

Použití terapeutického monitorování hladin antipsychotik druhé generace při individualizaci farmakoterapie schizofrenie

Anna Králová^{1,2}, Petr Potměšil², Miloslav Kopeček^{3,4}

¹Oddělení klinické farmacie Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²Ústav farmakologie, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

³Klinika psychiatrie a lékařské psychologie 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁴Národní ústav duševního zdraví, Klecany

Terapie schizofrenie je komplexní, sestává ze sociálních intervencí, psychoterapie a farmakoterapie. Základní pilíř léčby představují antipsychotika druhé generace vzhledem k jejich farmakologickému profilu a nižší míře výskytu nežádoucích účinků. Léčba antipsychotiky je dlouhodobá, neomezuje se jen na akutní fázi. Nezbytná je udržovací terapie pro prevenci relapsu. Stanovení plazmatických hladin antipsychotik, také známé jako terapeutické monitorování léčiv, pomáhá upravit dávku individuálně pro jednotlivého pacienta a může sloužit k minimalizaci toxicity, kontrole adherence a snížení nákladů na léčbu.

Klíčová slova: schizofrenie, atypická antipsychotika, terapeutické monitorování léčiv.

The use of therapeutic second-generation antipsychotics level monitoring in the individualization of schizophrenia pharmacotherapy

Therapy for schizophrenia involves a complex treatment plan consisting of social interventions, psychotherapy, and pharmacotherapy. Second-generation antipsychotics are the cornerstone of the treatment due to their pharmacological profile and lower incidence of side effects. Antipsychotics treatment is long-term and extends beyond the acute phase. Maintenance therapy is crucial to prevent relapse. Determining the plasmatic levels of antipsychotic drugs, known as therapeutic drug monitoring, helps adjust the dose for each patient individually. This process also helps minimize toxicity, monitor adherence, and reduce treatment costs.

Key words: schizophrenia, atypical antipsychotics, therapeutic drug monitoring.

Úvod

Antipsychotika druhé generace jsou dnes chápána jako standardní farmakoterapie v léčbě schizofrenie. I přes jejich dobrou snášenlivost není odpověď na léčbu vždy ideální a zhruba třetina až polovina pacientů neodpovídá optimálně na léčbu psychofarmaky podávanými ve standardních dávkách (1).

Častý chronický průběh může vést k závažnému funkčnímu poškození, změnám osobnosti, snížené kvalitě života s vysokou mírou pracovní neschopnosti a trvalou invaliditou.

Negativní důsledky mají dopad nejen na nemocné, ale i na jejich rodiny a celou společnost. I proto by znalost farmakokinetiky, farmakodynamiky, terapeutického monitorování plazmatických hladin (TDM) a nežádoucích účinků antipsychotik měla být nezbytná pro všechny zdravotnické profesionály.

Schizofrenie

Schizofrenie patří mezi psychotická onemocnění. Pojem psychóza se označují chorobné stavy, které vedou k narušení kon-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(1):57-61

<https://doi.org/10.36290/far.2025.020>

Článek přijat redakcí: 21. 2. 2025

Článek přijat k tisku: 3. 4. 2025

PharmDr. Anna Králová

anna.kralova@fnkv.cz

taktu s realitou. Lidé trpící psychózou nejsou schopni rozlišovat mezi realitou a chorobnými prožitky v oblasti myšlení a vnímání. Schizofrenie vzniká jako souhrn genetických a enviromentálních vlivů a projevuje se čtyřmi základními okruhy příznaků: pozitivní, negativní, afektivní a kognitivní. Prognóza pacientů závisí na průběhu nemoci, na komorbiditách jak fyzických (metabolické, kardiovaskulární, neurologické, onkologické onemocnění), tak psychiatrických (např. zneužívání návykových látek). Obecně horší je prognóza při chronickém průběhu nemoci s převažující negativní symptomatikou (deficitní syndrom) a nálezy atrofie korových a podkorových oblastí mozku (2).

Antipsychotika druhé generace

Antipsychotika jsou obecně klasifikována jako typická, neboli první generace (AP1G), a atypická, neboli druhé generace (AP2G). AP2G antagonizují dopaminové D_2 a serotoninové 5-HT₂ receptory a vykazují méně extrapyramidových nežádoucích účinků (EPS), nižší výskyt hyperprolaktinémie a podobnou či vyšší klinickou účinnost než AP1G. Kromě schizofrenie se mohou použít i v léčbě psychóz nejruznějšího původu, bipolárních poruch, jako augmentace antidepressivní terapie či rezistentních úzkostných poruch. V nepsihiatrických indikacích se občas užívají i na nevolnost, zvracení či škytavku (3).

Farmakodynamické parametry AP2G

Základní mechanismus účinku spočívá v efektu na neurotransmiterové systémy a jejich receptory, především na dopaminové D_2 a serotoninové 5-HT₂. Primární antipsychotický efekt se odvozuje od 60–80% blokady D_2 receptorů v mesolimbické dopaminové dráze, ale i asociační oblasti nigrostriatální dopaminové dráhy (4, 5, 6). Blokáda vyšší než 80 % obsazenosti D_2 receptorů v nigrostriatální dráze často vede k EPS (7). Obsazenost D_2 receptorů může být ověřena pozitronovou emisní tomografií (PET); v klinické praxi se spíše používá stanovení plazmatické hladiny antipsychotik (8). Schématické znázornění farmakodynamických vlastností je shrnuto v tabulce 1.

Tab. 1. Základní farmakodynamické vlastnosti AP2G. SPC jednotlivých přípravků, Mohr et al. (2025) (3)

Farmakodynamický efekt	Léčivo	Blokáda receptoru				
		D_2	5-HT ₂	α_1	H ₁	M
antagonista dopaminu	amisulprid	+				
serotoninová a dopaminová antagonisté	lurasidon	+	+			
	paliperidon	+	+	+	±	
	risperidon	+	+	+	±	
	sertindol	+	+	+		
	ziprasidon	+	+			
multireceptorová antagonisté (MARTA)	klozapin	+	+	+	+	+
	olanzapin	+	+	+	+	+
	quetiapin	+	+	+	+	
parciální dopaminová agonisté	aripiprazol	+	+			
	brexpiprazol	+	+	+		
	kariiprazin	+	+			

D_2 – dopaminové D_2 receptory, 5-HT₂ – serotoninové receptory, α_1 – alfa 1 receptory, H₁ – histaminové receptory, M – muskarinové receptory

Základní farmakokinetické vlastnosti AP2G

AP2G vykazují mnoho společných farmakokinetických parametrů. Důležitá je dobrá absorpce z gastrointestinálního traktu s dosažením maximální plazmatické koncentrace za 1–6 hodin; variabilní biologická dostupnost od 5 do 100 %, rychlá distribuce z krve do centrálního nervového systému, často vyšší hladina v mozkomíšním moku než v plazmě, eliminace primárně hepatálně/renálně, eliminační poločas mezi 12–36 hodinami (aktivní metabolity často delší), metabolizace cestou cytochromu P450 (CYP) a UDP-glukonyltransferázou (UGT) jako hlavním metabolickým enzymovým systémem (9). Farmakokinetické vlastnosti AP2G shrnuje tabulka 2.

Nežádoucí účinky

Při výběru vhodného antipsychotika je vhodné, kromě odpovědi na dříve užívanou léčbu a posouzení komorbidit somatických i psychických, zvážit profil nežádoucích účinků zvoleného léčiva tak, aby profil byl co nejšetrnější. Jak již bylo zmíněno výše, výskyt EPS je častější u AP1G díky vyšší selektivitě při obsazování dopaminových receptorů, silně antagonizují D_2 receptor. EPS se řadí mezi neurologické nežádoucí účinky s časnými (polékový parkinsonismus, akutní dystonie, akathisie) nebo pozdními (tardivní dyskineze a dystonie, tardivní akathisie) projevy. Quetiapin, olanzapin nebo klozapin patří mezi antipsychotika s velmi nízkým potenciálem vyvolání EPS, zatímco risperidon či amisulprid vykazuje vyšší riziko (10). Antipsychotika mohou blokadou dopaminergní tuberoinfundibulární dráhy v mozku způso-

bit až desetinásobné zvýšení hladiny prolaktinu (11). Příмым důsledkem hyperprolaktinémie může být gynekomastie a galaktorhea, nepřímým pak poruchy menstruačního cyklu, snížení libida a fertility, impotence a dlouhodobě osteoporóza. Zde jsou nejrizikovější amisulprid, paliperidon a risperidon. Častými nežádoucími účinky, zvláště AP2G ze skupiny MARTA, jsou nárůst hmotnosti, hyperglykemie, dyslipidemie a hypertenze. Jedná se o rizikové faktory pro rozvoj diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Pacienti se schizofrenií dokonce vykazují primárně vyšší riziko rozvoje diabetu než běžná populace (12). Kardiotoxický účinek mají ve vyšších dávkách všechna antipsychotika, mezi nejčastější patří ortostatická hypotenze s rizikem synkopy, pádu a poranění. Zvýšené riziko prodloužení QTc intervalu na EKG vykazují antipsychotika první i druhé generace, interval se prodlužuje v závislosti na dávce a riziko prodloužení QT intervalu klesá v tomto pořadí sertinol > amisulprid > ziprasidon > risperidon > olanzapin > kvetiapin > haloperidol > paliperidon > aripiprazol > kariiprazin > brexpiprazol > lurasidon (13, 14).

Terapeutické monitorování léčiv (TDM)

TDM se definuje jako stanovení koncentrace léčiva v plazmě, séru nebo krvi. S následnou interpretací slouží k titraci dávky u jednotlivých pacientů tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejnižším rizikem toxicity. Pro AP2G platí, že míra obsazenosti D_2 receptorů v mozku odpovídá plazmatické (sérové) hladině antipsychotik (8). Vzhledem k vysoké variabilitě farmakokinetických para-

Tab. 2. Farmakokinetické vlastnosti orálně podávaných AP2G. SPC jednotlivých přípravků, podle Hiemke et al. (2018) (9)

Léčivo	Biologická dostupnost (%)	Vazba na bílkoviny (%)	Eliminační poločas (hodiny)	Dosažení rovnovážného stavu (dny)	Metabolizace	Aktivní metabolit
amisulprid	43–48	17	12–20	2–3	vylučuje se nezměněn ledvinami	–
aripiprazol	87	> 99	75	14	CYP2D6, CYP3A4	dehydroaripiprazol
brexpiprazol	95	> 99	91	10–12	CYP2D6, CYP3A4	–
kariprazin	52	97	32–68 DCAR: 30–38 DDCAR: 314–446	10–20	CYP3A4, CYP2D6	desmethyl kariprazin (DCAR), didesmethyl kariprazin (DDCAR)
klozapin	27–50	97	9–17	12	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	norklozapin
lurasidon	9–19 (s jídlem)	> 99	18	7	CYP3A4, BCRP	dva aktivní metabolity (ID-14283 a ID-14326)
olanzapin	87	93	30	5–10	CYP1A2, CYP2D6, UGT1A4	N-desmethylolanzapin
paliperidon	28	74	24	4–5	vylučuje se nezměněn ledvinami	–
quetiapin	9	83	6–7	1–3	CYP3A4, CYP2D6	norquetiapin
risperidon	70	89	3	4–6	CYP2D6, CYP3A4, P-glykoprotein	9-hydroxyrisperidon (= paliperidon)
sertindol	80–90	99,5	55–90	5–9	CYP2D6 CYP3A4	–
ziprasidon	60 (až 100 s jídlem)	99	7–10	1–3	CYP3A4 CYP1A2	S-methyl-dihydroziprasidon

CYP – cytochrom P450, BCRP – Breast cancer resistatnt protein, UGT – glukoronosyltransferáza, tučně jsou vyznačeny majoritní cesty metabolizace

metrů u jednotlivých pacientů, zapříčiněné komorbiditami, věkem, pohlavím, kouřením, možnými interakcemi s jinými léčivy a/nebo potravou, zánětem, postižením jater nebo ledvin eventuálně nekoreluje vždy dávka léčiva s jeho plazmatickou koncentrací (15). A přestože relevantnost TDM pro AP2G je stále předmětem diskuzí, jeví se stanovení hladin antipsychotik jako užitečný nástroj moderní personalizované farmakoterapie. Jedním z hlavních důvodů použití TDM pro tuto skupinu léčiv je jeho význam v profylaktické fázi léčby, kde nelze jednoduše sledovat účinek léčby (upravovat dávku apod.) z klinického projevu; TDM je tedy jediným nástrojem, jak monitorovat účinnou profylaxi u stabilizovaného pacienta, též s vědomím časté non-adherence u pacientů s psychickými poruchami, kde je absence náhledu jádrovým příznakem. TDM kromě jiného pomáhá rozlišit mezi pseudorezistencí, charakterizovanou nízkou plazmatickou koncentrací (ne vždy nutně vyvolanou non-adherencí), od tzv. pravé rezistence (přiměřená plazmatická hladina s receptorovou insenzitivitou, tj. farmakodynamické selhání), při změně lékových forem, anebo jednotlivých preparátů, či v dalších klinických situacích (16).

Specifické indikace pro TDM v psychiatrii jsou shrnuty v tabulce 3.

Pro psychofarmaka existují různé míry doporučení ve vztahu k TDM (9, 17)

Úroveň 1: Silně doporučeno

Důkazy: jsou stanovena terapeutická referenční rozmezí. Kontrolované klinické studie prokázaly příznivé účinky TDM. Existují zprávy o snížené snášenlivosti nebo intoxikacích.

Doporučení: TDM se důrazně doporučuje pro titraci dávky a pro speciální indikace.

Například pro lithium nebo karbamazepin je standardem péče.

Klinické důsledky: Při plazmatických koncentracích léčiv v rámci uváděného terapeutického referenčního rozmezí lze očekávat nejvyšší pravděpodobnost odpovědi nebo remise. Při subterapeutických koncentracích léčiva v krvi je pravděpodobnost odpovědi podobná placebo, při akutní i chronické léčbě existuje riziko relapsu. Při supratherapeutických koncentracích léčiva v krvi existuje zvýšené riziko nežádoucích účinků léčiva nebo přímo toxicity.

Tab. 3. Specifické indikace pro TDM v psychiatrii podle Hiemke et al. (2018) (9)

Optimalizace dávkování po začátku léčby nebo při změně dávky
Léky u nichž je TDM povinné z bezpečnostních důvodů (např. lithium)
Podezření na úplnou nebo částečnou non-adherence pacienta
Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách
Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci
TDM u farmakovigilačních programů
Prevence relapsu při udržovací léčbě
Recidiva při adekvátním dávkování
Těhotenství nebo kojení
Děti a dospívající pacienti
Starší pacienti (nad 65 let)
Jedinci s mentálním poškozením
Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo hepatální 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)
Nelineární farmakokinetika v rozmezí terapeutických dávek

Úroveň 2: Doporučeno

Důkazy: existují zprávy o snížené snášenlivosti nebo nežádoucích účincích při supratherapeutických koncentracích léčiva v krvi.

Doporučení: TDM se doporučuje při titraci dávky, pro speciální indikace nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: TDM zvyšuje pravděpodobnost odpovědi u non-respondérů. U subtherapeutických plazmatických koncentrací je riziko snížené odpovědi. U supratherapeutických plazmatických koncentrací je zvýšeno riziko intolerance nebo intoxikace.

Úroveň 3: Užitečné

Důkazy: uváděná terapeutická referenční rozmezí byla odvozena od koncentrací léčiv při doporučeném dávkování. Koncentrace léčiv vztahující se k účinkům léků buď ještě nejsou k dispozici, nebo jsou založeny na retrospektivních analýzách výsledků TDM, kazuistických případech nebo nesystematických klinických zkušenostech.

Doporučení: TDM je užitečné ve speciálních situacích nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: pomocí TDM lze kontrolovat, zda jsou koncentrace léčiv v souladu s dávkově závislým referenčním rozmezím. Klinického zlepšení lze dosáhnout zvýšením dávky u non-respondérů, u kterých byla nalezena subtherapeutická koncentrace léčiva v plazmě.

Úroveň 4: Potenciálně užitečné

Důkazy: plazmatické koncentrace neodpovídají klinickému efektu vzhledem k jedinečné farmakokinetice léčiva, například reverzibilní blokáde specifického enzymu. Nebo dávkování léčiva může být snadno odvozeno od jeho klinického efektu, například úvod do spánku u hypnotik.

Doporučení: TDM není doporučeno při titraci, ale může být užitečné v rámci speciálních indikací nebo při řešení problémů.

Klinické důsledky: TDM je vyhrazeno pro speciální klinické situace.

Detailní informace o jednotlivých léčivých látkách a jejich metabolismu a specifikách TDM, které jsou nad rozsah tohoto sdělení, lze nalézt např. v článku Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotic (18).

Odběr vzorku

Odběr vzorku by měl vždy probíhat v rovnovážném stavu, což pro většinu psychofarmak znamená cca týden po dosažení udržovací dávky, s výjimkou léčiv s dlouhým poločasem: aripiprazol, brexpiprazol, kariprazin (a jeho aktivní metabolity). Vhodný čas pro odběr při stabilní dávce je 0–30 min před plánovanou další dávkou (úrodní hladina). Pro depotní psychofarmaka pak platí bezprostředně před další injekcí (19).

Dopad pro praxi a interpretace výsledků TDM

Interpretace získaných výsledků TDM by měla ideálně probíhat multioborově

(psychiatr, klinický farmaceut). Při tomto procesu je nutné vzít v úvahu celou řadu aspektů ovlivňujících stanovenou laboratorní hodnotu. Především je třeba zohlednit lékové interakce, které mohou měnit farmakokinetiku antipsychotik na úrovni absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace. V tabulce 2 jsou popsány hlavní metabolické cesty jednotlivých AP2G a enzymové systémy, které mohou být ovlivněny až už indukci nebo inhibicí cytochromových a jiných transportních systémů. Také znalosti celkového kontextu: věku, pohlaví, diagnózy, váhy, vztahu ke kouření a důvodů pro stanovení TDM doplňují informace pro správnou interpretaci. Nezbytnou informací je čas odběru ve vztahu k další dávce léčiva. Získaný výsledek TDM musí být vždy brán s ohledem na klinický obraz daného pacienta, včetně tíže onemocnění a projevu nežádoucích účinků stávající farmakoterapie (20).

Schéma rozhodovacího postupu ve vztahu k léčbě AP2G a TDM najdeme popsány v Doporučených postupech psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP – odkaz č. 10 (21).

U klopazinu, který patří k léčivům se stupněm doporučení 1 podle APNG pro možné závažné nežádoucí účinky, existuje dokonce speciální rozhodovací algoritmus následného postupu léčby v návaznosti na TDM (22).

Tab. 4. Základní dávkovací schémata pro jednotlivá AP2G, úrovně doporučení pro jejich monitoring a varovné hodnoty Hiemke et al. (2018) (9). SPC jednotlivých přípravků, Mauri et al. (2018) (8)

Léčivo	Úvodní dávka	Titrace	Cílová dávka (mg/den)	Maximální dávka (mg/den)	TDM ng/ml	Stupeň doporučení	Varovné hodnoty ng/ml
amisulprid	50 mg	není specifická	800	1 200	100–320	1	640
aripiprazol	10–15 mg/den	5 mg/den	10–15	30	150–500	2	1 000
brexpiprazol	1 mg/den	1 mg/den	2–4	4	40–140	3	280
kariprazin	1,5 mg/den	1,5 mg/den	1,5–6	6	10–20	3	40
klopazin	12,5 mg/1–2× denně	2. den 2 × 25 mg, poté 25–50 mg/den až týden	200–450	900	100–600 (*350–600)	1	1 000
lurasidon	37,5 mg/den	37,5 mg/den	40–160	160	více než 70	3	120
olanzapin	5–10 mg/den	5 mg/den	10	20	20–80	1	150
paliperidon	6 mg/den	3 mg/den	6	12	20–60	2	120
quetiapin IR*/XR**	*25–50 mg/den **300 mg/den	*50 mg/den **300 mg/den	400–800	800	100–500	2	1 000
risperidon	1 mg/den	1–2 mg/den	4–6	16	20–60	2	120
sertindol	4 mg/den	4 mg po 4–5 dnech	12–20	20	50–100	2	200
ziprasidon	40 mg 2× denně akutní léčba	Od 3. dne 2 × 80 mg	160 mg/den (lze i asymetricky)	160	50–200	2	400

*při farmakorezistenci, **IR – s rychlým uvolňováním, XR – s postupným uvolňováním

Diskuze

Přestože se TDM jeví jako užitečný nástroj pro zlepšení účinnosti a bezpečnosti antipsychotik, v klinické praxi existuje několik omezení. Tyto limity mohou vysvětlovat potenciální rozdíly v názorech na přínos TDM v klinické praxi.

- 1) Terapeutická rozmezí hladin v plazmě jsou odvozena od skupin pacientů zařazených v klinických studiích. Jejich údaje nemusí zcela odpovídat pacientům v reálné klinické praxi, u nichž je zvýšena pravděpodobnost psychiatrických a tělesných komorbidit, polyfarmakoterapie a non-adherence. Data z klinických studií byla získávána od pacientů ve věku 18 až 65 let, v běžné praxi jsou léčeny takřka všechny věkové kategorie pacientů. Zejména pro věkovou kategorii dětí a dorostu citelně chybí validní studie, existují pouze omezená data u risperidonu a olanzapinu (23).
- 2) Rozmezí hladin antipsychotik v plazmě, která jsou k dispozici, jsou téměř výhradně odvozena od pacientů se schizofrenií, kde je posuzována hlavně pozitivní symptomatika, tedy redukce výskytu bludů, halucinací či dezorganizovaného chování.

- 3) Výsledky TDM jsou validní pouze tehdy, pokud je získána skutečná údolní hladina a laboratoř obdrží dostatečné kontextové údaje, které jsou pak použity pro pečlivou interpretaci výsledků.
- 4) TDM má jen omezený význam v případech částečné adherence, tj. pokud není odebraná hladina antipsychotika v rovnovážném stavu.
- 5) Jak bylo uvedeno výše, údaje o mnoha, ne-li většině, antipsychotik jsou stále poměrně omezena, a to zatím zabraňuje exaktnímu stanovení vztahu mezi rozsahy hladin v krvi pro konkrétní antipsychotika v korelaci s klinickou účinností a snášenlivostí.

V českém kontextu jsou pak praktické problémy popsány v práci Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe (24).

Trendy v optimalizaci farmakoterapie v současnosti představují nejen TDM, ale i farmakogenetické testy, které zkoumají především enzymy cytochromů CYP 2D6, CYP3A4/5, CYP1A2, jež se významně podílejí na metabolizaci řady AP2G – viz tabulka 2 (25). U geneticky pomalého nebo naopak ultrarychlého metabolizátora by neměl

být lék automaticky nahrazen jiným, ale často může být dávka upravena pomocí klinického posouzení a TDM (9). Americká Food and Drug Administration (FDA) doporučuje generické testování u 10 vybraných antipsychotik (U.S. Food and Drug Administration 2022).

Závěr

I přes všeobecnou snahu o individualizaci terapie pro ni v psychiatrii stále chybí dostatek vhodných nástrojů. Jedním z nich je bezesporu TDM – vědecká metoda, která pomáhá pochopit interindividuální farmakokinetickou variabilitu, reagovat na ni, a tím zlepšuje účinnost a bezpečnost léčby antipsychotiky, zejména druhé generace. Přestože není implementace TDM antipsychotik do běžné klinické praxe snadná a naráží na celou řadu problémů a omezení, TDM nachází uplatnění v celé škále oblastí, z nichž můžeme jmenovat především bezpečnost léčby ve smyslu omezení výskytu nežádoucích účinků léčiv závislých na dávce a ovlivnění non-adherence k léčbě. Zapojení klinického farmaceuta v rozhodovacím procesu a při supervizi farmakoterapie pomůže ke zkvalitnění poskytované péče o pacienty se schizofrenií.

LITERATURA

1. Steimer W. Pharmacogenetic and psychoactive drug therapy: Ready for the patient? *Ther Drug Monit.* 2010;32:381-386.
2. Libiger J. Schizofrenní poruchy. In: Hösch C, Libiger J, Švestka (Eds). *Psychiatrie, druhé doplněné a přepracované vydání.* Praha: Tigris. 2004: 883. ISBN 8090013074.
3. Mohr P, et al. *Klinická psychofarmakologie. 2. rozšířené vydání.* Maxdorf 2025. ISBN 978-80-7345-817-1.
4. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, et al. Dopamine D2 Receptor Occupancy and Clinical Effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(4):497-502. doi: 10.1097/JCP.0b013e318221aad.
5. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2011; 17(2):97-103. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00222.x.
6. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* 2019;42(3):205-220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004.
7. Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, et al. Predicting dopamine D₂ receptor occupancy from plasma level of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2011;31(3):318-325. doi: 10.1097/JCP.0b013e318218d339.
8. Mauri MC, Paletta S, Di Pace C. Clinical pharmacokinetics of atypical antipsychotics: An update. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(12):1493-1528.
9. Hiemke AC, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62.
10. Kupu S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001;158:360-369.
11. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry.* 2003; 182:199-204.
12. Henderson DC, Cagliero E, Gray C, et al. Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: A five-year naturalistic study. *Am J Psychiatry.* 2000;157(6):975-981. doi: 10.1176/appi.ajp.157.6.975.
13. Wenzel-Seifert K, et al. QTC prolongation by Psychotropic Drugs the Risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt International.* 2011;108(41):687-693.
14. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2019;394(10202):939-951. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3.
15. Šilhán, Hyža M, Ambroš S, et al. Terapeutické monitorování psychofarmak: specifické situace. *Psychiatrie.* 2023;27(3): 133-140.
16. Patil P, Schwartz TL. Fine Tuning the Use of Second Generation Antipsychotics. *J Ment Health Clin Psychol* 2018;2(5):22-39. doi.org/10.29245/2578-2959/2018/5.1138.
17. Česková E, Šilhán P, Kacířová I, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. Doporučené postupy psychiatrické péče V. Psychiatrická společnost ČLS JEP 13.9. 2018. [Internet]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/lecba/monitorovani-lecby-psychofarmaky/terapeuticke-monitorovani-leciv-v-psychiatrii> [citováno 2025-24-01].
18. Krejčí V, Murinová I, Slanař O, Šíma M. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Atypical Antipsychotics. *Prague Medical Report/Vol.* 2024;125(2):101-129. doi:10.14712/23362936.2024.10.
19. Correll CU. From receptor pharmacology to improved outcomes: individualising the selection, dosing, and switching of antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 2010;25:S12-S21. doi:10.1016/S0924-9338(10)71701-6.
20. Schoretsanitis G, Kane MJ, Correll CJ, et al. Blood Levels to Optimize Antipsychotic Treatment in Clinical Practice: A Joint Consensus Statement of the American Society of Clinical Psychopharmacology and the Therapeutic Drug Monitoring Task Force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie. *The Journal of clinical psychiatry.* 2020;81(3):1139-1169. doi: 10.4088/JCP.19cs13169.
21. Masopust J, Kopeček M, Protopopová D. Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Doporučené postupy psychiatrické péče V. Psychiatrická společnost ČLS JEP 24. 3. 2022. [Internet]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Stabilizacni-udrzovaci-lecba-schizofrenie-22.pdf> [citováno 2024-24-06].
22. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 14th ed. West Sussex. UK: Wiley Blackwell; 2020.
23. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone plasma concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(5):665-674.
24. Tašková I. Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe. *Remedia.* 2020; 30.
25. Hart XL, et al. The optimisation of pharmacotherapy in psychiatry through therapeutic drug monitoring, molecular brain imaging and pharmacogenetic test: Focus on antipsychotics. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 25;9:451-536. DOI:10.1080/1562975.2024.2366235.