KLINICKÝ VÝZNAM TERAPEUTICKÉHO MONITOROVANIA LIEKOVÝCH HLADÍN PRI RACIONALIZÁCI A INDIVIDUALIZÁCI FARMAKOTERAPIE

Clinical significance of therapeutic drug monitoring in pharmacotherapy rationalization and individualization

7: 200 - 398, 2005
ISSN 1212-4117

Jozef Novotný

Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, katedra ošetřovatelství

Summary

The monitoring of drug levels has not only academic significance, but it also enables pharmacotherapy rationalization and protects the patient in case of high dose therapy often in the field of toxic doses that damage vital organs (kidney, heart, hematopoiesis, mucous membranes etc.).

Therapeutic Drug Monitoring (TDM) is one of the means to increase safety and efficiency of pharmacotherapy, enabling dose adaptation to the individual patient. It is based on the possibility of fixing the drug concentration in biological liquids, most often in plasma or in urine, but also in saliva etc. TDM is a part of monitoring of treatment of chronically and critically ill patients. It is substantiated in patients with different pharmacokinetics of drugs – older patients, newborns, children etc.

The monitoring of drug levels during therapy, or therapeutic drug monitoring, is *complex analytic activity* that, unlike simple drug analytics in biologic material (intoxication etc.), studies also other factors that are important with regard to dynamics of organism during illness and therapy.

The aim of monitoring of drug levels during pharmacotherapy is:

- analysis of drugs with narrow therapeutic range;
- application at drugs with well defined relation between drug concentration and effect (either therapeutic or toxic);
- analysis of drugs with great interindividual or intraindividual differences in pharmaceutical distribution or its clearance;
- to define the right regime and program of medication dosage for individual patients, i.e. *individualization* of pharmacotherapy;
- to reach optimally efficient drug concentration for therapy result;
- to forestall origin of toxic manifestations, e.g. gentamycine, digoxine, cyclosporine etc.;
- to follow continuously the changes during certain pharmacotherapy and to adapt it to current patient's condition and needs;
- to follow patient's *compliance* during the introduced therapy.

Key words: therapeutic drug monitoring – rational pharmacotherapy – pharmacotherapy individualization – complex analytic activity – therapeutic range of medication – compliance – polytherapy – drug interaction – patient's age – interpretation of drug levels

Súhrn

Monitorovanie liekových hladín má význam nielen akademický, ale umožňuje aj racionalizáciu farmakoterapie a chráni pacienta pri vysokodávkovanej terapii často v oblasti toxických dávok, ktoré poškodzujú vitálne dôležité orgány (obličky, srdce, hematopoézu, sliznice a ďalšie).

Terapeutické monitorovanie hladín liekov (**TDM, Therapeutic Drug Monitoring**) je jedným z prostriedkov na zvýšenie bezpečnosti a efektívnosti farmakoterapie a **umožňuje prispôbenie dávok individuálnemu pacientovi**. Je založené na možnosti stanovenia koncentrácie liečiva v biologických tekutinách, najčastejšie v plazme alebo v moči, ale i v slinách a pod. TDM je súčasťou monitorovania liečby chronicky a kriticky chorých pacientov. Je zdôvodnené u pacientov s odlišnou farmakinetikou liečiv – starších pacientov, novorodencov, detí a i.

Sledovanie liekových hladín v priebehu terapie, alebo terapeutické monitorovanie liekov, je komplexná analytická činnosť, ktorá na rozdiel od jednoduchšej liekovej analytiky v biologickom materiáli

(intoxikácie a i.) sleduje aj ďalšie faktory, ktoré sú dôležité vzhľadom na dynamiku organizmu v priebehu ochorenia a terapie.

Cieľom monitorovania liekových hladín v priebehu farmakoterapie je:

- analýza liečiv s úzkou terapeutickou šírkou;
- aplikácia pri liečivách s dobre definovaným vzťahom medzi koncentráciou liečiva a efektom (buď terapeutickým, alebo toxickým);
- analýza liečiv s veľkými inter- alebo intraindividuálnymi rozdielmi v distribúcii farmaka, alebo v jeho klírense;
- určiť správny režim a program dávkovania liekov pre jednotlivého pacienta, čiže individualizácia farmakoterapie;
- dosiahnuť optimálne účinné koncentrácie lieku pre výsledok terapie;
- zabrániť vzniku toxických prejavov ako napr. gentamycín, digoxín, cyklosporín a i.;
- sledovať plynule zmeny v priebehu určitej farmakoterapie a túto prispôbiť aktuálnemu stavu a potrebám pacienta;
- sledovať compliance pacienta pri zavedenej terapii.

Kľúčové slová: monitorovanie liekových hladín – racionálna farmakoterapia – individualizácia farmakoterapie – komplexná analytická činnosť – terapeutická šírka lieku – compliance – polyterapia – interakcie liekov – vek pacienta – interpretácia liekových hladín

ÚVOD

V súčasnej dobe sa v priebehu farmakoterapie aplikujú viaceré lieky (polyterapia) a terapeutické riziko sa zvyšuje v dôsledku liekových interakcií (4, 55, 56, 57, 58, 59, 60).

V priebehu posledných štyroch desaťročí terapeutické monitorovanie liekových hladín nadobúda na významnosti ako vyprofilovaný odbor. Aplikácia farmakokinetických parametrov ako vodič na spresnenie farmakoterapeutických režimov z laboratórnych výskumných podmienok sa významne uplatňuje v klinickej praxi pri liečbe pacienta (4, 5, 6, 64, 80). TDM sa stáva nezbytnou súčasťou farmakoterapeutického procesu využívajúceho kombináciu znalostí farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv, špecifických analytických postupov a klinických údajov pacienta. Nevyhnutné súčasti terapeutického monitorovania liekových hladín sú: správny odber biologického materiálu, laboratórna analýza a interpretácia výsledkov.

SPEKTRUM NAJČASTEJŠIE MONITOROVANÝCH FARMÁK PRI RACIONÁLNEJ A INDIVIDUALIZOVANEJ TERAPII PACIENTA

V tabuľke č.1. uvádzame spektrum najčastejšie monitorovaných liečiv s obsahom účinných látok,

ktoré spĺňajú kritériá na TDM.

Racionálna farmakoterapia teda vyžaduje potrebné znalosti farmakodynamiky a farmakokinetiky, aby poskytli relevantný obraz farmakokinetických ukazovateľov liekov, ktoré sú dôležité, determinujúce, na dosiahnutie terapeutickej liekovej hladiny u pacienta (1, 2, 3, 4, 5, 6, 55, 56, 58, 59, 60, 61, 63, 80). Farmakoterapia u pacienta má byť prísne individualizovaná a farmakokinetické parametre sú v priamej interakcii viacerých ukazovateľov, ktoré zahŕňajú napr. genetické faktory, vek, pohlavie, fyziologický, resp. patologický stav organizmu, veľmi často polymorbiditu a veľmi často aj polyterapiu (4, 6, 56, 58, 60, 63, 64, 80). Údaje sa môžu neustále doplňovať, nakoľko aj množstvo našich poznatkov sa trvale zvyšuje. Koncentrácie liečiv v plazme sa musia interpretovať v kontexte všetkých klinických údajov. Interpretácia výsledku závisí aj od dodržania presného času odberu. Výsledok spravidla nemožno interpretovať pre optimálnu terapiu individuálneho pacienta, ak sa stanovenie hladiny uskutoční v inom ako odporúčanom čase odberu. Interpretáciou výsledkov TDM sa zaoberajú odborníci s vynikajúcimi znalosťami v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky liečiv, teda hlavne klinickí farmakológovia, resp. i spolupracujúci klinickí farmaceuti (1, 3, 4, 55, 56, 57, 58, 59, 62, 63).

Tab. 1: Spektrum najčastejšie monitorovaných farmák

SKUPINA	FARMAKON
Antibiotiká	Amikacín Gentamycín Netilmicín Tobramycín Vankomycín
Kardioglykozidy	Digoxín
Antidysrhythmiká	Chinidín
Antiašmatiká	Teofylín
Antiepileptiká	Karbamazepín Etosuximid Fenobarbital Fenytoín Primidon Kyselina valproová
Tricyklické antidepresíva	Amitriptylín Imipramín Klomipramín
Imunosupresíva	Cyklosporín A Tacrolimus
Cytostatiká	Metotrexát

KLINICKÝ VÝZNAM TERAPEUTICKÉHO MONITOROVANIA LIEKOVÝCH HLADÍN PRI INTERPRETÁCII, RACIONALIZÁCII A INDIVIDUALIZÁCII FARMAKOTERAPIE

Pri interpretácii plazmatických liekových hladín u ktoréhokoľvek konkrétneho pacienta sa uplatňujú nasledovné praktické aspekty farmakoterapie (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20):

Nespolupráca pacienta (NON-COMPLIANCE). Terapeutické monitorovanie je klinicky významné a vhodné na zistenie, či plazmatické liekové hladiny u pacienta sa nachádzajú v optimálnej terapeutickej šírke. Nespolupráca pacienta je najčastejšou príčinou (až v 75 %) suboptimálnej liekovej hladiny, a teda neúspešnosti farmakoterapie (63, 64, 65, 66, 67). Aplikácia neadekvátnej celkovej dennej dávky je ďalšou príčinou neúspešnosti farmakoterapie v dôsledku suboptimálnej plazmatickej hladiny.

Rýchly alebo pomalý metabolizmus. Možnosť geneticky determinovaného rýchleho, alebo pomalého metabolizmu je faktorom, s ktorým uvažujeme u pacienta, u ktorého lieková plazmatická hladina je zreteľne nízka, alebo vysoká s tou, ktorú očakávame. Incidencia geneticky podmieneného rýchleho metabolizmu je vyššia ako incidencia pomalého metabolizmu lieku (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 40, 41, 42, 45).

Dávkovanie. Plazmatické liekové koncentrácie musia byť vždy interpretované vo vzťahu k celkovej dennej dávke farmaka (mg/kg/deň) a nikdy nie na základe celkovej dennej dávky lieku (mg/deň) (63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 83, 84, 85, 86).

Steady-State Level (Ustálená hladina). Perorálnou aplikáciou lieku sa dosiahne ustálená hladina najskôr po piatich biologických polčasoch. To znamená, že maximum terapeutického účinku sa nedosiahne po akomkoľvek dávkovacom režime ihneď, ani pri zmene dávkovania, ale až po dosiahnutí ustálenej hladiny (steady-state) a jej udržiavaní. Akákoľvek zmena v dávkovaní vyžaduje najmenej päť biologických polčasov (päť aplikácií) na to, aby sa dosiahla nová ustálená hladina. Korelácia medzi plazmatickou koncentráciou lieku a klinickým stavom pacienta má najvyššiu relevanciu. Ustálená hladina lieku sa môže dosiahnuť rýchlo, ak podáme perorálnu, intramuskulárnu alebo intravenóznú nárazovú dávku lieku. Nárazovou dávkou obídeme potrebu čakať päť biologických polčasov (päť aplikácií), aby sme dosiahli maximum terapeutického účinku, pretože optimálna koncentrácia sa dosiahne rýchlo a musí byť udržiavaná (30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 63).

Choroba. Akákoľvek zmena fyziologického stavu pacienta alteruje vylučovanie látky (clearance). To znamená, že koncentrácia lieku sa môže zvýšiť, alebo znížiť, v závislosti na patofyziológii systému, ktorý je poškodený (srdce, pečeň, obličky a i.) (55, 57, 58, 60, 64, 80). Alteráciu eliminácie spôsobujú:

- zmeny rezorpcie farmaka ako dôsledok porúch gastrointestinálneho traktu, napr. znížená plazmatická koncentrácia lieku po úpornej hnačke;
- choroba pečene významne poškodí klírens farmaka, ktoré je závislé na konverzii viac vo vode rozpustnej zlúčeniny, ktorá sa rýchlo eliminuje. Plazmatické liekové hladiny sa môžu významne zvýšiť k toxickým koncentráciám v prítomnosti ochorenia pečene (napr. cirhóza pečene a i.);
- kongestívne zlyhanie srdca môže taktiež navodiť zvýšenie liekových hladín, ktoré sú signifikantne závislé na metabolizme v pečeni pre ich klírens, nakoľko výmena lieku medzi pečeňovou bunkou a krvou je znížená;
- urémie dramaticky alteruje väzobnú schopnosť plazmatických proteínov viazať lieky. Voľná látka rýchlo prechádza cez bunkovú membránu a hromadí sa na strane receptora. Je možná ťažká intoxikácia, dokonca vtedy, keď plazmatická hladina je v rozsahu optimálnej hladiny, v prítomnosti obličkového poškodenia, v dôsledku enormného zvýšenia hladiny voľnej látky.

Jedinec v detskom veku. Biotransformačné pochody v závislosti na veku predstavujú špecifický problém tak v terapii, ako aj interpretácii plazmatických liekových hladín. Varujúce pravidlo zdvihnutého palca je, že deti utilizujú látky dvakrát rýchlejšie ako dospelí, a preto potrebujú vyššie udržiavacie dávky (dvakrát vyššie dávkovanie), aby sa dosiahol rovnaký terapeutický efekt. Je nutné poznamenať, že toto pravidlo platí iba pre malé deti!!! Novorodenci vylučujú lieky pomalšie ako starší jedinci. V skorých štádiách puberty (na začiatku puberty) biotransformácia lieku u detí sa mení v relatívne krátkom čase na ukazovatele dospelých. V dôsledku tejto skutočnosti je potrebné venovať zvýšenú pozornosť regulácii medikamentózných režimov u dospievajúcich detí. Ak nesledujeme bod konverzie (prechod) z detskej na dospelý režim a dávkovanie nie je dostatočne redukované na základe uvedených skutočností, u detí sa môžu rýchlo vyvinúť príznaky ťažkého predávkovania, intoxikácie! Táto zbytočná toxicita (iatrogenicita) sa môže predísť častým terapeutickým monitorovaním, pokiaľ dieťa vstúpi do obdobia puberty (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61).

Jedinec vo vyššom veku, geriatrický pacient.

V priamom kontraste k deťom, jedinci vo vyššom veku, geriatrickí pacienti, eliminujú lieky pomalšie ako pozorujeme u dospelých. Začiatok zmien u jedincov vo vyššom veku, eliminovať liek v zníženom množstve je postupný, nie náhly, aké zmeny pozorujeme v puberte! Alterácia uvedených zmien je markantná u pacientov vo veku nad 70 rokov!!! (4, 5, 6, 7, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 63, 62, 64, 80). Alterácia biotransformačných procesov u starých jedincov je viazaná na zníženie funkčnú výkonnosť rôznych fyziologických systémov, alebo na prítomnosť jedného alebo viacerých chorobných procesov (polymorbidita). Spoločný problém, ktorý sa vyskytuje u geriatrických pacientov, sú príznaky klinickej intoxikácie pri optimálnych plazmatických koncentráciách liekov (často v dôsledku polyterapie, polypragmázie, ktorá pri polymorbidite je enormná). Súčasná incidencia poskytuje jediné vysvetlenie, že koncentrácia plazmatických proteínov schopných viazať lieky je znížená, v dôsledku čoho voľná koncentrácia farmaka je signifikantne zvýšená (napr. aminoglykozidy, cytostatiká a i.). Monitorovanie hladín voľného lieku u geriatrických pacientov poskytuje klinicky významné informácie. Je potrebné zdôrazniť, že znížená biotransformácia farmaka spojená s vekom robí geriatrických pacientov náchylnejších na liekové interakcie, ktoré v závislosti na polyterapii stúpajú až na 50 % (pri aplikácii viac ako 16 liečiv!). Terapeutické monitorovanie liekov je obzvlášť dôležité na identifikáciu alterovaných plazmatických koncentrácií u jedincov vo vyššom veku.

Polyterapia (polypragmázia). V ére pred uvedením dostupnosti rutinného terapeutického monitorovania liekov, keď sa nedosiahol terapeutický efekt jedným farmakom, bola u pacientov zavedená polyterapia. V súčasnosti vieme usmerniť mnohé faktory, ktoré alterujú dostupnosť lieku. Uspôsobenie medikácie pacienta vo svetle údajov o plazmatickej koncentrácii lieku s cieľom jej optimalizácie, pred pridaním ďalšieho lieku, je možné. Monoterapia sa preferuje pred polyterapiou. Mnohí pacienti vyžadujú polyterapiu, aby sa dosiahol požadovaný terapeutický efekt pri liečbe polymorbidného jedinca. U týchto pacientov by mali byť monitorované liekové hladiny, nakoľko sa pridáva druhý resp. tretí liek do terapeutického režimu, aby sa vytvorila nová steady-state hladina (36, 37, 38, 39, 40, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 63).

Liekové interakcie. Interakcie liekov, najmä

u pacientov s polyterapiou rôznymi farmakoterapeutickými skupinami, sú relatívne častým nálezhom. Zváženie potenciálnych liekových interakcií u pacienta s polyterapiou musí byť akceptované pri interpretácii plazmatických liekových hladín (aminoglykozidy, cytostatiká a i.). Je potrebné poznamenať, že aj napriek optimálnym terapeutickým hladinám viacerých liekov u jednotlivých pacientov, nie je možné vylúčiť klinickú prítomnosť liekovej interakcie (vzrastá s počtom súčasne aplikovaných liekov, pri 16 liečivách až 50 %), nakoľko nežiaduce účinky podobných prípravkov sa môžu sčítat' (51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77). Liekové interakcie sa môžu vyvinúť v ktoromkoľvek časovom úseku farmakoterapie. Pravdepodobnosť výskytu liekových interakcií je vyššia, keď sa zavádza nová medikácia k už existujúcemu terapeutickému režimu pacienta, alebo keď dôjde ku zmene normálneho fyziologického stavu. Vznik liekových interakcií u pacienta je závislý na mnohých faktoroch. Vznik určitej liekovej interakcie u jedného, alebo viacerých pacientov automaticky neimplikuje, že liekové interakcie sa vyvinú u všetkých pacientov, ktorí obdržia túto kombináciu. Rozhodnutie lekára, klinika, podať kombináciu liekov, ktoré navodia liekovú interakciu, musí byť zvážené na základe risk/benefit ratio v prospech pacienta. Ak sa objaví náhla zmena v pacientovom klinickom obraze, je možné, že pozorované zmeny sú v dôsledku pridania ďalšieho lieku do terapie. Ak sa zistia liekové interakcie, adekvátne zmeny v terapeutickom režime je potrebné vykonať v spojení s monitorovaním plazmatických liekových koncentrácií (55, 57, 59, 60, 63, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77).

DISKUSIA A SÚHRN

Monitorovanie liekových hladín má význam nielen akademický, ale umožňuje aj racionalizáciu farmakoterapie a chráni pacienta pri vysokodávkovanej terapii často v oblasti toxických dávok, ktoré poškodzujú vitálne dôležité orgány (obličky, srdce, hematopoézu, sliznice a ďalšie) (55, 57, 58, 78, 79, 80, 81, 82).

TDM je súčasťou monitorovania liečby chronicky a kriticky chorých pacientov. Je zdôvodnené u pacientov s odlišnou farmakinetikou liečiv – starších pacientov, novorodencov, detí a i. (55, 57, 58, 60, 63, 64, 80). Sledovanie liekových hladín v priebehu terapie, alebo terapeutické monitorovanie liekov, je komplexná analytická činnosť, ktorá na rozdiel od jednoduchšej liekovej analytiky v biologickom materiáli (intoxikácie a i.) sleduje aj ďalšie faktory, ktoré sú dôležité vzhľadom na dynamiku organizmu v priebehu ochorenia a terapie.

Cieľom monitorovania liekových hladín v priebehu farmakoterapie je: analýza liečiv s úzkou terapeutickou šírkou; aplikácia pri liečivách s dobre definovaným vzťahom medzi koncentraciou liečiva a efektom (buď terapeutickým, alebo toxickým); analýza liečiv s veľkými interalebo intraindividuálnymi rozdielmi v distribúcii farmaka alebo v jeho klírense; určiť správny režim a program dávkovania liekov pre jednotlivého pacienta, čiže individualizácia farmakoterapie; dosiahnuť optimálne účinné koncentrácie lieku pre výsledok terapie; zabrániť vzniku toxických prejavov, ako napr. gentamycín, digoxín, cyklosporín a i.; sledovať plynule zmeny v priebehu určitej farmakoterapie a túto prispôbiť aktuálnemu stavu a potrebám pacienta; sledovať compliance pacienta pri zavedenej terapii (55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 70, 80).

Terapeutické monitorovanie liekov znamená významné zlepšenie starostlivosti o pacienta. Má zabezpečiť maximálnu účinnosť liekov a súčasne obmedziť riziko ich toxickosti na minimum udržiavaním koncentrácií liečiv v tzv. terapeutickom rozsahu. Terapeutické monitorovanie liekových hladín nie je však všeliekom (panacea)!!! Kvantitatívne stanovenie plazmatických koncentrácií sa využíva najmä pri úprave dávkovacích režimov v dlhodobej, ale i v krátkodobej farmakoterapii, pomáha taktiež určiť compliance pacientov k terapii ako aj riziká toxickosti farmák, znižuje náklady na farmakoterapiu, znižuje potrebu urgentných zákrokov a hospitalizácií, skracuje samotnú dĺžku hospitalizácie a v konečnom dôsledku optimalizuje farmakoterapiu a šetrí náklady.

LITERATÚRA

1. Aitken, M.L. & Martin, R.R. 1987: Life-threatening theophylline toxicity is not predictable by serum level. *Chest* **91**: 10-14.
2. Aronson, J.K. & Hardman, M. 1992.: Digoxin. *Brit. Med. J.* **305**: 1149-1152.
3. Austin, M.-P.V., Souza, F.G.M. & Goodwin, G.M. 1991: Lithium augmentation in antidepressant-resistant patients: a quantitative analysis. *Brit. J. Psychiatry* **159**: 510-514.
4. Baštecký, J. et al. 1994: Gerontopsychiatrie. Praha: Grada-Avicenum, 317 pp.
5. Beeson, P.B., McDermott, W. & Wyngaarden, J.B. 1979: Cecil TEXTBOOK OF MEDICINE. Fifteenth Edition. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 2356 pp. + i CXIX.
6. Begg, E. 2002: Instant Clinical Pharmacology. Blackwell Publishing, 120 pp.
7. Bellibas, S.E. et al. 1994: Lithium and anticholinergics combination to maintain a stable lithium plasma level. *Hum. Psychopharmacol.*

- Clin. Exp. **9**: 33-36.
8. **Benet, L. Z. & Galeazzi, R. L. 1979:** Non-compartmental determination of the steady-state volume of distribution. *J. Pharm. Sci.* **68**: 1071-1074.
 9. **Benet, L. Z. 1978:** Effect of route of administration and distribution on drug action. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **6**: 559-585.
 10. **Bertino, J. S., Jr. & Walker, J. W. 1987:** Re-assessment of theophylline toxicity. Serum concentrations, clinical course, and treatment. *Arch. Intern. Med.* **147**: 757-760.
 11. **Bloom, F.E. et al. 1983.** Chemical and physiological aspects of the actions of lithium and antidepressant drugs. *Neuropharmacology* **22**: 359-365.
 12. **Boton, R., Gaviria, M. & Battle, D. C. 1987:** Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am. J. Kidney Dis.* **10**: 329-345.
 13. **Brackett, L. E., Shamin, M. T. & Daly, J.W. 1990:** Activities of caffeine, theophylline, and enprophylline analogs as tracheal relaxants. *Biochem. Pharmacol.* **39**: 1897-1904.
 14. **Brody, T. M., Larner, J. & Minneman, K.P. 1998:** Human Pharmacology. Molecular to Clinical. Third Edition. Mosby Year Book, St. Louis, 1001 pp.
 15. **Cade, J. F. L. 1949:** Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* **2**: 349-352.
 16. **Cassem, N. 1982:** Cardiovascular effects of antidepressants. *J. Clin. Psychiatry* **43**: 22-29.
 17. **Commandeur, J. N. M. et al. 1995:** Enzymes and transport systems involved in the formation and disposition of the glutathione S-conjugates: role in bioactivation and detoxification mechanisms of xenobiotics. *Pharmacol. Rev.* **47**: 271-330.
 18. **Copper, T. B. & Simpson, G. M. 1976:** The 24-hour lithium level as a prognosticator of dosage requirements: a two-year follow-up study. *Am. J. Psychiatry* **133**: 262-265.
 19. **Cummings, M.A. et al. 1993:** A prospective clinical evaluation of an equation to predict lithium dose. *J. Clin. Psychiatry* **54**: 55-58.
 20. **Depaulo, J. R., Correa, E.I. & Sapir, D.G. 1981:** Renal toxicity of lithium and its implications. *Johns Hopkins Med. J.* **149**: 15-21.
 21. **DiPiro, J., T., et al. 1997:** PHARMACOTHERAPY. A Pathophysiological Approach. Third Edition. Appleton & Lange, Stanford, Connecticut, 2886 pp.
 22. **Drazen, J.M. et al. 1999:** Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N. Engl. J. Med.* **340**: 197.
 23. **Dubovsky, S. L. 1993:** Calcium antagonists in manic-depressive illness. *Neuropsychobiology* **29**: 184-192.
 24. **Ellsworth, A. J. et al. 2003:** Mosby's 2004 Medical Drug Reference. C.V. Mosby, 1248 pp.
 25. **Faedda, G. L. et al. 1993:** Outcome after rapid vs. gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar diseases. *Arch. Gen. Psychiatry* **50**: 448-455.
 26. **Freeman, J.M. 1992.:** The best medicine for febrile seizures. *N. Engl. J. Med.* **327**: 1161-1163.
 27. **Füsgen, I. 1996:** Der ältere Patient, Urban & Schwarzenberg, 2nd ed., München-Wien-Baltimore, 745 pp.
 28. **Goldfrank, L. et al. 2002:** Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 7th Edition. McGRAW-Hill Professional, 2170 pp.
 29. **Green, G. B. et al. 2004:** Washington Manual of Medical Therapeutics. 31st Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 738 pp.
 30. **Hardman, J. G. et al. 2001:** Goodman & Gilman's The PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS. 10th Edition. McGRAW-Hill Professional, 1825 pp.
 31. **Hook, J. B. 1992:** TOXICOLOGY OF THE KIDNEY (Target Organ Toxicology Series). 2nd Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 576 pp.
 32. **Howanitz, P. J. & Steidel, S.J. 1993:** Digoxin therapeutic drug monitoring practices. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **117**: 684-690.
 33. **Choi, O. H. et al. 1988:** Caffeine and theophylline analogues: correlation of behavioral effects with activity as adenosine receptor antagonists and as phosphodiesterase inhibitors. *Life Sci.* **43**: 387-398.
 34. **Chou, J. C.-Y. 1991:** Recent advances in treatment of acute mania. *J. Clin. Psychopharmacol.* **11**: 3-21.
 35. **Kalvach, Z. et al. 1995:** Vybrané kapitoly z geriatric a medicíny chronických stavů, II. díl, Univerzita Karlova, Praha, 214 pp.
 36. **Kasper, D. L. et al. 2004:** Harrison's Principles of INTERNAL MEDICINE. 16th Edition. McGRAW-Hill Professional, 2607 pp.
 37. **Katzung, B. G. & Katzung, B. 2003:** Basic & Clinical Pharmacology. 9th Edition. McGraw-Hill Medical, 1088 pp.
 38. **Kelly, R.A. & Smith, T.W. 1992a:** Recognition and management of digitalis toxicity. *Am. J. Cardiol.* **69**: 108G-119G.
 39. **Kelly, R. A. & Smith, T.W. 1992b:** Use and misuse of digitalis blood levels. *Heart Dis.*

- Stroke **1**: 117-122.
40. **Kelly, R. A. & Smith, T. W. 1993:** Digoxin in heart failure: implications of recent trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **22**: 107A-112A.
 41. **Kelly, R. A. & Smith, T.W. 1994:** Endogenous cardiac glycosides. *Adv. Pharmacol.* **25**: 263-288.
 42. **Klaassen, C. D., Watkins, J.B. & Casarett, L.J. 2003:** Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. 1st Edition. McGraw-Hill Professional, 512 pp.
 43. **Klotz, U. et al. 1975:** The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J. Clin. Invest.* **55**: 347-359.
 44. **Krisanda, T. J. 1992:** Digitalis toxicity. *Postgrad. Med.* **91**: 273-282.
 45. **Lennard, M. S. 1993:** Genetically determined adverse drug reactions involving metabolism. *Drug Safety* **9**: 60-77.
 46. **Lewis, R. P. 1992:** Clinical use of serum digoxin concentrations. *Am. J. Cardiol.* **69**: 97G-107G.
 47. **Lindgren, S. et al. 1992:** Does asthma or treatment with theophylline limit children's academic performance? *N. Engl. J. Med.* **327**: 926-930.
 48. **MacDonald, R. L. & Kelly, K. M. 1993:** Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* **34**, Suppl. **5**: S1-S8.
 49. **Mahdyoon, H. et al. 1990:** The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am. Heart J.* **120**: 1189-1194.
 50. **McFadden, E. R., Jr. 1991:** Methylxanthines in the treatment of asthma: the rise, the fall, and the possible rise again. *Ann. Intern. Med.* **115**: 323-324.
 51. **McPhee, S. J., Lingappa, W. R. & Ganong, W.F. 2002:** Pathophysiology of Disease. 4th Edition. McGraw-Hill Medical, 760 pp.
 52. **Murciano, D. et al. 1989:** A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* **315**: 800-804.
 53. **Nasser, S. S. & Rees, P.J. 1993:** Theophylline. Current thoughts on the risks and benefits of its use in asthma. *Drug Safety* **8**: 12-18.
 54. **Nelson, D. R. et al. 1993:** The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol.* **12**: 1-51.
 55. **Novotný, J. 1997:** Do we need Scientific, Technologic, Ethical and/or Humanistic Qualities of Today's Physician? *J. Health Man. Public Health*, **Vol. 2, No.2**: 34-44.
 56. **Novotný, J. 1998:** Monitorovanie hladín liekov u onkologických pacientov. *Folia Universitatis Tyrnaviensis*, 1998, **Vol. 5, No.1**: 53-57.
 57. **Novotný, J. 1999:** Nozokomiálne infekcie a antibiotiká. p. 47-81. In: Olejník, J. a kol.: Peroperačná starostlivosť. Bratislava: EBNER.
 58. **Novotný, J. 1999:** Pharmacoeconomics: principles, methods and application to pharmacotherapy. *J. Health Man. and Public Health*, **No.4(1)**: 36-42.
 59. **Novotný, J. 2001:** Procalcitonin – an innovative diagnostic and prognostic parameter of septicaemia. *J. Anästhesie u. Intensivbehandlung*, **Nr.2**: 73.
 60. **Novotný, J., 2005:** Toxikológia. In: Kováč, G. et al.: Základy racionálnej klinicko-biochemickej diagnostiky. Bratislava: PARTNERS, in press.
 61. **Novotný, J. & Novotný, M. 1999:** Adverse drug reactions to antibiotics and major antibiotic drug interactions. *Gen. Physiol. Biophys.* **8**: Focus Issue, 126-139.
 62. **Novotný, J. & Novotný, M. 2000:** Drug nephrotoxicity and its prevention. *BIOLÓGIA Bratislava*, **55/Suppl. 8**: 95-102.
 63. **Novotný, J., Šramka, M. & Novotný, M. 1998:** The penetration of drugs into normal and tumor tissue of the human brain. p. 113-117. In: CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY. Ed.: Korczyn, A., D. Bologna Monduzzi Editore, Litosei-Rastignano,
 64. **Pacovský, V. 1994:** Geriatrie. Geriatrická diagnostika. Scientia medica, Praha, 150 pp.
 65. **Paloucek, F. P. & Rodvold, K.A. 1988:** Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann. Emerg. Med.* **17**: 135-144.
 66. **Pickenhain, L. & Ries, W. 1988:** Das Alter, Kleine Enzyklopädie, Bibliographisches Institut, Leipzig, 703 pp.
 67. **Piergies, A. A., Worwag, E.M. & Atkinson, A.J. 1994:** A concurrent audit of high digoxin plasma levels. *Clin. Pharmacol. Ther.* **55**: 353-358.
 68. **Rang, H. P. et al. 2003:** PHARMACOLOGY. Churchill Livingstone, 797 pp.
 69. **Rapp, D. 2003:** Our Toxic World: A Wake Up Call. CAMPUS, Inc., 511 pp.
 70. **Rowe, D. J. F. et al. 1988:** The clinical use and measurement of theophylline. *Ann. Clin. Biochem.* **25**: 4-26.
 71. **Self, T. H. et al. 1992:** Reassessment of the role of theophylline in the current therapy for nocturnal asthma. *J. Am. Board Fam. Pract.* **5**: 281-288.

72. **Schou, M. 1968:** Lithium in psychiatric therapy and prophylaxis. *J. Psychiatr. Res.* **6:** 67-95.
73. **Smith, T. W. 1993:** Digoxin in heart failure. *N. Engl. J. Med.* **329:** 51-53.
74. **Stoloff, S. W. 1994:** The changing role of theophylline in pediatric asthma. *Am. Fam. Physician* **49:** 839-844.
75. **Taburet, A. M. & Schmit, B. 1994:** Pharmacokinetic optimisation of asthma treatment. *Clin. Pharmacokinet.* **26:** 396-418.
76. **Temkin, N. R. et al. 1990:** A randomized double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N. Engl. J. Med.* **323:** 497-502.
77. **Thomas, H. & Shepard, R. J. 2004:** Catalog of Teratogenic Agents. 11th Edition. Johns Hopkins University Press, 510 pp.
78. **Thomson, A. H. & Brodie, M. J. 1992:** Pharmacokinetic optimization of anticonvulsant therapy. *Clin. Pharmacokinet.* **23:** 216-230.
79. **Tierney, M. L., McPhee, S. J. & Papadakis, M.A. 2004:** Current Medical Diagnosis & Treatment, 2005. 44st Edition. McGraw-Hill Medical, 1887 pp.
80. **Topinková, E. & Neuwirth, J. 1995:** Geriatrie pro praktického lékaře, Grada-Avicenum, Praha, 300 pp.
81. **Uretsky, B. F. et al. 1993:** Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild and moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* **22:** 955-962.
82. **Vajda, F. J. E. 1992:** New anticonvulsants. *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* **5:** 519-525.
83. **Velasco, M. et al. 1998:** New Advances In Cardiovascular Physiology And Pharmacology. Excerpta Medica, 258 pp.
84. **Walsh, Ch. 2003:** Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. American Society for Microbiology, U.S.A., 335 pp.
85. **Wrighton, S. A. & Stevens, J. C. 1992:** The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit. Rev. Toxicol.* **22:** 1-21.
86. **Yang, K. & Graf, L. 2003:** Blueprints Pharmacology. Blackwell Publishing, 208 pp.

Jozef Novotný
jnovotny@zsf.jcu.cz