola jakości w badaniach stężenia leków we krwi	33
4.1. Kontrola wewnętrzna	33
4.2. Kontrola zewnętrzna (międzylaboratoryjna)	34
5. Postępowanie z materiałem biologicznym i dokumentacją medyczną po wykonaniu badań diagnostycznych	35
5.1. Postępowanie z materiałem biologicznym	35
5.2. Przechowywanie dokumentacji medycznej	35
6. Tabele	36
7. Słownik skrótów i pojęć	43
8. Piśmiennictwo	45

1. Wprowadzenie

Terapia monitorowana stężeniem leku we krwi (TDM – *Therapeutic Drug Monitoring*) stanowi jeden z elementów medycyny spersonalizowanej, która uwzględnia indywidualne cechy pacjentów przy doborze rodzaju leku oraz jego dawki. W oparciu o pomiar stężenia leku we krwi, zasady farmakokinetyki i kryteria farmakodynamiczne możliwe jest poprawne ustalenie dawkowania leku oraz weryfikacja dawki w trakcie terapii (dawkowanie celowane)[1].

Celem TDM jest poprawa skuteczności leczenia i zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta, który musi przyjmować wysokie dawki potencjalnie toksycznych leków. Alternatywą dla TDM jest ustalenie dawkowania leku w oparciu o metodę prób i błędów (dawkowanie empiryczne), która nie gwarantuje leczenia pacjenta. Stosowanie TDM przekłada się na większe prawdopodobieństwo sukcesu terapeutycznego i minimalizację porażki terapeutycznej wynikającej z efektów niedodawkowania lub przedawkowania leku. Optymalizacja leczenia z zastosowaniem TDM przynosi wymierne korzyści dla całego systemu opieki zdrowotnej [1].

W medycznych laboratoriach diagnostycznych (MLD) istnieje możliwość oznaczania poziomu wybranych leków we krwi. Zgodnie z zasadami TDM wskazaniami do badania stężenia leku we krwi są:

- pozytywna korelacja pomiędzy stężeniem leku we krwi i efektem farmakologicznym,
- wyznaczone zakresy stężeń terapeutycznych i toksycznych,
- konieczność długotrwałego stosowania leku o silnym działaniu,
- wąski indeks terapeutyczny leku, czyli mała rozpiętość pomiędzy zakresem stężeń terapeutycznych i toksycznych (ryzyko przedawkowania),
- złożona farmakokinetyka leku, farmakokinetyka nieliniowa, zróżnicowana indywidualnie, (międzyosobnicze różnice w stężeniach leku we krwi po przyjęciu tej samej dawki),
- liczne interakcje w fazie farmakokinetycznej z innymi przyjmowanymi lekami,

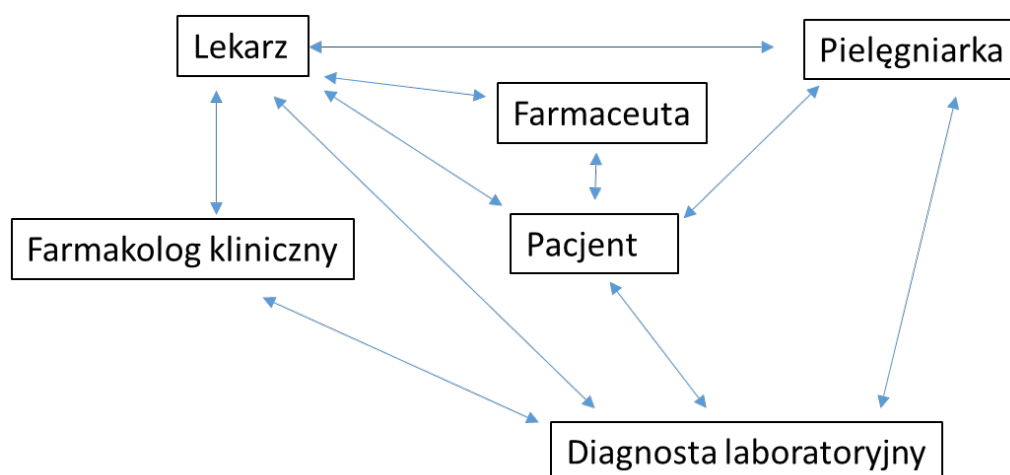
- brak prostej metody oceny skuteczności działania leku na podstawie innych parametrów (np. pomiar ciśnienia w terapii lekami obniżającymi ciśnienie krwi lub pomiar glukozy u diabetyków),
- ciężki stan kliniczny pacjenta.

Zgodnie z powyższymi wskazaniem polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych (np. Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Dializy i Transplantologii (*European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association*, ERA/EDTA), Międzynarodowe Towarzystwo Terapii Monitorowanej i Toksykologii Klinicznej (*International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*, IATDMCT) monitoruje się leki immunosupresyjne, przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwpadaczkowe, antyarytmiczne, antybiotyki, przeciwpsychotyczne i inne.

Dzięki badaniu stężenia leku we krwi w TDM możliwe są:

- ustalenie optymalnej podtrzymującej dawki leku,
- kontrola w czasie terapii przewlekłej,
- kontrola po zmianie dawki lub sposobu dawkowania,
- kontrola po zmianie preparatu (leki generyczne),
- ocena interakcji farmakokinetycznych w politerapii,
- ocena przyczyny wystąpienia objawów niepożądanych (przedawkowanie),
- ocena braku skuteczności terapii/ocena adherencji (niedodawkowanie).

W TDM niezbędna jest współpraca personelu medycznego (lekarz, pielęgniarka, diagnosta laboratoryjny, farmaceuta, farmakolog kliniczny) z pacjentem (Ryc. 1). Szczególnie dotyczy to pacjentów ambulatoryjnych, kiedy warunkiem sukcesu terapeutycznego jest adherencja, czyli stosowanie się do zaleceń lekarza (ang. *adherence, compliance*).



Rycina 1. Zależności współpracy personelu medycznego i pacjenta w TDM.

Rekomendacje dotyczące TDM opisują zadania i odpowiedzialność diagnosty laboratoryjnego w zakresie:

- fazy przedanalizycznej (przygotowanie pacjenta do badania, pobranie, przechowywanie i transport prób krwi do MLD),
- fazy analizycznej (wybór metody analizycznej, walidacja metody, prowadzenie wewnętrznej oraz międzylaboratoryjnej kontroli jakości),
- fazy postanalizycznej (interpretacja wyniku, zatwierdzenie i autoryzacja raportu z wyników, postępowanie z próbkami i dokumentacją medyczną).

1.1. Podstawy prawne

Nie ma aktów prawnych, które regulowałyby zasady prowadzenia TDM. Podstawy teoretyczne zostały określone w oparciu o wiedzę naukową w dziedzinie medycyny, farmacji, farmakologii klinicznej i medycyny laboratoryjnej. Zasady stosowania TDM zostały opisane w piśmiennictwie oraz są uznane przez krajowe i międzynarodowe towarzystwa naukowe, np. IATDMCT, ERA/EDTA, PTT [1, 2, 21, 23, 24, 27, 33, 40]. Ogólne zasady i warunki wykonania czynności medycyny laboratoryjnej oraz standardy jakości w zakresie fazy przedanalizycznej, analizycznej i postanalizycznej określa Ustawa o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022 roku oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 roku w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych [30, 36]. Zasady postępowania z dokumentacją medyczną określają Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania [31, 38]. Tytuły ustaw i rozporządzeń pobrano ze Strony Internetowego Systemu Aktów Prawnych (ISAP) prowadzonego przez kancelarię Sejmu RP (<http://isap.sejm.gov.pl/>).

2.Ogólne zasady prowadzenia terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi

2.1. Faza przedanalizyczna

W fazie przedanalizycznej oznaczania leków we krwi dla potrzeb TDM istotne są:

- pobranie krwi w odpowiednim czasie (względem czasu podania dawki leku),
- pobranie krwi do właściwej probówki (zawierającej odpowiedni antykoagulant lub niezawierającej żadnych dodatków),
- przechowywanie i transport materiału do MLD w określonych warunkach.

Monitorowanie stężenia leku we krwi dla potrzeb TDM powinno się prowadzić:

- po osiągnięciu stanu stacjonarnego leku (SS), który wynosi ok. 4-5 biologicznych okresów półtrwania ($T_{1/2}$) od rozpoczęcia leczenia lub zmiany schematu dawkowania leku,
- po zakończeniu wchłaniania oraz dystrybucji leku do tkanek,

- przed przyjęciem leku, gdy monitoruje się $C_{\min}$ (C_0) lub w innym czasie zależnym od schematu dawkowania leku oraz drogi jego podania.

Najczęściej oznacza się C_0 w próbie krwi pobranej przed podaniem kolejnej dawki leku. Jeżeli zachodzi taka potrzeba schemat pobrania prób może być poszerzony w celu pomiaru stężenia np. 2 h od podania leku (C_2) lub oceny profilu farmakokinetycznego wraz z wyliczeniem parametru AUC i innych parametrów farmakokinetycznych (szereg pobrań w różnych odstępach czasu). Próbę krwi do oceny poziomu maksymalnego ($C_{\max}$) np. w przypadku wlewu dożylnego należy pobrać 30 minut po jego zakończeniu. Krew należy pobrać z miejsca odległego od miejsca podania leku, np. z żyły drugiej ręki.

Istotnym faktem w przypadku stosowania leków, m.in. antybiotyków aminoglikozydowych jest znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, jak uszkodzenie słuchu lub działanie nefrotoksyczne. Czynniki, które sprzyjają wystąpieniu lub nasileniu działań niepożądanych są stosowane duże dawki leku, częste ich podawanie, zaburzenia elektrolitowe czy wiek pacjenta. Częstym rozwiązaniem jest stosowanie dużej dawki leku raz na dobę lub innego dłuższego interwału czasowego zależnego od parametrów eliminacyjnych pacjenta, co zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych przy zachowaniu skuteczności leku. Warunkiem tak prowadzonej terapii jest stosowanie takiej dawki, aby stężenie maksymalne było możliwie wysokie, a minimalne możliwie najniższe. W przypadku monitorowania antybiotyków zalecana jest konsultacja z farmaceutą klinicznym w kwestii wykorzystania uzyskanych wyników np. stężeń maksymalnych w przypadku wankomycyny, które służą do obliczenia AUC, a następnie określenia współczynnika farmakokinetyczno-farmakodynamicznego AUC/MIC (iloraz stężenia maksymalnego antybiotyku we krwi do minimalnego stężenia hamującego). Dobierane są w ten sposób modele farmakokinetyczno-farmakodynamiczne, które najlepiej charakteryzują tę grupę leków w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [9,10,13].

Przy podejrzeniu przedawkowania lub zatrucia lekiem krew należy pobrać niezwłocznie a interpretacja wyniku jest odmienna, zależna od wywiadu i stanu klinicznego pacjenta.

MLD jest odpowiedzialne za przygotowanie procedur dotyczących sposobu zlecania badań oraz pobierania, transportu i przechowywania prób krwi, zgodnie z Ustawą o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022 [36]. Jednostki zlecające powinny być pisemnie poinformowane o warunkach i wymogach dotyczących ww. zagadnień. Personel medyczny odpowiedzialny za fazę przedanalityczną oraz osoby odpowiedzialne za przechowywanie i transport materiału powinny być zapoznane z procedurami przeszkolone, a fakt zapoznania oraz szkolenia powinien zostać udokumentowany. Informacje dotyczące fazy przedanalitycznej w TDM zostały podane w Tabeli I.

Probówka po pobraniu krwi powinna być szczelnie zamknięta, podpisana imieniem, nazwiskiem i PESEL-em pacjenta lub oznaczona w inny sposób pozwalający jednoznacznie zidentyfikować pacjenta (np. poprzez odpowiednie okodowanie). Probówka powinna pozostać zamknięta do momentu dostarczenia do laboratorium. W razie potrzeby należy zwrócić uwagę na konieczność zabezpieczenia próbki przed dostępem światła (np. w oznaczaniu metotreksatu).

Nie należy stosować próbek inaktywowanych termicznie, próbek surowicy i osocza z silną lipemią lub hemolizą >500 mg/dl, próbek z widocznym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym. Nie należy stosować próbek spulowanych. Próby nie mogą zawierać pęcherzyków powietrza. Probówki, końcówki i innych sprzęt laboratoryjny stosowany do pobierania i przygotowania materiału biologicznego muszą być jednorazowe.

Z materiałem biologicznym do laboratorium należy dostarczyć skierowanie lub dokonać zlecenia drogą elektroniczną zgodnie z wewnętrznymi zasadami obowiązującymi w danej jednostce. Skierowanie na wykonanie oznaczeń powinno spełniać wymogi podane w Ustawie o medycynie laboratoryjnej [36].

Szczególną uwagę należy zwrócić na kompletność informacji umieszczonych na zleceniu, tj.:

- dane pacjenta (imię, nazwisko, wiek, płeć, PESEL),
- dane zleceniodawcy (nazwa szpitala, oddziału, poradni itp.),
- podpis i pieczęć lekarza zlecającego,
- podpis osoby pobierającej krew,
- data i godzina podania ostatniej dawki leku,
- data i godzina pobrania materiału,
- data i godzina dostarczenia materiału do laboratorium.

Obowiązkowe jest podanie informacji, które są niezbędne do pełnej interpretacji wyniku badania:

- tryb badania
 - rutynowy (planowy)
 - cito (pilny)
- dane dotyczące celu badania
 - kontrola terapii
 - objawy niepożądane
 - brak skuteczności terapii
 - inne
- dane dotyczące leczenia
 - nazwa leku / nazwa preparatu
 - dawka (okres i schemat podawania leku)
 - inne równocześnie stosowane leki (interakcje)
- dane dotyczące pacjenta
 - waga/wzrost
 - wydolność wątroby/nerek
 - podanie informacji o ciąży
- dane odbiorcy wyniku/zleceniodawcy

- email, numer telefonu

Zleceniodawca jest zobowiązany wypełnić formularz dawkowania, podając w nim informacje dotyczące m.in. postaci leku, dawki, częstotliwości, czasu pobrania krwi, czasu podania ostatniej dawki leku, innych zażywanych leków (według poniższego wzoru).

DATA WYSTAWIENIA SKIEROWANIA																													
NAZWISKO																													
IMIĘ																													
PESEL																													

KONTROLA TERAPII	OBJAWY NIEPOŻĄDANE	BRAK SKUTECZNOŚCI TERAPII	INNE
------------------	-----------------------	---------------------------------	------

DANE KONTAKTOWE (E-MAIL, NUMER TELEFONU, FAX)

INNE ZAŻYWANE LEKI.....

Stosowanie TDM jest szczególnie zalecane w grupach pacjentów w tzw. populacjach wrażliwych:

- niemowlęta i małe dzieci,
- kobiety ciężarne,
- osoby starsze,
- pacjenci z niewydolnością narządową (niewydolność nerek, wątroby),
- pacjenci stosujący inne leki (interakcje lekowe w politerapii, w tym polifarmakoterapia),
- pacjenci, u których czynniki genetyczne wpływają na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację leków (LADME).

Informacje dotyczące przechowywania i transportu materiału do badań dla potrzeb oznaczania leków w TDM zebrane zostały w Tabeli I.

Dodatkowo należy uwzględnić następujące zasady postępowania:

- próby pełnej krwi z antykoagulantem przechowuje się i transportuje bez wirowania,
- próby osocza oraz surowicy przechowuje się i transportuje po zwirowaniu i oddzieleniu od krwinek, fibryny i innych cząstek stałych oraz zanieczyszczeń lipemicznych (separacja grawitacyjna nie jest wystarczająca),
- próby krwi transportuje się w pojemnikach przeznaczonych do transportu materiału biologicznego w temp. 2–8 °C lub w przypadku mrożenia prób - w suchym lodzie,
- próby zamrożone przed wykonaniem pomiaru muszą być całkowicie rozmrożone i wymieszane na mieszadle typu Vortex lub ręcznie przez kilkukrotne odwrócenie probówki do uzyskania jednorodnej próbki. Niedokładne wymieszanie może być przyczyną niespójnych wyników, zaleca się również wirowanie prób surowicy i osocza po rozmrożeniu,
- przy stwierdzeniu nieodpowiednich warunków transportu materiału (niewłaściwa temperatura, uszkodzona, niezamknięta probówka, itp.) należy ten fakt odnotować i poinformować zleceniodawcę o stwierdzonych niezgodnościach oraz możliwości uzyskania niewiarygodnych wyników. Zgodnie z obowiązującymi przepisami diagnosta laboratoryjny może zakwalifikować materiał jako niezdatny do badania i odmówić wykonania oznaczenia. Podjęcie takiej decyzji powinno być odnotowane w dokumentacji prowadzonej przez laboratorium (księga niezgodności) o czym należy również poinformować zleceniodawcę badania.

2.2. Faza analityczna

Oznaczenia leków we krwi dla potrzeb TDM muszą być wykonywane metodami gwarantującymi uzyskanie wiarygodnych wyników w optymalnym czasie (TAT). Parametry walidacyjne stosowanych metod, które muszą być wyznaczone lub udokumentowane przez producentów reagentów to granica detekcji (LOD), granica oznaczalności (LOQ), zakres pomiarowy, czułość metody, współczynniki określające dokładność, precyzję, powtarzalność i odtwarzalność oraz dopuszczalny błąd pomiaru. Przydatność metody do oznaczania leków dla potrzeb TDM określają też specyficzność i selektywność metody. Należy sprawdzić

potencjalne interferencje składników endogennych oraz egzogennych, np. wpływ stosowanych leków, suplementów i składników diety. Najczęściej oznacza się całkowite stężenie leku we krwi, surowicy lub osoczu (suma frakcji wolnej i związanej z białkami lub erytrocytami). W uzasadnionych przypadkach stosuje się oznaczenie tylko frakcji wolnej leku (np. przy monitorowaniu stężenia fenytoiny). Frakcja wolna leku jest oznaczana tylko w specjalistycznych MLD, które zajmują się oznaczaniem leków dla potrzeb TDM. W przypadku oznaczania frakcji wolnej interpretacja wyników jest odmienna, zakresy terapeutyczne dla frakcji wolnej są niższe niż w przypadku stężenia całkowitego leku.

W MLD stosowane są najczęściej dwa rodzaje metod wykorzystywanych do TDM: immunochemiczne (ICh) oraz chromatograficzne.

2.2.1. Metody immunochemiczne

Ogólną zasadą metod immunochemicznych (ICh) jest reakcja antygenu (analitu, oznaczanego leku) ze swoistym przeciwciałem, w wyniku czego powstaje kompleks antygen-przeciwciało. Analiza jest dokonywana poprzez zmierzenie znakowanej aktywności (np. pomiar absorpcji, fluorescencji itp.) we frakcji związanej lub wolnej. W oznaczeniach leków dla potrzeb TDM stosowane są metody kompetycyjne i niekompetycyjne. Stosuje się łatwe do automatyzacji metody homogenne (np. EMIT, CLIA, ECLIA, KIMS) oraz metody heterogenne (np. ELISA). Krzywa kalibracyjna odzwierciedla zależność zmiany zmierzonego sygnału od stężenia nieoznakowanego analitu (leku) w próbce. Szczegółowe opisy dostępnych metod ICh można znaleźć w piśmiennictwie [17, 21, 33].

Dla wybranej metody laboratorium przyjmuje określone zakresy stężeń terapeutycznych do interpretacji. Nie zaleca się stosowania różnych metod oraz porównywania wyników uzyskanych różnymi metodami ze względu m.in. na różnice w reakcjach krzyżowych. Przy wyborze metody ICh należy zwrócić uwagę na czynniki, które mogą wpływać na wynik np. interferencje metabolitów oznaczanego leku, interferencje innych leków przyjmowanych przez pacjenta, interferencje składników suplementów i diety, wpływ czynników endogennych (np. dopuszczalny poziom hemolizy i bilirubinemii), wpływ DLIS - substancji immunoreaktywnych podobnych do digoksyny i in. Źródłem informacji o możliwych interferencjach są ulotki dostarczone przez producentów reagentów oraz piśmiennictwo [6, 20, 34, 39].

2.2.2. Metody chromatograficzne

Metody chromatograficzne zasadniczo różnią się od metod ICh pod względem procedury analitycznej, przygotowania badanych prób, stosowanych technik pomiarowych oraz interpretacji wyników. Ponadto przebiegają kilkietapowo. Pierwszy etap obejmuje wstępne przygotowanie materiału biologicznego, które powinno uwzględniać rodzaj oznaczanych analitów (leków), stosowanej techniki rozdzielania chromatograficznego i detekcji. Najczęściej stosowane rodzaje wstępnego przygotowania prób przed analizą chromatograficzną to: buforowanie, odbiałczenie (deproteinizacja), hydroliza enzymatyczna i upochodnienie (derywatyzacja). Kolejnym etapem jest ekstrakcja, np. ciecz-ciecz (LLE), ekstrakcja do fazy stałej (SPE), mikroekstrakcja przez pakowany sorbent (MEPS) i in. [5].

Ostatnim etapem jest analiza chromatograficzna ekstraktów. Zaleca się odparowanie eluentu i rozpuszczenie suchej pozostałości po ekstrakcji w rozpuszczalniku odpowiednim do danej techniki chromatograficznej. W oznaczaniu leków i ich metabolitów dla potrzeb TDM znalazły zastosowanie: wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), ultrawysokosprawna chromatografia cieczowa (UHPLC) oraz chromatografia gazowa (GC) z różnymi systemami detekcji. W chromatografii cieczowej można stosować detekcję spektrofotometryczną z odczytem absorbancji w zakresie nadfioletu (UV), detekcję z matrycą fotodiodową (DAD) lub detekcję fluorescencyjną. Często wykorzystuje się techniki chromatografii cieczowej oraz gazowej sprzężone ze spektrometrią mas (LC-MS, GC-MS) oraz tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS, GC-MS/MS). Techniki chromatograficzne cechuje duża selektywność, czyli możliwość rozdzielenia i równoczesnego oznaczenia kilku leków oraz leku i jego metabolitów w jednym cyklu analitycznym. Zmierzone metodą chromatograficzną stężenia leku macierzystego we krwi mogą być niższe od pomiarów metodami ICh, które odzwierciedlają sumę stężenia leku, jego metabolitów i pochodnych [21, 22, 35].

2.3. Faza postanalityczna

Akceptacja, zatwierdzenie i autoryzacja wyniku oznaczenia leków we krwi mogą być wykonane tylko przez osobę do tego uprawnioną zgodnie z Ustawą o medycynie laboratoryjnej [36]. W Tabeli II podano najczęściej stosowane zakresy stężeń terapeutycznych dla wybranych leków. W praktyce możliwe są modyfikacje podanych zakresów terapeutycznych, które uwzględniają informacje o stosowanej w MLD metodzie analitycznej oraz dane dotyczące pacjenta np. wiek, choroby współwystępujące oraz rodzaj leczenia (stosowanie innych leków) i inne. W przypadku leków immunosupresyjnych i cytostatycznych interpretacja jest zależna od rodzaju przeszczepu i rodzaju terapii (schematu dawkowania, czasu trwania leczenia, stosowanych leków). Zakresy terapeutyczne dla antybiotyków aminoglikozydowych mogą być różne w zależności od zaleceń pochodzących od towarzystw lekarskich i w zależności od indywidualnego rozpoznania. Lekarz oraz farmaceuta kliniczny otrzymują informację o tym, czy stosowana dawka leku jest skuteczna i bezpieczna. TDM umożliwia lekarzowi i farmaceucie klinicznemu modyfikację/optymalizację schematu dawkowania z wykorzystaniem odpowiednich narzędzi (programów obliczeniowych) uwzględniających farmakokinetkę leku oraz informacje o pacjencie.

Ze względu na dużą wagę wyników oznaczeń leków wskazane jest, aby diagnosta laboratoryjny wykonujący badania dla potrzeb TDM posiadał odpowiednie doświadczenie oraz świadomość odpowiedzialności prawnej za wydane wyniki.

Zalecane są dodatkowe kwalifikacje personelu MLD:

- specjalizacja z laboratoryjnej toksykologii medycznej,
- staż w MLD, gdzie wykonuje się oznaczenia leków dla potrzeb TDM, w którym dysponuje się metodami ICh i chromatograficznymi z różnymi rodzajami detekcji oraz zatrudnia co najmniej jednego specjalistę z zakresu laboratoryjnej toksykologii medycznej.

3. Monitorowanie leków

3.1. Leki immunosupresyjne

3.1.1. Cyklosporyna

ICD-9: T11

ZASTOSOWANIE LEKU: Cyklosporyna to lek immunosupresyjny stosowany w profilaktyce odrzucania oraz w leczeniu ostrego odrzucania u pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego oraz narządów unaczynionych, a także w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelit, reumatoidalnego zapalenia stawów, atopowego zapalenia skóry oraz zespołu nerczycowego. Jako inhibitor kalcyneuryny działa hamująco na limfocyty.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Dostępność biologiczna leku waha się w zakresie 20-50%. T_{max} po podaniu doustnym wynosi 1-2 h. Dystrybucja leku we krwi zależna jest od stężenia w surowicy, w ok. 34% związana jest z lipoproteinami, a 41-58% z krwinkami czerwonymi. Eliminacja zachodzi głównie z żółcią, $T_{1/2}$ waha się w zależności od czynników osobniczych w zakresie 10 do 27 h.

RODZAJ MATERIAŁU: krew pełna pobrana na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml krwi pełnej.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: zależne od sytuacji klinicznej pacjenta, interpretowane przez lekarza prowadzącego opiekę po przeszczepie narządu. Szczegółowe wytyczne dotyczące zakresów stężeń w zależności od przeszczepionego narządu, czasu od przeszczepu oraz prowadzonego schematu immunosupresji opracowane są przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >1500 ng/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_0 : przed kolejną dawką leku
i/lub
- C_2 : 2 godziny po podaniu dawki leku

3.1.2. Ewerolimus

ICD-9: T24

ZASTOSOWANIE LEKU: Ewerolimus jest pochodną sirolimusu, jego działanie polega na zahamowaniu szlaku mTOR, hamowaniu proliferacji komórek zależnych od czynników wzrostu, takich jak limfocyty T i

B, monocyty, fibroblasty oraz komórki mięśni gładkich. Wskazania do stosowania ewerolimus są podobne jak w przypadku sirolimus. Ewerolimus w porównaniu z sirolimusem ma większą biodostępność i krótszy okres półtrwania. Stosowany jest głównie w transplantologii jako lek immunosupresyjny w zapobieganiu odrzucania przeszczepów. Ewerolimus stosuje się w terapii skojarzonej z cyklosporyną w leczeniu łuszczycy. Ma on działanie uzupełniające do działania cyklosporyny. Wykorzystując synergistyczne działanie obu leków, można stosować mniejsze dawki, a co za tym idzie – zredukować toksyczność oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Po podaniu doustnym szybko się wchłania $T_{max} = 1,3 - 1,8$ h, a jego biodostępność wynosi 90%. Stan stacjonarny osiągany jest po 7 dniach od rozpoczęcia leczenia lub zmiany dawkowania [12]. Lek silnie wiąże się z krwinkami czerwonymi. Wiązanie z białkami wynosi 74 %. Metabolizm wątrobowy zależny jest od enzymów: glikoproteina P, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8. Wydalany jest głównie z żółcią [42].

RODZAJ MATERIAŁU: krew pełna pobrana na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml krwi pełnej.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ECLIA), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: zależne od sytuacji klinicznej pacjenta, interpretowane przez lekarza prowadzącego opiekę po przeszczepie narządu. Szczegółowe wytyczne dotyczące zakresów stężeń w zależności od przeszczepionego narządu, czasu od przeszczepu oraz prowadzonego schematu immunosupresji opracowane są przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (2021) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne [14]. Zakresy docelowych stężeń mieszczą się w zakresie 3 – 15 ng/ml [18].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: brak danych

- ze względu na silne wiązanie z erytrocytami i białkami osocza lek nie będzie podlegał dializie w znacznym stopniu.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM

- C_0 : przed kolejną dawką leku,
- nie mniej niż 7 dni od zmiany dawkowania.

3.1.3.Sirolimus

ICD-9: T54

ZASTOSOWANIE LEKU: Sirolimus to inhibitor kinazy mTOR stosowany w profilaktyce odrzucania przeszczepów narządów unaczynionych, w początkowym okresie w skojarzeniu z cyklosporyną oraz w leczeniu limfangioleiomiomatozy, stosowany jest także w onkologii oraz neurologii.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Podczas podań wielokrotnych T_{max} wynosi 2 h, a średnie stężenia zwiększają się 3-krotnie. Ustalenie średnich stężeń u pacjentów w stanie stacjonarnym ma miejsce po 5 do 7 dniach. Stosunek krew pełna - osocze wynosi 36:1, a lek silnie wiąże się z krwinkami czerwonymi. Wydalany jest głównie z żółcią.

RODZAJ MATERIAŁU: krew pełna pobrana na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml krwi pełnej.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: zależne od sytuacji klinicznej pacjenta, interpretowane przez lekarza prowadzącego opiekę po przeszczepie narządu. Szczegółowe wytyczne dotyczące zakresów stężeń w zależności od przeszczepionego narządu, czasu od przeszczepu oraz prowadzonego schematu immunosupresji opracowane są przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: brak danych.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM

- C_0 : przed kolejną dawką leku,
- kolejny pomiar stężenia wykonać nie szybciej niż 5 dni od zmiany dawkowania.

3.1.4. Takrolimus

ICD-9: T56

ZASTOSOWANIE LEKU: Takrolimus to podstawowy lek stosowany w schematach immunosupresji po przeszczepie narządów mięszowych lub w leczeniu ostrego odrzucania przeszczepu, a także stosowany miejscowo w atopowym zapaleniu skóry. Należy do grupy inhibitorów kalcyneuryny, działa hamująco na limfocyty. Jest to obecnie najczęściej stosowany lek immunosupresyjny.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność leku waha się w bardzo szerokim zakresie od 5-93% (średnio 20-25%, zmniejsza się przy podaniu z posiłkiem), a jego eliminacja zachodzi głównie z żółcią. Po podaniu doustnym T_{max} wynosi 1-3 h. Takrolimus silnie wiąże się z czerwonymi krwinkami (stosunek krew pełna - osocze wynosi 20:1), a także z białkami osocza (ok. 99%). Okres półtrwania jest zależny od przeszczepionego narządu i wynosi średnio 19, 12, 24 h odpowiednio dla biorców przeszczepu nerki, wątroby i serca. W przypadku populacji pediatrycznej $T_{1/2}$ wynosi 7,7 – 15,3 h po transplantacji wątroby oraz 3,4 – 25 h w przypadku przeszczepu nerki.

RODZAJ MATERIAŁU: krew pełna pobrana na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml krwi pełnej.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: zależne od sytuacji klinicznej pacjenta, interpretowane przez lekarza prowadzącego opiekę po przeszczepie narządu. Szczegółowe wytyczne dotyczące zakresów stężeń w zależności od przeszczepionego narządu, czasu od przeszczepu oraz prowadzonego schematu immunosupresji opracowane są przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (2021) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >30 ng/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_0 przed kolejną dawką leku,
- AUC.

3.1.5. Kwas mykofenolowy (mykofenolanmofetylu, mykofenolan sodu)

ICD-9: T60

ZASTOSOWANIE LEKU: Lek ma działanie cytostatyczne na limfocyty T i B, zapobiega ostremu odrzucaniu przeszczepów narządów, jest stosowany do leczenia schorzeń autoimmunologicznych. Kwas mykofenolowy stosuje się w skojarzeniu z cyklosporyną lub takrolimusem i kortykosteroidami.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Mykofenolanmofetylu wchłania się szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym, dostępność biologiczna wynosi 94%. Mykofenolanmofetylu metabolizuje w wątrobie całkowicie do czynnego metabolitu – kwasu mykofenolowego (MPA). Po 6-12 h dochodzi do wzrostu stężenia leku w osoczu na skutek krążenia wątrobowo-jelitowego. MPA łączy się z białkami osocza w 97%. Metabolizuje w wątrobie do nieaktywnego glukuronianu (MPAG). Biologiczny okres półtrwania mykofenolanumofetylu wynosi $T_{1/2} = 18$ h, a MPA $T_{1/2} = 12$ h. Wydala się z moczem w formie zmetabolizowanej (MPAG) w 93% oraz z kałem w 6%.

RODZAJ MATERIAŁU: osocze pobrane na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml osocza.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT, CEDIA), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: zależne jest od sytuacji klinicznej pacjenta, interpretowane przez lekarza prowadzącego opiekę po przeszczepie narządu. Szczegółowe wytyczne dotyczące zakresów stężeń w zależności od przeszczepionego narządu, czasu od przeszczepu oraz prowadzonego schematu immunosupresji opracowane są przez Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (2021) [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: brak danych.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_0 przed kolejną dawką leku,
- AUC

3.2. Leki cytostatyczne

3.2.1. Metotreksat

ICD-9: T41

ZASTOSOWANIE LEKU: Metotreksat to antymetabolit, pochodna kwasu foliowego zaburzająca proliferację komórek stosowana w leczeniu nowotworów (m. in. ostra białaczka limfoblastyczna, chłoniak nieziarniczy, kostniakomięsaki, wspomagająco w innych nowotworach) oraz opornej, uogólnionej postaci łuszczycy pospolitej i chorobach autoimmunologicznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów).

Oznaczenia stężenia metotreksatu dla potrzeb TDM jest prowadzone przy dożylnym podaniu leku.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Po podaniu dożylnym C_{max} osiąga po 0,5-1 h. Metotreksat wiąże się z białkami osocza w ok. 50%, przy czym wiązanie to jest odwracalne i lek łatwo przenika do komórek. Nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego w celu uzyskania odpowiedniego stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym konieczne jest dokanałowe podawanie metotreksatu. Eliminacja jest trójfazowa, wydalanie następuje głównie przez nerki. $T_{1/2}$ wynosi pomiędzy 3 a 10 h (małe dawki) oraz 8 do 15 h (duże dawki). Upośledzenie czynności nerek zwiększa stężenie metotreksatu we krwi.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml surowicy/osocza.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. CMIA, EMIT), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: $< 0,5-1,0 \mu\text{mol/l}$ po 48 h w terapii dużymi dawkami metotreksatu (lub inne wartości zgodne z protokołem leczenia).

STĘŻENIE TOKSYCZNE: $>10 \mu\text{mol/l}$ po 24 h, $>1,0 \mu\text{mol/l}$ po 48 h oraz $>0,1 \mu\text{mol/l}$ po 72 h.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik interpretowany jest w oparciu o wytyczne protokołu leczenia.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: w wyznaczonych protokołem punktach czasowych lub po 24, 48 i 72 h po podaniu leku. Analit jest wrażliwy na światło/należy chronić przed światłem [26].

3.2.2.Mitotan

ICD-9: T42

ZASTOSOWANIE LEKU: Mitotan jest stosowany w leczeniu zaawansowanego, nieoperacyjnego raka kory nadnerczy.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany, a dostępne dane sugerują modyfikację obwodowego metabolizmu hormonów steroidów i supresję kory nadnerczy. Wiązanie z białkami wynosi 6%. Czas półtrwania jest bardzo zróżnicowany i wynosi pomiędzy 18 – 159 dni. Lek ma silne powinowactwo do tkanki tłuszczowej z czego wynika długi okres uzyskiwania docelowego stężenia terapeutycznego (3-5 miesięcy) [7].

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml surowicy/osocza.

METODY ANALITYCZNE: HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 15 – 20 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: > 20 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką.

3.3. Leki nasercowe

3.3.1.Digoksyna

ICD-9: T17

ZASTOSOWANIE LEKU: Digoksyna zaliczana jest do glikozydów nasercowych, jest związkiem chemicznym wyizolowanym z naparstnicy wełnistej (*Digitalis lanata*). Mechanizm działania digoksyny polega na blokowaniu pompy sodowo-potasowej obecnej w błonie komórkowej mięśnia sercowego, czego konsekwencją jest zwiększenie stężenia jonów wapniowych w komórkach. Dzięki dodatniemu działaniu inotropowemu i tonotropowemu zwiększa siłę skurczów mięśnia sercowego u chorych ze skurczową niewydolnością serca, a w wyniku ujemnego działania dromotropowego zmniejsza częstość skurczów komór serca w migotaniu lub trzepotaniu przedsionków. Digoksyna działa również na mięśnie gładkie i szkieletowe, kanaliki nerkowe oraz ośrodki nerwu błędnego. Wskazaniem do leczenia digoksyną są migotanie i trzepotanie przedsionków, niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność po podaniu doustnym wynosi około 75%. Okres półtrwania u dorosłych z prawidłową funkcją nerek wynosi od 36 do 43 h, u chorych z niewydolnością nerek wydłuża się, nawet do średnio 111,1 h. Stężenie stacjonarne osiągnęte jest po około 7 dniach doustnego

podawania. Eliminacja u osób z prawidłową czynnością nerek - około 72–82% digoksyny w postaci niezmienionej wydalaną jest z moczem, droga pozanerkowa stanowi 18–28%. U osób z niewydolnością nerek maleje klirens nerkowy, a wzrasta pozanerkowy, wydalanie digoksyny innymi drogami zwiększa się do 54–97%.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 0,8 – 2,0 ng/ml (migotanie przedsionków); 0,5 – 0,9 ng/ml (niewydolność serca).

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >2,0 ng/ml.

Toksyczność digoksyny zależy od stężenia potasu i może wystąpić w dowolnym momencie w przypadku hipokaliemii, hipomagnezdemii, niedoczynności tarczycy (niezależnie od poziomu digoksyny).

DLIS/DLIF – endogenne substancje podobnie reagujące do digoksyny, które w testach immunologicznych mogą fałszywie zawyżać wyniki. Obserwowane są min. u pacjentów z chorobami wątroby i nerek, kobiet w ciąży i noworodków.

KOMENTARZ DO WYNIKU: U pacjentów z niewydolnością serca stężenie digoksyny powinno wynosić <1,2 ng/ml (wg European Society of Cardiology) [8]. Według amerykańskich towarzystw stężenie terapeutyczne digoksyny wynosi 0,5 – 0,9 ng/ml. Przy zaburzeniach rytmu serca stosuje się zakresy digoksyny 1,5–2,0 ng/ml [16, 19]. Stężenia przekraczające 2,0 ng/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku). Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. W wyniku obserwacji chorych leczonych z powodu przewlekłej niewydolności krążenia ustalono, że najlepiej skorelowane ze stanem klinicznym są stężenia digoksyny we krwi pobranej po czasie minimum 6–8 godzin od ostatniego podania, przed przyjęciem kolejnej dawki leku. Próbkę krwi po pobraniu należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4. Leki przeciwpadaczkowe

3.4.1. Fenobarbital

ICD-9: T25

ZASTOSOWANIE LEKU: Fenobarbital stosowany jest w terapii padaczki w napadach częściowych i uogólnionych toniczno-klonicznych. Stosowany jest również jako lek uspokajający, a większych dawkach -

nasenny. Mechanizm działania przeciwpadaczkowego polega m.in. na nasilaniu hamowania synaptycznego poprzez oddziaływanie na receptory kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Działanie uspokajające/nasenne wynika z hamującego działania na ośrodek oddechowy i wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) poprzez zwiększanie jego wydzielania oraz zmniejszenie napięcie mięśni gładkich.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność fenobarbitalu po podaniu doustnym wynosi >95%.

Częściowo jest metabolizowany w wątrobie, wydalany przez nerki zarówno jako metabolity jak i w formie niezmienionej. Okres półtrwania leku wynosi 70 do 140 h. Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu około 3-4 tygodni.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 10-40 $\mu\text{g/ml}$.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >40 $\mu\text{g/ml}$.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 40 $\mu\text{g/ml}$ mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.2. Fenytoina

ICD-9: T27

ZASTOSOWANIE LEKU: Fenytoina stosowana jest w leczeniu padaczki (napady uogólnione, napady częściowe złożone), zapobieganiu napadom padaczkowym po operacjach neurochirurgicznych i/lub urazach głowy. Fenytoina zmniejsza przepływ jonów sodowych przez kanały sodowe zależne od różnicy potencjałów w błonie komórkowej neuronów, powoduje też hiperpolaryzację neuronów poprzez zwiększenie wypływu jonów sodowych z komórki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej w fazie depolaryzacji, zmniejsza również napływ jonów wapniowych do komórki.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność fenytoiny po podaniu doustnym wynosi >80%. Fenytoina jest metabolizowana w ponad 95% do glukuronianu p-hydroksy-difenylohydantoiny. Enzymatyczny układ hydroksylacji fenytoiny w wątrobie jest nasycalny, niewielkie zwiększanie dawek może wywołać istotne zwiększenie stężenia fenytoiny w surowicy, zwłaszcza gdy jej stężenie osiągnęło wyższy

zakres wartości terapeutycznych. Okres półtrwania leku jest uzależniony od aktualnego stężenia i rośnie wraz z jego wzrostem (średnio 24 h, ale może się wydłużyć nawet do 100 h). Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu około 10 dni (ale u niektórych chorych czas ten może się wydłużyć nawet do 50 dni).

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 10-20 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >25 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 25 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

W uzasadnionych przypadkach należy wykonać oznaczenie frakcji wolnej fenytoiny. Interpretacja wyników frakcji wolnej leku jest odmienna. Oznaczenie z interpretacją frakcji wolnej leku dla potrzeb TDM są wykonywane tylko w nielicznych specjalistycznych MLD.

3.4.3.Karbamazepina

ICD-9: T33

ZASTOSOWANIE LEKU: Karbamazepina jest stosowana: w terapii padaczki (napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne, szczególnie wtórnie uogólnione, występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych); idiopatycznych nerwobólów, zapalenia nerwu trójdzielnego oraz nerwu językowo-gardłowego; bólu w przebiegu neuropatii cukrzycowej; profilaktyce zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów nie reagujących na leczenie litem; w zapobieganiu napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym (w warunkach szpitalnych). Mechanizm działania polega na hamowaniu powtarzających się wzbudzeń potencjałów czynnościowych w neuronach oraz zmniejszaniu przekazywania bodźców pobudzających przez synapsy.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność karbamazepiny po podaniu doustnym wynosi od 85 do 100% (w zależności od postaci leku). Karbamazepina metabolizowana jest w wątrobie, gdzie głównym szlakiem metabolicznym jest biotransformacja do aktywnego epoksydu 10,11- karbamazepiny. Pozostałymi metabolitami są pochodna 10,11-trans-diolowa i jej glukuronid. Okres półtrwania w fazie eliminacji

niezmienionej karbamazepiny, po jednorazowym podaniu doustnym, wynosi średnio 36 h, zaś po podaniu wielokrotnym wynosi jedynie 16 do 24 h (autoindukcja układu monooksygenazy wątrobowej), w zależności od czasu trwania leczenia. U pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki indukujące enzymy wątrobowe (np. fenytoinę, fenobarbital) stwierdzono, że okres półtrwania wynosi od 9 do 10 h. Ze względu na autoindukcję, czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego po rozpoczęciu terapii karbamazepiną może wynosić nawet 5 tygodni; przy zmianie dawkowania stężenie powinno być oznaczane po około 5 dniach.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 4-12 µg/ml.

Zakres stężeń terapeutycznych zalecany jest dla metod ICh.

Przy zastosowaniu metod chromatograficznych oznacza się karbamazepinę i aktywny metabolit – 10,11-epoksyd karbamazepiny, a interpretacja jest odmienna (należy uwzględnić stężenie leku i jego metabolitu).

STĘŻENIE TOKSYCZNE > 12 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 12 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.4. Kwas walproinowy

ICD-9: T59

ZASTOSOWANIE LEKU: Kwas walproinowy stosowany jest w terapii: napadów padaczkowych pierwotnie uogólnionych, ogniskowych, częściowych (proste i złożone), wtórnie uogólnionych, napadów akinetycznych i atonicznych; epizodów maniакаlnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, migrenach, stanach przedmigrenowych, w przypadku, gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Mechanizm działania tego leku nie został całkowicie poznany. Kwas walproinowy wybiórczo zwiększa aktywność enzymu biorącego udział w syntezie kwasu γ-aminomasłowego (GABA) oraz hamuje enzymy rozkładające GABA. Stabilizuje błony komórkowe poprzez wpływ na kanały sodowe zależne od napięcia. Wpływa również na prądy wapniowe typu T.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność kwasu walproinowego po podaniu doustnym wynosi >90%. Wydalanie walproinianu odbywa się głównie z moczem po uprzednim sprzężeniu z kwasem glukuronowym i β -oksydacji. Okres półtrwania leku wynosi 6 do 20 h (krótszy w leczeniu skojarzonym, dłuższy w monoterapii). Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu około 2 - 5 dni.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, EMIT, CEDIA), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 50-100 $\mu\text{g/ml}$ w leczeniu padaczki, 85-125 $\mu\text{g/ml}$ w leczeniu schorzeń psychicznych.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >150 $\mu\text{g/ml}$.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 150 $\mu\text{g/ml}$ mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.5.Lamotrygina

ICD-9: T64

ZASTOSOWANIE LEKU: Lamotrygina jest zatwierdzona m.in. do leczenia choroby afektywnej dwubiegunowej typu I i zaburzeń napadowych, w tym zespołu Lennoxa-Gastauta, napadów toniczno-klonicznych pierwotnie uogólnionych i napadów częściowych. Stosowana jest w leczeniu migreny, neuralgii nerwu trójdzielnego i depresji. Lamotrygina hamuje uwalnianie glutaminianu i wrażliwych na napięcie kanałów sodowych w celu stabilizacji błon neuronalnych; słabo hamuje również receptor 5-HT₃ (serotoniny).

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność lamotryginy po podaniu doustnym jest bardzo wysoka (około 98%). Lek jest metabolizowany na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym do nieaktywnych metabolitów. Okres półtrwania u dorosłych wynosi od 25 do 33 h, ale zmniejsza się w przypadku jednoczesnego stosowania fenytoiny lub karbamazepiny (13-14 h) i zwiększa się w przypadku jednoczesnego leczenia kwasem walproinowym (59-70 h) oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów

żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 3-15 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >20 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 20 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.6.Lewetiracetam

ICD-9: T49

ZASTOSOWANIE LEKU: Lewetiracetam jest lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym głównie w terapii napadów częściowych z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz napadów mioklonicznych w padaczce młodzieńczej. Mechanizm działania obejmuje wpływ na białko pęcherzyka synaptycznego SV2A (hamując uwalnianie neuroprzekaźnika przechowywanego w pęcherzyku) oraz na kanały wapniowe typu N.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Szybko i prawie całkowicie (ok. 100%) wchłania się z przewodu pokarmowego. Stężenie maksymalne osiąga po ok. 1,3 h. Stan stacjonarny osiąga po 2 dniach od rozpoczęcia podawania leku. Wiązanie z białkami leku i jego metabolitu wynosi mniej niż 10%. Metabolizuje w niewielkim stopniu, 24% leku ulega hydrolizie do nieaktywnego metabolitu. Wydalany jest głównie z moczem (95%). $T_{1/2}$ wynosi 7 h i wydłuża się u osób starszych (do 11 h) i przy niewydolności nerek (do 25 h). Nie wpływa na aktywność izoenzymów CYP450 oraz nie wchodzi w interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 10-40 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >60 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 60 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [10]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.7.Okskarbazepina

ICD-9: T48

ZASTOSOWANIE LEKU: Okskarbazepina jest lekiem przeciwpadaczkowym, analogiem ketonowym karbamazepiny. Jest prolekiem, czyli sama nie wykazuje aktywności farmakologicznej, w organizmie niemal natychmiast ulega przekształceniu do aktywnego metabolitu, 10-hydroksykarbazepiny (MHD), odpowiedzialnego za efekt leczniczy. Mechanizm działania jest podobny do działania karbamazepiny i polega na hamowaniu powtarzających się wzbudzeń potencjałów czynnościowych w neuronach oraz zmniejszaniu przekazywania bodźców pobudzających przez synapsy. Do działania przeciwdrgawkowego przyczynia się wzmożone przewodnictwo potasowe i modulacja zależnych od napięcia kanałów wapniowych.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Wchłania się całkowicie i szybko po podaniu doustnym. Okskarbazepina metabolizuje całkowicie w wątrobie do aktywnego MHD i innych pochodnych. Metabolity są wydalone głównie przez nerki (80%) i w niewielkim stopniu z kałem (<4%). Okres półtrwania leku wynosi 1-2,5 h.

Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu około 2 - 3 dni.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE (dotyczy metabolitu): 12-30 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE (dotyczy metabolitu): >45 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 45 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [11]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.4.8. Topiramat

KOD ICD-9: T67

ZASTOSOWANIE LEKU: Topiramat stosowany jest w leczeniu: częściowych napadów padaczkowych, z wtórnym uogólnieniem lub bez oraz pierwotnie uogólnionych napadów kloniczno-tonicznych, terapii uzupełniającej u chorych z częściowymi napadami padaczkowymi z wtórnym uogólnieniem lub bez albo z pierwotnie uogólnionymi napadami padaczkowymi toniczno-klonicznymi oraz napadami padaczkowymi związanymi z zespołem Lennox-Gastauta. Jest wskazany w zapobieganiu migreny u osób dorosłych, po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia. Dokładny mechanizm działania przeciwdrgawkowego jest złożony i nie do końca poznany. Lek blokuje kanały sodowe zależne od napięcia błonowego, zwiększa aktywność kwasu γ -aminomasłowego (GABA), wykazuje antagonizm wobec receptora dla kwasu glutaminowego.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi >80%. Topiramat w postaci niezmienionej i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki. Zidentyfikowano 6 metabolitów powstających w wyniku hydroksylacji, hydrolizy lub łączenia z kwasem glukuronowym. Okres półtrwania leku wynosi 20-30 h. Stężenie stacjonarne osiąga w ciągu około 4 - 7 dni.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 5-20 $\mu\text{g/ml}$.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >25 $\mu\text{g/ml}$

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 25 $\mu\text{g/ml}$ mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [4]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.5. Antybiotyki

3.5.1. Amikacyna

ICD9: T01

ZASTOSOWANIE LEKU: Spektrum działania amikacyny obejmuje głównie tlenowe bakterie Gram-ujemne oraz prątek gruźlicy. Amikacyna wykazuje skuteczność przeciwko szerokiemu zakresowi patogenów, w tym wielu organizmów odpornych na inne aminoglikozydy. Amikacyna wykazuje wysoką odporność na enzymy inaktywujące aminoglikozydy.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to półsyntetyczny antybiotyk aminoglikozydowy, który łączy się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu powodując tworzenie nieprawidłowych białek ściany komórkowej i obumarcie komórki. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego, natomiast szybko wchłania się po podaniu domięśniowym, słabo wiążąc się z białkami osoczwymi. Główną drogę eliminacji stanowi wydalanie z moczem. Aminoglikozydy mają tendencje do akumulacji w korze nerkowej i uchu wewnętrznym. W części proksymalnej nefronów są wchłaniane na drodze endocytozy.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. KIMS, EMIT), LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 4-8 µg/ml - przed podaniem kolejnej dawki, 15-30 µg/ml – maksymalne stężenie (w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego),

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >10 µg/ml - przed podaniem kolejnej dawki, >35 µg/ml - przy maksymalnym stężeniu.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 35 µg/ml mogą wiązać się z nefro- i ototoksycznością [13]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Aby dokonać pomiaru stężenia poziomu maksymalnego należy pobrać krew 1 h po podaniu domięśniowym, 30 minut po zakończeniu 30-minutowego wlewu dożylnego, bezpośrednio po zakończeniu wlewu trwającego 60 minut. Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Podczas terapii aminoglikozydami, które należą do grupy antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia, dąży się do niskich wartości stężenia leku we krwi przed podaniem dawki leku (nawet zbliżone do LOD stosowanych metod) oraz stosunkowo wysokich wartości C_{max} . Dla ustalenia optymalnej dawki amikacyny istotny jest współczynnik farmakokinetyczno-farmakodynamiczny C_{max}/MIC .

3.5.2. Gentamycyna

ICD 9: T30

ZASTOSOWANIE LEKU: Gentamycyna jest stosowana w ciężkich zakażeniach bakteriami Gram-ujemnymi. Może hamować wzrost Gram-dodatnich ziarniaków, zwłaszcza gronkowców złocistych. Działa bakteriobójczo na większość szczepów *Pseudomonasaeruginosa*. Hamuje wzrost *E. coli*, *Proteusspp.*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Clostridium*, *Brucellaspp.*, *Salmonella*, *Serratia* i *Shigella*.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to antybiotyk z rodziny aminoglikozydów. Łączy się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu powodując tworzenie nieprawidłowych białek ściany komórkowej i obumarcie komórki. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Szybko wchłania się po podaniu domięśniowym, słabo wiąże się z białkami osoczwymi, główną drogę eliminacji stanowi wydalanie z moczem. Aminoglikozydy mają tendencje do akumulacji w korze nerkowej i uchu wewnętrznym. W części proksymalnej nefronów są wchłaniane na drodze endocytozy. Podawana dożylnie i domięśniowo, miejscowo w postaci maści i kropli.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, KIMS, EMIT).

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: stężenie maksymalne 4-10 µg/ml oraz stężenie tuż przed podaniem kolejnej dawki wynoszące 1-2 µg/ml – w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >10-12 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 10-12 µg/ml mogą wiązać się z nefro- i ototoksycznością [13]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym. Przekroczenie dawki terapeutycznej grozi nieodwracalnym uszkodzeniem słuchu i narządu równowagi. Długie stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych może doprowadzić do łagodnych zaburzeń funkcji lub łagodnej dysfunkcji nerek. Przejściowa niewydolność nerek może powodować zmniejszenie eliminacji leku z organizmu i jego akumulację. Określona dawka leku może wywołać odmienne stężenia we krwi u różnych osób z powodu zmiennych osobniczo parametrów farmakokinetycznych (eliminacja, zmienna objętość dystrybucji).

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Próbkę krwi dla niskiego poziomu pobrać bezpośrednio przez podaniem kolejnej dawki leku. Antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny, cefalosporyny) w wysokich stężeniach inaktywują gentamycynę, próbki krwi pacjentów przyjmujących oba leki należy oznaczać bezpośrednio po pobraniu lub mrozić, żeby zminimalizować ryzyko wyników fałszywie zaniżonych. Podczas terapii aminoglikozydami, które należą do grupy antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia, dąży się do niskich wartości stężenia leku we krwi przed podaniem dawki leku (nawet zbliżone do LOD stosowanych metod) oraz stosunkowo wysokich wartości C_{max} . Dla ustalenia optymalnej dawki gentamycyny, istotny jest współczynnik farmakokinetyczno-farmakodynamiczny C_{max}/MIC .

3.5.3.Tobramycyna

ICD9: T57

ZASTOSOWANIE LEKU: Tobramycyna jest stosowana przy infekcjach bakteryjnych: *Pseudomonasaeruginosa*, *Proteusspp.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* i inne.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to półsyntetyczny antybiotyk aminoglikozydowy. Łączy się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu powodując tworzenie nieprawidłowych białek ściany komórkowej i obumarcie komórki. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego. Szybko wchłania się po podaniu domięśniowym, słabo wiąże się z białkami osoczwymi, główną drogę eliminacji stanowi wydalanie z moczem. Aminoglikozydy mają tendencję do akumulacji w korze nerkowej i uchu wewnętrznym. W części proksymalnej nefronów są wchłaniane na drodze endocytozy.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT).

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 4-10 µg/ml oraz przed podaniem kolejnej dawki, wynoszące 1-2 µg/ml – w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >10 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 10 µg/ml może wiązać się z nefro- i ototoksycznością [13]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym. Przekroczenie dawki terapeutycznej grozi nieodwracalnym uszkodzeniem słuchu i narządu równowagi. Długie stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych może doprowadzić do łagodnych zaburzeń funkcji lub łagodnej dysfunkcji nerek. Przejściowa niewydolność nerek może powodować zmniejszenie eliminacji leku z organizmu i jego akumulację. Określona dawka leku może wywołać odmienne stężenia we krwi u różnych osób z powodu zmiennych osobniczo parametrów farmakokinetycznych (eliminacja, zmienna objętość dystrybucji).

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Wysokie i/lub wzrastające stężenia leku we krwi przed podaniem kolejnej dawki mogą wskazywać na akumulację spowodowaną niewydolnością nerek. Należy monitorować maksymalne stężenia leku jak i poziomy przed podaniem następnej dawki w celu uniknięcia działania toksycznego. Podczas terapii aminoglikozydami, które należą do grupy antybiotyków o działaniu zależnym od stężenia, dąży się do niskich wartości stężenia leku we krwi przed podaniem dawki leku (nawet zbliżone do LOD stosowanych metod) oraz stosunkowo wysokich wartości C_{max} . Dla ustalenia optymalnej dawki tobramycyny istotny jest współczynnik farmakokinetyczno-farmakodynamiczny C_{max}/MIC .

3.5.4. Wankomycyna

ICD-9: T61

ZASTOSOWANIE LEKU: Wankomycyna jest stosowana w ciężkich zakażeniach bakteriami Gramdodatnimi, które nie ustępują po zastosowaniu antybiotyków o mniejszej toksyczności np: metacyliinoopornymi organizmami jak gronkowiec złocisty oporny na metacylinę (MRSA), koagulazoujemnymi gronkowcami, paciorkowcami lub enterokokami. Stosowana jest u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na antybiotyki β -laktamowe. Wankomycyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego więc podawana tą drogą stosowana jest w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego *C. difficile* oraz gronkowcowego zakażenia układu pokarmowego.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to trójpierścieniowy antybiotyk glikopeptydowy, blokuje tworzenie ściany komórkowej dzielących się bakterii. Blokuje tworzenie mureiny przez wiązanie się z D-alaninowymi peptydami UDP-muramylopentapeptydu i inhibicję transglikozydazy, transpeptydazy uniemożliwiając przedłużanie łańcuchów peptydoglikanów oraz ich usieciowanie poprzeczne. Podawana w iniekcji w około 50% wiąże się z białkami osocza. Przenika do płynu osierdziowego, stawowego, opłucnowego, otrzewnowego i moczu. Słabo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. W większości jest wydalana przez nerki w postaci niezmienionej.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0.5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. CMIA, EMIT, KIMS), LC-MS/MS

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 10-15 $\mu\text{g/ml}$ w infekcjach bez MRSA, 15-20 $\mu\text{g/ml}$ w zakażeniach szczepami MRSA – w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego czy stowarzyszeń farmaceutycznych tj. ASHP (2020).

STĘŻENIE TOKSYCZNE: > 20 $\mu\text{g/ml}$.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 20 $\mu\text{g/ml}$ mogą wiązać się z nefro- i ototoksycznością [13, 32]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Aby oznaczyć szczytowe stężenie tkankowe wankomycyny krew należy pobrać 0,5-2 h od wykonania wlewu. Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Wankomycyna należy do grupy antybiotyków, których dawkowanie powinno być dostosowane w oparciu o współczynnik farmakokinetyczno-farmakodynamiczny AUC/MIC. W związku z tym zalecane jest oznaczenie progowej wartości stężenia (tzw. $C_0/C_{\min}$) oraz szczytowej wartości stężenia (tzw. w pik, $C_{\max}$).

3.6. Inne leki

3.6.1. Teofilina

ICD9: T55

ZASTOSOWANIE LEKU: Teofilina jest stosowana przy leczeniu stanów skurczowych oskrzeli, astmy, chorób obturacyjnych płuc, bezdechów. Obecnie odchodzi się od stosowania tego leku.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to alkaloid będący pochodną metyloksantyny. Rozszerza drzewo oskrzelowe i naczynia krwionośne przez hamowanie fosfodiesterazy, co skutkuje zwiększaniem stężenia cAMP wewnątrz komórek mięśni gładkich. Zmniejsza obrzęk śluzówki oskrzeli przez hamowanie komórek tucznych i działania prostaglandyn. Wchłania się w 90-100% z przewodu pokarmowego. Około 10% wydala się z moczem w postaci niezmienionej, reszta ulega metabolizowaniu przy udziale cytochromu P450 do 1-metylo-ksantyny, 3-metyloksantyny, kofeiny i kwasu 1,3-dimetylomoczowego. Okres półtrwania jest różnicowany osobniczo i u dorosłych wynosi 3-15 h a u dzieci 1-9 h. Czas półtrwania skraca się do 4-5 h przy stosowaniu leków z grupy barbituranów, karbamazepiny, rifampicyny i palaczy wyrobów tytoniowych. Wydalanie jest spowolnione przy otyłości, chorobach wątroby, wcześniactwie, przy diecie wysokowęglowodanowej przy jednoczesnym niedoborze białka.

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem separatorów żelowych ze względu na powolną absorpcję leku przez żel, w zależności od objętości próbki i czasu przechowywania obniżenie poziomu leku może mieć znaczenie kliniczne).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. EMIT, CEDIA, KIMS), HPLC-DAD, LC-MS/MS.

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 10-20 µg/ml.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >20 µg/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 20 µg/ml mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [25]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

3.6.2.Lit

ICD-9: M73

ZASTOSOWANIE LEKU: Lit jest stosowany w leczeniu i profilaktyce epizodu maniakalnego w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych oraz zapobieganiu występowania epizodów depresji w zaburzeniach depresyjnych nawracających. Ma również zastosowanie w hematologii w celu pobudzenia hematopoezy. Lit hamuje transport sodu do wnętrza neuronu, co zaburza wywołane przez depolaryzację (wapniowo-zależne) uwalnianie noradrenaliny i dopaminy (ale nie serotoniny) w OUN. Sole litu hamują też działanie wazopresyny jak również wpływ tyreotropiny na tarczycę, co jest przyczyną części objawów niepożądanych. W narządach obwodowych (nerki, tarczyca) sole litu hamują pobudzający wpływ hormonów (wazopresyny-ADH i tyreotropiny-TSH) na cyklazę adenylową.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Biodostępność litu waha się między 85-95%. Maksymalne stężenie we krwi osiągalne jest po około 2-4 h. Lit w całości jest wydalany przez nerki, gdzie ulega filtracji kłębuszkowej w kanalikach proksymalnych. Okres biologicznego półtrwania wynosi od 13 do 33 h (średnio 19 h) i zależy od długości leczenia, wieku i stanu nerek pacjenta. Do działań niepożądanych należą: drżenia mięśniowe, zaburzenia żołądkowo - jelitowe, wielomocz, osłabienie mięśniowe, zmęczenie, ataksja. Lit może powodować zaburzenia czynności tarczycy, przytarczyc oraz moczówkę prostą [3, 15].

RODZAJ MATERIAŁU: surowica, osocze (nie należy pobierać krwi z użyciem heparyny litowej ze względu na ryzyko zafałszowania wyniku).

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml.

METODY ANALITYCZNE: metoda potencjometryczna z elektrodą jonoselektywną (ISE), atomowa spektrometria absorpcyjna (AAS).

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 0,7-1,0 mmol/l (przy dawkowaniu raz na dobę), 0,5-0,8 mmol/l (przy dawkowaniu dwa razy na dobę)

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >1,5 mmol/l (nie ma związku pomiędzy stężeniem maksymalnym a stopniem zatrucia).

KOMENTARZ DO WYNIKU: Czasami konieczne jest utrzymywanie stężeń litu w zakresie od 1,0 do 1,5 mmol/l, w zapobiegawczym stosowaniu litu zaleca się stężenie poniżej 0,8 mmol/l. Stężenia przekraczające 1,5mmol/l mogą przyczyniać się do wystąpienia działań niepożądanych (o wyniku należy poinformować odbiorcę wyniku) [15]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Próbkę krwi należy odwirować najszybciej jak to możliwe, a w przypadku, gdy oznaczenie nie będzie wykonywane „na bieżąco” surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek. W przypadku próbek wysyłanych poza laboratorium surowicę/osocze należy zamrozić.

Podstawowe parametry farmakokinetyczne monitorowanych leków zostały zebrane w Tabeli II.

4.Kontrola jakości w badaniach stężenia leków we krwi

Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych, każde laboratorium ma obowiązek prowadzenia kontroli wewnętrznych i zewnętrznych wszystkich badanych parametrów [30]. Należy wybrać materiały kontrolne do każdego rodzaju analizy z uwzględnieniem rodzaju materiału biologicznego oraz metody analitycznej.

4.1. Kontrola wewnętrzna

Kontrola parametrów badań z zakresu TDM obejmuje:

- materiał kontrolny: krew, osocze, surowice mianowane (trzy poziomy stężenie leków) przeznaczone do badań stosowanymi metodami,

- częstotliwość kontroli: z każdą serią oznaczeń danego parametru lub inną częstotliwością, nie rzadziej niż co 5 dni,
- kontrola wykonywana jest na wszystkich poziomach przy zmianie odczynnika/kalibracji bądź w przypadku innych istotnych zmian dotyczących układu pomiarowego,
- sposób prowadzenia kontroli: wyniki analizuje i akceptuje diagnosta laboratoryjny,
- zapisy kontroli: wyniki są generowane i zapisywane w programie analizatora, przechowywane w jego pamięci, mogą być również archiwizowane w formie wydruków zestawień miesięcznych lub systemach informatycznych zapewniających generowanie kart kontroli jakości,
- działania naprawcze w przypadku przekroczenia dopuszczalnych zakresów odchyień.

Kontrole wewnętrzne mogą być dostarczane z zestawami reagentów. Jeżeli dostawca testów nie oferuje roztworów kontrolnych, należy je zakupić u innego dostawcy, przy czym należy zwrócić uwagę na stosowane czułości i zakresy pomiaru, które muszą odpowiadać tym, które stosuje laboratorium. Jeżeli nie ma dostępnych materiałów referencyjnych, materiałem kontrolnym mogą być roztwory przygotowane w laboratorium pod warunkiem spełniania wymogów GLP. Laboratorium wyznacza wartości błędów dopuszczalnych i opracowuje procedury działań naprawczych przy przekroczeniu dopuszczalnego zakresu błędu. Weryfikacja powinna zmierzać do określenia przyczyn występowania błędów i wypracowania odpowiednich mechanizmów naprawczych, zapobiegających im w przyszłości.

4.2. Kontrola zewnętrzna (międzylaboratoryjna)

Medyczne laboratoria diagnostyczne są zobligowane do uczestnictwa w zewnętrznych systemach oceny jakości wykonywanych oznaczeń. Każdy rodzaj programu kontroli przebiega według własnego harmonogramu (np. kilka razy w roku lub cyklicznie co dwa tygodnie). Zewnętrzne programy kontroli sprawdzają zgodność uzyskiwanych wyników z wartościami wyznaczonymi przez wszystkie MLD biorące udział w programie. Udział w programach oceny zewnętrznej ma na celu zminimalizowanie systematycznych i przypadkowych błędów diagnostycznych, a także ograniczenie liczby zbędnie powtarzanych badań. Udział MLD w systemie kontroli zewnętrznej jest udokumentowany certyfikatem.

Przykładowe programy kontroli zewnątrzlaboratoryjnej z zakresu TDM:

- Powszechny program kontroli międzylaboratoryjnej – Centralny Ośrodek Badania Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej, Łódź,
- RIQAS Randox International Quality Assessment Scheme (Therapeutic Drug Programme, Immunosuppressants),
- Labquality (Aurevia) (Monitorowanie poziomu leków we krwi),
- LGC Standards (ASI Ltd. Immunosuppressants),
- LGC AXIO Proficiency Testing (IPT, TDM, ANTIBIOTICS),
- ARVECON (Therapeutic Drugs in Serum),
- SKML (Foundation for Quality Assessment in Medical Laboratory Diagnosis)
- RfB (Reference Institute for Bioanalytics)

Wyniki uzyskane w programach zewnętrznej kontroli jakości są analizowane przez kierownika lub diagnostę ds. jakości z pozostałymi pracownikami pod kątem działań korygujących i zapobiegawczych w przypadku uzyskania wyników niezadowolających.

5. Postępowanie z materiałem biologicznym i dokumentacją medyczną po wykonaniu badań diagnostycznych

5.1. Postępowanie z materiałem biologicznym

Warunki i czas przechowywania materiału po wykonaniu oznaczenia powinny być zgodne z wymogami przepisów prawnych związanych z tym zagadnieniem oraz opisane w dokumentacji wewnętrznej jednostki wykonującej oznaczenie. Materiał (krew/surowica/osocze) przechowuje się (archiwizuje) w temp. 4-8 °C po wykonaniu badań diagnostycznych przez okres ustalony przez wewnętrzne wytyczne medycznego laboratorium diagnostycznego, jednak nie dłużej niż 30 dni. Przy określaniu czasu i warunków przechowywania materiału po wykonaniu oznaczenia leku należy uwzględnić trwałość analitów (Tabela I). Postępowanie z odpadami medycznymi zostało szczegółowo opisane w Rekomendacjach Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych pt: „Odpady medyczne. Postępowanie z odpadami medycznymi w medycznym laboratorium diagnostycznym” [28, 29, 37].

5.2. Przechowywanie dokumentacji medycznej

Należy się stosować do przepisów dotyczących dokumentacji medycznej zawartych w Ustawie o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta oraz Rozporządzeniu MZ z dnia 6 kwietnia 2020 roku w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania [29]. Zgodnie z wymienionymi aktami prawnymi podmiot leczniczy musi przechowywać dokumentację medyczną przez 20 lat * [38].

Wyjątki dotyczą m.in.:

- dokumentacji medycznej w przypadku zgonu pacjenta na skutek uszkodzenia ciała lub zatrucia, która jest przechowywana przez okres 30 lat *,
- skierowań na badania lub zleceń lekarza, które są przechowywane przez 5 lat *,
- dokumentacji medycznej dotyczącej dzieci do ukończenia drugiego roku życia, która jest przechowywana przez 22 lata.

*Licząc od końca roku kalendarzowego, w którym odpowiednio: dokonano wpisu do dokumentacji medycznej, nastąpił zgon, udzielono świadczenia będącego przedmiotem skierowania lub zlecenia

6. Tabele

Tabela I. Informacje dotyczące fazy przedanalizycznej w TDM.

Grupa leków	Nazwa leku	Materiał do badania	Typ próbówki/ rodzaj antykoagulantu	Uwagi	Warunki i maksymalny czas przechowywania/transportu materiału		
					temp. pokojowa	temp. 2-8° C	temp. -20° C
Leki immunosupresyjne	cyklosporyna	krew	próbówka zawierająca antykoagulant wersenian potasowy	po pobraniu wymieszać, nie wirować	24 h	7 dni	powyżej 7 dni
	ewerolimus				5 dni	7 dni	
	sirolimus				24 h	7 dni	
	takrolimus				24 h	7 dni	
	kwask mykofenolowy	surowica/osocze			24 h	7 dni	
Cytostatyki	metotreksat	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia/	chronić przed światłem	24 h	2 dni	powyżej 2 dni
	mitotan		próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna		24 h	7 dni	powyżej 7 dni

Leki nasercowe	digoksyna	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia/ próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	pobrać krew 6 do 8 h po przyjęciu ostatniej dawki	24 h	2 dni	powyżej 2 dni
-----------------------	-----------	-----------------	--	---	------	-------	---------------

Grupa leków	Nazwa leku	Materiał do badania	Typ próbówki/ rodzaj antykoagulantu	Uwagi	Warunki i maksymalny czas przechowywania/transportu materiału		
					temp. pokojowa	temp. 2-8° C	temp. -20° C
Leki przeciwpadaczkowe	fenobarbital	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia / próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	nie stosować krwi pobranej z użyciem separatorów żelowych	24 h	7 dni	powyżej 7 dni
	fenytoina				24 h	7 dni	
	karbamazepina				24 h	7 dni	
	kwask walproinowy				24 h	7 dni	
	lamotrygina				24 h	7 dni	
	lewetiracetam				24 h	7 dni	
	okskarbazepina				24 h	7 dni	
	topiramet				24 h	7 dni	

Antybiotyki	gentamycyna	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia / próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	antybiotyki betalaktamowe inaktywują gentamycynę <i>in vitro</i>	24 h (8 godz. u pacjentów przyjmujących antybiotyki betalaktamowe)	7 dni	powyżej 7 dni
	amikacyna			nie stosować krwi pobranej z użyciem separatorów żelowych	24 h	7 dni	
	tobramycyna				24 h	7 dni	
	wankomycyna				3 dni	7 dni	

Grupa leków	Nazwa leku	Materiał do badania	Typ próbówki/ rodzaj antykoagulantu	Uwagi	Warunki i maksymalny czas przechowywania/transportu materiału		
					temp. pokojowa	temp. 2-8° C	temp. -20° C
Leki przeciwastmatyczne	teofilina	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia / próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	nie stosować krwi pobranej z użyciem separatorów żelowych	2 dni	7 dni	powyżej 7 dni

Inne	lit	surowica/osocze		nie stosować heparyny litowej	do 2 h od pobrania	24 h	powyżej 24 h
------	-----	-----------------	--	-------------------------------------	--------------------	------	--------------

Uwagi:

- Krew po pobraniu należy odwirować a surowicę/osocze należy oddzielić od krwinek (do 2 h od pobrania).
- Do oznaczeń leków w surowicy nie należy stosować probówek z żelą separującym.
- Do oznaczeń leków w osoczu należy stosować jeden rodzaj antykoagulantu.
- Nie należy stosować antykoagulantu w płynie ze względu na rozcieńczenie próbki i uzyskanie zaniżonych wyników.
- Należy zawsze stosować się do zaleceń producentów reagentów.

Tabela II. Parametry farmakokinetyczne wybranych leków monitorowanych w MLD.

Grupa leków	Nazwa leku	T _{1/2} [h]	T _{max} [h]	Biodostępność [%]	V _d [L/kg]	Wiązanie z białkami [%]	Stężenie terapeutyczne	Uwagi
Leki immunosupresyjne	cyklosporyna	10-27	1-2 (podanie doustne)	20- 50	3,1-4,3	34	zależne od rodzaju przeszczepu, populacji leczonej i rodzaju terapii	
	ewerolimus	28	1,3-1,8	90	-	74		
	sirolimus	44-87	2	15	11,2	92		

	takrolimus	zależny od rodzaju przeszczepu i populacji	1-3	5-93	0,5-1,4	99		
	kwas mykofenolowy	12	2-4	94	3,6	97		
Cytostatyki	metotreksat	3-15 (w zależności od dawki)	0,5-1	20-70 (w zależności od dawki)	0,8	50	zależne od czasu leczenia i rodzaju terapii	
	mitotan	18-159 dni	-	40	-	6		
Leki nasercowe	digoksyna	36-43	1	75	7	20-30	0,5-2,0 ng/ml	

Grupa leków	Nazwa leku	T _{1/2} [h]	T _{max} [h]	Biodostępność [%]	V _d [L/kg]	Wiązanie z białkami [%]	Stężenie terapeutyczne	Uwagi
Leki przeciwpadaczkowe	fenobarbital	70-140	12	> 95	0,5	50	10-40 µg/ml	
	fenytoina	24	7-9	> 80	0,5-1,2	90	10-20 µg/ml	
	karbamazepina	16-24 (średnio 36)	9	85-100	1,4	75	4-12 µg/ml	

	kwask walproinowy	6-20	1-5	> 90	0,1-0,2	> 90	50-100 µg/ml (przeciwdrgawkowo) 85-125 µg/ml (w psychiatrii)	zależnie od rodzaju terapii
	lamotrygina	25-33	1,5-5	98	1-1,4	56	(2,5) 3-15 µg/ml	
	lewetiracetam	7-25	1,3	100	0,5-0,7	<10	10-40 µg/ml	
	okskarbazepina	1-2,5	1	-	7,8-12,5	40	12-30 µg/ml	
	topiramat	20-30	1,8-4,3	> 80	0,6-0,8	13-17	5-20 µg/ml	

Grupa leków	Nazwa leku	T _{1/2} [h]	T _{max} [h]	Biodostępność [%]	V _d [L/kg]	Wiązanie z białkami [%]	Stężenie terapeutyczne	Uwagi
Antybiotyki	amikacyna	2-3	1-2 (w zależności od drogi podania)	100% przy podaniu dożylnym	0,25	<10	4-8 µg/ml (C _{min}) 15-30 µg/ml (C _{max})	zakresy stężeń terapeutycznych zależne od schematu dawkowania, wskazania i wytucznych C _{max} mierzyć 30 min
	gentamycyna	1-3	30-90 minut (w zależności od drogi podania)	100% przy podaniu dożylnym	-	<30	1,0-2,0 µg/ml (C _{min}) 4-10 µg/ml (C _{max})	

	tobramycyna	2-4	30-60 minut (w zależności od drogi podania)	100% przy podaniu dożylnym	0,22-0,31	<10	1,0-2,0 µg/ml (C_{min}) 4-10 µg/ml (C_{max})	od wlewu <i>iv</i>
	wankomycyna	4-10	1-3	100% przy podaniu dożylnym	0.4-1	10-50	10-15 µg/ml w infekcjach bez MRSA, 15-20 µg/ml w zakażeniach szczepami MRSA	
Leki przeciwastmatyczne	teofilina	3-15	1-3	> 90	0,5	40	10-20 µg/ml	
Inne	lit	13-33	2-4	85-95	0,7	0	0,7-1,0mmol/l	nie stosować heparyny litowej

7. Słownik skrótów i pojęć

- **AAS** – atomowa spektrometria absorpcyjna (ang. *Atomic Absorption Spectrometry*)
- **ASHP/PIDS/SIDP/IDSA**- American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists
- **ACTH** – hormon adrenokortykotropowy
- **AUC** – pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu, odzwierciedla całkowitą ilość leku wchłoniętego do organizmu (ang. *Area Under the Curve*)
- **C₀ (C_{min})** – stężenie leku we krwi pobranej przed przyjęciem kolejnej dawki leku
- **C₂** – stężenie leku we krwi pobranej 2 h po przyjęciu kolejnej dawki leku
- **CEDIA** – metoda immunologiczna z donorem enzymu modyfikowanym genetycznie (ang. *Clonal Enzyme Donor Immunoassay*)
- **C_{max}** – maksymalne stężenie leku obserwowane we krwi po podaniu leku (zwykle oznaczone dla pobrania próbki w czasie 30 minut od zakończenia podawania wlewu dożylnego)
- **ChLIA** – metoda immunochemiluminescencyjna (ang. *Chemiluminescent Immunoassay*)
- **CMIA** – metoda chemiluminescencji z użyciem mikrocząsteczek (ang. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*)
- **DLIS** – endogenne substancje immunoreaktywne, które są przyczyną zawyżenia wyników digoksyny oznaczanej metodami immunochemicznymi (ang. *Digoxin-like immunoreactive substances*)
- **ECLIA**- metoda elektrochemiluminescencyjna (ang. *Electrochemiluminescent Immunoassay*)
- **ELISA** – metoda immunoenzymatyczna heterogenna (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)
- **EMIT** – enzymatyczna metoda immunologiczna (ang. *Enzyme Multiplied Immunoassay Technique*)
- **ERA/EDTA** – Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Dializy i Transplantologii (ang. *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association*)
- **GABA** - kwas γ -aminomasłowy
- **GC-MS** – chromatografia gazowa sprzężona z detekcją mas (ang. *Gas Chromatography - Mass Spectrometry*)
- **GC-MS/MS** – chromatografia gazowa sprzężona z tandemową detekcją mas (ang. *Gas Chromatography - Mass Spectrometry/Mass Spectrometry*)
- **GLP** – dobra praktyka laboratoryjna (ang. *Good Laboratory Practice*)
- **HPLC** – wysokosprawna chromatografia ciekłowa (ang. *High Performance Liquid Chromatography*)
- **HPLC-DAD** – wysokosprawna chromatografia ciekłowa z detekcją diodową (ang. *High*

Performance Liquid Chromatography – Diode-Array Detection)

- **HPLC-UV** – wysokosprawna chromatografia cieczowa z detekcją w zakresie nadfioletu (ang. *High Performance Liquid Chromatography – UV detection*)
- **ISAP** – internetowy system aktów prawnych
- **IATDMCT** – Międzynarodowe Towarzystwo Terapii Monitorowanej i Toksykologii Klinicznej (ang. *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*)
- **ICH** – metody immunochemiczne
- **ICD-9** – międzynarodowa klasyfikacja procedur diagnostycznych i terapeutycznych
- **Indeks terapeutyczny** – patrz Wskaźnik terapeutyczny
- **KIMS** – metoda kinetycznych interakcji mikrocząsteczek (ang. *Kinetic Interaction of Microparticles in Solutions*)
- **LADME** – akronim odzwierciedlający losy leku w ustroju po podaniu doustnym, oznaczający uwolnienie z postaci leku, wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie/eliminację (ang. *Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion/Elimination*)
- **LC-MS** - chromatografia cieczowa sprzężona z detekcją mas (ang. *Liquid Chromatography – Mass Spectrometry*)
- **LC-MS/MS** - chromatografia cieczowa sprzężona z tandemową detekcją mas (ang. *Liquid Chromatography – Mass Spectrometry/Mass Spectrometry*)
- **LLE** – ekstrakcja ciecz-ciecz, ekstrakcja analitu z płynu ustrojowego do ciekłego rozpuszczalnika organicznego (ang. *Liquid-Liquid Extraction*)
- **LOD** – granica detekcji (wykrywalności) metody - najniższe stężenie analitu, jakie można wykryć daną metodą (ang. *Limit of Detection*)
- **LOQ** – granica oznaczalności metody - najniższe stężenie analitu, jakie można oznaczyć daną metodą z akceptowalną dokładnością i precyzją (ang. *Limit of Quantitation*)
- **MEPS** – mikroekstrakcja przez pakowany sorbent (ang. *Micro Extraction by Packed Sorbent*)
- **MHD** – 10-hydroksykarbazepina, metabolit okskarbazepiny (ang. *Monohydroxyderivative*)
- **MIC** – najmniejsze stężenie antybiotyku lub chemioterapeutyku, przy którym wzrost drobnoustroju ulega zahamowaniu (ang. *minimum inhibitory concentration*)
- **MLD** – medyczne laboratorium diagnostyczne
- **MRSA** – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)
- **MPA** – kwas mykofenolowy (ang. *Mycophenolate acid*)
- **MPAG** – glukuronid MPA (ang. *Mycophenolate acid glucuronide*)
- **OUN** – ośrodkowy układ nerwowy
- **PTT** – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
- **SPE** – ekstrakcja do ciała stałego (ang. *Solid Phase Extraction*)

- **SS** – stan stacjonarny– stan, w którym szybkość wprowadzania leku do organizmu jest równa szybkości jego eliminacji, czas niezbędny do osiągnięcia SS wynosi cztery do pięciu $T_{1/2}$ licząc od rozpoczęcia dawkowania (ang. *Stationary State*)
- **stężenie stacjonarne** – stężenie leku we krwi po osiągnięciu stanu stacjonarnego
- **$T_{1/2}$** - biologiczny okres półtrwania - czas po jakim stężenie leku we krwi zmaleje o połowę na drodze eliminacji po zakończeniu etapu wchłaniania i dystrybucji
- **T_{max}** – czas, po jakim lek osiąga stężenie maksymalne we krwi
- **TAT** – czas oczekiwania na wynik (ang. *Turn-Around Time*)
- **TDM** – terapia monitorowana stężeniem leku (ang. *Therapeutic Drug Monitoring*)
- **UPLC** – ultrawysokosprawna chromatografia cieczowa (ang. *Ultra-Performance Liquid Chromatography*)
- **V_d** – objętość dystrybucji leku – pozorna (hipotetyczna) objętość płynów organizmu, w których lek w stanie stacjonarnym miałby takie samo stężenie jak we krwi (ang. *Volume of distribution*)
- **wskaźnik terapeutyczny leku (indeks terapeutyczny)** - rozpiętość pomiędzy zakresem stężeń terapeutycznych i toksycznych leku we krwi

8. Piśmiennictwo

1. Adamska-Dyniewska H. (red.): Terapia monitorowana, Wyd. TTM, Łódź 1994.
2. Aronson JK.(ed.): Meyler's Side effects of drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions. Fifteenth edition. Elsevier, 2006.
3. Baselt R.C.: Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 6th ed. Biomedical Publications, Foster City 2002.
4. Bentué-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC; le groupe Suivi Thérapeutique Pharmacologique de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique. Suivi thérapeutique pharmacologique du topiramate [Therapeutic drug monitoring of topiramate]. Therapie. 2010 Jan-Feb;65(1):17-22. doi: 10.2515/therapie/2009066. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20205990.
5. Bernal, J.L., del Nozal, M.J., Rosas, V. *et al.* Extraction of basic drugs from whole blood and determination by high performance liquid chromatography. *Chromatographia* 38, 617–623 (1994). <https://doi.org/10.1007/BF02277164>
6. Dasgupta A. : Herbal supplements and therapeutic drug monitoring: focus on digoxin immunoassays and interactions with St. John's wort. *Ther Drug Monit.* 2008 Apr;30(2):212-7.
7. Feliu C, Cazaubon Y, Guillemin H, *et al.* Therapeutic drug monitoring of mitotane: Analytical assay and patient follow-up. *Biomed Chromatogr.* 2017 Nov;31(11). doi: 10.1002/bmc.3993. Epub 2017 May 21. PMID: 28432798.

8. Goldberger ZD, Goldberger AL.: Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2012 Jun 15;109(12):1818-21. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.02.028. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22502901; PMCID: PMC3646412.
9. Gruchlik A., Kochan M.: Farmakokinetyka antybiotyków aminoglikozydowych. Ustalenie dawki początkowej, podtrzymującej oraz przedziału dawkowania na podstawie danych farmakokinetyki populacyjnej., *Farmacja Polska*, Tom 77, nr 2, 2021.
10. <https://agnp.de/wp-content/uploads/2015/02/baumann-2004-tdm-consensus-2004.pdf>
11. https://epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/2020-05/2019-Therapeutic-Drug-Monitoring-of-Antiepileptic-Drugs-Table_0.pdf
12. <https://indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=3706> Indeks leków Medycyny Praktycznej,
13. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Aminoglycoside-Dosing-Guide.pdf>.
14. <https://p-t-t.org/artukul/zalecenia-dotyczace-leczenia-immunosupresyjnego-po-przeszczepieniunarzadow-unaczynionych2021>.
15. <https://www.hpft.nhs.uk/media/7243/safe-use-of-lithium-guidelines-final-jan-2024.pdf>
16. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, *et al.*: Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024 Jan 02;149(1):e1-e156.
17. Jurowski K., Piekoszewski W. (red.): Toksykologia. Tom 2. Warszawa, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2020.
18. Kirchner GI, Meier-Wiedenbach I, Manns MP: Clinical pharmacokinetics of everolimus. *ClinPharmacokinet.* 2004;43(2):83-95.
19. Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, *et al.*: Writing Committee Members. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *HeartRhythm.* 2019 Sep;16(9):e227-e279.
20. LiJ., RietschlinJ., MillerI., *et al.*: Evaluation of the Preanalytical Interference of Hemoglobin, Bilirubin, or Lipids in Therapeutic Drug Monitoring Assays on Beckman Coulter AU Analyzers. *Lab Med.* 2022 Mar 7;53(2):172-176.
21. Moffat AC., Osselton MD., Woddop B., Watts Jo: *Clarkes analysis of Drugs and Poisons*, Fourth Edition, Chapter 2 Therapeutic Drug Monitoring, Pharmaceutical Press 2011.
22. Morikawa, G., Fukami, K., Moriiwa, Y. *et al.*: Evaluation of the clinical and quantitative performance of a practical HPLC-UV platform for in-hospital routine therapeutic drug monitoring of multiple drugs. *J Pharm HealthCareSci* 9, 29 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40780-023-00298-7>.
23. Mutschler E. i wsp.: *Farmakologia i toksykologia*, Wyd.MedPharm Polska, Wrocław 2015.

24. Orzechowska-Józwenko K. (red.): Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej, Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2006.
25. Otero MJ, Martin A, Barrueco M, *et al.* TDM of theophylline--compliance evaluation. J Clin Pharm Ther. 1988 Aug;13(4):273-80. doi: 10.1111/j.1365-2710.1988.tb00193.x. PMID: 3235477.
26. Oudart JB, Marquet B, Feliu C, *et al.* Analytical interference in the therapeutic drug monitoring of methotrexate. Ann Biol Clin 2016; 74(3): 333-337.
27. Rang Humprey P. *et al.*: Rang i Dale Farmakologia, Wyd. Edra Urban & Partner, Wrocław 2021.
28. Rekomendacje KIDL „Odpady medyczne. Postępowanie z odpadami medycznymi w medycznym laboratorium diagnostycznym” Warszawa 2018.
29. Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 5 października 2017 roku w sprawie szczegółowego sposobu postępowania z odpadami medycznymi Dz. U. 2017 poz. 1975.
30. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 marca 2006 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów diagnostycznych i mikrobiologicznych Dz.U. 2006 nr 61 poz. 435.
31. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2020 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania Dz.U. 2022 poz. 1304 t.j.
32. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, *et al.*: Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036. PMID: 32191793.
33. Solnica B. i wsp. (red.): Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej, Wyd. 5 Edra Urban & Partner, Wrocław 2022.
34. Tsoi V., Bhayana V., Bombassaro A. M., *et al.*: Falsely Elevated Vancomycin Concentrations in a Patient Not Receiving Vancomycin. Pharmacotherapy. 2019 Jul;39(7):778-782.
35. Tuzimski T, Petruczynik A.: Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). Molecules. 2020 Sep 3;25(17):4026. doi: 10.3390/molecules25174026. PMID: 32899296; PMCID: PMC7504794.
36. Ustawa o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022, Dz. U. 2022 poz. 2280, rozdział 2, art. 10, p. 3.
37. Ustawa o odpadach Dz. U. z 2023 r. poz. 1587, 1597, 1688, 1852, 2029 t.j.
38. Ustawa o prawach pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta, Dz. U. 2024 r. poz. 581 t.j.
39. Westergreen-Thorne M., Lee S.Y., Shah N., *et al.*: When not to trust therapeutic drug monitoring. OxfMed Case Reports. 2016 Sep 6;2016(9).
40. Wyska E.: Farmakokinetika. Podstawy i znaczenie praktyczne. Wyd. Med Pharm Polska, Wrocław 2013.