

Terapia monitorowana atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi

Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics

Anna Emilia Urban, Wiesław Jerzy Cubała

Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Summary

The paper presents an overview and analysis of the results of research on therapeutic ranges of concentrations and receptor occupancy, mainly D2 receptors, in the treatment with some atypical antipsychotic drugs. Amisulpride, aripiprazole, clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidone, paliperidone, sertindole, and ziprasidone were taken into account. The benefits of therapeutic drug monitoring to optimize the effectiveness of treatment and avoid side effects or toxicity were shown. The safety of patients, with the possibility to use the lowest effective dose, is an undoubted profit of TDM. This helps to avoid overdosing resulting in adverse events (with particular emphasis on extrapyramidal symptoms and seizures). The need and desirability of TDM is due to the inter- and intraindividual differences in the pharmacokinetics of drugs, because only some of them have a close correlation between dose and plasma concentration. The plasma concentration correlates well with the occupancy of D2 receptors. The efficient and safe level is determined at 60–80%. Based on the knowledge of the indications for TDM and therapeutic concentration ranges, amisulpride, clozapine and olanzapine have the highest level of recommendation to use TDM. Therapeutic ranges of plasma concentrations of the analyzed drugs were determined to be 200–320 ng/ml for amisulpride, 150–210 ng/ml for aripiprazole, over 350–500 ng/ml for clozapine, 50–500 ng/ml for quetiapine, 20–40 ng/ml for olanzapine, 20–60 ng/ml for risperidone and paliperidone, 50–100 ng/ml for sertindole and 50–130 ng/ml for ziprasidone.

Słowa kluczowe: terapia monitorowana, stężenie w osoczu, atypowe leki przeciwpsychotyczne

Key words: therapeutic drug monitoring, plasma concentration, atypical antipsychotics

Wstęp

Terapia monitorowana (*Therapeutic Drug Monitoring* – TDM) stwarza możliwość reagowania na indywidualne różnice ujawniane w trakcie farmakoterapii poprzez odpowiednią interpretację badań klinicznych i laboratoryjnych oraz daje szansę na

uniknięcie działań niepożądanych, toksyczności czy braku skuteczności. Taka optymalizacja działań ma na celu zmniejszenie kosztów leczenia przy wzroście jego bezpieczeństwa dla pacjenta.

Terapia monitorowana w psychiatrii od lat jest przedmiotem dyskusji i wielu badań, ponieważ konkretne wytyczne opracowano dotychczas tylko w stosunku do nielicznych leków, takich jak np. leki stabilizujące nastrój (lit, walproinian, karbamazepina), niektóre leki przeciwdepresyjne i kilka przeciwpsychotycznych.

W odpowiedzi na problemy terapeutyczne w badaniach klinicznych powstały wskazówki do stosowania terapii monitorowanej w leczeniu zaburzeń psychicznych opracowane przez grupę niemieckich ekspertów – AGNP (*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*) [1], które przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Wskazania do stosowania terapii monitorowanej w leczeniu zaburzeń psychicznych (AGNP)

Sytuacje kliniczne, w których monitorowanie stężenia leku w osoczu jest zasadne:
Podejrzenie braku współpracy
Leki, dla których TDM jest obowiązkowe ze względów bezpieczeństwa (np. lit)
Wąski zakres terapeutyczny
Nieliniowość stosunku dawka-stężenie
Brak odpowiedzi lub niewystarczająca odpowiedź kliniczna przy dawkach uznanych za wystarczające
Działania niepożądane mimo stosowania dawek terapeutycznych
Podejrzenie interakcji lekowych
TDM w programach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
Leczenie skojarzone z lekiem o znanym potencjale interakcji, choroby współistniejące, augmentacja leczenia
Zapobieganie nawrotom przy długotrwałym leczeniu, leczenie profilaktyczne
Nawroty mimo dobrej współpracy i odpowiednich dawek
Obecność odrębności genetycznej dotyczącej metabolizmu leków
Dzieci, młodzież i pacjenci w wieku > 65 lat
Istotnie farmakokinetycznie choroby współistniejące (niewydolność wątroby, nerek, choroby układu krążenia)
Psychiatria sądowa
Problemy występujące po zmianie z preparatu oryginalnego na generyczny i odwrotnie

TDM posługuje się szeregiem coraz nowocześniejszych metod pomiaru stężenia leków w osoczu. Wysokosprawna i ultra wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC – *High-Performance Liquid Chromatography* oraz UPLC – *Ultra-Performance Liquid Chromatography*) jest polecaną i najczęściej opisywaną techniką umożliwiającą pomiar stężeń leków oraz ich czynnych metabolitów oddzielnie. Metody immunochemiczne: EIA (*Enzyme Immunoassay*), FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) i ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) charakteryzują się wysoką czułością

i szybkością pomiaru. Z nowych metod analitycznych stosuje się np. elektroforezę kapilarną (EC). Metody pozytonowej tomografii emisyjnej (*Positron Emission Tomography* – PET) i tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (*Single-Photon Emission Computed Tomography* – SPECT) stosuje się do oceny stopnia wysycenia receptorów, w przypadku leków przeciwpsychotycznych – głównie receptorów dopaminowych D₂, co może być istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia obok stężenia w osoczu.

Niniejsza praca prezentuje przegląd wyników badań prowadzonych pod kątem określenia zakresów terapeutycznych stężeń niektórych atypowych leków przeciwpsychotycznych w osoczu w celu optymalizacji terapii.

Amisulpryd

Amisulpryd jest lekiem przeciwpsychotycznym z grupy benzamidów. Czas półtrwania wynosi 12–20 godzin. Jedynie ok. 4% podanej dawki jest metabolizowane w wątrobie do 2 nieaktywnych metabolitów. Przeciętny zakres dawek terapeutycznych to 300–800 mg/dobę.

Stężenia amisulprydu w osoczu były przedmiotem wielu badań, w tym niemieckich. Obserwowano różnice w zależności od wieku i płci [2–4]. W badaniu na 395 pacjentach leczonych amisulprydem (dawki 574 (+/-269) mg/dobę) wyższe stężenia wykazano u kobiet niż u mężczyzn. Średnie stężenie w osoczu wyniosło 304 (+/-274) ng/ml. U osób po 60. r.ż. zaobserwowano wyższe stężenia przy porównywalnych dawkach [2]. W innym badaniu, na 99 pacjentach leczonych amisulprydem w monoterapii (dawki większe lub równe 400 mg/dobę), również zanotowano wyższe stężenia u kobiet. Nie miało to jednak istotnego wpływu na odpowiedź kliniczną (odpowiednio 77 i 79%) oraz występowanie działań niepożądanych (41 i 37%) [3]. Podobne wyniki osiągnięto w badaniu przeprowadzonym przez Bergemanna i wsp. [4] na grupie 85 pacjentów. Obserwowano w nim także grupy osób palących (bez wpływu na stężenia amisulprydu w osoczu) oraz przyjmujących jednocześnie inne leki: lit, klozapinę (podwyższenie stężenia), benzodiazepiny oraz klasyczne leki przeciwpsychotyczne (bez wpływu). W badaniu Müllera i wsp. [5] na 378 pacjentach otrzymujących dawki dobowe amisulprydu 100–1550 mg (średnio 594 mg/dobę) stwierdzono prostą zależność stężenia w osoczu od dawki. Jedynie u pacjentów o niewystarczającej odpowiedzi klinicznej odnotowano stężenia znacznie niższe. U pacjentów osiągających wyższe stężenia leku zaś – przeciwnie – stwierdzono występowanie działań niepożądanych, zwłaszcza objawów pozapiramidowych (14,6% badanych). Określono, że poziomy zapewniający odpowiedź kliniczną i brak działań niepożądanych powinny mieścić się w granicach 100–320 ng/ml.

W literaturze analizującej przeprowadzone badania sugeruje się odpowiednio: dawkę dobową amisulprydu 400–800 mg, stężenie w osoczu w granicach 200–500 ng/ml, bezpieczne poziomy (uniknięcie objawów pozapiramidowych) w granicach **200–320 ng/ml** [6]. Podejrzewa się, że niższe wysycenie receptorów D₂ w prądkowiu (w porównaniu ze wzgórzem i korą skroniową) może odpowiadać za niskie ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, a preferencyjność w stosunku do układu limbicznego – za efektywność terapeutyczną [7, 8].

Jakkolwiek zależność poziomów osoczowych od dawki leku jest u większości pacjentów proporcjonalna, to niewielki odsetek braku odpowiedzi na leczenie, jednoczesne przyjmowanie innych leków, wiek pacjenta, a nawet dieta (węglowodany skracają czas osiągnięcia maksymalnego stężenia przy jego ogólnie niższej wartości) mogą być w wielu przypadkach przesłankami do monitorowania stężenia amisulprydu w osoczu.

Arypiprazol

Arypiprazol należy do pochodnych chinolinonu. Jest metabolizowany w wątrobie przy udziale CYP3A4 i CYP2D6 do aktywnego metabolitu – dehydroarypiprazolu (DARI). Czas połowicznego rozpadu arypiprazolu jest różny w zależności od aktywności CYP2D6 i wynosi 60–146 godzin, dla DARI – ok. 94 godzin. W polskim piśmiennictwie zalecany zakres dawek wynosi 15–30 mg/dobę. W badaniach brytyjskich odnotowano najwyższy odsetek odpowiedzi terapeutycznych przy dawce 10 mg/dobę [9], bez istotnych korzyści stosowania dawek powyżej 20 mg/dobę [10].

W kilku badaniach Kirschbaum i wsp. oceniano poziomy związek macierzystego i aktywnego metabolitu w osoczu przy dawce 20 (+/-8) mg/dobę i 10–30 mg/dobę (w obu przypadkach mediana 15 mg/dobę). Uzyskano wyniki na zbliżonym średnim poziomie 146–254 ng/ml [11] i 150–300 ng/ml [12], bez istotnych działań niepożądanych w zakresie 110–249 ng/ml [12]. W literaturze analizującej przeprowadzone badania sugeruje się skuteczne i bezpieczne stężenie arypiprazolu w osoczu w zakresie **150–210 ng/ml** [9]. U większości pacjentów zależność pomiędzy dawką a osiąganym stężeniem jest proporcjonalna. Należy dodać, że już przy stężeniu 5–10 ng/ml obserwuje się wysycenie receptorów D2 i D3 na poziomie 50% maksymalnego osiąganego wysycenia, a powyżej 100–150 ng/ml – całkowite wysycenie [13]. W innych badaniach porównywano stężenia osiągnane przez pacjentów o różnym wieku, płci, BMI, palących, przyjmujących inne leki (m.in. fluoksetyna, paroksetyna) – nie zaobserwowano znaczącego wpływu tych czynników na stężenia arypiprazolu w osoczu [14, 15]. Istotne różnice ujawniły się u pacjentów o odmiennym genotypie CYP2D6, którzy metabolizują lek w różnym stopniu i osiągają podobne stężenia przy dawkach różniących się nawet do 40% [16].

Biorąc pod uwagę powyższe ustalenia, u większości pacjentów monitorowanie poziomu arypiprazolu nie znajduje uzasadnienia, może być jednak pomocne w przypadkach wątpliwej współpracy i różnic genotypowych.

Klozapina

Klozapina jest pochodną dibenzodiazepiny. Jest najskuteczniejszym lekiem przeciwpsychotycznym w przypadku pacjentów lekoopornych. Ma jeden z najbardziej skomplikowanych mechanizmów receptorowych. Czas półtrwania wynosi 6–26 godzin, średnio 12 godzin. Jest prawie całkowicie metabolizowana, przede wszystkim z udziałem CYP1A2, CYP3A4 i CYP2D6. Przeciętna dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 200–600 mg/dobę.

W przypadku klozapiny dawka i stężenie w osoczu są powiązane linearnie [17, 18]. Jednakże stężenia osiągnęte przy danej dawce zależą od wielu czynników. W badaniu Haringa i wsp. na 148 pacjentach przyjmujących szeroki zakres dawek dobowych (12,5–700 mg) prześledzono procentowe różnice w grupach pacjentów i stwierdzono: wyższe stężenia u kobiet w stosunku do mężczyzn – 100:69,3%, u niepalących mężczyzn w porównaniu z palącymi – 100:81,8% (u kobiet nie odnotowano istotnej różnicy), u starszych w stosunku do młodych [18]. W innym badaniu oceniano różnice rasowe – okazało się, że Azjaci (rasa kaukaska) potrzebowali około dwukrotnie niższych dawek do uzyskania podobnych stężeń substancji macierzystej i metabolitów [19]. Niektóre substancje wpływają na metabolizm klozapiny, zmieniając aktywność cytochromów, głównie CYP1A2 – np. karbamazepina, fenytoina, tytoń obniżają stężenie klozapiny poprzez indukcję cytochromu, a inhibitory, jak erytromycyna, kofeina – odwrotnie [20, 21].

Z innych czynników mających znaczenie wymienić można stany zapalne indukujące toksyczne wzrosty stężeń klozapiny poprzez podniesienie poziomów cytokin prozapalnych i inhibicję CYP1A2 [22]. Podobnie infekcje układu oddechowego przebiegające z gorączką mogą powodować nawet dwukrotny wzrost stężenia klozapiny [23]. Stworzono algorytmy, których zadaniem jest oszacowanie odpowiedniego stężenia leku i metabolitów w osoczu w zależności od cech osobniczych, takich jak płeć, wiek, masa ciała, palenie tytoniu [24], jednak wyżej wymienione inne czynniki mogą być przeszkodą do zastosowania takich algorytmów.

W badaniach prowadzonych już od lat 90. XX wieku próbowano określić stężenia i progi odpowiedzi terapeutycznej dla klozapiny. Uzyskiwano różniące się od siebie wyniki: 200 ng/ml [25], 350 ng/ml [26, 27], 370 ng/ml [28], 420 ng/ml [29], 504 ng/ml [30] i 550 ng/ml [31]. Średnio dla uzyskania odpowiedzi terapeutycznej podaje się **350–500 ng/ml** jako zakres minimalnego stężenia, choć nie ustalono górnej granicy zalecanych stężeń. Określono również stężenie 200 ng/ml jako progowe dla zapobiegania nawrotom w leczeniu podtrzymującym schizofrenii [32], a duże wahania stężeń u poszczególnych pacjentów jako zwiększone ryzyko nawrotu [33]. Stężenia powyżej 250 ng/ml niosą ze sobą ryzyko różnych działań niepożądanych [34]. W niezależnych od siebie badaniach Greenwood-Smith i Varma ze wsp. raportowano stężenia 1000 ng/ml [35] i 1300 ng/ml [36] jako znacznie zwiększające ryzyko napadów padaczkowych. W związku z tym proponuje się rozważenie włączenia leczenia przeciwpadaczkowego (walproinian, lamotrygina) powyżej stężenia 500 ng/ml [36]. W odniesieniu do zaburzeń hematologicznych i kardiologicznych nie wykazano ścisłego związku ze stężeniem klozapiny [35].

Wytyczne terapeutyczne zalecają monitorowanie stężenia klozapiny, ze szczególnym uwzględnieniem słabej odpowiedzi na leczenie, podejrzania braku współpracy, toksyczności, wystąpienia istotnych działań niepożądanych (napady drgawkowe), chorób wątroby czy wpływu innych leków i używek. W takich sytuacjach monitorowanie stężenia może mieć istotną wartość kliniczną.

Kwetiapina

Kwetiapina jest pochodną benzodiazepiny. Jest metabolizowana w wątrobie poprzez CYP3A4 do ponad 20 metabolitów. Czas połowicznego rozpadu wynosi ok. 7 godzin. Przeciętna dawka terapeutyczna w schizofrenii mieści się w zakresie 200–600 mg/dobę. Mimo tendencji wielu lekarzy do zwiększania dawek nawet powyżej 800 mg/dobę w badaniach wykazano, że dawki kwetiapiny 150–450 mg/dobę są nie mniej efektywne niż sięgające 750 mg/dobę, a w przypadku kwetiapiny o przedłużonym działaniu – dawka 400 mg/dobę jest równie skuteczna jak ustalona na 800 mg/dobę [37].

Zakres stężeń wykluczających działania niepożądane rekomendowany dla osób dorosłych mieści się w granicach **70–170 ng/ml** [38], w innych źródłach podaje się zakres stężeń dla efektywnego leczenia schizofrenii na poziomie **50–500 ng/ml** [39]. Zarówno w przeglądzie literatury przedmiotu, jak i w nowszych badaniach na dzieciach, osobach młodych oraz dorosłych, w których obserwowano zależność między dawką, stężeniem w osoczu, odpowiedzią terapeutyczną oraz występowaniem działań niepożądanych, odnotowano słabą zależność między dawką a stężeniem i brak zależności między stężeniem a odpowiedzią terapeutyczną [38, 40, 41]. Nie występują różnice w parametrach farmakokinetycznych kwetiapiny między dziećmi a dorosłymi [42, 43]. Zaobserwowano jedynie związek dawki z wysyceniem receptora D2 [41] oraz preferencyjność wobec wysycenia receptorów D2 w pozapąrkowiowych obszarach mózgu [44]. Podobne wyniki uzyskano u 80% pacjentów w mono- i politerapii, a znacząco niższe stężenia dotyczyły tylko pacjentów przyjmujących dodatkowo karbamazepinę [40]. Wydawałoby się więc, że monitorowanie stężenia nie ma zastosowania w optymalizacji dawkowania.

W trzyletnim badaniu Castberga i wsp. [45] na grupie 1179 pacjentów leczonych kwetiapiną obserwowano oddziaływanie wieku oraz innych leków na farmakokinetykę kwetiapiny. Stwierdzono, że wiek powyżej 70 lat wpływa na podwyższenie stężenia kwetiapiny, podczas gdy wiek poniżej 18 lat – przeciwnie – obniża je. Jednoczesne przyjmowanie inhibitorów CYP3A4: alimemazyny, citalopramu, escitalopramu, a w szczególności klozapiny i fluwoksaminy znacząco podwyższa stężenia kwetiapiny w osoczu. Z kolei lamotrygina, lewomepromazyna, oksazepam i karbamazepina – odwrotnie – wpływają na obniżenie stężenia [45]. W badaniu Aichhorna i wsp. [46] potwierdzono wpływ wieku i płci na podwyższenie stężeń kwetiapiny, przy czym wyższe stężenia u kobiet nie miały znaczenia klinicznego. Szczególny, 77% wzrost stężenia kwetiapiny obserwowano przy jednoczesnym stosowaniu walproinianu. Dodatkowym czynnikiem oddziałującym na wyniki jest występujący wśród pacjentów polimorfizm w zakresie CYP3A4. Allel CYP3A4*22 warunkuje wzrost stężenia kwetiapiny [47]. W powyższych przypadkach przydatność monitorowania poziomu kwetiapiny wydaje się jednak istotna.

Olanzapina

Olanzapina jest pochodną tienobenzodiazepiny, antagonistą serotoniny i dopaminy. Metabolizowana jest w wątrobie w ok. 40% podczas pierwszego przejścia, a główną

aktywność farmakologiczną wykazuje cząsteczka niezmieniona. Czas półtrwania u młodej, zdrowej osoby wynosi ok. 34 godzin i rośnie z wiekiem, jest też dłuższy u kobiet i osób niepalących. Przeciętna dawka terapeutyczna to 10–20 mg/dobę.

W badaniu, które przeprowadzili Aravagiri i wsp. [48] stwierdzono, że przyjmowane przez pacjentów dawki dobowe 10, 15 lub 20 mg są linearnie powiązane z osiąganymi stężeniami leku w osoczu od 0,25 do 50 ng/ml. W innych badaniach oceniano wpływ wieku, płci, palenia tytoniu oraz innych leków na stężenia olanzapiny u tych samych pacjentów przy różnych dawkach (zależność proporcjonalna) lub u tej samej osoby i u różnych osób przy dawce stabilnej (rozrzut odpowiednio ok. 30% i ok. 49%). U kobiet i osób powyżej 60. r.ż. stężenia były wyższe, u osób palących i Afroamerykanów – niższe [49–52]. W badaniu Nozawy i wsp. [53] podaje się wiek, płeć oraz w szczególności palenie tytoniu jako czynniki o istotniejszym wpływie na stężenie olanzapiny w osoczu niż polimorfizm genowy UGT1A4, CYP3A4 i CYP2D6. Zanotowano dodatnie oddziaływanie fluwoksaminy (+74%) oraz w mniejszym stopniu paroksetyny, fluoksetyny, sertraliny i wenlafaksyny na stężenie olanzapiny, a ujemne – induktorów P450 [49, 54], litu oraz trimipraminy [55]. Bez wpływu w porównaniu z monoterapią pozostawały: amitryptylina, benperidol, flupentixol i lorazepam [55]. Wpływ karbamazepiny odnotowuje się w różnych badaniach jako obojętny [55] lub ujemny [52, 54]. U pacjentów przyjmujących wcześniej klozapinę obserwowano wyższe stężenia olanzapiny w osoczu [50]. W badaniach z udziałem pacjentów ze schizofrenią ustalono sugerowany próg odpowiedzi na leczenie (poprawa minimum 20% w skali BPRS lub PANSS) na > 9 ng/ml [56] i 23 ng/ml w czasie 13,5 godziny po dawce [57], natomiast w badaniu Mauriego i wsp. [58] stwierdzono brak dodatkowych korzyści przy stężeniach wyższych niż 40 ng/ml. Jako stężenia terapeutyczne sugeruje się zatem **20–40 ng/ml**, natomiast stężenia powyżej 80 ng/ml mogą powodować wystąpienie działań niepożądanych [54]. Za stężenia toksyczne uważa się > 100 ng/ml, a potencjalnie śmiertelne, szczególnie przy przyjmowaniu innych leków, > 160 ng/ml [59]. Przyjmowanie olanzapiny obarczone jest ryzykiem rozlicznych działań niepożądanych, nawet w zakresach terapeutycznych. Jednym z bardziej istotnych, trudnych do uniknięcia efektów jest klinicznie istotny przyrost masy ciała ($\geq 7\%$) obserwowany już przy poziomach 20,6 ng/ml [60].

W niektórych źródłach jako ograniczenie wartości TDM dla olanzapiny podaje się duże (do 47%) wewnątrzosobnicze różnice stężeń w osoczu [61]. Monitorowanie stężenia olanzapiny wydaje się zasadne w przypadkach, w których podejrzewa się brak współpracy, gdy przy maksymalnej zalecanej dawce dobowej brak jest oczekiwanej odpowiedzi terapeutycznej (ok. 20% pacjentów nie osiąga stężenia 20 ng/ml przy dawce 20 mg/dobę [62]) lub występują wyżej wymienione czynniki oddziałujące na stężenie olanzapiny.

Risperidon

Risperidon należy do pochodnych benzizoksazolu. Jest metabolizowany w wątrobie z udziałem CYP2D6 do czynnego metabolitu – 9-hydroksyrisperidonu i innych nieczynnych metabolitów. Po podaniu doustnym czas połowicznego rozpadu risperi-

donu wynosi 3 godziny, a 9-hydroksyrisperidonu – 23–24 godziny. Minimalna dawka to 1 mg/dobę, przeciętna dawka terapeutyczna mieści się w zakresie 2–4 mg/dobę. Nie wykazano dodatkowych korzyści ze stosowania dawek powyżej 8 mg/dobę.

Stężenie terapeutyczne risperidonu określa się w granicach **20–60 ng/ml** (substancja macierzysta plus czynny metabolit) [63, 64]. W niektórych badaniach sugeruje się np. zakresy 25–150 ng/ml (stężenie terapeutyczne) i 25–80 ng/ml (stężenie optymalne – bez działań niepożądanych) [65]. W sześciotygodniowym badaniu Lane i wsp. [66] z udziałem 30 pacjentów miareczkowano dawkę risperidonu do 6 mg/dobę, obserwując odpowiedź terapeutyczną oraz działania niepożądane. W efekcie u 13 pacjentów zaistniała potrzeba redukcji dawki nawet do ok. 3 mg/dobę, przy której uzyskiwano podobne stężenia w osoczu (średnio 40,4 ng/ml przy dawkach zredukowanych i 49,7 ng/ml przy 6 mg/dobę) i nadal dobrą odpowiedź terapeutyczną. Wydaje się, że w osiągnięciu stężenia terapeutycznego istotną rolę odgrywa indywidualny metabolizm leku. W innym badaniu, posługując się skalą BPRS, wykazano pozytywną zależność pomiędzy stężeniem risperidonu a poprawą objawów pozytywnych i funkcji poznawczych w schizofrenii oraz między stężeniem aktywnej mieszanki a poprawą w zakresie objawów depresyjnych i lękowych. Obie te zależności wpływały na ogólną poprawę w skali BPRS. Oba stężenia korelowały także liniowo z występowaniem działań niepożądanych [67].

Istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia jest wysycenie receptorów D2, które dla minimalnego efektu terapeutycznego powinno osiągnąć 65% [64]. W badaniach Nyberga i wsp. [68] przy dawce doustnej 6 mg/dobę średnie wysycenie D2 wynosiło 82% i u większości pacjentów obserwowano objawy pozapiramidowe. Po redukcji dawki określono bezpieczny poziom wysycenia w granicach 70–80%, a dawkę na 4 mg/dobę. Prowadzono liczne badania nad skutecznością leku w formie depot w dawkach 25, 50 i 75 mg/2 tygodnie. Osiągano różne stężenia w osoczu: przy dawce 25 mg/2 tyg. 4,4–8,8 ng/ml [69], a nawet 22,7 ng/ml [70], przy dawce 50 mg/2 tyg. 15–31,1 ng/ml [69] i przy dawce 75 mg/2 tyg. 22,5–26,3 ng/ml [69]. Jednocześnie za pomocą badań PET określano procent wysycenia receptorów D2 przy dawkach jak wyżej, osiągając odpowiednio wyniki: 25–48%, 59–83%, 62–72% [69]. W efekcie dawka 25 mg/2 tygodnie przynosiła efekt subkliniczny, gdyż wysycenie receptora D2 nie osiągało progu terapeutycznego [69]. Ogólnie u pacjentów przyjmujących lek w formie depot obserwowano niższe stężenia sumy substancji macierzystej i aktywnego metabolitu niż przy formie doustnej, dlatego bardziej zasadne wydaje się monitorowanie stosunku risperidon/9-OH-risperidon [71] lub wysycenia receptorów.

Prowadzono badania nad farmakokinetyką risperidonu i jego metabolitów w zależności od wieku, płci, masy ciała, palenia tytoniu, przyjmowanych leków, genotypu CYP2D6. Wykazano, że istnieje zależność liniowa klirensu 9-OH-risperidonu [72] i stężenia aktywnej mieszanki [73] od wieku. Udowodniono wpływ genotypu CYP2D6 na klirens metabolitów risperidonu, przy porównywalnej efektywności leczenia. Słabi metabolizerzy osiągali stężenia aktywnej mieszanki do 3,3 razy wyższe przy tych samych dawkach [74, 75]. Podobnie pacjenci z parkinsonizmem i dystonią oraz dłużej chorujący uzyskiwali wyższe stężenia [74–76].

Skutecznym wskaźnikiem współpracy pacjenta może być monitorowanie poziomu prolaktyny. Wobec dość jednoznacznego określenia relacji między dawkami

a poziomami wysycenia receptorów i stężeniami terapeutycznymi monitorowanie tych ostatnich wydawałoby się zasadne tylko w sytuacjach indywidualnych, np. przy braku odpowiedzi terapeutycznej, w razie wystąpienia niewyjaśnionych działań niepożądanych lub przyjmowania innych leków.

Paliperidon

Paliperidon (9-hydroksyrisperidon) jest hydroksylową pochodną risperidonu, jego aktywnym metabolitem. Podobnie jak risperidon charakteryzuje się mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych i zaburzeń motorycznych niż klasyczne leki przeciwpsychotyczne. Czas półtrwania wynosi ok. 23–24 godzin. Przeciętna dawka terapeutyczna doustna to 3–12 mg/dobę, a podawanego domięśniowo palmitynianu paliperidonu – w leczeniu podtrzymującym – 75 mg/miesiąc.

Istotny jest poziom wysycenia receptorów D2. W sześciotygodniowym badaniu pacjentów ze schizofrenią otrzymujących dawki 3, 9 i 15 mg/dobę na podstawie badań PET (wysycenie receptora w prążkowiu i korze skroniowej) oraz stężeń leku w osoczu wyliczono optymalny zakres dawek. Za optimum uznano wysycenie receptora D2 na poziomie 70–80% przy dawkach 6–9 mg/dobę [77]. W badaniu, które przeprowadzili Muly i wsp. z 2012 roku oceniano wysycenie receptora D2 w różnych obszarach mózgu u makaków otrzymujących risperidon i paliperidon w porównaniu ze stężeniami w osoczu i w płynie mózgowo-rdzeniowym. Potwierdzono optymalność zakresu stężeń w osoczu na poziomie 40–80 ng/ml dla obu substancji [78]. Nieco niższe zakresy stężeń (20–52 ng/ml) proponuje się we wnioskach z badań Nazirizadeh i wsp. [79] na 217 pacjentach otrzymujących paliperidon w monoterapii, u których uzyskano istotną poprawę kliniczną, zmierzoną na podstawie skali CGI. W innych doniesieniach proponuje się zakres stężeń terapeutycznych w wysokości **20–60 ng/ml** [80] – podobnie jak dla risperidonu. W terapii paliperidonom zależność poprawy klinicznej, wzrostu ryzyka objawów pozapiramidowych oraz wzrostu stężenia prolaktyny od stężeń w osoczu nie przebiega linearnie [81]. Wykazano również, że polimorfizm CYP2D6 nie wpływa na stężenia leku [82].

W literaturze przedmiotu podkreśla się potencjalną użyteczność monitorowania stężeń paliperidonu. Poświęconych mu badań jest jednak nadal stosunkowo niewiele.

Sertindol

Sertindol jest lekiem przeciwpsychotycznym o selektywnym działaniu antagonicznym wobec receptorów dopaminowych D2. Metabolizm zachodzi w wątrobie z udziałem CYP3A4 i CYP2D6. Sertindol i jego metabolity (dehydrosertindol, norsertindol) są wydalane powoli. Czas półtrwania wynosi 55–90 godzin, a średnia zalecana dawka terapeutyczna – 12–20 mg/dobę.

W literaturze przedmiotu można znaleźć niewiele relacji z badań nad tym lekiem, ale dostępne są wyczerpujące opisy stosowanych w nich metod, takich jak testy suchej kropli krwi, HPLC-UV, HPLC, fluorymetria [83–85]. Prowadzono je na kawiach [86], szczurach [87, 88], natomiast z udziałem ludzi – na bardzo niewielkich grupach

pacjentów (od 2 do ok. 40 podzielonych na grupy). Z badań nad sertindolem wynika kilka ustaleń dotyczących jego farmakokinetyki u różnych pacjentów. Nie ma potrzeby dopasowywania dawki u pacjentów z różnym stopniem niewydolności nerek [89]. Do częstych działań niepożądanych sertindolu należy wydłużenie odstępu QT. Stężenie leku w myocardium osiąga wartości 3,1-krotnie wyższe niż w osoczu (przy wartościach ponad 4-krotnie wyższych znacznie rośnie niebezpieczeństwo arytmii i nagłej śmierci sercowej) [86, 90]. W badaniu z udziałem pacjentów podzielonych na 4 grupy w zależności od płci i wieku wykazano, że wiek nie ma istotnego wpływu na osiągnięte stężenia w osoczu, natomiast stężenia wyższe o średnio 29% przy tej samej dawce leku obserwowano u płci żeńskiej [91].

Istotne wydaje się ustalenie, że efekt przeciwpsychotyczny sertindolu nie jest związany z dużym wysyceniem receptorów D2 w prążkowie [92]. Przy dawce 20 mg/dobę 4 pacjentów ze schizofrenią osiągnęło wysycenie receptorów D2 52–68% w prążkowie i podobne we wzgórzu oraz korze skroniowej i czołowej [93]. W innym badaniu przy dawce 4 mg/dobę u 2 pacjentów osiągnięto wysycenie D2 na poziomie 15 i 6% [94]. Dyskusyjna jest zależność wystąpienia objawów pozapiramidowych od mniejszego wysycenia receptorów D2 w przypadku sertindolu w porównaniu z innymi lekami przeciwpsychotycznymi [93, 95]. Stwierdzono także wyższe wysycenie receptorów 5HT_{2A} niż D1 i D2, co w długim czasie może być związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia objawów pozapiramidowych [88].

W niewielu badaniach wyraźnie określa się docelowy zakres stężeń sertindolu w osoczu, dając pierwszeństwo wysyceniu receptorów. W zbiorczej pracy Hiemkego i wsp. [96] podaje się jako docelowy zakres terapeutyczny **50–100 ng/ml**.

Ziprasidon

Ziprasidon jest pochodną piperazyny. Jego metabolizm do 4 głównych metabolitów zachodzi w wątrobie przy udziale oksydazy aldehydowej oraz CYP3A4 i prawdopodobnie CYP1A2. Czas półtrwania różni się w zależności od drogi podania: po podaniu doustnym lub dożylnym wynosi 6–7 godzin, a domięśniowym – 8–10 godzin. Zalecana przeciętna dawka dobową mieści się w zakresie 120–160 mg. Przewaga dawki dobowej 120 mg nad niższymi została wykazana w badaniu Mamo i wsp. [97], gdyż zauważono związek tej dawki z korzystnym terapeutycznie wysyceniem receptorów 5HT₂. Jednocześnie udowodniono istotną korelację między dawką a wysyceniem receptorów D2/D3 i nieco większą preferencyjność (o 10%) wobec tych receptorów w obszarach pozaprażkowiowych w stosunku do prążkowie [98].

W literaturze przedmiotu można znaleźć dowody, że podejmuje się prace nad metodami monitorowania stężeń ziprasidonu, takimi jak testy suchej kropli krwi, chromatografia z mikroekstrakcją na złożu sorbentu, spektrometria masowa [99–102]. Samych badań przeprowadzono niewiele. W dwóch badaniach nad farmakokinetyką leku uczestniczyło 370 i 463 pacjentów przyjmujących dawki 20–320 mg/dobę. Osiągnięte stężenia w osoczu potwierdziły proponowany wcześniej zakres terapeutyczny **50–130 ng/ml** oraz korelację dawek ze stężeniami [103, 104]. Nie ustalono istotnej zależności wystąpienia działań niepożądanych od stężenia i dawki, jednocześnie

zauważono niższe stężenia u osób palących [104] oraz nie zarejestrowano wpływu innych leków (m.in. armodafinilu metabolizowanego również przy udziale CYP3A4) na stężenia ziprasidonu [104, 105].

Wobec zaobserwowanych wewnątrz- i międzysobniczych różnic wyników pomiarów stężeń monitorowanie stężeń w wypadku tego leku uznano za użyteczne.

Podsumowanie

Przydatność terapii monitorowanej została udowodniona wobec niektórych typowych (haloperidol, flufenazyna, perfenazyna) i atypowych (klozapina, olanzapina, risperidon) leków przeciwpsychotycznych. W przypadku leków takich jak asenapina lub najnowszych, jak iloperidon, perospiron, bifeprunoks, lurazidon, brekspiprazol czy karpiprazyna, nie ma lub jest nadal zbyt mało doniesień, aby określić zalecane wartości stężeń terapeutycznych.

Ze wszystkich badań wynika, że TDM może być wysoce użyteczne, jeśli chodzi o unikanie przedawkowania skutkującego wystąpieniem działań niepożądanych, w tym nieodwracalnych objawów pozapiramidowych, a szczególnie w przypadku klozapiny również napadów padaczkowych, co dla pacjentów istotnie przekłada się na jakość życia [1]. Korzyścią płynącą ze stosowania TDM jest niewątpliwie bezpieczeństwo pacjentów dzięki możliwości aplikowania najniższych dawek zapewniających satysfakcjonujący efekt kliniczny [106]. W odniesieniu do leków przeciwpsychotycznych istotnym wskaźnikiem skuteczności leczenia jest wysycenie receptorów D2 oceniane w badaniu PET lub SPECT, bardziej nawet korelujące ze stężeniem w osoczu niż dawka [106]. W badaniach AGNP ustalono skuteczny i bezpieczny poziom wysycenia D2 na 60–80% [1]. W Polsce problemem jest jednak niska dostępność badań PET i SPECT ze względu na ograniczenia aparaturowe i finansowe, stąd nie ma powszechnej praktyki stosowania tych badań w TDM. Niewątpliwie jednak warto byłoby prześledzić korzyści – także finansowe – wynikające z wprowadzenia TDM w uzasadnionych sytuacjach w kontekście całkowitych kosztów leczenia wraz z leczeniem nawrotów i skutków działań niepożądanych. Oszacowanie kosztów nie jest łatwe, jako że brakuje wytycznych co do ilości lub częstości pomiarów, a ponadto trzeba brać pod uwagę odrębność każdego przypadku. Można zatem mówić o jednostkowej cenie badania. Wśród wspomnianych wyżej metod pomiaru stężenia leków w osoczu najtańsza i najczęściej stosowana w krajach europejskich i w Stanach Zjednoczonych jest wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC). Według cenników europejskich i amerykańskich cena pojedynczego oznaczenia waha się w granicach 50–80 PLN.

Z badań wynika, że farmakokinetyka niektórych leków charakteryzuje się dużymi różnicami osobniczymi i międzysobniczymi (wiek, płeć, styl życia, charakterystyka genetyczna i metaboliczna, interakcje lekowe), wąskim zakresem terapeutycznym, nieliniowością stosunku dawka–stężenie. Wszystkie te cechy świadczą o potrzebie i celowości monitorowania leczenia dla optymalizacji doboru dawki, tak aby można było uzyskać jak najlepszy efekt terapeutyczny. Baumann i wsp. [1] zaproponowali konkretną skalę obrazującą poziom rekomendacji do stosowania TDM dla poszczegól-

nych leków w praktyce klinicznej. Uwzględniono w niej omówione wyżej leki i inne atypowe leki przeciwpsychotyczne:

1. Zdecydowanie zalecane – gdy ustalono zakres stężeń terapeutycznych (amisulpryd, klozapina, olanzapina) oraz zawsze przy podejrzeniu braku współpracy.
2. Zalecane – gdy sugerowane zakresy stężeń osiągnęto z zastosowaniem metody ustalonej dawki (arypiprazol, kwetiapina, paliperidon, risperidon + 9-OH-risperidon, sertindol, ziprasidon).
3. Użyteczne – gdy sugerowane zakresy stężeń osiągnęto przy dawkach w stanie równowagi – po okresie 4–5 $T_{1/2}$ leku (iloperidon, zotepina).
4. Prawdopodobnie użyteczne – gdy sugerowane zakresy stężeń osiągnęto przy dawkach w zakresie terapeutycznym (asenapina).
5. Niezalecane – unikalna charakterystyka farmakologiczna leku, np. nieodwracalne blokowanie enzymu lub elastyczne dawkowanie w zależności od objawów klinicznych [96].

Tabela 2. Poziom rekomendacji do stosowania TDM w zestawieniu z dawkami oraz stężeniami terapeutycznymi omawianych atypowych leków przeciwpsychotycznych.

Lek	Zakres przeciętnych przeciwpsychotycznych dawek terapeutycznych p.o. [mg/dobę]	Czas półtrwania [godz.]	Zakres stężeń terapeutycznych [ng/ml]	Poziom rekomendacji do stosowania TDM
Amisulpryd	300–800	12–20	200–320	1
Arypiprazol	15–30	60–146	150–210	2
Klozapina	200–600	6–26	350–500	1
Kwetiapina	200–600	7	50–500	2
Olanzapina	10–20	34	20–40	1
Paliperidon	3–12	23–24	20–60	2
Risperidon/9-OH-risperidon	2–4	3/23–24	20–60	2
Sertindol	12–20	55–90	50–100	2
Ziprasidon	120–160	6–7	50–130	2

Piśmiennictwo

1. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M i wsp. *The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry*. *Pharmacopsychiatri* 2004; 37(6): 243–265.
2. Müller MJ, Eich FX, Regenbogen B, Sachse J, Härter S, Hiemke C. *Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder*. *J. Psychopharmacol.* 2008; 23(3): 278–286.

3. Müller MJ, Regenbogen B, Sachse J, Eich FX, Härtter S, Hiemke C. *Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: A therapeutic drug monitoring study*. Pharmacopsychiatry 2006; 39(2): 41–46.
4. Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. *Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2004; 14(3): 245–250.
5. Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S, Eich FX, Hiemke C. *Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia*. J. Psychiatr. Res. 2007; 41(8): 673–679.
6. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. *Amisulpride – dose, plasma concentration, occupancy and response: Implications for therapeutic drug monitoring*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 120(6): 416–428.
7. Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, Mulligan R, Flanagan RJ, Ell PJ i wsp. *Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An in vivo quantitative [123I]epidepride SPET study of amisulpride-treated patients*. Am. J. Psychiatry 2003; 160(8): 1413–1420.
8. Meisenzahl EM, Schmitt G, Gründer G, Dresel S, Frodl T, la Fougère C i wsp. *Striatal D2/D3 receptor occupancy, clinical response and side effects with amisulpride: An iodine-123-iodobenzamide SPET study*. Pharmacopsychiatry 2008; 41(5): 169–175.
9. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. *A systematic review of aripiprazole – dose, plasma concentration, receptor occupancy and response: Implications for therapeutic drug monitoring*. J. Clin. Psychiatry 2010; 71(11): 1447–1456.
10. Mace S, Taylor D. *Aripiprazole: Dose-response relationship in schizophrenia and schizoaffective disorder*. CNS Drugs. 2008; 23(9): 773–780.
11. Kirschbaum KM, Müller MJ, Zernig G, Saria A, Mobascher A, Malevani J i wsp. *Therapeutic monitoring of aripiprazole by HPLC with column-switching and spectrophotometric detection*. Clin. Chem. 2005; 51(9): 1718–1721.
12. Kirschbaum KM, Müller MJ, Malevani J, Mobascher A, Burchardt C, Piel M i wsp. *Serum levels of aripiprazole and dehydroaripiprazole, clinical response and side effects*. World J. Biol. Psychiatry 2008; 9(3): 212–218.
13. Gründer G, Fellows C, Janouschek H, Veselinovic T, Boy C, Bröcheler A i wsp. *Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: An [18F]fallypride PET study*. Am. J. Psychiatry 2008; 165(8): 988–995.
14. Molden E, Lunde H, Lunder N, Refsum H. *Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients*. Ther. Drug Monit. 2006; 28(6): 744–749.
15. Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzl-Gutenbrunner M, Hiemke C, Remschmidt H, Theisen FM. *Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia*. Ther. Drug Monit. 2008; 30(4): 462–466.
16. Hendset M, Hermann M, Lunde H, Refsum H, Molden E. *Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2007; 63(12): 1147–1151.
17. Haring C, Fleischhacker WW, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. *Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels*. Am. J. Psychiatry 1990; 147(11): 1471–1475.
18. Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. *Dose-related plasma levels of clozapine: Influence of smoking behaviour, sex and age*. Psychopharmacology (Berl.) 1989; 99(Suppl.): S38–S40.

19. Ng CH, Chong SA, Lambert T, Fan A, Hackett LP, Mahendran R. *An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2005; 20(3): 163–168.
20. Taylor D. *Pharmacokinetic interactions involving clozapine*. *Br. J. Psychiatry* 1997; 171: 109–112.
21. Miller DD. *Effect of phenytoin on plasma clozapine concentrations in two patients*. *J. Clin. Psychiatry* 1991; 52(1): 23–25.
22. Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA. *Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation*. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 13(5): 381–385.
23. De Leon J, Diaz FJ. *Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: A case report*. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003; 27(6): 1059–1063.
24. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ. *Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: A predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2004; 24(1): 70–78.
25. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich O, Wilson WH, Cooper TB. *Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges*. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153(12): 1579–1584.
26. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. *Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients*. *Am. J. Psychiatry* 1991; 148(2): 231–235.
27. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG i wsp. *Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics*. *Psychopharmacology (Berl.)* 2000; 148(1): 83–89.
28. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY. *Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: Effect of smoking*. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993; 13(6): 383–390.
29. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y i wsp. *Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia*. *J. Clin. Psychiatry* 1994; 55(Suppl. B): 133–136.
30. Perry PJ. *Therapeutic drug monitoring of antipsychotics*. *Psychopharmacol. Bull.* 2001; 35(3): 19–29.
31. Llorca PM, Lancon C, Disdier B, Fariße J, Sapin C, Auquier P. *Effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia: Clinical response and plasma concentrations*. *J. Psychiatry Neurosci.* 2002; 27(1): 30–37.
32. Xiang YQ, Zhang ZJ, Weng YZ, Zhai YM, Li WB, Cai ZJ i wsp. *Serum concentrations of clozapine and norclozapine in the prediction of relapse of patients with schizophrenia*. *Schizophr. Res.* 2006; 83(2–3): 201–210.
33. Stieffenhofer V, Saglam H, Schmidtmann I, Silver H, Hiemke C, Konrad A. *Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients*. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(2): 55–59.
34. Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, Paton C, Dunn G, Page E i wsp. *Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration*. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22(4): 238–243.

35. Greenwood-Smith C, Lubman DI, Castle DJ. *Serum clozapine levels: A review of their clinical utility*. J. Psychopharmacol. 2003; 17(2): 234–238.
36. Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. *Clozapine-related EEG changes and seizures: Dose and plasma-level relationships*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2011; 1(2): 47–66.
37. Sparshatt A, Jones S, Taylor D. *Quetiapine: Dose-response relationship in schizophrenia*. CNS Drugs. 2008; 22(1): 49–68.
38. Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW i wsp. *Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders*. Pharmacopsychiatry 2007; 40(2): 72–76.
39. Handley SA, Bowskill SV, Patel MX, Flanagan RJ. *Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: Data from a therapeutic drug monitoring service, 2000–2011*. Ther. Adv. Psychopharmacol. 2013; 3(3): 129–137.
40. Hasselstrøm J, Linnet K. *Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: The influence of comedication*. Ther. Drug Monit. 2004; 26(5): 486–491.
41. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. *Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: A review*. J. Clin. Psychiatry 2011; 72(8): 1108–1123.
42. Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE, Davis PC, Smith MA. *Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders*. J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2008; 18(1): 81–98.
43. McConville BJ, Arvanitis LA, Thyrum PT, Yeh C, Wilkinson LA, Chaney RO i wsp. *Pharmacokinetics, tolerability, and clinical effectiveness of quetiapine fumarate: An open-label trial in adolescents with psychotic disorders*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61(4): 252–260.
44. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M, Hellmann S, Veselinovic T, Bröcheler A i wsp. *Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2010; 13(7): 951–960.
45. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. *Quetiapine and drug interactions: Evidence from a routine therapeutic drug monitoring service*. J. Clin. Psychiatry 2007; 68(10): 1540–1545.
46. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. *Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations*. Int. Clin. Psychopharmacol. 2006; 21(2): 81–85.
47. van der Weide K, van der Weide J. *The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients*. J. Clin. Psychopharmacol. 2014; 34(2): 256–260.
48. Aravagiri M, Ames D, Wirshing WC, Marder SR. *Plasma level monitoring of olanzapine in patients with schizophrenia: Determination by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection*. Ther. Drug Monit. 1997; 19(3): 307–313.
49. Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. *Therapeutic drug monitoring of olanzapine: The combined effect of age, gender, smoking, and comedication*. Ther. Drug Monit. 2003; 25(1): 46–53.
50. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. *Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study*. Hum. Psychopharmacol. 2006; 21(6): 393–398.
51. Citrome L, Stauffer VL, Chen L, Kinon BJ, Kurtz DL, Jacobson JG i wsp. *Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: An analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration*. J. Clin. Psychopharmacol. 2009; 29(3): 278–283.

52. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. *Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting*. Ther. Drug Monit. 2002; 24(4): 518–526.
53. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y, Sakai Y, Hatano T, Hanzawa R i wsp. *The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP)*. Ther. Drug Monit. 2008; 30(1): 35–40.
54. Rao ML, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P, TDM Arbeitsgruppe Der AGNP. *Olanzapine: Pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring*. Fortschr. Neurol. Psychiatr. 2001; 69(11): 510–517.
55. Bergemann N, Frick A, Parzer P, Kopitz J. *Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients*. Pharmacopsychiatry 2004; 37(2): 63–68.
56. Perry PJ, Sanger T, Beasley C. *Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients*. J. Clin. Psychopharmacol. 1997; 17(6): 472–477.
57. Fellows L, Ahmad F, Castle DJ, Dوسي LJ, Bulsara MK, Ilett KF. *Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia*. Ther. Drug Monit. 2003; 25(6): 682–689.
58. Mauri MC, Steinhilber CP, Marino R, Invernizzi E, Fiorentini A, Cerveri G i wsp. *Clinical outcome and olanzapine plasma levels in acute schizophrenia*. Eur. Psychiatry 2005; 20(1): 55–60.
59. Robertson MD, McMullin MM. *Olanzapine concentrations in clinical serum and postmortem blood specimens – when does therapeutic become toxic?* J. Forensic Sci. 2000; 45(2): 418–421.
60. Perry PJ, Argo TR, Carnahan RM, Lund BC, Holman TL, Ellingrod VL. *The association of weight gain and olanzapine plasma concentrations*. J. Clin. Psychopharmacol. 2005; 25(3): 250–254.
61. Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen FM. *Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients*. Ther. Drug Monit. 2008; 30(1): 108–112.
62. Patel MX, Bowskill S, Couchman L, Lay V, Taylor D, Spencer EP i wsp. *Plasma olanzapine in relation to prescribed dose and other factors: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1999–2009*. Psychopharmacology 2011; 31(4): 411–417.
63. Olesen OV, Licht RW, Thomsen E, Bruun T, Viftrup JE, Linnet K. *Serum concentrations and side effects in psychiatric patients during risperidone therapy*. Ther. Drug Monit. 1998; 20(4): 380–384.
64. Remington G, Mamo D, Labelle A, Reiss J, Shammi C, Mannaert E. *A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone*. Am. J. Psychiatry 2006; 163(3): 396–401.
65. Odou P, Levron JC, Luyckx M, Brunet C, Robert H. *Risperidone Drug Monitoring: A Useful Clinical Tool?* Clin. Drug Investig. 2000; 19(4): 283–292.
66. Lane HY, Chiu WC, Chou JC, Wu ST, Su MH, Chang WH. *Risperidone in acutely exacerbated schizophrenia: Dosing strategies and plasma levels*. J. Clin. Psychiatry 2000; 61(3): 209–214.
67. Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Furukori H, Suzuki A, Kondo T i wsp. *Clinical response to risperidone in relation to plasma drug concentrations in acutely exacerbated schizophrenic patients*. J. Psychopharmacol. 2010; 24(7): 987–994.
68. Nyberg S, Eriksson B, Oxenstierna G, Halldin C, Farde L. *Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients*. Am. J. Psychiatry 1999; 156(6): 869–875.

69. Gefvert O, Eriksson B, Persson P, Helldin L, Björner A, Mannaert E i wsp. *Pharmacokinetics and D2 receptor occupancy of long-acting injectable risperidone (Risperdal Consta) in patients with schizophrenia*. Int. J. Neuropsychopharmacol. 2005; 8(1): 27–36.
70. Harrison TS, Goa KL. *Long-acting risperidone: A review of its use in schizophrenia*. CNS Drugs. 2004; 18(2): 113–132.
71. Young CL, Taylor DM. *Health resource utilization associated with switching to risperidone long-acting injection*. Acta Psychiatr. Scand. 2006; 114(1): 14–20.
72. Feng Y, Pollock BG, Coley K, Marder S, Miller D, Kirshner M i wsp. *Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study*. Br. J. Clin. Pharmacol. 2008; 66(5): 629–639.
73. Mauri MC, Laini V, Boscati L, Rudelli R, Salvi V, Orlandi R i wsp. *Long-term treatment of chronic schizophrenia with risperidone: A study with plasma levels*. Eur. Psychiatry 2001; 16(1): 57–63.
74. Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J, Kores-Plesnicar B, Mrhar A, Dolzan V i wsp. *A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia*. Eur. J. Pharm. Sci. 2010; 41(2): 289–298.
75. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K i wsp. *Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects*. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2005; 255(4): 261–268.
76. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M i wsp. *Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl.) 2001; 153(2): 238–243.
77. Arakawa R, Ito H, Takano A, Takahashi H, Morimoto T, Sassa T i wsp. *Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia*. Psychopharmacology (Berl.) 2008; 197(2): 229–235.
78. Muly EC, Votaw JR, Ritchie J, Howell LL. *Relationship between dose, drug levels, and D2 receptor occupancy for the atypical antipsychotics risperidone and paliperidone*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012; 341(1): 81–89.
79. Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G i wsp. *Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010; 66(8): 797–803.
80. Liu HY, Hwang TJ, Tsai IL, Kuo CH. *Use of high-conductivity sample solution with sweeping-micellar electrokinetic capillary chromatography for trace-level quantification of paliperidone in human plasma*. Electrophoresis 2015; 36(4): 534–542.
81. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A i wsp. *Relationship between the plasma concentration of paliperidone and the clinical and drug-induced extrapyramidal symptoms in elderly patients with schizophrenia*. Hum. Psychopharmacol. 2014; 29(3): 244–250.
82. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. *Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: Effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2016; 72(2): 175–184.
83. Patteet L, Maudens KE, Stove CP, Lambert WE, Morrens M, Sabbe B i wsp. *The use of dried blood spots for quantification of 15 antipsychotics and 7 metabolites with ultra-high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry*. Drug Test. Anal. 2015; 7(6): 502–511.
84. Canal-Raffin M, Déridet E, Titier K, Frakra E, Molimard M, Moore N. *Simplified ultraviolet liquid chromatographic method for determination of sertindole, dehydrosertindole and norsertindole, in human plasma*. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2005; 814(1): 61–67.

85. Tzeng TB, Stamm G, Chu SY. *Sensitive method for the assay of sertindole in plasma by high-performance liquid chromatography and fluorimetric detection*. J. Chromatogr. B. Biomed. Appl. 1994; 661(2): 299–306.
86. Canal-Raffin M, Titier K, Déridet E, Martinez B, Abouelfath A, Miras A i wsp. *Myocardium distribution of sertindole and its metabolite dehydrosertindole in guinea-pigs*. Biopharm. Drug Dispos. 2006; 27(4): 171–179.
87. Bundgaard C, Larsen F, Kreilgaard M, Brennum LT, Olsen CK. *Pharmacokinetics of sertindole and its metabolite dehydrosertindole in rats and characterization of their comparative pharmacodynamics based on in vivo D2 receptor occupancy and behavioural conditioned avoidance response*. Biopharm. Drug Dispos. 2009; 30(4): 209–220.
88. Takahashi Y, Kusumi I, Ishikane T, Matsubara S, Koyama T. *In vivo occupation of dopamine D1, D2 and serotonin (5-HT)2A receptors by sertindole in the rat brain*. J. Psychiatry Neurosci. 1998; 23(3): 157–162.
89. Wong SL, Menacherry S, Mulford D, Schmitz PJ, Locke C, Granneman GR. *Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52(3): 223–227.
90. Titier K, Canal M, Déridet E, Abouelfath A, Gromb S, Molimard M i wsp. *Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: Comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice*. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2004; 199(1): 52–60.
91. Wong SL, Cao G, Mack RJ, Granneman GR. *Pharmacokinetics of sertindole in healthy young and elderly male and female subjects*. Clin. Pharmacol. Ther. 1997; 62(2): 157–164.
92. Kasper S, Tauscher J, Küfferle B, Barnas C, Hesselmann B, Asenbaum S. *Sertindole and dopamine D2 receptor occupancy in comparison to risperidone, clozapine and haloperidol – a 123I-IBZM SPECT study*. Psychopharmacology (Berl.) 1998; 136(4): 367–373.
93. Nyberg S, Olsson H, Nilsson U, Maehlum E, Halldin C, Farde L. *Low striatal and extrastriatal D2 receptor occupancy during treatment with the atypical antipsychotic sertindole*. Psychopharmacology (Berl.) 2002; 162(1): 37–41.
94. Farde L, Mack RJ, Nyberg S, Halldin C. *D2 occupancy, extrapyramidal side effects and antipsychotic drug treatment: A pilot study with sertindole in healthy subjects*. Int. Clin. Psychopharmacol. 1997; 12(Suppl. 1): S3–S7.
95. Pilowsky LS, O’Connell P, Davies N, Busatto GF, Costa DC, Murray RM i wsp. *In vivo effects on striatal dopamine D2 receptor binding by the novel atypical antipsychotic drug sertindole – a 123I-IBZM single photon emission tomography (SPET) study*. Psychopharmacology (Berl.) 1997; 130(2): 152–158.
96. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K i wsp. *AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011*. Pharmacopsychiatry 2011; 44(6): 195–235.
97. Mamo D, Kapur S, Shammi CM, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F i wsp. *A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone*. Am. J. Psychiatry 2004; 161(5): 818–825.
98. Vernaleken I, Fellows C, Janouschek H, Bröcheler A, Veselinovic T, Landvogt C i wsp. *Striatal and extrastriatal D2/D3-receptor-binding properties of ziprasidone: A positron emission tomography study with [18F]Fallypride and [11C]raclopride (D2/D3-receptor occupancy of ziprasidone)*. J. Clin. Psychopharmacol. 2008; 28(6): 608–617.

99. Mercolini L, Mandrioli R, Protti M, Conca A, Albers LJ, Raggi MA. *Dried blood spot testing: A novel approach for the therapeutic drug monitoring of ziprasidone-treated patients*. *Bioanalysis*. 2014; 6(11): 1487–1495.
100. Mercolini L, Protti M, Fulgenzi G, Mandrioli R, Ghedini N, Conca A i wsp. *A fast and feasible microextraction by packed sorbent (MEPS) procedure for HPLC analysis of the atypical antipsychotic ziprasidone in human plasma*. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2014; 88: 467–471.
101. Zhang G, Terry AV Jr, Bartlett MG. *Determination of the lipophilic antipsychotic drug ziprasidone in rat plasma and brain tissue using liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. *Biomed. Chromatogr.* 2008; 22(7): 770–778.
102. Sachse J, Härtter S, Hiemke C. *Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection*. *Ther. Drug Monit.* 2005; 27(2): 158–162.
103. Chermá MD, Reis M, Hägg S, Ahlner J, Bengtsson F. *Therapeutic drug monitoring of ziprasidone in a clinical treatment setting*. *Ther. Drug Monit.* 2008; 30(6): 682–688.
104. Vogel F, Gansmüller R, Leiblein T, Dietmaier O, Wassmuth H, Gründer G i wsp. *The use of ziprasidone in clinical practice: Analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey*. *Eur. Psychiatry* 2009; 24(3): 143–148.
105. Darwish M, Bond M, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P Jr. *Evaluation of the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction between armodafinil and ziprasidone in healthy adults*. *Clin. Drug Investig.* 2014; 34(10): 691–699.
106. Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G, Härtter S, Sachse J, Vernaleken I i wsp. *Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs*. *Ther. Drug Monit.* 2004; 26(2): 156–160.

Adres: Anna Emilia Urban
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7

Otrzymano: 17.03.2016

Zrecenzowano: 7.06.2016

Otrzymano po poprawie: 21.06.2016

Przyjęto do druku: 23.09.2016