

# TERAPEUTICKÉ MONITOROVÁNÍ PLAZMATICKÝCH KONCENTRACÍ OLANZAPINU A KLOZAPINU

souborný článek

Michaela Mayerová<sup>1,2</sup>  
Miroslav Turjap<sup>2,3,4</sup>  
Libor Ustohal<sup>1,2</sup>  
Jan Pivnička<sup>5</sup>  
Eva Češková<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatrická klinika LF MU a FN  
Brno

<sup>2</sup>CEITEC, Středoevropský  
technologický institut, MU Brno

<sup>3</sup>Oddělení klinické farmacie, FN  
Ostrava

<sup>4</sup>Farmakologický ústav, LF MU Brno

<sup>5</sup>Ústav soudního lékařství, LF MU  
a FN u svaté Anny, Brno

## **Kontaktní adresa:**

MUDr. Michaela Mayerová  
Psychiatrická klinika FN Brno  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
e-mail: michaela.vrz@seznam.cz

## **SOUHRN**

Mayerová M, Turjap M, Ustohal L, Pivnička J, Češková E. Terapeutické monitorování plazmatických koncentrací olanzapinu a klozapinu

Článek shrnuje dosavadní zásadní literaturu a doporučení týkající se monitorování plazmatických koncentrací (therapeutic drug monitoring = TDM) antipsychotik, se zaměřením na olanzapin a klozapin. Vysvětluje pojem TDM, referenční rozmezí, shrnuje indikace k provádění TDM. Zabývá se faktory, které mohou plazmatické koncentrace (PC = plasmatic concentration) ovlivnit, a naopak faktory, které mohou být PC ovlivněny. Uvádí, kde a jak se dá v České republice TDM provádět.

**Klíčová slova:** klozapin, olanzapin, terapeutické monitorování plazmatických koncentrací.

## **SUMMARY**

Mayerová M, Turjap M, Ustohal L, Pivnička J, Češková E. Therapeutic drug monitoring of olanzapine and clozapine

The article summarizes existing basic literature and recommendations concerning therapeutic drug monitoring (TDM) of antipsychotics. It is focused on olanzapine and clozapine. Moreover, the terms “therapeutic drug monitoring” and “therapeutic reference range” are explained and indications for TDM are summarized. The factors that can influence plasma levels and that can be influenced by plasma levels are also mentioned. The article reports, where and how TDM can be done in the Czech Republic.

**Key words:** clozapine, olanzapine, therapeutic drug monitoring.

## ÚVOD

Zatímco monitorování plazmatických koncentrací (neboli ne zcela správně taky „hladin“, v článku bude uváděna zkratka PC – „plazmatic concentration“) stabilizátorů nálady má v psychiatrii relativně dlouhou historii a je rutinně využívané, TDM antipsychotik (ale i antidepresiv a jiných psychofarmak) je dostupné relativně nově a zatím není využíváno zcela rutinně. V posledních letech se ale v České republice provádění TDM rozšířilo a přibývá laboratoří, kde lze PC nechat stanovit.

Pokud vezmeme v úvahu fakt, že v posledních letech stagnuje vývoj nových antipsychotik a na trhu se téměř neobjevují nové preparáty, musíme optimalizovat léčbu, kterou máme k dispozici. Právě TDM antipsychotik se ukazuje být jedním z nástrojů pro optimalizaci.

V posledních několika letech lze TDM provádět běžně i v České republice. Aktuálně v ČR stanovení PC psychofarmak provádějí 4 pracoviště – Praha, Brno, Ostrava, Hradec Králové.

## POJEM TDM, ZÁKLADNÍ INFORMACE

TDM je kvantifikace sérové nebo plazmatické koncentrace léku, provádí se za účelem optimalizace dávky. Při stejné dávce léčiva se může v rámci interindividuální variability lišit steady state koncentrace v těle až 20krát. Je to dáno důsledkem rozdílnosti absorpce, distribuce, metabolizace a exkrece díky přidruženým onemocněním, věku, přidatné medikaci nebo genetickým odchylkám.<sup>1</sup>

Díky studiím s využitím PET bylo zjištěno, že okupance D<sub>2</sub> receptorů lépe koreluje s PC než s dávkami antipsychotik.<sup>1</sup>

Kolektiv cca 20 autorů v čele s profesorem Hiemkem zanalyzoval více než 1000 článků na téma TDM v psychiatrii a v roce 2011 vydal inovovaná doporučení ohledně TDM – „AGNP Consensus Guidelines for TDM in Psychiatry“.<sup>1</sup> Starší verze byla k dispozici od roku 2004.<sup>2</sup> Zde jsou mimo jiné k dispozici terapeutická rozmezí pro širokou škálu psychofarmak.

## REFERENČNÍ TERAPEUTICKÉ ROZMEZÍ, „TOXICKÉ PLAZMATICKÉ KONCENTRACE“

Referenční terapeutické rozmezí (terapeutické okénko), pro něž bývá užíván ne zcela správný název „optimální hladina“, je dáno spodní a horní hodnotou, u antipsychotik obvykle udávané v ng/ml, respektive v mg/l. Pod spodní hodnotou už účinnost léku není rozeznatelná od placeba. Nad horní hodnotou se už neobjevuje další účinnost a zhoršuje se tolerabilita léku. Asi dvojnásobkem horní hranice je tzv. „toxická hodnota“ (alert level), kdy nastává velké riziko intoxikace.

Referenční terapeutické rozmezí (a zejména pak jeho horní hodnota) je orientační, nelze ho stoprocentně apli-

kovat na všechny pacienty. V úvahu kromě PC léku musíme vždy brát klinický stav pacienta.

Referenční terapeutická rozmezí antipsychotik jsou stanovena pro pacienty ve věku 18–65 let. Pro děti a seniory tato rozmezí stanovena nejsou. (Děti a seniory v tomto článku – viz níže.) U antipsychotik jsou určena jen pro pacienty s psychotickými poruchami. Není jasné, zda je lze uplatnit např. na pacienty s afektivními poruchami, nebo například pacienty s Parkinsonovou nemocí, což jsou skupiny pacientů, které relativně často antipsychotiky léčíme.<sup>1</sup>

## INDIKACE TDM ANTIPSYCHOTIK

Pokud se podíváme na nejnovější světové nebo české doporučené postupy, TDM se v nich začíná objevovat. Například v guidelineech NICE 2014 (Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management Issued: NICE clinical guideline 178) se doporučuje u schizofrenních pacientů rezistentních na klozapin provést TDM, ještě než přidáme jiné antipsychotikum do kombinace.<sup>3</sup> V českých Doporučených postupech psychiatrické péče IV. z roku 2014 se píše: „S výhodou se jeví monitorování plazmatické koncentrace klozapinu.“<sup>4</sup>

V již zmiňovaných guidelineech od AGNP<sup>1</sup> jsou doporučení k TDM medikace v psychiatrii obecně, můžeme je tedy aplikovat i na antipsychotika:

- Optimalizace dávky při počátku léčby nebo po změně dávky
- U léků, u nichž je TDM povinné z bezpečnostních důvodů (lithium)
- Suspektní nonadherence, nonkompliance
- Nedostatek efektu při běžných doporučených dávkách
- Nežádoucí účinky a efekt při nízké dávce
- Kombinace s léky s potenciálem lékové interakce
- TDM ve farmakovigilančních programech
- Prevence relapsu při udržovací terapii
- Relaps navzdory adekvátní léčbě
- Pacienti s genetickými odchylkami
- Těhotné nebo kojící ženy
- Děti a adolescenti
- Senioři nad 65 let
- Pacienti s intelektovými odchylkami
- Pacienti s farmakogeneticky relevantními komorbidity – např. jaterní, ledvinné nebo srdeční onemocnění
- Forezní pacienti
- Problémy při převodu z originálu na generikum nebo naopak

Jak vidíme, dle AGNP jsou indikace k TDM velmi široké. Lze říci, že v praxi se takto často (zatím) neprovádějí.

Hiemke kromě terapeutických rozmezí široké škály psychofarmak uvádí i jejich úroveň doporučení. Očíslované jsou 1–4. 1 = silně doporučeno; 2 = doporučeno; 3 = užitečné; 4 = potenciálně užitečné. U olanzapinu a klozapinu uvádí úroveň 1. Další antipsychotika, u kterých TDM silně doporučuje, jsou: amisulprid, haloperidol, perazin, perfenazin a thioridazin. Např. risperidon má úroveň doporučení 2, stejně jako paliperidon, aripiprazol nebo quetiapin.

Tab. 1. Příklady referenčních rozmezí PC, toxických PC, eliminačních poločasů a úrovně doporučení dle Hiemkeho – olanzapin a klozapin.<sup>1</sup>

Antipsychotikum	Referenční rozmezí PC	Toxická PC	Eliminační poločas	Úroveň doporučení
Olanzapin	20–80 ng/ml	150 ng/ml	30–60 hodin	1 – silně doporučeno
Klozapin	350–600 ng/ml	1000 ng/ml	12–16 hodin	1 – silně doporučeno

V tématu rutinního provádění TDM olanzapinu s Hiemkem někteří jiní autoři ne zcela souhlasí. Například kanadská farmakoložka Schwengerová ve svém přehledovém článku dochází k závěru, že rutinní monitorování olanzapinu není potřeba. Doporučuje ho pouze u vybraných skupin pacientů. A to u těch, kteří mají inhibiční nebo indukční komedikaci, začínají nebo přestávají kouřit, také u pacientů s podezřením na nonkomplianci. Dle autorky proti rutinnímu monitorování svědčí fakt, že není dostatek studií dokazujících korelaci PC a efektu (tyto studie viz níže), případně PC a toxicity, a měli bychom se řídit spíše klinickým stavem pacienta.<sup>5</sup>

## ČÍM MOHOU BÝT PLAZMATICKÉ KONCENTRACE OVLIVNĚNY?

### 1. Dávka

PC antipsychotik jsou ovlivněny podávanou dávkou antipsychotika. Míra korelace PC a dávek vychází v různých studiích různě, ale ve většině studií dávky a PC olanzapinu nebo klozapinu s PC alespoň částečně korelují.<sup>6–13</sup>

V metaregresi z 15 olanzapinových studií na olanzapinu vyšel lineární vztah mezi PC a dávkou.<sup>14</sup>

Podle Lana každý 1 mg klozapinu může zvýšit PC klozapinu o 0,31 % a jeho metabolitu norklozapinu o 0,27 %.<sup>15</sup>

### 2. Pohlaví

V mnoha studiích vycházejí signifikantní rozdíly v PC klozapinu i olanzapinu mezi ženami a muži. Ženy mívají vyšší PC při stejné dávce (zohledněna je samozřejmě hmotnost pacientek/pacientů).<sup>6,7,16–23</sup>

Podle Lana měly ženy vyšší PC klozapinu o 34,9 % a vyšší PC norklozapinu o 36,3 %.<sup>15</sup>

Ve studii Citroma měly ženy numericky vyšší PC olanzapinu, ale ne signifikantně.<sup>24</sup>

Rozdíly mezi pohlavími se vysvětlují např. nižší aktivitou CYP 1A2 u žen.<sup>25</sup>

### 3. Věk

Vliv věku na PC klozapinu a olanzapinu by měl být malý, respektive minimální. Vliv věku na PC vychází z předpokladu, že s věkem se snižuje aktivita CYP1A2,<sup>26</sup> ale v jiných studiích toto potvrzeno nebylo.<sup>27</sup> Čili s věkem by měly/mohly PC klozapinu a olanzapinu mírně stoupat, což se v některých studiích potvrzuje,<sup>12</sup> v jiných ne.<sup>19</sup> Ve studii Yi-Ianga na 193 pacientech nevyšly signifikantní změny v PC klozapinu a norklozapinu mezi mladšími (pod 40 let věku) a staršími (nad 40 let věku) pacienty.<sup>17</sup> Rostami-Hogjegan ve studii, kde bylo zařazeno 3782 am-

bulantních pacientů, konstatoval rozdíl v PC klozapinu  $\pm 4\%$  na každých 5 let, přičemž reference je 40 let.<sup>18</sup>

Bowskill publikoval data z „TDM service“ ve Velké Británii z let 1996–2010 na 778 pacientech nad 65 let věku na klozapinu, od nichž bylo získáno 1930 vzorků krve. Muži byli medikováni průměrně 323 mg klozapinu denně, ženy 264 mg klozapinu denně. 32 % pacientů mělo PC pod referenčním rozmezím, 37 % nad ním. Podskupině 196 pacientů byly monitorovány PC i předtím, než dosáhli 65 let, a samozřejmě i poté. Tito pacienti měli signifikantně vyšší PC po 65. roce ve srovnání s PC před 65. rokem, navzdory tomu, že po 65. roce užívali signifikantně nižší dávky klozapinu. Doporučení z této studie je tedy pravidelně provádět TDM u seniorů.<sup>28</sup>

Ve studii Lana každý rok věku zvýšil PC klozapinu o 1,1 % a norklozapinu o 1 %.<sup>15</sup> Ve studii Gex-Fabryové se PC olanzapinu u pacientů nad 60 let zvýšila o 27 %.<sup>6</sup> Ve studii Weisse vzrostl poměr PC a dávky olanzapinu o 9,4 % na každou dekádu života.<sup>23</sup>

### Děti a adolescenti

Podle Hiemkeho je dětský věk jedna z indikací k TDM antipsychotik.<sup>1</sup> V praxi ale standardně prováděno není. Je třeba určit referenční rozmezí antipsychotik u dětí. Obecně se má za to, že u dětí nemohou být plně uplatněna doporučení pro dospělé, kvůli farmakokinetickým i farmakodynamickým odlišnostem.<sup>29,30</sup> Z popudu Německé asociace dětské psychiatrie a psychoterapie (German Society of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy) vznikla v roce 2007 německo-rakousko-švýcarská síť „Competence Network on Therapeutic Drug Monitoring in Child and Adolescent Psychiatry“. Cílem této sítě je mimo jiné sbírat a vyhodnocovat multicentrická data ohledně TDM u dětí. Podle jejich internetových stránek (<http://www.tdm-kjp.com/>) na sběru dat participuje 26 dětských psychiatrických zařízení z Rakouska, Švýcarska a Německa.

Bachmann na 85 hospitalizovaných adolescentních pacientech léčených olanzapinem (a 577 vzorcích krve) zjistil, že v PC vykazují velkou intraindividuální variabilitu. Na dávku vztažené plazmatické koncentrace olanzapinu se měnily 1,04–10,7 krát (celkově o 47 %). Vliv na PC měly dávky, počet komedikací, BMI a věk.<sup>31</sup>

Patel zpracoval data z „TDM service“ z let 1999–2009. Zařazeno bylo 3207 pacientů (a 5856 vzorků krve) na olanzapinu. Pacienti ve věku 17 let nebo nižším měli vyšší PC olanzapinu než dospělí pacienti, kteří užívali stejné denní dávky.<sup>32</sup>

Couchman publikoval data z relativně velkého souboru pacientů (N = 454, 1408 vzorků krve) pod 18 let, kteří byli léčení klozapinem. Data získal z „TDM service“ ve Velké Británii z let 1994–2010. Medián věku těchto pacientů byl 17 let u hochů a 16 let u dívek, čili spíše než dětí se data

týkala adolescentů. PC pod referenčním rozmezím mělo 36 % vzorků, nad rozmezím 31 % vzorků. PC zhruba odpovídaly dávkám, ale byla mezi nimi velká variabilita. Neukázal se signifikantní rozdíl v PC mezi pohlavími. Když se vybrala skupina 16–17letých pacientů, byly signifikantní rozdíly v PC mezi pohlavími a mezi kuřáky a nekuřáky.<sup>33</sup>

#### 4. Tělesná hmotnost

Ohledně vlivu hmotnosti, respektive BMI, jsou výsledky nekonzistentní. Například ve studiích Citroma u olanzapinových pacientů (N = 380 a 634 vzorků), Lana u klozapinových (N = 162) nebo Palega u klozapinových (N = 50) hmotnost neměla vliv na PC těchto antipsychotik.<sup>15,24,34</sup> Naopak ve studii Rostami-Hogjegana u klozapinových ambulantních pacientů (N = 3782) byl rozdíl v PC klozapinu ± 5 % na každých 10 kg tělesné hmotnosti, přičemž reference byla 80 kg.<sup>18</sup>

#### 5. Komedikace – lékové interakce

Olanzapin je metabolizován zejména cestou CYP450 1A2, klozapin CYP450 1A2 a 3A4, částečně i 2C19. Induktory těchto enzymů plazmatické koncentrace léčiv snižují, inhibitory zvyšují.

##### Inhibitory enzymů

Slabými inhibitory 1A2 jsou například kofein a ciprofloxacín.<sup>35</sup> Kofein zvyšuje PC klozapinu asi o 20 %.<sup>36,37</sup> Ciprofloxacín zvyšuje PC klozapinu asi o 30 %.<sup>38</sup> Silným inhibitor 1A2 je antidepressivum ze skupiny SSRI fluvoxamin. Fluvoxamin může zvyšovat PC klozapinu i 5–10krát.<sup>39,40</sup> Dle studie Bergemanna pacienti na olanzapinu s komedikací fluvoxaminu měli vyšší PC.<sup>9</sup> Dle Gaertnera fluvoxamin velmi ovlivňuje PC klozapinu, a to v závislosti na své dávce. Pacienti, kteří komedikovali fluvoxamin, měli o 82 % vyšší PC než pacienti na monoterapii klozapinem.<sup>12</sup>

Slabým inhibitor 3A4 je grapefruitová šťáva.

Valproát jako slabý inhibitor 3A4 a 2C19 by měl PC olanzapinu a klozapinu lehce zvyšovat, což se u klozapinu prokázalo ve studii Rajkumara.<sup>13</sup>

##### Induktory enzymů

Karbamazepin je induktor CYP450 obecně. Ve studii Gex-Fabryové léky indukující CYP450, zejména karbamazepin, snižovaly PC olanzapinu o 40 %.<sup>6</sup> Ve studii Skogha pacienti medikovaní karbamazepinem měli v mediánu o 71 % nižší poměr PC a dávky olanzapinu než pacienti na monoterapii olanzapinem.<sup>22</sup> Ve studii Olesena karbamazepin snižoval o 36 % poměr PC a dávky olanzapinu oproti monoterapii olanzapinem.<sup>8</sup>

Inhibitory protonové pumpy omeprazol nebo lansoprazol jsou slabé induktory 1A2, omeprazol spíše ve vyšších dávkách (120 mg/den) než v běžných terapeutických.<sup>41</sup> Nižší dávky přinášejí spíše rozporuplné změny. Omeprazol je totiž inhibitor CYP450 2C19, který se částečně podílí na metabolizaci klozapinu. Čili nelze obecně říci, zda omeprazol bude u pacienta PC klozapinu snižovat nebo zvyšovat.

#### Kouření cigaret

Interakce cigaret a klozapinu či olanzapinu je velmi významná a v praxi častá. Polycyklické aromatické uhlovodíky v nikotinových cigaretách (nikoliv nikotin samotný) indukují CYP450 1A2.<sup>42</sup> Z toho plyne, že kuřáci potřebují k udržení optimální PC vyšší dávky klozapinu a olanzapinu než nekuřáci. Respektive pokud bude stejnou dávkou užívat kuřák a nekuřák, kuřák bude mít oproti nekuřákovi nižší PC. Studií, které se zabývaly vlivem kouření na PC klozapinu a olanzapinu, je relativně dost. Ty zásadní a metodologicky nejlepší shrnul Tsuda v metaanalýze. Do ní zařadil sedm studií týkajících se vlivu kouření na olanzapin, které zahrnovaly celkem 1094 pacientů (652 kuřáků a 442 nekuřáků). Dále pak čtyři studie týkající se vlivu kouření na klozapin, které zahrnovaly celkem 196 pacientů (120 kuřáků a 76 nekuřáků). Šlo o pacienty se schizofrenií, ale i s jinými psychickými poruchami. Výsledky metaanalýzy jsou: Poměr PC a dávky je jednoznačně nižší u kuřáků ( $p < 0,00001$  u olanzapinových i klozapinových pacientů). Zajímavým a praktickým závěrem je, že k udržení stejné plazmatické koncentrace potřebuje nekuřák denní dávku olanzapinu 14 mg a kuřák 20 mg. Respektive nekuřák 7 mg a kuřák 10 mg olanzapinu. U klozapinu pak k udržení stejné PC potřebuje nekuřák 100 mg a kuřák 200 mg klozapinu. Respektive nekuřák 200 mg a kuřák 400 mg klozapinu.<sup>43</sup>

V malé studii Carrilla (17 pacientů) byl poměr PC a dávek olanzapinu u kuřáků dokonce pětkrát nižší než u nekuřáků.<sup>44</sup>

Otázkou je, zda PC závisí na počtu vykouřených cigaret za den. Výsledky studií jsou nejednoznačné. Haslemo se kloní k tomu, že maximální indukce 1A2 je asi při 7–12 cigaretách denně a pak už se nezvyšuje. V této studii zahrnující 40 pacientů ale nebyli kuřáci s nižším počtem cigaret než 7 denně.<sup>45</sup> U 118 zdravých dobrovolníků ve studii Dobrinasové měl na aktivitu 1A2 počet cigaret vliv.<sup>46</sup>

V souvislosti s kouřením je nutno zmínit, že bychom se v praxi pacientů měli na jejich kuřáctví/nekuřáctví ptát a mít ponětí i o tom, že pacient začíná nebo přestává kouřit. Právě situace, kdy pacient medikovaný klozapinem nebo olanzapinem přestává kouřit, může být nebezpečná, protože na stejných denních dávkách budou pravděpodobně stoupat PC (cigarety přestanou indukovat aktivitu 1A2), což může vést až k intoxikaci lékem.

Bylo publikováno několik kazuistik, kdy se u pacientů na klozapinu projevila intoxikace (jak klinicky, tak laboratorně toxickou PC) poté, co přestali kouřit.<sup>47–49</sup>

V malé studii Meyera (N = 11 hospitalizovaných pacientů) se pacientům zvýšila PC klozapinu v průměru téměř o 72 % poté, co přestali kouřit.<sup>50</sup>

Velmi zajímavou a svojí délkou ojedinělou studii provedl Cormac. U 48 hospitalizovaných pacientů na klozapinu, kteří přestali kouřit poté, co v nemocnici nastal zákaz kouření, měřil PC. Ještě když kouřili, měli průměrné PC klozapinu 700 ng/ml. Maximálně do měsíce poté, co přestali kouřit, měli průměrné PC 900 ng/ml. Ještě když kouřili, měli jen 2 pacienti ze 48 PC klozapinu nad 1000 ng/ml. Tři měsíce poté, co přestali, mělo 14 ze 48 pacientů PC nad 1000 ng/ml, a šest měsíců poté dokonce 20 ze 48 pacientů. A to všechno i přesto, že postupně došlo k redukci dávek klozapinu (u 60 % z nich do 25 % redukce dávky, u 11 % z nich přes 50 % redukce dávky).<sup>51</sup>

Dle doporučení EPA z roku 2014 (EPA Guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness) by se měla obecně změřit PC léčiva hned poté, co pacient přestane kouřit, a s odstupem pak u léků, u kterých je to nezbytné (např. u klozapinu).<sup>52</sup>

Diskutuje se i o genetickém polymorfismu pro inducibilitu 1A2, což by mělo význam právě v souvislosti s kouřením.<sup>53–56</sup>

Pokud problematiku ovlivnění PC kouřením cigaret zjednodušíme, z dosavadních studií i klinické praxe nám vychází, že například muž-kuřák bude potřebovat k doporučené PC klozapinu nebo olanzapinu vyšší dávku léčiva než žena-nekuřačka. Toto je i poselství, které se snaží předat mnoho z výše zmíněných studií. Gex-Fabry udává, že starší nekuřačka komedikující fluvoxamin bude mít dokonce 4,6krát vyšší PC olanzapinu než mladý kuřák komedikující karbamazepin.<sup>6</sup>

Vícero studií zkoumalo **vliv několika činitelů zároveň** (například věk, kouření, tělesnou hmotnost, pohlaví apod.). Ng ve své studii (519 vzorků klozapinu od 197 pacientů) zjistil, že kuřáci a muži mají oproti nekuřákům a ženám vyšší orální clearance, což je spojeno s tím, že mají při stejných dávkách nižší PC klozapinu.<sup>57</sup> Patel na základě zpracování dat z TDM service z let 1999–2009 na 3207 pacientech na olanzapinu (a 5856 vzorků krve) konstatoval, že dávka, kouření, pohlaví, věk a tělesná hmotnost vysvětluje 24 % variace PC olanzapinu.<sup>32</sup>

## 6. Komorbidity

Například hepatální, kardiální, záněty apod. Existují hypotézy, že cytokiny vylučované při zánětu inhibují 1A2 aktivitu, což by mohl být mechanismus, díky kterému dochází k ovlivnění PC.<sup>58</sup>

## 7. Genetické odchylky v CYP 1A2 a/nebo polymorfismus CYP 1A2

Geneticky podmíněné rozdíly v metabolismu a membránových transportních procesech léčiva jsou dalším možným zdrojem variability ve farmakokinetice klozapinu a olanzapinu. Jsou doposud stále méně prostudované než vlivy prostředí.

V případě klozapinu a olanzapinu jde zejména o cytochrom P450 1A2. Bylo např. prokázáno, že fenotyp CYP1A2 ovlivňuje PC klozapinu<sup>59</sup> i olanzapinu.<sup>35</sup> U CYP1A2 se nejčastěji zkoumá polymorfismus \*1F, který podmiňuje zvýšenou inducibilitu funkčního proteinu CYP1A2,<sup>60</sup> a dále polymorfismy \*1C a \*1D.<sup>61</sup> Údaje z některých studií napovídají, že pacienti s alelou \*1F by mohli mít nižší pravděpodobnost vzniku tardivních dyskinezi,<sup>62</sup> nejnovější metaanalýza však tento efekt nepotvrdila.<sup>63</sup> Alela \*1C má zřejmě za následek expresi enzymu se sníženou funkcí.<sup>64,65</sup> Studie sledující polymorfismy CYP1A2 s ohledem na prodloužení QTc intervalu u pacientů léčených antipsychotiky neprokázala statisticky významnou souvislost.<sup>66</sup> Naopak studie zkoumající riziko vzniku metabolických nežádoucích účinků klozapinu zjistila vyšší riziko jejich vzniku a vyšší hladiny klozapinu u pacientů s alelami \*1C a \*1D.<sup>67</sup> Genotyp \*1F/\*1F byl ve studii se 108 nemocnými trpícími schizofrenií statisticky významně

asociován s prokonvulzivní aktivitou klozapinu.<sup>68</sup> Studie sledující vliv polymorfismů CYP1A2 na klinickou účinnost antipsychotik prokázaly, že homozygoti \*1F mají významně nižší pravděpodobnost odpovědi na klozapin než pacienti s „wild type“ alelami.<sup>55,56,69</sup>

Olanzapin je významným lékem užívaným u schizofrenie, zatím však nejsme schopni dobře předvídat jeho žádoucí či nežádoucí účinky u konkrétního pacienta. Je metabolizován mimo jiné jaterním izoenzymem CYP1A2, kdy přítomnost alely \*1F v rámci polymorfismu tohoto genu (15q24.1) zvyšuje inducibilitu, tj. schopnost zvýšit množství aktivního enzymu vlivem exogenních faktorů, tím i celkovou metabolickou aktivitu enzymu, a v důsledku pak snižuje množství účinné látky v organismu. Laika a et al. zařadili do studie 124 nemocných trpících schizofrenií v Německu, ti pak užívali olanzapin čtyři týdny. Vyšetřovali uvedený polymorfismus genu CYP1A2, rovněž geny serotoninových receptorů 5-HT2A (13q14-21) a 5-HT2C (Xq24). Při hodnocení pacientů použili sebesopozovací škálu PDS (Psychotic Depression Scale) a škálu CGI (Clinical Global Impression), rovněž měřili PC olanzapinu. FF homozygoti v rámci CYP1A2 měli PC olanzapinu o 22 % nižší oproti nositelům alely A (p = 0,001). Toto nezáviselo na případném užívání induktorů enzymu pacientem (kouření, karbamazepin). Vyšší PC olanzapinu byly spojeny s lepší terapeutickou odpovědí paranoidních (p = 0,026) a depresivních (p = 0,006) příznaků. Dále se ve studii ukázalo, že AA homozygoti v rámci polymorfismu genu 5-HT2A měli celkově více nežádoucích účinků než nositelé alely G (p = 0,018); a nositelé alely T v rámci polymorfismu genu 5-HT2C méně nabývali na tělesné hmotnosti oproti CC homozygotům (p = 0,011).<sup>70</sup>

Czerwensky et al. ve studii s 98 nemocnými pozorovali významný vliv polymorfismů CYP1A2\*1D a \*1F na PC olanzapinu. Studie jako doposud první popsala významně vyšší PC adjustované na dávku u nositelů alely \*1D (delT+delT) oproti ostatním nemocným. Studie dále popsala významně nižší plazmatické koncentrace u nositelů genotypu \*1F/\*1F oproti ostatním nemocným. Dle autorů by mohlo být stanovení genotypu CYP1A2 (resp. rozpoznání nositelů CYP1A2\*1D a \*1F) užitečné k identifikaci rizikových nemocných a potenciálně i k individualizaci léčby olanzapinem.<sup>71</sup>

### Kombinace TDM a genotypizace – praktické využití?

Dle Hiemkeho jsou ke kombinaci TDM a genotypizace následující indikace:

- Pacient je léčen substrátem, který vykazuje velkou interindividuální variabilitu.
- Lék s malým terapeutickým indexem: riziko toxicity v případě geneticky oslabeného metabolismu nebo riziko nonresponze a neschopnost/nemožnost dosáhnout terapeutické lékové koncentrace.
- Pacient má neobvyklou plazmatickou koncentraci léku nebo jeho metabolitu a je podezření, že roli hrají genetické faktory.
- Pacient trpí chronickým onemocněním, u kterého se předpokládá celoživotní léčba.<sup>1</sup>

Pokud bychom se měli v praxi řídit těmito body, zejména tím posledním, museli/mohli bychom geneticky

testovat například téměř všechny pacienty užívající klozapin, u většiny z nich lze totiž předpokládat, že budou léčeni celoživotně. V praxi se rutinně genotypizace zatím neprovádí.

## 8. Originály versus generika

Hiemke jako jednu z indikací k TDM antipsychotik udává problémy při přechodu z originálu na generikum nebo naopak.<sup>1</sup> Bylo publikováno několik studií, které zkoumaly, zda jsou rozdíly v PC mezi originálem a generikem. Klozapinové studie na toto téma shrnuje ve svém článku Bobo. U většiny z nich nebyly žádné nebo jen velmi malé, nesignifikantní rozdíly v PC klozapinu, pokud se pacienti převedli z originálu na generikum. Většina z těchto studií je ale z Velké Británie, kde je klozapinový originál Clozaril a generika jako např. Zaponex nebo Denzapin, čili jiná, než jsou používána např. v ČR. Také mnohé z těchto studií byly sponzorovány firmami a mají metodologické limity.<sup>72</sup> V malé studii Italiana zahrnující 25 pacientů došlo k signifikantnímu poklesu PC olanzapinu po převedení z originálu na generikum.<sup>73</sup>

## 9. Intraindividuální variabilita

Existuje velká interindividuální variabilita PC, ale zřejmě existuje i variabilita intraindividuální, byť tato problematika je zatím celkem málo prozkoumána. Stieffenhofer ve své studii (N = 23) zjistil, že ambulantní pacienti na klozapin s větším koeficientem variace PC dospěli častěji k hospitalizaci než pacienti, kteří měli variabilitu PC malou. Variabilita PC by tedy mohla být prediktorem relapsu.<sup>74</sup>

## 10. Pacienti s intelektovými odchylkami

TDM se doporučuje provádět u pacientů s intelektovými odchylkami za účelem rozlišení farmakogenních a morfogenních potíží.<sup>1</sup> Konkrétní olanzapinové a klozapinové studie na toto téma nejsou k dispozici.

## 11. Nonkompliance

Odhacení nebo potvrzení podezření na lékovou nonkomplianci lze považovat za jeden z vůbec nejzávažnějších přínosů TDM. Pokud se nedostavuje léčebný efekt, často je namístě si klást otázku, zda pacient léky řádně užívá.

Zde uvádíme data tzv. „nulových PC“ (čili lékově nonkompliantních pacientů) z některých publikovaných studií. Patel (N = 3207 pacientů a 5856 vzorků krve na olanzapin, data z TDM service 1999–2009) konstatoval nulové PC olanzapinu u 6 % vzorků.<sup>32</sup> V jiné studii (N = 3782 ambulantních pacientů) mělo asi 6 % pacientů nulové PC klozapinu, přičemž průměrná předepisovaná dávka klozapinu byla 300 mg.<sup>18</sup> Couchman zanalyzoval data z velkého souboru pacientů medikovaných klozapinem (N = 26 796 pacientů, 104 127 vzorků krve) a zjistil nulové PC u 1,5 % z nich.<sup>75</sup> Stejný autor zjistil nulové PC klozapinu u 1,8 % dětí (N = 454 pacientů a 1408 vzorků krve).<sup>33</sup> Tato čísla se mohou zdát malá, ale je nutné si uvědomit, že šlo o nulové PC, čili o pacienty plně non-

kompliantní, a nejsou tam zahrnuti pacienti částečně nonkompliantní.

## CO MOHOU PLAZMATICKÉ KONCENTRACE OVLIVNIT?

### 1. Korelace PC a okupance D<sub>2</sub> receptorů

Bylo zjištěno, že existuje korelace okupance D<sub>2</sub> receptorů v závislosti na PC.<sup>76</sup>

### 2. Korelace PC a účinku?

Výsledky na toto téma jsou nekonzistentní.<sup>5</sup> Studií je mnohem více u olanzapinových pacientů než u klozapinových. V relativně vysokém počtu studií korelace dávky a účinku vychází,<sup>10,77–79</sup> v některých jiných však nikoliv.<sup>21,24</sup> Ve studii Nozawy (N = 51) vyšla korelace PC olanzapinu s účinkem jen na některé položky v BPRS škále – halucinace, podezíravost a oploštění emocí.<sup>11</sup> Nutno ale říci, že korelace PC a účinku se ukazuje jen do určité PC – a od toho také Hiemke odvodil právě horní hodnotu referenčního rozmezí. Například u klozapinu se při PC nad 700 ng/ml další účinek neprojeví.<sup>79</sup>

### 3. Nežádoucí účinky

Jak bylo uvedeno výše, je dáno terapeutické rozmezí PC; a asi dvakrát vyšší než horní hranice referenčního rozmezí je takzvaná toxická PC. Nad toxickou PC se zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků. Dle různých studií se zvyšující se PC klozapinu například roste riziko epileptických křečí nebo alespoň výskyt specifických EEG abnormit.<sup>13,80–83</sup> Pacienti na olanzapinu trpící zácpou nebo jinými anticholinergními účinky mají vyšší PC než ti, kteří zácpou netrpí.<sup>21</sup>

Pro korelaci PC klozapinu a například agranulocytózy nebo myokarditidy relevantní data zatím nejsou.<sup>84</sup>

## ZA JAK DLOUHO SE PC USTÁLÍ?

TDM se doporučuje provádět při steady state, tedy nejméně po 4 vylučovacích poločasech léčiva od nasazení plné dávky.<sup>1</sup> U klozapinu je to asi týden a u olanzapinu až 10 dní.

Kromě interindividuální variability ale existuje i intraindividuální variabilita v metabolizaci léčiva.

Velmi zajímavou studii týkající se časových souvislostí PC antipsychotik provedl Darby. Monitoroval PC olanzapinu a risperidonu u 67 pacientů s chronickým průběhem schizofrenie, v režimu uzavřeného oddělení, přičemž získal celkem 563 vzorků olanzapinu a 632 vzorků risperidonu. Zjistil, že poměr PC olanzapinu a jeho dávky roste první čtyři měsíce asi o 31 % oproti počátku, a během následujících 14 měsíců vzroste ještě o 47 % oproti počátku, a nemá jasnou fázi plateau. Časové změny v poměrech dávky a PC autor vysvětluje DNA represí a progresí CYP inhibice. Autor z této a také z některých předešlých stu-

dií<sup>10,23,85</sup> vyvozuje doporučení, že dávka olanzapinu by měla být postupně redukována.<sup>86</sup>

Pro zajímavost uvádíme ještě výsledky ohledně risperidonu ze stejné studie: Poměr PC risperidonu a jeho dávky stoupal během prvních dvou měsíců asi o 49 %. U 9-OH-risperidonu během prvních dvou měsíců poměr klesl o 21 % a následně během dalších 4 měsíců stoupl o 66 %. Pokud se vzal v úvahu poměr risperidonu + 9-OH-risperidonu a dávky, pak první dva měsíce lehce klesl (o 12 %) a následně během dalších 4 měsíců vzrostl o 55 %. Od šestého měsíce dále se držela fáze plateau. Autor uvedené změny v poměrech PC a dávek vysvětluje tím, že v prvních dvou měsících může být CYP450 2D6 méně aktivní (= inhibovaný) a také může docházet k DNA down-regulaci.<sup>86</sup>

## PRAKTICKÉ PROVEDENÍ TDM ANTIPSYCHOTIK V ČESKÉ REPUBLICE

V České republice lze nechat stanovit PC antipsychotik ve čtyřech laboratořích. V Praze v Toxikologické laboratoři Ústavu soudního lékařství a toxikologie Všeobecné fakultní nemocnice v Praze; V Brně v Toxikologické laboratoři Ústavu soudního lékařství ve Fakultní nemocnici u svaté Anny; v Ostravě ve Fakultní nemocnici na Oddělení klinické farmakologie; v Hradci Králové ve Fakultní nemocnici. Stanovit PC lze jak u dospělých, tak u dětí. Výkony jsou hrazeny pojišťovnamí. Cena stanovení PC závisí na konkrétním léku i laboratoři, stanovení PC se pohybuje v rozmezí asi 1000–1500 Kč, v některých případech se jedná i o vyšší částku.

Ve zkratce lze říci, že se krev odebírá do klasické biochemické zkumavky, před ranní dávkou medikace (u depotních injekcí před aplikací další dávky). Den předem by pacienti neměli ve větší míře než obvyklé užívat preparáty, které mohou ovlivňovat metabolismus stanovovaného léčiva, protože by se tím mohl zkreslit výsledek. Například u klozapinu a olanzapinu by neměli pacienti ve větší než obvyklé míře jíst citrusy, pít kofeinové nápoje a kouřit. Vzorky krve jsou vyhodnocovány metodou kapalinové chromatografie. Výsledky jsou k dispozici do několika dní, vyšetření lze provést i statimově, pak je výsledek ještě týž den.

## ZÁVĚR

V posledních letech se odebírání PC antipsychotik rozšiřuje, v České republice jsou s ním čím dál větší zkušenosti. Olanzapin a klozapin jsou antipsychotika, jejichž PC je v praxi často odebírána, proto jsme považovali za užitečné shrnout zásadní fakta ze studií ohledně této tematiky. Kontrola PC klozapinu se jeví užitečná při nasazování léku, kontrola PC klozapinu i olanzapinu pak při podezření na nonkomplianci, při nedostatečném efektu při běžných dávkách, při závažnějších nežádoucích účincích a při kombinacích s léky, které mohou ovlivňovat metabolizaci těchto léčiv. Faktory, které mohou ovlivnit PC těchto léků, jsou například dávka, pohlaví, věk; inhibitory nebo induktory metabolizujících enzymů, mezi které patří i cigarety; komorbidita; genetika; originály versus generika; a samozřejmě nonkompliance.

### Zkratky

PC – plazmatická koncentrace

TDM – therapeutic drug monitoring

## LITERATURA

- Hiemke, C, Baumann, P, Bergemann et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011, *Pharmacopsychiatry* 44; 6: 195–235, Science Citation Index, EBSCOhost, viewed 17 January 2015.
- Hiemke C, Dragicevic A, Gründer G et al. Therapeutic Monitoring of New Antipsychotic Drugs. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2004, Apr 1), [cited January 26, 2015]; 26(2): 156–160. Available from: Scopus®.
- NICE 2014 guidelines – Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/chapter/1-recommendations>. Issued: February 2014 last modified: March 2014 NICE clinical guideline 178 [www.nice.org.uk/guidance/cg178](http://www.nice.org.uk/guidance/cg178)
- Raboch, J 2014, *Psychiatrie : Doporučené Postupy Psychiatrické Péče IV*, n. p.: Praha : Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 2014, Katalog Masarykovy univerzity, EBSCOhost, viewed 23 January 2016.
- Schwenger E, Dumontet J, Ensom M. Does olanzapine warrant clinical pharmacokinetic monitoring in schizophrenia? *Clinical Pharmacokinetics* [serial on the Internet]. (2011, July), [cited January 24, 2016]; 50 (7): 415–428. Available from: MEDLINE Complete.
- Gex-Fabry M, Balant-Gorgia A, Balant L. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: The combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2003, Feb 1), [cited January 21, 2015]; 25 (1): 46–53. Available from: Scopus®.
- Perry P, Lund B, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: Acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2001, Jan 1), [cited January 23, 2015]; 21 (1): 14–20. Available from: Scopus®.
- Olesen O, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (1999, Feb), [cited January 24, 2016]; 21 (1): 87–90. Available from: MEDLINE Complete.
- Bergemann N, Frick A, Parzer P, Koppitz J. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* [serial on the Internet]. (2004, Mar 1), [cited January 22, 2015]; 37 (2): 63–68. Available from: Scopus®.
- Mauri M, Fiorentini A, Cerveri G et al. Clinical outcome and olanzapine

- plasma levels in acute schizophrenia. *European Psychiatry* [serial on the Internet]. (2005, Jan 1), [cited January 22, 2015]; 20 (1): 55–60. Available from: Scopus®.
11. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP). *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2008, Feb 1), [cited January 23, 2015]; 30 (1): 35–40. Available from: Scopus®.
  12. Gaertner I, Gaertner H, Lampe D. Therapeutic drug monitoring of clozapine and olanzapine. Similarities and differences. *Psychopharmakotherapie* [serial on the Internet]. (1999, Aug 1), [cited January 23, 2015]; 6 (3): 105–109. Available from: Scopus®.
  13. Rajkumar A, Kuruvilla A, Jacob K, Poonkuzhali B, Jacob M. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2013, Jan 1), [cited January 22, 2015]; 28 (1): 50–56. Available from: Scopus®.
  14. Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A et al. Olanzapine: a systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2013, June), [cited January 24, 2016]; 33 (3): 329–335. Available from: MEDLINE Complete.
  15. Lane H, Chang W, Lin S et al. Effects of gender and age on plasma levels of clozapine and its metabolites: Analyzed by critical statistics. *Journal Of Clinical Psychiatry* [serial on the Internet]. (1999, Jan 1), [cited January 20, 2015]; 60 (1): 36–40. Available from: Scopus®.
  16. Jann M, Liu H, Wei F et al. Gender differences in plasma clozapine levels and its metabolites in schizophrenic patients. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* [serial on the Internet]. (1997, Sep), [cited January 20, 2015]; 12 (5): 489. Available from: Publisher Provided Full Text Searching File.
  17. Yi-lang T, Peixian M, Feng-Min L et al. Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia. *British Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2007, July), [cited January 20, 2015]; 64 (1): 49–56. Available from: Academic Search Complete.
  18. Rostami-Hodjegan A, Lennard M et al. 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. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2004, Feb 1), [cited January 22, 2015]; 24 (1): 70–78. Available from: Scopus®.
  19. Ulrich S, Meyer F, Baumann B et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse – A retrospective study of routine clinical data. *International Journal Of Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (2003, Jan 1), [cited January 23, 2015]; 41 (1): 3–13. Available from: Scopus®.
  20. Kelly D, Conley R, Tamminga C. Differential olanzapine plasma concentrations by sex in a fixed-dose study. *Schizophrenia Research* [serial on the Internet]. (1999, Jan 1), [cited January 21, 2015]; 40101–40104. Available from: ScienceDirect.
  21. Kelly D, Richardson C, Yang Y, Conley R. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental* [serial on the Internet]. (2006, Aug), [cited January 21, 2015]; 21 (6): 393–398. Available from: Academic Search Complete.
  22. Skogh E, Reis M, Dahl M, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2002, Jan 1), [cited January 23, 2015]; 24 (4): 518–526. Available from: Scopus®.
  23. Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2005, Dec 1), [cited January 23, 2015]; 25 (6): 570–574. Available from: Scopus®.
  24. Citrome L, Stauffer V, Chen L et al. 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. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2009, June 1), [cited January 22, 2015]; 29 (3): 278–283. Available from: Scopus®.
  25. Pollock BJ. Gender differences in psychotropic drug metabolism. 1997. Cambridge, U.K: Cambridge University Press 2004, second edition, s. 321–334. Dostupné také z: <https://books.google.cz>, viewed 17 October 2015.
  26. Chung W, Kang J, Park C, Cho M, Cha Y. Effect of age and smoking on in vivo CYP1A2, flavin-containing monooxygenase, and xanthine oxidase activities in Koreans: Determination by caffeine metabolism. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (2000, Jan 1), [cited January 22, 2015]; 67 (3): 258–266. Available from: Scopus®.
  27. Relling M, Lin J, Ayers G, Evans W. Racial and gender differences in N-acetyltransferase, xanthine oxidase, and CYP1A2 activities. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (1992, Dec 1), [cited January 22, 2015]; 52 (6): 643–658. Available from: Scopus®.
  28. Bowskill S, Couchman L, MacCabe J, Flanagan R. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged 65 years and over: data from a therapeutic drug monitoring service, 1996–2010. *Human Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2012, May), [cited January 24, 2016]; 27 (3): 277–283. Available from: MEDLINE Complete.
  29. Egberts K, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* [serial on the Internet]. (2011, Sep), [cited January 24, 2016]; 44 (6): 249–253. Available from: MEDLINE Complete.
  30. Gerlach M, Rothenhöfer S, Mehler-Wex C et al. [Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry – practical recommendations]. *Zeitschrift Für Kinder- Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie* [serial on the Internet]. (2006, Jan), [cited January 24, 2016]; 34 (1): 5–13. Available from: MEDLINE Complete.
  31. Bachmann C, Haberhausen M, Heinkel-Gutenbrunner M, Remschmidt H, Theisen F. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2008, Feb 1), [cited January 22, 2015]; 30 (1): 108–112. Available from: Scopus®.
  32. Patel M, Bowskill S, Couchman L et al. Plasma Olanzapine in Relation to Prescribed Dose and Other Factors Data From a Therapeutic Drug Monitoring Service, 1999–2009. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2011), [cited January 23, 2015]; 31 (4): 411–417. Available from: Science Citation Index.
  33. Couchman L, Bowskill S, Handley S, Flanagan R, Patel M. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged < 18 years: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1994–2010. *Early Intervention In Psychiatry* [serial on the Internet]. (2013,



- May 1), [cited January 22, 2015]; 7 (2): 122–130. Available from: Scopus®.
34. Palego L, Biondi L, Giannaccini G et al. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: Influence of patient-related variables. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry* [serial on the Internet]. (2002, Jan 1), [cited January 23, 2015]; 26 (3): 473–480. Available from: Scopus®.
  35. Shirley K, Hon Y, Penzak S et al. Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology* [serial on the Internet]. (2003, May), [cited January 24, 2016]; 28 (5): 961–966. Available from: MEDLINE Complete.
  36. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen P. Effect of Caffeine-Containing versus Decaffeinated Coffee on Serum Clozapine Concentrations in Hospitalised Patients. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* [serial on the Internet]. (2004, Jan), [cited January 21, 2015]; 94 (1): 13–18. Available from: Environment Complete.
  37. Hägg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *British Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2000, Jan), [cited January 21, 2015]; 49 (1): 59–63. Available from: Academic Search Complete.
  38. Raaska K, Neuvonen P. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: A study in patients with schizophrenia. *European Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2000, Jan 1), [cited January 21, 2015]; 56 (8): 585–589. Available from: Scopus®.
  39. Hiemke C, Weigmann H, Härtter S et al. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (1994, Aug), [cited January 21, 2015]; 14 (4): 279–281. Available from: MEDLINE.
  40. Koponen H, Leinonen E, Lepola U. Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *European Neuropsychopharmacology* [serial on the Internet]. (1996, Mar 1), [cited January 21, 2015]; 6 (1): 69–71. Available from: Scopus®.
  41. Han X-M, Ouyang D-S, Chen X-P, et al. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *British Journal Of Clinical Pharmacology* 2002; 54 (5): 540–543. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01686.x. [cited September 25, 2015]
  42. Iqbal J, Leu N, Srinivasan S et al. Smoke carcinogens cause bone loss through the aryl hydrocarbon receptor and induction of Cyp1 enzymes. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America* [serial on the Internet]. (2013, July 2), [cited January 20, 2015]; 110 (27): 11115–11120. Available from: Scopus®.
  43. Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open*. 2014; 4 (3): e004216. doi:10.1136/bmjopen-2013-004216.
  44. Carrillo J, Ramos S, Gervasini G et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2003, Apr 1), [cited January 21, 2015]; 23 (2): 119–127. Available from: Scopus®.
  45. Haslemo T, Eikeseth P, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *European Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2006, Dec), [cited January 23, 2015]; 62 (12): 1049–1053. Available from: MEDLINE.
  46. Dobrinias M, Oneda B, Eap C et al. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clinical Pharmacology And Therapeutics* [serial on the Internet]. (2011, July 1), [cited January 24, 2015]; 90 (1): 117–125. Available from: Scopus®.
  47. Bondolfi G, Rachid F, Morel F et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2005, Aug 1), [cited January 21, 2015]; 27 (4): 539–543. Available from: Scopus®.
  48. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (1999, Oct 1), [cited January 24, 2015]; 21 (5): 580–582. Available from: Scopus®.
  49. Zullino D, Delessert D, Eap C, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *International Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2002, Jan 1), [cited January 24, 2015]; 17 (3): 141–143. Available from: Scopus®.
  50. Meyer J. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: Results and a predictive model. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2001, Jan 1), [cited January 24, 2015]; 21 (6): 569–574. Available from: Scopus®.
  51. Cormac I, Brown A, Creasey S, Ferriter M, Huckstep B. A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine. *Acta Psychiatrica Scandinavica* [serial on the Internet]. (2010, May), [cited January 24, 2016]; 121 (5): 393–397. Available from: MEDLINE Complete.
  52. Rütther T, Möller H, Bobes J et al. EPA Guidance on tobacco dependence and strategies for smoking cessation in people with mental illness. *European Psychiatry* [serial on the Internet]. (2014, Feb 1), [cited January 24, 2015]; 29 (2): 65–82. Available from: Scopus®.
  53. Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M et al. Genetic Polymorphism in the 5'-Flanking Region of Human-CYP1A2 Gene: Effect on the CYP1A2 Inducibility in Humans1. *Journal Of Biochemistry* [serial on the Internet] (1999, Jan 4), [cited January 21, 2015]; 125 (4): 803–808. Available from: Academic Search Complete.
  54. Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roets I. Functional significance of a C>A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *British Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (1999, Apr), [cited January 21, 2015]; 47 (4): 445–449. Available from: Academic Search Complete.
  55. Ozdemir V, Kalow W, Okey A et al. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C->A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2001, Dec), [cited January 24, 2016]; 21 (6): 603–607. Available from: MEDLINE Complete.
  56. Eap C, Cucchia G, Jonzier-Perey M et al. Nonresponse to Clozapine and Ultrarapid CYP1A2 Activity: Clinical Data and Analysis of CYP1A2 Gene. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2004, Apr 1), [cited January 25, 2015]; 24 (2): 214–219. Available from: Scopus®.
  57. Ng W, Uchida H, Ismail Z et al. Clozapine Exposure and the Impact of Smoking and Gender: A Population Pharmacokinetic Study. *Therapeutic Drug Monitoring* 2009; 31 (3): 360. Available from: Scopus®.
  58. Bleau A, Maurel P, Pichette V, Leblond F, du Souich P. Interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, tumour necrosis factor- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  released by a viral

- infection and an aseptic inflammation reduce CYP1A1, 1A2 and 3A6 expression in rabbit hepatocytes. *European Journal Of Pharmacology* [serial on the Internet]. (2003, Jan 1), [cited January 21, 2015]; 473197–473206. Available from: ScienceDirect.
59. Doude van Troostwijk L, Koopmans R, Vermeulen H, Guchelaar H. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences* [serial on the Internet]. (2003, Jan 1), [cited January 24, 2016]; 20451–20457. Available from: ScienceDirect.
  60. Ghotbi R, Christensen M, Roh H et al. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *European Journal Of Clinical Pharmacology* [serial on the Internet]. (2007, June), [cited January 24, 2016]; 63 (6): 537–546. Available from: MEDLINE Complete.
  61. Arranz M, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry* [serial on the Internet]. (2007, Aug), [cited January 24, 2016]; 12 (8): 707–747. Available from: MEDLINE Complete.
  62. Fu Y, Fan C, Deng H et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacologica Sinica* [serial on the Internet]. (2006, Mar), [cited January 24, 2016]; 27 (3): 328–332. Available from: MEDLINE Complete.
  63. Fleeman N, McLeod C, Bagust A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)* [serial on the Internet]. (2010, Jan), [cited January 24, 2016]; 14 (3): 1. Available from: MEDLINE Complete.
  64. Sim S, Ingelman-Sundberg M. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics* [serial on the Internet]. (2010, Apr), [cited January 24, 2016]; 4 (4): 278–281. Available from: MEDLINE Complete.
  65. Sim S, Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for human cytochromes P450 and the Human Cytochrome P450 Allele (CYP-allele) Nomenclature Database. *Methods In Molecular Biology (Clifton, N.J.)* [serial on the Internet]. (2013), [cited January 24, 2016]; 987251–987259. Available from: MEDLINE Complete.
  66. Tay J, Tan C, Chong S, Tan E. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Progress In Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* [serial on the Internet]. (2007, Jan 1), [cited January 24, 2016]; 311297–311302. Available from: ScienceDirect.
  67. Melkersson K, Scordo M, Gunes A, Dahl M. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *Journal Of Clinical Psychiatry* [serial on the Internet]. (2007, May 1), [cited January 24, 2015]; 68 (5): 697–704. Available from: Scopus®.
  68. Kohlrausch F, Severino-Gama C, Lobato M et al. The CYP1A2 -163C>A polymorphism is associated with clozapine-induced generalized tonic-clonic seizures in Brazilian schizophrenia patients. *Psychiatry Research* [serial on the Internet]. (2013, Sep 30), [cited January 24, 2016]; 209 (2): 242–245. Available from: MEDLINE Complete.
  69. Yasar U, Babaoglu M, Balibey H et al. Association of the cytochrome P450 1A2\*1F polymorphism with clozapine response in schizophrenic patients. *FASEB Journal* [serial on the Internet]. (2007, Apr 15), [cited January 24, 2016]; 21(5): A196. Available from: Academic Search Complete.
  70. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The Pharmacogenomics Journal* [serial on the Internet]. (2010, Feb), [cited January 24, 2016]; 10(1): 20–29. Available from: MEDLINE Complete.
  71. Czerwensky F, Leucht S, Steimer W. CYP1A2\*1D and \*1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2015, Apr), [cited January 24, 2016]; 37 (2): 152–160. Available from: MEDLINE Complete.
  72. Bobo W, Stovall J, Knostman M, Koestner J, Shelton R. Converting from brand-name to generic clozapine: a review of effectiveness and tolerability data. *American Journal Of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal Of The American Society Of Health-System Pharmacists* [serial on the Internet]. (2010, Jan 1), [cited January 24, 2016]; 67 (1): 27–37. Available from: MEDLINE Complete.
  73. Italiano D, Bruno A, Santoro V, Lanza G, Muscatello M, Spina E, et al. Generic Olanzapine Substitution in Patients With Schizophrenia: Assessment of Serum Concentrations and Therapeutic Response After Switching. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (2015, Dec), [cited January 27, 2016]; 37 (6): 827–830. Available from: MEDLINE Complete.
  74. Stieffenhofer V, Saglam H, Hiemke C et al. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry* [serial on the Internet]. (2011, Jan 1), [cited January 23, 2015]; 44 (2): 55–59. Available from: Scopus®.
  75. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993–2007. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2010 Aug; 32 (4): 438–447. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181dad1fb.
  76. Attarbaschi, T, Sacher, J, Geiss-Grandia, T, Klein, N, Mossaheb, N, Lanzemberger, R, Asenbaum, S, Dudczak, R, Kasper, S, & Tauscher, J 2007, „Striatal D2 receptor occupancy in bipolar patients treated with olanzapine“, *European Neuropsychopharmacology* 17: 102–107, ScienceDirect, EBSCOhost, viewed 19 January 2015.
  77. Perry P, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *Journal Of Clinical Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (1997, Dec), [cited January 24, 2016]; 17 (6): 472–477. Available from: MEDLINE Complete.
  78. Fellows L, Ahmad F, Castle DJ et al. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2003 Dec; 25 (6): 682–689.
  79. Liu H, Chang W, Lin S, Lin S, Wei F, Jann M. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Therapeutic Drug Monitoring* [serial on the Internet]. (1996, Jan 1), [cited January 20, 2015]; 18 (2): 200–207. Available from: Scopus®.
  80. Dumortier G, Mahé V, Pons D et al. Clonic seizure associated with high clozapine plasma level [2]. *Journal Of Neuropsychiatry And Clinical Neurosciences* [serial on the Internet]. (2001, Jan 1), [cited January 19, 2015]; 13 (2): 302–303. Available from: Scopus®.
  81. Simpson G, Cooper T. Clozapine plasma levels and convulsions. *American Journal Of Psychiatry* [serial on the Internet]. (1978, Jan 1), [cited January 19, 2015]; 135(1): 99–100. Available from: Scopus®.
  82. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* [serial on the Internet]. (1991, Jan 1),

- [cited January 19, 2015]; 41 (3): 369–371. Available from: Scopus®.
83. Freudenreich O, McEvoy J, Weiner R. Clozapine-induced electroencephalogram changes as a function of clozapine serum levels. *Biological Psychiatry* [serial on the Internet]. (1997, July 15), [cited January 19, 2015]; 42 (2): 132–137. Available from: Scopus®.
84. Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. Clozapine and therapeutic drug monitoring: is there sufficient evidence for an upper threshold?. *Psychopharmacology* [serial on the Internet]. (2013, Feb), [cited January 23, 2015]; 225 (3): 505–518. Available from: SPORTDiscus with Full Text.
85. Rao T, Hiemke C, Grasmäder K, Baumann P. [Olanzapine: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring]. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie* [serial on the Internet]. (2001, Dec), [cited January 24, 2016]; 69 (12): 580–582. Available from: MEDLINE Complete.
86. Darby J, Pasta D, Wilson M, Herbert J. Long-Term Therapeutic Drug Monitoring of Risperidone and Olanzapine Identifies Altered Steady-State Pharmacokinetics: A Clinical, Two-Group, Naturalistic Study. *Clinical Drug Investigation* [serial on the Internet]. (2008, Sep), [cited January 24, 2016]; 28 (9): 553. Available from: SPORTDiscus with Full Text.

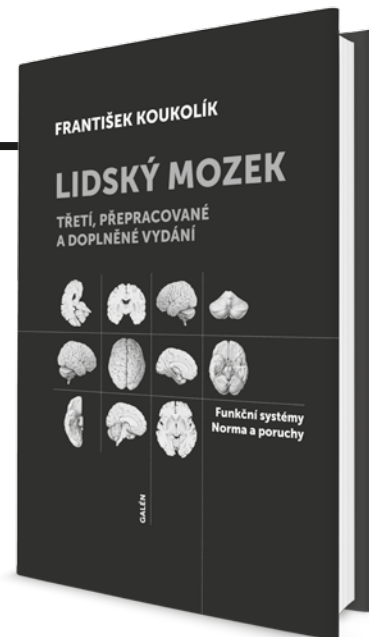
## LIDSKÝ MOZEK

### Třetí, přepracované a doplněné vydání

Kniha vznikla jako rozšířené vydání monografie *Lidský mozek* (2000, 2002), protože vědecký vývoj obsah předchozích vydání již z valné části překonal. Nové vydání, poprvé bohatě ilustrované, popisuje funkční systémy lidského mozku obecně, zrakové, sluchové a taktilní poznávání, paměť, jazyk, praxii, lateralitu, emoce, vědomí a pozornost; závěrečnou kapitolou jsou řídicí funkce. Monografie vznikla na základě autorových přednášek o vztahu mozku a chování, které již téměř dvacet let probíhají na 3. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze. Kniha je adresována především lékařům, psychologům, filozofům zajímavým se o vývoj kognitivní a afektivní neurovědy, se zájmem ji jistě budou číst i vzdělání lidí z jiných oborů.

Autor v předmluvě upozorňuje, že kniha je náročná, text hutný, četba namáhavá. Určitě se však vyplatí pochopit nejsložitější systém ve vesmíru – lidský mozek.

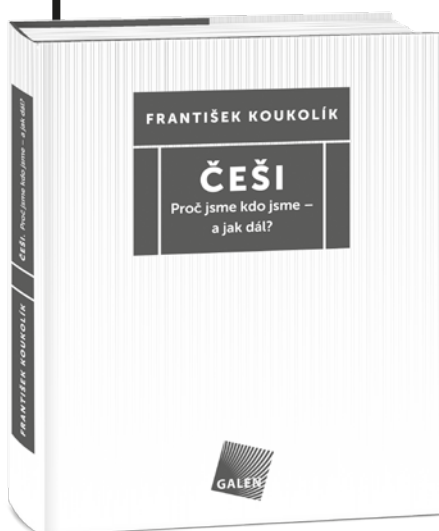
2012, 400 s. – Třetí, přepracované a doplněné vydání,  
155 × 225 mm, vázané, barevně, 390 Kč



[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

# FRANTIŠEK KOUKOLÍK

e-mail: [objednavky@galen.cz](mailto:objednavky@galen.cz)



2016, 451 s. – Druhé, rozšířené vydání,  
145 × 190 mm, vázané, černobíle, 290 Kč

## ČEŠI

### Proč jsme kdo jsme – a jak dál?

Myslím, že jsme opět velmi ohrožený národ, biologicky i kulturně. Jedenadvacet esejí nevypráví příliš o tom, co by český národ měl dělat, jestliže chce přežít, a popřípadě se dostat dál; víc mluví o tom, co by dělat neměl. Hodnotové myšlení naproti tomu říká, že je každý národ svého druhu jedinečný vesmír – stačí uvážit jen jazyk – a že jeho zánik je stejná škoda, jakou je zánik jakéhokoli druhu života. Vzдорovat zániku národa? Nevím o větší a nevědeckější námaze. Příliš velký podíl z nás totiž mylně očekává, že přežití zařídí někdo z nás. Domnívám se, že by v českém případě mohl být tenhle typ myšlení, citění a chování výsledkem rychlé, dejme tomu šest století trvající koevoluce genů a kultury. Vypráví o tom například esej *Altruismus*. Převezmou svět vlastníci korporací, pro něž budou národy pouhým nástrojem? Čím méně budou národy autonomní, což nevyklučuje kooperaci, tím to bude snažší. A platí dnes aktuální názor, že pokud národ a jeho stát nebudou kontrolovat imigraci, pak se národ v průběhu jedné až dvou generací ohrožuje poškozením identity a riskuje státnost? *autor*

**OBSAH:** Úvodní kapitola: jestliže – pak | Otázky Huberta Gordona Schauera | Projev Reinharda Heydricha | Osobnost, stereotypy, národy | Můj vlastní národ | Evoluční příčiny rozmanitosti lidského chování | Altruismus | Kooperace | Ženy a muži | Děti a rodiče | Intelligence a vzdělání | Tvořivost | Mocenská a majetková nerovnost jako kulturní nika | Nezaměstnanost, chudoba a stres | Závislosti | Psychopati: neúspěšní a úspěšní | Náboženství a církve | Právice a levice | Optimismus | Smysl českých dějin? | Imigrace