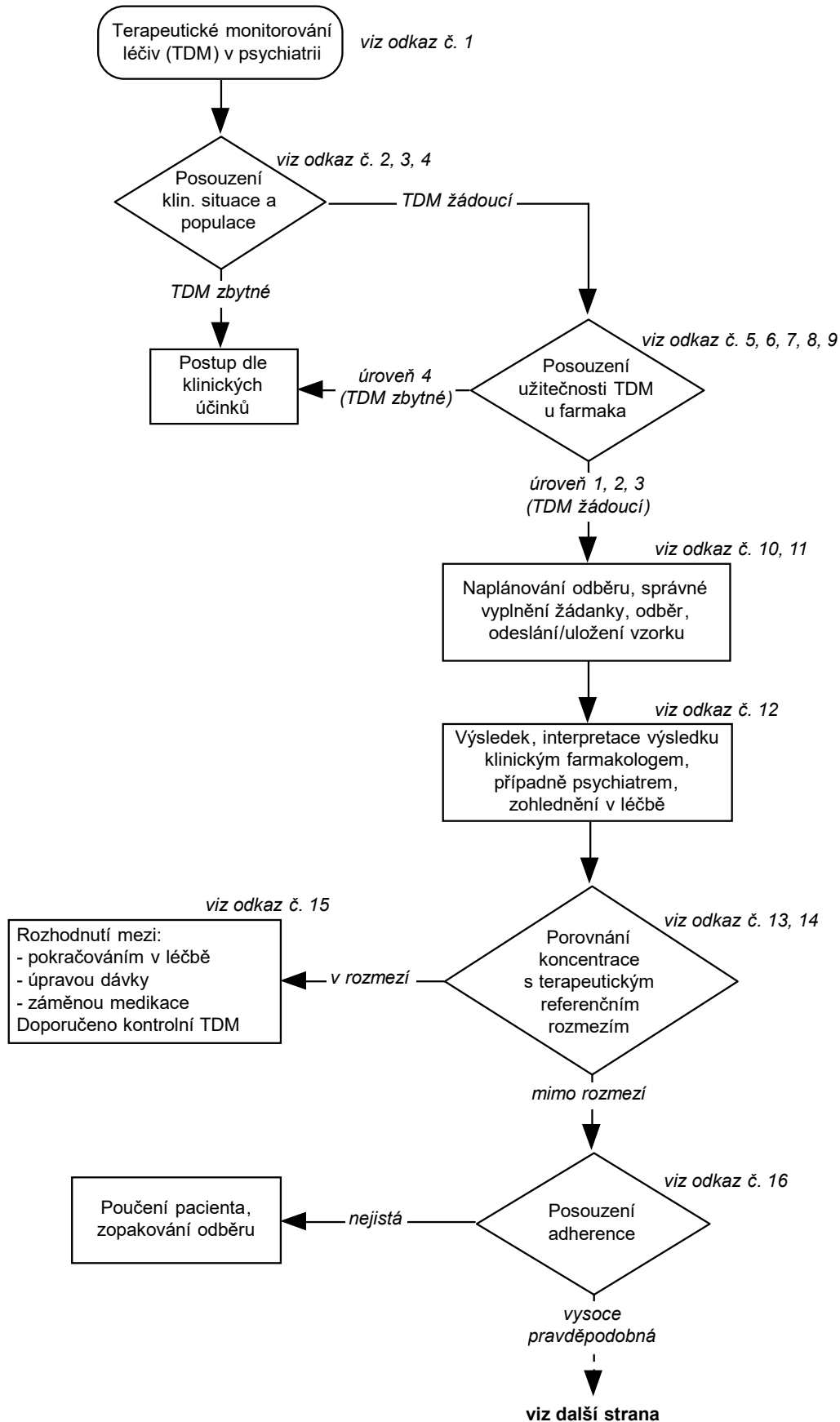
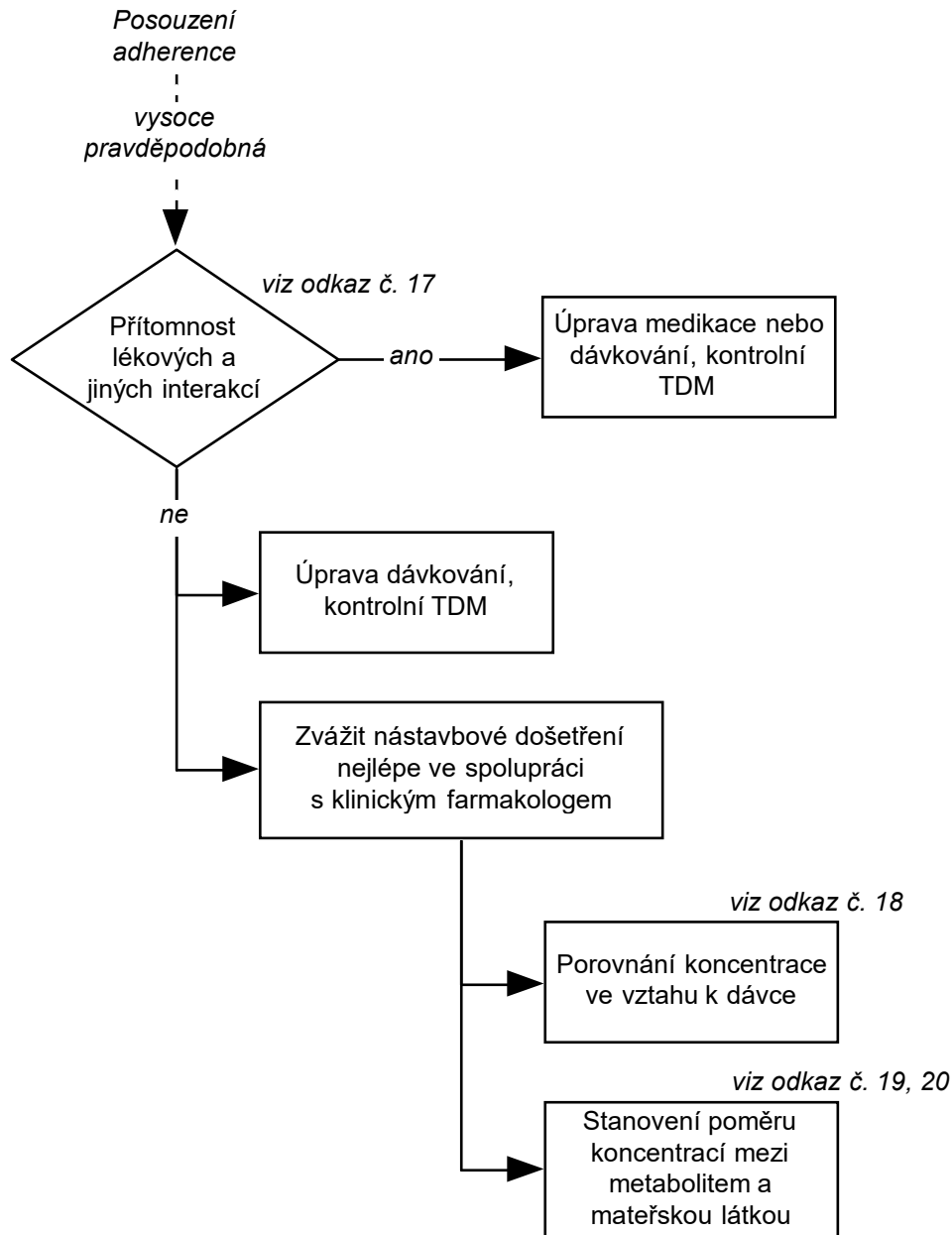


DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018



Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii

DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018





DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

Komentář k algoritmu

Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii

Autoři: Eva Češková, Petr Šilhán, Ivana Kacířová, Martin Hýža, Michaela Mayerová, Milan Grundmann

Garant: Eva Češková

Oponent: Miloslav Kopeček

Odkaz č. 1

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je specifická metoda pro monitorování léčby pomocí měření koncentrace léčiva v séru nebo plasmě. Součástí plnohodnotného postupu je interpretace výsledku klinickým farmakologem a zohlednění jeho doporučení indikujícím klinikem (5).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 2

Indikace TDM v psychiatrii je rutinní u látek s dobře definovaným terapeutickým referenčním rozmezím (TRR) a úzkým ter. indexem (např. lithium), u ostatních farmak je využíváno ve specifických situacích (SS), zvláště při: (a) podezření na non-adherenci, (b) nedostatečné odpovědi při doporučených dávkách, (c) výskytu nežádoucích účinků (NÚ), (d) kombinaci léčiv s interakčním potenciálem, event. (e) problémech po záměně generických preparátů. Při posuzování účelnosti TDM je třeba zohlednit, že TRR jsou stanoveny pro prim. indikaci léčiva (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 3

TDM je žádoucí také u specifických subpopulací, zvláště u: (a) jedinců s abnormně vysokou nebo nízkou hmotností, (b) jedinců s farmakokineticky relevantní komorbiditou (poškození jater, ledvin, kardiovaskulární onemocnění, chronické zánětlivé onemocnění a infekce), (c) těhotných a kojících žen, (d) dětí, (e) starších osob (> 65 r.), (f) mentálně retardovaných, (g) jedinců s ochrannou léčbou, (h) jedinců s abúzem/závislostí na návykových látkách (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 4

V zahraničí, kde je dostupnost TDM širší, bývá TDM doporučováno rovněž při titraci iniciační dávky psychofarmaka do TRR za účelem zvýšení pravděpodobnosti dosažení klinického účinku, jeho urychlení a omezení rizika výskytu nežádoucích účinků. Stejně tak bývá TDM využíváno při dobré klinické odpovědi k určení orientační „individuální terapeutické koncentrace“ a pravidelně co 3-6 měsíců při udržovací terapii k předcházení relapsům (9,10,11).

IV-expertní názory, klinická zkušenost



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

Odkaz č. 5

Podle průkazu účelnosti TDM jsou psychofarmaka tříděna do čtyř skupin: (1) TDM rozhodně doporučeno při titraci dávek a ve SS: TRR je průkazně spojeno s klinickou odpovědí, výskytem NÚ či intoxikací, (2) TDM doporučeno při titraci dávek a ve SS: TRR je odvozeno od koncentrací pacientů s klinickou odpovědí nebo NÚ/intoxikací, (3) TDM užitečné ve SS: TRR je odvozeno od koncentrací při běžných terapeutických dávkách, (4) TDM potenciálně užitečné ve SS: koncentrace nekoreluje s účinkem nebo je snadné účinek posoudit (9,16).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 6

Ve skupině stabilizátorů nálady je TDM zavedeným standardem. Toxické hladiny jsou dobře definovány, definice TRR se liší dle farmaka a fáze onemocnění. TDM je rozhodně doporučeno pro lithium z důvodů úzkého terapeutického okna; karbamazepin, valproát a lamotrigin jsou zařazeny ve skupině 2 – „doporučeno“. (9). Viz tabulka 1.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 7

U antipsychotik je TDM rozhodně doporučeno pro amisulprid, klozapin, flufenazin, haloperidol a olanzapin. Je prokázána korelace mezi plasmatickou hladinou a výskytem extrapyramidových symptomů a u klozapinu i výskytem epileptických záchvatů. TDM je dále doporučeno při převádění z tabletové formy na depotní a naopak. Specifickou indikací pro TDM je kouření, které zvyšuje aktivitu CYP1A2 a ovlivňuje tak plasmatické hladiny olanzapinu a klozapinu (3,9,17). Viz tabulka 1.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 8

Z antidepresiv (AD) je TDM rozhodně doporučeno pro tricyklická AD a nově citalopram, u nichž je opakovaně prokázán vztah mezi koncentrací a účinkem, resp. NÚ. Naopak do 4. skupiny jsou řazeny agomelatin a tranylcypromin. U ostatních antidepresiv je využíváno TDM především ve specifických situacích, případně při titraci optimálních dávek (2,4,9,10). Viz tabulka 1.

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 9

U kognitiv je ve skupině 2 zařazen donepezil, jehož žádoucí i nežádoucí účinky jsou závislé na plasmatické koncentraci. Ostatní zástupci (rivastigmin, galantamin a memantin) patří do skupiny 3. U anxiolytik a hypnotik je TDM spíše okrajovou záležitostí, protože vykazují rychlý a snadno pozorovatelný efekt. TDM zde může pomoci při chronickém užívání, k průkazu non-adherence (nadužívání), při rozvoji tolerance nebo výskytu farmakokinetických abnormalit (7,9). Viz tabulka 1.



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

I - metaan <3 RCT nebo RCT

Odkaz č. 10

TRR jsou stanovena pro nejnižší denní koncentrace farmak v ustáleném stavu (po 4-5 eliminačních poločasech), odběr je proto nutno naplánovat před podáním léčiva, nejlépe před ranní dávkou. Předpokladem adekvátní interpretace výsledku klinickým farmakologem je řádné vyplnění žádanky. Žádanka by měla obsahovat jméno pacienta, demografické údaje, diagnózu, ostatní užívaná léčiva, důvod k vyšetření, název léčiva s uvedením jeho lékové formy a dávkování, dobu poslední změny dávky a čas odběru krve (11).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 11

Odběr se provádí u dospělých do skleněných nebo plastových zkumavek bez úpravy, v množství 4,9 ml krve, u dětí do zkumavek v množství 1,2 ml krve, popř. do zkumavek typu Eppendorf. Odebraný vzorek musí být doručen do laboratoře během jednoho dne; pokud to z provozních důvodů není možné, musí být uchován při teplotě 4° C v lednici nejdéle 2 dny a transportován v chladu. Při delší prodlevě (hlavně u olanzapinu) je nutné separovat a zamrazit sérum (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 12

Výsledkem TDM optimálně není jen naměřená koncentrace, ale rovněž kvalifikovaná interpretace výsledku klinickým farmakologem, jejíž součástí je porovnání koncentrace s TRR, zvážení lékových aj. interakcí (IA), porovnání koncentrace ve vztahu k dávce a u vybraných léčiv stanovení poměru koncentrací metabolit/mateřská látka. Tzv. „laboratorní varovné hladiny“ spojené s intolerancí nebo intoxikací by měly být ihned hlášeny ošetřujícímu lékaři. TDM je indikováno správně, pokud odpovídá na konkrétní otázku klinika a je zohledněno v praxi (5,9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 13

TRR se definuje jako rozmezí koncentrací, které jsou určeny dolní mezí, pod níž je vyvolání terapeutické odpovědi nepravděpodobné, a horní mezí, nad níž se snižuje tolerance nebo se již zlepšení nepředpokládá. TRR je uváděno pouze pro primární indikaci léčiva, je orientační a nemusí být použitelné u všech pacientů. U některých pacientů je terapie nejlépe nastavena na základě jejich „individuální terapeutické koncentrace“ (9,11).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 14

Naměřené koncentrace se porovnávají s TRR a také ve vztahu k přítomnosti požadovaného klinického účinku a případných NÚ. Pro posouzení klin. účinku musí být léčivo podáváno po časový úsek požadovaný v doporučených postupech léčby jednotlivých onemocnění. Pokud

Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

klin. účinek i NÚ vyhovují, je možné pokračovat v léčbě bez ohledu na naměřené koncentrace. Výjimkou jsou „varovné laboratorní hladiny“, u nichž je na místě zvážit snížení denních dávek léčiva (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 15

Pokud jsou koncentrace v TRR, klin. účinek není dostatečný a existuje dostatečná rezerva v TRR, je možné zvýšit dávkování, chybějící rezerva v TRR je naopak argumentem pro záměnu medikace. Podobně při koncentracích v TRR a přítomnosti NÚ je v případě dostatečné rezervy v TRR možné dávkování snížit, chybějící rezerva v TRR je argumentem pro záměnu medikace. TDM je žádoucí zopakovat s odstupem 4-5 eliminačních poločasů po úpravách dávkování (9,11,16)

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 16

Je-li koncentrace mimo TRR při řádném dávkování a klin. účinek není dostatečný či jsou přítomny NÚ, je vhodné posoudit adherenci a zopakovat TDM, protože výsledky jednotlivého odběru nemusí být reprezentativní (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 17

Pokud jsou i při opakovaném odběru koncentrace mimo TRR a adherence je pravděpodobná, je vhodné posoudit IA a pak zvážit úpravu dávkování léčiva (patří-li k léčivům první volby), léčivo zaměnit za jiné (z hlediska IA neutrální) či odstranit IA úpravou ostatních léčiv. Nejsou-li IA zjištěny, je možné upravit dávkování, ideálně po zvážení dalších metab. anomálií (9).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 18

TDM hodnotí rovněž vztah naměřené koncentrace k denní dávce („C/D ratio“), který porovnává s tzv. referenčním rozmezím vztaheným k dávce (“dose-related reference range”). Hodnoty mimo toto rozmezí mohou svědčit o non-adherenci, lékových a jiných interakcích, geneticky podmíněných odchylkách metabolismu, zhoršené funkci eliminujících orgánů (hepatální nebo renální insuficience) nebo změně farmakokinetiky (vyšší věk, těhotenství) (6,9)

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 19

U řady psychofarmak přispívají aktivní metabolity ke klinickému účinku mateřské látky včetně nežádoucích účinků, proto musí TDM zajišťovat i jejich stanovení. Přínosná je i analýza metabolitů neaktivních, která se stejně jako u metabolitů aktivních používá ke zhodnocení adherence a stanovení fenotypu pacienta. Fenotyp je současný metabolický stav, který zahrnuje účinek stravy, kouření, současné choroby, souběžně užívaná léčiva a



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

genetickou predispozici (9,11).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Odkaz č. 20

V metabolizaci psychofarmak mají důležitou roli formy cytochromu P450. Jeho genotyp (na rozdíl od fenotypu) není ovlivněn zevními faktory a zůstává stejný v průběhu života. Genotypizace odhadne pouze přibližně, do jaké míry mohou být koncentrace u daného pacienta změněny. U genotypicky pomalého nebo naopak ultrarychlého metabolizátora by neměl být lék automaticky nahrazen jiným, ale často může být dávka upravena pomocí klinického posouzení a TDM (5,9,11).

IV-expertní názory, klinická zkušenost

Závěrečný komentář

Předpokladem úspěšného zařazení TDM do léčebného postupu je dostupnost laboratoře s kvalitní a rychlou analýzou a také personální zajištění umožňující kvalifikovanou interpretaci dat (ideálně klinický farmakolog, při jeho nedostupnosti s metodou obeznámený psychiatr). TDM má potenciál zlepšit farmakoterapii, urychlit uzdravu a redukovat nežádoucí účinky, tedy i snížit náklady na zdravotní péči. TDM je pouze nepřímým ukazatelem koncentrace léku v cílové oblasti CNS. Je pro nemocného přijatelnější než měření v likvoru a finančně podstatně méně náročnější než např. techniky měřící obsazenost receptorů v CNS.

TDM by mělo být využíváno, jestliže klinik dokáže formulovat konkrétní otázku, na níž má vyšetření odpovědět, k čemuž bývá jedno měření často nedostatečné. Při nedostupnosti konzultace s klinickým farmakologem je v současnosti TDM využíváno převážně pro porovnání plasmatických koncentrací psychofarmaka s TRR. Nevyužíváme tak však plného potenciálu TDM. Klinický farmakolog, případně s metodou obeznámený klinik, dokáže vytěžit další informace pro úpravu léčebného postupu rovněž ze vztahu mezi naměřenou koncentrací a denní dávkou látky či z posouzení koncentrace mateřské látky a metabolitu. Přínosné může být rovněž stanovení koncentrace látky v případě pozitivní klinické odpovědi, které obvykle nebývá využíváno, ale které může poukázat na tzv. individuální terapeutické rozmezí, k němuž je možné se vztahovat v budoucnu v případě zhoršení klinického stavu pacienta.

V dnešní době, kdy medicína napříč klinickými obory usiluje o personalizovanou léčbu každého pacienta, se stává dostupnost TDM důležitým faktorem a s využitím této metody je potřeba se seznamovat na pregraduální i postgraduální úrovni.

Reference

1. Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry 2006; 163(2): 272-5.

2. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243-265.



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

- 3. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm* 2014; 64(4): 387-401.**
- 4. Grundmann M, Kacirova I, Urinovska R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs - antidepressants: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(1): 35-43.**
- 5. Grundmann M., Kacířová I. Význam TDM, fenotypizace a genotypizace pro správné dávkování léčiv. *Čas Lék čes* 2010; 149: 482-487.**
- 6. Haen E, Greiner C, Bader W et al. Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. *Nervenarzt* 2008; 79: 558-566.**
- 7. Hefner G, Brueckner A, Hiemke C et al. Therapeutic drug monitoring for patients with Alzheimer dementia to improve treatment with donepezil. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 353-361.**
- 8. Hefner G, Laib AK, Sigurdsson H et al. The value of drug and metabolite concentration in blood as a biomarker of psychopharmacological therapy. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 494-508**
- 9. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-02): 9-62.**
- 10. Hiemke C. Consensus Guideline Based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry and Neurology. *Curr Drug Deliv* 2016; 13(3): 353-61.**
- 11. Kacířová I, Grundmann M, Uřinová R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(3): 131-134.**
- 12. Katayama Y, Terao T, Itoh H et al. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(3): 111-4.**
- 13. Machino A, Jitsuiki H, Okamoto Y et al. The valproate serum level in maintenance therapy for bipolar disorder in Japan. *Hiroshima J Med Sci* 2013; 62(1): 7-12.**
- 14. Petit P, Lonjon R, Cociglio M et al. Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in acute mania: clinical and pharmacokinetic correlates. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991; 41(6): 541-6.**
- 15. Severus WE, Kleindienst N, Evoniuk G et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. *J Affect Disord*. 2009;115(3): 466-70.**
- 16. Šilhán P, Kacířová I, Hýža M, Uřinová R, Češková E, Grundmann M. Terapeutické**



PSYCHIATRICKÁ SPOLEČNOST
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

PSYCHIATRIC ASSOCIATION
of the Czech Medical Association J. E. Purkyně



DOPORUČENÉ POSTUPY PSYCHIATRICKÉ PÉČE 2018

monitorování hladin léčiv v psychiatrii – možnosti a využití v praxi. Psychiatrie pro praxi 2016; 17(1): 10-14.

17. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. Pharmacogenetics 2003; 13: 169-172.

Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii