

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ  
SPECIAL ARTICLE

Θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκων  
στη Ψυχιατρική και στη Νευρολογία  
Κατευθυντήριες Οδηγίες  
στη Νευροψυχοφαρμακολογία,  
επικαιροποίηση 2017\*

Η θεραπευτική παρακολούθηση των φαρμάκων (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων των φαρμάκων [therapeutic drug monitoring, TDM]) συνδυάζει τον ποσοτικό προσδιορισμό των συγκεντρώσεων φαρμάκων στο αίμα, τη φαρμακολογική ερμηνεία και τις οδηγίες θεραπείας. Η TDM εισάγει ένα εργαλείο

- <sup>1</sup>The Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, New York, ΗΠΑ  
<sup>2</sup>Σχολή Επιστημών Υγείας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα  
<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, RWTH Aachen University, Aachen, και JARA – Translational Brain Medicine, Aachen και Alexianer Hospital Aachen, Aachen, Γερμανία  
<sup>4</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Γερμανία  
<sup>5</sup>Department of Laboratory Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Γερμανία  
<sup>6</sup>Servizio Psichiatrico del Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano, Ιταλία  
<sup>7</sup>Experimental Psychiatry Unit, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Αυστρία  
<sup>8</sup>Private Practice for Psychotherapy and Court-Certified Witness, Hall in Tirol, Αυστρία  
<sup>9</sup>Department of Molecular Neuroimaging, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Γερμανία  
<sup>10</sup>Clinical Pharmacology, Department of Psychiatry and Psychotherapy και Department of Pharmacology and Toxicology, University of Regensburg, Regensburg, Γερμανία  
<sup>11</sup>Department of Psychiatry, University of Lausanne, Prilly-Lausanne, Ελβετία  
<sup>12</sup>Kitzberg Hospitals, Center for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bad Mergentheim, Γερμανία  
<sup>13</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Γερμανία  
<sup>14</sup>Psychiatric Hospital, Kaufbeuren, Γερμανία  
<sup>15</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Γερμανία  
<sup>16</sup>Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Bonn, Γερμανία  
<sup>17</sup>Psychiatric Hospital, Vitos Klinik, Eichberg, Eltville, Γερμανία  
<sup>18</sup>Psychiatric Hospital, Königsfelden, Brugg, Aargau, Ελβετία  
<sup>19</sup>Institute of Psychological Medicine, Haag in Oberbayern, Γερμανία  
<sup>20</sup>Danuviuskliniken, Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Γερμανία  
<sup>21</sup>Psychiatric Hospitals Oberberggruppe, Berlin, Γερμανία  
<sup>22</sup>Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technical University Munich, Munich, Γερμανία  
<sup>23</sup>Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital of RWTH Aachen, Aachen, Γερμανία  
<sup>24</sup>Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Γερμανία  
<sup>25</sup>Aristo Pharma GmbH, Berlin, Γερμανία  
<sup>26</sup>Psychiatric Hospital, Feldkirch, Αυστρία  
<sup>27</sup>Medical Laboratory Bremen, Bremen, Γερμανία  
<sup>28</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz και Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Γερμανία

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(6):817–832  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(6):817–832

G. Schoretsanitis,<sup>1</sup>  
E.G. Pallis,<sup>2</sup>  
M. Paulzen,<sup>3</sup>  
S. Unterecker,<sup>4</sup>  
M. Schwarz,<sup>5</sup>  
A. Conca,<sup>6</sup>  
G. Zernig,<sup>7,8</sup>  
G. Gründer,<sup>9</sup>  
E. Haen,<sup>10</sup>  
P. Baumann,<sup>11</sup>  
N. Bergemann,<sup>12</sup>  
K. Domschke,<sup>13</sup>  
G. Eckermann,<sup>14</sup>  
K. Egberts,<sup>15</sup>  
M. Gerlach,<sup>15</sup>  
C. Greiner,<sup>16</sup>  
G. Hefner,<sup>17</sup>  
E. Jaquenoud,<sup>18</sup>  
G. Laux,<sup>19</sup>  
T. Messer,<sup>20</sup>  
M.J. Müller,<sup>21</sup>  
P. Riederer,<sup>4</sup>  
A. Saria,<sup>7</sup>  
B. Stegmann,<sup>10</sup>  
W. Steimer,<sup>22</sup>  
J. Stingl,<sup>23</sup>  
M. Uhr,<sup>24</sup>  
S. Ulrich,<sup>25</sup>  
R. Waschglger,<sup>26</sup>  
G. Zurek,<sup>27</sup>  
C. Hiemke<sup>28</sup>

Greek translation of a summary  
of the 2017 update of  
the consensus guidelines for  
therapeutic drug monitoring  
in neuropsychopharmacology

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Νευροψυχοφαρμακολογία  
TDM  
Φαρμακοεπαγρύπνηση  
Φαρμακοθεραπεία  
Φαρμακοκινητική

Υποβλήθηκε 26.1.2021  
Εγκρίθηκε 8.2.2021

\* Greek translation of a summary of the 2017 update of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology (\*το παρόν αποτελεί την ελληνική μετάφραση της περιλήψης [Schoretsanitis et al, 2018<sup>15</sup>] των κατευθυντήριων οδηγιών [Hiemke et al, 2018<sup>11</sup>])

ιατρικής ακρίβειας σε εποχές αυξανόμενης συνειδητοποίησης της ανάγκης για εξατομικευμένη θεραπεία. Στη Νευρολογία και στην Ψυχιατρική, η TDM μπορεί να καθοδηγήσει τη φαρμακοθεραπεία για συγκεκριμένες υποομάδες ασθενών όπως τα παιδιά, οι έφηβοι, οι έγκυες γυναίκες, οι ηλικιωμένοι ασθενείς, οι ασθενείς με νοητική αναπηρία, οι ασθενείς με διαταραχές από χρήση ουσιών, τα άτομα με ιδιαιτερότητες φαρμακοκινητικής και τα άτομα με ιατροδικαστικά θέματα. Σαφείς ενδείξεις για την TDM αποτελούν η έλλειψη κλινικής ανταπόκρισης στο εύρος της θεραπευτικής δόσης, η αξιολόγηση της συμμόρφωσης στη θεραπευτική αγωγή, ζητήματα ανθεκτικότητας και αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων. Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία, υπολογίστηκαν το συνιστώμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, τα εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού και τα επίπεδα σύστασης για χρήση της TDM όσον αφορά στη βελτιστοποίηση της δοσολογίας χωρίς συγκεκριμένες ενδείξεις, οι συντελεστές μετατροπής, οι συντελεστές για τον υπολογισμό των συγκεντρώσεων φαρμάκου που σχετίζονται με τη συνταγογραφείσα δόση και οι αναλογίες μεταβολίτη προς πρόδρομη ουσία. Η παρούσα περίληψη των επικαιροποιημένων κατευθυντήριων οδηγιών από την ομάδα εργασίας για την TDM του Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) προσφέρει τις πρακτικές και τις θεωρητικές γνώσεις για την ενσωμάτωση της TDM ως τμήμα της φαρμακοθεραπείας με νευροψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα στην κλινική ρουτίνα.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θεραπευτική παρακολούθηση του φαρμάκου (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων των φαρμάκων [therapeutic drug monitoring, TDM]) αναφέρεται στην ακριβή ποσοτικοποίηση των φαρμάκων σε βιολογικούς ιστούς, όπως στο αίμα, στον ορό ή στο πλάσμα σε καθορισμένα χρονικά διαστήματα, κατά προτίμηση σε χαμηλά επίπεδα υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης και με φαρμακολογική ερμηνεία. Η TDM αρχικά εισήχθη για την ενίσχυση της ασφάλειας των φαρμάκων<sup>1,2</sup> και σήμερα αποτελεί ένα καθιερωμένο εργαλείο ιατρικής ακρίβειας, δεδομένου ότι θεωρεί την υψηλή διατομική μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής για εξατομικευμένη νευροψυχοφαρμακοθεραπεία.<sup>3</sup> Αποδεικτικά στοιχεία για τη χρησιμότητα της εφαρμογής TDM ως μέρος της θεραπείας ρουτίνας έχουν γίνει σταδιακά διαθέσιμα για αυξανόμενο αριθμό νευροψυχιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που στοχεύουν μοριακές δομές στον εγκέφαλο/κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ).

Σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της TDM, η τεράστια πρόοδος στη φαρμακολογία διευκόλυνε την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών δράσης των φαρμάκων εντός ενός φαρμακοκινητικού/φαρμακοδυναμικού υπόβαθρου. Τα τελευταία έτη έχουν αναγνωριστεί ένζυμα και μεταφορείς που διαμεσολαβούν στον μεταβολισμό και στη μεταφορά νευροψυχιατρικών φαρμάκων, συμβάλλοντας στην καλύτερη κατανόηση σε μοριακή βάση. Ιδιαίτερα, το σύστημα του ισοενζύμου του κυτοχρώματος P450 (CYP 450) βρέθηκε να είναι σημαντική πηγή φαρμακοκινητικής μεταβλητότητας όχι μόνο νευροψυχιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Τουλάχιστον επτά ένζυμα της ομάδας (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A4) εμπλέκονται στον μεταβολισμό της φάσης 1 της πλειονότητας των νευροψυχιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.<sup>4</sup> Οι γενετικές παραλλαγές αυτών των ισοενζύμων είναι ευρέως αποδεκτές ως καθοριστικοί παράγοντες της ενζυμικής δραστηριότητας του CYP450.<sup>5</sup> Επομένως, οι γενετικοί πολυμορφισμοί μπορούν ουσιαστικά να επηρεάσουν τον μεταβολισμό διαφόρων παραγόντων και οι φαρμακογενετικές δοκιμασίες εισέρχονται σταδιακά στην κλινική ρουτίνα.<sup>6</sup>

Ένας άλλος κρίσιμος παράγοντας που επηρεάζει τον μεταβολισμό και τη βιοδιαθεσιμότητα των φαρμάκων που δρουν στον εγκέφαλο είναι η συγχορήγηση φαρμάκων.<sup>7-10</sup> Φαρμακευτικά προϊόντα με ανασταλτικές ή επαγωγικές ιδιότητες τόσο στα ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων όσο και στους μεταφορείς των φαρμάκων αναμένεται να μειώσουν ή να επιταχύνουν τη συγκεκριμένη δραστηριότητα, οδηγώντας σε ελαττωμένες ή αυξημένες συγκεντρώσεις φαρμάκων στις περιοχές-στόχους δράσης στον εγκέφαλο. Μια λεπτομερής ανασκόπηση των αναστολέων και των επαγωγών παρουσιάζεται στους πίνακες 1α και 1β (για έναν εκτενή κατάλογο υποστρωμάτων του CYP450).<sup>11</sup>

Σε συνέχεια των εξελίξεων στην TDM στο πεδίο της Νευροψυχοφαρμακολογίας κατά την τελευταία δεκαετία, η ομάδα εργασίας για την TDM αξιολόγησε την υπάρχουσα βιβλιογραφία και, ως αποτέλεσμα, δημοσίευσε δύο εκδόσεις των κατευθυντήριων οδηγιών μετά από ομοφωνία της ομάδας εμπειρογνομόνων της TDM, μια πρώτη έκδοση το 2004<sup>12</sup> και μια πρώτη ενημέρωση το 2011.<sup>13</sup> Αυτές οι

**Πίνακας 1α.** Αναστολείς των ισοενζύμων CYP450 (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>). Αναστολή των ενζύμων που παρουσιάζονται με πλάγια γραφή θα αυξήσει σημαντικά τις συγκεντρώσεις των επηρεαζόμενων φαρμάκων στο πλάσμα.

Αναστολείς	Ανεσταλμένα ένζυμα	Αναστολείς	Ανεσταλμένα ένζυμα
Αμιωδαρόνη	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	Ιτρακοναζόλη	CYP3A4
Αμπρεναβίρη	CYP3A4	Κετοκοναζόλη	CYP3A4
Απρεπιτάντη	CYP3A4	Λεβομεπρομαζίνη	CYP2D6
Αταζαναβίρη	CYP3A4	Μελπερόνη	CYP2D6
Μποσεπρεβίρη	CYP3A4	Μετοκλοπραμίδη	CYP2D6
Βουπροπύνη	CYP2D6	Μικοναζόλη	CYP2C9, CYP3A
Σιμετιδίνη	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Μοκλοβεμίδη	CYP2C19, CYP2D6, MAO-A
Σιπροφλοξασίνη	CYP1A2, CYP3A4	Νελφίναβιρη	CYP3A4
Κλαριθρομυκίνη	CYP3A4	Νορφλοξασίνη	CYP1A2
Κλομεθιαζόλη	CYP2E1	Ομεπραζόλη	CYP2C19
Κλοπιδογρέλη	CYP2B6	Παροξετίνη	CYP2D6
Κριζοτινίμη	CYP3A4	Περαζίνη	CYP1A2
Διλτιαζέμη	CYP3A4	Φαινυλπροπανολαμίνη	CYP1A2
Δισουλφιράμη	CYP2E1	Ποζακοναζόλη	CYP3A4
Ντουλοξετίνη	CYP2D6	Προπαφαινόνη	CYP1A2, CYP2D6
Ενοξασίνη	CYP1A2	Κινιδίνη	CYP2D6
Ερυθρομυκίνη	CYP3A4	Ριτοναβίρη	CYP2D6, CYP3A4
Εσομεπραζόλη	CYP2C19	Σακουΐναβίρη	CYP3A4
Φελβαμάτη	CYP2C19	Τελαπρεβίρη	CYP3A4
Φλουκοναζόλη	CYP2C9, CYP3A4	Τελιθρομυκίνη	CYP3A4
Φλουοξετίνη και νορφλοουξετίνη	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	Τικλοπιδίνη	CYP2B6, CYP2C19
Φλουβοξαμίνη	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Τρανυλκυπρομίνη	CYP2A6, MAO
Φοσαμπρεναβίρη	CYP3A4	Βαλπροϊκό	CYP2C9
Γεμφιβροζίλη	CYP2C8	Βεραπαμίλη	CYP3A4
Ινδιναβίρη	CYP3A4	Βορικοναζόλη	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Ισονιαζίδη	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, MAO	Ζιλευτόνη	CYP1A2

CYP: Κυτόχρωμα P450, MAO: Μονοαμινοξειδάση

**Πίνακας 1β.** Επαγωγείς των ισοενζύμων CYP450 (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>). Επαγωγή των ενζύμων που παρουσιάζονται με πλάγια γραφή θα μειώσει τις συγκεντρώσεις των επηρεαζόμενων φαρμάκων στο πλάσμα >50%.

Επαγωγείς	Εμπλεκόμενα ένζυμα ή μεταφορείς ABC	Επαγωγείς	Εμπλεκόμενα ένζυμα ή μεταφορείς ABC
Βοσεντάνη	CYP3A4	Φαινοβαρβιτάλη	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1
Καρβαμαζεπίνη	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, P-gp, UGT	Φαινυτοΐνη	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT
Εφαβιρένζη	CYP2B6, CYP3A4	Πριμιδόνη	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Αιθανόλη	CYP2E1	Ριφαμπουτίνη	CYP3A4
Ισονιαζίδη	CYP2E1	Ριφαμικίνη	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Λαμοτριγίνη	UGT	Ριτοναβίρη	CYP2C9, CYP3A4 (high dose), UGT
Μοδαφινίλη	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4	Χρήση καπνού	CYP1A2
Οξυβουτυνίνη	CYP3A4	Εκχύλισμα από το φυτό του Αγίου Ιωάννη (St John's wort)	CYP3A4, CYP2C9, P-gp

ABC: Μεταφορέας που φέρει κασέτα δέσμευσης της ATP, CYP: Κυτόχρωμα P450, P-gp: P-γλυκοπρωτεΐνη, UGT: UDP-γλυκουροσυλοτρανσφεράση

δύο δημοσιεύσεις ήταν πολύ επιδραστικές και είχαν >300 βιβλιογραφικές αναφορές η κάθε μια.<sup>14</sup>

Το 2017 δημοσιεύτηκε η τελευταία έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών μετά από ομοφωνία, αυξάνοντας τον αριθμό των νευροψυχιατρικών φαρμάκων σε 154, υποστηρίζοντας την επιστημονική της βάση σε 1.358 επιστημονικές εργασίες αναφοράς.<sup>11</sup> Αυτή η ογκώδης ανασκόπηση στοχεύει στην παροχή του θεωρητικού πλαισίου για την επικαιροποιημένη χρήση της TDM στην κλινική πράξη της Νευρολογίας και της Ψυχιατρικής, ενισχύοντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της φαρμακοθεραπείας. Στο άρθρο αυτό παρέχουμε την ελληνική μετάφραση μιας συνοπτικής έκδοσης της αρχικής δημοσίευσης εστιάζοντας αποκλειστικά στις πρακτικές πτυχές της TDM.<sup>11,15</sup> Το πλήρες κείμενο της έκδοσης των κατευθυντήριων οδηγιών μετά από ομοφωνία, που επίσης καλύπτουν εκτενώς τις πτυχές της φαρμακογενετικής, ειδικά το ζήτημα του συνδυασμού TDM με εξετάσεις φαρμακογενετικής, δια-

τίθεται δωρεάν στον ιστότοπο του περιοδικού έκδοσης: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0043-116492>.

## 2. ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Θεωρητικά, η συγκέντρωση «σταθερής κατάστασης» (ή «κατάστασης ισορροπίας») ενός φαρμάκου στο αίμα επιτυγχάνεται όταν ο ρυθμός χορήγησης του φαρμάκου εξισώνεται με τον ρυθμό απώλειάς του. Πρακτικά, αυτό συμβαίνει περίπου μετά από χρόνο που ισούται με 4–5 φορές τον χρόνο ημιζωής ( $t_{1/2}$ ) του φαρμάκου (πίν. 2). Για τη συντριπτική πλειοψηφία των νευροψυχιατρικών φαρμάκων (>90%) η σταθερή κατάσταση (steady-state) επιτυγχάνεται εντός μίας εβδομάδας από τη δοσολογία συντήρησης. Για πρακτικούς λόγους, ο κατάλληλος χρόνος δειγματοληψίας για τα περισσότερα νευροψυχιατρικά φαρμακευτικά

**Πίνακας 2.** Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγερμού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
<i>Αντικαταθλιπτικά φάρμακα</i>							
Αγομελατίνη	7–300 ng/mL (1–2 h για 50 mg)	1–2 h	600 ng/mL	4	4,11	2,78±1,26	
Αμιτριπυλίνη και νορτριπυλίνη	80–200 ng/mL	10–28 h 18–44 h	300 ng/mL	1	3,60 3,80	0,65±0,19 0,48±0,20	0,2–1,8
Οξειδιο αμιτριπυλίνης, αμιτριπυλίνη και νορτριπυλίνη	80–200 ng/mL	1,1–2,5 h 5–17 h 18–44 h	300 ng/mL	1	3,41 3,60 3,80	0,20±0,06 0,37±0,11	
Βουπροπρόνη και υδροξυβουπροπρόνη	10–100 ng/mL 850–1.500 ng/mL	1–15 h 17–47 h	2.000 ng/mL	2	4,17 3,91	0,19±0,07 3,46±2,14	11,2–21,0
Σιταλοπράμη	50–110 ng/mL	38–48 h	220 ng/mL	1	3,08	1,52±0,44	0,31–0,6
Χλωριμιπραμίνη (κλωμιπραμίνη) και N-δεσμεθυλ-χλωριμιπραμίνη	230–450 ng/mL	16–60 h 37–43 h	450 ng/mL	1	3,18 3,32	0,60±0,36 1,11±0,68	0,8–2,6
Δεσιπραμίνη	100–300 ng/mL	15–18 h	300 ng/mL	2	3,75	0,39±0,28	
Δεσβενλαφαξίνη	100–400 ng/mL	10–17 h	600 ng/mL	3	3,80	1,15±0,30	
Δοσολεπίνη=Δοθιεπίνη	45–100 ng/mL	18–21 h	200 ng/mL	2	3,39	0,18±0,14	0–1,4
Δοξεπίνη και νορδοξεπίνη	50–150 ng/mL	15–20 h	300 ng/mL	2	3,58 3,77	0,79±0,63	0,6–1,6
Ντουλοξετίνη	30–120 ng/mL	9–19 h	240 ng/mL	2	3,36	0,43±0,15	
Εσιταλοπράμη	15–80 ng/mL	27–32 h	160 ng/mL	2	3,08	1,05±0,46	0,3–1,0
Φλουοξετίνη και νορφλουοξετίνη	120–500 ng/mL	4–6 ημέρες 4–16 ημέρες	1.000 ng/mL	3	3,23 3,39	11,18±7,71	0,7–1,9
Φλουβοξαμίνη	60–230 ng/mL	21–43 h	500 ng/mL	2	3,14	0,23±0,06	0–1,2

**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγεργμού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγεργμού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγεργμού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Ιμιπραμίνη και δεσιπραμίνη	175–300 ng/mL	11–25 h 15–18 h	300 ng/mL	1	3,57 3,75	1,1±0,34	0,6–3,2
Λεβομιλνασιπράνη	80–120 ng/mL	6–9 h	200 ng/mL	3	2,24	1,71±0,59	
Μαπροτιλίνη	75–130 ng/mL	20–58 h	220 ng/mL	2	3,60	0,93±0,51	1,1–3,7
Μιανσερίνη	15–70 ng/mL	14–33 h	140 ng/mL	3	3,78	1,03±0,4	0,5–0,8
Μιλνασιπράνη	100–150 ng/mL	5–8 h	300 ng/mL	2	2,24	0,99±0,16	
Μιρταζαπίνη	30–80 ng/mL	20–40 h	160 ng/mL	2	3,77	2,63±0,81	0,2–1,2
Μοκλοβεμίδη	300–1.000 ng/mL	2–7 h	2.000 ng/mL	3	3,72	0,8±0,31	0,8–2,5
Νορτριπυλίνη	70–170 ng/mL	18–44 h	300 ng/mL	1	3,80	0,71±0,18	
Παροξετίνη	20–65 ng/mL	12–44 h	120 ng/mL	3	3,04	0,6±0,23	
Ρεμποξετίνη	60–350 ng/mL	13–30 h	700 ng/mL	3	3,19	10,8±4,9	<0,1
Σερτραλίνη	10–150 ng/mL	22–36 h	300 ng/mL	2	3,27	0,42±0,16	1,7–3,4
Τιανεπτίνη	30–80 ng/mL	2,5–3 h	160 ng/mL	3	2,89	1,09±0,29	
Τρανυλκυπρομίνη	≤50 ng/mL	1–3 h	100 ng/mL	4	7,51	0,21±0,11	
Τραζοδόνη	700–1.000 ng/mL	4–11 h	1.200 ng/mL	2	2,69	4,82±1,47	0,04–0,22
Τριμιπραμίνη	150–300 ng/mL	23–24 h	600 ng/mL	2	3,40	0,64±0,20	0,26–0,56
Βενλαφαξίνη και Ο-δεσμεθυλβενλαφαξίνη	100–400 ng/mL	14–18 h 10–17 h	800 ng/mL	2	3,61 3,80	1,28±0,38	2,7–7,7
Βιλαζοδόνη	30–70 ng/mL	18–32 h	140 ng/mL	3	2,26	1,28±0,40	
Βορτιοξετίνη	15–60 ng/mL	57–66 h	120 ng/mL	2	3,35	1,11±0,17	
<i>Αντιψυχωσικά φάρμακα</i>							
Αμισουλπιρίδη	100–320 ng/mL	12–20 h	640 ng/mL	1	2,71	0,67±0,20	
Αριπιπραζόλη	100–350 ng/mL	60–80 h	1.000 ng/mL	2	2,23	11,7±5,6	0,3–0,5
Αριπιπραζόλη και δεϋδροαριπιπραζόλη	150–500 ng/mL					16,5±5,4	
Ασenaπίνη	1–5 ng/mL	13–39 h	10 ng/mL	4	3,50	0,25±0,16	
Βενπεριδόλη	1–10 ng/mL	4–6 h	20 ng/mL	3	2,62	0,45±0,18	
Βρεξπιπραζόλη	40–140 ng/mL	91 h	280 ng/mL	3		27,4±15,8	
Βρωμπεριδόλη	12–15 ng/mL	20–36 h	30 ng/mL	2	4,38	0,42±0,16	0,11–0,51
Καριπραζίνη	10–20 ng/mL	48–120 h	40 ng/mL	3	2,34	2,05±0,49	3–6
Χλωροπρομαζίνη	30–300 ng/mL	15–30 h	600 ng/mL	2	3,14	0,83±0,27	
Χλωροπροθιξίνη	20–300 ng/mL	8–12 h	400 ng/mL	3	3,17	0,25±0,05	
Κλοζαπίνη	350–600 ng/mL	12–16 h	1.000 ng/mL	1	3,06	1,01±0,58	0,5–0,6
Φθοριοπενθιζόλη	0,5–5 ng/mL (cis-ισομερές)	20–40 h <sup>1</sup>	15 ng/mL	2	2,30	0,57±0,22	
Φλουφαιναζίνη	1–10 ng/mL	16 h <sup>2</sup>	15 ng/mL	1	2,29	0,11±0,03	
Φλουσιπριλένη	0,1–2,2 ng/mL	7–14 ημέρες	4,4 ng/mL	2	2,10		
Αλοπεριδόλη	1–10 ng/mL	12–36 h	15 ng/mL	1	2,66	0,81±0,20	0,14–0,42
Ιλοπεριδόνη	5–10 ng/ml	18–33 h	20 ng/ml	3	2,34	0,53±0,18	
Λεβοπρομαζίνη	30–160 ng/mL	16–78 h	320 ng/mL	3	3,04	0,26±0,16	

**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγερού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγερού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγερού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Λοξαπίνη	5–10 ng/mL	6–8 h	20 ng/mL	3	3,05	1,51±0,26 0,21±0,04	
Λουρασιδόνη	15–40 ng/mL	20–40 h	120 ng/mL	3	2,03	0,11±0,02	
Μελπερόνη	30–100 ng/mL	4–6 h	200 ng/mL	3	3,80	0,18±0,03	
Ολανζαπίνη	20–80 ng/mL	30–60 h <sup>3</sup>	100 ng/mL	1	3,20	1,85±0,74	0,1–0,3
Παλιπεριδόνη	20–60 ng/mL	17–23 h <sup>4</sup>	120 ng/mL	2	2,35	3,97±1,92	
Περαζίνη	100–230 ng/mL	8–16 h	460 ng/mL	1	2,95	0,17±0,10	1,1–3,3
Περφαιναζίνη	0,6–2,4 ng/mL	8–12 h <sup>5</sup>	5 ng/mL	1	2,48	0,05±0,03	0,6–2,8
Πιμοζίδη	15–20 ng/mL	23–43 h	20 ng/mL	3	2,17	0,49±0,16	
Πιπαπερόνη	100–400 ng/mL	17–22 h	500 ng/mL	3	2,66	1,05±0,34	
Prothipendyl (αζαφαινοθειαζίνη)	5–10 ng/mL	2–3 h	20 ng/mL	4	3,35		
Κουετιαπίνη N-δεσαλκυλοκουετιαπίνη (νορκουετιαπίνη)	100–500 ng/mL <sup>6</sup> 100–250 ng/mL	6–11 h 10–13 h	1.000 ng/mL	2	2,61 3,39	0,52±0,22 0,52±0,37	0,54–3,1
Ρισπεριδόνη και 9-υδροξυριςπεριδόνη	20–60 ng/mL	2–4 h <sup>7</sup> 1–23 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	5,39±1,85	3,6–22,77
Σερτινδόλη	50–100 ng/mL	55–90 h	200 ng/mL	2	2,27	1,95±1,30	1,1–2,7
Σουλπιρίδη	200–1.000 ng/mL	8–14 h	1.000 ng/mL	2	2,93	0,49±0,10	
Θειοριδαζίνη	100–200 ng/mL	30 h	400 ng/mL	1	2,70	0,99±0,41	
Ζιπρασιδόνη	50–200 ng/mL	4–8 h	400 ng/mL	2	2,55	1,58±0,44	
Ζοτεπίνη	10–150 ng/mL	13–16 h	300 ng/mL	3	3,01	0,12±0,11	
Ζουκλοπενθιζόλη	4–50 ng/mL	15–25 h <sup>8</sup>	100 ng/mL	3	2,49	0,42±0,19	
<i>Σταθεροποιητικά της διάθεσης φάρμακα</i>							
Καρβαμαζεπίνη 10,11-εποξείδιο καρβαμαζεπίνης	4–10 µg/mL	10–20 h	20 µg/mL	2	4,23	11,3±5,0	0,07–0,25
Λαμοτριγίνη	1–6 µg/mL	14–104 h	30 µg/mL	2	3,90	10,3±3,8	
Λίθιο	0,5–1,2 mmol/L <sup>9</sup> (4–8 µg/mL)	14–30 h	1,2 mmol/L (8 µg/mL)	1	125,8	27,2±10,4	
Βαλπροϊκό οξύ	50–100 µg/mL	11–17 h	120 µg/mL	2	6,93	98,5±36,3	
<i>Αντιεπιληπτικά φάρμακα</i>							
Καρβαμαζεπίνη 10,11-εποξείδιο καρβαμαζεπίνης	4–12 µg/mL	10–20 h	20 µg/mL	2	4,23	11,3±5,0	0,07–0,25
Κλοβαζάμη και N-δεσμεθυλκλοβαζάμη	30–300 ng/mL 300–3.000 ng/mL	36–42 h 71–82 h	500 ng/mL 5.000 ng/mL	3	3,33 3,49	16,6±9,8 53,6±25,2	2–10
Κλοναζεπάμη	20–70 ng/mL	30–40 h	80 ng/mL	3	3,17	9,42±1,66	
Αιθοσουξιμίδη	40–100 µg/mL	33–55 h	120 µg/mL	3	7,08	ΜΔ	
Φελμπαμάτη	30–80 µg/mL	15–23 h	100 µg/mL	3	4,20	12,4±3,3	
Γκαμπαπεντίνη	2–20 µg/mL	5–7 h	25 µg/mL	3	5,84	ΜΔ	
Λακοσαμίδη	1–10 µg/mL	10–15 h	20 µg/mL	3	2,66	ΜΔ	
Λαμοτριγίνη	3–15 µg/mL	14–104 h	20 µg/mL	2	4,00	10,3±3,8	
Λεβιρακετάμη	10–40 µg/mL	6–8 h	30 µg/mL	4	5,88	8,94±3,84	

**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγεργμού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγεργμού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγεργμού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Μεσουξιμίδη, N-δεσμεθυλμεσουξιμίδη	10–40 µg/mL	1–3 h 36–45 h	45 µg/mL	2	4,92 5,29	ΜΔ	
Οξυκαρβαζεπίνη, 10-υδροξυκαρβαζεπίνη	10–35 µg/mL	5 h 10–20 h	40 µg/mL	2	3,96 3,73	0,03±0,01 15,1±3,0	
Περαμπανέλη	180–980 ng/mL	48–105 h	1.000 ng/mL	3	2,86	ΜΔ	
Φαινοβαρβιτάλη	10–40 µg/mL	80–120 h	50 µg/mL	1	4,31	ΜΔ	
Φαινυτοΐνη	10–20 µg/mL	20–60 h	25 µg/mL	1	3,96	ΜΔ	
Πρεγκαμπαλίνη	2–5 µg/mL	6 h	10 µg/mL	3	6,28	8,6±1,6	
Πριμιδόνη	5–10 µg/mL	14–15 h	25 µg/mL	2	4,58	17,5±3,9	
Ρετιγκαμπίνη	0,45–0,90 µg/mL	8–10 h	1,8 µg/mL	3	3,29	ΜΔ	
Ρουφινamidη	5–30 µg/mL	6–10 h	40 µg/mL	2	4,20	86,0±56,8	
Στριπεντόλη	1–10 µg/mL	4–13 h	15 µg/mL	2	4,27	ΜΔ	
Σουλθιάμη (σουλτάμη)	2–8 µg/mL	3–30 h	12 µg/mL	2	3,46	ΜΔ	
Τιαγκαμπίνη	20–200 ng/mL	7–9 h	300 ng/mL	2	2,66	ΜΔ	
Τοπιραμάτη	2–10 µg/mL	19–23 h	16 µg/mL	3	2,95	22,4±4,3	
Βαλπροϊκό οξύ	50–100 µg/mL	14–30 h	120 µg/mL	2	6,93	98,5±36,3	
Βιγκαπατρίνη	2–10 µg/mL	5–8 h	20 µg/mL	4	7,74	ΜΔ	
Ζονισαμίδη	10–40 µg/mL	49–77 h	40 µg/mL	2	4,71	ΜΔ	
<i>Αγχολυτικά και υπνωτικά φάρμακα (για τη θεραπεία διαταραχών του ύπνου)</i>							
Αλπραζολάμη	5–50 ng/mL 20–40 ng/mL (διαταραχή πανικού)	12–15 h	100 ng/mL	3 3	3,22	11,2±2,5	
Βρωμαζεπάμη	50–200 ng/mL <sup>10</sup>	15–35 h	300 ng/mL	4	3,16	12,5±2,7	
Βρωτιζολάμη	4–10 ng/mL (σε 1 h) <sup>11</sup>	3–6 h	20 ng/mL	4	2,53	2,19±0,58	
Βουσπιρόνη και μεταβολίτες	1–4 ng/mL	1–5 h 4–7 h	30 ng/mL	3	2,59 2,49	0,01±0,01	25–53
Χλωροδιαζεποξείδη	400–3.000 ng/mL	5–30 h	3.500 ng/mL	4	3,48	44,9±8,7	
Κλοναζεπάμη	4–80 ng/mL <sup>10</sup>	19–30 h	100 ng/mL	4	3,17	9,42±1,66	
Διαζεπάμη και N-δεσμεθυλδιαζεπάμη, τεμαζεπάμη, οξαζεπάμη ενεργό τμήμα	100–2.500 ng/mL <sup>10</sup>	24–48 h 80–103 h 5–13 h 4–15 h	3.000 ng/mL	4	3,51	28,5±18,4 32,1±13,1	0,94–1,92
Διφαινυδραμίνη	10–30 ng/mL <sup>11</sup>	7–12 h	60 ng/mL	4	3,92	0,4±0,18	
Δοξυλαμίνη	50–100 ng/mL (σε 2 ώρες) <sup>11</sup> 50–160 ng/mL (σε 12 h)	9–17 h	320 ng/mL	4	2,57	3,07±1,05	
Φθοριονιτραζεπάμη	6–12 ng/mL (καταστολή) <sup>10</sup> 12–15 ng/mL (επαγωγή ύπνου) <sup>10</sup>	10–30 h	50 ng/mL	4	3,20	2,94±0,67	

**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγερού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγερού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγερού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Φθοραζεπάμη	0–4 ng/mL (σε 1–3 h) <sup>11</sup>	2–3 h	330 ng/mL	4	2,58	0,01±0,0	
N-1-δεσακυλ-φθοραζεπάμη	10–22 ng/mL (σε 1–3 h) <sup>10</sup>	47–100 h				8,31±3,52	
Υδροξευθυλφθοραζεπάμη	75–165 ng/mL (σταθερή κατάσταση) <sup>10</sup>	2–3 h				0,04±0,01	
5–10 ng/mL (σε 1–3 h)							
γ-υδροξυβουτυρικό οξύ (GHB, sodium oxabate)	0,5–1,0 µg/mL 50–100 µg/mL <sup>11</sup> 100–200 µg/mL	0,4–0,8 h	200 µg/mL	4	9,60	ΜΔ	
Λοραζεπάμη	30–100 ng/mL <sup>10</sup>	12–16 h	300 ng/mL	4	3,20	10,9±5,55	
Λορμεταζεπάμη	2–10 ng/mL (σε 1,5 h) <sup>11</sup>	8–14 h	100 ng/mL	4	2,98	3,74±0,62	
Μενταζεπάμη δεσμεθυλδιαζεπάμη, τεμαζεπάμη και οξαζεπέμη	200–2.500 ng/mL	24–48 h	3.000 ng/mL	4	3,69 3,19 3,49	0,0±0,0 32,8±13,3	
Μιδαζολάμη	6–15 ng/mL 60–80 ng/mL (σε 1 h)	1–3 h	1.000 ng/mL	4	3,07	7,60±1,22	
Νιτραζεπάμη	30–100 ng/mL (σε 0,5–2 h) <sup>10,11</sup>	18–30 h	200 ng/mL	4	3,56	8,77±3,64	
Νορδαζεπάμη	20–800 ng/mL <sup>10</sup>	50–90 h	1.500 ng/mL	4	3,69	ΜΔ	
Οπιπραμόλη	50–500 ng/mL	11 h	1.000 ng/mL	3	2,87	0,17±0,09	
Οξαζεπάμη	200–1.500 ng/mL <sup>10</sup>	4–15 h	2.000 ng/mL	4	3,49	7,38±3,16	
Πρεγκαμπαλίνη	2–5 µg/mL	5–7 h	10 µg/mL	3	6,28	8,6±1,6	
Προμεθαζίνη	2–18 ng/mL (σε 1,5–3 h) <sup>11</sup>	10–14 h	100 ng/mL	4	3,47	0,63±0,23	
Τεμαζεπάμη	600–1.100 ng/mL (σε 1 h) <sup>11</sup>	5–13 h	2.000 ng/mL	4	3,19	0,90±0,37	
Τριαζολάμη	2–20 ng/mL (σε 0,7–2 h) <sup>11</sup>	1–5 h	40 ng/mL	4	2,91	0,87±0,12	
Ζαλεπλόνη	20–40 ng/mL (σε 1–2 h) <sup>11</sup>	1–2 h	200 ng/mL	4	3,28	2,63±0,55	
Ζολπιδέμη	80–160 ng/mL (σε 1–3 h) <sup>11</sup>	1–4 h 1–3 h στα παιδιά	320 ng/mL	4	3,25	0,57±0,09	
Ζοπικλόνη	55–85 ng/mL (σε 1,5–2 h) <sup>11</sup>	2–6 h	300 ng/mL	4	2,57	0,91±0,51	
<i>Φάρμακα κατά της άνοιας</i>							
Δονεπεζιλίη	50–75 ng/mL	70–80 h	75 ng/mL	2	2,64	5,40±0,98	
Γαλανταμίνη	10–40 ng/mL	8–10 h	90 ng/mL	3	3,48	1,81±0,36	
Μεμαντίνη	90–150 ng/mL	60–100 h	300 ng/mL	3	5,58	4,86±1,31	
Ριβαστιγμίνη	8–20 ng/mL (1–2 h μετά από του στόματος δόση) 5–13 ng/mL (1 h πριν από την εφαρμογή νέου έμπλαστρου)	1–2 h	40 ng/mL	3	4,00	0,08±0,10 0,69±0,33	
<i>Φάρμακα απεξάρτησης από ουσίες (για τη θεραπεία διαταραχών που σχετίζονται με ουσίες)</i>							
Ακαμπροσάτη	250–700 ng/mL	3–33 h	1.000 ng/mL	3	8,68	0,22±0,09	



**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγερμού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Βουπρενορφίνη	1–3 ng/mL	2–5 h	10 ng/mL ( $C_{max}$ )	2	2,38	0,16±0,18	1,58–2,36
Βουπροπύνη Υδροξυβουπροπύνη	550–1.500 ng/mL	10–12 h 17–26 h	2.000 ng/mL	2	4,17 3,91	0,19±0,07 3,03±1,87	11,2–21,0
Κλομεθιαζόλη	100–5.000 ng/mL μετά από 4–8 h	2–5 h		4	6,19	1,18±0,51	
Διακετυλομορφίνη (ηρωίνη) Μορφίνη	Μη ανιχνεύσιμη 70–350 ng/mL (σε 1 h) 5–30 ng/mL (σε 24 h)	8 min 2–5 h	–	4	2,71 3,50	0	
Δισουλφιδάμη Διαιθυλοθειομεθυλο-καρβαμική	50–400 ng/mL 270–310 ng/mL	6–9 h	500 ng/mL	3	3,37	0,20±0,04 0,79±0,19	
Λεβομεθαδόνη	250–400 ng/mL	14–55 h	400 ng/mL 100 ng/mL	2	3,23	3,37±1,42	
Μεθαδόνη	400–600 ng/mL <sup>10</sup>	24–48 h	600 ng/mL 300 ng/mL	2	3,23	2,96±0,70	
Μορφίνη	10–100 ng/mL (πόνος) 50–200 ng/mL (υποκατάσταση)	11–21 h	100 ng/mL	4	6,17		
Ναλμεφένη	10–20 ng/mL (σε 2 h)	5–11 h	200 ng/mL	4	3,26	0,79±0,15	
Ναλτρεξόνη και ββ-ναλτρεξόλη	25–100 ng/mL	2–5 h 7–13 h	200 ng/mL	2	3,06 3,04	0,02±0,00 0,27±0,04	
Νικοτίνη	5–20 ng/mL	2 h	400 ng/mL	4	6,16	1,53±0,52	
Βαρενικλίνη	4–5 ng/mL	23–39 h	10 ng/mL	3	4,73	8,13±1,45	
<i>Αντιπαρκινσονικά φάρμακα</i>							
Αμανταδίνη	0,3–0,6 µg/mL	10–14 h	1,2 µg/mL	3	5,98	ΜΔ	
Βιπεριδένη	1–6,5 ng/mL (0,5–2 h για 4 mg)	18–24 h	13 ng/mL	3	3,21	ΜΔ	
Βορναπρίνη	0,7–7,2 ng/mL (1–2 h για 4 mg)	30 h	14 ng/mL	3	3,04	ΜΔ	
Βρωμοκρυπτίνη	Χαμηλή δόση (2,5 mg): 0,1–0,3 ng/mL Μέγιστη δόση (25 mg): 1–4 ng/mL	38 h	8 ng/mL	3	1,53	ΜΔ	
Καβεργολίνη	58–144 pg/mL (σε 0,5–4 ώρες μετά τη λήψη φαρμάκου επί 4 εβδομάδες)	63–68 h	390 pg/mL	3	2,21	ΜΔ	
Καρβιντόπα	20–200 ng/mL (σε 2 h)	2 h	400 ng/mL	3	4,42	ΜΔ	
Λεβοντόπα 3-Ο-μεθυλντόπα	0,9–2,0 µg/mL 0,7–10,9 µg/mL σε 1 h για 250 mg και σε συνδυασμό με 25 mg καρβιντόπα	1–3 h 2 h	5 µg/mL 20 µg/mL	3	5,07 3,28	ΜΔ	
Εντακαπόνη	0,4–1,0 µg/mL (1 h)	0,5 h	2 µg/mL	3	3,28	ΜΔ	
Πραμιπεξόλη	0,4–7,2 ng/mL	8–12 h	15 ng/mL	3	4,73	1,44±0,19	
Ροπινιρόλη	0,4–6,0 ng/mL	3–10 h	12 ng/mL	3	3,84	0,68±0,29	

**Πίνακας 2.** (συνέχεια) Προτεινόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς, χρόνος ημιζωής-αποβολής ( $t_{1/2}$ ), εργαστηριακά επίπεδα συναγερωμού, επίπεδο σύστασης χρήσης TDM (μέτρηση των θεραπευτικών επιπέδων φαρμάκων [therapeutic drug monitoring]) για τη βελτιστοποίηση της δόσης χωρίς συγκεκριμένη ένδειξη, συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CF), συντελεστές για τον υπολογισμό των δοσοεξαρτώμενων συγκεντρώσεων φαρμάκων (dose related drug concentrations, DRC) και αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (metabolite-to-parent ratios, MPR) (προσαρμοσμένο από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>). Το εύρος αναφοράς και τα επίπεδα συναγερωμού αναφέρονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις, εκτός και αν επισημαίνεται διαφορετικά.

Φάρμακα και δραστικοί μεταβολίτες	Θεραπευτικό εύρος αναφοράς στο αίμα	$t_{1/2}$	Εργαστηριακά επίπεδα συναγερωμού	Επίπεδο σύστασης	CF	DRC	MPR
Ροτιγοτίνη	0,1–0,7 ng/mL	5–7 h	2 ng/mL	3	3,17	0,66±0,11	
Τολκαπόνη	3–6 µg/mL (σε 2 h)	2 h	12 µg/mL	3	3,66	ΜΔ	
<i>Άλλα φάρμακα</i>							
Ατομοξετίνη	200–1.000 ng/mL 60–90 min μετά τη λήψη 1,2 mg/kg/ημέρα	2–5 h <sup>12</sup>	2.000 ng/mL	3	3,91	3,54±1,2	
Δεξμεθυλφαινιδάτη	13–23 ng/mL 4 h για 20 mg	2	44	3	4,29	0,27±0,08	
Μεθυλφαινιδάτη	Για παιδιά και έφηβους: 6–26 ng/mL 2 h για 20 mg μορφή άμεσης απελευθέρωσης ή 4–6 h για 40 mg βραδείας απελευθέρωσης Για ενήλικες: 12–79 ng/mL 2 h για 20 mg μορφή άμεσης απελευθέρωσης ή 4–6 h για 40 mg βραδείας απελευθέρωσης	2 h	50 ng/mL	3	4,29	0,31±0,07 0,23±0,07 0,21±0,06	
Μοδαφινίλη	1.000–1.700 ng/mL μετά 200 mg/ημέρα	10–12 h	3.400 ng/mL	3	4,21	7,1±1,5	
Τιαπρίδη	1–2 µg/mL (σε 1 h)	3–4 h	4 µg/mL	4	3,05	ΜΔ	

CF: Συντελεστής μετατροπής, h: Ωρα. Για τη βουπροπιδόνη, την καρβαμαζεπίνη, τη λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ το συνιστώμενο εύρος αναφοράς αναφέρεται δύο φορές, σύμφωνα με τις δύο διαφορετικές ενδείξεις. DRC: Ο συντελεστής της εξαρτώμενης από τη δοσολογία συγκέντρωσης φαρμάκου παρέχεται ως μέσος όρος±σταθερή απόκλιση, ΜΔ: Μη διαθέσιμη

<sup>1</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για τη δεκανοϊκή φθοριπενθιζόλη  $t_{1/2}$ =17 ημέρες

<sup>2</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για τη δεκανοϊκή φλουφαιναζίνη  $t_{1/2}$ =14 ημέρες

<sup>3</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για την παμοϊκή ολανζαπίνη  $t_{1/2}$ =30 ημέρες

<sup>4</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για την παλμιτική παλιπεριδόνη  $t_{1/2}$ =25–49 ημέρες

<sup>5</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για την ενανθική περφαιναζίνη  $t_{1/2}$ =4–6 ημέρες

<sup>6</sup>Για λήψη μορφής βραδείας αποδέσμευσης (ER) το βράδυ και πρωινή αιμοληψία, οι αναμενόμενες συγκεντρώσεις είναι διπλάσιες των χαμηλών επιπέδων

<sup>7</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για την ενέσιμη μορφή μακράς δράσης (long-acting injectables, LAI) ρισπεριδόνη  $t_{1/2}$ =26 ημέρες και η αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση είναι 1,2–4,3

<sup>8</sup>Για μορφή με από του στόματος χορήγηση. Για τη δεκανοϊκή ζουκλοπενθιζόλη  $t_{1/2}$ =19 ημέρες και για την οξική ζουκλοπενθιζόλη  $t_{1/2}$ =1–2 ημέρες

<sup>9</sup>Επίπεδα έως 1,2 mmol/L για οξεία χορήγηση και 0,5–0,8 mmol/L για θεραπεία συντήρησης

<sup>10</sup>Σε χρόνιους χρήστες οι συγκεντρώσεις φαρμάκου μπορεί να είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τους μη χρήστες

<sup>11</sup>Συγκέντρωση φαρμάκου που συχνά απαιτείται για την επαγωγή του ύπνου

<sup>12</sup>Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης είναι 21 ώρες στους πτωχούς μεταβολιστές του CYP2D6

προϊόντα, με σταθερή ημερήσια δοσολογία, είναι αμέσως πριν από τη λήψη της πρωινής δόσης, που συνήθως είναι 24 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση, εάν το φάρμακο χορηγείται μία φορά την ημέρα, το πρωί. Αυτή είναι η τυπική διαδικασία απόκτησης της ελάχιστης συγκέντρωσης –δηλαδή, η ελάχιστη ημερήσια συγκέντρωση– σε σταθερή κατάσταση, που αναφέρεται ως «ελάχιστα επίπεδα». Ιδιαί-

τερα για φάρμακα που χορηγούνται το βράδυ, με χρήση της εν λόγω μεθόδου, ο χρόνος απόσυρσης του φαρμάκου από το αίμα είναι 12 ώρες, ενώ για τα υπνωτικά φάρμακα, τα οποία χορηγούνται λίγο πριν από τον ύπνο, το χρονικό διάστημα είναι 10 ώρες. Ας σημειωθεί ότι η ερμηνεία της συγκέντρωσης φαρμάκων απαιτεί πληροφορίες για τη σταθερή κατάσταση για το κύριο φάρμακο, αλλά και για

τη συγχρόνηση φαρμάκων με επαγωγικές ή ανασταλτικές ιδιότητες, προκειμένου να συμπεριλάβει με ακρίβεια την έκταση των πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων.

## 2.1. Σταθερή κατάσταση σε φαρμακοτεχνικές μορφές βραδείας αποδέσμευσης

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές βραδείας αποδέσμευσης των αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων ακολουθούν διαφορετικά πρότυπα φαρμακοκινητικής σε σχέση με τις μορφές που λαμβάνονται από το στόμα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσιμη αγωγή μακράς δράσης (long-acting injectables, LAI) η δειγματοληψία αίματος πρέπει να γίνει αμέσως πριν από την επόμενη ένεση. Η μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος των πρώτης γενιάς αντιψυχωσικών βραδείας αποδέσμευσης, καθώς και της παλμιτικής παλιπεριδόνης, επιτυγχάνεται εντός 1–14 ημερών μετά την ένεση, και ο φαινομενικός χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης είναι περίπου 2–3 εβδομάδες.<sup>16,17</sup> Ας σημειωθεί ότι η νέα φαρμακοτεχνική μορφή βραδείας αποδέσμευσης 3 μηνών της παλμιτικής παλιπεριδόνης αναμένεται να έχει διαφορετική φαρμακοκινητική. Ωστόσο, έως ότου υπάρξουν επαρκή δεδομένα δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα. Για την ενέσιμη μορφή μακράς δράσης (LAI) ρισπεριδόνης ο μέσος χρόνος για την επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης είναι 4 εβδομάδες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα είναι 4–6 ημέρες.<sup>15</sup> Οι μέγιστες συγκεντρώσεις φαρμάκου για τη LAI αριπιπραζόλη επιτυγχάνονται σε 5–7 ημέρες μετά την ένεση, ενώ η μέση φαινομενική τελική ημίσεια ζωή απομάκρυνσης μετά από χορήγηση 400 mg ή 300 mg αριπιπραζόλης μηνιαίως είναι 47 και 30 ημέρες, αντίστοιχα.<sup>18,19</sup>

## 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 3.1. Ενδείξεις για TDM στην κλινική ρουτίνα

Η TDM μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αποτελεσματική καθοδήγηση της θεραπείας με νευροψυχιατρικά φάρμακα με σαφώς καθορισμένο ή στενό θεραπευτικό εύρος αναφοράς. Η ενημέρωση των κατευθυντήριων οδηγιών του 2017 προτείνει την εφαρμογή της TDM με βάση τέσσερα επίπεδα σύστασης (Πλαίσιο 1). Η ομάδα των φαρμάκων με το υψηλότερο επίπεδο σύστασης για TDM (επίπεδο 1) περιλαμβάνει τα σταθεροποιητικά της διάθεσης λίθιο (όπου η TDM είναι υποχρεωτική), καρβαμαζεπίνη και βαλπροϊκό, τα περισσότερα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και τους μεταβολίτες τους: Αμιτριπτυλίνη (και τον ενεργό μεταβολίτη νορτριπτυλίνη), κλομιπραμίνη (χλωριμιπραμίνη και τον ενεργό μεταβολίτη της Ν-δεσμεθυλ-κλομιπραμίνη), ιμιπραμίνη (και τον μεταβολίτη δεσιπραμίνη), τα αντιψυχωσικά

**Πλαίσιο 1.** Επίπεδα συστάσεων (προσαρμογή από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>).

#### Επίπεδο 1. Ισχυρή σύσταση

*Τεκμηρίωση:* Το θεραπευτικό εύρος αναφοράς είναι καθιερωμένο και έχει ποσοτικοποιηθεί. Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές έχουν αποδείξει τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπευτικής παρακολούθησης φαρμάκων (TDM) και υπάρχουν αναφορές για μειωμένη ανεκτικότητα ή τοξικότητα

*Σύσταση:* Η TDM έχει ισχυρή σύσταση για τιτλοποίηση της δοσολογίας και για ειδικές ενδείξεις, π.χ. για λίθιο ή καρβαμαζεπίνη, η TDM είναι ένα πρότυπο περίθαλψης (standard of care)

*Κλινικές συνέπειες:* Σε συγκεντρώσεις φαρμάκων εντός του θεραπευτικού εύρους αναφοράς αναμένεται η υψηλότερη πιθανότητα απόκρισης ή ύφεσης. Σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις φαρμάκων στο αίμα το ποσοστό απόκρισης μπορεί να είναι παρόμοιο με αυτό του εικονικού φαρμάκου στην περίοδο της οξείας θεραπευτικής αντιμετώπισης. Επί πλέον, υπάρχει κίνδυνος υποτροπής στη χρόνια θεραπεία. Σε συγκεντρώσεις φαρμάκων που είναι μεγαλύτερες των θεραπευτικών, υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων δράσεων φαρμάκων ή άμεσης τοξικότητας

#### Επίπεδο 2. Σύσταση

*Τεκμηρίωση:* Το αναφερόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς στηρίχθηκε σε συγκεντρώσεις φαρμάκων σε θεραπευτικά αποτελεσματική δοσολογία και σε σχέση με τα κλινικά αποτελέσματα. Υπάρχουν αναφορές για μειωμένη ανεκτικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες σε «υπερθεραπευτικές» συγκεντρώσεις φαρμάκων στο αίμα

*Σύσταση:* Η TDM συνιστάται για τιτλοποίηση δοσολογίας και για ειδικές ενδείξεις ή επίλυση προβλημάτων

*Κλινικές συνέπειες:* Η TDM θα αυξήσει την πιθανότητα απόκρισης ή ύφεσης σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται. Σε υποθεραπευτικές συγκεντρώσεις φαρμάκων υπάρχει κίνδυνος πτωχής απόκρισης. Σε «υπερθεραπευτικές» συγκεντρώσεις φαρμάκων υπάρχει κίνδυνος δυσανεξίας ή τοξικότητας

#### Επίπεδο 3. Χρήσιμη

*Τεκμηρίωση:* Το αναφερόμενο θεραπευτικό εύρος αναφοράς υπολογίστηκε από συγκεντρώσεις φαρμάκων σε αποτελεσματική δοσολογία. Οι συγκεντρώσεις φαρμάκων που σχετίζονται με φαρμακευτικές δράσεις είτε δεν είναι ακόμη διαθέσιμες είτε βασίζονται σε αναδρομικές αναλύσεις δεδομένων TDM, αναφορές μεμονωμένων περιπτώσεων ή μη συστηματική κλινική εμπειρία

*Σύσταση:* Η TDM είναι χρήσιμη για ειδικές ενδείξεις ή επίλυση προβλημάτων

*Κλινικές συνέπειες:* Η TDM είναι χρήσιμη για να ελεγχθεί αν οι συγκεντρώσεις της φαρμακευτικής αγωγής είναι σύμφωνες με το εξαρτώμενο από τη δοσολογία εύρος αναφοράς ή αν η κλινική βελτίωση μπορεί να επιτευχθεί με αύξηση της δοσολογίας σε μη αποκρινόμενους που εμφανίζουν χαμηλή συγκέντρωση της φαρμακευτικής αγωγής

#### Επίπεδο 4. Πιθανόν χρήσιμη

*Τεκμηρίωση:* Οι συγκεντρώσεις φαρμάκων στο αίμα δεν συσχετίζονται με κλινικά αποτελέσματα που οφείλονται σε μοναδικές φαρμακολογικές δράσεις του φαρμάκου, π.χ. μη αναστρέψιμος αποκλεισμός ενός ενζύμου, ή η δοσολογία μπορεί εύκολα να καθοδηγηθεί από τα κλινικά συμπτώματα, π.χ. επαγωγή ύπνου από ένα υπνωτικό φάρμακο

*Σύσταση:* Η TDM δεν συνιστάται για τιτλοποίηση της δοσολογίας αλλά μπορεί να είναι δυναμικά χρήσιμη για ειδικές ενδείξεις ή επίλυση προβλημάτων

*Κλινικές συνέπειες:* Η TDM πρέπει να περιορίζεται σε ειδικές ενδείξεις

αμισουλπρίδη, κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, φθοριοφαιναζίνη (φλουφαιναζίνη), αλοπεριδόλη, περαζίνη, περφαιναζίνη και θειοριδαζίνη, τα αντισπασμωδικά φαινοβαρβιτάλη και φαινυτοΐνη, τον εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) σιταλοπράμη, που πρόσφατα «αναβαθμίστηκε» σε σύσταση επιπέδου 1.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες κατατάσσουν 42 φάρμακα ως σύσταση επιπέδου 2, ενώ η TDM θεωρείται χρήσιμη για τα 42 και ενδεχομένως χρήσιμη για 55 φάρμακα (επίπεδο 3 και επίπεδο 4, αντίστοιχα). Ανεξάρτητα από τα προτεινόμενα επίπεδα σύστασης, η TDM είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για μια σειρά ενδείξεων, που περιγράφονται λεπτομερώς στον πίνακα 3.

### 3.2. Θεραπευτικό εύρος αναφοράς

Η TDM εξετάζει το εύρος συγκέντρωσης ενός φαρμάκου στο αίμα που χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό της μέγιστης αποτελεσματικότητας και της αποδεκτής ασφάλειας στην κλινική πράξη. Το εν λόγω εύρος ονομάζεται «θεραπευτικό εύρος αναφοράς» (έναν λεπτομερές ορισμός παρέχεται στο Πλαίσιο 2). Για ορισμένα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η ρισπεριδόνη και η βενλαφαζίνη, οι κύριοι μεταβολίτες είναι επίσης φαρμακολογικά δραστικοί, και ως εκ τούτου κλινικά σχετικοί. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το θεραπευτικό εύρος αναφοράς αποδίδεται στο ενεργό τμήμα, που είναι το άθροισμα της πρόδρομης ένωσης και του ενεργού της μεταβολίτη.<sup>20</sup> Το κατώτατο όριο του θεραπευτικού εύρους του φαρμάκου αντιπροσωπεύει την τιμή στο αίμα (κατώφλι) κάτω από την οποία δεν υπάρχουν θεραπευτικές δράσεις σημαντικά διαφορετικές από το εικονικό φάρμακο (placebo). Αντίστοιχα, το ανώτατο όριο του θεραπευτικού εύρους καθορίζεται με βάση τη μέγιστη δραστηριότητα και τον αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (adverse drug reactions, ADRs) θεωρώντας ότι οι ADRs σχετίζονται με τη συγκέντρωση ενός φαρμάκου στο σώμα,<sup>21</sup> αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πρέπει να τονιστεί ότι το θεραπευτικό εύρος έχει εφαρμογή γενικά μόνο για την κύρια ένδειξη του φαρμάκου. Εν τούτοις, υπάρχει έλλειψη τεκμηρίωσης σχετικά με την εφαρμογή ειδικής για τη διάγνωση TDM για φαρμακευτικά προϊόντα με διευρυμένες ενδείξεις ως προς τη θεραπεία επί πλέον διαταραχών, με εξαίρεση την καρβαμαζεπίνη, τη λαμοτριγίνη και το βαλπροϊκό οξύ (βαλπροϊκό) (που επομένως αναγράφονται δύο φορές στον πίνακα 2). Ένα σημαντικό μειονέκτημα του συγκεκριμένου θεραπευτικού εύρους αναφοράς είναι ότι δεν έχει αξιολογηθεί ακόμη για τη θεραπεία παιδιών/εφήβων ή ηλικιωμένων ασθενών.

**Πίνακας 3.** Τυπικές ενδείξεις για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων φαρμάκων στο αίμα για ψυχιατρικούς ή νευρολογικούς ασθενείς (προσαρμογή από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>17</sup>).

---

Υποχρεωτική TDM για φάρμακα με υψηλά επίπεδα σύστασης για χρήση TDM
Βελτιστοποίηση δοσολογίας μετά την έναρξη της αγωγής ή μετά την αλλαγή δοσολογίας
Φάρμακα για τα οποία η TDM είναι υποχρεωτική για λόγους ασφάλειας (π.χ. λίθιο ή καρβαμαζεπίνη)
Ειδικές ενδείξεις για την TDM για οποιοδήποτε φάρμακο ανεξάρτητα από το επίπεδο σύστασης για χρήση TDM
Αβέβαιη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή
Έλλειψη κλινικής βελτίωσης υπό τη συνιστώμενη δοσολογία
Υποτροπή υπό θεραπεία συντήρησης
Πρόληψη υποτροπής λόγω αβέβαιης συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή
Επανεμφάνιση των συμπτωμάτων υπό επαρκή δοσολογία
Ανεπιθύμητες ενέργειες και κλινική βελτίωση υπό τη συνιστώμενη δοσολογία
Συνδυαστική θεραπεία με ένα φάρμακο γνωστό για την πιθανή αλληλεπίδρασή του ή υποψία φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης
Παρουσία γενετικής ιδιαιτερότητας σχετικά με τον μεταβολισμό φαρμάκων (γενετική ανεπάρκεια, πολλαπλασιασμός γονιδίων)
Ασθενής με διαφορετική εθνική καταγωγή
Ασθενής με ασυνήθιστα υψηλό ή χαμηλό σωματικό βάρος
Έγκυος ή θηλάζουσα ασθενής
Παιδί ή έφηβος(η) ασθενής
Ηλικιωμένος ασθενής (>65 ετών)
Ασθενής με νοητική αναπηρία
Ψυχιατροδικαστικός ασθενής
Δικαστική υπόθεση που σχετίζεται με νευροψυχιατρικά φάρμακα
Ασθενής με συννοσηρότητα που σχετίζεται με φαρμακοκινητική (ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, καρδιαγγειακή νόσο)
Ασθενής με οξείες ή χρόνιες φλεγμονές ή λοιμώξεις
Ασθενής με περιοριστική χειρουργική επέμβαση στο γαστρεντερικό ή βαριατρική χειρουργική επέμβαση
Πρόβλημα που παρουσιάστηκε από τη μετάβαση από ένα αρχέτυπο σε ένα γενόσημο φαρμακευτικό προϊόν (και αντίστροφα)
Προγράμματα φαρμακοεπαγρύπνησης

---

TDM: Θεραπευτική παρακολούθηση φαρμάκων

Οι εργαστηριακές αναφορές ενδέχεται να διαφέρουν ως προς τη μονάδα μέτρησης (μοριακή συγκέντρωση έναντι μονάδας μάζας). Οι συντελεστές μετατροπής (conversion factors, CFs) για κάθε φαρμακευτικό προϊόν παρατίθενται στον πίνακα 2. Οι τιμές που δίνονται σε μονάδες μάζας μπορούν να μετατραπούν σε μονάδες μοριακής συγκέντρωσης με πολλαπλασιασμό με τον CF  $\text{nmol/L} = \text{ng/mL} \times \text{CF}$ .

**Πλαίσιο 2.** Θεραπευτικό εύρος αναφοράς (προσαρμογή από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>).

Το «θεραπευτικό εύρος αναφοράς» ορίζει το εύρος της συγκέντρωσης των φαρμάκων στο αίμα που προσδιορίζει ένα κατώτατο όριο, κάτω από το οποίο μια θεραπευτική απόκριση που προκαλείται από φάρμακο είναι σχετικά απίθανο να συμβεί, και ένα ανώτατο όριο πάνω από το οποίο μειώνεται η ανεκτικότητα ή πάνω από το οποίο είναι σχετικά απίθανο να συμβεί περαιτέρω θεραπευτική βελτίωση. Το θεραπευτικό εύρος αναφοράς βασίστηκε σε στοιχεία και προέρχεται από τη βιβλιογραφία με τη δομημένη διαδικασία ανασκόπησης που περιγράφεται πιο πάνω

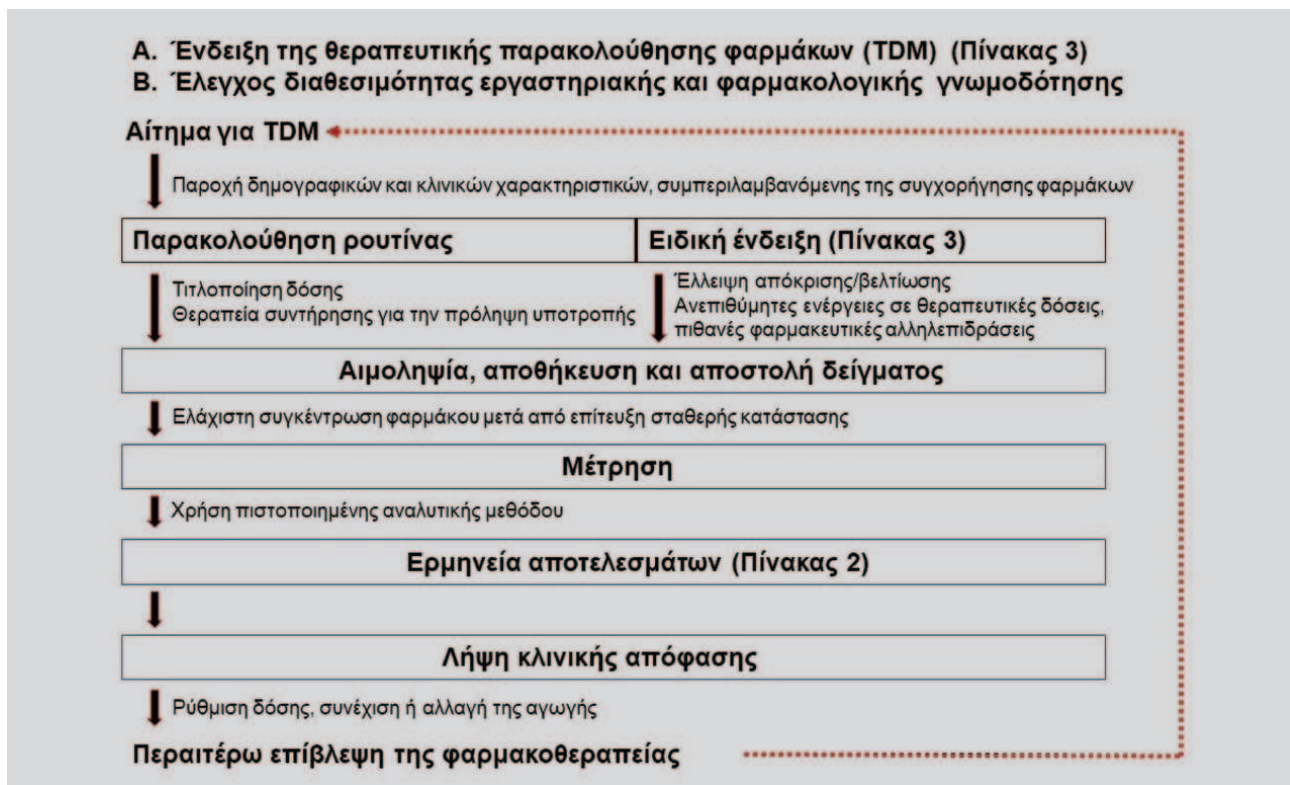
Το θεραπευτικό εύρος αναφοράς που βασίζεται σε τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές βρέθηκε στη βιβλιογραφία μόνο για 17 νευροψυχιατρικά φάρμακα. Για τα περισσότερα φάρμακα, το θεραπευτικό εύρος αναφοράς ελήφθη από μελέτες με θεραπευτικά αποτελεσματική δοσολογία. Παρ' όλα αυτά, αξ σημειωθεί ότι το θεραπευτικό εύρος αναφοράς είναι προσανατολιστικό εύρος που βασίζεται στον πληθυσμό και το οποίο μπορεί να μην είναι απαραίτητα εφαρμόσιμο σε όλους τους ασθενείς. Μεμονωμένοι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάζουν βέλτιστη θεραπευτική απόκριση υπό συγκέντρωση φαρμάκου που διαφέρει από το θεραπευτικό εύρος αναφοράς. Τελικά, η ψυχοφαρμακοθεραπεία μπορεί να καθοδηγείται καλύτερα από τον προσδιορισμό της ατομικής θεραπευτικής συγκέντρωσης του ασθενούς.

### 3.3. Πρακτικά θέματα

Στην εικόνα 1 συνοψίζεται σχηματικά η διαδικασία της TDM ως μέρος της κλινικής ρουτίνας. Στον πίνακα 2 περι-

γράφεται το θεραπευτικό εύρος αναφοράς, οι τιμές  $t_{1/2}$ , τα λεγόμενα εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού, τα επίπεδα συστάσεων, οι CFs, οι εξαρτώμενες από τη δοσολογία συγκεντρώσεις φαρμάκων (dosage related concentrations, DRCs) και οι αναλογίες μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση.

Τα εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού αντιπροσωπεύουν συγκεντρώσεις φαρμάκων οι οποίες υπερβαίνουν ένα ορισμένο επίπεδο, όπου μπορεί να είναι αναμενόμενος ένας σημαντικά αυξημένος κίνδυνος για ADRs οι οποίες σχετίζονται με τη συγκέντρωση. Συγκεντρώσεις φαρμάκων μεγαλύτερες από τα εργαστηριακά επίπεδα συναγερμού πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον θεράποντα ιατρό. Τα εν λόγω επίπεδα υποτίθεται ότι χρησιμοποιούνται ως ένα σήμα συναγερμού, και ο θεράπων ιατρός πρέπει να ενημερωθεί αμέσως για την ανάγκη εκτίμησης της μείωσης της δόσης, όταν υπάρχει παρουσία ή υποψία κλινικών σημείων ADRs. Στην περίπτωση καλά ανεκτών υψηλών συγκεντρώσεων φαρμάκων, η απόφαση προσαρμογής της δοσολογίας πρέπει να εξετάσει κυρίως τον κίνδυνο επιδείνωσης συμπτωμάτων ή υποτροπής. Με άλλα λόγια, οι θεράποντες ιατροί πρέπει να γνωρίζουν τα ύποπτα κλινικά σημεία, όπως τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση καλής ανταπόκρισης στη θεραπεία χωρίς εμφανείς ανεπι-



**Εικόνα 1.** Σχηματική επισκόπηση της διαδικασίας της θεραπευτικής παρακολούθησης φαρμάκου (TDM) ως οδηγός για την ψυχοφαρμακοθεραπεία στην καθημερινή κλινική πρακτική (προσαρμογή από την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>1)</sup>).

θύμητες ενέργειες, π.χ. καταστολή, κινητικά συμπτώματα ή σιελόρροια, οι αλλαγές στη δόση θα πρέπει να εξετάζονται διεξοδικά. Τροποποιήσεις στις στρατηγικές θεραπείας σε μη εμφανείς κλινικές καταστάσεις δεν είναι αναγκαίο να απαιτούν αλλαγές της δόσης.

Όπως περιγράφηκε προηγουμένως, για την ερμηνεία των δεδομένων της TDM πρέπει να εξετάζεται η συγχωρήγηση φαρμάκων, προκειμένου να ελεγχθούν πιθανές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν πρόσθετες πληροφορίες, όπως τα δημογραφικά δεδομένα περιλαμβανομένων της ηλικίας και του φύλου, η διάγνωση και η σαφής ένδειξη για το αίτημα της τρέχουσας TDM, η γαληνική μορφή του φαρμάκου, ο χρόνος από την τελευταία τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος και το χρονικό σημείο της αιμοληψίας (βλέπε «Ελάχιστες συγκεντρώσεις, ελάχιστα επίπεδα»). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η αξιολόγηση των φαρμακοκινητικών δεδομένων σε σχέση με την κλινική κατάσταση. Οι απλές κλίμακες κλινικής αξιολόγησης όπως οι κλινικές κλίμακες σφαιρικής εντύπωσης<sup>22</sup> μπορεί να μην έχουν ευαισθησία, αλλά εξακολουθούν να καταγράφουν κρίσιμες πτυχές των κλινικών αλλαγών.<sup>23</sup> Επί πλέον, θεωρούμε ότι μια μονήρης μέτρηση είναι, κατά κανόνα, ανεπαρκής για την επίλυση προβλημάτων και, επομένως, ότι οι πολλαπλές μετρήσεις μπορεί να παρέχουν μια περισσότερο ολοκληρωμένη κατανόηση του ατομικού φαρμακοκινητικού προφίλ. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων αίματος οι αναγνώστες ενθαρρύνονται να ανατρέξουν στην αρχική δημοσίευση.<sup>11</sup>

Οι συντελεστές για τον υπολογισμό της δοσοεξαρτώμενης συγκέντρωσης του φαρμάκου παρέχονται, επίσης, στον πίνακα 2, ως μέση τιμή±σταθερή απόκλιση. Η DRC αναφέρεται σε ένα ειδικό για τη δόση εύρος της ελάχιστης συγκέντρωσης που αναμένεται για ένα δεδομένο φάρμακο υπό συνθήκες σταθερής κατάστασης. Αναλυτικά, το εύρος περιγράφεται από την τιμή της μέσης τιμής DRC±σταθερή απόκλιση που καλύπτει το εύρος συγκέντρωσης φαρμάκου το οποίο αναμένεται στο 68% του πληθυσμού ασθενών ηλικίας 18–65 ετών, με βάρος σώματος 70 kg και χωρίς φαρμακοκινητική σχετική συννοσηρότητα, συγχωρηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, γενετικές ανωμαλίες στον μεταβολισμό φαρμάκων και σχετικές κλινικές ανεπάρκειες της λειτουργίας του ήπατος ή και των νεφρών. Για τον υπολογισμό του δοσοεξαρτώμενου εύρους αναφοράς, πολλαπλασιάστε τους συντελεστές DRC με την ημερήσια δοσολογία.

Τέλος, στον πίνακα 2 οι αναγνώστες μπορούν να βρουν την αναλογία μεταβολίτη προς πρόδρομη ένωση (MPR) για μεγάλο αριθμό νευροψυχιατρικών φαρμάκων. Οι συγκεκριμένες αναλογίες υπολογίστηκαν, διαιρώντας τις συγκε-

ντρώσεις του κύριου μεταβολίτη με τις συγκεντρώσεις της πρόδρομης ένωσης, όπου υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα. Οι MPRs αντικατοπτρίζουν την ενζυμική δραστηριότητα που εμπλέκεται στον μεταβολισμό των συγκεκριμένων φαρμάκων. Ως εκ τούτου, παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση μεταβολισμού (π.χ. εξαιρετικά ταχύς ή βραδύς [πτωχός] μεταβολιστής), την ιατρική συμμόρφωση και τις αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών προϊόντων σε φαρμακοκινητικό επίπεδο. Επομένως, για ορισμένα φάρμακα μπορεί να είναι επωφελής η παρακολούθηση επίσης ενός μεταβολίτη, ακόμη και αν από φαρμακολογική άποψη δεν έχει έναν κλινικά σχετικό ρόλο.

#### 3.4. Εφαρμοσμένη TDM: περιπτώσεις από την κλινική ρουτίνα

Κύριος στόχος είναι η υποστήριξη των κλινικών στην εφαρμογή της TDM ως μέρος της καθημερινής κλινικής πρακτικής στη Νευροψυχοφαρμακολογία. Στην πρωτότυπη δημοσίευση παρέχονται διάφορες περιπτώσεις, όπου η φαρμακοθεραπεία καθορίστηκε από την εφαρμογή της TDM η οποία επιτρέπει την εξατομίκευση της θεραπείας.<sup>11</sup>

### 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε περιόδους αυξανόμενης ευαισθητοποίησης για την ανάγκη εξατομικευμένης (φαρμακο-)θεραπείας, η TDM είναι ουσιώδης καθώς καλύπτει την αυξανόμενη ζήτηση για εξατομικευμένη θεραπεία και παρέχει μια έγκυρη μέθοδο για τη βελτίωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της φαρμακοθεραπείας στη Νευρολογία και στην Ψυχιατρική.<sup>13</sup> Για την επιτυχή ενσωμάτωση της TDM στην κλινική ρουτίνα είναι υποχρεωτική η κατάλληλη χρήση της, δηλαδή προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων της TDM για κάθε ασθενή, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις φαρμακολογικές, τις φαρμακοκινητικές και τις φαρμακοδυναμικές πτυχές, καθώς και τις κλινικές πληροφορίες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Σε αυτό το πλαίσιο, πρέπει να έχει διασφαλιστεί η ποιότητα των αναλυτικών μεθόδων. Η τελευταία και οι προηγούμενες εκδόσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για την TDM στη Νευροψυχοφαρμακολογία που έχουν δημοσιευτεί από την ομάδα εργασίας για την TDM του Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) στοχεύουν στην παροχή του θεωρητικού και του πρακτικού υπόβαθρου για την περίπλοκη διαδικασία της εφαρμογής της TDM στην κλινική πρακτική με βάση την επικαιροποιημένη τεκμηρίωση.<sup>11–13</sup>

Η παρούσα, σύντομη περίληψη επικεντρώνεται κυρίως στις πρακτικές πτυχές της TDM. Στόχος είναι η πα-

ροχή ενός αλγόριθμου λήψης κλινικής απόφασης για ιατρούς που συνταγογραφούν νευρολογικά και ψυχιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ως μέρος της κλινικής ρουτίνας. Στην πρωτότυπη δημοσίευση παρουσιάζονται περιπτώσεις όπου η φαρμακοθεραπεία καθοδηγήθηκε με εφαρμογή της TDM, επιτρέποντας την εξατομίκευ-

ση της θεραπείας (βλ. την πρωτότυπη δημοσίευση<sup>11</sup>). Συνάδελφοι με περαιτέρω ενδιαφέρον ενθαρρύνονται να συμβουλευτούν την πρωτότυπη δημοσίευση των τρεχουσών κατευθυντήριων οδηγιών και να τη λάβουν υπ' όψιν τους στη βελτιστοποίηση της νευροψυχοφαρμακοθεραπείας.<sup>11</sup>

## ABSTRACT

### Greek translation of a summary of the 2017 update of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology

G. SCHORETSANITIS,<sup>1</sup> E.G. PALLIS,<sup>2</sup> M. PAULZEN,<sup>3</sup> S. UNTERECKER,<sup>4</sup> M. SCHWARZ,<sup>5</sup> A. CONCA,<sup>6</sup> G. ZERNIG,<sup>7,8</sup> G. GRÜNDER,<sup>9</sup> E. HAEN,<sup>10</sup> P. BAUMANN,<sup>11</sup> N. BERGEMANN,<sup>12</sup> K. DOMSCHKE,<sup>13</sup> G. ECKERMANN,<sup>14</sup> K. EGBERTS,<sup>15</sup> M. GERLACH,<sup>15</sup> C. GREINER,<sup>16</sup> G. HEFNER,<sup>17</sup> E. JAQUENOUD,<sup>18</sup> G. LAUX,<sup>19</sup> T. MESSER,<sup>20</sup> M.J. MÜLLER,<sup>21</sup> P. RIEDERER,<sup>4</sup> A. SARIA,<sup>7</sup> B. STEGMANN,<sup>10</sup> W. STEIMER,<sup>22</sup> J. STINGL,<sup>23</sup> M. UHR,<sup>24</sup> S. ULRICH,<sup>25</sup> R. WASCHGLER,<sup>26</sup> G. ZUREK,<sup>27</sup> C. HIEMKE<sup>28</sup>

<sup>1</sup>The Zucker Hillside Hospital, Northwell Health, Glen Oaks, New York, USA, <sup>2</sup>Department of Medicine, School of Health Sciences, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, RWTH Aachen University, Aachen, and JARA – Translational Brain Medicine, Aachen, Germany, and Alexianer Hospital Aachen, Aachen, Germany, <sup>4</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany, <sup>5</sup>Department of Laboratory Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany, <sup>6</sup>Servizio Psichiatrico del Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano, Italy, <sup>7</sup>Experimental Psychiatry Unit, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria, <sup>8</sup>Private Practice for Psychotherapy and Court-Certified Witness, Hall in Tirol, Austria, <sup>9</sup>Department of Molecular Neuroimaging, Central Institute of Mental Health, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany, <sup>10</sup>Clinical Pharmacology, Department of Psychiatry and Psychotherapy, and Department of Pharmacology and Toxicology, University of Regensburg, Regensburg, Germany, <sup>11</sup>Department of Psychiatry, University of Lausanne, Prilly-Lausanne, Switzerland, <sup>12</sup>Kitzberg Hospitals, Center for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bad Mergentheim, Germany, <sup>13</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany, <sup>14</sup>Psychiatric Hospital, Kaufbeuren, Germany, <sup>15</sup>Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Germany, <sup>16</sup>Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Bonn, Germany, <sup>17</sup>Psychiatric Hospital, Vitos Klinik, Eichberg, Eltville, Germany, <sup>18</sup>Psychiatric Hospital, Königsfelden, Brugg, Aargau, Switzerland, <sup>19</sup>Institute of Psychological Medicine, Haag in Oberbayern, Germany, <sup>20</sup>Danuviuskliniken, Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Germany, <sup>21</sup>Psychiatric Hospitals Oberberggruppe, Berlin, Germany, <sup>22</sup>Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technical University Munich, Munich, Germany, <sup>23</sup>Institute of Clinical Pharmacology, University Hospital of RWTH Aachen, Aachen, Germany, <sup>24</sup>Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany, <sup>25</sup>Aristo Pharma GmbH, Berlin, Germany, <sup>26</sup>Psychiatric Hospital, Feldkirch, Austria, <sup>27</sup>Medical Laboratory Bremen, Bremen, Germany, <sup>28</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, and Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

*Archives of Hellenic Medicine* 2021, 38(6):817–832

The quantification and pharmacological interpretation of drug concentrations in blood (serum or plasma) is widely known as therapeutic drug monitoring (TDM). In clinical practice, TDM is an established precision tool that provides the fundamental prerequisites for personalized treatment. Specifically, in neurology and psychiatry, TDM can be used as part of the process of prescription of medications in specific patient subgroups, including children and adolescents, pregnant women, elderly patients, patients with intellectual disabilities, patients with substance abuse disorders, individuals with pharmacokinetic idiosyncrasies and forensic patients. Clinicians may consider TDM in the

case of lack of clinical response to therapeutic doses of medication, assessment of drug adherence, tolerability and drug-drug interactions. This is the Greek translation of a short summary of the updated consensus guidelines compiled by the TDM task force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP). It includes therapeutic reference ranges, laboratory alert levels, recommendation levels for prescribing TDM for dosage optimization without specific indications, conversion factors, factors for calculation of dosage-related drug concentrations and metabolite-to-parent ratios.

**Key words:** Antidepressants, Antipsychotics, Mood stabilizers, Psychiatry, Therapeutic drug monitoring

## Βιβλιογραφία

1. ANONYMOUS. Tricyclic antidepressants – blood level measurements and clinical outcome: An APA Task Force report. Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. *Am J Psychiatry* 1985, 142:155–162
2. FRY DE, MARKS V. Value of plasma-lithium monitoring. *Lancet* 1971, i:886–888
3. PIPPENGER CE. Therapeutic drug monitoring assay development to improve efficacy and safety. *Epilepsy Res* 2006, 68:60–63
4. ZANGER UM, TURPEINEN M, KLEIN K, SCHWAB M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 2008, 392:1093–1108
5. STINGL JC, BROCKMÖLLER J, VIVIANI R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: The dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013, 18:273–287
6. DE LEON J. The future (or lack of future) of personalized prescription in psychiatry. *Pharmacol Res* 2009, 59:81–89
7. HAEN E. Drug-drug interactions: Interactions between xenobiotics. *Nervenarzt* 2014, 85:417–426
8. DE LEON J. Phenoconversion and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2015, 80:777–778
9. HEFNER G, UNTERECKER S, SHAMS MEE, WOLF M, FALTER T, HAEN E ET AL. Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: Evidence from a therapeutic drug monitoring survey. *J Neural Transm (Vienna)* 2015, 122:1609–1617
10. SCHORETSANITIS G, HAEN E, GRÜNDER G, STEGMANN B, SCHRUEERS KRJ, HIEMKE C ET AL. Pharmacokinetic drug-drug interactions of mood stabilizers and risperidone in patients under combined treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016, 36:554–561
11. HIEMKE C, BERGEMANN N, CLEMENT HW, CONCA A, DECKERT J, DOMSCHKE K ET AL. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018, 51:e1
12. BAUMANN P, HIEMKE C, ULRICH S, ECKERMANN G, GAERTNER I, GERLACH M ET AL. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004, 37:243–265
13. HIEMKE C, BAUMANN P, BERGEMANN N, CONCA A, DIETMAIER O, EGBERTS K ET AL. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011, 44:195–235
14. GRÜNDER G. Editorial to consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology. *Pharmacopsychiatry* 2018, 51:5–6
15. SCHORETSANITIS G, PAULZEN M, UNTERECKER S, SCHWARZ M, CONCA A, ZERNIG G ET AL. TDM in psychiatry and neurology: A comprehensive summary of the consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology, update 2017; a tool for clinicians. *World J Biol Psychiatry* 2018, 19:162–174
16. TAYLOR D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: A review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009, 52:S13–S19
17. SPANARELLO S, LA FERLA T. The pharmacokinetics of long-acting antipsychotic medications. *Curr Clin Pharmacol* 2014, 9:310–317
18. MALLIKAARJUN S, KANE JM, BRICMONT P, McQUADE R, CARSON W, SANCHEZ R ET AL. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: An open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophr Res* 2013, 150:281–288
19. FLEISCHHACKER WW, SANCHEZ R, PERRY PP, JIN N, PETERS-STRICKLAND T, JOHNSON BR ET AL. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: Double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014, 205:135–144
20. HENDSET M, HASLEMO T, RUDBERG I, REFSUM H, MOLDEN E. The complexity of active metabolites in therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry* 2006, 39:121–127
21. SIROT EJ, VAN DER VELDEN JW, RENTSCH K, EAP CB, BAUMANN P. Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2006, 29:735–768
22. GUY W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, revised. DHEW publication no (ADM) 76-338. National Institute of Mental Health, Rockville, 1976
23. PAULZEN M, HAEN E, STEGMANN B, UNTERECKER S, HIEMKE C, GRÜNDER G ET AL. Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: Patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2017, 267:325–333

### Corresponding author:

G. Schoretsanitis, Zucker Hillside Hospital, Behavioral Health Pavilion, 7559 263rd street, Glen Oaks, NY 11004, New York, USA  
e-mail: george.schor@gmail.com