

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

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

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

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

⁷ Kamila Parszeniew – diagnosta laboratoryjny

⁷ Anna Wysoczańska – diagnosta laboratoryjny

⁷ Mateusz KroczeK – diagnosta laboratoryjny

⁸ Sylwia Kozłowska – 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	3
1.1. Podstawy prawne.....	5
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.....	11
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. Ewrolimus	14
3.1.3. Sirolimus	16
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. Digoksyna	19
3.4. Leki przeciwpadaczkowe	21
3.4.1. Fenobarbital	21
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. Topiramet	27
3.5. Antybiotyki	28
3.5.1. Amikacyna	28
3.5.2. Gentamycyna	29
3.5.3. Tobramycyna	30
3.5.4. Wankomycyna	31
3.6. Inne leki	32

3.6.1. Teofilina	32
3.6.2. Lit	33
4. Kontrola jakości w badaniach stężenia leków we krwi	34
4.1. Kontrola wewnętrzna	34
4.2. Kontrola zewnętrzna (międzylaboratoryjna)	35
5. Postępowanie z materiałem biologicznym i dokumentacją medyczną po wykonaniu badań diagnostycznych	36
5.1. Postępowanie z materiałem biologicznym	36
6. Tabele	37
7. Słownik skrótów i pojęć	44
8. Piśmiennictwo	46

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 (surowicy, osoczu lub krwi pełnej), zasady farmakokinetyki i kryteria farmakodynamiczne możliwe jest poprawne ustalenie dawkowania leku oraz optymalizacja dawki w trakcie terapii (indywidualnie dostosowane dawkowanie) [1].

Celem TDM jest zwiększenie skuteczności terapii i zapewnienie bezpieczeństwa pacjenta, zwłaszcza w przypadku stosowania leków o wąskim indeksie terapeutycznym, dużej zmienności farmakokinetycznej lub potencjalnie toksycznych. Alternatywą dla TDM jest dawkowanie empiryczne oparte na standardowych schematach, które nie zawsze uwzględniają indywidualne różnice między pacjentami, co może prowadzić do nieosiągnięcia oczekiwanego efektu terapeutycznego. Wdrożenie TDM zwiększa prawdopodobieństwo osiągnięcia stężeń terapeutycznych leku we krwi, ogranicza ryzyko działań niepożądanych i poprawia ogólną jakość terapii. Optymalizacja dawkowania leku z wykorzystaniem TDM może także prowadzić do zmniejszenia kosztów terapii i liczby hospitalizacji, przynosząc wymierne korzyści dla całego systemu opieki zdrowotnej [1].

W medycznych laboratoriach diagnostycznych (MLD) możliwe jest oznaczanie wybranych leków we krwi. Wskazaniami do wdrożenia TDM są:

- udokumentowana zależność pomiędzy stężeniem leku we krwi, a jego skutecznością lub toksycznością,
- określone zakresy stężeń terapeutycznych i toksycznych,
- wąski indeks terapeutyczny leku, czyli mała rozpiętość pomiędzy zakresem stężeń terapeutycznych i toksycznych,
- złożona lub nieliniowa farmakokinetyka leku, duża zmienność osobnicza metabolizmu i eliminacji leku,

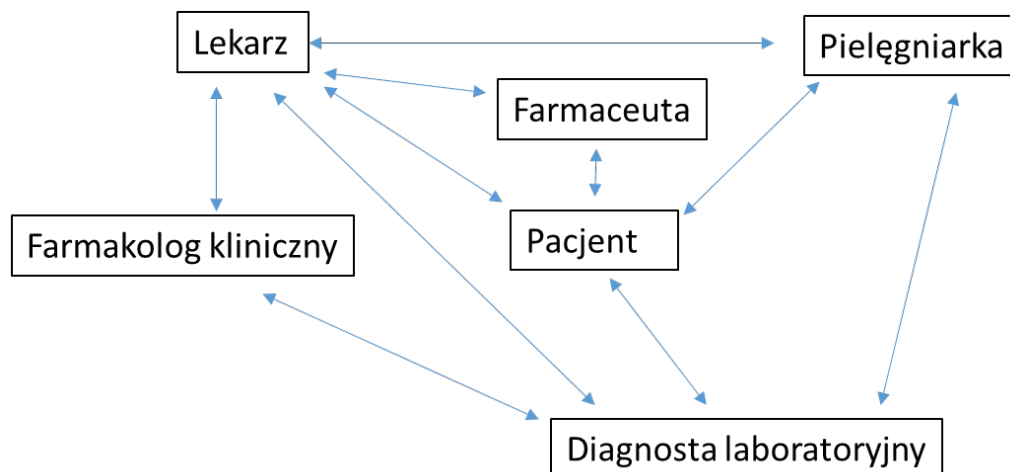
- występowanie licznych interakcji farmakokinetycznych z innymi równocześnie stosowanymi lekami,
- brak prostej i wiarygodnej metody oceny skuteczności terapii na podstawie pomiarów parametrów klinicznych lub laboratoryjnych (np. pomiar glikemii w terapii cukrzycy),
- pacjent znajdujący się w ciężkim stanie klinicznym lub wymagający intensywnego nadzoru terapeutycznego.

Zgodnie z rekomendacjami polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, takich jak Międzynarodowe Towarzystwo Terapii Monitorowanej i Toksykologii Klinicznej (IATDMCT), Europejskie Towarzystwo Nefrologiczne/Europejskie Stowarzyszenie Dializy i Transplantologii (ERA/EDTA) i Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) – TDM znajduje zastosowanie w monitorowaniu wielu grup leków. Należą do nich np. leki immunosupresyjne, przeciwnowotworowe, przeciwwirusowe, przeciwpadaczkowe, antyarytmiczne, antybiotyki, leki przeciwpsychotyczne i inne o wąskim zakresie terapeutycznym, dużym potencjale toksyczności lub zmiennej farmakokinetyce.

Dzięki badaniu stężenia leku we krwi w TDM możliwe są:

- ustalenie optymalnej dawki podtrzymującej,
- monitorowanie terapii przewlekłej,
- ocena skutków zmiany dawki lub schematu dawkowania,
- ocena biorównoważności po zmianie preparatu (np. w przypadku leków generycznych),
- identyfikacja interakcji farmakokinetycznych w przebiegu politerapii,
- wyjaśnienie przyczyny wystąpienia objawów niepożądanych (np. przedawkowania),
- ocena nieskuteczności leczenia oraz przestrzegania zaleceń terapeutycznych (adherencji).

Skuteczna realizacja TDM wymaga ścisłej współpracy interdyscyplinarnego zespołu medycznego - lekarza, pielęgniarki, diagnosty laboratoryjnego, farmaceuty i farmakologa klinicznego z pacjentem (Ryc. 1). Szczególnie jest to istotne w opiece ambulatoryjnej, gdzie warunkiem powodzenia terapeutycznego jest przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjenta (adherencja). Termin oznacza aktywne i świadome zaangażowanie pacjenta w proces leczenia, co ma bezpośredni wpływ na skuteczność farmakoterapii oraz interpretację wyników TDM.



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

Rekomendacje dotyczące TDM jasno definiują zakres zadań i odpowiedzialności diagnosty laboratoryjnego w trzech fazach procesu badawczego:

- faza przedanalityczna - nadzór nad przygotowaniem pacjenta do badania, zapewnienie prawidłowego pobrania, przechowywania i transportu próbek krwi do laboratorium,
- faza analityczna - wybór odpowiedniej metody analitycznej, walidacja metody zgodnie z obowiązującymi wytycznymi organizacji: Europejska Agencja Leków (EMA), Agencja ds. Żywności i Leków (FDA), Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI); prowadzenie kontroli jakości wewnętrznej oraz międzylaboratoryjnej,
- faza postanalityczna – ocena wyników w kontekście wartości terapeutycznych, autoryzacja i zatwierdzenie raportu z wyników, a także postępowanie z pozostałą próbką 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 przedanalitycznej, analitycznej i postanalitycznej określa Ustawa o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022 roku oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2025 roku w sprawie standardów jakości dla laboratoriów [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 (z uwzględnieniem celu monitorowania, np. $C_{\min}$, $C_{\max}$),
- pobranie krwi do właściwej probówki (zawierającej odpowiedni antykoagulant, np. EDTA lub bez dodatków, w przypadku oznaczeń w surowicy),
- przechowywanie i transport próbki do laboratorium w warunkach zapewniających stabilność oznaczanego leku (określona temperatura i czas transportu).

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

- po osiągnięciu stanu stacjonarnego leku (SS, ang. *Steady State*), co zazwyczaj następuje po 4-5 biologicznych okresach półtrwania ($T_{1/2}$) od rozpoczęcia leczenia lub zmiany schematu dawkowania leku, (o ile nie zachodzą wskazania do wcześniejszej kontroli)
- po zakończeniu fazy wchłaniania i dystrybucji leku, aby uniknąć oznaczeń w okresie dużych wahań stężenia,
- bezpośrednio przed przyjęciem kolejnej dawki leku, dla oznaczeń $C_{\min}$ (C_0) lub w innym, ustalonym czasie, zgodnym z charakterystyką farmakokinetyczną i schematem dawkowania leku.

Najczęściej w TDM oznacza się stężenie minimalne ($C_{\min}$) w próbce krwi pobranej bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki leku. W uzasadnionych przypadkach schemat pobrania może zostać poszerzony np. o pomiar stężenia 2 h od podania leku (C_2) lub o serię pomiarów w różnych punktach czasowych w celu wyznaczenia profilu farmakokinetycznego i wyliczenia parametru AUC oraz parametrów farmakokinetycznych. Próbkę krwi do oceny stężenia maksymalnego ($C_{\max}$) np. po zakończeniu wlewu dożylnego należy pobrać 30 minut od zakończenia infuzji. Krew należy pobrać z miejsca odległego od wkłucia, najczęściej z żyły przeciwległej kończyny, w celu uniknięcia kontaminacji lub rozcieńczenia próbki.

W przypadku niektórych leków, takich jak antybiotyki aminoglikozydowe, istnieje znaczne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym ototoksyczności i nefrotoksyczności. Do czynników sprzyjających ich rozwojowi należą: stosowanie dużych dawek, częste podawanie, zaburzenia gospodarki elektrolitowej oraz wiek pacjenta. W celu ograniczenia toksyczności, a jednocześnie zachowania skuteczności, często stosuje się schematy dawkowania oparte na podawaniu dużej dawki raz na dobę lub w dłuższych odstępach czasowych z uwzględnieniem parametrów eliminacyjnych pacjenta. Takie podejście pozwala osiągnąć wysokie stężenia maksymalne ($C_{\max}$) i możliwie niskie stężenia minimalne ($C_{\min}$), co przekłada się na korzystny profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny. W przypadku wankomycyny zalecanym podejściem jest wyliczenie pola pod krzywą stężeń (AUC) i jego odniesienie do minimalnego stężenia hamującego (MIC), czyli wskaźnika AUC/MIC. Obliczenie AUC wymaga modeli

farmakokinetycznych i może opierać się na dwóch punktach czasowych pobrania próbek lub modelowaniu populacyjnym. W tym celu wskazana jest współpraca z farmaceutą klinicznym, który na podstawie wyników stężeń i parametrów pacjenta może zaproponować optymalizację terapii zgodnie z aktualnymi rekomendacjami. Tego rodzaju podejście pozwala na dopasowanie leczenia do charakterystyki pacjenta i właściwości leku [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 opracowanie i wdrożenie procedur zlecenia badań oraz zasad prawidłowego pobierania, przechowywania i transportu próbek krwi, zgodnie z Ustawą o medycynie laboratoryjnej z dnia 15 września 2022 [36]. Jednostki zlecające powinny być pisemnie poinformowane o warunkach i wymogach dotyczących realizacji fazy przedanalizycznej. Personel medyczny odpowiedzialny za pobieranie materiału oraz osoby zaangażowane w przechowywanie i transport materiału powinny być zapoznane z obowiązującymi procedurami oraz odpowiednio przeszkolone, przy czym fakt ten musi być formalnie udokumentowany. Szczegółowe wymagania dotyczące fazy przedanalizycznej w TDM przedstawiono w Tabeli I.

Krew należy pobrać bezpośrednio do odpowiedniej probówki stanowiącej próbkę pierwotną lub przenieść do odpowiedniej probówki, która powinna być szczelnie zamknięta i oznakowana w sposób umożliwiający jednoznaczną identyfikację pacjenta – poprzez imię, nazwisko i numer PESEL lub alternatywnie za pomocą indywidualnego kodu kreskowego powiązanego z dokumentacją zlecenia. Oznakowanie próbki musi być zgodne z danymi zawartymi na skierowaniu lub w systemie LIS. Probówka powinna pozostać zamknięta do momentu dostarczenia do laboratorium. W przypadku oznaczenia leków wrażliwych na światło (np. metotreksat) konieczne jest zabezpieczenie próbki przed ekspozycją na światło poprzez zastosowanie probówek z ciemnego szkła, osłonek lub owinięcie folią aluminiową.

Do oznaczeń w ramach TDM nie dopuszcza się:

- próbek inaktywowanych termicznie
- próbek surowicy i osocza z nasilonymi zmianami przedanalizycznymi, takimi jak hemoliza >500 mg/dl, silna lipemia lub z widocznym zanieczyszczeniem mikrobiologicznym
- próbek spulowanych
- próbek zawierających pęcherzyki powietrza

Wszystkie materiały stosowane do pobierania i przygotowywania materiału biologicznego, w tym probówki, końcówki i inne elementy sprzętu laboratoryjnego muszą być jednorazowe.

Do każdej próbki materiału biologicznego przekazanego do laboratorium musi być dołączone skierowanie na badanie w formie papierowej lub elektronicznej, zgodnie z wewnętrznymi procedurami obowiązującymi w danej jednostce. Skierowanie to powinno spełniać wymagania określone w Ustawie o medycynie laboratoryjnej [36].

Szczególnej 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 do wypełnienia formularza danych klinicznych niezbędnych do interpretacji wyniku TDM. Wzór formularza podano poniżej.

TERAPEUTYCZNE MONITOROWANIE STĘŻENIA LEKÓW
TRYB BADANIA CITO / RUTYNOWY

DATA WYSTAWIENIA SKIEROWANIA.....

[illegible]

NAZWISKO

[illegible]

IMIE

[illegible]

PESEL

POBRANY MATERIAŁ - KREW PEŁNA ☐ SUROWICA ☐ OSOCZE ☐ PIECZATKA OŚRODKA ZLECAJĄCEGO /ODBIORCY WYNIKU

DANE OSOBY POBIERAJACEJ.....

DATA I GODZINA POBRANIA MATERIAŁU

DATA I GODZINA PRZYJĘCIA MATERIAŁU

CEL BADANIA

PIECZĄTKA I PODPIS LEKARZA

KONTROLA TERAPII	OBJAWY NIEPOŻĄDANE	BRĄK SKUTECZNOŚCI TERAPII	INNE
------------------	-----------------------	---------------------------------	------

INNE UWAGI			

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

OCENA STEŽENIA LEKU

LEK/SUBSTANCJA CZYNNA/POSTAĆ.....

DAWKOWANIE LEKU.....

CZESTOTLIWOŚĆ PODAWANIA.....

DATA I GODZINA OSTATNIEGO PODANIA LEKU.....

DATA I GODZINA POBRANIA PRÓBKİ DO BADANIA.....

DODATKOWE INFORMACJE (WAGA, WZROST)

ISTOTNE DANE KLINICZNE (SCHORZENIA, NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY/NEREK)

CIAŽA.....

INNE ZAŻYWANE LEKI.....

Stosowanie TDM jest szczególnie zalecane w tzw. populacjach wrażliwych, czyli u pacjentów, u których występują istotne zmiany w farmakokinetyce leków lub zwiększone ryzyko działań niepożądanych. Do tej grupy należą:

- niemowlęta i małe dzieci – ze względu na niedojrzałość enzymów i układów transportujących,
- kobiety ciężarne – ze względu na zmiany w objętości dystrybucji, klirensu nerkowego i aktywności enzymatycznej,
- osoby starsze – z uwagi na zmniejszoną wydolność narządową i częstsze stosowanie leków,
- pacjenci z niewydolnością nerek lub wątroby – ze względu na upośledzoną eliminację i metabolizm leków,
- pacjenci objęci polifarmakoterapią – ze względu na zwiększone ryzyko interakcji farmakokinetycznych i farmakodynamicznych.
- pacjenci z istotnymi wariantami genetycznymi wpływającymi na procesy wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji leków (LADME)

Szczegółowe informacje dotyczące warunków przechowywania i transportu materiału biologicznego do oznaczania leków w TDM zebrane zostały w Tabeli I.

Dodatkowo należy uwzględnić następujące zasady postępowania z materiałem biologicznym do badań TDM:

- próbki krwi pełnej pobrane z dodatkiem antykoagulantu powinny być przechowywane i transportowane bez wirowania,
- próbki osocza i surowicy należy odwirować i oddzielić od elementów morfotycznych, fibryny oraz zanieczyszczeń lipemicznych. Separacja grawitacyjna nie jest wystarczająca i nie powinna być stosowana,
- materiał biologiczny powinien być transportowany w pojemnikach przystosowanych do transportu próbek biologicznych w temperaturze 2–8 °C. W przypadku próbek zamrożonych, transport należy realizować w suchym lodzie, z zachowaniem łańcucha chłodniczego.
- próby zamrożone przed wykonaniem pomiaru muszą zostać całkowicie rozmrożone i dokładnie wymieszane na mieszadle przy użyciu mieszadła typu Vortex lub przez kilkukrotne ręczne odwrócenie probówki do uzyskania jednorodnej próbki. Zaleca się ponowne wirowanie prób surowicy i osocza po rozmrożeniu w celu usunięcia resztek fibryny.
- W przypadku stwierdzenia nieprawidłowych warunków transportu materiału (np. nieprawidłowa temperatura lub nieszczelna probówka) należy ten fakt udokumentować i poinformować zleceniodawcę o stwierdzonych niezgodnościach oraz możliwym wpływie na wiarygodność wyników.

- Zgodnie z obowiązującymi przepisami diagnosta laboratoryjny ma prawo zakwalifikować próbkę jako niezdatną do analizy i odmówić wykonania oznaczenia. Decyzja ta powinna zostać odnotowana w dokumentacji niezgodności (np. księdze niezgodności), a informacja przekazana zleceniodawcy.

2.2. Faza analityczna

Oznaczenia leków we krwi dla potrzeb TDM muszą być realizowane metodami gwarantującymi uzyskanie wiarygodnych wyników w optymalnym czasie (*turn around time*, TAT). Metody te muszą być odpowiednio zwalidowane, zgodnie z wytycznymi, a parametry walidacyjne powinny być udokumentowane przez producentów zestawów reagentów. W przypadku metod samodzielnie opracowanych przez laboratorium (tzw. „home-brew” lub „in-house”) należy wykonać pełną walidację, wymagane jest spełnienie normy EN ISO 15189 (nie oznacza to konieczności posiadania akredytacji według normy EN ISO 15189). Do kluczowych parametrów walidacyjnych należą: granica oznaczalności (LOQ), zakres pomiarowy, czułość metody, współczynniki określające dokładność, precyzję (powtarzalność i odtwarzalność) oraz niepewność pomiaru. Przydatność metody do oznaczania leków dla potrzeb TDM określają też specyficzność i selektywność metody. Należy zwrócić uwagę na potencjalne interferencje składników endogennych (np. bilirubina, hemoglobina, lipemia) oraz egzogennych (np. leki, suplementy diety, konserwanty próbek). W większości wypadków w TDM oznacza się całkowite stężenie leku we krwi pełnej, surowicy lub osoczu (czyli sumę frakcji wolnej i związanej z białkami lub erytrocytami). W szczególnych sytuacjach klinicznych, np. u pacjentów z hipoalbuminemią lub podczas monitorowania fenytoiny, wykonuje się oznaczenie frakcji wolnej. Jest to jednak oznaczenie specjalistyczne, dostępne jedynie w wybranych laboratoriach. Interpretacja wyników oznaczania frakcji wolnej leku wymaga użycia odmiennych zakresów terapeutycznych, zwykle niższych niż dla stężenia całkowitego.

W MLD do oznaczania leków w ramach TDM najczęściej stosuje się dwie grupy metod analitycznych: immunochemiczne (ICh) oraz chromatograficzne.

2.2.1. Metody immunochemiczne

Ogólną zasadą metod immunochemicznych (ICh) jest specyficzna reakcja antygenu (analitu, oznaczanego leku) ze swoistym przeciwciałem, w wyniku czego powstaje kompleks antygen-przeciwciało. Ilość kompleksu jest oceniana pośrednio na podstawie pomiaru sygnału związanego z cząsteczką znakowaną (np. absorbancja, fluorescencja, luminescencja), która uczestniczy w reakcji. Pomiar ten może być prowadzony we frakcji związanej lub wolnej, w zależności od testu. W oznaczeniach leków dla potrzeb TDM stosowane są metody kompetycyjne i niekompetycyjne. Dostępne są techniki homogenne (np. EMIT, ChLIA, ECLIA, KIMS), które umożliwiają pełną automatyzację procesu analitycznego oraz techniki heterogenne (np. ELISA) wymagające etapów separacyjnych. Krzywa kalibracyjna w metodach ICh przedstawia zależność między sygnałem pomiarowym, a stężeniem analitu w próbce, przy czym najczęściej sygnał jest odwrotnie proporcjonalny do stężenia leku w metodach kompetycyjnych. Szczegółowe opisy dostępnych metod ICh można znaleźć w piśmiennictwie [17, 21, 33].

Dla każdej stosowanej metody laboratorium powinno zdefiniować zakresy stężeń terapeutycznych w oparciu o dane literaturowe oraz charakterystykę pomiarową, w tym zakres stężeń objęty kalibracją metody i właściwości używanego kalibratora. Ze względu na różnice w swoistości przeciwciał, obecność reakcji krzyżowych oraz zmienność między metodami nie zaleca się porównywania wyników uzyskanych różnymi metodami ICh, ani stosowania różnych metod do monitorowania jednego pacjenta. Przy wyborze i interpretacji metod ICh należy uwzględnić potencjalne interferencje analityczne. Mogą one wynikać z obecności aktywnych metabolitów leku, innych jednocześnie stosowanych leków, suplementów diety, składników pokarmowych oraz składników endogennych (bilirubina, hemoglobina). Szczególną uwagę należy zwrócić na substancje immunoreaktywne podobne do digoksyny (DLIS, DLIF), które mogą fałszywie zawyżać wynik. Informacje o możliwych interferencjach należy każdorazowo weryfikować w dokumentacji dostarczonej przez producenta zestawu diagnostycznego (ulotki, karty charakterystyki) oraz w piśmiennictwie specjalistycznym [6,20, 34, 39].

2.2.2. Metody chromatograficzne

Metody chromatograficzne zasadniczo różnią się od metod ICh pod względem procedury analitycznej, przygotowania próbki i stosowanych technik detekcji, które mogą wpływać na interpretację wyników. Są to metody przebiegające w kilku etapach, wymagają precyzyjnej optymalizacji i walidacji. Pierwszym etapem jest przygotowanie materiału biologicznego, które powinno być dostosowane do rodzaju oznaczanych analitów (leków lub ich metabolitów), zastosowanej techniki rozdziału chromatograficznego oraz detekcji. Typowe procedury przygotowawcze obejmują: odbiałczenie (deproteinizację) i wirowanie lub buforowanie i ekstrakcję analitu z matrycy biologicznej. Rzadziej stosowana jest hydroliza enzymatyczna lub pochodne przekształcenia chemiczne (derywatyzacja). W TDM najczęściej stosuje się ekstrakcję ciecz-ciecz (LLE), ekstrakcję do fazy stałej (SPE), techniki mikroekstrakcyjne, takie jak mikroekstrakcja przez pakowany sorbent (MEPS), czy mikroekstrakcja do fazy ciekłej (LPME) i in. [5, 35].

Ostatnim etapem analizy chromatograficznej w TDM jest oznaczenie stężenia analitów w przygotowanych supernatantach lub ekstraktach. W oznaczaniu leków i ich metabolitów w ramach TDM znalazły zastosowanie:

- wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC)
- ultrawysokosprawna chromatografia cieczowa (UHPLC)
- chromatografia gazowa (GC)

W chromatografii cieczowej stosuje się różne typy detekcji, w tym: spektrofotometryczną z odczytem absorbancji w zakresie nadfioletu (UV), detekcję z matrycą fotodiodową (DAD) lub detekcję fluorescencyjną (FLD). W przypadku większych wymagań selektywności i czułości stosuje się techniki sprzężone ze spektrometrią mas, takie jak chromatografia cieczowa z pojedynczą spektrometrią mas (LC-MS) lub tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS), a także ich odpowiedniki dla chromatografii gazowej (GC-MS, GC-MS/MS). Techniki chromatograficzne cechują się dużą selektywnością, co pozwala na jednoczesne

rozdzielenie i oznaczenie kilku analitów - zarówno leków macierzystych, jak i ich metabolitów - w jednym cyklu analitycznym. Warto podkreślić, że wyniki oznaczeń leków metodami chromatograficznymi mogą być niższe niż te uzyskiwane metodami ICh, w których metabolity oraz inne substancje o budowie zbliżonej do oznaczanego leku mogą zawyżać wyniki na skutek reakcji krzyżowych [20, 21, 22, 35].

2.3. Faza postanalityczna

Akceptacja, zatwierdzenie i autoryzacja wyniku oznaczeń stężenia leków we krwi mogą być wykonane wyłącznie przez osobę do tego uprawnioną zgodnie z Ustawą z dnia 15 września 2022 o medycynie laboratoryjnej [36].

W Tabeli II przedstawiono najczęściej stosowane zakresy stężeń terapeutycznych dla wybranych leków. W praktyce klinicznej interpretacja wyników TDM wymaga jednak uwzględnienia wielu czynników, takich jak zastosowana metoda analityczna, stan kliniczny pacjenta, wiek, obecność chorób współistniejących, stosowane równolegle leki oraz cel terapeutyczny. Szczególną uwagę należy zwrócić na leki immunosupresyjne i cytostatyczne – zakresy terapeutyczne w tych przypadkach są uzależnione od rodzaju przeszczepu, czasu od transplantacji oraz schematu leczenia. Również wartości referencyjne dla antybiotyków aminoglikozydowych mogą się różnić w zależności od aktualnych rekomendacji towarzystw naukowych oraz indywidualnych wskazań klinicznych (np. ciężkie infekcje, posocznica). W praktyce lekarz oraz farmaceuta kliniczny otrzymują – na podstawie wyniku TDM – informacje umożliwiające ocenę, czy stosowana dawka jest bezpieczna i skuteczna. Na tej podstawie możliwa jest optymalizacja lub modyfikacja schematu dawkowania z wykorzystaniem narzędzi farmakokinetycznych, takich jak programy do modelowania populacyjnego, obliczania AUC/MIC, czy personalizacja dawki u pacjentów z grup wrażliwych [9, 13].

Ze względu na istotne znaczenie wyników oznaczeń leków w podejmowaniu decyzji klinicznych wskazane jest aby diagnosta laboratoryjny wykonujący badania w zakresie TDM posiadał nie tylko praktyczne doświadczenie, ale także świadomość skutków prawnych związanych z autoryzacją wyników.

Zalecane są dodatkowe kwalifikacje personelu MLD realizujących oznaczenia TDM, w tym:

- Specjalizacja z laboratoryjnej toksykologii medycznej
- Odbycie stażu w MLD, w którym rutynowo wykonywane są oznaczenia leków metodami ICh i chromatograficznymi z wykorzystaniem różnych detekcji i które zatrudnia co najmniej jednego specjalistę 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.

STĘŻENIA 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 (PTT) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne (IATDMCT, ASHP/PIDS/SIDP/IDSA, ERA/EDTA) [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >1500 ng/ml.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym. Interpretacja wyniku powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem danych klinicznych, stosowanego leczenia i współwystępujących schorzeń.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_{min} : 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 półsyntetyczną 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 ewerolimusu są podobne jak w przypadku sirolimusu. Ewerolimus w porównaniu z sirolimusem ma większą biodostępność i krótszy $T_{1/2}$. 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 glikoproteiny P i enzymów: CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8. Wydalany jest głównie z żółcią [18].

RODZAJ MATERIAŁU: krew pełna pobrana na EDTA.

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

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

STĘŻENIA 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 (PTT) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne (ASHP/PIDS/SIDP/IDSA, ERA/EDTA, IATDMCT) [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. Interpretacja wyniku powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem danych klinicznych, stosowanego leczenia i współwystępujących schorzeń.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM

- C_{min} : przed kolejną dawką leku,
- nie wcześniej 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, 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.

STĘŻENIA 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 (PTT) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne (ASHP/PIDS/SIDP/IDSA, ERA/EDTA, IATDMCT) [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: brak danych.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym. Interpretacja wyniku powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem danych klinicznych, stosowanego leczenia i współwystępujących schorzeń.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM

- C_{min} : przed kolejną dawką leku,
- kolejny pomiar stężenia wykonać nie wcześniej 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 mięsaszowych 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 leku z posiłkiem), 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. CMIA, EMIT), LC-MS/MS.

STĘŻENIA 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 (PTT) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne (ASHP/PIDS/SIDP/IDSA, ERA/EDTA, IATDMCT) [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >30 ng/ml - przed podaniem kolejnej dawki, dla C_{min} .

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym. Interpretacja wyniku powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem danych klinicznych, stosowanego leczenia i współwystępujących schorzeń.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_{min} przed kolejną dawką leku,
- AUC.

3.1.5.Kwas mykofenolowy (mykofenolan mofetylu, 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: Mykofenolan mofetylu wchłania się szybko i prawie całkowicie po podaniu doustnym, dostępność biologiczna wynosi 94%. 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 mykofenolanu mofetylu $T_{1/2} = 18$ 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 krwi pobrane na EDTA.

OBJĘTOŚĆ MATERIAŁU: min. 0,5 ml osocza.

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

STĘŻENIA 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 (PTT) i inne międzynarodowe towarzystwa specjalistyczne (ASHP/PIDS/SIDP/IDSA, ERA/EDTA, IATDMCT) [14].

STĘŻENIE TOKSYCZNE: brak danych.

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym. Interpretacja wyniku powinna być dokonana przez lekarza prowadzącego, z uwzględnieniem danych klinicznych, stosowanego leczenia i współwystępujących schorzeń.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM:

- C_{min} 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, Chłoniaki nieziarnicze, kostniakomięsaki, wspomagająco w innych nowotworach) oraz odpornej, uogólnionej postaci łuszczycy pospolitej i chorobach autoimmunologicznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów).

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Po podaniu dożylnym C_{max} jest osiągane 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 leku 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.

STĘŻENIA 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. Metotreksat jest wrażliwy na światło, należy chronić próbkę krwi 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%. $T_{1/2}$ jest bardzo zróżnicowany i wynosi od 18 do 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.

STĘŻENIA TERAPEUTYCZNE: 15 – 20 $\mu\text{g/ml}$.

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

KOMENTARZ DO WYNIKU: wynik należy skonsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: optymalny czas pobrania - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką ($C_{\min}$).

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%. $T_{1/2}$ 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 osiągane jest po około 7 dniach doustnego podawania. Eliminacja u osób z prawidłową czynnością nerek - około 72–82% digoksyny w postaci niezmienionej wydalane 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. CMIA, EMIT, CEDIA), 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 - przed podaniem kolejnej dawki, dla C_{min} .

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 wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) poprzez zwiększanie jego wydzielania oraz zmniejszenie napięcie mięśni gładkich.

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

Lek jest częściowo jest metabolizowany w wątrobie, wydalany jest przez nerki jako metabolity i w formie niezmienionej. $T_{1/2}$ 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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 ($C_{\min}$). 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 stężenie leku osiągnęło wyższy zakres wartości terapeutycznych. $T_{1/2}$ jest uzależniony od aktualnego stężenia i rośnie wraz z jego wzrostem (średnio wynosi 24 h i 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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 (C_{min}). 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. $T_{1/2}$ w fazie eliminacji niezmienionej karbamazepiny, po jednorazowym podaniu doustnym, wynosi średnio 36 h, a po podaniu wielokrotnym ulega skróceniu do 16 - 24 h (na skutek autoindukcji układu monooksygenazy wątrobowej), w zależności od czasu trwania leczenia. U pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki indukujące enzymy wątrobowe (np. fenytoinę, fenobarbital) stwierdzono, że $T_{1/2}$ 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 4-12 µg/ml (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 (C_{min}). 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 maniakalnych 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. $T_{1/2}$ wynosi od 6 do 20 h (krótszy w leczeniu skojarzonym, dłuższy w monoterapii). Stężenie stacjonarne lek 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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. $T_{1/2}$ 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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 (C_0). 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 stężenia 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 (C_{min}). 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

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

STĘŻENIE TOKSYCZNE (dotyczy metabolitu MHD): >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 (C_{min}). 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. $T_{1/2}$ topiramatu wynosi 20-30 h. Stężenie stacjonarne jest osiągane 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 5-20 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) [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: Amikacyna wykazuje skuteczność przeciwko szerokiemu zakresowi bakterii tlenowych Gram-ujemnych i prątków oraz niektórych Gram-dodatnich w skojarzeniu z antybiotykami z grupy β-laktamów lub glikopeptydów. Nie wykazuje aktywności wobec bakterii beztlenowych. Amikacyna cechuje się zwiększoną odpornością na działanie enzymów modyfikujących aminoglikozydy, dzięki czemu zachowuje aktywność wobec wielu szczepów opornych na inne antybiotyki z tej grupy.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Amikacyna, to półsyntetyczny antybiotyk z grupy aminoglikozydów, który wiąże się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu, prowadząc do zaburzeń odczytu informacji genetycznej, syntezy nieprawidłowych białek i zahamowania prawidłowej syntezy białek, co skutkuje śmiercią komórki bakteryjnej. Nie wchłania się z przewodu pokarmowego, natomiast szybko wchłania się po podaniu domięśniowym, słabo wiążąc się z białkami osocзовymi. 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 4-8µg/ml – dla C_{min} , 15-30 µg/ml – dla C_{max} ; w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >10 µg/ml - dla C_{min} ; >35 µg/ml – dla C_{max} .

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 C_{max} należy pobrać krew 1 h po podaniu domięśniowym, 30 minut po zakończeniu 30-minutowego wlewu dożylnego lub bezpośrednio po zakończeniu wlewu trwającego 60 minut. 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 ($C_{\min}$) (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 ziarniakowców, wykazując działanie synergiczne z antybiotykami β -laktamowymi lub glikopeptydowymi wobec Gram-dodatnich ziarniaków, zwłaszcza *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.* i *Enterococcus spp.*, co znajduje zastosowanie w leczeniu infekcyjnego zapalenia wsierdza (IZW). Działa bakteriobójczo na większość szczepów *Pseudomonas aeruginosa*. Hamuje wzrost *E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella*, *Aerobacter*, *Clostridium*, *Brucella spp.*, *Salmonella spp.*, *Serratia spp.* i *Shigella spp.* Nie działa na bakterie beztlenowe.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to antybiotyk z rodziny amino glikozydów, który wiąże się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu, prowadząc do zaburzeń odczytu informacji genetycznej, syntezy nieprawidłowych białek i zahamowania prawidłowej syntezy białek, co skutkuje śmiercią komórki bakteryjnej. Szybko wchłania się po podaniu domięśniowym, słabo wiąże się z białkami osocзовymi, główną drogą 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 jest dożylnie i domięśniowo lub 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 1-2 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\min}$; 4-10 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\max}$; w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >2 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\min}$; >10-12 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\max}$

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 10-12 $\mu\text{g/ml}$ 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 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 $C_{\min}$ należy pobrać bezpośrednio przez podaniem kolejnej dawki leku. Aby dokonać pomiaru stężenia $C_{\max}$ należy pobrać krew 1 h po podaniu domięśniowym, 30 minut po zakończeniu 30-minutowego wlewu dożylnego lub bezpośrednio po zakończeniu wlewu trwającego 60 minut. Antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny, cefalosporyny) w wysokich stężeniach inaktywują gentamycynę. Próbkę 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: *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp.*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* i inne.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to półsyntetyczny antybiotyk amino glikozydowy, który wiąże się z podjednostką 30S bakteryjnego rybosomu, prowadząc do zaburzeń odczytu informacji genetycznej, syntezy nieprawidłowych białek i zahamowania prawidłowej syntezy białek, co skutkuje śmiercią komórki bakteryjnej. 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.

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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: 1-2 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\min}$; 4-10 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\max}$, w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego.

STĘŻENIE TOKSYCZNE: >2 $\mu\text{g/ml}$ – dla $C_{\min}$; >10 $\mu\text{g/ml}$ - dla $C_{\max}$.

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia przekraczające 10 $\mu\text{g/ml}$ 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 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: Należy monitorować maksymalne stężenia leku ($C_{\max}$) jak i stężenia przed podaniem następnej dawki ($C_{\min}$) w celu uniknięcia działania toksycznego. Wysokie i/lub wzrastające stężenia leku we krwi przed podaniem kolejnej dawki ($C_{\min}$) mogą wskazywać na akumulację spowodowaną niewydolnością nerek. Aby dokonać pomiaru stężenia $C_{\max}$ należy pobrać krew 1 h po podaniu domięśniowym, 30 minut po zakończeniu 30-minutowego wlewu dożylnego lub bezpośrednio po zakończeniu wlewu trwającego 60 minut. 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 ($C_{\min}$) (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: metycylinoopornymi organizmami jak gronkowiec złocisty oporny na metycylinę (MRSA), koagulazoujemnymi gronkowcami, paciorkowcami lub enterokokami. Stosowana jest u pacjentów ze stwierdzonym uczuleniem na antybiotyki β -laktamowe. Wankomycyna słabo wchłania się z przewodu pokarmowego, dlatego podawana doustnie jest wykorzystywana wyłącznie w leczeniu rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego (CDI) wywołwanego przez toksynotwórcze szczepy *Clostridioides difficile*. Nie stosuje się jej doustnie w leczeniu innych zakażeń przewodu pokarmowego, np. gronkowcowych.

DANE FARMAKOKINETYCZNE: Jest to trójpierścieniowy antybiotyk glikopeptydowy, blokuje tworzenie ściany komórkowej dzielących się bakterii. Blokuje tworzenie mureiny przez wiązanie się z D-alanylo-D-alaninowymi peptydami UDP-muramylopentapeptydu i inhibicję transglikozydazy, transpeptydazy uniemożliwiając przedłużanie łańcuchów peptydoglikanów oraz ich usieczowanie 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

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

STĘŻENIE TERAPEUTYCZNE: Stężenia minimalne (C_{min}) 10-15 µg/ml w infekcjach bez MRSA, 15-20 µg/ml w zakażeniach szczepami MRSA; stężenia maksymalne (C_{max}) 30-40 µg/ml - w zależności od wskazania i wytycznych np. charakterystyki produktu leczniczego czy stowarzyszeń farmaceutycznych tj. ASHP (2020).

STĘŻENIE TOKSYCZNE: > 20 µg/ml dla C_{min} ; > 50 µg/ml dla C_{max}

KOMENTARZ DO WYNIKU: Stężenia toksyczne mogą wiązać się z nefro- i ototoksycznością [13, 32]. Otrzymany wynik należy konsultować z lekarzem prowadzącym.

WARUNKI POBRANIA KRWI DO TDM: Optymalny czas pobrania dla C_{min} - bezpośrednio przed następną zaplanowaną dawką. Aby oznaczyć C_{max} wankomycyny krew należy pobrać 0,5-2 h od zakończenia wlewu *iv*. 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) oraz szczytowej wartości stężenia (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.

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. $T_{1/2}$ jest zróżnicowany osobniczo i u dorosłych wynosi 3-15 h a u dzieci 1-9 h. $T_{1/2}$ skraca się do 4-5 h przy stosowaniu leków z grupy barbituranów, karbamazepiny, rifampicyny i u 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 stężenia leku może mieć znaczenie kliniczne).

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

METODY ANALITYCZNE: metody ICh (np. ChLIA, 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 (C_{min}). 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 stosować próbek z heparyną litową, która zawyża wyniki).

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

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, każde laboratorium jest zobowiązane do prowadzenia kontroli jakości dla wszystkich oznaczanych parametrów [30]. Materiały kontrolne powinny być certyfikowane, stabilne oraz obejmować zakres stężeń istotny z punktu widzenia klinicznego i terapeutycznego.

4.1. Kontrola wewnętrzna

Kontrola parametrów badań z zakresu TDM obejmuje:

- materiał kontrolny: krew, osocze, surowice mianowane (trzy poziomy stężeń leków) przeznaczone do badań stosowanymi metodami,
- częstotliwość kontroli: z każdą serią oznaczeń danego parametru lub alternatywnie zgodnie z harmonogramem laboratorium, ale nie rzadziej niż co 5 dni, niezależnie od liczby wykonywanych badań,
- kontrola wykonywana jest na wszystkich poziomach po zmianie partii odczynnika lub materiału kalibracyjnego, przeprowadzonej 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 odchyleń.

Kontrole wewnętrzne mogą być dostarczane z zestawami reagentów. Jeżeli producent zestawu diagnostycznego nie oferuje roztworów kontrolnych, należy je pozyskać u innego dostawcy, z zachowaniem zgodności zakresów stężeń, czułości, typu próbki z metodą stosowaną w MLD. W przypadku braku dostępnych komercyjnych materiałów kontrolnych, dopuszcza się stosowanie materiałów przygotowanych w laboratorium, pod warunkiem zachowania zasad Dobrej Praktyki Laboratoryjnej (GLP) i właściwej dokumentacji procesu (data przygotowania, osoba odpowiedzialna, receptura, warunki przechowywania, potwierdzona stabilność). Laboratorium wyznacza wartości błędów dopuszczalnych i opracowuje procedury działań naprawczych przy przekroczeniu dopuszczalnego zakresu błędu. Weryfikacja nieprawidłowych

wyników powinna obejmować identyfikację przyczyny, analizę jej wpływu na wydane wyniki oraz wdrożenie skutecznych działań korygujących i zapobiegawczych.

4.2. Kontrola zewnętrzna (międzylaboratoryjna)

Medyczne laboratoria diagnostyczne są zobligowane do udziału w zewnętrznych systemach oceny jakości (EQA- External Quality Assessment) dla wszystkich parametrów objętych zakresem działalności. Programy EQA prowadzone są według ustalonego harmonogramu, zazwyczaj cyklicznie z różną częstotliwością. Uczestnictwo w programach pozwala na obiektywną ocenę jakości uzyskiwanych wyników poprzez porównanie ich ze średnimi uzyskanymi przez inne jednostki biorące udział w badaniu. Udział w programach oceny zewnętrznej ma na celu zminimalizowanie systematycznych i przypadkowych błędów diagnostycznych, a także ograniczenie liczby zbędnie powtarzanych badań. Udział laboratorium w programie oceny zewnętrznej jest udokumentowany odpowiednimi raportami i certyfikatami, które potwierdzają kompetencje jednostki w zakresie wykonywanych oznaczeń.

Przykładowe programy kontroli zewnątrzlaboratoryjnej z zakresu TDM:

- Powszechny program kontroli międzylaboratoryjnej – Centralny Ośrodek Badania Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej, Łódź
- Aurevia (Monitorowanie poziomu leków we krwi)
- RIQAS Randox International Quality Assessment Scheme (Therapeutic Drug Programme, Immunosuppressants)
- 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 (Drug Analysis and Toxicology)
- RfB - Reference Institute for Bioanalytics (Therapeutic Drug Monitoring)

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 zobowiązującymi przepisami prawa, dokumentacją systemu zarządzania jakością w laboratorium, a także zweryfikowane w procesie walidacji metody. Próbkę krwi pełnej, surowicy lub osocza przechowuje się zazwyczaj w temperaturze 4-8 °C, o ile nie określono inaczej, w sposób ustalony w wewnętrznych procedurach, jednak nie dłużej niż 30 dni. Czas i warunki przechowywania powinny być dostosowane do właściwości fizykochemicznych i trwałości oznaczanego leku (zgodnie z danymi literaturowymi lub wskazaniami producenta odczynników). Szczegółowe informacje dotyczące stabilności leków przedstawiono w Tabeli I.

Postępowanie z odpadami medycznymi po wykonaniu badań powinno odbywać się zgodnie z aktualnie obowiązującymi przepisami oraz rekomendacjami Krajowej Izby Diagnostów Laboratoryjnych, w tym dokumentem „Odpady medyczne. Postępowanie z odpadami medycznymi w medycznym laboratorium diagnostycznym” [28, 29, 37].

5.2. Przechowywanie dokumentacji medycznej

Dokumentacja medyczna musi być prowadzona i przechowywana zgodnie z przepisami Ustawy Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2008 r. o Prawach Pacjenta i Rzeczniku Praw Pacjenta [38] oraz Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2020 r. w sprawie rodzajów, zakresu i wzorów dokumentacji medycznej oraz sposobu jej przetwarzania [31]. Zgodnie z obowiązującymi regulacjami podmiot udzielający świadczeń zdrowotnych jest zobowiązany do przechowywania dokumentacji medycznej przez okres 20 lat, licząc od końca roku kalendarzowego, w którym dokonano ostatniego wpisu.

Istnieją wyjątki od tej zasady:

- 30 lat: w przypadku zgonu pacjenta na skutek uszkodzenia ciała lub zatrucia *,
- 22 lata: dla dokumentacji medycznej dzieci do ukończenia drugiego roku życia,
- 5 lat: dla skierowań na badania diagnostyczne lub zleceń lekarza*.

*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	
	Kwas mykofenolowy	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:	pobrać krew 6 do 8 h po przyjęciu ostatniej dawki	24 h	2 dni	powyżej 2 dni

			wersenian lub heparyna				
Leki przeciwpadaczkowe	Fenobarbital	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia / próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	nie stosować separatorów żelowych	24 h	7 dni	powyżej 7 dni
	Fenytoina						
	Karbamazepina						
	Kwas walproinowy						
	Lamotrygina						
	Lewetiracetam						
	Okskarbazepina						
	Topiramat						
Antybiotyki	Gentamycyna	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia /	antybiotyki betalaktamowe inaktywują gentamycynę <i>in vitro</i>	24 h	7 dni	powyżej 7 dni
	Amikacyna		próbówka z antykoagulantem: wersenian	nie stosować separatorów żelowych, nie stosować heparyny	24 h	7 dni	
	Tobramycyna				24 h	7 dni	
	Wankomycyna				3 dni	7 dni	

Leki przeciwastmatyczne	Teofilina	surowica/osocze	próbówka na skrzep bez dodatków lub z aktywatorem krzepnięcia / próbówka z antykoagulantem: wersenian lub heparyna	nie stosować 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 próbek z żelem separującym.
- Do oznaczeń leków w osoczu należy stosować jeden rodzaj antykoagulantu
- Unikać stosowania heparyny przy oznaczaniu antybiotyków i litu. Antybiotyki aminoglikozydowe tworzą z heparyną nieaktywny kompleks, co skutkuje zaniżeniem stężeń leków. Heparyna litowa jest przyczyną zawyżenia stężeń litu.
- 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 i rodzaju terapii	
	Ewerolimus	28	1,3-1,8	90	-	74		
	Sirolimus	44-87	2	15	11,2	92		
	Takrolimus	zależny od rodzaju przeszczepu	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	
	Kwas 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)	<1	0.25	<10	4-8 µg/ml (c _{min}) 15-30 µg/ml (c _{max})	zakresy stężeń terapeutycznych zależne od schematu dawkowania, wskazania i wytycznych c _{max} mierzyć 30 min od zakończenia wlewu iv
	Gentamycyna	1-3	30-90 minut (w zależności od drogi podania)	<1	0,25	<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)	<1	0,22-0,31	<10	1,0-2,0 µg/ml (c _{min}) 4-10 µg/ml (c _{max})	
	Wankomycyna	4-10	1-3	<1	0.4-1	50	10-15 µg/ml (c _{min}) w infekcjach bez MRSA, 15-20 µg/ml (c _{min}) w zakażeniach szczepami MRSA 30-40 µg/ml (c _{max})	
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	0,7-1,0 mmol/l	

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 we krwi, oznaczone po czasie T_{max} (podanie doustne), a przypadku iniekcji oznaczone 30 minut po zakończeniu wlewu dożylnego, 60 min po podaniu domięśniowym lub natychmiast po zakończeniu trwającego 60 min wlewu dożylnego.
- **CMIA** – metoda immunochemiluminescencyjna na mikrocząsteczkach (ang. *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*)
- **ChLIA** – metoda immunochemiluminescencyjna (ang. *Chemiluminescent Immunoassay*)
- **CLSI** - Instytut Standardów Klinicznych i Laboratoryjnych (ang. *Clinical and Laboratory Standards Institute*)
- **DLIS** – endogenne substancje immunoreaktywne, które są przyczyną zawyżenia wyników digoksyny oznaczanej metodami immunochemicznymi (ang. *Digoxin-like immunoreactive substances*)
- **DLIF** - endogenne czynniki immunoreaktywne, które są przyczyną zawyżenia wyników digoksyny oznaczanej metodami immunochemicznymi (ang. *Digoxin-like immunoreactive factors*)
- **ECLIA** - metoda elektrochemiluminescencyjna (ang. *electrochemiluminescent immunoassay*)
- **ELISA** – metoda immunoenzymatyczna heterogenna (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)
- **EMA** – Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
- **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*)
- **FDA** – Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*)
- **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 cieczowa (ang. *High Performance Liquid Chromatography*)
- **HPLC-DAD** – wysokosprawna chromatografia cieczowa 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 mikrocząstek (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*)
- **LPME** – mikroekstrakcja do fazy ciekłej (ang. *Liquid Phase Microextraction*)
- **MEPS** – mikroekstrakcja przez pakowany sorbent (ang. *Micro Extraction by Packed Sorbent*)
- **MHD** – 10-hydroksykarbazepina, metabolit okskarbazepiny (ang. *Monohydroxy derivative*)
- **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. *Stady 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 po przyjęciu doustnym
- **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. *TherDrug 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. *BiomedChromatogr.* 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/artykul/zalecenia-dotyczace-leczenia-immunosupresyjnego-po-przeszczepieniu-organow-unaczynionych>2021.
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. Li J., Rietschlin J., Miller I., *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 BiolClin* 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 30 czerwca 2025 r. w sprawie standardów jakości dla medycznych laboratoriów Dz.U. 2025 poz. 961.
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 EdraUrban&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, Petruczynnik 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.: Farmakokinetyka. Podstawy i znaczenie praktyczne. Wyd. Med Pharm Polska, Wrocław 2013.