

TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ QUETIAPINU

souborný článek

Miroslav Turjap^{1,2,3}
Jan Juřica^{2,3}

¹Oddělení klinické farmacie, Fakultní nemocnice Ostrava

²Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

³Skupina experimentální a aplikované neuropsychofarmakologie, CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita v Brně

Kontaktní adresa:

PharmDr. Miroslav Turjap
Fakultní nemocnice Ostrava
17. listopadu 1790
708 52 Ostrava
e-mail: miroslav.turjap@fno.cz

Článek vznikl za podpory projektu OP VK Věda a vědci pro vzdělanost moderní společnosti (CZ.1.07/2.3.00/35.0005)

SOUHRN

Turjap M, Juřica J. Terapeutické monitorování quetiapinu

Quetiapin je atypickým antipsychotikem, které vykazuje zajímavý klinický a receptorový vazebný profil v závislosti na použitém dávkování. V praxi je běžně pozorována značná interindividuální variabilita v plazmatických koncentracích i klinické odpovědi po podání stejných dávek léčiva, častá je polyfarmakoterapie a suboptimální adherence. Léčivo je biotransformováno cestou cytochromu P450 a jsou popsány některé významné lékové interakce. Z literatury známe plazmatické koncentrace dosahované při použití efektivních dávek léčiva. Quetiapin je proto vhodným kandidátem pro terapeutické monitorování.

Tento článek předkládá přehled o biotransformaci a farmakokinetických lékových interakcích quetiapinu a dále sumarizuje aktuální stav problematiky stanovení plazmatických koncentrací pro účely optimalizace terapie, možnosti, limity a aktuální doporučení pro terapeutické monitorování quetiapinu.

Klíčová slova: biotransformace, lékové interakce, quetiapin, terapeutické monitorování léčiv, terapeutické referenční rozmezí.

SUMMARY

Turjap M, Juřica J. Therapeutic drug monitoring of quetiapine

Quetiapine is atypical antipsychotic with remarkable clinical and receptor-binding profile depending on dosage used. Plasma concentrations and also clinical response vary markedly after equal doses between individuals in clinical practice. Polypharmacy and suboptimal adherence is common. The drug is metabolised by cytochrome P450 and thus, clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions are likely. There is evidence from literature about plasma concentrations obtained at therapeutically effective doses. Quetiapine is therefore suitable candidate for therapeutic drug monitoring.

Here we present an overview of biotransformation and pharmacokinetic drug-drug interactions and current knowledge on therapeutic drug monitoring of quetiapine, its benefits and limitations.

Key words: biotransformation, drug interactions, quetiapine, therapeutic drug monitoring, therapeutic reference range.

ÚVOD

Quetiapin je chemicky dibenzothiazepinovým derivátem, strukturně podobným klozapinu. Indikován je pro léčbu schizofrenie, bipolární afektivní poruchy a jeho lékové formy s prodlouženým uvolňováním také jako přídatná léčba u pacientů s depresivní poruchou, u kterých byla suboptimální odpověď na podávání antidepresiv v mono-terapii.¹

V závislosti na dávce vykazuje quetiapin (resp. spíše quetiapin s příspěvkem aktivních metabolitů) zajímavé rozdíly ve svém receptorovém vazebném profilu. V „antipsychotických“ dávkách (do 800 mg/den – max. dávka dle SPC) vykazuje široký receptorový záběr a působí jako antagonist na několika typech serotoninových, muskarinových, α -adrenergických, dopaminových a histaminovém H_1 receptoru. V „antidepresivních“ dávkách (tzn. přibližně kolem 300 mg/den) je receptorový profil více selektivní a zahrnuje především D_2 , $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_{1A}$ receptory (vazba na $5HT_{1A}$ receptor má charakter parciálního agonismu), inhibici noradrenalinového transportéru (NET) a H_1 antagonismus. V „hypnosedativních“ dávkách (tzn. kolem 50 mg/den) je dominantní vlastností blokáda histaminového H_1 receptoru.²

Samotný aktivní metabolit norquetiapin je potentním inhibitorem NET (s asi 100krát vyšší afinitou než mateřská látka), parciálním agonistou na $5HT_{1A}$ receptoru (10krát vyšší afinita), ale také (mimo jiné typy a podtypy receptorů) antagonistou na $5HT_7$, $5HT_{2C}$ a adrenergických α_2 receptorech, což přispívá k celkovému klinickému profilu quetiapinu a zejména k jeho robustnímu antidepresivnímu efektu.^{3–5}

Quetiapin v běžných dávkách prakticky nezpůsobuje extrapyramidové nežádoucí účinky (EPS – extrapyramidový syndrom). Absenci EPS lze teoreticky vysvětlit blokádu $5HT_{2A}$ receptorů a stimulací $5HT_{1A}$ receptorů v různých regionech mozku a ovlivněním aktivity propojených (více či méně komplexních) drah, které komunikují s nigrostriálními dopaminergními drahami a mohou regulovat jejich aktivitu. Důsledkem těchto pochodů může být desinhibice/stimulace uvolňování dopaminu ve striatu, jeho kompetice o vazbu na D_2 receptor s antipsychotikem a reverze D_2 blokády.²

V běžných dávkách může quetiapin působit měřitelné zvýšení plazmatických koncentrací prolaktinu, nicméně tyto zpravidla zůstávají ve fyziologických mezích.⁶ Malý vliv na plazmatické koncentrace prolaktinu lze (minimálně teoreticky) vysvětlit inhibicí $5HT_{2A}$ receptorů na laktotropních buňkách hypofýzy. Serotonin a dopamin zde mají opačný regulační vliv, a inhibice $5HT_{2A}$ receptorů tedy zmírňuje efekt samotné D_2 blokády.² Studie demonstrovaly významně nižší vliv quetiapinu na plazmatické koncentrace prolaktinu oproti typickým antipsychotikům a také risperidonu.^{7,8}

Potenciál ke zvyšování hmotnosti je asociován zejména s blokádu H_1 a $5HT_{2C}$ receptorů.² U quetiapinu je nižší než u klozapinu a olanzapinu, nicméně vyšší ve srovnání např. s aripiprazolem, ziprasidonem či amisulpridem.^{6,9,10} Sedativní vlastnosti quetiapinu přičítáme blokáde centrálních muskarinových M_1 , histaminových H_1 a α_1 adrenergických receptorů.²

BIOTRANSFORMACE

Quetiapin je extenzivně biotransformován v játrech, primárně cestou CYP3A4. V pochodech sulfoxidace, N- a O-dealkylace a v menší míře také 7-hydroxylace vznikají příslušné metabolity – quetiapin sulfoxid, N-desalkylquetiapin (norquetiapin), O-desalkylquetiapin a 7-hydroxyquetiapin. Celkem bylo identifikováno nejméně 20 metabolitů.⁵ Kvantitativně nejvýznamějším pochodem je vznik inaktivního quetiapin sulfoxidu, zatímco norquetiapin je nejdůležitějším aktivním metabolitem. K tvorbě aktivního 7-hydroxyquetiapinu kromě CYP3A4 přispívá minoritně CYP2D6.^{11,12} V rámci biotransformace dochází také k přímé glukuronidaci mateřské látky.^{13,14}

Farmakokinetika quetiapinu vykazuje významnou interindividuální variabilitu. Bakken et al.¹⁵ popisují až 15násobné rozdíly C/D (Concentration/Dose – plazmatická koncentrace adjustovaná na dávku) quetiapinu a 5násobné rozdíly C/D norquetiapinu (5.–95. percentil; tablety s okamžitým uvolňováním) v podmínkách rutinního TDM (Therapeutic Drug Monitoring – terapeutické monitorování léčiv).

Farmakokinetika quetiapinu není klinicky významně ovlivněna kouřením ani pohlavím. U pacientů starších 65–70 let byly pozorovány C/D o 50–67 % vyšší oproti mladším pacientům.^{15,16}

Byla popsána shodná AUC_{0-24h} (Area Under Curve – plocha pod křivkou plazmatických koncentrací) při podávání shodné denní dávky tablet s prodlouženým (300 mg XR jednou denně) a okamžitým (150mg IR 2krát denně) uvolňováním.¹⁷ Ve studii se zdravými dobrovolníky byla pozorována vyšší intenzita sedace při použití tablet s okamžitým uvolňováním, oproti tabletám s prodlouženým uvolňováním ve shodné dávce jednou denně, zejména prvních několik hodin po užití dávky.¹⁸

Kolem 73 % látky je vyloučeno močí a 20 % faeces (< 1 % látky v nezměněné podobě).¹³ U poruchy funkce jater může být nutná korekce dávkování.¹⁴ Quetiapin *in vitro* prakticky neovlivňoval metabolickou aktivitu CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4,¹³ a neočekává se tudíž vliv *in vivo*.

VLIV KOMEDIKACE NA PLAZMATICKÉ KONCENTRACE QUETIAPINU

Karbamazepin

V prospektivní farmakokinetické studii v populaci psychicky nemocných pacientů (n = 18) užívajících současně quetiapin (300 mg 2krát denně) a karbamazepin (200 mg 3krát denně) bylo popsáno snížení c_{max} a AUC quetiapinu o 80 %, resp. 87 %, ve srovnání s monoterapií u stejných pacientů (v ustáleném stavu, po 3 týdnech komedikace stejnými dávkami).¹⁹ Retrospektivní analýza dat z rutinního TDM (n = 39, kontroly = 1123) přinesla podobné závěry.¹⁶

Maximální efekt na plazmatické koncentrace quetiapinu lze očekávat zhruba během 2–4 týdnů po nasazení/

vysazení karbamazepinu.²⁰ Primárním mechanismem interakce je indukce metabolické aktivity CYP3A4 karbamazepinem. Důsledkem je snížená systémová dostupnost po p. o. podání (first-pass efekt) a dále rychlejší metabolický obrat quetiapinu. Vzhledem k popsanému několikanásobnému snížení plazmatických koncentrací quetiapinu (i přes běžně pozorovanou interindividuální variabilitu plazmatických koncentrací quetiapinu po podání stejných dávek) je interakce klinicky významná a bude pravděpodobně vyžadovat výrazné korekce v dávkování quetiapinu, dle klinického stavu a s pomocí TDM. Přestože není k dispozici přímá evidence, předpokládá se obdobný efekt také u fenobarbitalu, primidonu a rifampicinu.

Fenytoin

V prospektivní studii s psychicky nemocnými pacienty (n = 10) byla clearance quetiapinu při komedikaci s fenytoinem v ustáleném stavu (quetiapin 250 mg 3krát denně + fenytoin 100 mg 3krát denně) zvýšena více než 5krát ve srovnání s monoterapií u stejných pacientů. AUC_{0-8h} , c_{max} , a c_{min} byly sníženy na 19, 27, resp. 12 % původních hodnot. Pacienti užívali obě léčiva současně minimálně 10 dnů.²¹ Primárním mechanismem interakce je indukce metabolické aktivity CYP3A4 fenytoinem. Interakce je klinicky významná a bude pravděpodobně vyžadovat výrazné korekce v dávkování quetiapinu, dle klinického stavu a TDM.

Kyselina valproová

Při současné medikaci může nastat určité zvýšení plazmatických koncentrací quetiapinu, nicméně evidence je limitovaná a není přesvědčivá. Rozsáhlejší změny plazmatických koncentrací quetiapinu se spíše neočekávají. Analýza plazmatických koncentrací ve studii s 94 pacienty, z nichž 9 užívalo současně quetiapin s valproátem, popsala zvýšení C/D quetiapinu o 77 % v porovnání s kontrolami.²² Nicméně, dvě retrospektivní studie vycházející z rutinního TDM^{16,23} ani prospektivní farmakokinetická interakční studie²⁴ nenalezly statisticky významné ovlivnění farmakokinetiky quetiapinu valproátem.

Lamotrigin

Analýza dat z rutinního TDM z období 6/2001 až 12/2004, popsala pouze mírné snížení C/D quetiapinu (-17 %, p = 0,024) u pacientů současně užívajících lamotrigin (n = 147) oproti kontrolám (n = 1123).¹⁶ Významné rozdíly oproti monoterapii nenašla ani jiná studie analyzující data z TDM (n = 16, kontroly = 35).²³

Makrolidy

Studie²⁵ provedená u čínských nemocných trpících první epizodou schizofrenie (n = 19) studovala vliv komedikace erythromycinu na plazmatické koncentrace quetiapinu. U pacientů byla zahájena léčba quetiapinem a postupně (den 1–4) zvyšována dávka až na 200 mg 2krát denně. Takto léčba pokračovala do dne 7 a poté byly odebrány vzorky. V den 8 byl přidán erythromycin 500 mg 3krát

denně a v den 12 odebrány další vzorky. Bylo popsáno zvýšení c_{max} , AUC a $t_{1/2}$ quetiapinu o 68, 129, resp. 92 %, oproti monoterapii.

U klarithromycinu se předpokládá obdobný efekt, i když přímá evidence víceméně chybí. Jedna kazuistika²⁶ popisuje případ pacienta, který užíval udržovací dávku quetiapinu 300 mg ráno + 400 mg večer. Pro komunitní pneumonii byl nasazen klarithromycin. Po druhé 500mg dávce antibiotika, které bylo podáváno ve stejných intervalech a časech jako quetiapin, se během 4 hodin rozvinula výrazná porucha vědomí a dechová deprese vyžadující přesun na interní jednotku intenzivní péče. Dvě hodiny po poslední dávce quetiapinu byla naměřena plazmatická koncentrace 826,8 µg/L a potvrzena intoxikace. Následně, 6. den po vysazení quetiapinu klesla plazmatická koncentrace na dolní hranici terapeutického referenčního rozmezí a příznaky toxicity zcela vymizely.

Primárním mechanismem interakce je inhibice metabolické aktivity CYP3A4 erythromycinem/klarithromycinem. Maximální efekt na plazmatické koncentrace quetiapinu lze očekávat během několika málo dnů po nasazení/vysazení inhibitoru. Interakce se jeví jako klinicky významná a pravděpodobná. Dle klinického stavu a s pomocí TDM případně upravujeme dávku quetiapinu. Azithromycin (azalidové antibiotikum řazené k makrolidům) má pouze minimální vliv na metabolickou aktivitu CYP3A4.

Azolová antimykotika

V 8denní prospektivní jednodávkové crossover studii¹⁹ bylo zdravým dobrovolníkům (n = 12) nejprve podáno jednotlivě 25 mg quetiapinu a následně jednotlivě 25 mg, po 4 dnech komedikace s 200 mg ketokonazolu denně. AUC a c_{max} quetiapinu byly zvýšeny průměrně 6,2krát, resp. 3,4krát. Interakce je klinicky významná, pravděpodobná a může vyžadovat výrazné korekce v dávkování quetiapinu. Obdobný efekt lze předpokládat i v případě itraconazolu, vorikonazolu, a posakonazolu. Nástup a čas dosažení maxima efektu se může lišit, přičemž zejména u itraconazolu lze očekávat protrahovaný nástup a odeznění efektu. Primárním mechanismem interakce je inhibice metabolické aktivity CYP3A4 azolovými antimykotiky. Flukonazol má významný vliv na metabolickou aktivitu CYP3A4 až ve vyšších dávkách.

U jiných silných inhibitorů metabolické aktivity CYP3A4 – antiretrovirotik ze skupiny inhibitorů proteáz – se také předpokládá významný vliv na plazmatické koncentrace quetiapinu, i když přímá evidence v literatuře chybí.

Klozapin

Data z rutinního TDM z období 6/2001 až 12/2004 (n = 70, kontroly = 1123) nalezla zvýšení C/D quetiapinu při současné medikaci s klozapinem průměrně o 82 %. Vzhledem k tomu, že klozapin není inhibitorem metabolické aktivity CYP3A4, bylo toto zjištění pro autory překvapivé a usuzují, že zde mohla hrát roli lepší adherence k léčbě quetiapinem díky častějším kontrolám a těsnějšímu kontaktu se zdravotníky. Případný vliv klozapinu na farma-

kokinetiku quetiapinu a mechanismus tohoto působení by vyžadoval zkoumání za standardnějších podmínek.¹⁶ Další evidenci v literatuře jsme nenalezli.

Fluvoxamin

Analýza dat z výše uvedené studie popsala také zvýšení C/D quetiapinu o 159 % u pacientů užívajících současně quetiapin a fluvoxamin (n = 11, kontroly 1123). Předpokládaným mechanismem interakce je inhibice metabolické aktivity CYP3A4 fluvoxaminem.¹⁶

Fluoxetin

Ve studii provedené u nemocných trpících psychickými poruchami (schizofrenie, schizoafektivní porucha, bipolární afektivní porucha), kteří užívali současně quetiapin 300 mg 2krát denně a fluoxetin 60 mg denně po dobu 8 dnů (n = 13) došlo ke zvýšení AUC, c_{\max} a c_{\min} quetiapinu o 12, 26, resp. 8 % oproti monoterapii u stejných pacientů. Pouze zvýšení c_{\max} bylo statisticky významné a celkově změny nejsou považovány za klinicky významné.²⁷

GENETICKÝ POLYMORFISMUS CYTOCHROMU P450

CYP3A4, kterým je quetiapin dominantně metabolizován, není polymorfní; interindividuální rozdíly v plazmatických koncentracích jsou připisovány především exogenním faktorům. Vliv genetického polymorfismu CYP2D6 na farmakokinetiku quetiapinu se nejeví jako významný, vzhledem k pouze malému příspěvku enzymu k celkové biotransformaci.^{28, 29}

TERAPEUTICKÉ REFERENČNÍ ROZMEZÍ

Interdisciplinární expertní skupina pro TDM při *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) publikovala v roce 2011 „AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011“.³⁰ Guidelines zavádějí na základě konsenzu a dostupné evidence 4 stupně doporučení pro TDM celkem 128 neuropsychofarmakologických léčiv: Level 1 – Strongly recommended, Level 2 – Recommended, Level 3 – Useful a Level 4 – Potentially useful.

Guidelines uvádí pro quetiapin terapeutické referenční rozmezí 100–500 ng/mL a stupeň doporučení 2 (recommended). Z definice tohoto stupně v guidelines vyplývá, že uvedené plazmatické koncentrace, resp. terapeutické referenční rozmezí je odvozeno od plazmatických koncentrací pozorovaných při použití terapeuticky efektivních dávek a z dat o zaznamenaných „supraterapeutických“ plazmatických koncentracích, při kterých byly pozorovány známky intolerance a/nebo intoxikace. TDM je zde doporučeno pro titraci efektivní dávky léčiva a pro některé speciální situace a řešení případných problémů v souvislosti s lé-

čivem. TDM zvýší pravděpodobnost léčebné odpovědi u nonrespondérů, při „subterapeutických“ koncentracích je zde riziko špatné odpovědi, při „supraterapeutických“ koncentracích naopak riziko intolerance nebo intoxikace.

Zdrojem dat pro doporučené referenční rozmezí byly analýzy dat z rutinního TDM v naturalistických podmínkách,^{16,31,32} prospektivní studie zkoumající farmakokinetiku a/nebo účinnost, bezpečnost a toleranci léčiva,^{17,33,34} studie s pozitronovou emisní tomografií (PET) zkoumající okupanci $D_{2/3}$ receptorů v striatálních a extrastriatálních regionech mozku se současným měřením plazmatických koncentrací³⁵ a případová post-mortem toxikologická studie.³⁶

Další evidenci podporující terapeutické referenční rozmezí uvedené v guidelines poskytují studie s PET. V těchto studiích byla zkoumána okupance D_2 a $5HT_2$ receptorů v různých regionech mozku v různých časech po podání dávky, s popisem příslušných dosahovaných plazmatických koncentrací a dávkování léčiva a zkoumán jejich vzájemný vztah.^{37–42}

Nalezení vztahu mezi klinickou odpovědí a plazmatickými koncentracemi quetiapinu bylo jako jedním z primárních endpointů pouze několika studií, z nichž 2^{31, 33} jsou zahrnuty v guidelines, přičemž autoři korelaci ani cut-off hodnotu pro odlišení respondérů a nonrespondérů nenalezli. Dragicevic et al.^{43,44} uvádějí c_{trough} (plazmatické koncentrace ve svém minimu, tzn. před podáním dávky) > 77 ng/mL, spojené se signifikantně lepší klinickou odpovědí (n = 59). Stejná studijní skupina později popsala slabou, statisticky významnou korelaci mezi lepší klinickou odpovědí a c_{trough} 50–100 ng/mL (n = 75).⁴⁵ Mauri et al.⁴⁶ ve své 2týdenní naturalistické studii (n = 41) popsali signifikantní korelaci mezi C/D a zlepšením v PANSS skóre (v závislosti na diagnóze), nicméně cut-off hodnotu neuvádějí a nebyl pozorován signifikantní rozdíl mezi plazmatickými koncentracemi u respondérů a nonrespondérů.

Guidelines ke quetiapinu (kromě terapeutického referenčního rozmezí) uvádějí další, pro klinickou praxi užitečná data, např. **metabolický poměr norquetiapin/quetiapin** (nQ/Q). Poměr metabolit / mateřská látka je považován za ukazatel *in vivo* metabolické aktivity enzymu podílejícího se dominantně na biotransformaci látky na daný metabolit.³⁰ Protože vznik norquetiapinu je zprostředkován CYP3A4, může být považován za ukazatel metabolické aktivity CYP3A4.⁴⁷ Poměr nQ/Q je užitečným vodítkem při TDM v klinické praxi, kdy jeho neobvyklá hodnota může signalizovat vliv farmakokinetické lékové interakce či problémy s adherencí k léčbě.

Guidelines uvádějí hodnotu nQ/Q = 1,95 ± 1,85 (průměr ± SD), nebo také 0,1–3,8. Jak vyplývá z číselného vyjádření, toto rozmezí by mělo zahrnovat cca 68 % hodnot poměrů při běžném dávkování. Hodnota vychází ze studie s 25 pacienty.³⁴ Ke srovnatelným hodnotám dospěly i práce s vyšším počtem subjektů: n = 105⁴⁷ a n = 601¹⁵, přičemž poslední jmenovaná také popsala vyšší nQ/Q u pacientů s dávkou ≥ 600 mg/den ve srovnání s pacienty s dávkou ≤ 300 mg/den.

Dalším užitečným parametrem je **dose-related reference range**, tedy rozmezí c_{trough} , které lze očekávat při dané denní dávce (pro quetiapin: $C/D_{\text{low}} - C/D_{\text{high}} = 0,13 - 0,21$ ng/mL/mg; průměr ± SD). Toto vypočtené rozmezí

by mělo zahrnovat cca 68 % hodnot poměrů při běžném dávkování u „normálního“ pacienta, definovaného zde věkem 18–65 let, bez relevantních komorbidit, komedikace či abnormalit biotransformačních enzymů.³⁰ Ostad Haji et al.⁴⁷ vypočetli ve své studii, vycházející z rutinního TDM, $C/D_{low} - C/D_{high} = 0,10-0,58$ ng/mL/mg. Důvodem širšího rozmezí hodnot oproti guidelines může být dle autorů 10krát větší soubor pacientů ($n = 105$) oproti datům z guidelines, díky čemuž lze rozmezí považovat za realističtější. Autoři vypočetli stejným způsobem také rozmezí pro nQ ($C/D_{low} - C/D_{high} = 0,17-0,59$ ng/mL/mg). Rozmezí jsou opět využitelná v praxi v různých situacích (problémy s adherencí, suboptimální tolerance, suspektní farmakokinetická léková interakce, špatná odpověď na léčbu při běžném dávkování atd.). Vybrané charakteristiky quetiapinu jsou uvedeny v tab. 1.

Tab. 1. Vybrané charakteristiky quetiapinu (dle^{13,30,48,49})

Vazba na plazmatické proteiny (%)	83
$T_{1/2}$ (h)	5–8 (quetiapin), 9–12 (norquetiapin)
T_{max} (h)	1,5 (IR) ~ 7 (XR)
T_{ss} (dny)	2–3
V_d (L/kg)	6–14
Exkrece	močí – 73 %, faeces – 20 %, (< 1 % nezměněno)
Biologická dostupnost (%)	~ 70
Hlavní cesty biotransformace	CYP3A4, CYP2D6
Aktivní metabolit(y)	norquetiapin (N-desalkyl-quetiapin), 7-OH quetiapin
Terapeutické referenční rozmezí (mateřská látka)	100–500 ng/mL [#]
Laboratory alert level ^{##}	1000 ng/mL
Poměr nQ/Q	0,1–3,8 (průměr ± SD)
$C/D_{low} - C/D_{high}$ (ng/mL/mg)	0,13–0,21 (průměr ± SD)
Doporučení pro TDM	2 (recommended)

Pozn.:

t_{ss} – čas potřebný k dosažení ustálených plazmatických koncentrací

IR – tablety s okamžitým uvolňováním, XR – tablety s prodlouženým uvolňováním

[#] pokud pacient užívá quetiapin s řízeným uvolňováním večer a vzorek je odebrán ráno, plazmatické koncentrace jsou zhruba dvojnásobkem C_{trough}

^{##} „kritická“ hodnota, při které by měla laboratoř ihned informovat žádajícího lékaře

ZÁVĚR

Použití TDM pro individualizaci léčby quetiapinem se jeví jako prospěšné. Z literatury známe rozmezí plazmatických koncentrací, která jsou dosahována při běžně používaných, efektivních dávkách léčiva, přičemž další evidenci pro uváděné referenční rozmezí poskytují data ze studií okupance receptorů pomocí PET. Pokud je TDM prováděno uvážlivě a pečlivě interpretováno v kontextu s příslušnými klinickými údaji (nejlépe ve spolupráci zkušeného klinického farmaceuta/farmakologa s žádajícím lékařem), může být cenným nástrojem k optimalizaci léčby quetiapinem. Stanovení plazmatických koncentrací mateřské látky a metabolitu a porovnání dat s referenčními nQ/Q a $C/D_{low} - C/D_{high}$ může být vodítkem při podezření na nonadherenci, farmakokinetickou lékovou interakci či intoxikaci, při výskytu neobvyklé/nedostatečné odpovědi, při suboptimální toleranci nebo při převodu na jinou lékovou formu léčiva. Je možné zvýšit pravděpodobnost dosažení dobré léčebné odpovědi u nonrespondérů s nízkými plazmatickými koncentracemi. TDM umožňuje pracovat s faktory, jako je věk, nasazování/vysazování/změna dávky induktoru/inhibitoru metabolické aktivity zejména CYP3A4 či porucha hepatálních a renálních funkcí.

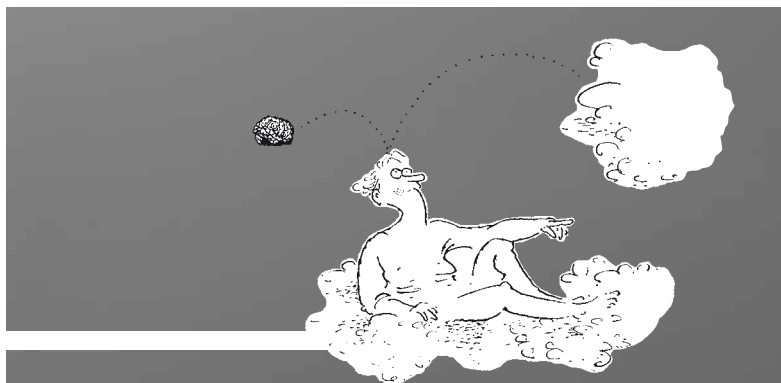
Terapeutická referenční rozmezí v guidelines je nutné vnímat do jisté míry jako orientační. Jde o konsenzus podložený daty z různých studií s různým designem, počtem a typem subjektů, a nemusí být tudíž aplikovatelný na všechny pacienty. Je proto účelné stanovit individuální „efektivní plazmatické koncentrace“ pro další průběh léčby. Pečlivé vedení dokumentace o TDM včetně příslušných klinických dat a dobrá spolupráce mezi klinikou a laboratoří dává prostor pro vytvoření databáze pro výzkumné a publikační účely.

LITERATURA

1. <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0114985> (SPC Seroquel PROLONG). (přístup 21. 12. 2013)
2. Stahl S. Antipsychotic agents. In: Stahl S, ed. Stahl's Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications. 4 ed. New York: Cambridge University Press; 2013: 129–236.
3. Altamura AC, Moliterno D, Paletta S et al. Effect of Quetiapine and Norquetiapine on Anxiety and Depression in Major Psychoses Using a Pharmacokinetic Approach A Prospective Observational Study. Clin Drug Invest 2012; 32 (3): 213–219.
4. Lopez-Munoz F, Alamo C. Active Metabolites as Antidepressant Drugs: The Role of Norquetiapine in the Mechanism of Action of Quetiapine in the Treatment of Mood Disorders. Frontiers in psychiatry 2013; 4: 102.
5. Jensen NH, Rodriguiz RM, Caron MG et al. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT1A agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. Neuropsychopharmacology 2008; 33 (10): 2303–2312.
6. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry. 11 ed: John Wiley & Sons; 2012.
7. Westheide J, Cvetanovska G, Albrecht C et al. Prolactin, subjective well-being and sexual dysfunction: an open label observational study comparing quetiapine with risperidone. The journal of

- sexual medicine 2008; 5 (12): 2816–2826.
8. Hanssens L, L'Italien G, Loze JY et al. The effect of antipsychotic medication on sexual function and serum prolactin levels in community-treated schizophrenic patients: results from the Schizophrenia Trial of Aripiprazole (STAR) study (NCT00237913). *BMC psychiatry* 2008; 8: 95.
 9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England journal of medicine* 2005; 353 (12): 1209–1223.
 10. Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S et al. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research* 2010; 123 (2–3): 225–233.
 11. Bakken GV, Rudberg I, Christensen H et al. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug metabolism and disposition* 2009; 37 (2): 254–258.
 12. Fisher DS, Handley SA, Flanagan RJ, Taylor DM. Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Therapeutic drug monitoring* 2012; 34 (4): 415–421.
 13. deVane CL, Nemeroff CB. Clinical Pharmacokinetics of Quetiapine: An Atypical Antipsychotic. *Clinical pharmacokinetics* 2001; 40 (7): 509–522.
 14. Sheehan JJ, Sliwa JK, Amatniek JC, Grinspan A, Canuso CM. Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab* 2010; 11 (6): 516–525.
 15. Bakken GV, Rudberg I, Molden E, Refsum H, Hermann M. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Therapeutic drug monitoring* 2011; 33 (2): 222–226.
 16. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *The Journal of clinical psychiatry* 2007; 68 (10): 1540–1545.
 17. Figueroa C, Brecher M, Hamer-Mansson JE, Winter H. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009; 33 (2): 199–204.
 18. Datto C, Berggren L, Patel JB, Eriksson H. Self-reported sedation profile of immediate-release quetiapine fumarate compared with extended-release quetiapine fumarate during dose initiation: a randomized, double-blind, crossover study in healthy adult subjects. *Clinical therapeutics* 2009; 31 (3): 492–502.
 19. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *British journal of clinical pharmacology* 2006; 61 (1): 58–69.
 20. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2012; 8 (3): 311–334.
 21. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *Journal of clinical psychopharmacology* 2001; 21 (1): 89–93.
 22. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *International clinical psychopharmacology* 2006; 21 (2): 81–85.
 23. Santoro V, D'Arrigo C, Migliardi G et al. Therapeutic Drug Monitoring of Quetiapine: Effect of Coadministration with Antiepileptic Drugs in Patients with Psychiatric Disorders. *The Open Clinical Chemistry Journal* 2008; 1: 17–21.
 24. Winter HR, DeVane CL, Figueroa C et al. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Human psychopharmacology* 2007; 22 (7): 469–476.
 25. Li KY, Li X, Cheng ZN et al. Effect of erythromycin on metabolism of quetiapine in Chinese suffering from schizophrenia. *European journal of clinical pharmacology* 2005; 60 (11): 791–795.
 26. Schulz-Du Bois C, Schulz-Du Bois AC, Aldenhoff JB et al. Major increase of quetiapine steady-state plasma concentration following co-administration of clarithromycin: Confirmation of the pharmacokinetic interaction potential of quetiapine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (6): 258–259.
 27. Potkin SG, Thyrum PT, Alva G et al. Effect of fluoxetine and imipramine on the pharmacokinetics and tolerability of the antipsychotic quetiapine. *Journal of clinical psychopharmacology* 2002; 22 (2): 174–182.
 28. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacological reviews* 2006; 58 (3): 521–590.
 29. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinetics* 2009; 48 (12): 761–804.
 30. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (6): 195–235.
 31. Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40 (2): 72–76.
 32. Hasselstrom J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Therapeutic drug monitoring* 2004; 26 (5): 486–491.
 33. Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA, Miller BG, Link CG. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. *Seroquel Study Group. Archives of general psychiatry* 1997; 54 (6): 549–557.
 34. Winter HR, Earley WR, Hamer-Mansson 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. *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2008; 18 (1): 81–98.
 35. Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M et al. Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2010; 13 (7): 951–960.
 36. Parker DR, McIntyre IM. Case studies of postmortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *Journal of analytical toxicology* 2005; 29 (5): 407–412.
 37. Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B et al. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5-HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 1998; 135 (2): 119–126.
 38. Gefvert O, Lundberg T, Wieselgren IM et al. D(2) and 5HT(2A) receptor occupancy of different doses of quetiapine in schizophrenia: a PET study. *European neuropsychopharmacology* 2001; 11 (2): 105–110.
 39. Mamo DC, Uchida H, Vitcu I et al. Quetiapine extended-release versus immediate-release formulation: a positron emission tomography study. *The Journal of clinical psychiatry* 2008; 69 (1): 81–86.

40. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Archives of general psychiatry* 2000; 57 (6): 553–559.
41. Nord M, Nyberg S, Brogren J et al. Comparison of D(2) dopamine receptor occupancy after oral administration of quetiapine fumarate immediate-release and extended-release formulations in healthy subjects. *The international journal of neuropsychopharmacology* 2011; 14 (10): 1357–1366.
42. Grunder G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I. Therapeutic Plasma Concentrations of Antidepressants and Antipsychotics: Lessons from PET Imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44 (6): 236–248.
43. Dragicevic A, Muller MJ, Sachse J, Hartter S, Hiemke C. Therapeutic drug monitoring (TDM) of quetiapine. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (5): 221.
44. Dragicevic A, Sachse J, Härtter S, Hiemke C, Müller MJ. Serum Concentrations of Quetiapine and Clinical Effects. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38 (01): 23.
45. Dragicevic A, Trotzauer D, Hiemke C, Muller MJ. Gender and age effects on quetiapine serum concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorders. *Pharmacopsychiatry*; 2005; 38 (5): 237–238.
46. Mauri MC, Volonteri LS, Fiorentini A, Pirola R, Bareggi SR. Two weeks' quetiapine treatment for schizophrenia, drug-induced psychosis and borderline personality disorder: a naturalistic study with drug plasma levels. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2007; 8 (14): 2207–2213.
47. Ostad Haji E, Wagner S, Fric M et al. Quetiapine and Norquetiapine Serum Concentrations and Clinical Effects in Depressed Patients Under Augmentation Therapy With Quetiapine. *Therapeutic drug monitoring* 2013; 35 (4): 539–545.
48. Lexi-Drugs. Lexi-Comp, verze 2.5.3: Lexi-Comp, Inc.; 2013.
49. Patteet L, Morrens M, Maudens KE et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Therapeutic drug monitoring* 2012; 34 (6): 629–651.



FRANTIŠEK KOUKOLÍK

MOZEK A JEHO DUŠE

Čtvrté, přepracované
a rozšířené vydání

Ilustrace Vladimír Renčín

Již čtvrté vydání čtenářsky úspěšné knihy z pera oblíbeného vědeckého esejisty a významného neuropatologa MUDr. Františka Koukolíka pojednává o vztahu mozku a chování, který je jedním z klíčových směrů jak základního, tak užitého výzkumu.

Od prvního vydání knížky uplynulo téměř dvacet let. Od vydání druhého, rozšířeného, sedmáct. Vědy o mozku se v jejich průběhu rozvíjely znamenitě a nevidaně, a to ve všech úrovních, které zkoumají. O lidském mozku se právem říká, že je nejsložitějším systémem ve známém vesmíru. Studenti medicíny se jím zabývají v řadě oborů pět roků. Často je považují za velmi náročné a někdy málo srozumitelné. Autor se proto snažil, aby knížka byla srozumitelná lidem, kteří nejsou profesionálové, a aby motivovanému čtenáři poskytla představu, jak a z čeho je mozek postavený i jak funguje ve zdraví a při některých onemocněních.

Publikace se tedy zabývá smyslovým vnímáním a poznáváním, pamětí, řečí a jazykem, vědomím a orientovanou pozorností, emotivitou, řídicími funkcemi i vědomím ve smyslu sebeuvědomování, včetně jejich poruch. Součástí jsou i kapitoly o tak častých a těžkých onemocněních, jako jsou Alzheimerova nemoc, schizofrenie a deprese.

www.galen.cz

350 Kč, Galén, čtvrté vydání, 455 stran, barevně,
145 × 190 mm, vázané