

nežádoucí účinky. TDM umožňuje identifikovat individuální odchylky ve farmakokinetice, které mohou být v některých případech poměrně výrazné (16). Na stejné dávce se plazmatická koncentrace léčiva může mezi jednotlivými pacienty lišit až 20násobně (10).

Přestože je metoda TDM v poslední době v praxi využívána častěji, její výsledky nejsou vždy správně interpretovány. Významným úskalím je odběr hladiny bez jasné klinické indikace, kdy je měření prováděno spíše rutinně než cíleně. V takových případech může být výsledná plazmatická koncentrace léčiva např. supratherapeutická, aniž by to mělo reálný dopad na klinický stav pacienta. Typickým příkladem je stabilní pacient na monoterapii antipsychotikem s dlouhodobě dobrou tolerancí, u kterého náhodně zjištěná supratherapeutická hladina vyvolá pochybnosti o nutnosti úpravy dávky. V takové situaci je klíčové si uvědomit, že výsledky TDM je třeba vždy hodnotit v kontextu celkového klinického obrazu, a ne jako číselnou hodnotu, která je momentálně mimo doporučené rozmezí. Zásah do terapie není vždy nezbytný; naopak, ponechání stávající dávky může být za určitých podmínek správným postupem, který je však třeba řádně zdokumentovat a zdůvodnit.

Mezi další chyby patří nesprávná interpretace plazmatických koncentrací léčiv s aktivními metabolity, které přispívají k jejich farmakologickému účinku (např. aktivní metabolit v případě venlafaxinu a risperidonu). V terapeutickém rozmezí se má pohybovat součet parentní látky a jeho aktivního metabolitu (venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin; risperidon a 9-OH-risperidon čili paliperidon). Může se proto stát, že lékař obdrží výsledky a upraví dávku pouze podle hladiny parentní látky (venlafaxin, risperidon) a nezohlední hladinu aktivních metabolitů (O-desmetylvenlafaxin, 9-OH-risperidon), což může následně vést k předávkování pacienta.

Dalším příkladem nesprávné interpretace výsledků TDM je situace, kdy je při zachytu toxické hladiny léčiva, která se už klinicky projevuje, dávka snižována příliš pomalu. Často je za tím obava z možného zhoršení psychického stavu pacienta. Tímto postupem však pacienta zbytečně vystavujeme rizikům spojeným s toxickou koncentrací léku po delší dobu, než je nutné. Vhodnějším postupem je léčivo

na krátký čas zcela vysadit a poté pokračovat v terapii s nižší dávkou, která již nebude způsobovat kumulaci.

S interpretací výsledků TDM vyšetření může pomoci klinický farmaceut, který disponuje dostatečnými znalostmi v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, a navíc má přístup ke komplexním informacím o pacientovi (současný stav, medikace, anamnéza, laboratorní a jiná vyšetření apod.).

## TDM jako nástroj k odhadu fenotypu pacienta

Farmakogenetika i TDM patří mezi hlavní nástroje personalizované medicíny. Výjimkou není ani obor psychiatrie. Jelikož je metoda TDM dnes rozšířenější, dostupnější a levnější, můžeme ji využít v některých případech i k odhadu fenotypu CYP2D6 a CYP2C19 pacienta. To je možné provést za pomoci:

- konceptu DRC (na dávce závislá koncentrace; dose-related concentration – prediktivní parametr sloužící k odhadu očekávané plazmatické koncentrace podle podané dávky),
- C/D poměru (koncentrace/dávka; skutečný poměr po změření koncentrace),
- MR (metabolického poměru; metabolic ratio) parentní látky a metabolitu, v případech, kdy jsme schopni hladinu metabolitu stanovit (např. u venlafaxinu, risperidonu, aripiprazolu apod.).

Koncept DRC vychází z odhadu plazmatické koncentrace léčiva na základě podané dávky a známých koeficientů, které odpovídají spodní ( $C/D_{low}$ ) a horní ( $C/D_{high}$ ) mezi terapeutických koncentrací.

DRC – dolní koncentrace tohoto rozmezí = denní dávka léčiva  $\times C/D_{low}$

DRC – horní koncentrace tohoto rozmezí = denní dávka léčiva  $\times C/D_{high}$

Například u paroxetinu činí koeficient 0,06 pro  $C/D_{low}$  a 0,44 pro  $C/D_{high}$ , což znamená, že očekávanou plazmatickou koncentraci lze vypočítat vynásobením těchto koeficientů aktuální denní dávkou. Při dávce 80 mg/den by se tak pacient z naší kazuistiky měl pohybovat v rozmezí 4,8 ng/ml až 35,2 ng/ml. Z toho vyplývá, že terapeutické

rozmezí paroxetinu (30 až 120 ng/ml) se od DRC hodnot může lišit (10).

Pokud je reálná hladina mimo DRC rozmezí nebo mimo doporučené terapeutické rozmezí, můžeme předpokládat odchylky v rychlosti metabolizace léčiva – ať už vlivem geneticky odvozeného fenotypu nebo vlivem interakce.

Metabolický poměr (MR), vyjádřený jako poměr koncentrace parentní látky k metabolitu nebo naopak, lze využít u léčiv, u nichž je možné stanovit plazmatické koncentrace jak mateřské látky, tak jejího metabolitu (například venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin, risperidon a paliperidon, aripiprazol a dehydroaripiprazol). Dostupné literární údaje uvádějí orientační hodnoty MR pro jednotlivé metabolizující fenotypy UM, IM, NM a PM.

Při optimalizaci dávkování risperidonu a venlafaxinu není jejich MR zásadní; v tomto kontextu je důležitější součet mateřské látky a metabolitu, protože i ten je farmakologicky aktivní látkou – v některých případech dokonce samostatně registrovaným léčivem (např.: desmetylvenlafaxin v USA a Kanadě). Různé MR risperidonu a venlafaxinu však mohou být spojeny s odlišným spektrem a mírou rizika vzniku nežádoucích účinků (4). Z tohoto důvodu může být v daném kontextu znalost fenotypu přínosná.

V některých případech je také vhodnější při nastavování dávky použít pouze výsledek TDM – např. u tricyklických antidepresiv (TCA), jelikož je jejich metabolismus ovlivněn CYP2D6 i CYP2C19, a zároveň mají úzké terapeutické rozmezí (17).

## TDM jako nástroj k odhadu fenokonverze při známém genotypu

U pacienta lze fenotyp odhadnout dvěma způsoby: na základě analýzy DNA (predikce fenotypu na základě genotypu; genotype-predicted phenotype), nebo na základě pozorování v klinické praxi (klinicky pozorovaný fenotyp). Fenotyp odhadovaný na základě genotypu vychází z kombinace genetických variant (tzv. alel nebo star alleles), které jedinec zdědil od svých rodičů. Na základě těchto alel lze predikovat funkční aktivitu příslušného enzymu. Například jedinec s genotypem CYP2C19 \*1/\*1 (obě alely s normální funkcí) je