

Terapeutické monitorování hladin léčiv v psychiatrii – možnosti a využití v praxi

MUDr. Petr Šilhán^{1,2}, MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.^{3,4}, MUDr. Martin Hýža^{1,2}, Mgr. Romana Uřinová, Ph.D.^{3,4}, prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2}, doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.⁴

¹Oddělení psychiatrické Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra interních oborů Lékařské fakulty Ostravské univerzity

³Oddělení klinické farmakologie Ústav laboratorní diagnostiky Fakultní nemocnice Ostrava

⁴Ústav klinické farmakologie Lékařské fakulty Ostravské univerzity

Mezi základní způsoby zlepšování péče o pacienty patří individualizace léčby. Jejím hlavním nástrojem je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM), které využívá stanovení koncentrace léčiva v krvi tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejmenším rizikem toxicity. Při léčbě je totiž nutné počítat s individuálními rozdíly farmakokinetiky, které vedou při podávání stejných dávek psychofarmak až k 20násobným rozdílům v ustálené koncentraci léčiv. TDM je dnes rutinní metodou pouze při léčbě klasickými stabilizátory nálady. Přitom podle mezinárodních doporučených postupů patří mezi léky „rozhodně doporučené“ nebo „doporučené“ k TDM většina antipsychotik, antidepresiv, ale také řada léků pro léčbu závislosti či donepezil. Pro využití plného potenciálu TDM je však nutné se seznámit se základy této metody, s jejími možnostmi a omezeními, které přináší tento článek.

Klíčová slova: psychofarmaka, terapeutické monitorování, personalizovaná farmakoterapie.

Therapeutic drug monitoring in psychiatry – possibilities and use in practice

A treatment individualisation is one of basic ways to patient care improvement. A therapeutic drug monitoring (TDM) is its main tool, which uses drug concentration assessment in blood in order to achieve the maximum effect with the minimum risk of toxicity. Actually, it is to be expected that individual pharmacokinetic differences will lead to 20fold differences in steady state drug concentration at the very same doses of psychopharmacs. TDM is nowadays a routine method only in the treatment with typical mood stabilizers. Nevertheless, according to international guidelines most antipsychotics, antidepressants, but also a number of drugs for addiction treatment or donepezil belong to category of drugs “strongly recommended” or “recommended” for TDM. However, for the full use of TDM it is necessary to learn the basics of the method, its possibilities and limitations that are described in this article.

Key words: psychoactive drugs, therapeutic monitoring, personalized pharmacotherapy.

Úvod

V medicíně máme k dispozici dva hlavní způsoby zlepšování péče o pacienty – hledání nových přístupů k léčbě a zdokonalování zavedených postupů léčby. Do kategorie inovace zavedených postupů patří především individualizace poskytované péče. V případě deprese a schizofrenie totiž navzdory známé léčbě 30–50 % pacientů neodpovídá na iniciační terapii dostatečně. Na druhé straně jsou opakovaně pozorovány závažné vedlejší účinky i při podávání

standardních dávek léčiv. Ty pak ohrožují zdraví pacienta svým přímým působením i nespoupráci v léčbě a poskytovanou péči prodražují (1). Základním nástrojem individualizované léčby je terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM), které využívá stanovení koncentrace léčiva v krevní plazmě nebo séru u jednotlivých pacientů tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejmenším rizikem toxicity (2). TDM je dnes rutinní metodou při léčbě klasickými stabilizátory nálady, resp. antiepileptiky, u dalších léčiv

v neuropsychiatrii se však zatím navzdory řadě pozitivních přínosů standardně nevyužívá.

Teoretická východiska TDM

Při zahájení farmakologické léčby je třeba zvažovat jak farmakodynamiku léčiva, tak jeho farmakokinetiku. Koncentrace a účinek léčiva v organismu závisí na schopnosti organismu látku absorbovat, distribuovat, metabolizovat a vylučovat. Rozdíly v těchto farmakokinetických parametrech souvisí se souběžnými onemocněními, věkem,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Šilhán, petr.silhan@fno.cz

Oddělení psychiatrické, Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1 790, 708 52 Ostrava - Poruba

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2016; 17(1): 10–14

Článek přijat redakcí: 4. 1. 2016

Článek přijat k publikaci: 29. 2. 2016

pohlavím, kouřením, stravovacími návyky, další medikací nebo genetickými faktory (3). Variabilita těchto farmakokinetických parametrů vede při stejných dávkách psychofarmak k více než 20násobným interindividuálním rozdílům v dosažené ustálené koncentraci těchto léčiv (4).

TDM je založeno na předpokladu, že existuje vztah mezi plazmatickými koncentracemi a klinickými účinky (terapeutické zlepšení nebo nežádoucí účinky). Dále se předpokládá, že existuje plazmatická koncentrace léčiva, která se vyznačuje maximální účinností a maximální bezpečností, tzv. „terapeutické okno“ nebo „terapeutické referenční rozmezí“. Je definováno jako rozmezí koncentrací, které jsou ohraničené dolní mezí, pod níž je vyvolání terapeutické odpovědi léku nepravděpodobné, a horní mezí, nad kterou se snižuje tolerance nebo se již terapeutické zlepšení nepředpokládá. Toto terapeutické referenční rozmezí je orientační, odvozené z většího či menšího populačního vzorku s přímou či nepřímou vazbou na klinický účinek farmaka. Někteří pacienti tak mohou vykazovat optimální terapeutickou odpověď při nižší než doporučené koncentraci léčiva a jiní tolerovat koncentrace vyšší než doporučené. Terapie psychofarmaky tedy může být u konkrétního pacienta nejlépe nastavena na základě jeho „individuální terapeutické koncentrace“ (5, 6). V úvahu je rovněž třeba vzít fakt, že mnoho psychofarmak je používáno v několika různých indikacích (např. antidepressiva jsou používána také k léčbě úzkostných poruch či antiepileptika a antipsychotika jako stabilizátory nálady), nicméně informací o optimálních plazmatických koncentracích v těchto indikacích je nedostatek a referenční rozmezí jsou obecně stanovena pouze pro primární indikaci (7, 8).

Určeny bývají také tzv. „laboratorní varovné hladiny“ označující takové koncentrace léčiva nad doporučené referenční rozmezí, při jejichž zjištění v laboratorii by měl být ihned informován ošetřující lékař pacienta. Tyto varovné hladiny jsou ideálně založeny na hlášení intolerance nebo intoxikace při známých plazmatických

Tab. 1. Přehled indikací TDM při léčbě psychofarmaky (4)

- Léky, u nichž je povinné TDM z bezpečnostních důvodů (např. lithium)
- Nedostatečné klinické zlepšení při obecně doporučených dávkách
- Podezření na úplnou nebo částečnou non-adherenci pacienta
- Nežádoucí účinky při obecně doporučených dávkách
- Přítomnost genetické změny týkající se lékového metabolismu (deficit nebo zmnožení genu)
- Kombinace s léky se známým interakčním potenciálem nebo podezření na lékovou interakci
- Pacienti s přidruženým onemocněním ovlivňujícím farmakokinetiku (jaterní nebo renální insuficience, kardiovaskulární onemocnění)
- Optimalizace dávkování po zahájení léčby nebo po změně dávky
- Prevence relapsu při udržovací léčbě
- Recidiva při adekvátním dávkování
- Těhotenství nebo kojení
- Děti a dospívající pacienti
- Starší pacient (> 65 let)
- Jedinci s inteligenčním deficitem
- Změny farmakokinetiky u pacientů s poruchou příjmu potravy (mentální anorexie, bulimie)
- Forenzní důvody, zvl. výkon ochranné léčby
- 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)
- Nonlineární kinetika v rozmezí terapeutických dávek (např. fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin)
- TDM u farmakovigilančních programů

koncentracích. Ve většině případů však byly definovány jako dvojnásobně vyšší plazmatické koncentrace, než je uváděná horní hranice terapeutického referenčního rozmezí. Pokud pacient vykazuje jakékoliv známky toxicity nebo intolerance, mělo by upozornění vést ke snížení dávky. Jestliže však pacient vysokou koncentrací léčiva dobře toleruje a z průběhu léčby je pravděpodobné, že by snížení dávky vedlo ke zhoršení příznaků nemoci, může zůstat podávaná dávka nezměněna (4, 7, 8). Potenciálním nežádoucím účinkům u pacienta je však nutno i nadále věnovat zvýšenou pozornost a koncentrace léčiva v plazmě by měla být pravidelně a vždy při změnách klinického stavu či strategie léčby monitorována.

Základní indikace TDM

Mezi základní klinické využití TDM patří nedostatečná odpověď na léčbu, podezření na non-adherenci, špatná tolerance léčby či pravděpodobnost významných lékových interakcí (4). Existuje však i řada dalších, méně frekventních, ale přesto potenciálně velmi užitečných indikací, jako např. gravidita nebo výkon ochranné léčby. V následujícím přehledu budou zmíněny hlavní indikace, které budou v příštím pokračování článku ilustrovány

stručnými kazuistikami. Přehled indikací TDM v psychiatrii přináší tabulka 1.

V běžné klinické praxi je dnes TDM využíváno při titraci léčby pouze v případě lithia, kyseliny valproové a karbamazepinu, v některých případech pak také u klopazinu. U ostatních psychofarmak je základní indikací především chybějící klinický účinek, který může mimo farmakodynamiku léčiva souviset právě s jeho odlišnou farmakokinetikou.

Samostatnou kapitolou indikací TDM je podezření na non-adherenci pacienta. U afektivních poruch bývá non-adherence udávána v širokém rozmezí 10–60 % s mediánem 40 % (9), u pacientů se schizofrenií od 4 % do 72 % s průměrem 41 % (10). Stanovení koncentrace psychofarmaka je jedinou v běžné praxi dostupnou objektivní metodou posouzení adherence. Ani její výsledky však neposkytují vždy jednoznačnou odpověď. Při použití standardní dávky psychofarmaka získáme úplné potvrzení non-adherence pacienta v případě průkazu nulové koncentrace léčiva v plazmě, v případě nálezu koncentrací v terapeutickém referenčním rozmezí můžeme naopak předpokládat spolupráci dostatečnou. Velmi často je však výsledkem měření číselná hodnota mezi těmito dvěma póly, která není pro posouzení adherence příliš

Ebixa®

reprezentativní, zvl. pokud má být hodnotícím lékařem psychiatr indikující vyšetření. Za těchto okolností se projevuje nezastupitelná role klinického farmakologa, který interpretuje zjištěnou koncentraci ve vztahu k dávce léčiva, hmotnosti pacienta, lékovým interakcím a případně koncentraci metabolitu, jež naznačují možné metabolické odchylky či manipulace s dávkováním.

Při využití TDM k ověření adherence často narazíme na problém s časovou organizací odběru, který by měl být proveden před užitím farmaka v době jeho očekávané minimální koncentrace. Většinou je proto nutné vyšetření dopředu naplánovat a pacienta upozornit na vynechání dávky léčiva před odběrem. Taková instruktáž však pacienta seznámí se strategií celého postupu a umožní mu dodatečně přizpůsobit režim užívání léčiva. Je tedy vždy nutné hledat rovnováhu mezi podáním úplných informací pacientovi, na něž má právo, a možností využít plného potenciálu metody. Odběr je rovněž žádoucí plánovat co nejdříve, v přípa-

dě podezření na úplnou nespolečnost v léčbě je však možný okamžitý odběr bez předchozí instruktáže pacienta.

V praxi obvykle při nejednoznačných nálezech volíme zopakování vyšetření v několika denním odstupu. Vyhodnocení údajů získaných kombinací naměřených koncentrací látky a metabolitu, dávkování léčiva a hmotnosti pacienta při realizaci dvou odběrů k posouzení adherence již obvykle dostačuje. S výhodou lze využít stanovení koncentrace léčiva v plazmě při nástupu pacientů k ústavní léčbě, protože nám umožní kvalifikovaněji posoudit možné příčiny nedostatečné odpovědi na dosavadní léčbu. Výtečnost vyšetření za hospitalizace navíc zvyšuje v případě nejednoznačného výsledku právě možnost zopakování odběru po kontrolovaném užívání léčiva.

K indikacím TDM, které nejsou spojeny s nedostatečným efektem léčby, patří hledání možných příčin pacientem udávaných nežádoucích účinků. Přestože podle naší

zkušenosti běžná intolerance léčby při jejím zahájení obvykle nesouvisí s koncentracemi léčiva, ale spíše s farmakodynamikou látky a s rychlostí titrace terapeutické dávky, v případě dlouhodobější léčby a přetrvávajících problémů může TDM pomoci rozhodnout o další strategii léčby. V praxi se osvědčuje např. stanovení koncentrací antipsychotik při stížnostech na nadměrnou únavu. Výsledky někdy potvrdí vysoké koncentrace antipsychotika, jindy při koncentracích odpovídajících terapeutickému referenčnímu rozmezí pacienta výsledky uklidní a subjektivně zlepši jeho toleranci. Opakovaně jsme také zaznamenali nežádoucí účinky spojené s nadlimitními koncentracemi venlafaxinu, obvykle v souvislosti s odchylkami metabolismu prostřednictvím cytochromu P-450 (11).

V poslední době je stále aktuálnější také kontrola adherence a adekvátnosti léčby u pacientů se soudně nařízenou léčbou. Důvodem je jak dohled nad efektivitou léčby, tak právní

Tab. 2. Zařazení jednotlivých psychofarmak do různých stupňů indikace TDM dle AGNP (4)

	Stupeň 1	Stupeň 2	Stupeň 3	Stupeň 4
antidepresiva	amitriptylin, imipramin, klomipramin, nortriptylin	citalopram, desipramin, dosulepin, doxepin, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, maprotilin, mirtazapin, sertralin, trazodon, trimipramin, venlafaxin	bupropion, mianserin, moklobemid, paroxetin, reboxetin	agomelatin, tranylcypromin
antipsychotika	amisulprid, klopazin, flufenazin, haloperidol, olanzapin, perazin, perfenazin, tioridazin	aripiprazol, bromperidol, chlorpromazin, flupentixol, fluspirilen, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, sulpirid, ziprasidon	benperidol, chlorprotixen, iloperidon, levomepromazin, melperon, pimoqid, pipamperon, zotepin, zuklopentixol	asenapin, protipendyl
stabilizátory nálady	lithium	karbamazepin, lamotrigin, kyselina valproová		
antiepileptika	fenobarbital, fenytoin	karbamazepin, klobazam, klonazepam, etosuximid, felbamát, lamotrigin, levetiracetam, metsuximid, oxkarbazepin, primidon, rufinamid, spiripentol, sultiam, tiagabin, kyselina valproová, zonisamid	gabapentin, pregabalin, topiramát	vigabatrin
anxiolytika/hypnotika			buspiron, opipramol, pregabalin	alprazolam, bromazepam, brotizolam, chlordiazepoxid, klonazepam, diazepam, flunitrazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, temazepam, triazolam, zolpidem, zopiklon
léčba demence		donepezil	galantamin, memantin, rivastigmin	
léčba závislosti		buprenorfin, bupropion, levometadon, metadon, naltrexon	akamprosat, disulfiram, vareniklin	klometiazol
antiparkinsonika			amantadin, biperiden, bornaprin, bromokriptin, kabergolin, karbidopa, levodopa, entakapon, pramipexol, ropinirol, tiaprid, tolkapon	
ostatní		dexmetylfenidat, metylfenidat	atomoxetin, modafinil	

ochrana lékaře v případě recidivy protizákonného jednání. Spolehnout se plně nelze ani na aplikaci depotních preparátů. Naše nedávná analýza u čtyř desítek ambulantních pacientů léčených depotními antipsychotiky obou generací (podle doporučení SPC) odhalila, že u téměř dvou třetin z nich není před aplikací dávky dosaženo terapeutického referenčního rozmezí a téměř u jedné pětiny z nich byly dokonce koncentrace depotního antipsychotika neměřitelné (12).

Velkou výhodou je rovněž stanovení hladin léčiv v průběhu těhotenství, které umožňuje kontrolovat dávkování za účelem vyrovnaných koncentrací, ideálně na úrovni nejnižší dlouhodobé koncentrace zajišťující stabilitu psychického stavu. Nově se daří také vyšetření koncentrací psychofarmak v mateřském mléce v případech rozhodnutí pacientky pokračovat v kojení.

TDM ve vztahu k jednotlivým psychofarmakům

Německá „Arbeitsgemeinschaft für Neuro-psychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie“ (AGNP) opakovaně publikuje doporučené postupy vycházející z odborné literatury pro optimální využití TDM v psychiatrii. Poslední platná vodítka byla publikována v roce 2011 (4). Na základě míry průkaznosti klinické užitečnosti TDM jsou zde rozdělena psychofarmaka do čtyř skupin (upraveno dle Hiemke et al. 2011 (4)):

1. **TDM rozhodně doporučeno při titraci dávek a ve specifických situacích:** referenční rozmezí jsou na základě kontrolovaných studií průkazně spojena s klinickou odpovědí nebo s výskytem nežádoucích účinků či intoxikace.

2. **TDM doporučeno při titraci dávek a ve specifických situacích:** referenční rozmezí byla odvozena od plazmatických hladin zjištěných u pacientů s klinickou odpovědí na léčbu nebo s nežádoucími účinky či známkami intoxikace.

3. **TDM užitečné ve specifických situacích:** referenční rozmezí byla odvozena od plazmatických hladin spojených s podáváním běžných terapeutických dávek léku, nikoliv s jeho účinky.

4. **TDM potenciálně užitečné ve specifických situacích:** plazmatické koncentrace nekorelují s klinickou odpovědí na léčbu nebo je naopak snadné posoudit efekt léčby bez nutnosti monitorovat hladiny (např. hypnotika).

Mezi specifické situace patří především nedostatečný terapeutický efekt, který může být spojen s non-adherencí či odchylkami farmakokinetiky. Zařazení jednotlivých látek do stupňů 1–4 v každé skupině psychofarmak znázorňuje tabulka 2.

Předpoklady účelného využití TDM v praxi

Plazmatické koncentrace léku je potřeba stanovovat až po dosažení tzv. ustálené hladiny, kdy přísun léčiva do organismu odpovídá jeho eliminaci. K takovému „ustálení“ dochází přibližně po uplynutí 4–5násobku biologického poločasu daného léčiva, což je u 90 % psychoaktivních látek v průběhu jednoho týdne podávání látky (4, 7, 8). I nadále však dochází k cyklickému kolísání plazmatických hladin mezi jednotlivými podáními látky. Většina psychofarmak dosahuje maximální koncentrace v plasmě za 1–6 hodin od svého podání (4). Referenční rozmezí jsou právě z důvodu individuálních a situačních rozdílů při

vstřebávání stanovovány v době očekávané minimální denní koncentrace, tedy před podáním léčiva. U léčiv užívaných ráno je nutné upozornit pacienta, aby lék užil teprve po odběru a k odběru se dostavil co nejbližší běžnému času užívání léčiva. U léků užívaných jedenkrát denně večer je nutné na tento fakt upozornit v žádance laboratoř, resp. klinického farmakologa.

Správné a úplné vyplnění žádanky je navzdory zdání triviální požadavku velmi důležitou součástí úspěšného využití TDM. Podobně důležité je, aby psychiatr žádající o vyšetření měl jasnou představu, k čemu má vyšetření hladiny sloužit. Na jednoznačné zadání efektivně navazuje práce klinického farmakologa, který zprostředkovává detailnější interpretaci nálezu. Účelnost celého postupu pak završí zodpovědné posouzení výsledku a jeho využití v klinické praxi. Veškeré informace týkající se TDM psychofarmak na Oddělení klinické farmakologie FN Ostrava včetně požadavků na odběr materiálu, terapeutické rozmezí jednotlivých léčiv a „Žadanky na vyšetření hladin psychofarmak“ jsou dostupné na adrese <http://www.fno.cz/oddeleni-klinicke-farmakologie/ke-stazeni>.

Závěr

TDM je hlavním nástrojem individualizace léčby, pomocí něž můžeme zásadním způsobem zdokonalovat naši léčebnou péči. Finanční náklady jednorázového vyšetření nejsou zanedbatelné, ale v případě frekventního využití odpovídají nákladům na necelý den hospitalizace pacienta či na komplexní vyšetření psychiatrem. Potenciální přínosy pro pacienta i celý zdravotnický systém jsou však mnohonásobně vyšší. Snad tento fakt brzy zohlední rovněž plátcí zdravotní péče.

LITERATURA

1. Steimer W. Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: Ready for the patient? *Ther Drug Monit* 2010; 32: 381–386.
2. Grundmann M, Kacířová I. Significance of TDM, phenotyping and genotyping for the correct drug dosage. *Čas Lék Čes* 2010; 149: 482–487.
3. Kacířová I, Grundmann M, Uřínovská R. Obecné zásady terapeutického monitorování hladin psychofarmak. *Klin Farmakol Farm* 2012; 26(3): 131–134.
4. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatrie* 2011; 44: 195–235.
5. Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM “nouveau”. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 145–151.
6. Preskorn SH. Patients who do not respond to the “usual” dose: why Terry fell off the dose-response curve. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 460–466.
7. Grundmann M, Kacířová I, Uřínovská R. Therapeutic monitoring of psychoactive drugs – antidepressants: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2015; 159(1): 35–43.
8. Grundmann M, Kacířová I, Uřínovská R. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotic drugs. *Acta Pharm* 2014; 64(4): 387–401.
9. Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2002; 105(3): 164–172.
10. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of Clinical Psychiatry* 2002; 63(10): 892–909.
11. Grundmann M, Uřínovská R, Šilhán P, Kacířová I. Intoxikace venlafaxinem – využití TDM, fenotypizace a genotypizace. *Klinická farmakologie a farmacie* 2012; 26(2): 90–92.
12. Hýža M, Šilhán P, Kacířová I, Uřínovská R. TDM u dlouhodobě působících injekčních antipsychotik v ambulantní klinické praxi. *Psychiatrie* 2016; 20(Suppl. 1): 44.