

Terapeutické monitorování antipsychotik se zaměřením na lurasidon a jeho dávkování

Therapeutic monitoring of antipsychotics with a focus on lurasidone and its dosing

Zuzana Stražilová • Miroslav Turjap • Jan Juřica

Došlo 29. června 2023 / Přijato 30. srpna 2023

Souhrn

Vztahy mezi dávkou a odpovědí nejsou u antipsychotik dostatečně dobře prozkoumány. U novějších antipsychotik s více farmakologickými cíli pak nelze redukovat tyto vztahy pouze na úroveň obsazenosti dopaminergních receptorů. Obecně u většiny antipsychotik neexistuje lineární vztah mezi dávkou a efektem. Mezi příčiny patří mj. i farmakokinetické faktory ovlivňující plazmatické hladiny. Na základě metaanalýz sledujících závislost účinku na dávce se ukazuje, že křivka má zvonovitý charakter. U některých antipsychotik se jeví, že i zvyšování dávky nad doporučené rozmezí by mohlo přinést další nárůst účinnosti. Je třeba zdůraznit, že se jedná o off-label postup a nelze jej paušálně doporučit a pro obecné validní závěry není ani u těchto antipsychotik dostatečná evidence. Cestu k četnějšímu monitoringu hladin a lepšímu poznání vztahu dávka-odpověď by mohly otevřít miniinvazivní vzorkování a alternativní matrice, jako jsou sliny nebo suchá krevní kapka.

Klíčová slova: lurasidon • účinnost • bezpečnost • závislost účinku na dávce • terapeutické monitorování hladin

Summary

Dose-response relationships are not fully understood for antipsychotics. Especially in the case of multimodal antipsychotics, these relationships cannot be simplified to the level of dopaminergic receptor occupancy alone. In general, for most antipsychotics, there is no linear dose-response relationship. Reasons for this include, among others, pharmacokinetic factors affecting plasma levels. Based on meta-analyses, the dose-response curve appears to be bell-shaped. However, in the case of some antipsychotics, it appears that even increasing the dose beyond the recommended range could yield further increases in efficacy. It should be stressed that this is an off-label procedure and cannot generally be recommended and there is not enough valid information for general conclusions for these antipsychotics either. Mini-invasive sampling and alternative matrices such as saliva or dry blood spots could open the way to more frequent monitoring of antipsychotics and a better understanding of dose-response relationships.

Key words: lurasidone • efficacy • safety • dose-response relationship • therapeutic drug monitoring

Úvod

Terapeutickým monitorováním léčiv (TDM – therapeutic drug monitoring) označujeme soubor činností, jejichž cílem je optimalizovat a individualizovat dávkování určitého léčiva, tedy určit vhodnou dávku a dávkovací interval pro konkrétního pacienta tak, abychom dosahovali maximálního možného účinku a neohrozili pacienta nežádoucími nebo toxickými účinky. Jednou z prvních oblastí medicíny, kde se TDM dostalo do praxe, byla právě psychiatrie.

Vedle stanovení koncentrace samotného léčiva v plazmě nebo séru je důležitou součástí TDM také provedení farmakokinetické analýzy, interpretace získaných výsledků, návrh dávkovacího režimu a jeho ap-

Z. Stražilová

Farmakologický ústav LF MU, Brno

Ústav laboratorní medicíny – Oddělení klinické biochemie FN, Brno

M. Turjap

Ústavní lékárna, FN Ostrava

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D. (✉)

Farmakologický ústav LF MU, Brno

Ústav farmakologie a toxikologie FaF MU, Brno

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Kamenice 5, 625 00 Brno

e-mail: jurica@med.muni.cz

likace. TDM má interdisciplinární charakter, je nezbytná vzájemná spolupráce ošetřujícího lékaře, klinického biochemika a klinického farmakologa nebo farmaceuta. Získané laboratorní výsledky jsou zpracovány pomocí specializovaného software (např. BestDose, DoseMe nebo zejména v ČR rozšířený MWPharm++), který na základě populačních farmakokinetických modelů dokáže predikovat další průběh koncentrací a navrhnout optimální dávkovací režim k dosažení potřebných terapeutických koncentrací léčiva. Výsledkem je tedy efektivnější, účinnější, ale především bezpečnější léčba pro pacienta^{1–4}.

Základním předpokladem pro TDM je známý a dobře definovaný vztah mezi plazmatickou koncentrací a účinkem léčiva nebo rizikem nežádoucích účinků. Pro terapii schizofrenie je v tomto kontextu důležité, že pomocí pozitronové emisní tomografie bylo v několika studiích zjištěno, že obsazení D₂ receptorů lépe koreluje s koncentrací léčiva v krvi než s podanou dávkou^{5,6}. Dalším předpokladem pro TDM je existence tzv. terapeutického referenčního rozmezí. Terapeutické referenční rozmezí udává orientační hranice získané na základě populačních studií. U některých pacientů můžeme pozorovat dostatečnou klinickou odpověď již v nižších než doporučených koncentracích léčiv. Naopak u jiných je třeba pro dostatečný efekt dosahovat vyšších koncentrací, než bývá doporučováno (za předpokladu, že tyto koncentrace pacient toleruje bez projevů nežádoucích účinků nebo toxicity). V rámci interindividuální variability se koncentrace v ustáleném stavu může při stejné podané dávce lišit až dvacetinásobně^{2,4,7}, zejména díky výskytu genových polymorfismů enzymů uplatňujících se v biotransformaci daného léčiva. Proto je potřeba přistupovat ke každému pacientovi individuálně a přizpůsobit léčbu aktuálnímu klinickému stavu.

Příklady indikací pro TDM²⁾

- léčiva s úzkým terapeutickým rozmezím, resp. nízkým terapeutickým indexem (Ti) (např. takrolimus, cyklosporin A, fenytoin, karbamazepin, lithium)
- podezření na předávkování či poddávkování pacienta (např. digoxin, amiodaron)
- podezření, že pacient daný lék neužívá (všechny skupiny, zejména psychofarmaka)
- léčiva s nelineární farmakokinetikou (např. fenytoin, valproát)
- zahájení, změna či kontrola terapie léčivem s nízkým Ti (aminoglykosidy, cyklosporin, karbamazepin, digoxin, lithium, fenytoin)
- podezření na možné lékové interakce (kombinace s induktory/inhibitory biotransformačních a konjugčních enzymů a transportérů)
- pacient trpí přidruženými onemocněními ovlivňující farmakokinetiku (zejména onemocnění jater, ledvin, kardiovaskulárního systému, popř. GIT)
- velká inter-či intraindividuální variabilita farmakokinetických parametrů daného léčiva (cyklosporin A)

- jiné zvláštnosti ve farmakokinetice s ohledem na věk nebo stav pacienta (těhotenství, ascites, malnutrice, amputace končetiny, dětský věk, staří)

Na druhou stranu ne všechna léčiva je třeba monitorovat. Jedná se o situace, kdy nám postačí místo koncentrace samotného léčiva posoudit jeho účinnost pomocí jiného zástupného parametru, který lze stanovit jednodušeji anebo ekonomičtějším způsobem – např. stanovením glukózy lze monitorovat účinek antidiabetik a inzulínu, pomocí základních koagulačních testů monitorovat užívání antikoagulancií. Jiným přístupem je dávkování léčiva dle jeho biologické odpovědi (akutní podání amiodaronu, betablokátorů nebo noradrenalinu v intenzivní péči). Rovněž by bylo zbytečné indikovat TDM u léčiv, kde je těsná korelace **dávky a terapeutických účinků**, popř. **toxicity**. V některých případech lze rozpoznat toxicitu léčiva již podle klinického stavu, a není tak nutné stanovovat jeho přesnou koncentraci. Nicméně by tato informace mohla pomoci k efektivnější úpravě dávkování a rychlejšímu návratu do terapeutických hladin, popř. indikaci a dávkování specifického antidota. Potvrzení intoxikace léčiv může mimo jiné přispět k vyloučení ostatních možných příčin způsobujících aktuální patologický klinický stav pacienta (např. poruchy srdeční činnosti u toxických hladin digoxinu, toxicity lithia nebo tricyklických antidepresiv)^{2,8}.

Současná doporučení pro TDM v neuropsychofarmakologii uvádějí čtyři různé úrovně doporučení pro TDM u aktuálně používaných antipsychotik²⁾:

1. důrazně doporučované (např. amisuprid, haloperidol, klozapin, olanzapin)
2. doporučované (např. aripiprazol, chlorpromazin, paliperidon, quetiapin, risperidon, ziprasidon)
3. užitečné (např. brexpiprazol, bromperidol, iloperidon, levomepromazin, lurasidon)
4. potenciálně užitečné (např. asenapin)

U prvních dvou kategorií jsou popisovány případy nesnášenlivosti léku (úroveň 1, 2), intoxikace (úroveň 1) a nežádoucí účinky při supratherapeutickém dávkování (úroveň 2). TDM je doporučováno při titraci dávkování a u zvláštních případů indikace, popř. při řešení blíže nespécifikovaných problémů (úroveň 1, 2). V případě koncentrací v terapeutickém referenčním rozmezí lze očekávat požadovanou odpověď na léčbu či remisi. U subtherapeutických lékových hladin hrozí neefektivní léčba, s možností relapsu u chronických onemocnění. Naopak v případě supratherapeutických koncentrací léčiva, se zvyšuje četnost a závažnost nežádoucích účinků nebo toxicity (úroveň 1, 2). U 3. a 4. kategorie je TDM doporučováno v případě speciálních indikací či různých problémů s léčbou pacienta. V rámci 3. kategorie může být TDM použito ke kontrole, zda jsou plazmatické koncentrace v referenčním rozmezí ve vztahu k podané dávce. Kategorie 4 potom zahrnuje léčiva, jejichž plazmatické koncentrace nekorelují s klinickým stavem pacienta. Příkladem může být ireverzibilní blokáda enzymu nebo zjevná změna klinických příznaků, kdy

není TDM užitečné (např. navození spánku po použití hypnotik²).

Pro správné provedení TDM je nutné znát²:

- základní informace o pacientovi (věk, pohlaví, výšku, rasu, hmotnost)
- orgánové poškození, jaterní a ledvinné funkce, genetické predispozice, jsou-li známa
- informace o daném léčivu (dávku, dávkovací interval, lékovou formu a způsob podání)
- stravovací návyky, užívání návykových látek, celkovou anamnézu
- současně užívaná léčiva
- přesný čas odběru biologického materiálu v kontextu dávkování

V rámci TDM se nejčastěji doporučuje odběr v ustáleném stavu (steady state) v době nejnižší koncentrace látky (označované jako C_{trough} nebo C_{min}), tj. před podáním další dávky. Ustálený stav je stav, kdy se rychlost přívodu léčiva rovná jeho rychlosti eliminace, většina léčiv dosahuje ustáleného stavu za 4 až 5 eliminačních poločasů po započítání dávkování^{2,4}.

Hladina jednotlivých léčiv se nejčastěji stanovuje v plazmě, séru nebo v moči. Méně často jsou analyzovány biologické materiály jako sliny, mozkomíšní mok, mateřské mléko. Vzácně se pak léčivo stanovuje v dalších matricích, jako jsou nehty nebo vlasy. V popředí zájmu posledních let jsou pak metody využívající miniinvazivní nebo neinvazivní odběr materiálu – tedy sliny a především tzv. suchá krevní kapka (DBS, Dried Blood Spot).

V současné době se DBS využívá v rámci novorozeneckém screeningu (NS) a při některých molekulárně-genetických vyšetřeních. Nověji se však začíná tato metoda uplatňovat i v antidopingovém screeningu steroidů nebo návykových látek⁹ a objevují se náznaky, že by analýza DBS mohla sloužit i v běžném režimu terapeutického monitorování imunosupresiv^{10,11} nebo toxikologickém screeningu¹². V posledních letech je DBS předmětem několika studií týkajících se TDM^{13–18}. Oproti klasickému odběru krve má několik nesporných výhod, na prvním místě je to určitě odběr s minimálním zásahem do organismu a malé množství krve potřebné pro analýzu. Neméně důležité je nízké riziko kontaminace – ať už z vnějšího prostředí, patientských vzorků navzájem nebo obsluhujícího personálu. Dále je potřeba zmínit snadnou manipulaci s odebraným materiálem, nenáročné podmínky transportu a možnost dlouhodobého uchování, samozřejmě s přihlédnutím ke stabilitám stanovovaných analytů. Analýza DBS má oproti klasickému odběru krve do plastových zkumavek menší dopad na životní prostředí, nehledě na nižší ekonomické náklady spojené se samotným odběrem, následným transportem a uchováním vzorku. Nevýhodou může být důležitost správné techniky odběru a nutnost řádného proškolení osob provádějící odběr a také náročnost vývoje laboratorních metod pro DBS analýzu. Důležité je také brát v potaz možný rozdíl mezi kapilární a venózní koncentrací léčiva a z pohledu přes-

nosti stanovení také hematokrit, který může ovlivnit velikost skvrny, vzlínání kapky krve po odběrové kartičce, a v důsledku tak stanovenou koncentraci^{13, 18, 19}. Často se totiž při stanovení koncentrace v DBS používá pro analýzu pouze vyražený terčik o definované ploše.

Samotný odběr DSB je jednoduchý. Pacienti si ho mohou provést sami v prostředí domova, aniž by museli docházet do zdravotnického zařízení. Kapka krve, většinou z prstu, se odebere standardním způsobem, nasákne se na filtrační papír, speciální papírovou kartičku, a nechá se zaschnout za definovaných podmínek. Následně může být kartička odeslána do laboratoře poštou. I když jsou v rámci rutinní praxe v klinických laboratořích stále pro TDM využívány klasické odběry krve, do budoucna by DBS určitě mohla poskytnout jejich vhodnou alternativu, popř. nabídnout rozšíření výhod TDM pro ambulantní specialisty^{13, 18, 19}.

Ke stanovení koncentrací jednotlivých léčiv se nejčastěji využívají chromatografické techniky s různými typy detekce. Nejrozšířenější je vysokoučinná kapalinová chromatografie (HPLC) s hmotnostní detekcí (HPLC/MS) nebo detekcí v ultrafialové a viditelné části světelného spektra (HPLC UV/VIS), vzácně pak i kapalinová chromatografie ve spojení s fluorescenční nebo elektrochemickou detekcí. Výhodou chromatografických metod je vysoká senzitivita a specifita, které umožňují stanovit několik analytů v jednom běhu a lze je aplikovat téměř na všechna neuropsychiatrická léčiva. Nevýhodou je vysoká pořizovací cena zařízení, jeho složitá obsluha, potřeba odborně zaškoleného personálu a často složitá a zdoluhavá příprava vzorku².

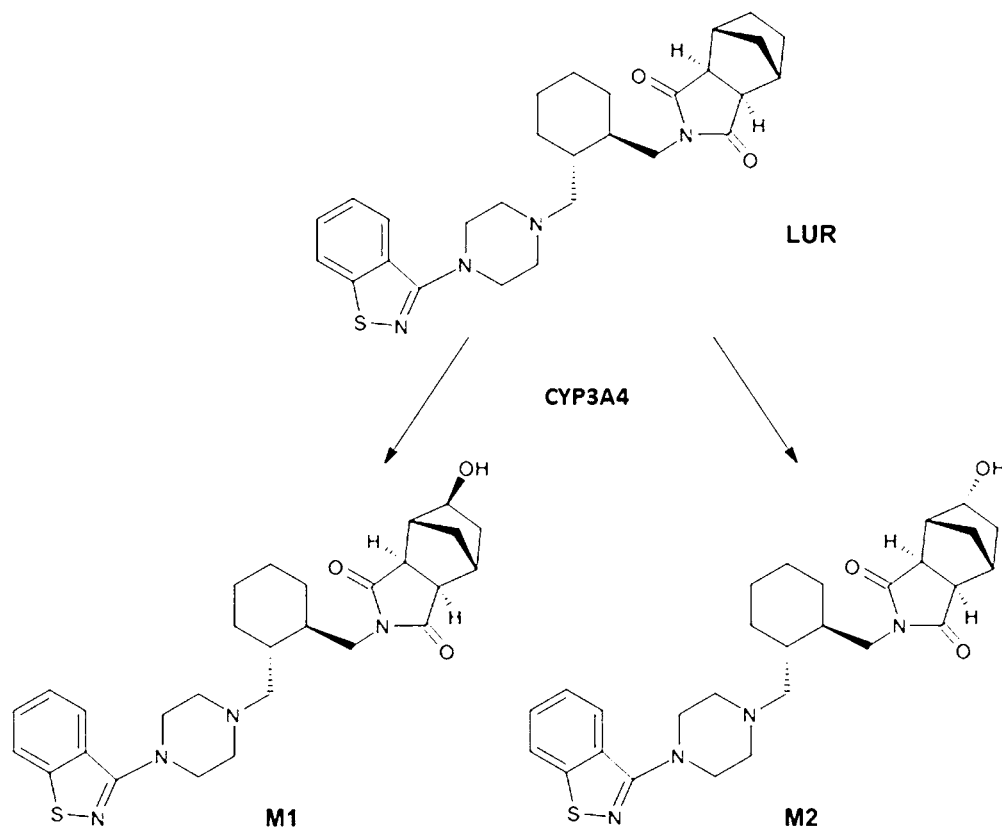
Dalšími rozšířenými metodami, které se používají ke stanovování hladin léčiv, jsou imunoanalytické metody. Celkový proces stanovení je několikanásobně rychlejší, zejména vzhledem k možnosti automatizace a snadné přípravě vzorku, navíc analyzátory většinou nevyžadují složitou obsluhu a odborně zaškolený personál. Nevýhodou je nižší citlivost a specifita testu, možnost zkřížených reakcí vlivem přítomnosti metabolitu, což ve výsledku vede k falešně zvýšeným koncentracím³. Další nevýhodou jsou omezené možnosti stanovovat vedle mateřské látky i metabolity.

Lurasidon

Lurasidon (obr. 1) je derivát benzisothiazolu; jedná se o antipsychotikum druhé generace (atypické antipsychotikum) ze skupiny SDA (Serotonin and Dopamine antagonists). V roce 2010 byl FDA (*Food and Drug Administration*) v USA registrován pro terapii schizofrenie, v roce 2013 pro terapii bipolární deprese, roku 2017 pro terapii schizofrenie u adolescentů a v roce 2018 pro terapii bipolární deprese u dětí. V evropských zemích je však schválen (v České republice od roku 2020) pouze v indikaci schizofrenie^{1, 20–22}. Jak již bylo uvedeno, lurasidon se řadí do skupiny SDA antipsychotik, jako antagonist se vyznačuje vysokou afinitou k receptorům serotonergním 5-HT_{2A}, 5-HT₇, dopaminergním D₂ a noradrenergním α_{2C}, jako parciální agonista k serotonerg-

ním receptorům 5-HT_{1A}. Menší afinitu vykazuje k noradrenergním receptorům α_{1A} , α_{2A} a k dopaminovým D₃ a D_{4,4'}, zanedbatelnou afinitu k dopaminergním receptorům D₁, serotoninergním 5-HT_{2C} a histaminergním receptorům H₁ a muskarinovým M₁²³⁾. Lurasidon je dostupný ve formě tablet s obsahem soli lurasidon-hydrochlori-

du (18,5 mg lurasidonu odpovídá 20 mg lurasidon hydrochloridu, 37 mg pak 40 mg hydrochloridu a 74,5 mg odpovídá 80 mg lurasidon hydrochloridu). I když jsou tedy v České republice dostupné tablety s obsahem hydrochloridu, jsou poněkud nelogicky označované jako Latuda 18,5, 37 a 74 mg (tedy miligramová množ-



Obr. 1 Chemická struktura lurasidonu (LUR) a jeho dvou hlavních metabolitů ID-14283 (M1) a ID-14326 (M2)

Tab. 1. Vazebný profil lurasidonu²³⁾

| Receptor | Aktivita | Vazebná afinita K _i , resp. IC ₅₀ (nM) |
|--------------------|---------------------------|---|
| 5-HT _{1A} | parciální agonista | 6,38 |
| 5-HT _{2A} | antagonista | 0,47 |
| 5-HT _{2C} | antagonista | 415 |
| 5-HT ₇ | antagonista | 0,495 |
| D ₁ | antagonista | 262 |
| D ₂ | antagonista | 0,994 |
| D ₃ | antagonista | 15,7 |
| D _{4,4'} | antagonista | 29,7 |
| α_{1A} | antagonista | 47,9 |
| α_{2A} | antagonista | 40,7 |
| α_{2C} | antagonista | 10,8 |
| H ₁ | antagonista | IC ₅₀ > 1000 |
| M ₁ | antagonista | IC ₅₀ > 1000 |

K_i – inhibiční konstanta komplexu lurasidon-receptor, IC₅₀ – 50% inhibiční koncentrace

ství přepočtená na bázi lurasidonu). Oproti tomu jsou v USA tablety s obsahem lurasidonu hydrochloridu označovány jako Latuda 20-40-80 a 120 mg^{21, 24}.

S ohledem na receptorový profil (tab. 1) se tedy jedná o antipsychotikum se středním rizikem extrapyramidových nežádoucích účinků (vyšší afinita k 5-HT_{2A}, 5-HT₇, D₄, 5-HT_{1A} a D₂), s minimem sedace (minimální ovlivnění H₁ receptorů) a potenciálem antidepresivního účinku (5-HT₇, 5-HT_{1A}, α₂), který byl potvrzený velkými studiemi (smíšená deprese s manickými stavy)²⁵. Navíc má jeden z nejmenších potenciálů ke zvyšování tělesné hmotnosti, naopak při přechodu z jiného antipsychotika byl dokumentován pokles hmotnosti^{26, 27}. Afinita k receptorům 5-HT_{2A} zamezuje nepřímo vzniku hyperprolaktinemie. Nejčastěji udávanými nežádoucími účinky lurasidonu jsou insomnie a nauzea. Oproti ostatním atypickým antipsychotikům bývá u lurasidonu popisováno menší riziko metabolických nežádoucích účinků a menší vliv na QTc interval^{1, 28–31}.

Přípravek se podává perorálně ve formě tablet pacientům od 13 let věku. Doporučená iniciační dávka je 37 mg jednou denně s jídlem. Maximální dávka u dospělých je 148 mg/den a u pediatrické populace je snížena na 74 mg/den²¹.

Lurasidon prochází placentou a následně se distribuuje do tkání plodu. Během těhotenství a následně v období kojení se jeho užívání nedoporučuje, výjimkou jsou pouze případy, je-li přínos léčby větší než potenciální riziko pro plod nebo již narozené dítě^{21, 32}.

Farmakokinetika lurasidonu

Lurasidon dosahuje maximálních sérových koncentrací (C_{max}) za 1–3 hodiny, přičemž ustáleného stavu je dosaženo zhruba za 7 dní. Je doporučeno podávat lurasidon společně s jídlem (min 350 kcal bez ohledu na obsah tuků), díky čemuž dojde ke zvýšení C_{max} a AUC trojnásobně, resp. dvojnásobně oproti podání na lačno^{21, 33, 34}.

Lurasidon je ve vodě málo rozpustný, z 99 % se váže na plazmatické proteiny, zejména albumin a α₁-kyselý glykoprotein. Zatímco koncentrace plazmatického albuminu se ve stáří snižuje, u α₁-kyselého glykoproteinu se naopak zvyšuje. U pacientů v pokročilém věku by tedy neměla být nijak výrazně pozmeněna jeho účinnost vlivem změny vazby na proteiny plazmy. Při podání minimální doporučené dávky, tj. 37 mg (báze lurasidonu), je distribuční objem okolo 6000 l^{21, 34} (tab. 2).

Lurasidon je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4, z probíhajících metabolických reakcí jsou typické oxidační N-dealkylace, hydroxylace a S-oxidace. Hlavní metabolity lurasidonu lze rozdělit na dva aktivní (ID-14283, který převažuje a ID-14326) a dva neaktivní (ID-20219 a ID-20220)²¹.

Poločas eliminace lurasidonu je udáván mezi 20–40 hodinami, poločas eliminace metabolitu ID-14283 je kratší (7,5–10 h) ve srovnání s vlastní molekulou lurasidonu. Z tohoto důvodu je většina farmakodynamických procesů připisována právě lurasidonu, nikoliv jeho metabolitům. Většina léčiva (80 %) se vylučuje stolicí, pouze zhruba 10 % je vyloučeno močí, kde jsou detekovatelné převážně metabolity s minimálním množstvím mateřské látky^{21, 34, 35}. Úprava dávkování je doporučena u středně těžkých až těžkých poruch funkce ledvin a jater z důvodu prodloužené eliminace²¹.

Lékové interakce

Lurasidon by neměl být užíván společně se silnými inhibitory CYP3A4 (např. posakonazol, vorikonazol, klaritromycin, ritonavir, grapefruitová šťáva atd.), nebo naopak induktory (např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin)²¹. Vzhledem k jeho receptorovému profilu mohou s jeho účinky významně interferovat také další psychofarmaka (hypnosedativa, antiparkinsonika, kognitiva, amfetaminy) a samozřejmě alkohol²¹.

Tab. 2. Farmakologický profil lurasidonu

| | |
|---|---|
| Indikace v ČR | schizofrenie, u dospělých a dospívajících starších 13 let |
| Mechanismus účinku | antagonista: 5-HT _{1A} , 5-HT_{2A} , 5-HT _{2C} , 5-HT₇ , D ₁ , D₂ , D ₃ , D ₄ , α _{1A} , α _{2A} , α _{2C} , H ₁ , M ₁ parciální agonista: 5-HT_{1A} |
| T_{max} | 1–3 hodiny |
| Distribuční objem | 6000 l (dávka 37 mg) |
| Biologická dostupnost | ≤ 12 % |
| Vaznost na proteiny | 99 % |
| Metabolismus | CYP3A4 |
| Poločas eliminace | 20–40 h |
| Čas do dosažení c_{ss} | 7 dní |
| Doporučená iniciační denní dávka | 37 mg 1krát denně s jídlem |
| Lékové interakce | silné inhibitory a induktory CYP3A4 |

T_{max} – doba dosažení maximální koncentrace, c_{ss} – koncentrace v ustáleném stavu

Stanovení lurasidonu v biologickém materiálu

Hladiny lurasidonu se nejčastěji stanovují pomocí kapalinové chromatografie s různými typy detekce, přičemž nejrozšířenější je kombinace HPLC/MS^{14, 36–38}. Dále se můžeme v některých publikacích setkat s detektory v UV oblasti^{39–41} nebo detektory diodového pole^{42–44}.

Analyzovaným materiálem je nejčastěji plazma nebo sérum^{36, 38}, popř. suchá krevní kapka¹⁴ nebo moč^{45, 46}.

Vztah dávka-koncentrace-účinek u antipsychotik

U novějších antipsychotik již nemůžeme účinek odvozovat pouze od obsazenosti dopaminergních receptorů, protože jejich mechanismy jsou mnohdy komplexní a afinity k jednotlivým receptorům se liší. Navíc v celé řadě prací se opakovaně sleduje vztah dávka-účinek, přestože by se spíše měl sledovat přímočařejší vztah plazmatická koncentrace-účinek.

Na výslednou koncentraci léčiva v plazmě může mít vliv celá řada faktorů. Ať už to je druh samotného léčiva, léková forma nebo způsob a čas jeho aplikace. S přibývajícím množstvím užívaných léčivých přípravků roste také pravděpodobnost případných lékových interakcí. Neméně důležité jsou také fyzikálně-chemické vlastnosti samotného léčiva a obecně zdravotní stav pacienta, který je pro procesy farmakokinetiky i farmakodynamiky klíčový. Z těchto důvodů se v dnešní době v rámci TDM přikládá důležitost spíše vztahu klinické účinnosti léčiv a jejich plazmatické koncentraci, nikoliv podané dávce.

Lurasidon je podáván ve formě tablet *per os*, z původní podané dávky je absorbováno pouhých 9–19 %, ve stolici je při eliminaci detekováno 67–80 % a v moči 9–19 %. Absolutní biologická dostupnost nebyla stanovena, nicméně u studií farmakokinetických parametrů na zvířecích modelech byla stanovena na úrovni do 12 %. Z důvodu zvýšení C_{max} a AUC je doporučeno užívat lurasidon společně s potravou o minimální energetické hodnotě alespoň 350 kcal, přičemž při zvyšování kalorií nedochází k vyšší absorpci léčiva^{21, 23, 32–34}. Přesný mechanismus není doposud znám, ale odhaduje se, že vedle fyzikálně-chemických vlastností samotného léčiva má na proces vstřebávání podíl více faktorů, jako jsou zvýšený přívod krve v játrech a ledvinách, zvýšená enterohepatální cirkulace, vazba na proteiny nebo obecně pomalejší vyprazdňování žaludku. Určitý podíl na tom mají zřejmě také žaludeční šťávy, trávicí enzymy, žlučové kyseliny, pankreatická šťáva a hormony GIT. S vyšším obsahem tuku ve stravě dochází k vyšší sekreci trávicích šťáv a tím zvyšování objemu střevní tekutiny. Tuk v potravě podněcuje vyšší sekreci žlučových kyselin a tím napomáhá snadnějšímu vstřebávání lipofilních léčiv, kterým je také lurasidon. Nicméně tuto skutečnost ve své studii Preskon et al.³³ nepotvrdili. Z jejich výsledků vyplývá, že pro lepší vstřebávání lurasidonu je potřeba pouze současná konzumace stravy o minimální energetické hodnotě 350 kcal, rozdílný obsah tuků na vstřebávání neměl významný vliv³³.

V rozmezí doporučených dávek, tj. 18,5–148 mg, je farmakokinetika lurasidonu lineární²¹, ve vyšších dávkách byla pozorována tendence k nelineárnímu zvyšování C_{max} a AUC²³.

Lurasidon je v organismu z 99 % vázán na plazmatické proteiny, je hojně distribuován do tkání a orgánů, včetně mozkové tkáně²³. Množství plazmatických proteinů, zvláště v případech, kdy je jejich syntéza omezena (např. jaterní selhání), může negativně ovlivňovat procesy farmakokinetiky, a mít tak zásadní vliv na požadovaný klinický účinek.

V psychiatrii je popisováno nejvíce lékových interakcí v souvislosti s CYP2D6. Lurasidon je substrátem CYP3A4, který se podílí na metabolismu téměř poloviny léčiv metabolizovaných pomocí cytochromu P450. Vzhledem k množství léků, které jsou prostřednictvím CYP3A4 metabolizovány, existuje velké množství látek, které mohou plazmatickou hladinu lurasidonu ovlivňovat – jak už z řad samotných léčiv, nebo rostlinných látek, které byly popsány výše⁴⁷. Z oblasti psychofarmak jsou interakce popisovány obzvláště u silných induktorů a inhibitorů CYP3A4. Dle SPC (summary of product characteristics) není lurasidon substrátem ostatních izoform, jako jsou CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP2E1²¹. Cigaretový kouř je induktorem CYP1A2, kouření tabáku tedy nemá na jeho farmakokinetiku vliv^{21, 48}.

Na základě studií *in vitro* byl lurasidon prokázán jako substrát efluxních transportérů p-glykoproteinu a BCRP, naopak nebyl vychytáván aktivními transportéry OATP1B1 nebo OATP1B3. Lurasidon inhibuje P-glykoprotein, BCRP a OCT1, naproti tomu u ostatních transportérů (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2K, BSEP) nebyl pozorován inhibiční efekt. Zda ke stejné interakci dochází také *in vivo*, není zcela objasněno, nicméně podávání inhibitorů p-glykoproteinu a BCRP současně s lurasidonom může zapříčinit jeho zvýšenou expozici²¹.

V rámci antipsychotik je popisována poměrně vysoká interindividuální variabilita, mezi jedinci jsou popisovány až 20násobné rozdíly c_{ss} po podání identické dávky léčiva^{2, 4, 7, 23}. Z uvedeného opět vyplývá nezastupitelná role TDM v psychiatrii. U lurasidonu je popisována pro C_{max} a AUC u zdravých jedinců interindividuální variabilita 46 % a 35 %. Lehce vyšší variabilita byla pozorována u pacientů se schizofrenií, konkrétně 54 % pro C_{max} a 63 % pro AUC³². O možné interindividuální variabilitě v rámci míry obsazenosti D_2 receptorů při jednotné dávce se ve svém článku zmiňují autoři Loebel et al.⁴⁹.

Intraindividuální variabilita nebyla v rámci klinického zkoušení a SPC stanovena²¹, ale obecně se může projevovat např. v důsledku změny zdravotního stavu pacienta, zejména v případě hepatální nebo renální insuficience nebo extrémů v případě distribučních parametrů (obezita, malnutrice, kachexie, amputace končetin, ascites, hypoalbuminemie)⁵⁰.

Znalost minimální a maximální účinné dávky, resp. plazmatické koncentrace, která pak ovlivňuje účinnost a bezpečnost, je pro lékaře klíčová a v psychiatrii je ten-

to vztah komplikován ještě navíc schopností procházet přes hematoencefalickou bariéru. Tím jsou vztahy dávka-plazmatická koncentrace-koncentrace v likvoru-efekt mnohdy velmi komplikované a mohou být interindividuálně velmi variabilní^{51,52}. Expresy transportérů se může lišit jak interindividuálně, tak i mezi různými regiony mozku⁵³. V rámci procesu vývoje nových léčiv bývají dávky vykazující klinickou účinnost odvozeny ze studií na zvířatech, následně jsou použity v časných fázích klinického zkoušení, kdy dochází k jejich úpravám, nicméně tyto dávky jsou následně licencovány a zpravidla již nejsou podrobeny dalšímu zkoumání k dosažení maximálního terapeutického efektu⁵¹.

Dlouhodobě je také známo, že alespoň minimální klinické odpovědi dosáhne na léčbě antipsychotiky jen o málo více než polovina pacientů (pokles $\geq 20\%$ PANSS/BPRS nebo nejméně „slightly improved“ na CGI) (Positive and negative syndrome scale; Brief psychiatric rating scale; Clinical global impression)⁵⁴.

Wong et al.⁷ ve své studii zkoumali pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) vztah mezi obsazením D_2 receptorů v oblastech centrálního nervového systému (ventrální striatum, putamen a ncl. caudatus) a sérovou koncentrací lurasidonu. Jejich studie se účastnilo 20 zdravých žen, kterým byl podán 30 minut po jídle lurasidon v dávkách 10, 20, 40, 60 a 80 mg. Sérová koncentrace lurasidonu korelovala s obsazením receptorů D_2 ve všech oblastech CNS podobně a výsledkem bylo obsazení 70–80 % receptorů D_2 po podání 40–80 mg lurasidonu. Největší obsazenost receptorů byla pozorována při dávce 60 mg, při dávce 80 mg se mírně snižovala. Nižší dávky (< 40 mg) nedosahovaly obsazenosti 60 % receptorů, což je považováno za nezbytnou hranici pro klinickou odpověď. Tyto získané závěry podporují v současné době doporučované dávkování lurasidonu.

Zajímavou metaanalýzu publikovali nedávno Leucht et al.⁵¹, kteří se ve své publikaci zabývali závislostí efektu léčiva na podané dávce. Autoři provedli metaanalýzu vztahu dávka-klinická odpověď u 15 antipsychotik druhé generace, včetně lurasidonu. Jejich cílem bylo zjistit, zda aktuálně doporučované dávky jednotlivých léčiv mohou být vyšší, nebo naopak nižší při zachování stejné účinnosti. Výsledkem byla metaanalýza a model pro predikci účinnosti jednotlivých léčiv při zvyšování dávky. Autoři se také mimo jiné zabývali možností vzájemné záměny jednotlivých antipsychotik, a jak by se v takovém případě změnila velikost podané dávky s cílem zachování účinnosti léčby⁵¹.

Na základě analýzy dat z publikovaných studií vytvořili modely závislosti odpovědi na dávce. Data pro lurasidon pocházela ze šesti klinických studií na 2026 pacientech. Vytvořený model predikuje ED_{50} na 43,88 mg/den, a ED_{95} na 147 mg/den. Po provedení sensitivity analysis a vyloučení několika neúspěšných studií došlo ke snížení ED_{95} na 109 mg/den. Z křivky zobrazující vzájemnou závislost dávky a klinické odpovědi lze usuzovat, že dávky vyšší než 160 mg/den by mohly poskytnout další nárůst účinnosti, přestože by se jednalo již o supramaximální dávky⁵¹. Zajímavé by jistě bylo zjistit,

jaké jsou koncentrace účinné látky v plazmě (a ideálně likvoru) před a po takovém navýšení, a zda se tedy nejednalo pouze o pseudorezistenci danou nedostatečnou hladinou.

Jak již bylo zmíněno, na metabolismu lurasidonu se podílí CYP3A4, který bývá spojován s vysokou interindividuální variabilitou. V některých případech může tato skutečnost přispět k potřebě zvýšení dávky nad doporučovanou mez s cílem dosažení požadované účinnosti léčiva. Dle aktuálních doporučení FDA²⁴ je sice dávka 160 mg považována za maximální povolenou, nikoliv supratherapeutickou, nicméně výše zmíněné tvrzení by mohly podpořit závěry studie z roku 2013, kdy Loebel et al.⁴⁹ prokázali vyšší účinnost léčby při dávkách 160 mg v porovnání s 80 mg/den.

S rostoucí dávkou nicméně stoupá riziko nežádoucích účinků. Zejména v případě možných účinků na metabolismus a kardiovaskulární systém pacienta, může užívání antipsychotik vyvolat vážné klinické potíže a významně přispět ke zhoršení jeho klinického stavu⁵⁵. Nicméně v případě lurasidonu jsou tyto nežádoucí účinky výrazně nižší než u jiných antipsychotik^{1, 28–31}. Navíc i nežádoucí účinky jsou dávkově závislé a monitorování hladin by tedy mohlo potvrdit hypotetizovaný vliv farmakokinetických faktorů, které mají vliv na neúčinnost standardních dávek u vybraných pacientů.

Podobnou metaanalýzu vztahu dávka-klinická odpověď vytvořili Sabe et al.⁵⁶, kteří analyzovali 40 randomizovaných kontrolovaných studií, ve kterých jejich autoři hodnotili účinnost 13 vybraných antipsychotik ve fixní dávce na akutní exacerbaci schizofrenie⁵⁶. Na rozdíl od autorů Leucht et al.⁵¹ se při zkoumání maximální účinné dávky zaměřili nejen na pozitivní, ale také na negativní symptomy schizofrenie. Lurasidon byl ve zmiňované práci zkoumán v pěti studiích, celkový počet činil 1678 pacientů, kterým byly podávány dávky 40–160 mg. Lepší účinnost vyšších dávek byla prokázána u pozitivních symptomů, křivka dosáhla fáze plató až při $ED_{95} = 86,3$ mg/den. U negativních symptomů měla křivka kvaziparabolický tvar s $ED_{95} = 58,2$ mg/den⁵⁶.

Výsledkem metaanalýzy autorů byl graf závislosti dávka-klinická odpověď, u kterého jsou popisovány v závislosti na konkrétním antipsychotiku tři typy získaných křivek. Křivka dosahující fáze plató, křivka mající stále stoupající tendenci a křivka kvaziparabolická (tvar zvonu). Z křivek většiny antipsychotik je patrné, že maximálních účinných dávek lze dosáhnout již při nižších a středních dávkách. Tyto závěry tedy vyvracejí „obecnou“ potřebu supratherapeutických dávek při léčbě antipsychotiky. ED_{50} i ED_{95} byly ve většině případů nižší pro negativní syndromy ve srovnání s těmi pozitivními⁵⁶.

Většina antipsychotik vykazovala ve vyšších dávkách fázi plató. Což opět potvrzuje tvrzení, že další zvyšování dávek by již nevedlo k vyšší účinnosti a v některých případech by došlo dokonce k jejímu snížení (kvaziparabolická křivka)⁵⁶. Pravděpodobným důvodem tvaru křivky je to, že ačkoliv účinnost po překročení určité

dávky nestoupá nebo dokonce poklesne, četnost extrapyramidových nežádoucích účinků se nadále zvyšuje. Tyto extrapyramidové nežádoucí účinky mohou napodobovat negativní příznaky (mohou tak přispívat k vyššímu celkovému skóre PANSS). Extrapyramidové příznaky mohou také vést k častějšímu a dřívějšímu přerušování léčby, takže antipsychotikum „má méně času“ na to, aby pozitivně ovlivnilo příznaky onemocnění¹⁸⁾.

Nicméně autoři v samotném závěru sami poukazují na možné limitace studie, kdy jednou z nich je právě poměrně nízký počet zahrnutých studií. Získané závěry jsou tedy podnětem pro další výzkum v této oblasti s cílem zavedení co nejefektivnější terapie⁵⁶⁾. Velkou limitací je pak absence měřených hladin, což je ovšem zapříčiněno nedostatkem primárních dat (studií) nikoliv zmiňované metaanalýzy.

Vyšší účinnost na pozitivní příznaky až při vyšších dávkách při dalším zvyšování dávky nad doporučené rozmezí dávek lze snad vysvětlit relativně nižší afinitou lurasidonu k dopaminergním D₂ receptorům vzhledem k afinitě k serotoninovým 5-HT_{2A} a 5-HT₇ receptorům. To dokazují nakonec i závěry autorů druhé zmiňované metaanalýzy⁵⁶⁾, kteří prokázali nižší ED₉₅ pro negativní symptomy než pro pozitivní. Podobný fenomén (tedy vyšší dávky pro pozitivní příznaky než pro negativní) lze pozorovat u jiných antipsychotik s vyšší afinitou k jiným receptorům (např. 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₇) než k D₂ receptorům – jako např. olanzapin nebo ziprasidon⁵⁶⁾.

Dnes již neplatí, že lék, který je účinný v akutní fázi, bude nutně předepsán i pro prevenci relapsu. Podstatná část pacientů bude však i v současné době po zaléčení akutní schizofrenické ataky pokračovat v užívání stejného léku po dobu několika měsíců nebo i let. S ohledem na dlouhodobou funkční remisi je důležité zkoumat příznivé účinky antipsychotik i na negativní příznaky v akutní fázi.

Závěr

Na jedné straně je snahou při předepisování antipsychotik vyvarovat se nežádoucích účinků a snažit se o minimální efektivní dávky, na druhou stranu okolo 50 % pacientů neodpovídá na léčbu. Vztah mezi dávkou a klinickou odpovědí na účinek nejsou u antipsychotik prozatím dostatečně dobře prozkoumány. Důvodů je mnoho a patří mezi ně jak určitá pestrost farmakodynamických cílů, na něž léčiva působí, a také pestrost ve smyslu receptorových profilů/afinit jednotlivých antipsychotik. Tím pádem nelze jednoduše porovnávat vztah dávka-odpověď napříč antipsychotiky, ale je nutné vzít v potaz i tyto farmakodynamické parametry. Mezi další a velmi podstatné faktory patří farmakokinetické proměnné ovlivňující hladiny; tím pádem vstupuje do vztahu dávka-účinek ještě velice podstatná plazmatická hladina léku, či spíše hladina v likvoru. Lepšímu porozumění těmto vztahům by velmi prospělo, pokud by pro metaanalýzy, jaké byly publikovány autory M. Sabe⁵⁶⁾ nebo S. Leucht⁵¹⁾, byla dostupná farmakokinetická data (C_{trough}). Tím by minimálně jedna z kovariátů vztahu dávka-klinická odpověď nebo dáv-

ka-snášenlivost zmizela. Cestu k častějšímu monitoringu hladin a lepšímu poznání těchto vztahů by mohly otevřít miniinvazivní vzorkování a alternativní matrice, jako jsou sliny nebo suchá krevní kapka. Ojedinelé doklady hovoří o tom, že u některých antipsychotik lze dosáhnout lepší účinnosti zvyšováním dávky dokonce i nad doporučené dávkování. Je třeba zdůraznit, že se jedná o off-label postup (tedy v rozporu se schváleným dávkováním dle SPC) a nelze jej paušálně doporučit. Opodstatněný je snad v případě pouze částečné odpovědi při standardním dávkování a za kontroly plazmatických hladin a pouze u antipsychotik, jejichž receptorový profil tento postup opodstatňuje. Z doposud publikovaných metaanalýz se však jeví, že u většiny antipsychotik je na křivce dávka-odpověď dosaženo fáze platů (popř. dokonce poklesu účinnosti) již při doporučeném dávkování.

Publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1342/2022, kterou poskytlo MŠMT.

Střet zájmů: žádný.

Literatura

1. **Tašková I.** Lurasidon – rozšíření možností léčby schizofrenie s důrazem na kognitivní funkce a kardiometabolické cíle. *Remedia* 2020; 30(4), 454–459. Dostupné na: <https://www.remédia.cz/rubriky/prehledy-nazory-diskuse/lurasidon-rozsireni-moznosti-lecby-schizofrenie-s-durazem-na-kognitivni-funkce-a-kardiometabolicke-cile-11506/>
2. **Hiemke C., Bergemann N., Clement H. W., Conca A., Deckert J., Domschke K., Eckermann G., Egberts K., Gerlach M., Greiner C., Gründer G., Haen E., Havemann-Reinecke U., Hefner G., Helmer R., Janssen G., Jaquenoud E., Laux G., Messer T., Mössner R., Müller M. J., Paulzen M., Pfuhlmann B., Riederer P., Saria A., Schoppek B., Schoretsanitis G., Schwarz M., Gracia M. S., Stegmann B., Steimer W., Stingl J. C., Uhr M., Ulrich S., Unterecker S., Waschler R., Zernig G., Zurek G., Baumann P.** Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1–02), 9–62. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0043-116492>
3. **Brožmanová H.** Laboratorní metody v terapeutickém monitorování léků. *Klin. Farmakol. Farm.* 2020; 34(2), 56–62. Dostupné na: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2020/02/03.pdf>
4. **Šilhán P., Kacířová I., Hýža M., Uřinová R., Češková E., Grundmann M.** Terapeutické monitorování hladin léčiv v psychiatrii – možnosti a využití v praxi. *Psychiatr. praxi* 2016; 17(1), 10–14. Dostupné na: https://www.solen.cz/artkey/psy-201601-0003_terapeuticke_monitorovani_hladin_leciv_v_psychiatrii_-_moznosti_a_vyuziti_v_praxi.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dfarmakoterapie%252520v%252520t%2525C4%26s-from%3D210%26spage%3D30

5. **Potkin S. G., Keator D. B., Kesler-West M. L., Nguyen D. D., van Erp T. G., Mukherjee J., Shah N., Preda A.** D2 receptor occupancy following lurasidone treatment in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *CNS Spectr.* 2014; 19(2), 176–181. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/abs/d2-receptor-occupancy-following-lurasidone-treatment-in-patients-with-schizophrenia-or-schizoaffective-disorder/D336FB84B-34785122C531E2710EE0586>
6. **Hiemke C., Dragicevic A., Gründer G., Hätter S., Sachse J., Vernaleken I., Müller M. J.** Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther. Drug. Monit.* 2004; 26(2), 156–160. Available from: https://journals.lww.com/drug-monitoring/abstract/2004/04000/therapeutic_monitoring_of_new_antipsychotic_drugs.12.aspx
7. **Wong D. F., Kuwabara H., Brašić J. R., Stock T., Maini A., Gean E. G., Loebel A.** Determination of dopamine D₂ receptor occupancy by lurasidone using positron emission tomography in healthy male subjects. *Psychopharmacology* 2013; 229(2), 245–252. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3103-z>
8. **Kang J. S., Lee M. H.** Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J. Intern. Med.* 2009; 24(1), 1–10. Available from: <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
9. **Jing J., Shan Y., Liu Z., Yan H., Xiang P., Chen P., Xu X.** Automated online dried blood spot sample preparation and detection of anabolic steroid esters for sports drug testing. *Drug. Test. Anal.* 2022; 14(6), 1040–1052. Available from: <https://doi.org/10.1002/dta.3226>
10. **Deprez S., Stove Ch.** Application of a Fully Automated Dried Blood Spot Method for Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressants: Another Step Toward Implementation of Dried Blood Spot Analysis. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2022. Available from: <https://doi.org/10.5858/arpa.2021-0533-OA>
11. **Gaugler S., Rykl J., Grill M., Cebolla V. L.** Fully automated drug screening of dried blood spots using online LC-MS/MS analysis. *J. Appl. Bioanal.* 2018; 4(1), 7–15. Available from: <https://doi.org/10.17145/jab.18.003>
12. **Luginbühl M., Gaugler S.** The application of fully automated dried blood spot analysis for liquid chromatography-tandem mass spectrometry using the CAMAG DBS-MS 500 autosampler. *Clin. Biochem.* 2020; 82, 33–39. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.02.007>
13. **Martial L. C., Aarnoutse R. E., Mulder M., Schellekens A., Brüggemann R. J. M., Burger D. M., Schene A. H., Batalla A.** Dried Blood Spot sampling in psychiatry: Perspectives for improving therapeutic drug monitoring. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017; 27(3), 205–216. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.euro-neuro.2017.01.009>
14. **Patteet L., Maudens K. E., Stove C. P., Lambert W. E., Morrens M., Sabbe B., Neels, H.** The use of dried blood spots for quantification of 15 antipsychotics and 7 metabolites with ultra-high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Drug. Test. Anal.* 2015; 7(6), 502–511. Available from: <https://doi.org/10.1002/dta.1698>
15. **Niemiec A.** Dried Blood Spot in Toxicology: Current Knowledge. *Separations.* 2021; 8(9), 145. Available from: <https://doi.org/10.3390/separations8090145>
16. **Antunes M. V., Charão M. F., Linden R.** Dried blood spots analysis with mass spectrometry: Potentials and pitfalls in therapeutic drug monitoring, *Clinical Biochemistry.* 2016; 49(13–14), 1035–1046. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.05.004>
17. **Ruggiero C., Ramirez S., Ramazzotti E., Mancini R., Muratori R., Raggi M. A., Conti M.** Multiplexed therapeutic drug monitoring of antipsychotics in dried plasma spots by LCMS/MS. *J. Sep. Sci.* 2020; 43(8), 1440–1449. doi: 10.1002/jssc.201901200
18. **Malsagova K., Kopylov A., Stepanov A., Butkova T., Izotov A., Kaysheva A.** Dried Blood Spot in Laboratory: Directions and Prospects. *Diagnostics (Basel).* 2020; 10(4), 248. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics10040248>
19. **Fischer S., Obrist R., Ehlert U.** How and when to use dried blood spots in psychoneuroendocrinological research. *Psychoneuroendocrinology.* 2019; 108, 190–196. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psytneuen.2019.06.011>
20. **The United States Food and Drug Administration.** Pediatric Postmarketing Pharmacovigilance. Latuda 2019. Dostupné na: <https://www.fda.gov/media/130835/download>
21. **European Medicines Agency.** Souhrn údajů o přípravku. 2022. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/latuda-epar-product-information_cs.pdf
22. **Státní ústav pro kontrolu léčiv.** Latuda 74MG TBL FLM 28X1. Dostupné na: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0194921 (24. 06. 2023).
23. **The United States Food and Drug Administration.** Latuda (lurasidone hydrochloride) Tablets. Pharmacology reviews 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s-000ClinPharmR.pdf
24. **The United States Food and Drug Administration.** Highlights of Prescribing Information. Latuda 2022. Available from: <https://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf>
25. **Suppes T., Silva R., Cucchiario J., Mao Y., Targum S., Streicher C., Pikalov A., Loebel A.** Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am. J. Psychiatry.* 2016; 173(4), 400–407. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15060770>
26. **Pochiero I., Calisti F., Comandini A., Del Vecchio A., Costamagna I., Rosignoli M. T., Cattaneo A., Nunna S., Peduto I., Heiman F., Chang H. C., Chen C. C., Correll C.** Impact of Lurasidone and Other Antipsychotics on Body Weight: Real-World, Retrospective, Comparative Study of 15,323 Adults with Schizophrenia. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14, 4081–4094. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S320611>
27. **Meyer J. M., Ng-Mak D. S., Chuang C. C., Rajagopalan K., Loebel A.** Weight changes before and after lurasidone treatment in patients with schizophrenia. *Int. J. Gen. Med.* 2021; 14, 4095–4104. Available from: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S320611>

- done treatment: a real-world analysis using electronic health records. *Ann. Gen. Psychiatry* 2017; 16, 36. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0159-x>
28. **Caccia S., Pasina L., Nobili A.** Critical appraisal of lurasidone in the management of schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2012; 8, 155–168. Available from: <https://doi.org/10.2147/NDT.S18059>
 29. **Stahl S. M., Cucchiaro J., Simonelli, D., Hsu, J., Pikalov A., Loebel A.** Effectiveness of lurasidone for patients with schizophrenia following 6 weeks of acute treatment with lurasidone, olanzapine, or placebo: a 6-month, open-label, extension study. *J. Clin. Psychiatry* 2013; 74(5), 507–515. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/schizophrenia/effectiveness-lurasidone-patients-schizophrenia-following/>
 30. **Meltzer H. Y., Cucchiaro J., Silva R., Ogasa M., Phillips D., Xu J., Kalali A. H., Schweizer E., Pikalov A., Loebel A.** Lurasidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and olanzapine-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 2011; 168(9), 957–967. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10060907>
 31. **Pompili M., Verzura C., Trovini G., Buscajoni A., Falcone G., Naim S., Nardella A., Sorice S., Baldessarini R. J., Girardi P.** Lurasidone: efficacy and safety in the treatment of psychotic and mood disorders. *Expert Opin. Drug. Saf.* 2018; 17(2), 197–205. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1379989>
 32. **European Medicines Agency.** Assessment report – Latuda. 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/latuda-epar-public-assessment-report_en.pdf
 33. **Preskorn S., Ereshefsky L., Chiu Y. Y., Poola N., Loebel A.** Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum. Psychopharmacol.* 2013; 28(5), 495–505. Available from: <https://doi.org/10.1002/hup.2338>
 34. **Greenberg W. M., Citrome L.** Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Lurasidone Hydrochloride, a Second-Generation Antipsychotic: A Systematic Review of the Published Literature. *Clin. Pharmacokinet.* 2017; 56(5), 493–503. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0465-5>
 35. **Citrome L.** Lurasidone for schizophrenia: a brief review of a new second-generation antipsychotic. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2011; 4(4), 251–257. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21177242/>
 36. **Katteboina M. Y., Pilli N. R., Mullangi R., Seelam R. R., Satla S. R.** LC-MS/MS assay for the determination of lurasidone and its active metabolite, ID-14283 in human plasma and its application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* 2016; 30(7), 1065–1074. Available from: <https://doi.org/10.1002/bmc.3651>
 37. **Kumar Talluri M. V. N, Dharavath S., Kalariya P. D., Prasanth B., Srinivas R.** Structural characterization of alkaline and oxidative stressed degradation products of lurasidone using LC/ESI/QTOF/MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015; 105, 1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.11.035>
 38. **Patteet L., Maudens K. E., Sabbe B., Morrens M., De Doncker M., Neels H.** High throughput identification and quantification of 16 antipsychotics and 8 major metabolites in serum using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin. Chim. Acta* 2014; 429, 51–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.11.024>
 39. **Ravisankar P., Rajyalakshmi G., Deva Dasu Ch., Srinivasa Babu P., Venkateswar Reddy P.** Novel analytical method development and validation for the quantitative analysis of lurasidone hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage forms by RP-HPLC. *World Journal of Pharmaceutical Research* 2014; 3(7), 453–466. Available from: https://www.academia.edu/33538456/NOVEL_ANALYTICAL_METHOD_DEVELOPMENT_AND_VALIDATION_FOR_THE_QUANTITATIVE_ANALYSIS_OF_LURASIDONE_HYDROCHLORIDE_IN_BULK_AND_PHARMACEUTICAL_DOSAGE_FORMS_BY_RP_HPLC
 40. **Sangeetha R. K.** Method development and validation for the estimation of lurasidone by RP-HPLC and HPTLC. *European Journal of Pharmaceutical and medical research.* 2020; 2(5), 529–540. Available from: https://www.academia.edu/33538456/NOVEL_ANALYTICAL_METHOD_DEVELOPMENT_AND_VALIDATION_FOR_THE_QUANTITATIVE_ANALYSIS_OF_LURASIDONE_HYDROCHLORIDE_IN_BULK_AND_PHARMACEUTICAL_DOSAGE_FORMS_BY_RP_HPLC
 41. **Atila Karaca S., Yeniceli Uğur D.** Development of a validated high-performance liquid chromatographic method for the determination of Lurasidone in pharmaceuticals. *Marmara Pharm. J.* 2017; 21(4), 931–937. Available from: <http://dx.doi.org/10.12991/mpj.2017.32>
 42. **Thota B., Adepu G. S., Galla R.** Method development, validation and stability studies for the determination of lurasidone hydrochloride in bulk and tablet dosage form RP-HPLC. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2018; 10(12), 58–63. Available from: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2018v10i12.27895>
 43. **Polawar, A. R., Damle, M. C.** Development and validation of RP-HPLC method for estimation of lurasidone hydrochloride in bulk and pharmaceutical dosage form. *IJRPC* 2014; 4(2), 327–332. Available from: <http://www.ijrpc.com/files/14-457.pdf>
 44. **Vaja M. D., Patel R. R., Patel B. D., Chaudhary A. B.** Development and Validation of RP-HPLC Method for Estimation of Lurasidone and its impurities Lurasidone 1 and Lurasidone 8. *Research Journal of Pharmacy and Technology* 2022; 15(11), 4999–5004. Available from: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-11-25>
 45. **Enders J. R., Strickland E. C., McIntire G. L.** Determination of the Relative Prevalence of Lurasidone Metabolites in Urine Using Untargeted HRMS. *Spectroscopy* 2019; 17(2), 8–15. Available from: <https://www.chromatography-online.com/view/determination-relative-prevalence-lurasidone-metabolites-urine-using-untargeted-hrms>
 46. **Feng S., Enders J. R., Cummings O. T., Strickland E. C., McIntire T., McIntire G. A.** Dilute and Shoot LC-MS/MS Method for Antipsychotics in Urine. *J. Anal. Toxicol.* 2020;

- 44(4), 331–338. Available from: <https://doi.org/10.1093/jat/bkz098>
47. **Prokeš M., Suchopár J.** Lékové interakce v psychiatrii - teorie a praxe. *Psychiatr. praxi* 2015; 16(2), 51–55. Dostupné na: <https://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2015/02/04.pdf>
48. **Lucas C., Martin J.** Smoking and drug interactions. *Aust. Prescr.* 2013; 36, 102–104. doi: 10.18773/austprescr.2013.037
49. **Loebel A., Cucchiaro J., Sarma K., Xu L., Hsu C., Kalali A. H., Pikalov A., Potkin S. G.** Efficacy and safety of lurasidone 80 mg/day and 160 mg/day in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *Schizophr Res.* 2013; 145, 101–109. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.009>
50. **Shin Y. S., Kim S. N., Shin N. Y., Jung W. H., Hur J. W., Byun M. S., Jang J. H., An S. K., Kwon J. S.** Increased intra-individual variability of cognitive processing in subjects at risk mental state and schizophrenia patients. *PLOS One* 2013; 8(11), e78354. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078354>
51. **Leucht S., Crippa A., Sifakis S., Patel M. X., Orsini N., Davis J. M.** Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2020; 177(4), 342–353. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010034>
52. **Taylor D. M., Barnes T. R. E., Young, A. H.** Schizophrenia and Related Psychoses. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry* 2021. Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119870203.mpg001>
53. **Billington S., Salphati L., Hop C. E. C. A., Chu X., Evers R., Burdette D., Rowbottom C., Lai Y., Xiao G., Humphreys W. G., Nguyen T. B., Prasad B., Unadkat J. D.** Interindividual and Regional Variability in Drug Transporter Abundance at the Human Blood–Brain Barrier Measured by Quantitative Targeted Proteomics. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 106, 228–237. Available from: <https://doi.org/10.1002/cpt.1373>
54. **Leucht S., Leucht C., Huhn M., Chaimani A., Mavridis D., Helfer B., Samara M., Rabaioli M., Bächer S., Cipriani A., Geddes J. R., Salanti G., Davis J. M.** Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. *Am. J. Psychiatry* 2017; 174(10), 927–942. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16121358>
55. **de Hert M., Detraux J., van Winkel R., Yu W., Correll C. U.** Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011; 8(2), 114–126. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.156>
56. **Sabe M., Zhao N., Crippa A., Kaiser S.** Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials. *NPJ Schizophr.* 2021; 7(1), 43. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00171-2>