

Individuální farmakokinetické modelování a terapeutické monitorování léků

Blanka Kořístková^{1,2}

¹Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

Terapeutické monitorování léků umožňuje úpravu dávkování u pacienta na základě stanovení koncentrace léčiva v krvi. Software pro farmakokinetické modelování umožňuje predikovat průběh koncentrací při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zejména ledvin. Příčinou neočekávaných výsledků může být chyba odběru (při odběru ze stejného místa, jako je léčivo aplikováno, nebo odběru z centrálního žilního katétru), neúplná léková anamnéza při změnách dávkování před odběrem, chybějící informace o použití nasycovací dávky, nebo léková interakce. Specifickým případem je podávání léčiva dialyzovaným pacientům, kdy při intermitentní dialýze je nezbytná výrazná redukce dávek, zatímco u kontinuální dialýzy je dávkování úměrné hodnotám sérového kreatininu. Ke správné interpretaci výsledků jsou nezbytné správné a úplné vstupní údaje pacienta a zejména správná dávková anamnéza.

Klíčová slova: PK/PD modelování, farmakokinetická analýza, MW\Pharm, TDM.

Individual pharmacokinetic modelling and therapeutic drug monitoring

Therapeutic drug monitoring allows the adjustment of the patient's dosage based on the drug concentration. Pharmacokinetic modelling software enables to predict the concentrations with regular and irregular dosing, with non-standard sampling times, before reaching a steady state or with changing function of elimination organs, in particular kidneys. Unexpected results can be caused by a sampling error (esp. when sample was taken from the same site as the drug was administered, or sampling from a central venous catheter), an incomplete drug history during dosage changes before sampling, missing information on the use of a loading dose, or a drug interaction. A specific case is the administration of the drug to dialysis patients, where a significant dose reduction is necessary in intermittent dialysis, while in continuous dialysis the dosage is proportional to serum creatinine values. To correctly interpret the results, correct and complete input data of the patient and, in particular, a full dose history are necessary.

Key words: PK/PD modelling, pharmacokinetic analysis, Mw\Pharm, TDM.

Úvod

Terapeutické monitorování léků (TDM) umožňuje optimalizaci farmakoterapie pacienta na základě stanovení koncentrace léčiva v krvi (1). Farmakokinetická analýza umožňuje navrhnout úpravu dávkování při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zj. ledvin. K dispozici je více softwarových zařízení (2), v ČR se používá

program MW\Pharm (1, 3), jehož první verze byla uvedena do praxe již v 1992.

Po zadání vstupních údajů pacienta (věk, pohlaví, hmotnost, výška, sérový kreatinin) a dávkování léčiva (dávka, čas podání, dávkovací interval, délka infuze) program nejprve vytvoří model průběhu koncentrace na základě populačních dat – populační křivku. Jedná se o tzv. a-priori modelování. Pokud máme již k dispozici změřenou koncentraci, pak je dalším krokem tzv. fitování křivky, kdy

s využitím tzv. Bayesiánské metody program upraví výchozí model tak, aby zohlednil naměřenou koncentraci – vytvořil individuální křivku. Modelování na základě změřené koncentrace se nazývá a-posteriori modelování. V případě, že koncentrace léčiva nedosahuje požadovaného terapeutického rozmezí, provedeme návrh dávkování tak, aby koncentrace dosahovala požadovaných hodnot. Při následujících kontrole pak provádíme další fitování s využitím historie koncentrací.

PharmDr. Blanka Kořístková
Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní diagnostiky, FN Ostrava
Blanka.Koristkova@osu.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2023;37(3):93-101

Článek přijat redakcí: 22. 9. 2023

Článek přijat k publikaci: 3. 10. 2023

Abychom mohli výsledky TDM správně interpretovat, musíme používat validované metody. U analytických metod je toto samozřejmostí, potřeba ověřit spolehlivost predikce by měla platit také pro farmakokinetické modelování. Ačkoliv MW\Pharm (či jiný farmakokinetický software) umožňuje navrhnout dávkování léčiva pro pacienta na základě populačních dat, model nemusí být dostatečně přesný pro populaci pacientů v naší spádové oblasti.

Farmakokinetické modelování funguje na základě matematické rovnice pomocí které program vytvoří grafický výstup – křivku průběhu koncentrací léčiva v čase. Matematický vzorec používá také limited sampling strategy (LSS) k výpočtu AUC pomocí omezeného počtu vzorků. David a Johnston při hodnocení spolehlivosti výpočtu AUC u cyklosporinu A použili procentuální chybu predikce počítanou jako (predikovaná – změřená)/změřená (4), za přijatelnou byla považována 35% chyba u 95 % predikcí. Ve své práci shrnuli různé rovnice pro LSS cyklosporinu A. Protože bylo známo, že imunoanalytické metody nadhodnocují výsledky vyšetření cyklosporinu A, autoři předpokládali, že LSS budou správné pouze při použití stejné analytické metody. Provedli jsme validaci metod (5) s odběrem ve stejných odběrových časech a zjistili jsme, že dostatečně přesný výsledek byl dosažen rovnicemi s různou analytickou metodou, dokonce i s použitím odlišné lékové formy. Všechny tyto metody však měly jedno společné – byly validovány, čili ověřeny na jiné skupině pacientů. Metody, které validovány nebyly, dostatečně přesný výsledek neposkytly.

Stejnou metodu jsme použili k výběru vhodného modelu pro vankomycin ve starší DOS verzi MW\Pharm 3:30 a ve Windows verzi a zjistili jsme, že apriori modely jsou zatíženy značnou chybou. Procentuální chyba predikce dosahovala 44–76 % (6). Důvodem je, že populace použitá pro vytvoření modelů měla odlišné vlastnosti než naši pacienti: pro populační modely byly použity výsledky pacientů s horšími renálními funkcemi. Model byl navíc vytvořen na základě dat získaných v ustáleném stavu. Při aposteriori modelování, tj. na základě změřené koncentrace, byla predikce přesnější, s procentuální chybou 4,5–8,5 % (7). Nesoulad mezi populační křivkou a naměřenou

koncentrací je patrný zejména při použití nasycovací dávky viz níže.

V našem článku se zaměříme na situace, se kterými se při terapeutickém monitorování běžně potýkáme – jako je:

- odběr mimo standardní odběrový čas,
- neočekávaná koncentrace,
- odběr před dosažením ustáleného stavu,
- použití nasycovací dávky,
- lékové interakce,
- úprava dávkování u dialyzovaných pacientů.

Odběr mimo standardní odběrový čas

Odběr na hladinu např. aminoglykosidových antibiotik je doporučen před aplikací a 30 min po skončení infuze. V praxi se však setkáváme s tím, že z nejrůznějších důvodů není odběrový čas, zejména před podáním, přesně dodržen. Nejčastěji se jedná o odběr několik hodin před aplikací, pokud je antibiotikum podáváno dopoledne, nebo v polovině dávkového intervalu, pokud je antibiotikum podáváno v intervalu delším, než co 24 hod. Na obr. 1 jsou demonstrovány oba případy.

Pacientka 83 let, hmotnost 77 kg, výška 164 cm, sérový kreatinin 171 $\mu\text{mol/l}$.

Aminoglykosidové antibiotikum amikacin bylo nasazeno v 10:00 h v dávce amikacin 1 g/24 h inf. Odběr koncentrací byl proveden 3. den v 6:00 ráno s rutinními odběry. Na obr. 1 je patrný rozdíl mezi populační křivkou při normální renální funkci (1a) a při zhoršené renální funkci (1b). (Terapeutické rozmezí amikacinu pro odběr před podáním (< 5 mg/l) a po podání (30–80 mg/l) (1) je na grafech vyznačeno přerušovanou čarou). Údaj o hodnotě sérového kreatininu je zde zásadní pro správnou interpretaci výsledku. Po fitování křivky (1c) bylo doporučeno amikacin v den odběru již neaplikovat a následující den upravit dávkování na 500 mg/36 h inf. (tj. další dávka plánována za 48 h po poslední dávce). Další odběr z oddělení byl však zaslán již za 24 h po aplikaci doporučené dávky (1d), přičemž u pacientky došlo ke zhoršení renálních funkcí (vzestup sérového kreatininu na 205 $\mu\text{mol/l}$). Vzhledem k tomu, že podle použitého farmakokinetického modelu by koncentrace v původně doporučeném intervalu neklesla do požadovaného rozmezí, bylo doporučeno prodloužit dávkový interval na 48 h. Bohužel

kromě toho, že odběr byl proveden dříve, byla po odběru aplikována další dávka, což bylo zjištěno až při další kontrole (1e). Následující dávka již byla aplikována v intervalu co 48 h. U pacientky došlo k vzestupu kreatininu na 219 $\mu\text{mol/l}$. Bylo doporučeno pokračovat v aplikaci amikacin 500 mg/48 h inf. Další odběr byl proveden za 27 h po podání (před víkendem) (1f) a dávkování bylo doporučeno ponechat.

Neočekávané výsledky

Dalším problémem při farmakokinetickém modelování je, že naměřená koncentrace je odlišná než předpokládaná při uvedené dávce. Nezvykle vyšší koncentrace jsou zpravidla důsledkem chybně provedeného odběru, který byl proveden ze stejného místa, jako je lék aplikován nebo z centrálního žilního katétru (případně PICC – periferně zavedený centrální katétr). Optimálním způsobem odběru je proto venepunkce. V případě špatného venózního přístupu lze provést odběr z vícecestného centrálního žilního katétru, musí být však proveden z jiného vstupu, než je lék aplikován. V případě kontinuální aplikace např. amiodaronu je vhodné přerušit aplikaci na 15 min před odběrem. Odběry z PICC, který byl použit i pro aplikaci, jsou zatíženy značnou chybou. Výsledek není validní a nelze použít. Odběr arteriální krve může rovněž vykazovat nadhodnocené výsledky. V praxi však také nastává opačná situace, kdy je koncentrace nižší než předpokládaná – viz obr. 2.

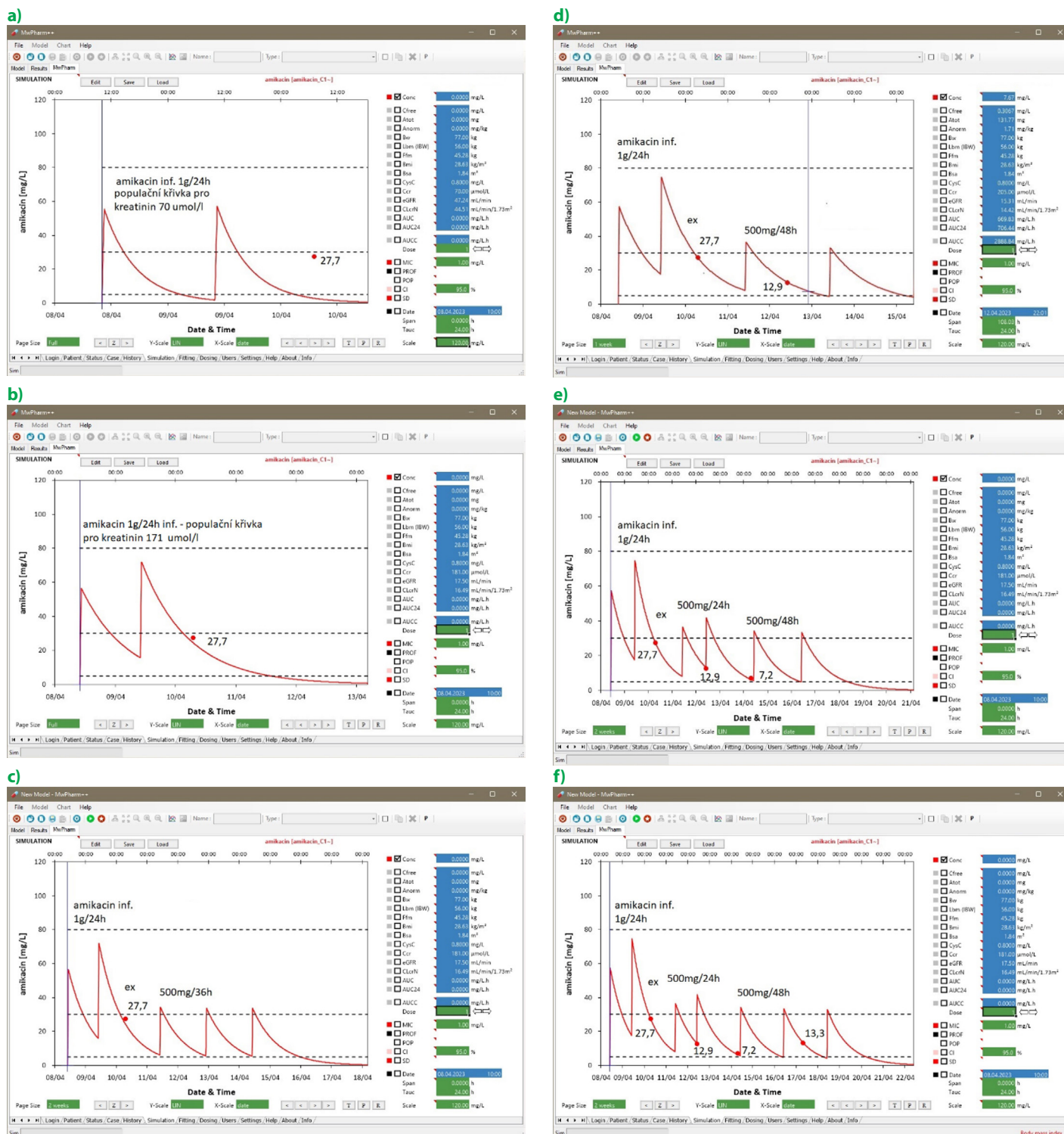
Pacientovi 70 let, hmotnost 67 kg, výška 180 cm, sérový kreatinin 54 $\mu\text{mol/l}$, CRP 231 mg/l, byl aplikován gentamicin 240 mg/24 h inf. Odběr byl proveden 3. den po nasazení. Mezi koncentracemi před a po podání byl neobvykle nízký rozdíl (2a). Vzhledem k vysokým zánětlivým parametrům bylo doporučeno zvýšení dávky na 480 mg/24 h inf. Při následující kontrole byla hladina po podání vyšší než předpokládaná, při předchozím vyšetření v.s. nebyla aplikována celá uvedená dávka. Bylo doporučeno podle klin. stavu dávkování ponechat, příp. snížit na gentamicin 400 mg/24 h inf.

Odběr před dosažením ustáleného stavu

Bez využití farmakokinetického software by bylo nutné počkat s odběrem až po dosa-

Obr. 1. Odběr mimo standardní odběrový časa) populační křivka koncentrací amikacinu pro normální renální funkce – 70 $\mu\text{mol/l}$.b) populační křivka koncentrací amikacinu při sérovém kreatininu pacientky – 171 $\mu\text{mol/l}$

c) fitovaná křivka

d) úprava dávkování na základě 2. odběru provedeného za 24 h po aplikaci doporučené dávky při vzestupu kreatininu na 205 $\mu\text{mol/l}$. Kolmice znázorňuje koncentraci v původně doporučeném intervalu za 36 h po aplikacie) nedodrženo doporučení, po minulém odběru aplikováno 500 mg v intervalu co 24 h místo co 48 h, další dávka již podána v nově doporučeném intervalu co 48 h, kreatinin stoupl na 219 $\mu\text{mol/l}$ f) odběr v nestandardním čase odběru – za 27 h po podání, kreatinin klesl na 206 $\mu\text{mol/l}$ 

žení ustáleného stavu. Což je snad dosažitelné u aminoglykosidových a betalaktamových antibiotik, u vankomycinu při odběru 2–3 den,

avšak u digoxinu by bylo třeba čekat nejméně týden (8) u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin ještě déle, a u amiodaronu měsíce.

Nehledě na proměnlivou clearance u pacientů v kritickém stavu, kdy se mění stav během několika hodin.

Příklad predikce dávkování před dosažením ustáleného stavu u pacienta s měnící se renální funkcí je demonstrován na obr. 3.

Pacient 74 let, hmotnost 64 kg, výška 162 cm, dle žádanky užíval Digoxin 0,25 mg 1-0-0 tbl. Dle dokumentace v této dávce

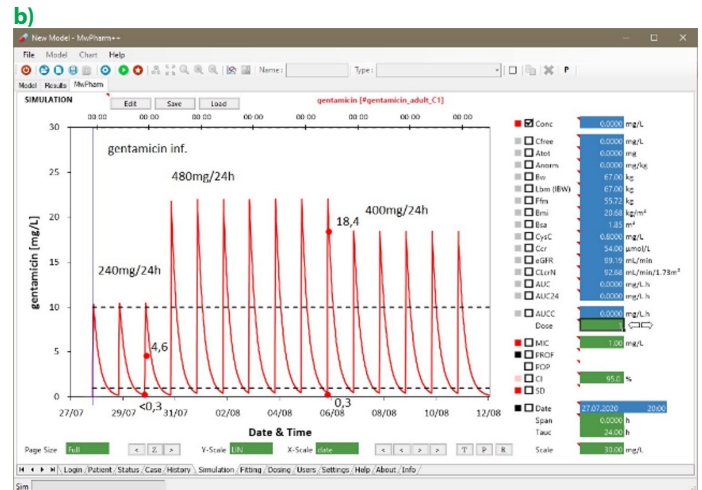
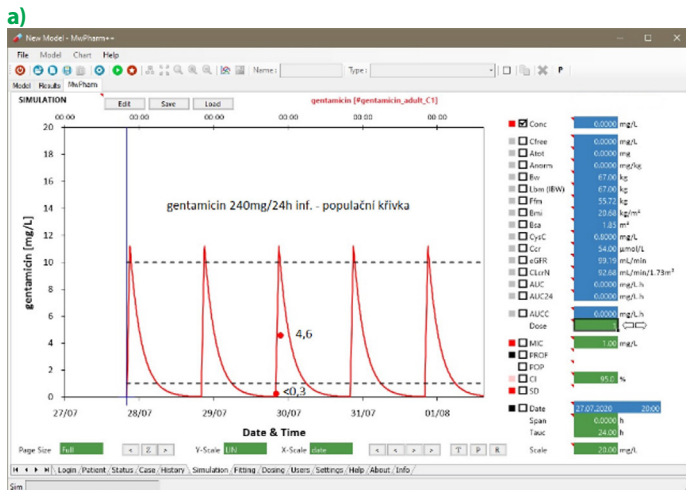
užíval již před příjmem, který byl 13. 6. 2023. Koncentrace digoxinu byla výrazně nižší než predikovaná. Křivka na obr. 3a zobrazuje

Obr. 2. Neočekávané koncentrace

a) nezvykle malý rozdíl mezi koncentracemi gentamicinu před a po podání

b) z důvodu vysokých zánětlivých parametrů (CRP = 231 mg/l) doporučeno zvýšení dávky na dvojnásobek

c) při další kontrole došlo k vyššímu vzestupu hladiny, než bylo předpokládáno, doporučeno s ohledem na klin. stav pacienta dávkování ponechat, případně snížit na gentamicin 400 mg/24 h inf



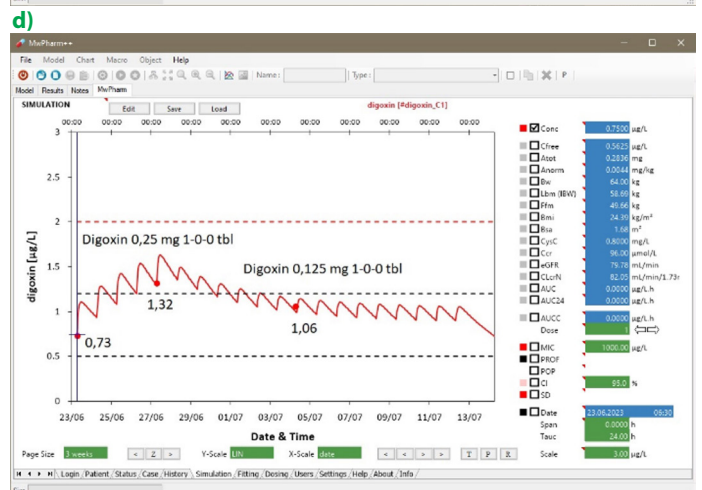
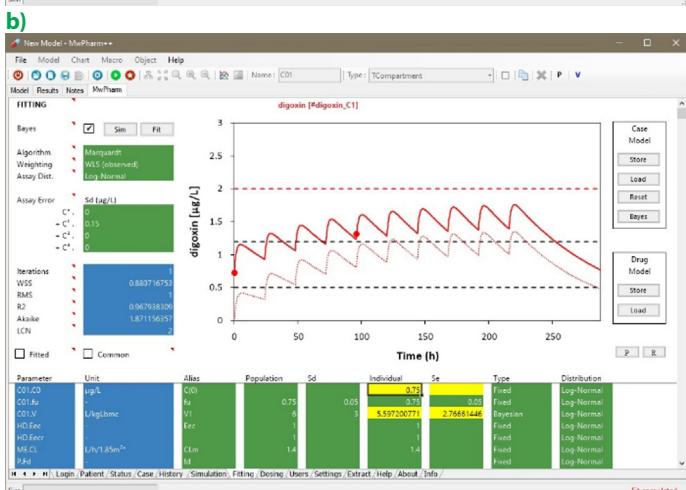
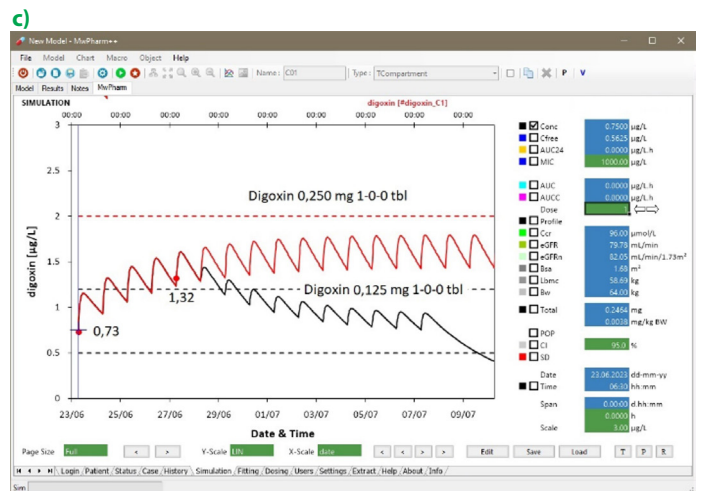
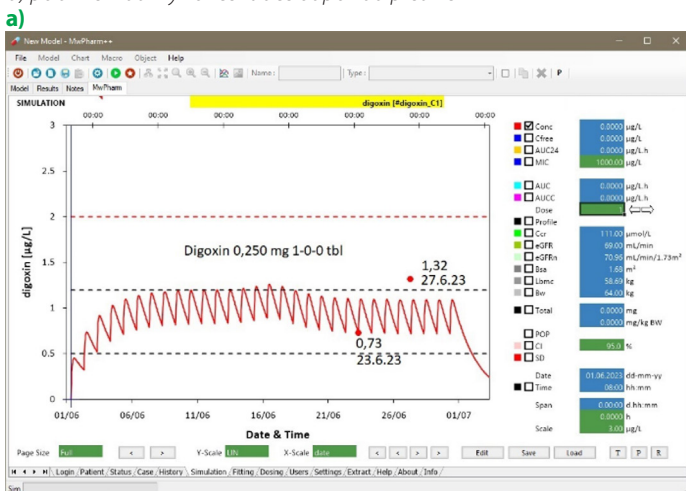
Obr. 3. Odběr před dosažením ustáleného stavu

a) křivka odráží kolísání koncentrace digoxinu v důsledku kolísání hodnoty sérového kreatininu, vzestup koncentrace digoxinu při opakovaném vyšetření za 4 dny

b) model se zadanou výchozí koncentrací

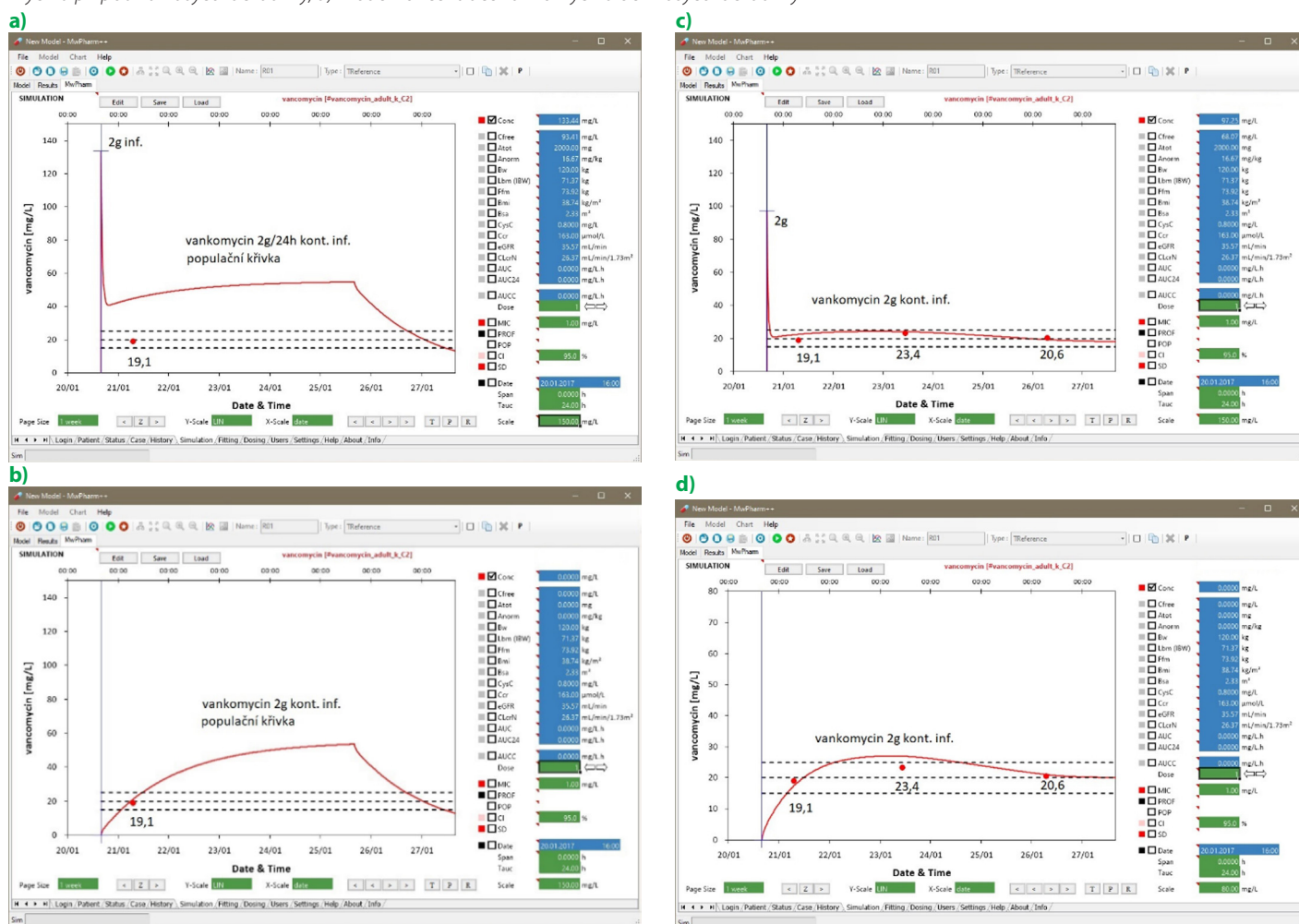
c) průběh koncentrací při pokračování v podávání v původní dávce a při snížení dávky

d) po snížení dávky koncentrace odpovídá predikci



Obr. 5. Kontinuální infuze vankomycinu s nasycovací dávkou

a) populační křivka koncentrace vankomycinu s použitím nasycovací dávky, b) populační křivka bez použití nasycovací dávky, c) model koncentrace vankomycinu při použití nasycovací dávky, d) model koncentrace vankomycinu bez nasycovací dávky



koncentrací prochází (5b). Po fitování model s nasycovací dávkou predikuje průběh koncentrací celkem spolehlivě (5c), zatímco model bez nasycovací dávky je přesný až při 3. kontrole, která byla provedena 7. den aplikace již v ustáleném stavu (5d).

Kdy provádět kontrolní odběr

U aminoglykosidových nebo betalaktamových antibiotik by měl být odběr optimálně proveden 2.–3. den po nasazení. Vankomycin má při normální funkci ledvin biologický poločas 4–6 h (9), predikce tak bývá zpravidla přesnější při odběru 3. den. V každém případě je však potřebné odběr provést. Obr. 6 demonstruje průběh hladin vankomycinu u pacienta 80 let, hmotnost 110 kg, výška 180 cm, kreatinin 89 µmol/l, urea 15,6 mmol/l, CRP 93 mg/l, u kterého byl odběr proveden až 5. den po nasazení. Ačkoliv podávaná dávka 1 g/12 h inf. byla dle populační křivky přiměřená (6a), renální

funkce pacienta byly horší než odpovídalo hodnotě sérového kreatininu (viz vyšší urea) a naměřené koncentrace vankomycinu byly vysoké. Telefonicky byla vyloučena chyba odběru – byl proveden z periferie. Bylo proto doporučeno vynechání večerní dávky a snížení na 750-0-500 mg inf (6b). U pacienta došlo ke zhoršení renálních funkcí (kreatinin 108 µmol/l, urea 17,1 mmol/l), ošetřující lékař proto vysadil i ranní dávku a od večerní dávky pokračoval v podávání 500-0-750 mg (tj. večer před odběrem bylo podáno 750 mg a ráno po odběru podáno 500 mg). Vlivem zmíněného zhoršení renálních funkcí byla hladina před podáním vyšší než předpokládaná (6c), bylo proto doporučeno snížení na 500 mg/24 h inf (6d). Při následující kontrole byla hladina sice stále vyšší než předpokládaná, model však predikuje klesající tendenci, dávkování proto bylo doporučeno ponechat. Další kontrola již nebyla provedena.

Léková interakce

Další příčinou neočekávaných koncentrací je léková interakce. Např. při současném podávání teofylinu nebo digoxinu s verapamilem nebo teofylinu s alopurinolem dochází vlivem enzymatické inhibice k zvestupu koncentrace léčiva. Na obr. 7 je demonstrována léková interakce teofylinu s verapamilem. Pacient věk 70 let, hmotnost 80 kg, výška 175 cm, užívá teofylin – Euphyllin 200 mg 1-0-1 cps a verapamil – Tarka 180 mg/2 mg 0-1-0 tbl. Populační křivka teofylinu je výrazně nižší než naměřená hodnota (7a) a křivka zůstává nižší i po fitování (7b).

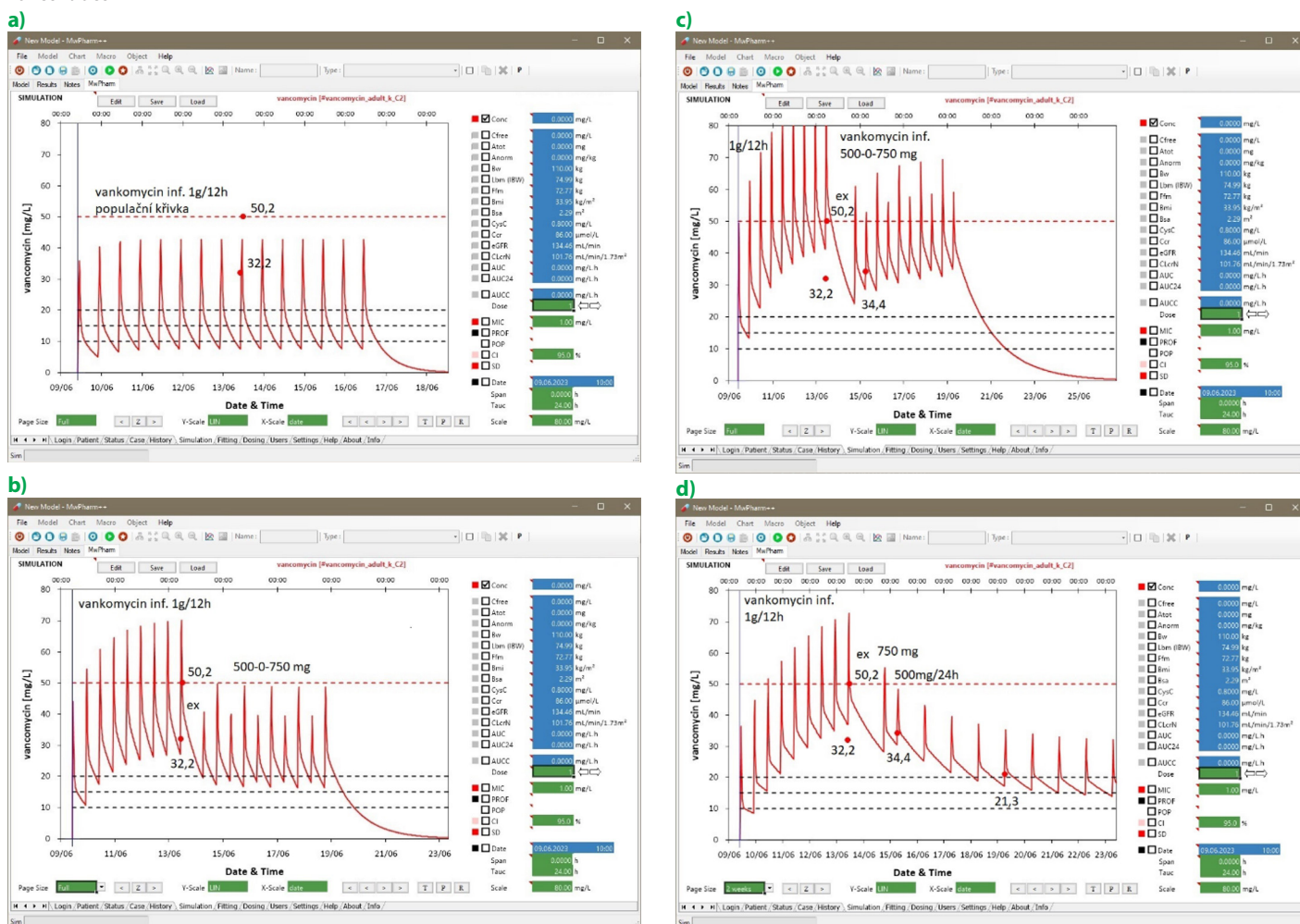
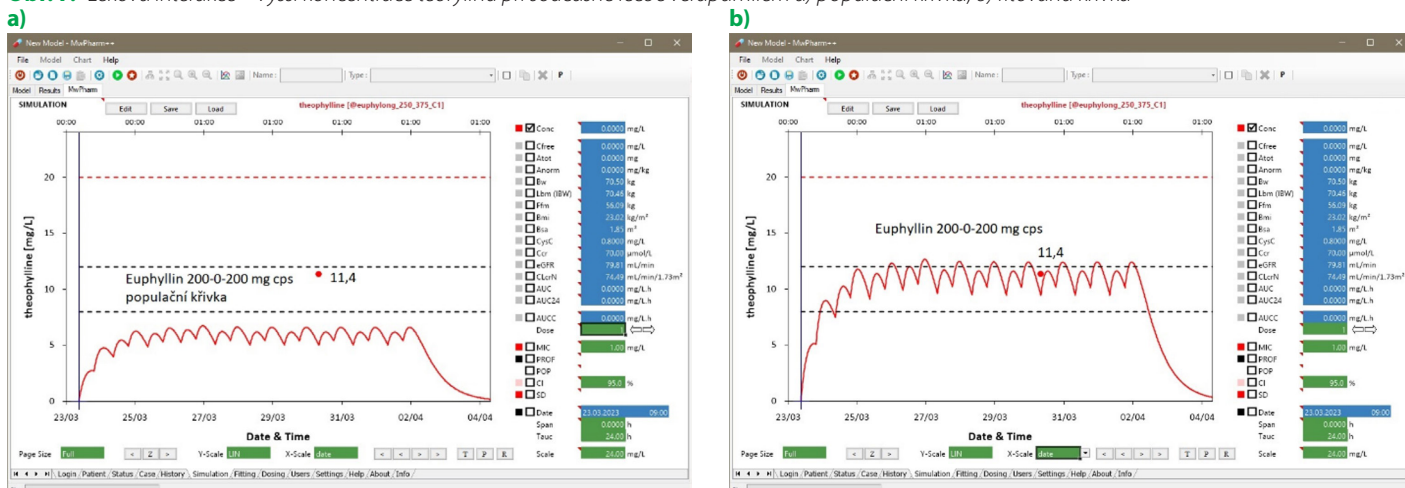
Úprava dávkování u dialyzovaných pacientů

Při kontinuální eliminační metodě provádíme modelování s použitím hodnot sérového kreatininu – viz obr. 8.

Pacient věk 40 let, hmotnost 112,5 kg, výška 185 cm. Z důvodu akutního renálního selhání

Obr. 6. Odběr na koncentraci vankomycinu – pozdě, ale přece

a) populační křivka, b) úprava dávkování po fitování, c) vlivem zhoršení renálních funkcí – kreatinin $108 \mu\text{mol/l}$, urea $17,1 \text{ mmol/l}$ je koncentrace opět vyšší než předpokládaná d) doporučeno snížení na $500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ inf, při 3. kontrole je koncentrace opět vyšší než předpokládaná, model více zohledňuje i dříve naměřené koncentrace

**Obr. 7.** Léková interakce – vyšší koncentrace teofylinu při současné léčbě verapamilem a) populační křivka, b) fitovaná křivka

ní v rámci MODS napojen na kontinuální eliminační metodu (CVVHD). Vývoj s-kreatininu: 402 (7. 10. 22) – 413 (8. 10. 22) – 217 (9. 10. 22) – 140 (10. 10. 22) – 86 (14. 10. 22) $\mu\text{mol/l}$, dg. sepse, ileokolitida, v kultivaci *Clostridium difficile*, podáván vankomycin 1 g/12 h.

U intermitentní dialýzy (iHD) lze modelovat buď podle kreatininu, nebo zadáme pouze první kreatinin (v MW\Pharmu povinný údaj) a rozpis dialýz. Dialýzy na grafu jsou znázorněny malými obdélníky nad osou x (viz Obr. 9 a 10). U dialyzovaných pacientů

požadujeme, aby se v referenčním rozmezí 10–20 mg/l pohybovala koncentrace před iHD. U hospitalizovaných pacientů s akutním renálním selháním s nepravidelnými dialýzami indikovanými podle stavu se zpravidla snažíme doporučit pravidelnou dávku dle zbytkové

renální funkce (obvykle co 24 h) a po každé dialýze přidání bolusu (dle před podkládaného distribučního objemu/hmotnosti pacienta), obvykle 250 mg vankomycinu, viz Obr. 9. Tento přístup nám zpravidla pomůže vyřešit situaci, kdy není známo, zda dialýza bude denně, ob den nebo již nebude indikována, a to bez nutnosti provádět denní odběry koncentrací vankomycinu nebo zajištění mimořádné víkendové služby.

Na obr. 9 je model koncentrací vankomycinu při akutním selhání ledvin.

Pacient věk 54 let, hmotnost 97 kg, výška 169 cm, kreatinin 442 $\mu\text{mol/l}$, dg. pneumonie, v kultivaci ve sputu *Enterococcus faecium* s vysokou minimální inhibiční koncentrací (MIC) = 2,0 mg/l. Úvodní dávka vankomycin 1 g byla aplikována v 11:40 v délce infuze 60 min, ihned po skončení infuze byl proveden kontrolní odběr a zahájena iHD. Po skončení iHD bylo doporučeno podat 500 mg vankomycinu a dále pokračovat v dávkování 500 mg/24 h

inf., v případě další iHD přidat 250 mg po iHD. Pacient byl anurický, prosáklý, proto byla iHD prováděna denně. Vankomycin byl aplikován ráno v 8 h, dialýzy byly prováděny odpoledne. Kontrola z 27. 2. 2023 byla provedena po podání, další kontroly již ve standardním odběrovém čase před podáním.

U ambulantních pacientů na chronické dialýze zpravidla je navrženo aplikovat vankomycin po každé dialýze, viz obr. 10.

Obr. 10 pacient 52 let, hmotnost 83,7 kg, výška 168 cm, kreatinin 409 $\mu\text{mol/l}$, iHD po-st-pá. Léčba byla zahájena podáváním 1 g vankomycinu inf. po iHD, při 3. iHD byly provedeny kontrolní odběry před iHD, po iHD a po podání. Dle farmakokinetické analýzy byla doporučena redukce dávky na 750 mg inf po iHD.

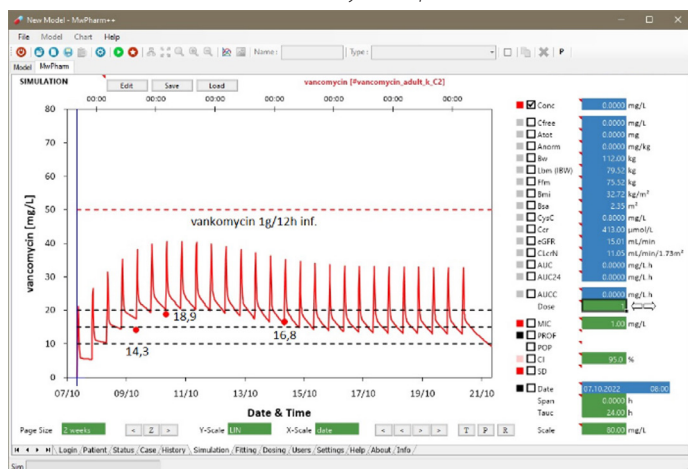
Cílová koncentrace

Při úpravě dávkování často volíme z více možností. U aminoglykosidových antibiotik

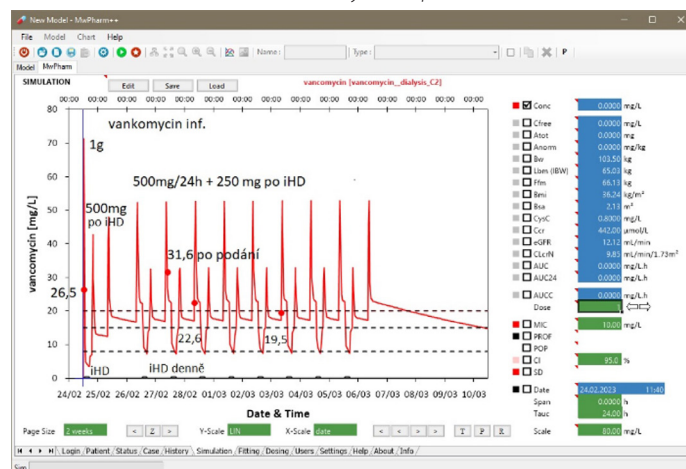
požadujeme, aby koncentrace před podáním (c_{min}) klesla pod stanovenou mez a po podání dosahovala 8–10 \times MIC (1). Při neznámém původci má být koncentrace po podání vyšší než dolní mez referenčního rozmezí. Při výborné citlivosti se koncentrace nesnižuje – má rovněž dosahovat referenčního rozmezí. U pacientů se zhoršenou renální funkcí máme možnost prodloužit dávkový interval, snížit dávku (10, 11) a případně obojí, jak bylo demonstrováno na obr. 1.

U léčiv, kde je určeno referenční rozmezí pro c_{min} , se klinici zpravidla snaží dosáhnout koncentrace na dolní mez referenčního rozmezí. Toto bylo popsáno např. u antiepileptika karbamazepinu (12, 13). Výsledkem je, že histogram koncentrací dosahuje maximum četnosti okolo dolní hranice (viz Obr. 11), což nemusí být vždy optimální. U vankomycinu je proto vhodnější zvolit dávkování s předpokládanou cílovou koncentrací ve středu referenčního rozmezí. Bude-li totiž naše cí-

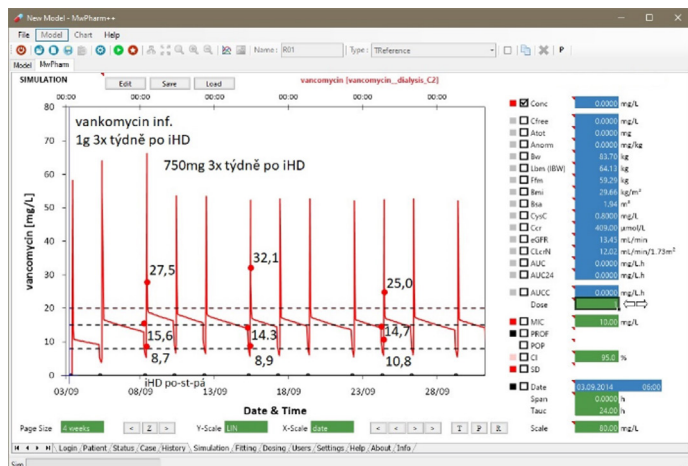
Obr. 8. Průběh koncentrace vankomycinu u pacienta na CVVHD



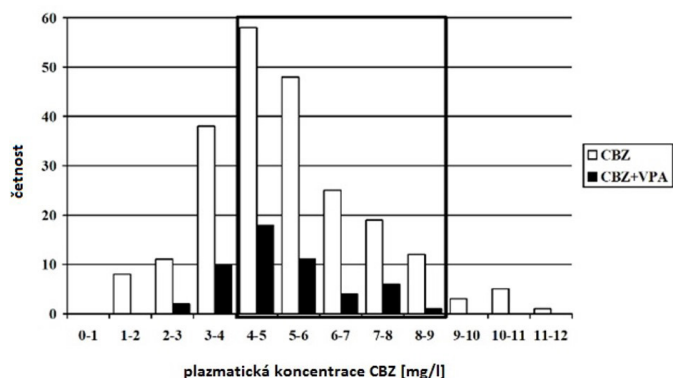
Obr. 9. Průběh koncentrace vankomycinu u pacienta na iHD dle stavu



Obr. 10. Průběh hladin koncentrace u ambulantního pacienta na pravidelné iHD



Obr. 11. Histogram koncentrací karbamazepinu (CBZ) v monoterapii a v kombinaci s kys. valproovou (VPA). Obdélník ohraničuje referenční rozmezí – upraveno podle (13)



lová koncentrace při intermitentním podávání 15 mg/l, pak se při započtení již zmíněné akceptovatelné chyby $\pm 30\%$ bude skutečná koncentrace nacházet v rozmezí 10–20 mg/l, čili v referenčním rozmezí (14). Zvolíme-li jako cílovou koncentraci dolní nebo horní mez, máme větší šanci, že výsledná koncentrace v rozmezí nebude.

Závěr

Farmakokinetická analýza umožňuje navrhnout úpravu dávkování při pravidelném i nepravidelném dávkování, při nestandardních odběrových časech, před dosažením ustáleného stavu nebo při měnící se funkci eliminačních orgánů, zj. ledvin. Ke správné interpretaci výsledků jsou zásadní validní

vstupní údaje – hmotnost, výška, kreatinin, dávková anamnéza, správné provedení odběru optimálně ve správném čase. Porovnání nálezů s populační křivkou může být pouze orientační. V případě interpretace neobvyklých výsledků je nutná i dostatečná zkušenost erudovaného klinického farmakologa/farmaceuta.

LITERATURA

1. Kacirova I, Grundmann M. Terapeutické monitorování léčiv – review. *Klin Farmakol Farm.* 2020;34(2):47-55.
2. Avent ML, Rogers BA. Optimising antimicrobial therapy through the use of Bayesian dosing programs. *Int. J. Clin. Pharm.* 2019;41:1121-1130.
3. Mw\Pharm 3:30 a MediWare Product in cooperation with: University Center for Pharmacy, Dept of Pharmacokinetics and Drug Delivery, University of Groningen, The Netherlands. Supervision DKF Meier, JH Proost. MediWare.
4. David OJ, Johnston A. Limited sampling strategies for estimating cyclosporin area under the concentration-time curve: review of current algorithms. *The Drug Monit.* 2001;23(2):100-114.
5. Koristkova B, Grundmann M, Brozmanova H, et al. Validation of sparse sampling strategies for estimating cyclosporine A area under the concentration-time curve when analyzed with specific RIA and HPLC method. *Ther Drug Monit.* 2010;32(5):586-593.
6. Koristkova B, Vavreckova E, Schön K, et al. Comparison of MwPharm 3.30 and MwPharm ++ (Windows version) software for PK/PD monitoring of vancomycin: A priori modeling. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021;60(7):299-305.
7. Schön K, Koristkova B, Kacirova I, et al. Comparison of Mw\Pharm 3.30 and Mw\Pharm ++, a Windows version of pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of vancomycin. Part 1: A-posteriori modelling. *Comput Methods Programs Biomed.* 2022;214:106552.
8. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, et al. Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) – Digest version. *Circ J.* 2017;24(4):581-612.
9. SPC Edicin, sp.zn. suks25384/2021, datum revize 3. 2. 2021. Available from: www.sukl.cz.
10. SPC Amikacin Fresenius Kabi, sp. zn. suks112236/2023, datum revize 4.5.23. Available from: www.sukl.cz.
11. SPC Gentamicin B. Braun, Sp. zn. suks25392/2023 datum revize 9.3.23. Available from: www.sukl.cz.
12. Potter JM, Donnelly A. Carbamazepine-10,11-epoxide in therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 1998;20(6):652-657.
13. Kořistková B, Grundmann M, Kacířová I, Brozmanová H. The effect of valproic acid on plasma level of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in long-term treatment with slow-release drug formulations in pediatric patients; the importance of TDM. *Klin farmakol farm.* 2021;35(2):49-53.
14. Rybak MJ, Le J, Lodise T, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review of 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. *Pharmacotherapy.* 2020;40(4):363-367.