

Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak

Ivana Kacířová¹, Milan Grundmann¹, Romana Uřinová²

¹Ústav klinické farmakologie, LF OU, Ostrava

²Oddělení klinické farmakologie, FN Ostrava

Psychická onemocnění významně přispívají k celosvětové morbiditě a mortalitě. Přestože v případě deprese a schizofrenie je efektivní farmakoterapie dostupná, 30–50 % pacientů na léčbu ve standardních dávkách neodpovídá dostatečně a u části pacientů jsou naopak pozorovány závažné vedlejší účinky, což je velkým problémem poškozujícím zdraví jedince a zvyšujícím náklady na léčbu. Hlavním důvodem je značná interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů u jednotlivých pacientů, kdy při stejné dávce psychofarmak může dojít k více než 20násobným interindividuálním rozdílům v dosažené ustálené koncentraci, a to v důsledku odlišné schopnosti absorbovat, distribuovat, metabolizovat a vylučovat léky kvůli souběžným onemocněním, věku, pohlaví, kouření, stravovacím návykům, další medikaci nebo genetickým rozdílům. V klinické praxi je snaha stanovit optimální individuální dávku psychofarmaka často řízena strategií pokus-omyl. Vhodným nástrojem k individuální úpravě dávkování psychofarmak je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM), stanovení fenotypu a případně i genotypu léčiva. V případě tricyklických antidepresiv, lithia a antiepileptik používaných z psychiatrické indikace, napomáhá TDM již delší dobu k nalezení dávkovacího optima. U selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu je TDM také doporučováno. Důkazy o statisticky významném vztahu mezi koncentrací léčiv a terapeutickou odezvou chybí u tetracyklických antidepresiv maprotilinu, mianserinu, mirtazapinu a také u trazodonu, reboxetinu a inhibitorů monoaminoxidázy. Význam TDM byl naopak prokázán pro mnohá starší (haloperidol, trifluoperazin a fluphenazin) i novější (zejména klozapin a olanzapin) antipsychotika.

Klíčová slova: psychofarmaka, terapeutické monitorování, personalizovaná farmakoterapie.

General principles of therapeutic monitoring of psychoactive drugs

Psychiatric disorders contribute significantly to worldwide morbidity and mortality. In depression and schizophrenia, effective drug therapy is available, but 30–50% of all patients do not respond sufficiently to the initial treatment regime. On the other hand, severe side effects from correctly applied drug therapy have been repeatedly shown to be a major problem of drug therapy with considerable health burden and cost. The major reason is the considerable interindividual variability in the pharmacokinetic properties of the patient. At the very same dose of psychotropic drugs, a more than 20-fold interindividual variation in the medication's steady state concentration in the body may result, as patients differ in their ability to absorb, distribute, metabolize and excrete drugs due to concurrent disease, age, gender, smoking or eating habits, concomitant medication or genetic peculiarities. In clinical practice, the effort to determine an individual psychotropic agents drug dose optimum is often guided by a trial-and-error dose titration strategy. A valuable tool for tailoring the dosage of the psychoactive drugs to the individual characteristics of a patient are therapeutic drug monitoring (TDM), phenotyping and if necessary genotyping. With the tricyclic antidepressant drugs, lithium and anticonvulsants used in psychiatry, TDM is a long-established tool for finding the individual dose optimum. For SSRIs, TDM is also recommended. Evidence for a statistically significant relationship between drug concentration and therapeutic outcome is lacking for the tetracyclic antidepressants maprotiline, mianserin and mirtazapine and also for trazodone, reboxetine and the monoamine oxidase inhibitors. Clear evidence of the benefits of TDM has been given for a number of old (haloperidol, trifluoperazine and fluphenazine) and new (especially for clozapine and olanzapine) antipsychotic drugs.

Key words: psychoactive drugs, therapeutic monitoring, personalized pharmacotherapy.

Klin Farmakol Farm 2012; 26(3): 131–134

Psychická onemocnění významně přispívají k celosvětové morbiditě a mortalitě. V případě deprese a schizofrenie je efektivní farmakoterapie dostupná, nicméně 30% až 50% pacientů neodpovídá dostatečně na počáteční léčbu. Na druhé straně jsou opakovaně pozorovány závažné vedlejší účinky při standardních dávkách, které jsou velkým problémem poškozujícím zdraví pacienta a zvyšujícím náklady na léčbu (1). Vhodným nástrojem pro individualizovanou úpravu dávkování předepsaných léků u jednotlivých pacientů je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) (2). Tato metoda využívá stanovení koncentrace

léčiva v krevní plazmě nebo séru k titraci dávky u jednotlivých pacientů tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejnižším rizikem toxicity. TDM je již dlouhodobě dobře zavedenou metodou u antiepileptik, pro další léčiva používaná v neuropsychiatrii je však jeho rutinní aplikace vzácností. V případě tricyklických antidepresiv (TCA), lithia a antiepileptik používaných z psychiatrické indikace napomáhá TDM již delší dobu k nalezení individuálního dávkovacího optima (3, 4). U tricyklických antidepresiv TDM nejenže zvyšuje účinnost a bezpečnost, ale také snižuje náklady na léčbu deprese (5, 6). TDM redukuje riziko in-

toxikace TCA a u mnohých byla také prokázána závislost klinického efektu na plazmatické koncentraci. V případě **selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu** (SSRI) je TDM v klinické praxi také doporučováno, i když toxicita tohoto typu antidepresiv je nízká ve srovnání s většinou předchozích antidepresiv. Nicméně u citalopramu bylo prokázáno, že plazmatická koncentrace naměřená 7. den po zahájení léčby je prediktivní pro pozdější špatnou odpověď. Pacienti vykazující plazmatické koncentrace citalopramu pod 50 ng/ml měli výrazně menší zlepšení podle Hamiltonovy stupnice hodnocení deprese (7). Údaje ze Švédska

ukázaly, že TDM SSRI je cenově výhodné u starších pacientů, kde pomůže k použití minimální efektivní dávky (8). Důkazy o statisticky významném vztahu mezi koncentrací léčiva a terapeutickou odezvou chybí u **tetracyklických antidepresiv** maprotilinu, mianserinu a mirtazapinu a také u **trazodonu a reboxetinu**, a u **inhibitorů monoaminoxidázy** moklobemidu a tranlycyprominu (9). U **typických antipsychotik** haloperidolu, trifluoperazinu a fluphenazinu byla prokázána signifikantní korelace mezi plazmatickou koncentrací a terapeutickým účinkem (10). O významu TDM u **atypických antipsychotik** se stále vedou diskuze, nicméně se objevuje stále více důkazů, že tato metoda může zlepšit účinnost, a to zejména u pacientů, kteří neodpovídají na terapeutické dávky nebo vykazují nežádoucí účinky (11). U psychofarmak **typu stabilizátorů nálady a antimanik** je TDM důrazně doporučováno, poněvadž jsou dobře definovány terapeutické referenční rozmezí i toxické hladiny (9).

Hlavním důvodem využití TDM u psychofarmak je značná interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů u jednotlivých pacientů. Aby mohlo léčivo uplatnit svůj terapeutický účinek, musí dosáhnout dostatečné koncentrace v místě svého působení, což nezávisí pouze na podané dávce. Naopak, při stejné dávce psychofarmak může dojít k více než 20násobným interindividuálním rozdílům v dosažené ustálené koncentraci, a to v důsledku odlišné schopnosti pacientů absorbovat, distribuovat, metabolizovat a vylučovat léky kvůli souběžným onemocněním, věku, pohlaví,

kouření, stravovacím návykům, další medikaci nebo genetickým rozdíly. Odlišné lékové formy stejného léčiva mohou také ovlivnit míru a dobu absorpce, a tím i jeho koncentraci v těle. Nedávné výzkumy ukazují, že i P-glykoprotein ve střevní sliznici a hematoencefalické bariéry mozku má významnou roli ve farmakokinetické variabilitě psychofarmak (12). Studie na zvířatech dokumentují, že plazmatická koncentrace psychotropních léčiv koreluje s koncentrací v jejich cílovém orgánu, v mozku. Byla nalezena jednoznačná závislost mezi plazmatickou koncentrací antidepresiv a antipsychotik a obsazováním dopaminových receptorů nebo míst zpětného vstřebávání serotoninu v mozku pomocí pozitronové emisní tomografie. Monitorování koncentrací psychofarmak v plazmě je proto užitečné pro nastavení dávky k dosažení optimální receptorové blokády (9, 13).

Skupina TDM z „Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie“ (AGNP) opakovaně publikuje doporučené postupy vycházející z odborné literatury pro optimální využití TDM v psychiatrii (9). TDM je založeno na předpokladu, že existuje vztah mezi plazmatickými koncentracemi a klinickými účinky (terapeutické zlepšení, vedlejší účinky a nežádoucí účinky). Dále se předpokládá, že existuje plazmatická koncentrace léčiva, která se vyznačuje maximální účinností a maximální bezpečností, tzv. „terapeutické okno“ nebo „terapeutické referenční rozmezí“, které lze definovat jako rozmezí koncentrací, které jsou určeny dolní mezí, pod kterou je vyvolán té-

rapeutické odpovědi léku nepravděpodobné, a horní mezí, nad kterou se snižuje tolerance nebo se již terapeutické zlepšení nepředpokládá. Toto „terapeutické referenční rozmezí“ je orientační, založené na populaci a nemusí být použitelné pro všechny pacienty. Někteří pacienti mohou vykazovat optimální terapeutickou odpověď při nižší koncentraci léčiva, která se liší od „terapeutického referenčního rozmezí“. Terapie psychofarmaky může být u daného pacienta nejlépe nastavena na základě jeho „individuální terapeutické koncentrace“ (14, 15). Mnoho psychofarmak je používáno pro několik různých indikací (např. antidepresiva jsou používána také k léčbě úzkosti), nicméně informací o optimálních plazmatických koncentracích v těchto indikacích je nedostatek a referenční rozmezí jsou obecně uváděna pouze pro primární indikaci. Uváděny jsou také tzv. „laboratorní varovné hladiny“ označující koncentrace léčiva nad doporučené referenční rozmezí, při kterých by pracovníci provádějící TDM měli ihned informovat ošetřujícího lékaře. Tyto varovné hladiny jsou založeny na hlášených intolerancích nebo intoxikacích a na měřeních plazmatických koncentrací. Ve většině případů však byly pouze definovány jako 2krát vyšší plazmatické koncentrace než je uváděná horní hranice „terapeutického referenčního rozmezí“. Upozornění by mělo vést ke snížení dávky, pokud pacient vyazuje známky toxicity nebo intolerance. Jestliže je však vysoká koncentrace léčiva pacientem dobře tolerována a pokud by snížení dávky vedlo ke zhoršení příznaků, měla by dávka zůstat nezměněna (9).

Tabulka 1a. Stupně doporučení pro TDM psychofarmak (9)

Stupeň 1: „Strongly recommended“
<p>Důkazy: Uváděné koncentrace léčiv jsou prokázány a stanovují terapeutické referenční rozmezí. Kontrolované klinické studie prokázaly přínos TDM a informovaly o snížené tolerabilitě nebo intoxikaci.</p> <p>Doporučení: TDM je důrazně doporučováno pro titraci dávky a speciální indikace. V případě lithia by TDM mělo být běžně prováděno.</p> <p>Klinické důsledky: Při „terapeutické“ plazmatické koncentraci je nejvyšší pravděpodobnost odpovědi nebo remise; při „subterapeutických“ plazmatických koncentracích je míra odpovědi při akutní léčbě srovnatelná s placebem stejně jako riziko relapsu při dlouhodobé léčbě; při „supraterapeutických“ plazmatických koncentracích hrozí riziko intolerance nebo intoxikace.</p>
Stupeň 2: „Recommended“
<p>Důkazy: Uváděné koncentrace léčiv byly získány z plazmatických koncentrací při terapeuticky účinných dávkách a se vztahem ke klinickým účinkům; informují o snížené tolerabilitě nebo intoxikaci při „supraterapeutických“ plazmatických koncentracích.</p> <p>Doporučení: TDM je doporučováno pro titraci dávky a u speciálních indikací nebo při řešení problémů.</p> <p>Klinické důsledky: TDM zvýší pravděpodobnost odpovědi u non-respondérů. Při „subterapeutických“ koncentracích je riziko špatné odpovědi; při „supraterapeutických“ koncentracích hrozí riziko intolerance nebo intoxikace.</p>
Stupeň 3: „Useful“
<p>Důkazy: Uváděné koncentrace léčiv byly vypočteny z plazmatických koncentrací při účinných dávkách získaných z farmakokinetických studií. Plazmatické koncentrace spojené s farmakodynamickým účinkem buď nejsou dosud k dispozici, nebo vycházejí z retrospektivní analýzy dat TDM, jednotlivých kazuistik nebo nesystematických klinických zkušeností.</p> <p>Doporučení: TDM je užitečné pro speciální indikace nebo pro řešení problémů.</p> <p>Klinické důsledky: TDM může být použito ke kontrole, zda plazmatické koncentrace odpovídají dané dávce, nebo v případě, kdy klinické zlepšení může být dosaženo zvýšením dávky u non-respondérů, kteří mají příliš nízké koncentrace v plazmě.</p>
Stupeň 4: „Potentially useful“
<p>Důkazy: Plazmatické koncentrace nekorelují s klinickým účinkem z důvodu unikátních farmakologických vlastností léčiva, jako je např. ireverzibilní blokáda enzymu, nebo když lze dávkování snadno upravit podle klinických příznaků (např. spánek vyvolaný hypnotiky).</p> <p>Doporučení: TDM není doporučováno pro titraci dávky, ale může být potenciálně vhodné pro speciální indikace nebo při řešení problémů.</p> <p>Klinické důsledky: TDM by mělo být omezeno pro speciální indikace.</p>

Tabulka 1b. Stupně doporučení pro TDM psychofarmak (9)

	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
antidepressiva	amitriptylin, imipramin, klomipramin, nortriptylin	citalopram, desipramin, dosulepin, doxepin, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, maprotilin, mirtazapin, sertralin, trazodon, trimipramin, venlafaxin	bupropion, mianserin, moklobemid, paroxetin, reboxetin	agomelatin, tranlycypromin
antipsychotika	amisulprid, klozapin, flufenazin, haloperidol, olanzapin, perazin, perfenazin, tioridazin	aripirazol, bromperidol, chlorpromazin, flupentixol, fluspirilen, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, sulpirid, ziprasidon	benperidol, chlorprotixen, iloperidon, levomepromazin, melperon, pimozid, pipamperon, zotepin, zyklopentixol	asenapin, protipendyl
stabilizátory nálady	lithium	karbamazepin, lamotrigin, kyselina valproová		
antiepileptika	fenobarbital, fenytoin	karbamazepin, klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamát, lamotrigin, levetiracetam, metsuximid, oxkarbazepin, primidon, rufinamid, spiripentol, sultiam, tiagabin, kyselina valproová, zonisamid	gabapentin, pregabalin, topiramát	vigabatrin
anxiolytika/hypnotika			buspiron, opipramol, pregabalin	alprazolam, bromazepam, brotizolam, chlordiazepoxid, klonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, zolpidem, zopiklon
léčba demence		donepezil	galantamin, memantin, rivastigmin	
léčba závislosti		buprenorfin, bupropion, levomefalon, metadon, naltrexon	akamprosat, disulfiram, vareniklin	klometiazol
antiparkinsonika			amantadin, biperiden, bornaprin, bromokriptin, kabergolin, karbidopa, levodopa, entakapon, pramipexol, ropinirol, tiaprid, tolkapon	
ostatní		dexmetylfenidat, metylfenidat	atomoxetin, modafinil	

TDM je výhodné, protože je to objektivní metoda, která ukáže ošetřujícímu lékaři, zda se léčivo nachází v organizmu v koncentraci, která je potenciálně dostačující pro očekávanou klinickou odpověď. Odchylky od očekávaného referenčního rozmezí závislého na dávce ukazují na pacientovu compliance nebo na odlišný rozsah metabolismu léčiva. V biotransformaci psychofarmak hrají velmi důležitou roli formy cytochromu P450, jako jsou CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4/5. Status pomalého metabolizátora (PM) zvyšuje riziko nežádoucích účinků, zatímco status velmi rychlého metabolizátora (UM) způsobuje vyšší riziko nedostatečného účinku v důsledku subterapeutické plazmatické koncentrace (16). Současné stanovení metabolitů je způsob, jak zjistit fenotyp pacienta, to jest současný metabolický stav (tzv. „state marker“), který zahrnuje účinek stravy, kouření, současné choroby, souběžně užívaná léčiva a genetickou predispozici. Genotyp je nazýván jako „trait marker“, který není ovlivněn zevními faktory a zůstává stejný v průběhu celého života. U řady psychofarmak metabolity aktivně přispívají k celkovému klinickému účinku mateřské látky. Z tohoto důvodu musí TDM obsahovat také kvantifikaci aktivních metabolitů, např. u klomipr-

aminu (norklomipramin), fluoxetinu (norfluoxetin) nebo risperidonu (9-hydroxyrisperidon). Stanovení metabolitů farmakologicky aktivních i neaktivních umožňuje také stanovení fenotypu pacienta (17, 18). Ke zjištění fenotypu je možno použít také modelových látek jako je kofein pro CYP1A2, omeprazol pro CYP2C19, dextrometorfan nebo metoprolol pro CYP2D6, nebo midazolam pro CYP3A4/5 (2, 9). Porovnáním získaných a předpokládaných časově závislých plazmatických koncentrací po odběru několika krevních vzorků v průběhu dne můžeme rozlišit, zda nízká plazmatická koncentrace je výsledkem snížené dostupnosti, zvýšené biodegradace nebo špatné compliance. TDM je doporučováno také v případě potvrzeného abnormálního genotypu cytochromu P450, protože genotypizace odhadne pouze přibližně do jaké míry mohou být plazmatické koncentrace u daného pacienta změněny. U genotypicky pomalého nebo naopak ultrarychlého metabolizátora by neměl být lék automaticky nahrazen jiným, ale často může být dávka upravena pomocí klinického posouzení a TDM (9). Klinický význam genetického polymorfizmu systému UDP-glukuronosyltransferázy a P-glykoproteinu nebyl zatím jednoznačně stanoven (9, 16).

AGNP doporučuje pravidelné monitorování plazmatických koncentrací nejméně jednou za 3–6 měsíců při udržovací terapii, aby se zabránilo relapsům a opakovaným hospitalizacím. Četnost požadavků na TDM může být zvýšena v případě podezření na non-compliance nebo při změně současně užívané medikace nebo kouření, které ovlivňují farmakokinetiku léčiva. Měří se celkové koncentrace psychofarmak, přičemž koncentrace získané ze séra nebo z plazmy jsou zaměnitelné. Doporučen je odběr úrodních (minimálních) hladin v ustáleném stavu, což je nejméně po 4 eliminačních poločasech od zahájení nebo po změně dávkování, a to během terminální beta-eliminační fáze. U většiny psychofarmak se eliminační poločas pohybuje v rozmezí 12–36 h. Významnou výjimkou je trazodon a venlafaxin, které vykazují eliminační poločas přibližně 6 hodin, fluoxetin má naopak eliminační poločas výrazně delší. V klinické praxi je u většiny psychofarmak vhodná doba odběru za jeden týden užívání stabilní denní dávky, a to těsně před užitím ranní dávky, což je obvykle 12–16 h (nebo 24 h, pokud je lék podáván jednou denně ráno) po poslední dávce. TDM je samozřejmě možné provést kdykoliv po užití léku, jestliže

Tabulka 2. Indikace TDM v psychiatrii (9)

- Optimalizace dávkování po začátku léčby nebo po změně dávky
- Léky, u nichž je povinné TDM z bezpečnostních důvodů (např. lithium)
- Podezření na úplnou nebo částečnou non-compliance pacienta
- Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách
- Nežádoucí účinky při obecně doporučených dávkách
- Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci
- TDM u farmakovigilančních programů
- Prevence relapsu při udržovací léčbě
- Recidiva při adekvátním dávkování
- Přítomnost genetické změny týkající se lékového metabolismu (deficit nebo zmnožení genu)
- Těhotenství nebo kojení
- Děti a dospívající pacienti
- Starší pacient (> 65 let)
- Jedinci s mentálním postižením
- Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo renální insuficience, kardiovaskulární onemocnění)
- Změny farmakokinetiky u pacientů s poruchou příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie)
- Forenzní důvody
- Problémy vyskytující se po převedení z originálního přípravku na generikum (a naopak)
- Problémy vyskytující se po převedení z perorální na depotní injekční formu (a naopak)
- Nonlineární kinetika v rozmezí terapeutických dávek (např. fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)

se objeví neočekávané vedlejší účinky. Není nutné měřit pouze údolní (minimální) hladiny, dávkovací schéma by však mělo být na žádance uvedeno kvůli interpretaci. Pro efektivní TDM je zásadním předpokladem dostupnost vhodných analytických metod, které produkují výsledky v přiměřené době (tzn. do 48 h), a doporučení klinického farmakologa. TDM by mělo být požadováno, jestliže je zřejmé, že výsledek poskytne odpověď na konkrétní otázku, přičemž pro vyřešení daného problému je jedno měření často nedostatečné. Například, série měření ve vhodných intervalech může být požadována k objasnění, zda nízká koncentrace je výsledkem špatné compliance, snížené biologické dostupnosti nebo abnormálně rychlé eliminace. Požadavek na TDM musí obsahovat řádně vyplněnou žádanku, která je nezbytná pro správné změření koncentrace léčiva a adekvátní interpretaci výsledků. Žádanka by měla obsahovat jméno pacienta, demografické údaje, diagnózu, ostatní užívané léky, důvod k vyšetření, název léku a jeho dávkování, formu léku, dobu poslední změny dávky a čas odběru krve. Interpretace výsledku a farmakologické doporučení by měly být součástí každé zprávy, plazmatická koncentrace však musí být interpretována ve vztahu ke klinickému stavu. Výsledek TDM je vodítkem ke správnému dávkování u jednotlivých pacientů. Je zcela nezbytné si uvědomit, že optimální TDM je interdisciplinární obor, který vyžaduje úzkou spolupráci analytika, klinického farmakologa a klinika (2, 9).

Využití TDM závisí na klinické situaci a konkrétním léčivu. V případě suspektní non-compliance nebo intoxikace je stanovení plazmatické koncentrace obecně uznávaným postupem u všech léčiv a všech skupin pacientů. Nicméně, v případě psychofarmak je názor na zavedení TDM do rutinní praxe stále nejednotný. Na základě empirických

zkušeností byly proto definovány 4 stupně doporučení pro TDM psychofarmak (9) (tabulka 1a, b). Monitorování hladin v léčbě psychických chorob zatím není do rutinní praxe zavedeno, přestože se subterapeutické nebo toxické plazmatické koncentrace psychofarmak mohou objevit i při standardním dávkování z důvodu interindividuální variability farmakokinetických vlastností jednotlivých pacientů. Terapeutické monitorování může být v klinické praxi využito k personalizované farmakoterapii, to jest k optimalizaci dávkování psychofarmak u každého jednotlivého pacienta. Napomáhá k maximalizaci účinnosti a prevenci toxicity, a to zejména u jedinců, kteří při standardním dávkování nereagují na léčbu nebo mají nežádoucí reakce. TDM je v současné době také nejpřesnější metodou sledování compliance. Nedostačující compliance u nemocných s psychickou poruchou je častější než u somaticky nemocných. Zvýšení compliance má za následek zlepšení prognózy, snížení počtu hospitalizací a z toho plynoucí snížení nákladů. Strategie zvyšující compliance tak v sobě nesou kromě snížení osobního utrpení a záteže rodiny také velký potenciál ekonomický (19). Využití TDM v psychiatrii proto zvyšuje účinek léčby a snižuje náklady, a to především tehdy, pokud je prováděno erudovaným klinickým farmakologem (20). V klinické praxi je však snaha stanovit optimální individuální dávku psychofarmaka často řízena strategií pokusu a omylu. Nedostatečné využití TDM v psychiatrii ukazuje potřebu zvyšování edukace psychiatrů a klinických farmakologů o úloze TDM psychofarmak (21).

Závěrem lze říci, že TDM je spolehlivou pomůckou sonalizované farmakoterapie, také v psychiatrii. Pokud je adekvátně používáno, může pomoci mnoha psychiatrickým pacientům v mnoha situacích (9, 13) (tabulka 2).

Literatura

1. Steimer W. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: Ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32: 381–386.
2. Grundmann M, Kacířová I. Significance of TDM, phenotyping and genotyping for the correct drug dosage. *Čas Lék čes* 2010; 149: 482–487.
3. APA Task Force. Tricyclic antidepressants – blood level measurements and clinical outcome: an APA Task Force Report. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 155–162.
4. Glassman AH. Antidepressant plasma levels revisited. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(Suppl. 2): 25–30.
5. Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED, Browne JL. Costbenefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985; 8: 47–53.
6. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for anti-depressants: efficacy, safety and cost-effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl. 6): 23–33.
7. Haji EO, Tadić A, Wagner S, et al. Association between citalopram serum levels and clinical improvement of patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 281–286.
8. Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C, et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 354–359.
9. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195–235.
10. Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Is it of potential clinical value? *CNS Drugs* 2000; 13: 167–171.
11. Mauri MC, Volonteri LS, Colasanti A, et al. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics. A critical review of the relationship between plasma concentrations and clinical response. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 359–388.
12. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 13–25.
13. Hiemke Ch. Therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: does it hold its promises? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 258(Suppl. 1): 21–27.
14. Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004; 26: 145–151.
15. Preskorn SH. Patients who do not respond to the "usual" dose: why Terry fell off the dose-response curve. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 460–466.
16. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2005; 7: 231–247.
17. Caccia S, Garattini S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites. *Pharmacol Res* 1992; 26: 317–329.
18. Rudorfer V, Potter WZ. The role of metabolites of antidepressants in the treatment of depression. *CNS Drugs* 1997; 7: 273–312.
19. Češková E. Compliance v psychiatrii. *Čas Lék čes* 2009; 148: 489–492.
20. Eilers R. Therapeutic Drug Monitoring for the Treatment of Psychiatric Disorders: Clinical Use and Cost Effectiveness. *Clinical Pharmacokinetics* 1995; 29: 442–450.
21. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 303–312.

Článek přijat redakcí: 6. 8. 2012
Článek přijat k publikaci: 20. 9. 2012

MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Ústav klinické farmakologie
Lékařská fakulta Ostravská univerzity
Syllabova 19, 703 00 Ostrava
ivana.kacirova@fno.cz