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 placebu, při akutní i chronické léčbě existuje riziko relapsu. Při supraterapeutických 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