

### 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 klozapinu, 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
klozapin	12,5 mg/ 1–2x denně	2. den 2 x 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 2x denně akutní léčba	Od 3. dne 2 x 80 mg	160 mg/den (lze i asymetricky)	160	50–200	2	400

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