

## 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 odebrána 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.1755-5949.2010.00222x.
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, Takeudih H, Graff-Guerrero A, et al. Predicting dopamine D<sub>2</sub> 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 antipsychotic? A new hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2001;158:360-369.
11. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in women: pathophysiology, severity and consequence. 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, Hýža 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. Češková 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, Murínová 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.* 14<sup>th</sup> 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. *Re-media.* 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.