

# **Nöropsikofarmakolojide Terapötik İlaç İzlemi İçin Ortak Görüş Kılavuzu: 2017 Güncellemesi**

*Çevirenler*

**Ahmet GÜRCAN, Emine Tuğçe KAYA, Emre MUTLU**

*Çeviri Editörü*

**Ş. Can GÜREL**



# Nöropsikofarmakolojide Terapötik İlaç İzlemi İçin Ortak Görüş Kılavuzu: 2017 Güncellemesi

*Çevirenler*

Ahmet GÜRCAN, Emine Tuğçe KAYA, Emre MUTLU

*Çeviri Editörü*

Ş. Can GÜREL



**Türkiye Sinir ve Ruh Sağlığı Derneği**

# Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

---

## Authors

C. Hiemke<sup>1, 2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, H. W. Clement<sup>4</sup>, A. Conca<sup>5</sup>, J. Deckert<sup>6</sup>, K. Domschke<sup>7</sup>, G. Eckermann<sup>8</sup>, K. Egberts<sup>9</sup>, M. Gerlach<sup>9</sup>, C. Greiner<sup>10</sup>, G. Gründer<sup>11</sup>, E. Haen<sup>12</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>13</sup>, G. Hefner<sup>14</sup>, R. Helmer<sup>15</sup>, G. Janssen<sup>16</sup>, E. Jaquenoud<sup>17</sup>, G. Laux<sup>18</sup>, T. Messer<sup>19</sup>, R. Mössner<sup>20</sup>, M. J. Müller<sup>21</sup>, M. Paulzen<sup>11</sup>, B. Pfuhlmann<sup>22</sup>, P. Riederer<sup>6</sup>, A. Saria<sup>23</sup>, B. Schoppek<sup>24</sup>, G. Schoretsanitis<sup>25</sup>, M. Schwarz<sup>26</sup>, M. Silva Gracia<sup>12</sup>, B. Stegmann<sup>12</sup>, W. Steimer<sup>27</sup>, J. C. Stingl<sup>10</sup>, M. Uhr<sup>28</sup>, S. Ulrich<sup>29</sup>, S. Unterecker<sup>6</sup>, R. Waschgler<sup>30</sup>, G. Zernig<sup>23, 31</sup>, G. Zurek<sup>32</sup>, P. Baumann<sup>33</sup>

## Affiliations

- 1 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany
- 2 Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany
- 3 Kitzberg Hospitals, Center for Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Bad Mergentheim, Germany
- 4 Department of Child and Adolescent Psychiatry, University of Freiburg, Freiburg, Germany
- 5 Servizio Psichiatrico del Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano, Italy
- 6 Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, University Hospital of Würzburg, Germany
- 7 Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany
- 8 Psychiatric Hospital, Kaufbeuren, Germany
- 9 Department of Child and Adolescent Psychiatry, Psychosomatics and Psychotherapy, Center of Mental Health, University Hospital of Würzburg, Germany
- 10 Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM), Bonn, Germany
- 11 Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, RWTH Aachen University, Aachen, and JARA – Translational Brain Medicine, Aachen, Germany
- 12 Clinical Pharmacology, Department of Psychiatry and Psychotherapy and Department of Pharmacology and Toxicology, University of Regensburg, Regensburg, Germany
- 13 Department of Psychiatry and Psychosomatics, University of Göttingen, Göttingen, Germany
- 14 Psychiatric Hospital, Vitos Klinik, Eichberg, Eltville, Germany
- 15 Center of Epilepsy, Bielefeld, Germany
- 16 Medical Laboratory Stein, Limbach Group, Mönchengladbach, Germany
- 17 Psychiatric Hospital, Königsfelden, Brugg, Aargau, Switzerland
- 18 Institute of Psychological Medicine, Haag in Oberbayern, Germany
- 19 Danuviuskliniken, Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Germany
- 20 Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Tübingen, Germany
- 21 Psychiatric Hospitals Oberberggruppe, Berlin, Germany
- 22 Psychiatric Hospital Weisser Hirsch, Dresden, Germany
- 23 Experimental Psychiatry Unit, Department of Psychiatry 1, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria
- 24 kbo-Isar-Amper Klinikum München-Ost, Psychiatric Hospital, Munich-Haar, Germany
- 25 Department of Psychiatry, University of Bern, Bern, Switzerland
- 26 Department of Laboratory Medicine, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany
- 27 Institute of Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technical University Munich, Munich, Germany
- 28 Max Planck Institute of Psychiatry, Munich, Germany
- 29 Aristo Pharma GmbH, Berlin, Germany
- 30 Psychiatric Hospital, Feldkirch, Austria
- 31 Private Practice for Psychotherapy and Court-Certified Witness, Hall in Tirol, Austria
- 32 Medical Laboratory Bremen, Bremen, Germany
- 33 Department of Psychiatry, University of Lausanne, Prilly-Lausanne, Switzerland

## Key words

antidepressant drugs, antiepileptic drugs, antiparkinson drugs, antipsychotic drugs, concentration in blood, consensus guidelines, drug analysis, genotyping, neurologic drugs, pharmacogenetics, pharmacokinetics, phenotyping, plasma concentration, psychiatric drugs, reference range, serum concentration, therapeutic drug monitoring, therapeutic window

received 15.05.2017

revised 08.07.2017

accepted 10.07.2017

# İÇİNDEKİLER

GENEL BİLGİLER	2
ORTAK GÖRÜŞ DOKÜMANININ AMAÇLARI	3
ORTAK GÖRÜŞ DOKÜMANININ HAZIRLANMASI	3
1. Farmakokinetik ve Farmakogenetik	4
1.1 Farmakokinetik özellikler	4
1.1.1 Nöropsikiyatrik ilaçların emilimi, dağılımı ve atılımı	4
1.1.2 Kandaki ilaç konsantrasyonları	11
1.1.3 Beyinde ve beyin-omurilik sıvısında ilaç konsantrasyonları	12
1.2 Farmakogenetik özellikler	12
2. Nöropsikofarmakolojiyi Yönlendirmede Kandaki İlaç Konsantrasyonları	14
2.1. Terapötik referans aralığı	14
2.1.1 Terapötik referans aralığının alt sınırını belirleme	25
2.1.2. Terapötik referans aralığının üst sınırını belirleme	25
2.1.3. Toplum temelli referans değerlerinden birey temelli referans değerlerine	25
2.1.4. Laboratuvar alarm düzeyi	26
2.2 Doz bağımlı referans aralığı	26
2.3 Konsantrasyonun doza oranı	36
2.4 Metabolit anabileşik oranı	36
2.5 Prob ilaç fenotipleme	39
2.6 Kanda ilaç düzeyi bakmak için endikasyonlar	39
2.7 Kandaki ilaç konsantrasyonunu ölçmek için öneriler	43
3. Tİİ'nin Nöroloji ve Psikiyatride Pratik Yönleri	45
3.1. Kanda ilaç konsantrasyonlarının ölçümü için Tİİ talebi	45
3.2 Örnek toplama	46
3.2.1 Kan örneği toplama	46
3.2.2 Tİİ için ağız sıvıları	48
3.3 Kan örneklerinin saklanması ve sevkiyatı	48
3.4 Laboratuvar ölçümleri	48
3.5 Dip kararlı durum konsantrasyonlarının hesaplanması	49
3.6 Sonuç ve önerilerin yorumlanması ve iletilmesi	50
3.6.1 Tİİ kılavuzları sonuçların yorumlanması için nasıl kullanılmalı? Örnek vakalar	51
3.7 Tİİ'ye ek olarak farmakogenetik testler	52
3.8 Klinik karar verme	52
3.9 Tİİ'nin maliyet-etkinliği	54
4. Sonuçlar ve Perspektif	55
Çıkar Çatışmaları	55
KAYNAKLAR	55



# Nöropsikofarmakolojide Terapötik İlaç İzlemi İçin Ortak Görüş Kılavuzu: 2017 Güncellemesi

Çevirenler

Ahmet GÜRCAN<sup>1</sup>, Emine Tuğçe KAYA<sup>2</sup>, Emre MUTLU<sup>3</sup>

Çeviri Editörü

Ş. Can GÜREL<sup>4</sup>

## ABSTRACT

### Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Therapeutic drug monitoring (TDM) is the quantification and interpretation of drug concentrations in blood to optimize pharmacotherapy. It considers the interindividual variability of pharmacokinetics and thus enables personalized pharmacotherapy. In psychiatry and neurology, patient populations that may particularly benefit from TDM are children and adolescents, pregnant women, elderly patients, individuals with intellectual disabilities, patients with substance abuse disorders, forensic psychiatric patients or patients with known or suspected pharmacokinetic abnormalities. Non-response at therapeutic doses, uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical indications for TDM. However, the potential benefits of TDM to optimize pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated in the clinical treatment process. To supply treating physicians and laboratories with valid information on TDM, the TDM task force of the Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) issued their first guidelines for TDM in psychiatry in 2004. After an update in 2011, it was time for the next update. Following the new guidelines holds the potential to improve neuropsychopharmacotherapy, accelerate the recovery of many patients, and reduce health care costs.

## ÖZET

Terapötik ilaç izlemi (Tİİ), en uygun farmakoterapi uygulamasını sağlayabilmek için kan ilaç konsantrasyonunu ölçme ve yorumlamadır. Tİİ'de bireylerarası farmakokinetik değişkenlik gözetilerek bireyselleştirilmiş farmakoterapi sağlanır. Psikiyatride ve nörolojide Tİİ'den özellikle fayda görecektir hasta kitlesi çocuklar ve ergenler, gebeler, yaşlı hastalar, zihinsel yetersizliği olan bireyler, madde kullanım bozukluğu olan hastalar, adli psikiyatrik hastalar veya farmakokinetik bozukluğu olduğu bilinen veya farmakokinetik anormallikten şüphelenilen hastalardır. Tedavi edici dozda yanıtızsızlık, ilaç uyumundan emin olunamaması, yetersiz tolerabilite veya farmakokinetik ilaç etkileşimleri Tİİ için tipik endikasyonlardır. Bununla birlikte, Tİİ'nin farmakoterapiyi optimize etmekteki faydaları, ancak yöntem klinik tedavi sürecine yeterince bütünleştirildiğinde elde edilebilir. Tedaviyi uygulayan hekimlere ve laboratuvarlara Tİİ hakkında geçerli bilgi sağlamak için Nöropsikofarmakoloji ve Farmakopsikiyatri Derneğinin (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie - AGNP) Tİİ çalışma kolu, psikiyatride Tİİ için ilk kılavuzlarını 2004 yılında yayınlamıştır. 2011 yılındaki bir güncellemeden sonra, sıradaki güncelleme için zaman gelmiştir. Yeni kılavuzların takip edilmesi ile potansiyel olarak optimum nöropsikofarmakoterapi, hastaların iyileşmesinin hızlandırılması ve sağlık harcamalarında azalma sağlanabilir.

## Kısaltmalar

KBB kan beyin bariyeri

C/D konsantrasyonun doza oranı

CL toplam temizlenme (total klirens)

CL/F görünen toplam klirens (*apparent total clearance*)

(\* çeviri notu: Dozun, ilacın plazma konsantrasyon eğrisinin altında kalan alana bölünmesi ile elde edilen, ilacın biyoyararlanımını hesaba katmayan temizlenmeyi ifade eder)

C<sub>ort</sub> ortalama konsantrasyon

C<sub>max</sub> maksimum konsantrasyon

C<sub>min</sub> dip (trough) veya minimum konsantrasyon

CYP sitokrom P450

DBK doz bağımlı konsantrasyon

EMA Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicine Agency*)

F biyoyararlanım (emilimi gerçekleşen oran)

FDA Gıda ve İlaç İdaresi (*Food and Drug Administration*)

GeKO Alman Genetik Test Komisyonu (*German Commission Genetic Testing*)

MPR metabolit/anabileşik oranı (*metabolite to parent compound ratio*)

PET Pozitron Emisyon Tomografi

P-gp P-glikoprotein

t<sub>1/2</sub> eliminasyon yarılanma ömrü

Tİİ Terapötik İlaç İzlemi

t<sub>max</sub> maksimum konsantrasyona ulaşma süresi

t<sub>min</sub> minimum konsantrasyona ulaşma süresi

<sup>1</sup>Dr. Öğr. Gör., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; <sup>2</sup>Uzm. Dr., Yozgat Şehir Hastanesi Yozgat;

<sup>3</sup>Dr. Öğr. Üyesi, <sup>4</sup>Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

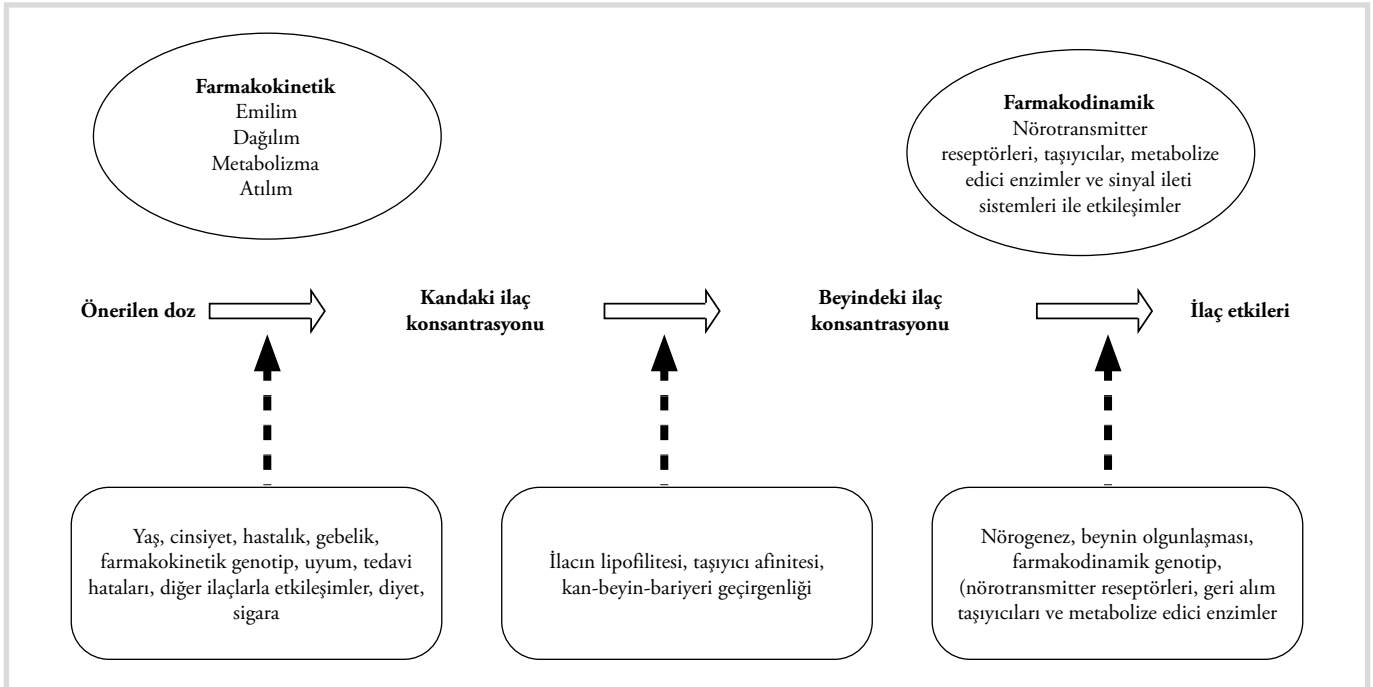
Dr. Ş. Can Gürel, e-posta: scangurel@gmail.com

## GENEL BİLGİLER

Son 60 yılda psikiyatrik ve nörolojik hastaların tedavisi için keşfedilmiş ve geliştirilmiş 200'den fazla ilaç bulunmaktadır [89]. Bu ilaçlar birçok nöropsikiyatrik/ruhsal bozukluğun ve belirtinin tedavisi için gerekli ve etkilidir. Yüksek düzeyde tıbbi ve ekonomik faydalarına rağmen, ne yazık ki, sağaltım- la ilgili sonuçlar halen hastalar ve hekimler için tatmin edici düzeye erişmemektedir [6, 8, 709, 1206]. Bu nedenle yeni ilaçların geliştirilmesi üzerine klinik araştırmalara odaklandıktan sonra [953, 954], artan kanıtlar mevcut ilaçların daha iyi uygulanmasının hastalara hala önemli fayda sağlayabileceğini göstermektedir [75, 190, 248, 267, 1080]. Dahası, mevcut farmakolojik bilgilerin sağlık hizmetlerine yansıtma düzeyi eksik kalmaktadır [1094]. Bu eksikliği gidermeye yönelik en yeni girişim "Hassas Tıp" modelidir. Hassas tıp, klinik uygulamaya rehberlik etmek için gerekli kanıtın oluşturulmasında bireysel değişkenliği göz önünde bulundurur [229]. Terapötik ilaç izlemi (Tİİ) hassas tıpta bir hasta yönetimi aracıdır [565]. Kandaki ilaç konsantrasyonlarını ölçüp ilaç ve hastaya ait özellikler hakkındaki bilgileri bir araya getirerek tek bir hastanın ilaç dozunun ayarlanmasını sağlar. Nöropsikofarmakoterapinin yönlendirilmesinde Tİİ kullanımının başlıca nedenlerinden biri ilaçlara ait bireylerarası farmakokinetik değişkenliktir [957, 960]. Eş zamanlı hastalık, yaş, birlikte kullanılan diğer ilaçlar veya genetik anormallikler nedeniyle hastaların ilaçları absorbe etme, dağıtma, metabolize etme ve vücuttan atma yetenekleri farklılık gösterebildiğinden, aynı dozda ilacın vücuttaki kararlı durum konsantrasyonunda 20 kattan fazla bireylerarası varyasyon

ortaya çıkabilir [96, 328, 518, 520, 568, 569, 651]. Ayrıca aynı ilacın farklı farmasötik formülasyonları absorpsiyonun derecesini ve zamansal değişimini, dolayısıyla da vücuttaki ilaç konsantrasyonunu etkileyebilir (Şekil 1). Terapötik ilaç izlemi, plazma veya serumdaki ilaç konsantrasyonunun ölçümünü, hastanın dozunu olası en yüksek yanıt ve düşük advers ilaç reaksiyonu/toksitesisi riski ile ilişkili olan kan ilaç konsantrasyonuna titre etmek için kullanır. Ayrıca Tİİ nöropsikofarmakoterapinin maliyet etkinliğini artırma imkânını da sağlayabilir [13, 894, 961, 1204, 1267]. Terapötik ilaç izleminin tüm bu potansiyeline rağmen, resmi ürün bilgisindeki Tİİ bilgileri ile mevcut tıbbi-bilimsel kanıtlar arasında kayda değer uyumsuzluklar gösterilmiştir. Amitriptilin veya klozapin gibi iyi çalışılmış bileşikler için bile ürün bilgisinde Tİİ hakkında yetersiz bilgi bulunduğu görülmektedir (Kısa Ürün Bilgisi, KÜB) [1020, 1221]. Halbuki nöropsikofarmakolojik ilaçların çoğu için kan konsantrasyonu ölçümü klinik uygulamada rutin haline gelmiştir. Terapötik ilaç izleminin faydalarına ilişkin net kanıtlar antiepileptik ilaçlar [912], trisiklik antidepressanlar [826], eski (birinci kuşak veya tipik) ve yeni (ikinci kuşak veya atipik) antipsikotik ilaçlar [928] ve duygudurum düzenleyicileri için gösterilmiştir [233]. Dar terapötik aralığı nedeniyle, duygudurum düzenleyicisi lityum için Tİİ bir bakıma standart uygulama haline gelmiştir [230, 463, 707].

Terapötik ilaç izleminin, farmakoterapiyi en iyi hale getirmekteki faydaları ancak yöntem klinik tedavi süreci ile yeterince bütünleştirilebildiğinde elde edilebilir. Nöropsikiyatrik bakımda güncel Tİİ kullanımı sistematik çalışmaların gösterdiği



Şekil 1. Önerilen dozdan belirgin farmakokinetik ve farmakodinamik değişkenliğe yol açan birçok faktör tarafından düzenlenen ilaç etkilerine



gibi sıklıkla yetersizdir [231, 462, 725, 1077, 1272, 1346]. Terapötik ilaç izleminin yetersiz kullanımı laboratuvar olanaklarını boşa harcar ve klinik karar verme sürecini olumsuz yönde etkileyecek yanıltıcı sonuçlar doğurmaktadır [204]. Üniversite hastanesi psikiyatri bölümlerinde trisiklik antidepresanlar için Tİİ'nin klinik kullanımı hakkındaki bir çalışma, Tİİ isteklerinin %25 ile 40'ının yetersiz doldurulduğunu göstermiştir. Yanlış doz ayarlamalarının yaklaşık %20'sine, sonuçların yanlış yorumlanmasının neden olduğu görülmüştür [1272, 1346, 1347]. Diğer tipik hatalarını, kan örneğinin alındığı zamanda kararlı durum koşullarının olmaması ve istem formundaki kayıt hataları oluşturmaktadır. Antidepresan ve duygudurum düzenleyici ilaçlar için Tİİ üzerine yapılan çalışmalar, Tİİ'nin hatalı kullanımı hakkındaki bilgileri daha da artırmıştır [757, 758]. Antiepileptik ilaçlar için ise, bütün laboratuvar istemlerin yarısının uygun olmadığı bulunmuştur [1077].

Bu arkaplanda, 2004 yılında nöropsikofarmakoloji çalışma grubunun Tİİ çalışma kolu (Nöropsikofarmakoloji ve Farmakopsikiyatri Derneği-*Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie*-AGNP) genotipleme önerilerinin de dahil edilmesiyle birlikte psikiyatride Tİİ için en iyi uygulama kılavuzunu yayınladı [82]. 2011 yılında kılavuzlar güncellendi ve özellikle nörolojik ilaçlar olmak üzere eklenen çok sayıda ilaç da dahil edilerek önemli ölçüde genişletildi [524]. Bu kılavuzlar laboratuvarlar ve klinisyenler tarafından yaygın olarak kabul edilmiştir. Alanyazında ilk kılavuzlar [82] 300'den fazla atıf aldı [1048]. Kılavuzlar, Almanca [453, 521], Macarca [523], İtalyanca [522] ve Çince'ye çevrildi. 2011'den beri Tİİ hakkındaki bilgi ve kabuller daha da ilerledi. Bu nedenle AGNP'nin Tİİ çalışma kolu tarafından bu ikinci güncellenmiş sürüm hazırlandı.

## ORTAK GÖRÜŞ DOKÜMANININ AMAÇLARI

Bu kılavuz, nöroloji ve psikiyatride Tİİ uygulaması ve teorisi ile ilişkili konuları ele almaktadır. Birinci bölüm kandaki nöropsikiyatrik ilaç konsantrasyonlarının izleminin teorik yönleri hakkındadır. İkinci bölüm Tİİ endikasyonlarını tanımlamakta ve doz optimizasyonu için kandaki terapötik konsantrasyonların nasıl yönlendirileceğini göstermektedir. Üçüncü bölümde ise, bir istem ile başlayıp Tİİ'den önceki farmakoterapiye devam etme veya değiştirme kararı ile sonlanan süreçte en iyi Tİİ uygulaması tarif edilmektedir.

Terapötik ilaç izleminin ideal hale getirmek için aşağıdaki konulara değinilmiştir:

- Psikiyatri ve nörolojide Tİİ kullanım endikasyonlarının tanımı
- Terapötik ilaç izlemi önerilerinin derecelerinin tanımı

- Laboratuvarların önerebileceği ve klinisyenlerin farmakoterapiyi yönlendirmek için kullanabileceği terapötik ve doz bağımlı referans aralıklarının tanımı
- İlaç konsantrasyonlarının çok yüksek ve muhtemelen zararlı olduğu düşünüldüğünde tedaviyi uygulayan hekimi uyarmak amacıyla laboratuvarlar için alarm seviyelerinin tanımlanması
- Yorumlayıcılar için yardım ve öneriler
- Terapötik ilaç izlemini farmakogenetik testlerle birleştirmek için öneriler
- Terapötik ilaç izlemi sonuçlarını yorumlamak için gerekli olan farmakokinetik değişkenlerin sunumu

## ORTAK GÖRÜŞ DOKÜMANININ HAZIRLANMASI

Güncellenmiş ortak görüş kılavuzları Almanya, İsviçre, Avusturya ve İtalya'da üniversite hastaneleri ve neredeyse sadece hasta bakımı ile ilgilenen hastanelerden/kurumlardan psikiyatristler, nörologlar, psikoterapistler, mahkeme onaylı bir farmakoloji uzmanı da dahil olmak üzere farmakologlar, biyokimyacılar, eczacılar ve kimyacıardan oluşan AGNP'nin disiplinlerarası Tİİ çalışma kolu tarafından hazırlanmıştır.

Önceki AGNP ortak görüş kılavuzlarında yayınlanan veriler [82, 524] ve nöropsikiyatrik ilaçların Tİİ'si için diğer kılavuzlar ve öneriler [536, 587, 715, 869, 889–891, 912, 928, 932, 1304] kullanılmıştır. Öncelikle PubMed'de ve kısa ürün bilgilerinde (KÜB), ayrıca farmakolojik ve klinik kimya dergilerinde Tİİ ile ilgili bilgileri tespit etmek için sistematik bir alanyazın taraması yapılmıştır. İki binden fazla makale değerlendirilmiştir. Son olarak, bu ikinci güncelleme ile ilgili olduğu tanımlanan yaklaşık 1400 makaleden veriler elde edilmiştir. Bildirilen verilerin ayıklanması ve analiz edilmesi için bir kontrol listesi kullanılmıştır (ilaç VE konsantrasyon VE (kan VEYA plazma VEYA serum)). Tarama serum, plazma ve kandaki terapötik ve doz ilişkili ilaç konsantrasyonlarına odaklanmıştır. Tİİ'nin yorumlanması için sitokrom P450 (CYP) substrat özellikleri ve metabolit anabilesik oranı (*metabolite to parent compound ratio* - MPR) uyarlanmış veya yeniden hesaplanmıştır. Ek olarak, ilaçların CYP indüklenme ve inhibe etme özellikleri ve de farmakokinetik ilaç-ilâç etkileşimleri ile muhtemelen ilgili olan gıda bileşenleri araştırılmıştır. Bu güncellemede sunulan veriler üzerindeki son kararlar beş ortak görüş konferansı ve e-posta iletişimi aracılığıyla verilmiştir.

Terapötik referans aralıkları 154 nöropsikiyatrik ilaç için listelenmiştir. Yeni olarak 25 ilacın referans aralıkları sunulmuş (levomilnasipran, tianeptin, vilazodon, vortiooksetin, breksipiprazol, kariprazin, loksapin, lurasidon, N-desalkilketiyapin, brivarasetam, eslikarbazepin, perampanel, retigabin, difenhidramin, doksilamin, gama-hidroksi bütirik asit, medazepam,

modafinil, prometazin, zeleplon, eroin, morfin, nalmefen, nikotin ve rotigotin) ve 18 ilacın referans aralıkları değiştirilmiştir (bupropiyon, milnasipran, paroksetin, aripiprazol, asenapin, flupentiksol, protipendil, felbamat, topiramet, lorazepam, temazepam, zolpidem, donepezil, galantamin, buprenorfin, disülfiram, metilfenidat ve 3-O-metildopa).

Doz bağımlı referans aralıklarının hesaplamak için doz bağımlı konsantrasyonların (DBK) hesabına ayrıca odaklanılmıştır. Tedaviye uyum sorunlarının yanı sıra ilaç-ilaç etkileşimlerinden, zayıf veya çok hızlı ilaç metabolizmasından ya da bozulmuş karaciğer veya böbrek fonksiyonlarından kaynaklanan bireysel farmakokinetik anormallikleri tanımlamak için DBK'lar terapötik referans aralıklarından ayrı kullanılmıştır. Bu görüş Haen ve arkadaşları tarafından önerilmiş [471] ve 2011 ortak görüş kılavuzunda 83 nöropsikiyatrik ilaç için kabul edilmiştir [524]. Bu güncelleme için gözden geçirilmiş ve 29 metabolitin de dahil edilmesiyle birlikte 133 nöropsikiyatrik ilaca genişletilmiştir.

## 1. Farmakokinetik ve Farmakogenetik

### 1.1 Farmakokinetik özellikler

#### 1.1.1 Nöropsikiyatrik ilaçların emilimi, dağılımı ve atılımı

Pek çok nöropsikiyatrik ilaç için bazı farmakokinetik özellikler ortaktır:

- Gastrointestinal sistemden kan kompartımanına iyi emilme, 1-6 saat içinde maksimum konsantrasyona ulaşma
- %5 ile %100 arasında, yüksek düzeyde değişken sistemik biyoyararlanım
- Kan kompartımanından merkezi sinir sistemine hızlı dağılım, çoğunlukla beyinde kanda olduğundan daha yüksek seviyelerin ortaya çıkması
- Yüksek sanal dağılım hacmi (yaklaşık 10-50 L/kg)
- Kararlı durum koşullarında kanda düşük dip ilaç konsantrasyonları (psikiyatrik ilaçlar için yaklaşık 0,1–500 ng/mL ve nörolojik ilaçlar için 20 µg/mL'ye kadar)
- Ağırıklı olarak hepatik metabolizma ile atılım
- Atılım yarı ömrü çoğunlukla 12-36 saat arasında
- Terapötik dozlarda doğrusal farmakokinetik, günlük dozun iki katına çıkarmak kandaki ilaç konsantrasyonunun da iki katına çıkması ile sonuçlanır
- Ana metabolik enzim sistemleri olarak sitokrom P450 (CYP) ve UDP-glukuronoziltransferazlar (UGT)'ı kullanma

Ancak, bu ortak farmakokinetik özellikler listesinin çok sayıda istisnası vardır. Örneğin, aripiprazol ve fluoksetin uzun atılım yarı ömrüne sahipken (aripiprazol için 72 saat ve

fluoksetin için, aktif metaboliti norfluoksetin dikkate alınırsa 3-15 gün), agomelatin, venlafaksin, trazodon, tranilsipromin, moklobemid, ketiyapin, rivastigmin veya ziprasidon kısa (yaklaşık 2-10 saat) atılım yarı ömrü sergiler. Amisülpirid, milnasipran, memantin, gabapentin veya sülpirid karaciğerde çok az metabolize olur ve karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu hastalarda, avantajlı bir biçimde daha çok böbrekten atılır. Paroksetin, geri dönüşümsüz şekilde enzime bağlanıp enzim inaktivasyonuna neden olan bir metaboliti tarafından kendi metabolizmasını inhibe ettiği için doğrusal olmayan farmakokinetiğe sahiptir [108].

Birçok nöropsikofarmakolojik ilaç rasemik bileşikler olarak kullanılırlar. Enantiyomerleri farmakodinamik ve farmakokinetik özellikler açısından belirgin farklılık gösterir [88, 1104]. Bununla birlikte, bugüne kadar metadon ve metilfenidat halihazırda enantiyomerlerin Tİİ'sinin saptandığı tek rasemik psikotropik bileşiklerdir [68, 322]. Rasemik metadonun aktif enantiyomeri (R)-metadondur. l-metilfenidat (*levorotary* [polarize ışığı sola çeviren izomer] *methylphendiate*) birincil olarak rasemik metilfenidatın terapötik etkisinden sorumludur. Flupentiksol oral alımda geometrik cis- ve trans-izomerlerinin (sırasıyla Z- ve E-izomer) 1:1 karışımı şeklindeki, depo preparatı flupentiksol dekanolat yalnızca cis-flupentiksol içermektedir. Cis-flupentiksolün ( $\alpha$ -flupentiksol; Z-flupentiksol) klinik etkinliğinin trans-flupentiksole üstün olduğu klinik çalışmaların gösterdiği gibi, sadece ilkinin (cis-izomerin) dopamin (ve serotonin) reseptörlerine olan afinitesi açısından farmakolojik olarak aktif olduğu düşünülmektedir [83]. Araştırma projeleri ve diğer özel durumlarda ana ilaçlar ve/veya metabolitler için, örneğin sitalopram, fluoksetin, venlafaksin, paliperidon veya amitriptilin için, steryo seçici analizler yürütülmelidir.

Nöropsikofarmakolojik ilaçların kan konsantrasyonlarındaki aynı bireyde farklı ölçümlerde gözlenen ve bireyler arası farklılıklar (başka bir deyişle farmakokinetik değişkenlik) ilacı metabolize eden enzimlerin değişken aktivitelerinden kaynaklanır. Enzim aktivitesi yaş ile azalabilir [651], böbrek ve karaciğer hastalıklarında değişebilir. Birçok psikiyatrik veya nörolojik ilaç oksidatif (örneğin hidroksilasyon, dealkilasyon, N-oksitlere oksidasyon, sulfoksit veya sulfonlara S-oksidasyon), redüktif (örneğin ikincil alkollere karbonil redüksiyonu) veya hidrolitik reaksiyonlarla faz 1 metabolizmaya uğrar [81]. Faz 1 reaksiyonlar genelde CYP enzimleri tarafından katalize edilir. CYP enzimleri kofaktör olarak *hem* içeren bir süperailenin proteinleridir. Elektron transfer zincirinde terminal oksidazlar olarak işlev görürler. P450 terimi, CYP enzimlerinin karbon monoksit ile tümleşik indirgenmiş hallerindeyken maksimum emilimin görüldüğü dalga boyundaki (450 nm) spektrofotometrik tepe noktasından gelmektedir. CYP'nin katalize ettiği faz 1 reaksiyonlar sonucunda, glukronik veya sülfirik asit gibi yüksek polarite gösteren moleküllerle faz 2 konjugasyon reaksiyonuna imkân veren

polar fonksiyonel gruplar ortaya çıkar. Ana bileşikte fonksiyonel gruplara sahip olan nöropsikofarmakolojik ilaçlar için bir hidroksil (örneğin oksazepam veya lorazepam) veya bir amin grubunun N-glukuronidleri (örneğin olanzapin) glukuronidasyonun ana metabolik yoludur. Primer yapılarına (aminoasit dizilimlerine) göre 18 CYP gen ailesi ve 43 alt aile olarak sınıflandırılırlar. İnsanlarda tahminen 57 fonksiyonel gen ve 58 psödojen çeşitli gen kümeleri tarafından kodlanır [1344]. Nöropsikofarmakolojik ilaçlar için en önemli izoenzimler CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4/5'tir (**Tablo 1**) [59, 1344, 1351–1353]. Birçok CYP geni, mutasyona karşı yüksek düzeyde hassasiyet gösterir. Aşağıda daha detaylı açıklandığı üzere, CYP enzimlerinin genetik polimorfizmleri, vücuttaki ilaç konsantrasyonlarının bireylerarası değişkenliğinin fazla olmasının başlıca nedeni olarak ilaç konsantrasyonlarını kanada ölçme ihtiyacını doğurur.

Diğer enzimler de ilaç etki ve toksisitesinin anahtar metabolik belirleyicileri olabilir [73]. Aldo-keto redüktazlar (AKR) gibi AKR süper ailesinin enzimleri endo- ve ekzojen bileşiklerin

**Tablo 1.** Nöropsikofarmakolojik bileşiklerin dağılımı ile metabolizmasında yer alan enzimler ve dışı atım taşıyıcıları.

İlaçlar	Enzimler ve taşıyıcılar	Referans
Akamprosot	Metabolize edilmez	[1033]
Agomelatin	<b>CYP1A2</b> , CYP2C19	[126, 721]
Alprazolam	<b>CYP3A4</b>	[24, 905]
Amantadin	%90'ı değişmeden böbrekten atılır	[38]
Amisulprid	%90'dan fazlası böbrekten değişmeden atılır	[1018]
Amitriptilin	CYP1A2, CYP2C9, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT1A3, UGT1A4, UGT2B10, P-gp (ABCB1)	[84, 150, 516, 878, 1187, 1215, 1216, 1293]
Amitriptilin oksit	FMO, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b>	[150, 276]
Amfetamin (deksamfetamin, lisdeksamfetamin)	CYP2D6	[55]
Aripiprazol	<b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b> , P-gp (ABCB1)	[509, 639, 832, 1273]
Asenapin	<b>CYP1A2</b> , UGT1A4	[222, 1285]
Atomoksetin	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , P-gp (ABCB1)	[217, 805, 1354]
Benperidol	Bilinmiyor	[1068]
Benserazid	Hidroksilasyon, COMT	[594]
Biperiden	Bilinmiyor	[1146]
Breksipirazol	<b>CYP3A4</b> , <b>CYP2D6</b>	[443]
Brivarasetam	CYP2C8, <b>böbrek atılımı</b>	[1042]
Bromazepam	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b>	[26, 877]
Bromokriptin	<b>CYP3A4</b>	[938]
Bromperidol	<b>CYP3A4</b>	[388, 1156, 1176, 1337]
Brotizolam	<b>CYP3A4</b>	[1193]
Buprenorfin	CYP2C8, <b>CYP3A4</b> , UGT1A3, UGT2B7	[129, 817]
Bupropiyon	CYP2C19, <b>CYP2B6</b> , CR	[232, 514]
Buspiron	<b>CYP3A4</b>	[748]
Cyamemazine	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	[45]
Dapoksetin	<b>CYP2D6</b>	[1333]
Desipramin	<b>CYP2D6</b>	[412]
Desvenlafaksin	CYP3A4, <b>CYP2C19</b> , UGT	[63]
Dekstroamfetamin	CPY2D6	[55]
Diasetilmorfin (eroin)	<b>Karboksilesteraz 2</b> ve 1, UGT	[776, 802, 878]
Diazepam	CYP2B6, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b> , UGT2B7, P-gp (ABCB1)	[387, 846, 1275]
Dihidroergokriptin	<b>CYP3A4</b>	[29, 274]
Difenhidramin	<b>CYP2D6</b> , UGT1A4, <b>UGT2B10</b> , P-gp (ABCB1)	[17, 846, 878]
Disulfiram	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4	[743]
Donepezil	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[863, 1242]
Dotiepin (dosulepin)	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6	[1341]
Doksepin	<b>CYP2C9</b> , <b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b>	[488, 633]
Doksilamin	Bilinmiyor	

► Tablo 1 devamı

İlaçlar	Enzimler ve taşıyıcılar	Referans
Dronabinol	<b>CYP2C9, CYP3A4</b> , UGT1A9, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A10	[119, 787, 878]
Duloksetin	<b>CYP1A2</b> , CYP2D6, P-gp (ABCB1)	[726, 1024]
Entakapon	<b>UGT1A9</b>	[687]
Essitalopram	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6, CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[166, 1207, 1268]
Etanol	<b>Alkol dehidrogenaz, CYP2E1</b>	[193]
Felbamat	Böbrekten atılım	[995]
Fenitoin	CYP2C9, CYP2C19, UGT2B15	[730]
Fenobarbital	CYP2C19, UGT1A4	[34]
Flunitrazepam	CYP2C19, CYP3A4	[228, 392]
Flunarizin	<b>CYP2D6</b>	[841]
Fluoksetin	CYP2B6, <b>CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6</b> , P-gp (ABCB1)	[723, 1064]
Flupentiksol	<b>CYP2D6</b>	[254, 633]
Flufenazin	<b>CYP2D6</b> , P-gp (ABCB1)	[1352–1353]
Flurazepam	CYP2C19, CYP3A4	[1061]
Fluspirilen	Böbrekten atılım, CYP3A4	[1113]
Fluvoksamin	<b>CYP2D6, CYP1A2</b> , P-gp (ABCB1)	[303, 611, 814]
Gabapentin	Metabolize edilmez, böbrekten atılım	[123]
Galantamin	CYP2D6, CYP3A4	[58]
Gamahidroksibutirik asit (GHB)	Beta-oksidasyon	[710]
Guanfasin	<b>CYP3A4</b> , epoksit hidrataz, UGT	[623]
Haloperidol	<b>CYP2D6, CYP3A4</b> , AKR, UGT, P-gp (ABCB1)	[73, 154, 1176, 1277]
Eroin (diasetilmorfin)	<b>Karboksilesteraz 2</b> and 1, UGT	[776, 802, 878]
İloperidon	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	[175]
İmipramin	<b>CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT1A4, UGT2B10	[412, 744, 878]
Kabergolin	Bilinmiyor, CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[54, 278]
Kafein	<b>CYP1A2, CYP2A6</b> , ksantin oksidaz, NAT	[15, 386, 475]
Karbamazepin	CYP1A2, CYP2C8, <b>CYP3A4</b> , UGT2B7, P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2), epoksit hidrolaz	[586, 618, 730, 906, 1214, 1280]
Karbidopa	Fonksiyonel hidrazin grubunu kaybeder, 1/3'ü metabolize edilmez	[1030, 1261]
Kariprazin	CYP2D6, <b>CYP3A4</b>	[174, 840]
Ketiyapin	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6, P-gp (ABCB1)	[65, 1277]
Klordiazepoksit	<b>CYP3A4</b>	KÜB
Klopromazin	CYP1A2, CYP2D6, P-gp (ABCB1)	[1277, 1316]
Klorprotiksen	Muhtemelen CYP2D6, CYP3A4	
Klobazam (norklobazam)	CYP2C19, <b>CYP3A4</b>	[271]
Klometiazol	CYP2A6, CYP3A4	[189]
Klomipramin	CYP1A2, <b>CYP2C19, CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT2B10	[412, 878]
Klonazepam	CYP3A4	[1070]
Klorazepat	CYP2C19, CYP3A4	
Klozapin	<b>CYP1A2, CYP2C19</b> , CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[568, 884, 1232, 1278]
Kodein	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, UGT2B4, <b>UGT2B7</b>	[802, 878]
Kokain	<b>Karboksilesteraz 1 ve 2</b> , psödokolinesteraz, CYP3A4	[776]
Lamotrijin	UGT1A4, UGT3B7, P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2)	[201, 1281]
Levetirasetam	Metabolize edilmez, P-gp (ABCB1)	[849]
Levodopa	<b>DDC</b> , COMT, MAO	[1030]
Levomepromazin	<b>CYP3A</b>	[61, 1315]
Levomilnasipran	<b>CYP3A4</b> , P-gp (ABCB1)	[166, 901]
Levometadon	CYP2B6, <b>CYP3A4</b> , CYP2D6	[249]
Levosulpirid	P-gp (ABCB1)	[214]
Lisdeksamfetamin	Eritrosit peptidaz, CYP2D6	[668]
Lisurid	CYP3A4, <b>CYP2D6</b>	[975]

► Tablo 1 devamı

İlaçlar	Enzimler ve taşıyıcılar	Referans
Lityum	Böbrekten atılım	[424, 1125]
Lorazepam	UGT2B15	[275, 334, 878]
Loksapin	CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C19, FMO	[736]
Lurasidon	<b>CYP3A4</b>	[213]
Maprotilin	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2	[140]
Medazepam	CYP2B6, <b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b>	KÜB
Melatonin	<b>CYP1A2</b>	[489]
Melperon	Bilinmiyor	[135]
Memantin	Çok azı metabolize olur	[419]
Metadon	<b>CYP2B6</b> , <b>CYP3A4</b> , CYP2D6, ABCB1	[249, 718, 1082, 1203]
Metilfenidat	Karboksilesteraz 1	[844]
Mianserin	<b>CYP2D6</b> , CYP1A2, CYP3A4	[664]
Midazolam	<b>CYP3A4</b> , UGT1A4	[372, 878]
Milnasipran	CYP3A4, ABCB1, <b>böbrekten atılım</b>	[166, 704, 904, 968]
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6	[712, 1150]
Moklobemid	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6	[423]
Modafinil	Amid hidrolaz, CYP3A4	[1003, 1323–1324]
Morfin	CYP2C8, CYP3A4, <b>UGT2B7</b>	[262, 620, 776]
Nalmefen	UGT	[297]
Nalokson	UGT2B7, AKR1C	[73, 878]
Naltrekson	<b>AKR1C4</b>	[73, 152]
Nikotin	<b>CYP2A6</b> , UGT1A1, UGT1A2, UGT2B10	[104]
Nitrazepam	<b>CYP3A4</b>	[1171]
Nordazepam	CYP3A4, CYP2C19	[887, 1171]
Nortriptilin	<b>CYP2D6</b> , P-gp (ABCB1)	[675, 885, 1215, 1249]
Olanzapin	<b>UGT1A4</b> , UGT2B10, FMO, <b>CYP1A2</b> , CYP2D6, P-gp (ABCB1)	[176, 337, 878, 1277]
Opipramol	<b>CYP2D6</b>	KÜB
Oksazepam	UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15	[246, 878]
Okskarbazepin	AKR, UGT2B15, P-gp (ABCB1)	[73, 878, 1279]
Paliperidon (9-hidroksipiperidon)	%60'ı metabolize olmadan atılır, CYP3A4, UGT, P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2)	[273, 303, 461, 1250, 1277–1278]
Paroksetin	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[303, 351, 596, 1215, 1256]
Perampnel	<b>CYP3A4</b> , CYP2B6, UGT1A1, UGT1A4	[910]
Perazin	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, FMO	[1149, 1316]
Pergolid	CYP3A4	[1329]
Perfenazin	CYP1A2, CYP2C19, <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	[16, 886]
Pimozid	CYP1A2, <b>CYP2D6</b> , <b>CYP3A4</b>	[285, 1011]
Pipamperon	Bilinmiyor	
Piribedil	Demetilasyon, p-hidroksilasyon ve N-oksidasyon	[279]
Pramipeksol	Metabolize edilmez	[97]
Prazepam	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP3A4</b>	KÜB
Pregabalin	Metabolize edilmez, böbrekten atılım	[123]
Promazin	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP3A4	[1318]
Prometazin	<b>CYP2D6</b>	[839]
Rasajilin	<b>CYP1A2</b>	[458]
Reboksetin	CYP3A4	[510, 1299]
Retigabin	NAT, UGT	[1197]
Risperidon	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, P-gp (ABCB1), BCRP (ABCG2)	[303, 461, 1278, 1330]
Rivastigmin	Kolinesteraz	
Ropinrol	<b>CYP1A2</b>	[614]
Rotigotin	<b>CYP2C19</b> , CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1, SULT1C4, SULT1E1, UGT	[187, 279, 335, 579]

► Tablo 1 devamı

İlaçlar	Enzimler ve taşıyıcılar	Referans
Rufinamid	Karboksilesteraz	[936]
Selejilin	<b>CYP2B6</b>	[95]
Sertindol	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4	[1322]
Sertralin	<b>CYP2B6</b> , <b>CYP2C19</b> , CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, P-gp (ABCB1)	[876, 1215, 1276]
Sitalopram	<b>CYP2C19</b> , CYP2D6, CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[158, 384, 1339]
Sulpirid	Metabolize edilmez, böbrekten atılım, P-gp (ABCB1)	[214]
Temazepam	CYP219, UGT2B7	[622, 887]
Tetrahidrokanabinol (THC)	<b>CYP2C9</b> , CYP3A4	[776, 1151]
Tioridazin	<b>CYP1A2</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP3A4	[1184, 1294]
Tianeptin	Beta-oksidasyon	[449]
Tiaprid	Metabolize edilmez	[865]
Tolkapon	COMT, CYP2A6, CYP3A4, UGT	[687]
Topiramam	UGT, P-gp (ABCB1)	[730]
Tranilsipromin	MAO, belirsiz	[64]
Trazodon	<b>CYP3A4</b> , CYP2D6	[442, 1019]
Triazolam	<b>CYP3A4</b>	[439]
Trifluoperazin	UGT1A4	[878]
Trimipramin	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP2C9, CYP3A4, UGT2B10	[319, 878]
Valproik asit	UGT1A3, UGT1A6, UGT2B7, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP219, beta-oksidasyon	[878, 1169]
Venlafaksin	<b>CYP2C19</b> , <b>CYP2D6</b> , CYP2C9, CYP3A4, P-gp (ABCB1)	[367, 606, 788]
Vilazodon	<b>CYP3A4</b> , P-gp (ABCB1)	[128, 166]
Vortiooksetin	<b>CYP2D6</b> , CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9, P-gp (ABCB1)	[548]
Zaleplon	Aldehid oksidaz, <b>CYP3A4</b>	[993]
Ziprasidon	YP3A4, aldehid oksidaz	[93, 950]
Zolpidem	CYP1A2, CYP2C9, <b>CYP3A4</b>	[1269]
Zopiklon	CYP2C8, <b>CYP3A4</b>	[92, 1202]
Zotepin	CYP1A2, CYP2D6, <b>CYP3A4</b>	[1083]
Zuklopentiksol	<b>CYP2D6</b>	[559]

ABC: ATP bağlı kaset; AKR: aldo-keto redüktaz; COMT: katekol-O-metiltransferaz; CR: karbonil redüktaz; CYP: sitokrom P450; DDC: dopadekarboksilaz (=aromatik amino asit dekarboksilaz); FMO: flavin monoooksijenaz, MAO: monoamin oksidaz, NAT: N-asetiltransferaz; KÜB: kısa ürün bilgisi; SULT: sulfotransferaz; UGT: UDP-glukuronoziltransferaz; P-glikoprotein (P-gp) ABCB1 geni tarafından kodlanır, meme kanseri direnç proteini (BCRP) ABCG2 geni tarafından kodlanır. Belirtilen CYP substrat özellikleri esas olarak insanlarda in vivo çalışmalara dayanırken, ABC substrat özellikleri hayvan veya hücre kültürü çalışmalarına dayanır. Bileşikler güçlü veya orta derecede inhibitörlerle (Bkz. Tablo 2) veya indüktörlerle (Bkz. Tablo 3) ve koyu olarak belirtilen enzimlerle kombine edildiğinde, bileşiklerin kandaki konsantrasyonları önemli ölçüde artar veya azalır.

aldehit veya keton gruplarının redüksiyonunu katalize eder. İnsanlarda 13 AKR proteini tanımlanmıştır [73]. Bunların ziprasidonu dihidro türevine [93] ve naltreksonu naltreksole indirgelediği gösterilmiştir [152]. Monoamin oksidaz alt tipleri A ve B (MAO-A ve MAO-B) stereo seçici bir şekilde sitalopramı aktif olmayan bir asidik metabolite deamine eder [1007].

Faz 2 enzimler substrat özgüllüğü açısından giderek daha fazla sınıflandırılmaya başlanmıştır. İzoenzimler arasında substrat afinitesi ile ilgili çok fazla örtüşme vardır [245, 878]. Bu durumun sonuçlarının Tİİ'ye etkileri belirsizdir.

İlaçlar başlıca karaciğerde, daha az derecede barsak mukozası veya beyin gibi karaciğer dışı dokularda metabolize edilirler [94, 402, 803].

İlaç metabolize eden enzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlar birlikte kullanıldığında (Tablo 2, 3) eğer birlikte kullanılan ilaç inhibe edilen veya indüklenen enzimin substratı ise, farmakokinetik ilaç etkileşimleri görülebilir. Tİİ aracılığıyla tesadüfen veya Tİİ veri setinin geriye dönük analizi ile birçok etkileşim ortaya koyulmuştur [183, 502, 918, 974, 1054, 1055, 1295]. Çevresel faktörler arasında sigara kullanımının CYP1A2'nin substratı olan ilaçlarla klinik ilişkisi çok fazladır [336, 343]. CYP1A2 doz bağımlı olarak sigara dumanındaki bileşikler (nikotin haricindeki polisiklik aromatik hidrokarbonlar) tarafından indüklenir. Sigara kullanımı günde 1-5, 6-10 ve >10 sigara olduğunda CYP1A2'nin aktivitesi sırasıyla 1,2, 1,5 ve 1,7 kat artar [342]. Aktivitedeki artış sigara bırakıldıktan sonra üç gün içinde ilk haline geri döner. Günde 10 sigaradan fazla içildiği durumlarda, sigara

**Tablo 2.** İlaç metabolizmasında yer alan CYP enzimlerinin inhibitörleri

<b>İnhibe eden ilaç</b>	<b>İnhibe olan enzimler</b>	<b>Referans</b>
Amiodaron	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	[790]
Amprenavir	CYP3A4	[1313]
Aprepitant	CYP3A4	[749]
Atazanavir	CYP3A4	[1266]
Boseprevir	CYP3A4	[407]
Bupropion	CYP2D6	[663]
Diltiazem	CYP3A4	[1154]
Disulfiram	CYP2E1	[619]
Duloksetin	CYP2D6	[1096]
Enoksasin	CYP1A2	[1112]
Eritromisin	CYP3A4	[883]
Esomeprazol	CYP2C19	[879]
Felbamat	CYP2C19	[981]
Fenilpropanolamin	CYP1A2	[182]
Flukonazol	CYP2C9, CYP3A4	[860]
Fluoksetin ve norfluoksetin	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	[572]
Fluvoksamin	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	[572]
Fosamprenavir	CYP3A4	[1313]
Gemfibrocil	CYP2C8	[59]
Greyfurt suyu	CYP3A4	[1128]
İndinavir	CYP3A4	[1270]
İtrakonazol	CYP3A4	[1173]
İzoniazid	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, MAO	[859]
Ketokonazol	CYP3A4	[293]
Kinidin	CYP2D6	[142]
Klaritromisin	CYP3A4	[969]
Klometiazol	CYP2E1	[296]
Klopidogrel	CYP2B6	[996]
Krizotinib	CYP3A4	[761]
Levomepromazin	CYP2D6	[1258]
Melperon	CYP2D6	[502]
Metoklopramid	CYP2D6	[724]
Mikonazol	CYP2C9, CYP3A4	[860]
Moklobemid	CYP2C19, CYP2D6, MAO-A	[215, 423, 485]
Nelfinavir	CYP3A4	[629]
Norfloksasin	CYP1A2	[385]
Omeprazol	CYP2C19	[1282]
Paroksetin	CYP2D6	[572]
Perazin	CYP1A2	[360, 1317]
Posakonazol	CYP3A4	[667]
Propafenon	CYP1A2, CYP2D6	[804]
Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4	[72, 629, 1270]
Saquinavir	CYP3A4	[72]
Simetidin	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	[769]
Siprofloksasin	CYP1A2, CYP3A4	[76]
Telaprevir	CYP3A4	[394]
Telitromisin	CYP3A4	[601]
Tiklopidin	CYP2B6, CYP2C19	[996]
Tranilsipromin	CYP2A6, MAO	[411]
Valproik asit	CYP2C9	[291, 460]
Verapamil	CYP3A4	[692]
Vorikonazol	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	[179]
Zileuton	CYP1A2	[426]

İnhibe edilen bir enzim tarafından birincil olarak metabolize edilen ilaçlar, potansiyel hedef ilaçlardır. Bu inhibitörlerle kombinasyon klinik ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olur (www.mediq.ch veya www.psiac.de). Koyu gösterilen enzimlerin inhibisyonu hedef ilacın plazma konsantrasyonunu %50'den fazla artıracaktır (Bkz. Tablo 1). CYP: sitokrom P450; MAO: monoamin oksidaz

**Tablo 3.** İlaç metabolizması ile dağılımında yer alan enzimlerin ve dışa atım taşıyıcılarının indüktörleri

İndükleyen ilaç	İndüklenen enzimler veya ABC taşıyıcıları	Yorumlar	Referans
Bosentan	CYP3A4		[764]
Efavirenz	CYP2B6, CYP3A4		[1004]
Etanol	CYP2E1	İndüksiyon metabolik toleransa neden olabilir	[590, 708]
Fenobarbital	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1		[742]
Fenitoin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT		[60, 266]
İzoniazid	CYP2E1	CYP2E1'in başlangıçta inhibisyonu ve sonra indüksiyonu	[1069, 1343]
Karbamazepin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4, P-gp (ABCB1), UGT	3 hafta içinde CYP3A4 aktivitesinde artış, kendi metabolizmasının indüksiyonu	[12, 266, 409, 882, 1122]
Lamotrijin	UGT		[266]
Modafinil	CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4		[1002]
Oksibutin	CYP3A4		[452]
Primidon	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4		[935]
Rifabutin	CYP3A4	Kendi metabolizmasının indüksiyonu	[1349]
Rifampisin	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Rifampisin tarafından indüklendikten sonra CYP2C19 ve CYP3A4 aktivitesi bırakıldıktan sonra 4 gün boyunca yüksek seyrederek 8 gün içinde başlangıç seviyelerine döner.	[552, 742]
Ritonavir	CYP2C9, CYP3A4 (yüksek dozda), UGT		[368]
Sigara	CYP1A2	Günde 10 veya daha fazla sigara ile en çok artış, CYP1A2 aktivitesi sigara bırakıldıktan sonra 3 gün içinde azalır	[342–343]
Sarı kantaron ( <i>St. John's wort</i> )	CYP3A4, CYP2C9, P-gp (ABCB1)		[466]

ABC: ATP-bağlı kaset taşıyıcı; CYP: sitokrom P450; UGT: UDP-glukuronoziltransferaz; ABCB1 geni tarafından kodlanan P-glikoprotein (P-gp). Koyu gösterilen enzimlerin inhibisyonu, hedef ilacın plazma konsantrasyonunu %50den fazla artıracaktır (Bkz. **Tablo 1**).

kullanımının etkisi göz önünde bulundurulmalıdır [343]. Klozapin [133, 1232], duloksetin [375] veya olanzapin [1357] gibi bir CYP1A2 substratı (**Tablo 1**) ile tedavi altındayken yoğun sigara kullanımının kesilmesi, Tİİ ile kontrol edilmesi gereken bir biçimde doz azaltımı ihtiyacını ortaya çıkartabilir.

Faz 1 ve 2 metabolizmaya dahil olan enzimlerin yanı sıra, ilaç taşıyıcıları da ilaçların dağılım farmakokinetiğinde rol oynarlar [161, 301, 1214, 1320]. ATP-bağlı kaset (*ATP-binding cassette*-ABC) proteinleri hücre membranında bulunur ve organları ksenobiyotiklere karşı korumak için dışa atım (*efflux*) taşıyıcıları olarak görev yaparlar. Birçok nöropsikofarmakolojik ilaç için ABC taşıyıcıları, özellikle ABCB1 gen ürünü olan P-glikoprotein (P-gp), ABCC1 tarafından kodlanan çoklu ilaç direnci proteini (*multidrug resistance protein*-MRP) ve ABCG2 tarafından kodlanan meme kanseri direnç proteini (*breast cancer resistance protein*-BCRP), ilaç dağılım kinetiğinin ana belirleyicileri olarak tanımlanmıştır (**Tablo 1**) [1320]. ABC taşıyıcı substratı olan ilaçlar, pasif difüzyon ile hücre içine alınır ve daha sonra ATP bağımlı konformasyonel değişikliklerle ABC taşıyıcıları aracılığıyla extraselüler alana atılır. P-gp kan beyin bariyerinde (KBB) ve ince barsakta çokça eksprese edilir ve bu yüzden belirli organlarda ilaç trafiğinin yönetiminde önemli bir rol oynar [1320]. Hayvan çalışmaları,

P-gp'nin nortriptilin, sitalopram veya risperidon gibi birçok antidepresan ve antipsikotik ilacın beyinde bulunma oranını kontrol ettiğine dair kanıtlar sunulmaktadır [303, 1157, 1215]. Yüksek P-gp işlevinin klinik olarak etkisiz ilaç konsantrasyonlarından sorumlu olduğu ve düşük P-gp işlevinin ise yüksek ilaç konsantrasyonları ve tolerabilite problemleri ile ilişkili olduğu iddia edilmektedir [111, 146, 147, 160, 263, 850, 978, 1217]. CYP enzimlerine benzer şekilde, ABC taşıyıcıları için de birçok genetik mutasyon tanımlanmıştır [1320]. Ek olarak ABC taşıyıcılarının ekspresyonu çeşitli biçimlerde (patofizyolojik stresler, ksenobiyotikler, hormonlar veya beslenme faktörleri gibi) up- ve down-regüle edilir [809].

Büyük olasılıkla kadın cinsiyet hormonlarının emilim, dağılım, metabolizma ve atılım ile ilgili farmakokinetik süreçleri üzerindeki etkileri nedeniyle [256, 656] nöropsikofarmakolojik ilaçların farmakokinetiği için cinsiyet farklılıkları bildirilmiştir [9–11, 762, 1088, 1107, 1127, 1340]. Ancak bulgular hala tutarsızdır ve klinik ilişkisi henüz açık değildir. Vücut ağırlığı, farmakokinetik ilkelere göre [77] belirli bir doz uygulandıktan sonra bir ilacın kan konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisi olsa da, bazı çalışmalar vücut ağırlığının etkisinin farmakokinetik ilkelerin ön gördüğünden daha az olduğunu göstermiştir [9, 1088, 1226]. Bu alanda hala sistematik araştırmalara ihtiyaç vardır.



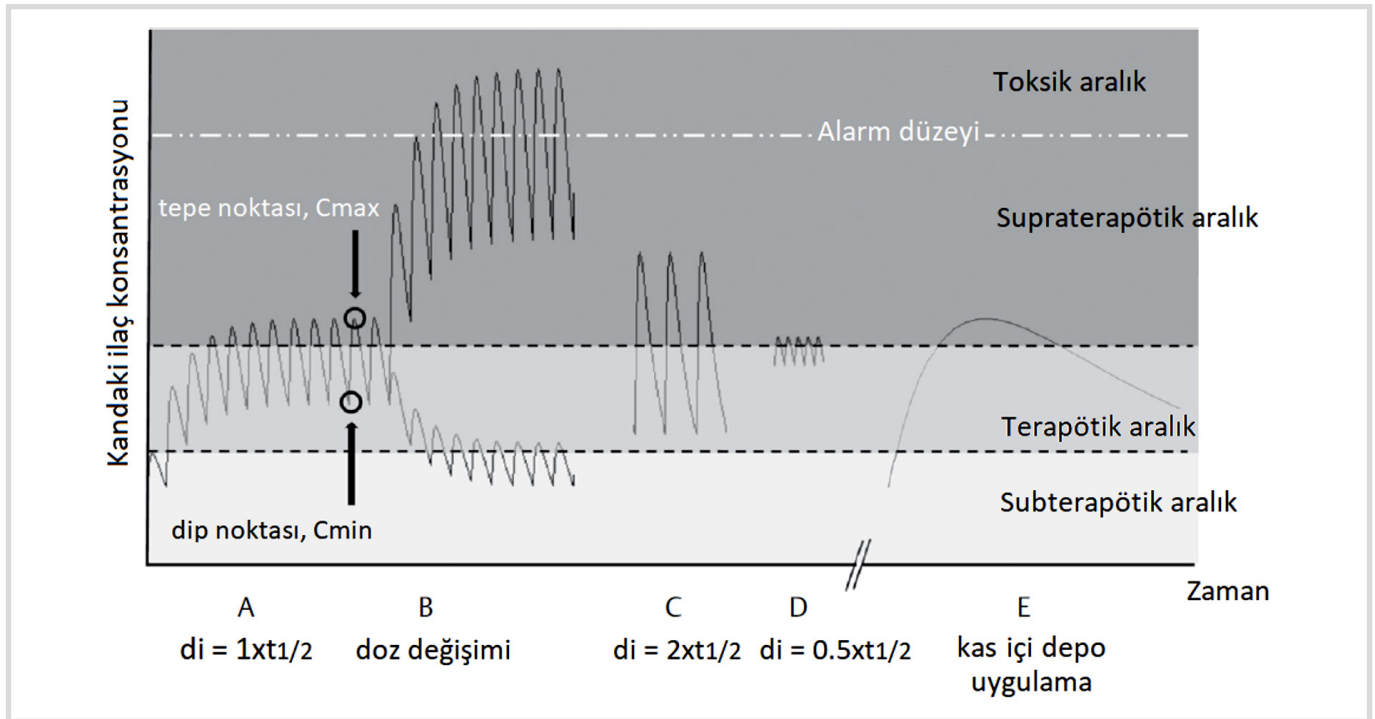
### 1.1.2 Kandaki ilaç konsantrasyonları

**Şekil 2'de** hipotetik bir ilacın oral yoldan alınmasından sonra konsantrasyon zaman eğrisini gösterilmektedir. Kararlı durumda, belirli bir zaman diliminden sonra ilaç alımı ilaç atılımı ile eşitlenmektedir. Gün içinde konsantrasyonlar özellikle kısa yarı ömürlü (<12 saat) ilaçlarda ve Tİİ sonuçlarının yorumlanmasında dikkate alınması gereken doz şemasına bağlı olarak dalgalanacaktır [1134]. Terapötik ilaç izleminde, ilaçların büyük çoğunluğu için standart prosedür olarak kararlı durumdaki (en az 4 ila 6 yarı ömür boyunca sabit dozda tedavi) konsantrasyonun dip noktası (C<sub>min</sub>) kullanılır. Pratik uygulamada dip noktası bir sonraki dozdan hemen önce örneklenir. Konsantrasyon zaman eğrisi dozlama aralığının sonuna doğru (terminal β-atılım fazı) nispeten düz olduğu için, bir sonraki dozdan hemen önce yapıldığında, örneğin alındığı zaman dip noktası örnekleri için doz uygulamasından sonraki diğer aşamalara göre daha az önem taşır.

Terapötik aralıklar klinik çalışmalarda dip noktası konsantrasyonları ile klinik sonuçların ilişkilendirilmesi ile belirlenir. Sık görülen bir sorun, dozlama aralığı boyunca farklı zaman

noktalarındaki kan örneklerinin, gerçek dip seviyeleri daha düşük olduğunda advers ilaç reaksiyonları için risk artışına neden olacak şekilde yanlış yorumlanabilecek konsantrasyonlara yol açmasıdır ve bu tür yanlış örnekler için bir referans noktası (terapötik aralık) bulunmamaktadır. Aşağıda açıkladığı gibi, beklenen dip konsantrasyonu hesaplanabilir ve beklenen dip konsantrasyonunun hesaplanması önerilir.

**Şekil 2** kandaki ilaç konsantrasyonunun dozlama seçimine bağlı olduğunu göstermektedir. Bu yüzden terapötik aralığı elde etmek için klinik çalışmalarda kullanılan doz şemasının dikkate alınması zorunludur. Şüphesiz rapor edilen terapötik aralıklar sadece ilgili çalışmada kullanılan doz şeması için geçerlidir ve diğer doz şemalarına ve uygulama formlarına (iv, kas içi depo vb.) kolayca aktarılamaz. Terapötik ilaç izleminin sonuçlarının yorumu, günlük dozu eşit olmayan bir şekilde dağıtan doz şemaları kullanıldığında daha da karmaşık hale gelir, örneğin gece boyunca sedasyon sağlamak için akşam gün içinde olduğundan daha yüksek doz vermek gibi. Bu nedenle terapötik aralıklarla ilgili doz şemaları, Tİİ sonucunun doğru yorumlanması için önemlidir.



**Şekil 2.** Oral veya kas içi depo ilaç sonrasında konsantrasyon zaman eğrisi. A: Kararlı durumun %94'üne (sabit dozla tedavide) ilacın dört eliminasyon yarı-ömründen ( $t_{1/2}$ ) sonra ulaşılır. Kararlı durumda, belirli bir zaman diliminden sonra ilaç alımı, ilaç atılımı ile eşitlenmektedir. Genellikle kararlı durumdaki dip noktaları (C<sub>min</sub>) Tİİ için ölçülür ve öneri de bu değerlerin ölçülmesi yönündedir. Şekilde doz aralığının (dosing interval - di) yarılanma ömrüne eşit olduğu ( $di = t_{1/2}$ ) varsayımsal bir ilaç gösterilmektedir (birçok ilaç için benzer bulunan bir durum, örneğin  $t_{1/2} = 12$  saat,  $di = 12$  saat, eğri A). Dip konsantrasyonlar, ilacın konsantrasyonları doz aralığı boyunca bazen terapötik aralığı aşıya da, terapötik aralığın tam ortasında, başka bir deyişle hedeftedir. B: Doz aralığı değişmeksizin dozun iki katına çıkarılması veya yarıya düşürülmesiyle ilaç konsantrasyonlarının değişimi. C: Doz aralığını iki katına çıkarmak ( $di = 2 \times t_{1/2}$ ) ve günlük dozun tamamını günde bir kez uygulamak eğri C ile sonuçlanır. Kullanılan toplam ilaç miktarını temsil eden kan konsantrasyonu zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA) A ve C eğrileri için aynıdır, ancak C eğrisindeki (günlük dozdan 24 saat sonra) dip konsantrasyonlar A eğrisinden (günlük yarım dozdan 12 saat sonra) önemli ölçüde daha düşüktür. Dip ve tepe noktaları arasındaki büyük farklar yüksek ilaç konsantrasyonu fazlarında tolerabilite problemleri ile ilişkili olabilir. D: Eğri D günde dört eşit doz almını gösterir, bu da A ile C eğrileriyle aynı miktarda günlük dozla sonuçlanır. Yine EAA, A ve C eğrileriyle aynıdır, ancak bu sefer daha yüksek dip konsantrasyonları gözlemleriz. Bu uygulama biçimini kullanarak, düşük dozlar bile etkili olabilir, çünkü hedef yapılarda yeterli ilaç konsantrasyonları mevcuttur. E: Deponun kas içi uygulanması: Formülasyona bağlı olarak en erken 1 gün veya en geç 4 hafta sonra tepe konsantrasyonlarına ulaşılabilir. Oral uygulamadan sonraki dip değerleriyle karşılaştırılabilir konsantrasyonlar, ancak bir sonraki uygulamadan hemen önce elde edilebilir. Tam emilimden sonra (maksimum) atılım fazında kan örnekleme, eşit EAA'ya rağmen oral uygulamadan sonra dip örneklemeyle kıyasla daha yüksek değerlere neden olacaktır. E eğrisinin zaman ölçeğinin A'dan D'ye kadar olan eğrilerinden farklı olduğuna lütfen dikkat ediniz.

### 1.1.3 Beyinde ve beyin-omurilik sıvısında ilaç konsantrasyonları

Psikiyatrik ve nörolojik ilaçların farmakolojik aktivitesi, hedef bölgelerdeki yoğunluklarına bağlıdır. Kandan beyne ilaçların taşınması, kan beyin bariyerini (KBB) oluşturan beyin kapiller endotelial hücrelerinde gerçekleşir [481]. KBB, çözünmüş maddelerin değişimini etkili bir şekilde kısıtlayarak beyin çevresini, örneğin bir çok ilaç da dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı ksenobiyotiklerin girişini engelleyerek kontrol eder. KBB'nin belirli bir molekül için geçirgenliği, bir ilacın beyin interstisyel sıvısına (BİS) giren miktarını belirler; buradaki moleküller daha sonra beyin hücrelerine daha fazla dağıtılacak ve dengelenecektir [481]. Kandan beyin omurilik sıvısına (BOS) ilacın taşınması veya tersi, BOS ve BİS arasında bir değişim aracılığıyla tamamlanan kan-BOS bariyerinde (KBOSB) gerçekleşir. BOS, serbest ilaçların konsantrasyonlarını ölçmek için ulaşılabilir bir örneklem alanıdır. Fridén ve arkadaşları tarafından [376] 39 bileşiğin ve Kodaira ve arkadaşları tarafından [652] 25 bileşiğin değerlendirildiği iki sistematik çalışmada, yüksek geçirgenlik gösteren ve taşıyıcılar yoluyla ilacın dışı atımı çok az olan veya hiç olmayan bileşikler için BOS ve BİS ilaç konsantrasyonları arasında iyi bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yukarıda sayılan bulgulara rağmen, beyindeki serbest ilaç bileşiklerinin düzeyinin belirlenmesinde BOS'dan alınan örneklerin rolü hala tartışılmaktadır [481].

KBB'de etkili bir şekilde beyinden uzaklaştırılan ilaçlar birincil olarak risperidon, aripiprazol veya venlafaksin gibi P-gp substratlarıdır [303, 639, 1217]. Bu bileşikler için BİS konsantrasyonları kan konsantrasyonlarından çok daha düşüktür. İlaçlar P-gp substratı olduğunda, beyin/kan konsantrasyon oranları benzer fizikokimyasal özelliklere sahip ilaçlar için büyük ölçüde değişir. Hayvan çalışmaları risperidon için 0,22 [44] ila flufenazin için 34 [42] arasında değişen oranlar bulmuştur. Farklı nöropsikiyatrik ilaçların büyük ölçüde değişen beyin/kan konsantrasyonu oranlarına rağmen, hayvan çalışmaları kandaki kararlı durum konsantrasyonlarının beyindeki konsantrasyonlarla yakından ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin önerilen dozlarla olan ilişkiden daha iyi olduğunu göstermiştir. Bu durum örneğin trisiklik antidepresanlar [417], trazodon [287] ve olanzapin [43] için gösterilmiştir. Hastalarda manyetik rezonans spektroskopisi ile fluoksetin ve norfluoksetinin beyindeki konsantrasyonunun, kandaki konsantrasyonları ile paralellik gösterdiği saptanmıştır [607]. Beyin cerrahisi uygulanan hastalarda, karbamazepin ve epoksitin beyin ve kan konsantrasyonları arasında doğrusal bir ilişki olduğu bulunmuştur [821]. Dolayısıyla, nöropsikiyatrik ilaçların kandaki ilaç konsantrasyonları, beyindeki konsantrasyonları için geçerli bir belirteç olarak düşünülebilir.

Pozitron emisyon tomograf (PET) merkezi sinir sistemi reseptör doluluğunun (*receptor occupancy*) in vivo analizine olanak verir. PET çalışmaları, kan ilaç konsantrasyonlarının beyindeki

hedef bölgelerdeki reseptör doluluk oranı ile yüksek düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır [347, 456, 457, 836, 837, 1213]. Antipsikotik ilaçlar, terapötik etkilerinin çoğunu dopamin D2-benzeri reseptörleri bloke ederek gösterirler [625]. Antipsikotik ilaçlarla D2 reseptörlerinin blokajı ile radyoaktif PET ligandının bağlanmasını azaltmaktadır [347, 454, 1213]. Bu yaklaşım ile dopamin reseptör radyoligandlarının ayrılması ölçülerek, reseptör doluluk oranının antipsikotik ilaçların kan konsantrasyonlarıyla, günlük kullanılan dozlara göre daha iyi korele olduğu gösterilmiştir [525]. Antipsikotik ilacın kan konsantrasyonu temel alınarak dopamin D2 reseptör doluluk oranını tahmin etmek bile mümkündür [1213]. En iyi klinik yanıt %70-80 D2 reseptör doluluk oranında görülmekte ve de %80 D2 reseptör doluluk oranı ekstrapiramidal belirtiler için eşik olarak tanımlanmaktadır [347, 868]. PET ayrıca, serotonin geri alım inhibitörlerinin (*serotonin reuptake inhibitor*- SSRI) in vivo serotonin taşıyıcı doluluğunu tanımlamak için kullanılmıştır [46, 69, 800, 801, 864, 1118, 1165]. Bir serotonin taşıyıcı radyoligandı kullanarak, sitalopram, paroksetin, fluoksetin ve sertralinin kan konsantrasyonlarının, serotonin taşıyıcılarının doluluk oranı ile iyi düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Optimum klinik yanıtın sağlanabilmesi için %70 taşıyıcı doluluk oranı sağlanmalıdır [800, 801]. Önemli sayıda psikoaktif ilacın terapötik olarak etkili ilaç kan konsantrasyonlarını belirlemek için, PET çalışmalarından oldukça yararlı bilgiler sağlamışlardır [456].

### 1.2 Farmakogenetik özellikler

Nöropsikiyatrik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri üzerinde farmakogenetik etkilerin önemi giderek artma düzeyde dikkat çekmektedir [269, 341, 823, 1041]. Yukarıda bahsedildiği gibi, özellikle CYP izoenzimleri olmak üzere ilaç metabolize eden enzimler, genetik değişkenlik göstermektedir [1351, 1353]. Hızlı metabolizörler (HM – *extensive metabolizers*) iki aktif alel içeren yaban tip (*wild type*) olarak tanımlanır. Zayıf metabolizörler (ZM – *poor metabolizers*) işlevsel alellerden yoksundur. Orta-derecede metabolizörler (OM – *intermediate metabolizers*) ya genetik olarak heterozigot, bir aktif ve bir inaktif alel taşıyan, ya da azalmış aktivitede bir veya iki aleli olanlardır. Ultra-hızlı metabolizörler (UM – *ultrarapid metabolizers*) artmış aktiviteli alelleri veya işlevsel alellerin multiplikasyonlarını taşırlar [105]. İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmi klinik olarak önemlidir. Bir taraftan ZM'de kan konsantrasyonunun artmasından dolayı beklenmeyen advers ilaç reaksiyonları ve toksisite ortaya çıkabilir. Diğer taraftan UM'de subterapötik kan konsantrasyonları nedeniyle yanıt görülmeyebilir [272]. Ön ilaçlar CYP enzimleri aracılığıyla metabolize olarak, örneğin CYP2D6 tarafından kodeinin morfine ve tramadolün desmetiltramadole dönüşmesi ile aktive edilirler, [547, 892]. Bu durumda UM'ler advers ilaç reaksiyonları için risklidir ve ZM hastalar farmakolojik olarak aktif metabolit

üretmeyeceklerdir. Yeni bir ümit verici yaklaşım, lökositlerde CYP1A2, CYP2C9 ve CYP2C19'u kodlayan mRNAların saptanmasıdır. CYP enzimlerinin paralel prob ilaç fenotiplendirmesi (*parallel probe drug phenotyping*) ile gösterildiği gibi mRNA düzeylerinin hepatik CYP aktiviteleri ile iyi derecede korele olduğu saptanmıştır [1182].

Tarihsel olarak, metabolizör durumu CYP1A2 için kafein, CYP2C19 için omeprazol, CYP2D6 için metoprolol veya dekstrometorfan, CYP3A4/5 için midazolam gibi prob ilaçlarla belirlenir [722, 1170]. Bu fenotipleme testleri hastanın test sırasındaki metabolik durumunu ölçer ve metabolik değişikliklerin saptanmasına olanak verir. Bu sayede sigara veya birlikte kullanılan ilaçlar gibi çevresel faktörlerin CYP aktiviteleri üzerindeki etkisini incelemek için kullanılabilirler [342, 343, 1098, 1357]. Son yıllarda CYP genotiplemesi giderek daha fazla uygulanabilir hale geldi. Genotiplemenin açık bir avantajı, çevresel etmenlerden etkilenmeyen bir yapısal belirteci ("*trait marker*") yansıtılmasıdır. Herhangi bir durumda uygulanabilir ve sonucu yaşam boyu sürecek bir uygulama değerine sahiptir. CYP enzimlerindeki genetik varyasyonların işlevsel önemi çok iyi nitelendirilmiştir [389]. Buna rağmen nadir genetik varyantların neden olduğu kayda değer düzeyde bir değişkenlik mevcuttur. Bu nadir değişkenlikler sadece sık varyantlara odaklanan genetik analizler ile bireysel enzim aktivitesinin sadece yakın bir tahminine izin verir [774].

UDP glukuronoziltransferazlar (UGT) gibi diğer metabolize edici enzim sistemlerin de genetik polimorfizmleri olmakla beraber [245, 268], bunların farmakoterapi ve doz ayarlanmasındaki klinik önemleri CYP polimorfizmlerine göre daha az tanımlanabilmiştir [1144].

ABCB1 taşıyıcıları ve ilaçların vücutta dağılımında ABCB1'in gen ürünü P-gp'nin işlevi ile ilgili olarak, ABCB1 genotipinin antidepresan ve antipsikotik yanıtını etkileyebileceği düşünülmektedir. Hastalar P-gp substratı olan antidepresanlara farklı yanıt verebilirler ve ABCB1 genotiplemesi antidepresan tedavinin sonuçlarını iyileştirmek için faydalı olabilir. Aynı zamanda 30'dan fazla çalışma ABCB1'deki genetik varyantların insanlarda antidepresanların klinik etki ve/veya tolere edilebilirliğini öngörüp öngörmediğini araştırmıştır. Özellikle, tek nükleotid polimorfizmleri (*single nucleotid polymorphism* – SNP) rs2032583 ve rs2235040 minör alel taşıyıcılarının, major alel taşıyıcılarından antidepresan etkilerine karşı daha duyarlı oldukları sık tekrarlanmış bir bulgudur [146, 147, 263, 978, 1001, 1043, 1217]. Ancak diğer birkaç çalışma minör alel taşıyanlarda taşımayanlara göre daha iyi yanıt oranı veya daha fazla advers ilaç reaksiyonu ortaya çıktığını saptamıştır [111, 301, 927, 1051]. P-gp substratı olan antidepresanların farklı dozları ile yapılan bir pilot klinik araştırmada, rs2235083 minör alelini taşıyanlarda, önerilen doz aralığında daha yüksek etkinlik sağlandığı gösterilmiştir [147, 160]. Major alel taşıyıcıları için doz artırma stratejisinin etkili olmadığı kanıtlanmıştır. Ancak P-gp substratı olmayan bir

antidepresana geçmek gibi diğer stratejiler henüz değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, ABCB1 genotipik varyasyonunun anlamlılığı ve pratik sonuçları konusunda nihai bir sonuca varmadan önce daha büyük çalışmalar ihtiyaç bulunmaktadır.

Yukarıda gözden geçirilen farmakokinetik özelliklere ek olarak, ilaçların ruhsal bozukluklarda tedavi yanıtında önemli rol oynayan reseptörler, enzimler, taşıyıcılar, taşıyıcı proteinler, yapısal proteinler veya iyon kanalları ile etkileşimi gibi farmakodinamik süreçlere yön veren genetik faktörler için kanıtlar artmaktadır. Duygudurum bozukluklarında serotonin taşıyıcı geni (5HTT; SLC6A4) bu bağlamda en çok çalışılan genidir. Ancak şimdiye kadar yürütülen çalışmalardan elde edilen sonuçlar kesin değildir [610, 1071, 1181]. Hipotez içermeyen bir yaklaşımla, STAR\*D, Münih Antidepresan Yanıt İşareti (*the Munich Antidepressant Response Signature-MARS*) ve Depresyon için Genom Temelli Terapötik İlaçlar (*the Genome-based Therapeutic Drugs for Depression-GENDEP*) örneklerinde tüm genom bağlantı çalışmaları (*genomwide association studies-GWAS*) yürütülmüş olsa da, bu çalışmalar genomda antidepresan tedavi yanıtını belirleyecek bir belirteç saptanamamıştır [553, 680]. Lityuma yanıt ise, dünya çapında 22 araştırma merkezinden 2500'den fazla hastadan oluşan bir kohortta, bugüne kadarki en büyük meta-analizde araştırılmıştır. Sonuçlar lityum etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için temel oluşturabilecek bilgiler sunsa da, klinik karar verme sürecinde fayda sağlayabilecek bir sonuç elde edilememiştir [541, 679, 789, 1059]. Psikotik bozukluklarda dopamin reseptör genleri DRD2, DRD3 ve DRD4'teki varyasyonlar antipsikotik tedavi yanıtı açısından kapsamlı bir şekilde araştırılmış olsa da, bu çalışmalar güçlü bir şekilde tekrarlanabilir sonuçlar üretmemiştir (gözden geçirme için bkz. [143]). Son meta-analitik veriler naltreksona farklı bir yanıt göstermesi nedeniyle  $\mu$  opioid reseptör geninin (OPRM1) işlevsel A118G polimorfizminin alkol kullanım bozukluğu olan hastalarda\* önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir [192]. Yine de alkol kullanım bozukluklarının tedavisinde OPRM1 varyasyonuna dayanan farmakogenetik yaklaşımların klinik geçerlik (örneğin duyarlılık, özgüllük, pozitif/negatif öngörücü değeri) ve fayda profilleri için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır [508].

Farmakodinamik düzeydeki farmakogenetik analizler, psikoaktif ilaçlarla ilişkili advers ilaç reaksiyonlarının genetik temelleri için ümit vadeci olan ilk sonuçları ortaya koymuştur. İnsan lökosit antijen belirteçleri HLA-B\*1502 ve HLA-A\*3101'in Asya kökenli hastalarda karbamazepin tedavisinde Stevens-Johnson sendromu geliştirmek için daha yüksek risk gösterdiği tutarlı bir şekilde bildirilmiştir [354, 1328]. *PGxPredict:CLOZAPINE* gibi klinik olarak kullanılabilir bazı farmakogenetik testler pilot çalışmalarda incelenmiştir. Bu test HLADQB1 gen varyasyonuna dayanarak agranülositoz riskini öngörmek için tasarlanmış ancak yüksek özgüllük (%98.4) gösterse de, düşük duyarlılık (%21.5) nedeniyle çalışmaları durdurulmuştur [143]. 5-HTR2C, melanokortin

4 reseptörü (MC4R), nöropeptid Y (NPY), kanabinoid reseptör 1 (CNR1) ve leptin gen varyasyonlarının antipsikotikle uyarılan kilo artışına aracılık ettiği gösterilmiştir (gözden geçirme için bkz. [447]). Antipsikotik tedavi ile ortaya çıkan distoni/ tardif diskineziye çeşitli gen varyasyonları tanımlanmıştır: Dopamin reseptör sinyali iletimini düzenleyen bir gen olan RGS2'deki (*regulator of G-protein signaling 2*) varyasyonlar [429, 430], aynı zamanda serotonin reseptör geni HTR2C [18, 19, 1067] ve muhtemelen HTR2A'daki [694, 1066] varyasyonlar. Serotonin reseptör geni HTR1A'daki bir varyasyon (rs6295; C-1019G) şizofrenide negatif belirtilerin antipsikotik tedaviye yanıtı ile ilişkilendirilmiştir [822, 1168].

Önceki çalışmaların kısıtlılıklarının üstesinden gelmek için aşağıdaki stratejiler önerilmektedir: Tek bir özel farmakolojik sınıfa odaklanmak ve daha dar tanımlanmış fenotiplere yoğunlaşmak (örneğin Uluslararası SSRI Farmakogenetik Birliği, *the International SSRI Pharmacogenomics Consortium*, ISPC [112]), farmakokinetik değişkenleri (kan düzeyleri gibi [965, 1227]) ve çevresel etkileri [649] dahil etmek, yapısal varyasyonu dahil ederek genetik kapsamı tamamlamak (örneğin kopya sayısı varyasyonu, *copy number variation*, CNV [873]), birden çok risk geninin etkileşimlerini analiz etmek (*epistasis* [alel olmayan genlerin etkileşimi, özellikle bir genin etkisinin diğeri tarafından baskılanması], [770]), ve epigenetik varyasyonları eklemek [300, 798]. Bu doğrultuda şu sıralar tüm genom bağlantı çalışmaları ve ekzom sıralama gibi en son teknikleri kullanarak büyük ölçekli farmakogenetik çalışmalar yürütmek amacıyla dünya çapında, örneğin Uluslararası Lityum Genetiği Konsorsiyumu (*the International Consortium on Lithium Genetics*, ConLiGen) gibi büyük konsorsiyumlar oluşturulmaktadır [1059].

## 2. Nöropsikofarmakolojiyi Yönlendirmede Kandaki İlaç Konsantrasyonları

Nöropsikofarmakolojiyi yönlendirmek için, Tİİ farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınır. Şu iki durum kontrol edilmelidir: (1) Terapötik etkiyi ve kabul edilebilir tolerabiliteyi tahmin edebilmek için ilaç konsantrasyonunun terapötik referans aralığında olup olmadığı. (2) İlaç önerildiği gibi alınıp alınmadığını ve/veya farmakokinetik anormalliklerin olup olmadığını öğrenmek için kan konsantrasyonunun önerilen doza uyup uymadığı. Bu nedenle terapötik olarak etkili konsantrasyon ile doza bağlı beklenen ilaç konsantrasyonu arasında ayırım yapılmalıdır [470, 471]. Ek olarak metabolit/ana bileşik oranlarının belirlenmesi ve prob ilaç fenotipleme, bireysel farmakokinetik fenotipin değerlendirilmesini sağlar.

### 2.1. Terapötik referans aralığı

Kütle etkisi kanunu ("law of mass action") farmakolojik etkilerin, konsantrasyonla ilişkili olduğuna işaret etmektedir [50].

Tİİ hem terapötik iyileşme hem de advers ilaç reaksiyonları için bu varsayımı temel alır. Tİİ aynı zamanda maksimum etkililik ve kabul edilebilir güvenlik için ilacın kanda bir konsantrasyon aralığının olduğunu varsayar ki buna "terapötik referans aralığı" adı verilir. Kandaki ilaç konsantrasyonu ve klinik iyileşme arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, 1960'lerden beri lityum, trisiklik antidepressanlar ve birinci kuşak antipsikotik ilaçlar için bu görüşü desteklemektedir. Uygun bir şekilde tasarlanmış çalışmalara dayanan sistematik gözden geçirme ve meta-analizler, yüksek düzeyde klinik yanıt sağlayan, nortriptilin, imipramin ve desipramin için klinik sonuç ile kandaki ilaç konsantrasyonu arasında belirgin bir ilişki ortaya koymuştur [82]. Model bileşik olarak amitriptilin için 45 çalışmanın meta-analizi, çeşitli istatistiksel yaklaşımların neredeyse aynı terapötik referans aralıklarını sunduğunu göstermiştir [1222, 1224]. Aripiprazol [1115], olanzapin [933] veya risperidon [1336] gibi yeni antipsikotik ilaçlar için de kan ilaç konsantrasyonu ile klinik etkinlik arasında ilişki bildirilmiştir [729].

Tİİ rehberliğinde farmakoterapi için terapötik referans aralığı, elzem konsantrasyon aralığıdır. Terapötik referans aralığını belirlemek için kandaki terapötik olarak etkili ve tolere edilebilir ilaç konsantrasyonlarının alt ve üst sınırlarının tespit edilmesi gerekir. Bu sınırları belirlemek için kabul edilmiş genel bir yöntem bulunmamaktadır. Plasebo yanıt veya tedavi direnci gibi yönetsel kısıtlılıkların da alt ve üst sınırlar tespit edilirken dikkate alınmalıdır [50, 329, 958]. Antipsikotik ve antidepressan ilaçlar için bu sınırları belirlemede en çok yardımcı olan yöntem PET çalışmalarıdır. Ancak PET çok pahalı bir yöntemdir ve sadece birkaç merkezde mevcuttur. Sabit doz çalışmaları terapötik referans aralıklarını belirlemek için en uygun yoldur. Bununla birlikte, ilaç onayı için bunların belirlenmesi yasal olarak gerekli değildir. Klinik araştırma fazında yeni ilaçların geliştirilmesi sürecinde ilaç izleminin uygulanması şiddetle önerilmektedir. Bunun için, klinik çalışmaların (sabit doz çalışmaları) yerleşik nosyolarına kandaki ilaç konsantrasyonlarının ölçümü de eklenmelidir.

### Tanım

Bu kılavuzlarda bildirilen "terapötik referans aralıkları" (Tablo 4) kan ilaç konsantrasyonu aralıklarını, ilaca bağlı terapötik yanıtın görülme ihtimalinin düşük olduğu bir alt sınır ve tolere edilebilirliğin azaldığı veya terapötik iyileşmenin artma ihtimalinin göreceli düşük olduğu bir üst sınır ile tanımlanmaktadır. Terapötik referans aralığı, tüm hastalar için geçerli olamayacak yönlendirici, toplum temelli bir aralıktır. Bireysel olarak hastalar terapötik referans aralığından farklı bir ilaç konsantrasyonu altında optimal terapötik yanıt gösterebilir. Sonuç olarak nöropsikofarmakoterapi, ancak hastanın bireysel terapötik konsantrasyonunun saptanması ile en iyi şekilde yönetilebilir. AGNP Tİİ grubu tarafından önerilen terapötik referans aralıkları Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Nöropsikofarmakolojik ilaçlar için önerilen terapötik referans aralıkları (ortak görüs), atılım yarılanma ömrü (t1/2) aralığı, laboratuvar alarm düzeyleri ve özel bir endikasyon olmadan klinik rutin doz optimizasyonunda T1İ kullanımını için öneri düzeyleri (bkz. Tablo 7)

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarm düzeyi	T1İ kullanımı için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
<b>Antidepresan ilaçlar</b>							
Agomelatın	7-300 ng/mL (50 mgdan 1-2 saat sonra)	1-2 saat	600 ng/mL	4	4.11	Hızlı atılım nedeniyle kronik kullanımda dip ilaç konsantrasyonları ölçülebilir değildir; konsantrasyon tespiti, tercihen Cmax, özel endikasyonlarla sınırlanmamıştır.	[126]
Amitriptilin ve noritriptilin	80-200 ng/mL	10-28 saat 18-44 saat	300 ng/mL	1	3.60 3.80	Çocuklarda ve CYP2D6 ZM'de artmış toksisite, sürtüş performansının dikkat ilişkili zayıflaması	[451, 465, 557, 924, 1101, 1222]
Amitriptilin oksit amitriptilin ve noritriptilin	80-200 ng/mL	1.1-2.5 saat 5-17 saat 18-44 saat	300 ng/mL	1	3.41 3.60 3.80	Ön ilaç, aktif parçası amitriptilin ve noritriptilin toplamıdır	[375]
Bupropiyon hidroksibupropiyon	850-1500 ng/mL	1-15 saat 17-47 saat	2000 ng/mL	2	4.17 3.91	Hidroksibupropiyon bupropiyon aktivitesinin yaklaşık %50'sini gösteren ana aktif bileşiktir, diğer metabolitler bupropiyon aktivitesinin en çok %20'sini gösterir. Bupropiyon kararsız olduğu için terapötik aralık sadece hidroksibupropiyonu ifade etmektedir.	[259, 260, 570, 678, 963, 1160]
Desipramin	100-300 ng/mL	15-18 saat	300 ng/mL	2	3.75	In vivo metabolitler muhtemelen aktif	[924]
Desvenlafaksin	100-400 ng/mL	10-17 saat	800 ng/mL	3	3.80	Aktif metaboliti yok	[952]
Dotiepin (dosulepin)	45-100 ng/mL	18-21 saat	200 ng/mL	2	3.39	Advers reaksiyonlar kandaki ilaç konsantrasyonları ile korele	[165, 550, 745, 979, 1008]
Doksepin ve N-desmetildoksepin	50-150 ng/mL	15-20 saat	300 ng/mL	2	3.58 3.77		[277, 286, 697, 799, 1035]
Duloksetin	30-120 ng/mL	9-19 saat	240 ng/mL	2	3.36	Aktif metaboliti yok; böbrek hastalığı artmış konsantrasyonlarla ilişkili	[1, 33, 198, 670, 727, 1167, 1274]
Essitalopram	15-80 ng/mL	27-32 saat	160 ng/mL	2	3.08	N-desmetile metaboliti zayıf bir şekilde farmakolojik olaylara katkıda bulunabilir.	[413, 733, 1228, 1235]
Fluoksetin ve N-desmetil fluoksetin	120-500 ng/mL	4-6 gün 4-15 gün	1000 ng/mL	3	3.23 3.39	Uzun atılım yarı ömrü CYP2D6'nın uzun süren güçlü inhibisyonuna neden olur.	[120, 136, 318, 654, 734, 801, 984, 1036, 1228]
Fluvoxamin	60-230 ng/mL	21-43 saat	500 ng/mL	2	3.14	Yaşa ve CYP1A2, CYP2C19 inhibisyonuna bağlı yükselme, in vivo CYP1A2 ve CYP2C19'un maksimum inhibisyonu 60 ng/mL'da elde edilir.	[608, 888, 1063, 1152, 1158, 1166]
İmipramin ve desipramin	175-300 ng/mL	11-25 saat 15-18 saat	300 ng/mL	1	3.57 3.75	Şüpheli farmakolojik aktiviteye sahip hidroksillenmiş metabolitler	[3, 115, 414, 934]
Klomipramin ve N-desmetil-klomipramin	230-450 ng/mL	16-60 saat 37-43 saat	450 ng/mL	1	3.18 3.32	Ana bileşğin (öncelikle serotonin geri alım inhibisyonu) ve metabolitin (öncelikle noradrenalin alım inhibisyonu) farklı farmakolojik profili	[403]
Levomilnasipran	80-120 ng/mL	6-9 saat	200 ng/mL	3	2.24	Referans aralığı 100mg/gün terapötik dozu altında beklenen kararlı durum konsantrasyonunu ifade eder.	[202-203]
Maprotilin	75-130 ng/mL	20-58 saat	220 ng/mL	2	3.60	Aktif metaboliti N-desmetilmaprotilin	[390, 542, 674]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarım düzeyi	TIİ kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Mianserin	15-70 ng/mL	14-33 saat	140 ng/mL	3	3.78		[326, 816]
Milnasipran	100-150 ng/mL	5-8 saat	300 ng/mL	2	2.24	Referans aralığı terapötik olarak önerilen doz olan 100mg/gün için ilaç konsantrasyonlarını ifade eder, %80 serotonin ve noradrenalin taşıyıcı doygunluğuna ulaşmak için gereken kan konsantrasyonları 200 ng/mL olduğundan optimal konsantrasyonlar daha yüksek olabilir.	[346, 528, 698, 864, 1021]
Mirtazapin	30-80 ng/mL	20-40 saat	160 ng/mL	2	3.77	N-demetile metaboliti farmakolojik olaylara katkıda bulunmaz.	[428, 567, 636, 712, 796, 831, 991, 1073]
Moklobemid	300-1000 ng/mL	2-7 saat	2000 ng/mL	3	3.72	Metabolitler farmakolojik olarak inaktiftir.	[380, 485, 549, 555]
Nortriptilin	70-170 ng/mL	18-44 saat	300 ng/mL	1	3.80	Hidroksillenmiş metabolitler, CYP2D6'nın ZM'si ve dışılık CYP3A4 aktivitesi artmış toksisite ile ilişkilidir.	[51, 52, 597, 929, 932, 934]
Paroksetin	20-65 ng/mL	12-44 saat	120 ng/mL	3	3.04	CYP2D6 inhibisyonu	[359, 406, 410, 801, 1036, 1196, 1335]
Reboksetin	60-350 ng/mL	8-12 saat	700 ng/mL	3	3.19		[880, 881]
Sertralın	10-150 ng/mL	22-36 saat	300 ng/mL	2	3.27	N-demetile metabolit sertralinden iki kat uzun atılım yarı ömrüne sahiptir, fakat sertralın aktivitesinin yalnızca 1/20'sini oluşturur, çocuklarda ve adölesanlarda konsantrasyonlar benzerdir.	[20, 80, 464, 734, 801, 984, 1177, 1228, 1265]
Sitalopram	50-110 ng/mL	38-48 saat	220 ng/mL	1	3.08	N-demetile metaboliti zayıf bir şekilde farmakolojik olaylara katkıda bulunabilir.	[71, 117, 180, 413, 581, 688, 800, 852, 895, 896, 988, 990, 1036, 1087, 1228]
Tianeptin	30-80 ng/mL	2.5-3 saat	160 ng/mL	3	2.89		[427]
Tranilsipromine	≤50 ng/mL	1-3 saat	100 ng/mL	4	7.51	Monoamin oksidazın geri dönüşümsüz inhibisyonu nedeniyle kandaki konsantrasyonlar ilaç etkileri ile ilişkili değil	[558]
Trazodon	700-1000 ng/mL	4-11 saat	1200 ng/mL	2	2.69		[791, 1072]
Trimipramin	150-300 ng/mL	23-24 saat	6000 ng/mL	2	3.40	Aktif metaboliti N-desmetiltrimipramin	[244, 319, 377, 554]
Venlafaksin ve O-desmetil venlafaksin	100-400 ng/mL	4-14 saat 10-20 saat	800 ng/mL	2	3.61 3.80	Çoğu hastada O-desmetilvenlafaksin baskın aktif parçadır, 222 ng/mL'nin üzerindeki konsantrasyonların yanıt için öngörücü olduğu bulunmuştur; N-demetile venlafaksin farmakolojik olaylara katkıda bulunmaz. Aktif parça konsantrasyonları 100 ng/mL'nin altındayken, ilaç öncelikli olarak bir SSRI gibi davranır, t1/2 uzatılmış salınımlı formülasyon için verilmiştir.	[137, 405, 535, 801, 919, 921, 984, 989, 1036, 1074, 1129, 1245]
Vilazodon	30-70 ng/mL	18-32 saat	140 ng/mL	3	2.26	Ana metabolitler dolaylı olarak toplam vilazodonun %27'sini temsil eder, TIİ hakkında veri bulunmamaktadır, referans aralık terapötik dozlardaki kararlı durum konsantrasyonlarını ifade eder.	[756]
Vortiooksetin	10-40 ng/mL	57-66 saat	80 ng/mL	2	3.35	En az dört inaktif metabolit	[47, 200, 548, 834, 1137, 1186]
<b>Antipsikotik ilaçlar</b>							
Amisülpriid	100-320 ng/mL	12-20 saat	640 ng/mL	1	2.71	Metaboliti yoktur, bazı hastalar yeterli iyileşme sağlanması için 320 ng/mL'den yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyabilir.	[102, 148, 739, 797, 829, 966, 114, 1253]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

► Tablo 4 devamı

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Labo ratuar aların düzeyi	T1/2 kullanım için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Aripiprazol	100-350 ng/mL	60-80 saat	700 ng/mL	2	2.23	Dehidroaripiprazol konsantrasyonları ana ilacın yaklaşık %45'i kadardır. Görülen atılım yarı ömrü 30-47 gün	[57, 455, 509, 625, 637, 711, 729, 815, 1115, 1157]
Asenapin	1-5 ng/mL	13-39 saat	10 ng/mL	4	3.50		[917, 1285]
Benperidol	1-10 ng/mL	4-8 saat	20 ng/mL	3	2.62	Adaptif değişiklikler nedeniyle uzun dönem yüksek doz tedavisi alan hastalarda daha yüksek düzeyler tolere edilebilir.	[666, 853, 1068]
Breksipiprazol	40-140 ng/mL	91 saat	280 ng/mL	3		Esas metaboliti ana ilacın %23-48'i kadardır, terapötik etkilere katkıda bulunmaz.	[223]
Bromperidol	12-15 ng/mL	20-36 saat	30 ng/mL	2	4.38		[1108, 1194, 1337]
Flupentiksol	0.5-5 ng/mL (cis-izomer)	20-40 saat	15 ng/mL	2	2.30	Flupentiksol dekanolat için görünen t1/2 17 gün	[67, 83, 982, 1015]
Flufenazin	1-10 ng/mL	16 saat	15 ng/mL	1	2.29	Flufenazin dekanolat için görünen t1/2 14 gün	[1015, 1237]
Fluspirilen	0.1-2.2 ng/mL	7-14 gün	4.4 ng/mL	3	2.10		[1111]
Haloperidol	1-10 ng/mL	12-36 saat	15 ng/mL	1	2.66	Adaptif değişiklikler nedeniyle uzun dönem yüksek doz tedavisi alan hastalarda daha yüksek düzeyler tolere edilebilir; haloperidol dekanolat için görünen t1/2 17 gün	[118, 363, 505, 868, 902, 931, 941, 1224, 1237]
İloperidon	5-10 ng/mL	18-33 saat	20 ng/mL	3	2.34		[225, 861, 917, 1031]
Kaiprazin	10-20 ng/mL	48-120 saat	40 ng/mL	3	2.34	Aktif metabolitleri N-desmetilkaiprazin ve N, N-didesmetilkaiprazindir.	[174, 840, 1257]
Ketiypapin N-desalkilketiypapin	100-500 ng/mL 100-250 ng/mL	6-11 saat 10-13 saat	1000 ng/mL	2	2.61 3.39	Hasta gece uzatılmış salınımlı ( <i>extended release</i> -ER) formülasyon alıp, sabah kan alındığında, beklenen konsantrasyonlar dip düzeylerden 2 kat yüksektir.	[25, 183, 356, 400, 482, 492, 851, 907, 1100, 1252, 1312]
Klorpromazin	30-300 ng/mL	15-30 saat	600 ng/mL	2	3.14		[181, 210, 999]
Klorprotiksen	20-300 ng/mL	8-12 saat	400 ng/mL	3	3.17		[650, 980]
Klozapin	350-600 ng/mL	12-16 saat	1000 ng/mL	1	3.06	Ana metabolit N-desmetilklozapinin antipsikotik aktivitesi belirsizdir, terapötik referans aralığı pediatrik hastalarda muhtemelen daha düşüktür	[241, 242, 290, 900, 930, 1241, 1314]
Levomepromazin	30-160 ng/mL	16-78 saat	320 ng/mL	3	3.04		[255, 1194]
Loksapin	-	6-8 saat	Aerosol uygulamasını takip eden bir dakika içinde 320 ng/mL	3	3.05	Termal olarak üretilen bir aerosol aracılığıyla verilir. Sadece akut olarak kullanıldığı için karatlı durum plazma konsantrasyon ölçümünün anlamı yoktur.	[1164]
Lurasidon	15-40 ng/mL	20-40 saat	120 ng/mL	3	2.03		[213, 225, 917, 951]
Melperon	30-100 ng/mL	4-6 saat	200 ng/mL	3	3.80	QTc uzamasının ilaç konsantrasyonları ile korele olduğu öne sürülmektedir.	[135, 546, 1148]
Olanzapin	20-80 ng/mL	30-60 saat	100 ng/mL	1	3.20	Olanzapin pamoat altında ilaç konsantrasyonları 100 ng/mL'yi geçtiğinde, hastalar enjeksiyon sonrası sendrom için yüksek riske sahiptir. Olanzapine pamoat için görülen yarı ömür 30 gün.	[56, 91, 101, 114, 116, 226, 349, 404, 754, 778, 780, 866, 933, 1099, 1289]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarım düzeyi	TiH kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Paliperidon (9-hidroksisiperidon)	20-60 ng/mL	17-23 saat	120 ng/mL	2	2.35	Paliperidon palmitat için görünen yarı ömür 25-49 gün.	[40, 110, 224, 842]
Perazin	100-230 ng/mL	8-16 saat	460 ng/mL	1	2.95		[151]
Perfenazin	0.6-2.4 ng/mL	8-12 saat	5 ng/mL	1	2.48	Perfenazin enanrat için görünen yarı ömür 4-6 gün	[642, 1015, 1161, 1237]
Pimozid	15-20 ng/mL	23-43 saat	20 ng/mL	3	2.17		[1065]
Pipamperon	100-400 ng/mL	17-22 saat	500 ng/mL	3	2.66		[134, 947]
Protipendil	30-80 ng/mL	2-3 saat	500 ng/mL	4	3.35	Akut sedasyon için. 240 ila 320 mg'dan sonra 12 saate	[792, 1050]
Risperidon ve 9-hidroksisiperidon	20-60 ng/mL	2-4 saat 17-23 saat	120 ng/mL	2	2.44 2.35	Advers reaksiyonlar ilaç konsantrasyonları ile korele. >40 ng/mL nörolojik advers reaksiyonlardan kaçınmak için yalnızca yetersiz terapötik yanıt veren veya yanıtız vakalarda hedeflenmelidir. Uzun etkili enjeksiyon formülasyonunun görünen yarı ömürü 26 gün.	[257, 350, 728, 777, 793, 845, 857, 920, 992, 997, 1056, 1120, 1240, 1336]
Sertindol	50-100 ng/mL	55-90 saat	200 ng/mL	2	2.27	Aktif metaboliti dehidrosertindoldür (terapötik dozlarda konsantrasyonu 40-60 ng/mL). Potasyum kanallarının blokajı ile konsantrasyon bağımlı QT intervalinde uzama.	[113, 177, 178, 1191, 1321]
Sulpirid	200-1000 ng/mL	8-14 saat	1000 ng/mL	2	2.93	Metaboliti yok, böbrekten atılır	[221, 828, 1194]
Tioridazin	100-200 ng/mL	30 saat	400 ng/mL	1	2.70	CYP2D6 ZM'de kontraendikedir.	[324, 1194]
Ziprasidon	50-200 ng/mL	4-8 saat	400 ng/mL	2	2.55	İlaç öğünüle birlikte alınmalı, aksi takdirde emilimi azalmaktadır ve ilaç konsantrasyonları beklenenden düşük kalacaktır.	[208, 755, 781, 1251, 1264]
Zotepin	10-150 ng/mL	13-16 saat	300 ng/mL	3	3.01		[657, 1172]
Zuklopentiksol	4-50 ng/mL	15-25 saat	100 ng/mL	3	2.49	Zuklopentiksol dekanolat için görünen yarı ömür 19 gün, asetat için 1-2 gün	[144, 258, 559, 645, 062, 1260]
<b>Duygudurum düzenleyici ilaçlar</b>							
Karbamazepin	4-10 µg/mL	10-20 saat	20 µg/mL	1	4.23	Epoksite olarak bilinen metaboliti karbamazepinle aynı potense sahiptir ve klinik etkilere katkıda bulunur, özellikle yan etkilere.	[763, 937]
Lamotrijin	1-6 µg/mL	14-40 saat	20 µg/mL	2	3.90	Bugüne kadar duygudurum düzenleyici etkisine özgü bir referans aralığı bulunmamaktadır; tedaviye dirençli depresyonu olan hastalarda konsantrasyonlar 3.25 µg/mL'in üzerinde olmalıdır; valproik asit atılım yarı ömrünü 45-75 saate kadar uzatır; karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital UDP-glukuronoziltransferazı indüklediği için 9-14 saate düşürür.	[600, 609, 819, 838, 1225]
Lityum	05-1.2 mmol/L (4-8 µg/mL) Akut 1.2 mmol/L'ye kadar Kroni. 0.5-0.8 mmol/L	14-30 saat	1.2 mmol/L (8 µg/mL)	1	125.8	Atılım yarı ömründe yaşa bağlı uzama (30-36 saat); akut tedavide lityum konsantrasyonları 1.2 mmol/L'ye kadar artırılmalı ve sürdürüm tedavisinde 0.5-0.8 mmol/L olmalıdır.	[1076, 1307]
Valproik asit	50-100 µg/mL	11-17 saat	120 µg/mL	1	6.93	Bireysel vakalarda akut manide 120 µg/mL de tolere edilir.	[23, 366, 497, 740, 1244]
<b>Antiepileptik ilaçlar</b>							
Brivaracetam	0.2-2 µg/mL	7-11 saat	1.8 µg/mL	3	4.72	2x50 mg/gün dozu için	[1014, 1042, 1147, 1359]

\* (conversion factor-CE; bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)



► Tablo 4 devamı

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	tl/2	Laboratuvar aların düzeyi	Tiİ kullanımı için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Eslikarbazepin asetat	3-35 µg/mL	20-40 saat	70 µg/mL	3	3.37	Ön ilaç aktif bileşik olan eslikarbazepine metabolize olur.	[562, 1359]
Erosüksimid	40-100 µg/mL	33-55 saat	120 µg/mL	3	7.08		[98, 144, 912, 1359]
Felbamat	30-60 µg/mL	15-23 saat	100 µg/mL	3	4.20	Kliren ve uzamış yarı ömür bozulmuş böbrek fonksiyonundan etkilenir	[484, 587, 912, 1359]
Fenitoin	10-20 µg/mL	20-60 saat	25 µg/mL	1	3.96		[144, 665, 912, 1359]
Fenobarbital	10-40 µg/mL	80-120 saat	50 µg/mL	1	4.31		[144, 912, 1359]
Gabapentin	2-20 µg/mL	5-7 saat	25 µg/mL	3	5.84		[121, 123, 145, 587, 713, 912, 1359]
Karbamazepin	4-12 µg/mL	10-20 saat	20 µg/mL	1	4.23	Epoksite metaboliti karbamazepinle aynı potense sahiptir ve klinik etkilere katkıda bulunur, özellikle yan etkilere.	[141, 577, 912, 1359]
Klobazam	30-300 ng/mL 300-3000 ng/mL	36-42 saat 71-82 saat	500 ng/mL 5000 ng/mL	3	3.33 3.49		[271, 459, 912, 1359]
Klonazepam	20-70 ng/mL	30-40 saat	80 ng/mL	3	3.17	Klonazepam tekrarlayan dozlamadan sonra birikebilir, 7-aminoklonazepam çok az aktiftir.	[74, 835, 912, 1359]
Lakozamid	10-20 µg/mL	10-15 saat	20 µg/mL	3	2.66		[78, 99, 145, 186, 234, 765, 1045, 1359]
Lamotrigin	2.5-15 µg/mL	14-104 saat	20 µg/mL	2	3.90	Valproik asit atılım yarı ömrünü 45-75 saate kadar uzatır, karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital 9-14 saate düşürür	[144, 145, 531, 587, 600, 819, 820, 912, 1109, 1225, 1359]
Levetirasetam	12-46 µg/mL	6-8 saat	50 µg/mL	4	5.88	Yaş ile kliren yaklaşık %30 ila 50 daha düşük doz gerektirecek şekilde belirgin olarak düşer, t1/2nin yaş bağımlı artması.	[144, 235, 587, 912, 1139, 1290, 1359]
Metstiksimid N-desmetil- metstiksimid	10-40 µg/mL	1-3 saat 36-45 saat	45 µg/mL	2	4.92 5.29	Ağır böbrek yetmezliğinde atılım yarı ömrü artar. Metaboliti in vivo aktif bileşiktir.	[144, 1359]
Okskarbazepin 10-hidroksikarbazepin	3-35 µg/mL	5 saat 10-20 saat	40 µg/mL	2	3.96 3.73	Metaboliti in vivo aktif bileşiktir.	[144, 539, 587, 782, 912, 1359]
Perampnel	180-980 ng/mL	48-105 saat	1000 ng/mL	3	2.86	Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükörleri atılım yarı ömrünü 25 saate düşürür.	[408, 910, 1359]
Pregabalin	2-8 µg/mL	6 saat	10 µg/mL	3	6.28		[107, 123, 144, 587, 785, 912, 1359]
Primidon fenobarbital	5-10 µg/mL 10-40 µg/mL	14-15 saat 70-140 saat	25 µg/mL 50 µg/mL	2	4.58	Fenobarbital primidonun aktif metabolitidir. Tiİ kılavuzluğundaki tedaviler fenobarbital konsantrasyonlarına başvurmaldır.	[144, 912, 1359]
Retigabin	0.45-0.90 µg/mL	8-10 saat	1.8 µg/mL	3	3.29	Terapötik referans aralığı terapötik doz olan 600mg/gün tedavisinde beklenen konsantrasyonları ifade eder	[355, 911]
Rufnamid	30-40 µg/mL	6-10 saat	40 µg/mL	2	4.20		[100, 145, 936, 1359]
Stiripentol	1-3 µg/mL	4-13 saat	15 µg/mL	2	4.27		[926]
Sultiamin	2-8 µg/mL	3-30 saat	12 µg/mL	2	3.46		[144, 655, 783, 1359]
Tiagabin	20-200 ng/mL	7-9 saat	300ng/mL	2	2.66		[144, 397, 587, 912, 1359]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar aların düzeyi	TiH kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Topiramet	2-20 µg/mL	19-23 saat	16 µg/mL	3	2.95		[144, 145, 382, 587, 784, 912, 1359]
Valproik asit	50-100 µg/mL	17-30 saat	120 µg/mL	1	6.93		[23, 144, 366, 497, 912, 1243, 1359]
Vigabatrin	0.8-36 µg/mL	5-8 saat	20 µg/mL	4	7.74		[144, 587, 713, 912, 1305, 1359]
Zonisamid	10-40 µg/mL	49-77 saat	40 µg/mL	2	4.71		[415, 811, 813, 1359]
<b>Anksiyolitik ilaçlar ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar</b>							
Alprazolam	5-50 ng/mL 20-40 ng/mL (panik bozukluğu)	12-15 saat	100 ng/mL	3 3	3.22		[1058, 1248]
Bromazepam	50-200 ng/mL	15-35 saat	300 ng/mL	4	3.16	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir. Yüksek konsantrasyonlar kötüye kullanımı işaret edebilir.	[369, 476, 1058]
Brotizolam	4-10 ng/mL (1 saatte)	3-6 saat	20 ng/mL	4	2.53	Uyku indüksiyonu için gereken ilaç konsantrasyonu	[585, 1218]
Buspiron ve ana metabolitleri	1-4 ng/mL	1-5 saat 4-7 saat	30 ng/mL	3	2.59 2.49	Ana metabolitler 6-hidroksibuspiron ve 1-(primidinil) piperezin (1-PP)	[298, 299, 1037, 1058]
Diazepam ve N-desmetildiazepam	100-2500 ng/mL	24-48 saat 80-103 saat	3000 ng/mL	4	3.51	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir. Yüksek konsantrasyonlar kötüye kullanımı işaret edebilir. Madde atında araç kullanmaktan tutuklanmış 1000 kişinin kan örneğinde, diazepam + N-desmetildiazepam konsantrasyonunun ortancası 500 ng/mL (aralık 110-7600 ng/mL).	[378, 435, 437, 591, 1058]
Difenhidramin	10-30 ng/mL	7-12 saat	60 ng/mL	4	3.92	Uyku indüksiyonu için gereken konsantrasyon	[1091]
Doksilamin	200-350 ng/mL (2 saatte) 50-160 ng/mL (12 saatte)	9-17 saat	320 ng/mL	4	2.57	Uyku indüksiyonu için gereken konsantrasyon	[1262]
Flunitrazepam	6-12 ng/mL (sedasyon) 12-15 ng/mL (uyku indüksiyonu)	10-30 saat	50 ng/mL	4	3.20	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir. Eğer sedasyon veya uyku indüksiyonu için 15 ng/mL'den yüksek konsantrasyonlar gerekirse, kötüye kullanım düşünülebilir.	[130, 775]
Flurazepam N-1-desalkilflurazepam	0-4 ng/mL (1-3 saatte) 10-22 ng/mL (1-3 saatte) 75-165 ng/mL (ilaç alımından sonra 10 saatte kararlı durumda)	2-3 saat 47-100 saat 2-3 saat	330 ng/mL	4	2.58	Uyku indüksiyonu için gereken konsantrasyon, kararlı durumdaki N-desalkilflurazepam. Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir. Eğer yüksek konsantrasyonlar gerekirse, kötüye kullanım düşünülebilir.	[431, 604]
Gamahidroksibütririk asit (GHB, sodyum oksabat)	0.5-1.0 µg/mL 50-100 µg/mL 100-200 µg/mL	0.4-0.8 saat	200 µg/mL	4	9.60	Kandaki endojen konsantrasyon. Sedasyon veya uyku indüksiyonu için gereken konsantrasyon. Bilinç kaybını indükleyen kan konsantrasyonu	[170]
Klordiazepoksit	400-3000 ng/mL	5-30 saat	3500 ng/mL	4	3.48		[732, 1058]
Klonazepam	4-80 ng/mL	19-30 saat	100 ng/mL	4	3.17	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir.	[305, 1058]
* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)							

► Tablo 4 devamı

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarım düzeyi	TIİ kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Lorazepam	30-100 ng/mL	12-16 saat	300 ng/mL	4	3.20	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir.	[334, 369, 441, 1058, 1239]
Lormetazepam	2-10 ng/mL (1.5 saatte)	8-14 saat	100 ng/mL	4	2.98	Uyku induksiyonu için gereken ilaç konsantrasyonu	[4, 490]
Medazepam, desmetildiazepam, Temazepam ve oksazepam	200-2500 ng/mL	24-48 saat	3000 ng/mL	4	3.69 3.19 3.49	Ön ilaç, aktif bileşikler desmetildiazepam, temazepam ve oksazepam metabolitleridir.	[474, 1058]
Midazolam	6-15 ng/mL 60-80 ng/mL (1 saatte)	1-3 saat	1000 ng/mL	4	3.07		[60, 435, 545]
Modafinil	1000-1700 ng/mL 200mg/günden sonra	10-12 saat	3400 ng/mL	3	4.21		[1003, 1323, 1324, 1332]
Nitrazepam	30-100 ng/mL (0.5-2 saatte)	18-30 saat	200 ng/mL	4	3.56	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu. Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir. Yüksek konsantrasyonlar kötüye kullanımı işaret edebilir.	[843, 1058]
Nordazepam	120-800 ng/mL	50-90 saat	1500 ng/mL	4	3.69	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir.	[1058]
Opipramol	50-500 ng/mL	11 saat	1000 ng/mL	3	2.87		[684]
Oksazepam	200-1500 ng/mL	4-15 saat	2000 ng/mL	4	3.49	Kronik kullanımda ilaç konsantrasyonları kullanmayanlardan belirgin olarak yüksek olabilir.	[1058]
Pregabalin	2-5 µg/mL	5-7 saat	10 µg/mL	3	6.28	Gebe kadınlarda TIİ önerilir, yüksek konsantrasyonlar kötüye kullanımı işaret edebilir.	[122, 123, 1052, 1199]
Protipendil	5-20 ng/mL (40-80 mg'dan sonra 12 saatte)	2-3 saat	500 ng/mL	4	3.35	Uyku bozukluğu endikasyonu için.	[792, 1050]
Prometazin	2-18 ng/mL (1.5-3 saatte)	10-14 saat	100 ng/mL	4	3.47	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu	[1180]
Temazepam	600-1100 ng/mL (1 saatte)	5-13 saat	2000 ng/mL	4	3.19	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu	[1058, 1239]
Triazolam	2-20 ng/mL (0.7-2 saatte)	1-5 saat	40 ng/mL	4	2.91	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu	[1058]
Zaleplon	20-40 ng/mL (1-2 saatte)	1-2 saat	200 ng/mL	4	3.28	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu	[309, 438]
Zolpidem	80- 160 ng/mL (1-3 saatte)	1-4 saat 1-3 saat çocuklarda	320 ng/mL	4	3.25	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu	[309, 1040, 1058]
Zopiklon	55-85 ng/mL (1.5-2 saatte)	2-6 saat	300 ng/mL	4	2.57	Uyku induksiyonu için genellikle gereken ilaç konsantrasyonu, oda sıcaklığında stabil değildir.	[352, 1058]
<b>Demans ilaçları</b>							
Donepezil	50-75 ng/mL	70-80 saat	100 ng/mL	2	2.64	Kandaki donepezil konsantrasyonu ile kırmızı kan hücre membranında AChE aktivitesinin inhibisyonu ve klinik iyileşme arasında pozitif korelasyon	[499, 653, 898, 1012, 1013, 1190]
Galantamin	10-40 ng/mL	8-10 saat	90 ng/mL	3	3.48	32mg/gün altında bildirilen advers ilaç reaksiyonları	[543, 566, 1334]
Memanatin	90-150 ng/mL	60-100 saat	300 ng/mL	3	5.58	Birçok hasta rutin klinik şartlarında düşük doz almaktadır.	[419, 472, 659-660]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarım düzeyi	TiH kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Rivastigmin	8-20 ng/mL (oral dozdan sonra 1-2 saatte) 5-13 ng/mL (yeni yama uygulanmasından 1 saat önce)	1-2 saat	40 ng/mL	3	4.00	Kısa atılım yarı ömrü nedeniyle oral uygulamaya için C <sub>max</sub> belirlenmelidir. Yama uygulamasında alıdığı gibi C <sub>min</sub> belirlenebilir. Rivastigmin konsantrasyonu ile kırmızı kan hücre membranında AChE aktivitesinin inhibisyonu arasında pozitif korelasyon.	[252, 253, 691, 1086, 1309]
<b>Madde ile ilişkili bozuklukların tedavisindeki ilaçlar</b>							
Akamprozat	250-700 ng/mL	3-33 saat	1000 ng/mL	3	8.68		[144, 479, 480, 771]
Buprenorfin	1-3 ng/mL	2-5 saat	10 ng/mL	2	2.38	Etkili konsantrasyonlar hastadan hastaya değişir. Kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasından kaçınmak için kronik opioid kullanıcılarda daha yüksek kan konsantrasyonları gerekebilir. Önerilen maksimum doz olan günde 24 mg buprenorfin altında dip konsantrasyonlar buprenorfin için 3-6 ng/mL ve aktif metabolit desalkilbuprenorfin için 6-15 ng/mL'dir.	[163, 199, 22, 672]
Bupropiyon Hidroksibupropiyon	550-1500 ng/mL	1-15 saat 17-47 saat	2000 ng/mL	2	4.17 3.91	Bir klinik çalışmada 300 mg, hidroksibupropiyon (bupropiyon kararsız olduğu için) terapötik referans aralığına ulaştıran en etkili dozdu.	[163, 589]
Diasetilmorfin (eroïn) Morfin	70-350 ng/mL (1 saatte) 5-30 ng/mL (24 saatte)	8 dakika 2-5 saat		4	2.71 3.50	600-900 mg diasetil morfin inhalasyonu veya enjeksiyonundan 1 saat veya 300 ila 1000 mg enjeksiyonundan 24 saat sonraki konsantrasyonlar. Bu konsantrasyonlarda opioid kullanmayanlar intoksike olabilir. Opioid kullanıcılarda etkili konsantrasyonlar ve toksik konsantrasyonlar hastalar arasında toleransın derecesine göre farklılık gösterebilir. Sağlıklı bireylerde 50mg diasetilmorfinin oral alımından sonra 1 saatte C <sub>max</sub> konsantrasyonları 60-110 ng/mL.	[310-311]
Disulfiram Dietiltiometilkarbamat- metil ester	50-400 ng/mL 270-310 ng/mL	6-9 saat	500 ng/mL	3	3.37	Disulfiram (DSF) bir önilaçtır; aktif metaboliti dietiltiometilkarbamat- metil ester (DDTC-Me) disulfiramın uygun doz titrasyonu için muhtemel bir belirleyici olarak önerilmektedir; bir farmakokinetik çalışmada 300 mg/gün DSF altında DSF'nin ortalama±SS kararlı durum konsantrasyonları 170±10 ng/mL, DDTC-Me için 290±20 ng/mL'ye ulaşmıştır.	[163, 345, 588, 1058, 1095, 1124]
Klometiazol	100-5000 ng/mL (4 ila 8 saatte)	2-5 saat		4	6.19	Ağır alkol kullanımı bozukluğu** olan hastalarda daha yüksek konsantrasyonlar gerekebilir. Deroksifikasyon klinik belirtiler aracılığıyla yönlendirilmelidir.	[163, 189, 1220, 1355]
Levometaan	250-400 ng/mL	14-55 saat	400 ng/mL	2	3.23	Opiyat kullanmayanlarda etkili veya toksik konsantrasyonlar, kullanılanların belirgin olarak düşüktür. Kesilme belirtilerinin ortaya çıkmasından kaçınmak için kronik opioid kullanıcılarda daha yüksek kan konsantrasyonları gerekebilir.	[163, 249, 251]
Metadon	400-600 ng/mL	24-48 saat	600 ng/mL	2	3.23	Opiyat kullanmayanlarda etkili veya toksik konsantrasyonlar, kullanılanların belirgin olarak düşüktür (300 ng/mL). Kandaki ilaç konsantrasyonu ile QT uzaması riski artmaktadır. 656 ng/mL'nin üzeri 450ms'den uzun QTc için yüksek risk.	[36, 144, 163, 250, 251, 321, 418, 477, 1082, 1255]
Morfin	10-100 ng/mL (ağrı) 50-200 ng/mL (yerine koyma)	11-21 saat	100 ng/mL	4	6.17	Ağrı kontrolü için. Bakımevi hastalarında kanser ağrısı kontrolü için konsantrasyonlar 6 ve 356 ng/mL arasındadır; günlük 500 ila 800 mg morfin sülfat dozları ile opioid yerine koyma tedavisinde daha yüksek konsantrasyonlar gereklidir.	[53, 131, 812, 1058]

\* (conversion factor-CF, bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.); \*\* çeviri notu: alkol bağımlılığı yerine güncel terim kullanıldı.

► Tablo 4 devamı

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Laboratuvar alarım düzeyi	TII kullanımını için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Nalmefen	10-200 ng/mL (2 saatte)	5-11 saat	200 ng/mL	4	3.26	Yoğun alkol kullanımını için nükle riski varsa lüzumu halinde veya gerektiğinde akut kullanım. TII, tek bir dozdan sonra belirli vakalar için yararlı olabilir.	[297, 551]
Naltrekson ve 6β-naltrekso	25-100 ng/mL	2-5 saat 7-13 saat	200 ng/mL	2	3.06 3.04	Terapötik etkiler birincil olarak metabolite bağlıdır.	[163, 353, 420, 771]
Nikotin	5-20 ng/mL	2 saat	400 ng/mL	4	6.16	35 mg içeren yama uygulaması. Oral uygulama için oldukça değişkendir.	[282]
Vareniklin	4-5 ng/mL	23-39 saat	10 ng/mL	3	4.73		[163, 344, 967]
<b>Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromunun tedavisindeki ilaçlar</b>							
Atomoksetin	200-1000 ng/mL 1.2 mg/kg/gün alımdan sonra 60-90 dakika	2-5 saat	2000 ng/mL	3	3.91	Önerilen referans aralıkları remisyona girilenlerde ölçülen Cmax' i işaret etmektedir. CYP2D6 ZM'de atılım yarı ömrü 21 saattir.	[395, 498, 805, 1046]
Deksmetilfenidat	13-23 ng/mL 20 mg'dan sonra 4 saat	2 saat	44 ng/mL	3	4.29	5,2-5,5 ng/mL %50 dopamin taşıyıcı blokajı ile ilişkilidir.	[1209]
Metilfenidat	Çocuklar ve adolesanlar için: 6-26 ng/mL 20 mg IR'den sonra 2 saat veya 40 mg XR faormülasyonundan sonra 4-6 saat Erişkinler için: 12-79 ng/mL 20 mg IR'den sonra 2 saat veya 40mg XR faormülasyonundan sonra 4-6 saat	2 saat	50 ng/mL	3	4.29	Metilfenidat oda sıcaklığında kararsızdır. İlaç hızlı salınım (immediate release- IR) ve Ozmotik Kontrollü Salınım Dağıtım Sistemi (Osmotic Controlled Release Delivery Systems- OROS) aracılığıyla yavaş salınım (retarded formulation-XR) veya Küresel İlaç Emilim Sistemleri (Spherooidal Drug Absorption Systems- SODAS) aracılığıyla bi-modal salınım şeklinde mevcuttur. Verilen değerler terapötik olarak etkili dozlardaki Cmax aralıklarını işaret etmektedir.	[7, 227, 560, 766, 909, 1009, 1085, 1116, 1117, 1208-1209]
<b>Parkinson ilaçları</b>							
Amantadin	300-600 ng/mL	10-14 saat	1200 ng/mL	3	5.98	Bozulmuş böbrek fonksiyonunda ilaç konsantrasyonları artar. > 3000 ng/mL konsantrasyonlar myoklonus, deliryum, varsanı gibi advers reaksiyonlara neden olur.	[540, 592, 858, 1327]
Biperiden	1-6.5 ng/mL (4 mg'dan sonra 0.5-2 saat)	18-24 saat	13 ng/mL	3	3.21		[155, 448]
Bornaprin	0.7-7.2 ng/mL (4 mg'dan sonra 1-2 saat)	30 saat	14 ng/mL	3	3.04		[786]
Bromokriptin	Düşük doz (2,5 mg): 0.1-0.3 ng/mL Mak. doz (25mg): 1.0-4.0 ng/mL	38 saat	8 ng/mL	3	1.53	250 mg Levodopa + 25 mg DCl, bromokriptin konsantrasyonunu yaklaşık %50 azaltır.	[279, 971]
Entakapon	0.4-1.0 µg/mL (1 saat)	0.5 saat	2 µg/mL	3	3.28	Oda sıcaklığında kararsız, plazma veya serum dondurulup saklanmalı (< 20 °C).	[504, 830, 1005, 1006, 1025]
Kabergolin	58-144 pg/mL (4 hafta ilaç kullandıktan sonra 0.5-4 saatte)	63-68 saat	390 pg/mL	3	2.21	Oda sıcaklığında kararsız, plazma veya serum dondurulup saklanmalı (< 20 °C).	[279]
Karbidopa	20-200 ng/mL (2 saatte)	2 saat	400 ng/mL	3	4.42	Oda sıcaklığında kararsız, plazma veya serum dondurulup saklanmalı (< 20 °C).	[422, 1029]
* (conversion factor-CE; bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)							

İlaçlar ve aktif metabolitler	Terapötik referans aralığı	t1/2	Labo ratuar aların düzeyi	Tİİ kullanımı için öneri düzeyi	Dönüşüm katsayısı*	Yorumlar	Referans
Levodopa 3-O-Metildopa	0.9-2.0 µg/mL 0.7-10.9 µg/mL (250mg ve 25 mg karbidopa ile birleştirildikten sonra 1 saatte)	1-3 saat 2 saat	5 µg/mL 20 µg/mL	3	5.07 3.28	Oda sıcaklığında kararsız, plazma veya serum dondurulup saklanmalı (< 20 °C), karbidopa veya benserazid ile birlikte kullanıldığında kandaki konsantrasyonlar ve atılım yarı ömrü artar.	[5, 236, 348, 701, 867, 870, 871, 899, 942, 1029]
Pramipeksol	0.4-7.2 ng/mL	8-12 saat	15 ng/mL	3	4.73	Farklı tanılarda veya L-dopa ile birlikte kullanıldığında optimal konsantrasyonlar farklı olabilir.	[97, 1326]
Ropinirrol	0.4-6.0 ng/mL	3-10 saat	12 ng/mL	3	3.84		[495, 1198]
Rotigotin	0.1-0.7 ng/mL	5-7 saat	2 ng/mL	3	3.17	Transdermal uygulama. Hızlı atılım nedeniyle farmakolojik olaylara katkıda bulunmayan birden çok metabolit.	[335]
Tolkapon	3-6 µg/mL (2 saatte)	2 saat	12 µg/mL	3	3.66		[294, 593]

Başka şekilde belirtilmediyse, referans aralığı ve aların düzeyleri dip konsantrasyonları (Cmin) ifade etmektedir. Tİİ sonuçlarını yorumlamak için ölçülen ilaç konsantrasyonlarının terapötik referans aralığında olup olmadıkları kontrol edilmelidir. Aralığın altında veya üstündeki konsantrasyonlar tedavi başarısızlığı veya advers reaksiyonların ortaya çıkabileceğini gösterir; AChE: asetilkolin estera, CL: klirens, DCI: L-dopa/dekarboksilaz inhibitörü; ZM: zayıf metabolizör; Kütle birimlerinde verilen ilaç konsantrasyonları, dönüşüm katsayısı (CF) ile çarpılarak molar birimlere dönüştürülebilir nmol/L = ng/mL x CF; Püropiyon, karbamazepin, lamotrijin ve valproik asit için önerilen referans aralıkları 2 farklı endikasyonla uyumlu olacak şekilde iki kez listelenmiştir.

\* (conversion factor-CF; bir birimde ifade edilen miktarın başka bir birim eşdeğere dönüştürülmesinde kullanılan çarpan.)

“Terapötik referans aralığı” için pekçok eş anlamlı kavram kullanılmaktadır. Bunların arasında “terapötik pencere”, “terapötik aralık”, “optimal plazma konsantrasyonu”, “etkili plazma konsantrasyonu”, “hedef aralık”, “hedef konsantrasyon” ve ilk Tİİ ortak kararında kullanılan terim olan “yönlendirici terapötik aralık” sayılabilir [82]. AGNP Tİİ çalışma kolu 2011’de, antiepileptik ilaçlar için Tİİ kılavuzu [912] toplantısının ardından, “terapötik referans aralığı” teriminin kullanılmasına karar verilmiştir. Plazma konsantrasyonu, serum konsantrasyonu veya plazma düzeyi, serum düzeyi veya kan düzeyi ifadelerinin de “kandaki ilaç konsantrasyonu” terimi altında birleştirilmiştir.

Tablo 4’te gösterilen terapötik referans aralıkları kanıta dayalıdır ve yukarıda tarif edilen yapılandırılmış gözden geçirme süreci ile alanyazından elde edilmiştir. Alanyazında yalnızca 17 nöropsikiyatrik ilaç için randomize klinik çalışmalara dayanan terapötik referans aralıkları bulunmuştur. Çoğu ilaç için terapötik olarak etkili dozlarla yapılan çalışmalardan referans aralıkları elde edilmiştir. Tablo 4’te listelenen referans aralıkları genellikle birincil endikasyonlar içindir. Ancak bir dizi ilaç çeşitli endikasyonlar için önerilmektedir. Örneğin, antidepressan ilaçlar anksiyete veya obsesif kompulsif bozukluk veya kronik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır ve antipsikotik ilaçlar duygudurum bozukluklarının tedavisi için onaylıdır. Bu endikasyonlar için kandaki en uygun ilaç konsantrasyonları hakkında çok az bilgi mevcuttur. İstisna olarak Tablo 4’te iki kez listelenen karbamazepin, lamotrijin ve valproik asit (valproat) için daha fazla veri bulunmaktadır. Çocuklar veya adolesan hastalarda terapötik referans aralıklarını değerlendiren çalışmaların tamamlanmakta olduğunu belirtmek gerekir [328,399,654,1177,1314]. Yaşlı hastalar için benzer çalışmalara acil olarak ihtiyaç vardır.

Yeni ilaçlar kullanılabilir olduğunda, Tİİ rehberliğindeki farmakoterapi için terapötik referans aralıklarının belirsiz olması büyük bir engeldir. İlaç onayı için terapötik referans aralıklarının belirlenmesi gerekli olmadığı için, referans aralıkları nadiren saptanmaktadır. Bu eksikliğe rağmen, Tİİ’yi anlamlı bir şekilde kullanabilmek için böylesine durumlarda geçici referans aralıkları oluşturmayı öneriyoruz.

### Öneri

Terapötik referans aralıkları hakkında geçerli veri olmadığı takdirde, nöropsikiyatrik ilaca yanıt verenlerin kan ilaç konsantrasyonlarının aritmetik ortalaması ± standart sapmasının (SS) belirlenmesini öneriyoruz. Ortalama ± SS aralığı geçici terapötik referans aralığı olarak kullanılmalıdır. Sonraki çalışmalarda (ileriye dönük veya gözlemsel) bu aralık onaylanmalı veya düzeltilmelidir.

### 2.1.1 Terapötik referans aralığının alt sınırını belirleme

Bir ilacın terapötik aralığının alt sınırı, mümkün olduğu kadarıyla, klinik etkililik ve ilacın kandaki konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalara dayanmalıdır. Alt sınırın aşağısında, ilaç etkileri plasebodan anlamlı düzeyde farklı değildir. Alt sınırı değerlendirmek için en uygun çalışma deseni, hastaların önceden belirlenmiş kan konsantrasyon aralığını sağlayacak ilaç dozları ile tedavinin uygulandığı ileriye dönük çift kör randomize kontrollü bir çalışmadır. Buna oldukça yakın bir çalışma deseni Van der Zwaag ve arkadaşları tarafından klozapinle yürütülmüştür [1241]. Kandaki klozapin konsantrasyonları 50-150 ng/mL, 200-300 ng/mL veya 350-450 ng/mL'ye titre edilmiştir. Klozapinin orta ve yüksek konsantrasyonlar, düşük konsantrasyonlarla karşılaştırıldığında terapötik etkinlik anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Benzer bir desen imipramin ve mirtazapini karşılaştıran bir kan düzeyi çalışmasında uygulanmıştır [162]. Ancak bu tür çalışmaları yürütmek lojistik açıdan önemli düzeyde zordur. Sabit doz çalışmaları ise alt sınırın değerlendirilmesi için elverişlidir ve bu nedenle tercih edilebilirler [1222, 1224].

Bir terapötik referans aralığının sınır değerlerini belirlemek için ROC analizinin (*receiver operating characteristic*) yararlı olduğu görülmüştür [483]. ROC eğrileri, yanıt verenlerle vermeyenleri ayıran bir kesme değerinin tanımlanmasına olanak verir ve “kandaki ilaç konsantrasyonu” parametresinin duyarlılık ve özgüllüğünü tahminine olanak sağlar. ROC analizinin yararlı bir yöntem olduğu bir dizi antipsikotik ve antidepresan ilaç için yürütülmüş çalışmalarda gösterilmiştir [829, 928, 934, 1274].

### 2.1.2. Terapötik referans aralığının üst sınırını belirleme

Psikiyatride Tİİ hakkındaki ilk çalışmada [52], nortriptilin için kan konsantrasyonu ve klinik etkinlik arasında ters U-biçimli bir ilişki bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda gözlenen terapötik iyileşmenin kaybolması, trisiklik antidepresan ilacın monoaminerjik nöronlar üzerindeki etki mekanizmasına atfedilmiştir. Ancak güncel bilgilere göre, yüksek konsantrasyonlarda iyileşmenin azalmasının, nortriptilinin yüksek dozlarda ortaya çıkan advers etkilerinin artması nedeniyle olduğu daha muhtemel görünmektedir. Bu yüzden terapötik aralığın üst sınırı çoğunlukla, bu kılavuzlarda da olduğu gibi, advers ilaç reaksiyon riskinin artması ile tanımlanmıştır. Kan ilaç konsantrasyonu ile antipsikotik ilaçların motor belirtileri [973] ve trisiklik ilaçların istenmeyen etkileri [261, 465] arasında ilişki gösterilmiştir. Paroksetin için kandaki ilaç konsantrasyonu ile serotonin sendromu belirtileri arasında pozitif yönde bir ilişki bulunmuştur [503]. Sitalopram için advers ilaç reaksiyonlarının ilacın klirensi ile negatif yönde ilişki gösterdiği saptanmıştır [1339]. Bunun gibi veriler mevcut olduğunda, terapötik aralığın üst limitini hesaplamak için ROC analizi uygulamak mümkündür [829].

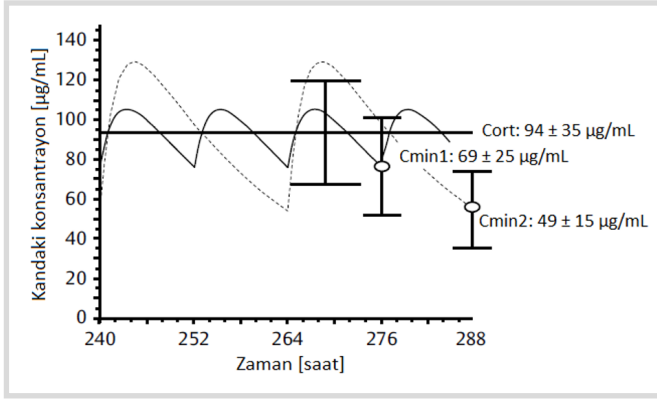
Tablo 4'te listelenen birçok nöropsikiyatrik ilaç için, hem kan konsantrasyonu hem de advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı hakkındaki geçerli veriler ne yazık ki yetersizdir. Tolerabilite sorunları veya intoksikasyonlar üzerine vaka bildirimleri çoğunlukla ilaç konsantrasyon ölçümlerini içermemektedir. Ölümcül vakalar ve intoksikasyonlar üzerine sporadik bildirimler de kısıtlıdır. Bildirilen kan konsantrasyonları ölümle sonuçlandığında, ilaç düzeyi çoğunlukla maksimum terapötik etkilerle ilişkili olan konsantrasyonun çok üzerindedir [983, 1132]. Ek olarak, kandan veya kan içine ilaçların ölüm ardı tekrar dağılımı, kan düzeylerinde belirgin değişikliklere yol açmaktadır [671, 948]. Bu değişimin yönü de genel bir kurallı takip etmemektedir [616]. Bu kısıtlılıklar nedeniyle tolere edilebilirliğin azaldığı veya intoksikasyon riskinin arttığı üst eşik düzeyin belirlenmesine kıyasla alt eşik düzeyinin belirlenmesi özellikle SSRI'lar gibi geniş terapötik indeksli ilaçlar için daha zordur. Bu nedenle Tablo 4'te listelenen birçok üst sınır eşik değeri, maksimum etkinliğin beklendiği konsantrasyonları ifade eder. Bu kılavuzda, üst sınır eşik seviyeleri, çoğunlukla onaylanmış maksimum dozlar kullanılırken elde edilmiş doza bağlı beklenen ilaç konsantrasyonlarının (C<sub>min</sub>) hesaplanmasıyla elde edilmiştir.

### 2.1.3. Toplum temelli referans değerlerinden birey temelli referans değerlerine

Tablo 4'te listelenen tüm terapötik referans aralıkları toplum temellidir. Toplumdan elde edilen aralıklar, tüm hastalar için geçerli olamayacak tanımlayıcı istatistiksel değerlerden oluşmaktadır. En iyi nöropsikofarmakoterapi, tedaviyi yönlendirmek için tek bir hastada, “bireysel en uygun terapötik konsantrasyon aralığını” tanımlaya çalışır [96, 955]. Ayrıca, ruhsal bozukluğun düzeyi de en uygun ilaç konsantrasyonunu belirler. Lityum için en uygun konsantrasyon aralığının hastanın akut manik dönemde mi veya idame tedavisi altında mı olduğuna bağlı olduğu gösterilmiştir [1076]. Klozapin için Gaertner ve arkadaşları [391] bir relaps önleme çalışmasında, idame tedavisi altındaki her hastada stabil bir remisyon hali için gerekli olan en uygun bireysel kan ilaç konsantrasyonlarını tespit etmiş ve idame tedavisinde antipsikotik ilaç konsantrasyonunun bir akut epizodun tedavisi için gerekli olandan %40 daha düşük olabileceğini bulmuştur.

#### Öneri

Hasta istenilen klinik sonucu elde ettiğinde kandaki ilaç konsantrasyonunu ölçmek faydalı olabilir. Bu ilaç konsantrasyonu, bir hasta için en uygun kan konsantrasyonu olarak kabul edilebilir. Bu değer belirtilerin şiddetlenmesi, relaps veya advers ilaç reaksiyonları durumunda, klinik kötüleşmeyi açıklayabilecek tedavi uyumsuzluğunun veya farmakokinetik değişikliklerin meydana gelip gelmediğini bulmakta yardımcı olur.



**Şekil 3.** Kararlı durum şartları altında 12 saat (katı, Cmin1) veya 24 saatlik (kaplanmış, Cmin2) doz aralıkları ile günlük 900mg oral doz uygulanmasından sonra, kandaki valproik asit için zaman konsantrasyon eğrileri. Valproik asitin ortalama atılım yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) 14 saat. Daireler ve hata çubukları beklenen dip (Cmin) ve ortalama konsantrasyon (Cort)  $\pm$  standart sapma (SS)'yı göstermektedir.

#### 2.1.4. Laboratuvar alarm düzeyi

Tablo 4'te gösterilen çoğu nöropsikiyatrik ilaç için, artmış toksisite riskine sahip kan konsantrasyonları genelde terapötik referans aralıklarının üst sınırından çok daha yüksektir. Bu kılavuzlarda "laboratuvar alarm düzeyi" şu şekilde tanımlanmıştır:

##### Öneri

Bu kılavuzda bildirilen (Tablo 4) "laboratuvar alarm düzeyleri" laboratuvarı, tedaviyi öneren hekime hemen geribildirim vermeye mecbur olduğu, önerilen terapötik referans aralığının üzerindeki ilaç konsantrasyonlarını göstermektedir. Bazı ilaçlar için alarm düzeyleri konsantrasyon ölçümlerinin eklendiği ciddi advers ilaç reaksiyonları veya intoksikasyonlarla ilgili bildirimlere dayanmaktadır. Fakat çoğunlukla da alarm düzeyi, terapötik referans aralığının üst limitinden 2 kat yüksek olan kandaki ilaç konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır. Hasta advers ilaç reaksiyonu belirtileri gösterdiğinde laboratuvar uyarısı doz azaltmaya neden olmalıdır. Yüksek ilaç konsantrasyonu hasta tarafından iyi tolere edilirse ve eğer doz azaltmak belirtilerde alevlenme riskini taşıyorsa, doz değiştirilmeden devam edilebilir. Klinik kararın, özellikle bir alarm düzeyine ulaşılması veya alarm düzeyinin aşılması karşısında doz değiştirmeme kararının, tıbbi dosyada belgelenmesi gerekir.

#### 2.2 Doz bağımlı referans aralığı

Tİİ sonuçlarının yorumlanması için, terapötik referans aralığının yanı sıra, doz ilişkili referans aralığı olarak da adlandırılan ikinci bir konsantrasyon aralığı vardır. Terapötik referans aralığının kullanılması, farmakodinamik bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım, hesaplanan ilaç konsantrasyonu ile teorik olarak beklenen ilaç konsantrasyon aralığını kıyaslar. Tercihen ek

ilaç kullanmayan ve farmakogenetik anormallikleri olmayan popülasyondaki hastalarla ('normal' hastalar) yapılan farmakokinetik çalışmalara bakıldığında, bir ilacın 'normal' hastada beklenen kararlı durumda ortalama ilaç konsantrasyonu (Cav); ilacın günlük idame dozu (Dm), dozlama aralığı (di), toplam temizleme (total klirens, CL) ve biyoyararlanımı (F) biliniyorsa hesaplanabilir:

$$C_{av} = (D_m / di) (F / CL) \quad (1)$$

Doz ve dozlama aralığı reçeteden bulunabilirken, farmakokinetik parametrelere de farmokinetik çalışmalardan ulaşılabilir. Günlük doz kullanılarak (1 mg/24 saat = 1.000.000 ng/1440 dakika), literatürde bildirilen görünen temizlemenin (CL/F) standart deviasyonu (SD) kullanılarak, Cav SD (ng/mL) değerini (1) numaralı denklem kullanarak hesaplamak mümkündür. Hesaplama için; bütün dozlar ng'a, bütün völümler mL'e, bütün zaman aralıkları da dakikaya çevrilmeli ve farklı parametrelerin boyutları dikkate alınmalıdır. CL/F değeri 10050 mL/dk ve değişim katsayısı %50 olarak bildirildiğinde, 20 mg/günlük bir doz için Cav miktarı 139 ng/mL'e kadar (örneğin, (20.000.000 ng/1440 dakika) \* (1/100 mL/dk) = 139 ng/mL) Cav'ın SD'u 69 ng/mL ve Cav SD aralığı 70'ten 208'e kadar olacaktır. Haen ve ark. tarafından doz bağımlı referans aralığı; 24 saatlik doz aralığı, örneğin, günlük bir kez dozlama olacak şekilde Cav SD aralığı belirlenmiştir (470,471). Bu aralıkta, ortalama - SD en alt değer ve ortalama + SD en üst değer olarak dikkate alınmıştır. İstatistiksel olarak bu aralık, 18-65 yaş arası kişilerden oluşan bir popülasyonun kanında normal şartlar altında belirlenen konsantrasyonların %68'ini oluşturur. 2011 kılavuzunda (524), görünen temizleme (CL/F) verisi SD yürütülmüş 83 nöropsikiyatrik ilaç çalışması ile ilgili alanyazından elde edilmiştir. Günlük doz ile bu faktörlerin çarpımı SD, doz bağımlı referans aralığı hesaplanmış ve Tİİ sonuçlarının yorumlanması için kullanılmıştır. Bir hastanın Tİİ ile hesaplanan ilaç konsantrasyonu doz bağımlı referans aralığında bulunduğu, ilaç konsantrasyonu normal olarak tanımlanmıştır. Bu aralığın üzerindeki ve altındaki konsantrasyonlar, parsiyel ilaç uyumu, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç metabolize edici enzimlerin genetik polimorfizmleri veya ilaç eliminasyonunda yer alan organların hastalıkları gibi potansiyel anormallikleri gösteren sinyaller olarak kabul edilmektedir.

Doz bağımlı referans aralığı tanımı pratikte çalışmaktadır. Bu şekilde, ilaç uyumu bozuk olan veya farmakokinetik anormallikleri olan hastalar tespit edilebilmiştir (470). Ortalama kararlı durum konsantrasyonu denklemi, bir ilacın eliminasyon yarı ömrü ( $t_{1/2}$ ) dozlama aralığından uzun olduğu durumlarda geçerli ve kullanışlıdır. Eğer  $t_{1/2}$  kısa ve dozlama aralığı  $t_{1/2}$  'den uzun ise, denklem (1) ile hesaplanan değerlerin Tİİ için kullanılan Cmin değerlerini yordama gücü azalır. Bu sorun Şekil 3'te, günlük bir kez veya iki kez uygulanabilen,  $t_{1/2}$  'si 14 saat olan valproik asit için gösterilmiştir.



900 mg günlük dozda, dozlama aralığından bağımsız olarak, denklem ile hesaplanan valproik asitin doz bağımlı referans aralığı 9435 µg/mL'dir. Bununla birlikte, zaman-konsantrasyon eğrisi, eğer günlük doz tek seferde 900 mg/gün ise, dip konsantrasyonlarının Cav, 4915 µg/mL'den daha düşük olduğunu göstermektedir. Günlük 900 mg/gün dozun her biri 450 mg'lık iki doz şeklinde uygulanırsa bu aralık 6925 µg/mL olarak hesaplanmaktadır. 14 saatin altındaki dozlama aralıkları için Cav SD aralığı ile Cmin SD aralığı eşleşir. Bu nedenle, hesaplanmış Cav, kanda beklenen ilaç konsantrasyonu için uygun bir belirleyici olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, günlük tek bir doz uygulandığında, son dozdan 24 saat sonra Cmin, Cav'dan %54 daha düşüktür. Örnekte valproik asit için açıklandığı gibi, doz bağımlı referans aralığını hesaplarken (1) no'lu denklemdeki bu sınırlılık göz önüne alınmalıdır. Dozlama aralığına bağlı olarak bu durum, birçok ilaç için geçerli olabilir. Duloksetin, paroksetin, venlafaksin, amisülpirid, paliperidon, ketiyapin, lityum, valproik asit, zopiklon, atomoksetin ve naltrekson gibi ilaçlar örnek olarak sayılabilir. Dozlama aralığı t 1/2'den uzunsa, hesaplanan değerler Cmin için Cav'dan %30'a varan oranlarda daha düşüktür. Genel olarak, bu durum Tablo 5'te listelenen bileşiklerin %32'si için geçerlidir.

Cav temelli hesaplama için bir başka sınırlılık daha vardır. Doz bağımlı referans aralığının geçerliliği, Cmin için mümkün olan ölçümlerle kolayca doğrulanamaz, çünkü Tİİ bir ilacın minimum (dip) kan konsantrasyonunun ölçülmesine dayanır. Cav, tanımı gereği zaman-konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın (AUC) dozlama intervaline bölümüdür. Cav, Cmin gibi belirli bir zaman noktasında alınan venöz kan örneğine bağlanamaz. Cav temelli hesaplamada bir diğer sınırlılık da, ilacın tolere edilebilirliği ve etkinliği için önemli olabilecek, Şekil 2'de gösterildiği gibi gün içindeki ilaç seviyelerindeki dalgalanmaların ihmal ediliyor olmasıdır (206).

Bu sınırlılıklar nedeniyle bu güncellemede, doz bağımlı referans aralığı hesaplamasının modifiye edilmesine karar verilmiştir. Kararlı durum konsantrasyonu kısaca, farmakokinetik ile ilgili detaylara girmeden [bakınız (77,306)], (1)'de verilen denklemi genişleterek ve Bateman fonksiyonu uygulanarak hesaplanabilir. Gex-Fabry ve ark. bu yaklaşımı kullanarak, emilim aşaması sırasında konsantrasyonu hesaplamak için tmax, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanı ve tmin, Cmin zamanı arasındaki aralık olan postemilim fazı için bir fonksiyon tanımlamışlardır.

Tek bölmeli bir model varsayımı ile birlikte kandaki ilaç konsantrasyonunun katlanarak azaldığı varsayılarak, beklenen kararlı durum ilaç konsantrasyonu Ct, postemilim fazı sırasında herhangi bir zaman noktası için aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$C_t = [(D_m/d_i) (F/CL)] [(k_e d_i) / (1 - e^{-k_e \times d_i})] \times (e^{-k_e \times t}) \quad (2)$$

Burada, Dm, kararlı durum koşullarındaki dozdur, idame dozu olarak adlandırılır. CL/F görünen temizlemeyi (karşılıklı

değer olarak kullanılan hesaplama için), di dozlama aralığını, Δt kan alınma zamanını gösterir. Ayrıca, ke eliminasyon oranı sabiti, eliminasyon yarı ömrü (t 1/2) ke=ln2/ t 1/2 ile hesaplanabilir.

(di), 24 saat varsayılarak ve t olarak son dozun alınması ile kandan çekilmesi arasındaki zaman aralığı, olarak varsayılırsa denklem (3), beklenen bir Cmin'u tahmin etmek için aşağıdaki gibi kullanılabilir.

$$C_{min} = (D_m/24) (F/CL) [(k_e 24) 1 -] \quad (3)$$

Tİİ ölçümleriyle beklenen ilaç konsantrasyonları; günlük doz, CL/F, T 1/2 ve son doz ile kandan çekilmesi arasındaki zaman aralığı ile hesaplanabilir. Cav'ın hesaplanmasına gelince, farmakokinetik parametreler CL/F ve T 1/2 farmakokinetik çalışmalarından elde edilebilir. Günlük doz ve ise öneren doktor tarafından belirlenir.

Denklem (3)'ün bir kısmını kullanarak, bir DBK faktörü tanımlanabilir ve hesaplanabilir, örneğin, MS-Excel yazılımı ile, CL/F ve t 1/2 si bilinen ilaçlar için aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$DBK \text{ faktörü} = (F/CL) [(k_e 24) 1 - e^{-k_e \times 24}] (e^{-k_e \times \Delta t}) \quad (4)$$

Belirlenen bir dozun beklenen Cmin, DBK faktörünü günlük doz ile çarparak hesaplanabilir. Cav ile karşılaştırıldığında teorik olarak beklenen Cmin'in yordanmasındaki sınırlılıklar, daha karmaşık hesaplama yöntemi ve bireyler arasında da değişen t 1/2'nin uygulanması gerekliliğidir. t1/2'deki değişiklik muhtemelen klirens değişkenliği ile aynı faktörlerden kaynaklandığı için, Tİİ için ilaç uyumu iyi olan hasta popülasyonunda ölçülen ortalama ilaç konsantrasyonlarının SD'u, görünen temizlenmenin (CL/F) değişkenliğini yansıttığı varsayılmaktadır. Bu varsayımına dayanarak, bir popülasyonun CL/F'sinin bireyler arası değişkenliğinin Cmin değişkenliğine eşit olduğu tanımlanmıştır. CL/F için literatürde bildirilen SD, böylece Cav tabanlı hesaplamalar için daha önce yapıldığı gibi, doz bağımlı referans aralığı olarak beklenen ortalama SD, Cmin'e ilerletilmiştir (471). Bu hesaplama yönteminin beklenen ilaç konsantrasyonlarını öngörüp öngörmediği ampirik olarak test edilmiştir.

Ana ilaçlar, metabolitler ve aktif parçaları dahil olmak üzere toplam 172 bileşik için DBK faktörleri Tablo-5'te listelenmiştir. Faktörler, literatürdeki farmakokinetik verileri kullanarak (4)'de sunulan denklem ile hesaplanmıştır. Önerilen ilaç uygulama programlarını takiben, 'yi tanımlamak için kararlar alınmıştır. Günde bir doz, sabah uygulanan sitalopram veya uzun salınımlı venlafaksin için 24 saattir. Normalde sabah ve akşam kullanılan amitriptilin için 12 saat olarak ayarlanmıştır. Uyumadan kısa süre önce verilen ve kandan çekilme zamanları ertesi gün sabah olan hipnotik ilaçlar için 10 saat olarak seçilmiştir. Listelenen faktörler, doz bağımlı referans aralığını elde etmek için, günlük doz ile düşük (=DBK faktörü -SD)

**Tablo 5.** Ana ilaç, metabolitler ve aktif metabolitlerin doz bağımlı referans aralıklarını hesaplamak için gereken ermenler: Görünen Toplam Klirens (yani atılım/biyoyararlanım, CL/F), Biyoyararlanım (F), ortalama eliminasyon yarı ömrü (t1/2), son doz ve kandan çekilme arasındaki zaman aralığı (Δt), doz-bağımlı konsantrasyon (DBK)

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	düşük		
<b>Antidepresan ilaçlar</b>								
Agomelatin	1,100 ± 500	3	1.5	2	2.78	1.52	4.04	[126, 1110]
Amitriptilin	1,043 ± 301	50	19	12	0.65	0.46	0.83	[515, 1143, 1228, 1259]
Nortriptilin	1,435 ± 609		30		0.48	0.28	0.68	
Aktif metaboliti					1.12	0.73	1.51	
Amitriptilin oksid Amitriptilin	485 ± 133	64	2	12	0.20	0.14	0.26	[276, 357]
Nortriptilin	3,947 ±		19		0.17	0.11	0.23	
Aktif metaboliti	1,316 3,488 ± 9(6)		31		0.20 0.37	0.14 0.26	0.25 0.48	
Bupropion	2,260 ± 870	9	19	24	0.19	0.12	0.27	[534, 621, 678, 1211]
Hidroksibupropion	147 ± 91	0	28		3.46	1.32	5.60	
Sitalopram	360 ± 105	80	40	24	1.52	1.07	1.96	[195, 515, 578, 984, 1119, 1228, 1339]
N-desmetrisitalopram	622 ± 384		50		0.94	0.36	1.52	
Klompipramin	1,120 ± 667	50	21	12	0.60	0.24	0.96	[340, 517, 984, 1079, 1143]
N-desmetilklompipramin	622 ± 384		36		1.11	0.42	1.79	
Aktif metaboliti					1.71	0.67	2.75	
Desipramin	1,750 ± 1,248	38	17	12	0.39	0.11	0.66	[517, 1143]
Desvenlafaksin	315 ± 82	80	14	24	1.15	0.85	1.45	[63, 848, 952]
Dotepin = Dosulepin	2,450 ± 1,867	30	20	24	0.18	0.04	0.32	[643, 745]
Doksepin	1,706 ± 938	27	17	12	0.39	0.18	0.61	[517, 799, 1143, 1228]
N-desmetildoksepin aAktif metaboliti	1,750 ± 940		51		0.40 0.79	0.18 0.36	0.61 1.22	
Duloksetin	750 ± 264	60	12	24	0.43	0.28	0.58	[727, 1097, 1188]
Essitalopram	495 ± 218	80	30	24	1.05	0.59	1.51	[195, 544, 578, 583, 584, 854, 987, 1106, 1228]
N-desmetlessitalopram	622 ± 384		52		0.95	0.36	1.53	
Fluoksetin	126 ± 93	90	120	24	5.14	1.35	8.93	[27, 984, 985, 1228]
N-desmetilfluoksetin	111 ± 72		240		6.04	2.12	9.96	
Aktif metaboliti					11.18	3.47	18.89	
Fluvoksamin	1,907 ± 504	53	20	24	0.23	0.17	0.29	[984, 1143, 1259]

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	yüksek		
Imipramin desipramin Aktif metaboliti	1,733 ± 578 933 ± 117	39	12 21	12	0.37 0.73 1.10	0.25 0.63 0.88	0.49 0.82 1.31	[673, 1038, 1143, 1163]
Levomilnasipran	176 ± 43	90	8	12	1.71	1.12	2.30	[202, 203, 1021]
Maprotilin	741 ± 410	70	40	12	0.93	0.42	1.45	[140, 746, 1228]
Mianserin	664 ± 258	30	32	12	1.03	0.63	1.44	[238, 326, 984]
Milnasipran	592 ± 95	85	8	12	0.99	0.83	1.14	[1021]
Mirtazapin	261 ± 80	50	30	12	2.63	1.82	3.43	[567, 831, 984, 1150, 1189, 1228]
Moklobemid	208 ± 82	70	2.5	12	0.80	0.48	1.11	[295, 549]
Nortriptilin	970 ± 242	50	30	12	0.71	0.53	0.88	[515, 576, 1143, 1210]
Paroksetin	724 ± 274	64	19	24	0.60	0.37	0.83	[515, 808, 1092, 1143, 1228, 1231]
Rebokserin	58 ± 26	60	10	12	10.8	5.94	15.6	[243, 925]
Serrralin N-desmetilserrralin	1,167 ± 450 822 ± 278	66	26 70	24	0.42 0.75	0.26 0.50	0.58 1.00	[288, 374, 1228]
Tianeptine	222 ± 58	100	3	12	1.09	0.80	1.38	[307]
Tranilcipromin	1,152 ± 607	100	3	12	0.21	0.10	0.32	[753]
Trazodon	115 ± 35	100	7	12	4.82	3.35	6.29	[702, 791, 806–807]
Trimipramin	1,113 ± 330	41	24	12	0.61	0.43	0.79	[632, 1143]
Venlafaksin IR O-desmetilvenlafaksin Aktif bileşiği N-desmetilvenlafaksin Venlafaksin XR O-desmetilvenlafaksin Aktif bileşiği desmetilvenlafaksin	1,250 ± 433 300 ± 67 367 ± 267 1,196 ± 576 422 ± 107 704 ± 264	40	6 11 7 11 20 7	24	0.10 0.99 1.09 0.46 0.24 1.04 1.28 0.24	0.06 0.77 0.83 0.13 0.12 0.78 0.90 0.15	0.14 1.21 1.35 0.80 0.36 1.30 1.67 0.33	[339, 405, 512, 598, 602, 646, 984, 1074/1143]

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	yüksek		
Vilazodon	415 ± 129	70	32	24	1.28	0.88	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[127-128]
Vortiksetin	550 ± 83	80	66	24	1.11	0.94	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[47, 548, 834]
<b>Antipsikotik ilaçlar</b>								
Amisulpirid	586 ± 174	50	16	24	0.67	0.47	CL; CYP enzimlerinden etkilenmez, renal atılım	[138, 827, 829, 1018]
Aripiprazolehidroaripiprazol aktif metaboliti	53 ± 16 132 ± 49	90	70 94	24	11.72 4.82 16.54	8.15 3.04 11.19	CL; CYP2D6 ve CYP3A4'ten etkilenir.	[626, 751-752]
Asenapin	2,761 ± 1,783	35	24	12	0.25	0.09	CL yaşlılarda ve 65 yaşından gençlerde benzerdir.	[197, 312]
Benperidol	1,266 ± 513	50	6	12	0.40	0.24		[1068]
Brekspiprazol	23 ± 13	95	91	24	27.4	11.6	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[443]
Bromperidol	1,598 ± 607	30	20	12	0.42	0.26		[690, 1155]
Kariprazin	279 ± 67	100	44	24	2.05	1.56	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[840]
N-desmetilkariprazin	869 ± 178		37		0.63	0.50		
N-didesmetilkariprazin	125 ± 32		446		5.45	4.06		
Klorpromazin	623 ± 203	30	30	24	0.83	0.56		[1338]
Klorprotiksen	2,507 ± 478	50	10	12	0.25	0.20		[62, 970]
Klozapin	637 ± 367	50	12	12	1.01	0.43	CL; sigara içicilerinde CYP1A2 indüksiyonu nedeniyle artabilir, inflamasyonda azalır.	[133, 216, 240, 290, 575, 703, 1075]
N-desmetilklozapin	667 ± 283		8		0.50	0.21	CL/F Asyalılarda, beyazlara göre 2 kat daha fazladır. Klozapin zehirlenmelerinde t1/2, 30 saate kadar uzar.	
Flupentiksol	2,148 ± 814	50	35	12	0.32	0.20	CL; CYP2D6 ile ilişkilidir.	[2, 595, 914]
Flufenazin	9,990 ± 2,820	35	16	12	0.07	0.05	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[944]
Fluspirilen	Veri yoktur.							
Haloperidol	826 ± 203	60	18	12	0.81	0.61	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[205, 381, 914, 941]
Iloperidon	1,258 ± 425	100	18	12	0.53	0.35	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[175, 1031]
Levomepromazin	2,630 ± 1,580	50	28	12	0.26	0.10		[255, 779]
Levosulpirid	425 ± 140	30	8	12	1.35	0.90	CL; P-gp (ABCB1)'den etkilenir.	[214, 1331]
Loksapin	807 ± 138	30	7	4	1.51	1.26	Aerosol uygulaması	[1126, 1164]
Lurasidon	3,902 ± 702	20	18	24	0.21	0.17	CL yağ içerenlik beslenmeden etkilenir.	[225, 358, 951]
Melperon	2,555 ± 476	60	5	12	0.18	0.14		[135]

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	düşük		
Olanzapin	372 ± 132	80	33	12	1.85	1.19	CL; erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir ve sigara içicilerinde CYP1A2 induksiyonu nedeniyle yüksektir.	[106, 176, 226, 404, 1292]
Paliperidon	112 ± 54	30	20	24	3.98	2.06	Yavaş salımlı formülasyon	[617, 842]
Perazin	3,671 ± 2,134	10	12	12	0.17	0.07	Veriler tek doz çalışmalarından elde edilmiştir.	[153]
Perfenazin	12,567 ± 6,417	40	10	12	0.05	0.02	CL; sigara içicilerinde artar, CYP2D6'dan etkilenir.	[330, 574, 582]
Pimozid	1,400 ± 467	40	33	12	0.49	0.33	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[284, 1039]
Pipampeton	644 ± 207	100	20	12	1.05	0.71		[947]
Protipendil	910 ± 300	12	2.5	6	0.96	0.64		[792]
Ketiypin IR	1,072 ± 461	9	8	12	0.54	0.31	Hızlı ve geç salımlı formülasyon için veriler, (IR and XR), tmax için	[66, 183, 356, 361, 400, 482, 492, 705, 897, 1312, 1350]
Ketiypin XR	2,094 ± 621	9	18	12	0.32	0.23	1 ve 6 saatlik sırayla, XR için, CL/F	
Desalkilketiypin	596 ± 421		8	12	0.97	0.29	Cmin'dan hesaplanmıştır. CL; yaş ve cinsiyetten etkilenir.	
	1,137 ± 646		18	12	0.34	0.10		
			12	12	0.59	0.25		
			24	24	0.37	0.16		
Risperidon	1,447 ± 1,038	70	3	12	0.57	0.34	CL; CYP2D6 ve yaştan etkilenir, inflamasyonda potansiyel olarak azalır.	[172, 693, 728, 1105, 1240, 1336]
9-hidroksirisperidon	140 ± 47		20		4.82	3.20		
Aktif metaboliti					5.39	3.54		
Sertindol	317 ± 211	70	73	24	1.95	0.65	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[178, 1321-1322]
Sulpirid	1,186 ± 240	35	8	12	0.49	0.39	CL renal yetmezlikte azalır.	[149, 828, 1300]
Tiyoridazin	693 ± 289	60	30	12	0.99	0.58	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[191]
Ziprasidon	350 ± 98	60	7	12	1.58	1.14	F yemekten etkilenir.	[208, 478, 956, 1296]
Zorepin	5,367 ± 4,900	90	15	12	0.12	0.01		[1172]
Zuklopentiksol	1,584 ± 717	50	18	12	0.42	0.23	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[574]
<b>Antikonvulzanlar ve duygudurum dengeleyicileri</b>								
Brivarasetam	54 ± 13	100	9	12	11.2	8.5		[1014, 1042, 1053, 1147]
Karbamazepin	132 ± 39	70	15	12	4.99	3.52	CL; CYP3A4/5 induksiyonu sebebiyle zamanla artar, t1 / 2, akut dozlarda 36 saatten kronik tedavi altında 15 saate düşer	[109, 132, 333]
Klobazam	42 ± 25	90	32	12	16.6	6.8	CL; CYP2C19'dan etkilenir.	[271, 1044, 1195]
N-desmetilklobazam	13 ± 6		57		53.6	28.4		
Felbammat	35 ± 9	90	19	24	12.4	9.1		[995]

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	düşük		
Lamotrijin	35 ± 13	100	14	24	10.3	6.50	İndükleyci özelliklere sahip komedikasyon ile belirgin bir şekilde etkilenen valproik asit, ortalama eliminasyon yarı ömrünü 70 saate çıkarır ve karbamazepin, fenitoin veya fenobarbital 9-14 saate düşürür.	[194, 750, 998]
Levetirasetam	62 ± 10	99	7	12	8.94	7.50		[530, 972]
Lityum	25.0 ± 9.5	100	24	24	27.2 19.3	16.9 11.9	Beklenen doz bağımlı konsantrasyonların hesaplanması için DRC, mmol'de günlük doz ile çarpılmalıdır, elde edilen konsantrasyonlar µmol/l'dir.	[31, 1174, 1283]
Okskarbazepin 10-monohidroksi-karbamazepin	3.383 ± 1.680 40 ± 8	100	2 9	12	0.03 15.1	0.01 12.1		[539, 1263, 1342]
Primidon	38.5 ± 8.5	90	20	12	17.5	13.7	Aktif metabolite fenobarbital	[768]
Rufinamid	5.6 ± 3.7	80	8	24	86.0	29.2		[936]
Topiramet	26 ± 5	90	8	12	22.4	18.1		[302, 599]
Valproik asit	6.65 ± 2.45	100	14	12 24	98.5 54.4	62.2 34.4	CL; UGT1A3 * 5 taşıyıcılarında azalmıştır.	[219, 1243]
<b>Anksiyolitikler ve uyku bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar</b>								
Alprazolam	58 ± 13	80	13	10	12.5	9.7	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[905, 1103]
Bromazepam	57.6 ± 12.7	85	23	10	12.5	9.8	CL; cinsiyet, CYP3A4, CYP2C19'dan etkilenir.	[605, 877]
Brotizolam	273 ± 72	70	5	10	2.19	1.62	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[585, 893]
Buspiron	42,409 ± 11,438	10	3	10	0.01	0.00	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[70, 299]
1-pirimidilpiperazin, 6-hidroksibuspiron	5,574 ± 2,573 3,149 ± 880		5 6		0.11 0.21	0.06 0.15		
Klordiazepoksit	16.1 ± 3.1	100	22	10	44.9	36.1	CL; alkolik hepatitten ve CYP3A4'ten etkilenir.	[818]
klonazepam	76.5 ± 13.5	80	25	10	9.42	7.76	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[432]
Klorazepat dipotasium N-desmetildiazepam	19 ± 5	13	2 53	10	38.0	28.5	İlaç öncüsü, N-desmetildiazepam aktif metabolitidir.	[865]

► Tablo 5 devamı

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD		F	t1/2		Δt	DRC faktörleri		yüksek	Yorumlar	Referanslar
	[mL/dk]	[%]		[saat]	[saat]		ortalama	dişük			
Diazepam	25 ± 16	80	43	10	10	28.5	10.2	46.9	[511]		
N-desmetildiazepam	22 ± 9		65			32.8	19.4	46.1			
Aktif metabolit						61.3	29.6	93.0			
Difenhidramin	1,631 ± 658	50	10	10	10	0.44	0.26	0.61	[1091]		
Doksilamin	232 ± 69	100	10	10	10	3.07	2.16	3.99	[1262]		
Flunitrazepam	245 ± 56	85	26	10	10	2.94	2.27	3.61	[308]		
Flurazepam	47,881 ±	70	3	10	10	0.01	0.01	0.01	[433]		
N-desalkilflurazepam	15,960		75			8.31	4.79	11.82			
hidroksietilflurazepam	85 ± 36		3			0.04	0.03	0.05			
10,085 ± 3,362											
Hidroksizin	686 ± 224	70	14	10	10	1.05	0.71	1.40	Primer biliyer sirozu olan hastalarda CL azalmıştır.	[1090]	
Lorazepam	73 ± 37	94	14	10	10	9.91	4.89	14.93		[440]	
Lormetazepam	216 ± 36	80	12	10	10	3.34	2.78	3.89		[529]	
Medazepam	25 ± 16	80	2	10	10	28.5	10.2	46.9	Ön ilaç, aktif metaboliti diazepam metabolize olur.	[474]	
N-desmetildiazepam	22 ± 9		65			32.8	19.4	46.1	N-desmetildiazepam and		
Aktif metaboliti	98 ± 42		20			7.4	4.2	10.5	oksazepam; CL;		
						68.6	33.8	103.5	CYP2C19 ve CYP3A4'ten etkilenir.		
Midazolam	380 ± 61	70	2	10	10	0.48	0.40	0.56	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[1238]	
Nitrazepam	82 ± 34	78	28	10	10	8.77	5.13	12.41	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[1234]	
Opipramol	4,329 ± 2,473	94	11	10	10	0.17	0.07	0.26	CL; CYP2D6'dan etkilenir.	[684, 855]	
Oksazepam	98 ± 42	85	20	10	10	7.38	4.22	10.54		[434]	
Pregabalin	75 ± 14	90	6	10	10	8.61	6.99	10.24		[122, 211]	
Prazepam	167 ± 50	70	1	10	10	0.26	0.18	0.33	Ön ilaç, aktif metaboliti	[22, 563]	
N-desmetildiazepam	22 ± 9		65			32.2	19.0	45.3	N-desmetildiazepam'a metabolize olur.		
Prometazin	1,140 ± 410	25	12	10	10	0.63	0.40	0.86	Oral doz, CL;	[1180]	
									CYP2D6'dan etkilenir.		
Temazepam	767 ± 312	95	8	10	10	0.90	0.53	1.27		[1102]	
Triazolam	440 ± 60	85	3	10	10	0.87	0.75	0.99	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[436, 1102]	
Zaleplon	1,099 ± 231	70	1	10	10	0.01	0.01	0.01	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[309, 438]	
Zolpidem	315 ± 49	70	2	10	10	0.57	0.48	0.66	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[309, 438]	
Zopiklon	567 ± 317	70	4	10	10	0.91	0.40	1.43	CL; CYP3A4'ten etkilenir.	[738]	
<b>Antidemans ilaçlar</b>											
Donepezil	128 ± 23	100	70	12	12	5.40	4.42	6.38	CL;	[499, 627, 833]	
									CYP2D6'dan etkilenir.		
Galanteramin	334 ± 66	90	9	12	12	1.81	1.45	2.17		[943, 1284, 1348]	

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri ortalama	düşük	yüksek	Yorumlar	Referanslar
Memantin	125 ± 34	100	64	24	4.86	3.55	6.17		[720, 862]
Rivastigmin	2,214 ± 2,584 1,341 ± 1,046	36	2	12 24	0.04 0.69	0.00 0.36	0.09 1.02	Oral uygulama Transdermal yama uygulaması, DRC, TDM verilerinden hesaplanır.	[691]
<b>Madde ile ilişkili bozukluklarda kullanılan ilaçlar</b>									
Akamprosat	2,981 ± 1,240	11	13	12	0.22	0.13	0.31	F yemekle azalır.	[480, 1033]
Buprenorfin N-desalkilbuprenorfin	3,201 ± 3,676 1,470 ± 1,533	40	28 69	24	0.16 0.42	0.00 0.00	0.34 0.85	HCV enfeksiyonu Kandaki yüksek konsantrasyonlarla ilişkilidir. CL; CY- P3A4'ten etkilenir.	[719, 737, 772]
Bupropion Hidroksibupropion	2,250 ± 870 147 ± 91	90	20 28	24	0.20 3.46	0.12 1.32	0.28 5.60	Bupropion oda sıcaklığında kararsızdır, metabolit böbrek yetmezliği olan hasta- larda ve CYP2B6 tarafından etkilenen ana aktif bileşiktir	[534, 621, 678, 1211]
Klometiazol	733 ± 167	32	4	6	1.41	1.09	1.74		[189, 1220, 1355]
Diamorfin (heroin) 6-asetilmorfin morfin	15,500 1,227 ± 503	100	0.1 0.4 2	6	0.59	0.35	0.83	Diamorfin ve 6-asetilmorfin hızlı elimi- nasyon nedeniyle ölçülemez.	[1017]
Disulfiram Dietildiyometil-karbamate	829 ± 169 585 ± 138	80	7 22	24	0.20 0.79	0.16 0.61	0.24 0.98		[345, 588]
Levometaan	161 ± 68	82	35	24	3.37	1.95	4.79	CL; CYP3A4 ile ilişkilidir.	[167, 371]
Metadon	182 ± 43	80	34	24	2.96	2.26	3.66	CL; CYP2B6 ve CYP3A4 ile ilişkilidir.	[320, 322, 323, 699, 700, 856, 1049, 1319]
Morfin sulfat, SR morfin	2,577 ± 1,933	30	21	12 24	0.26 0.18	0.06 0.05	0.46 0.31	Morfin için veriler yavaş salınımlı (SR) içindir. Görünen t1/2, ve CL; Cmin'den etkilenir. Tuz formları hazırlamak için doz bağımlı konsantrasyonların hesap- lanması düzeltilmelidir (sulfat, sülfat pentahidrat veya hidroklorid).	[812]
Nalmefen	1,007 ± 188	41	13	2 6 12 12	0.79 0.26 0.19 0.64	0.65 0.21 0.16 0.52	0.94 0.31 0.23 0.76	Tek doz uygulamaları için faktörler “ gerektiği gibi” Günlük ilaç alımı için faktörler	[383, 551, 676]
Naltreksol 6β-naltreksol	2,334 ± 300 1,083 ± 157	35	4 11	24	0.02 0.27	0.02 0.23	0.02 0.31	Alkole bağımlı hastalarda CL yaklaşık %20 artmıştır.	[163, 313]
Nikotin	1,333 ± 450	30	2	3 -	1.53 1.05	1.01 0.70	2.05 1.40	Nikotin çigneme sakızları, yama uygula- ması sırasında	[282, 735]



► Tablo 5 devamı

İlaçlar ve metabolitleri	CL/F ± SD [mL/dk]	F [%]	t1/2 [saat]	Δt [saat]	DRC faktörleri		Yorumlar	Referanslar
					ortalama	yüksek		
Vareniklin	83.7 ± 14.9	100	24	12 24	8.13 5.75	düşük 4.73	yüksek 9.58 6.77	[624, 977]
<b>Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan ilaçlar</b>								
Atomoksetin	288 ± 103	79	4	6 24	3.54 0.11	2.28 0.07	4.81 0.15	[1046]
Dekstroamfetamin	428 ± 107	89	9	6 24	2.24 0.56	1.68 0.42	2.80 0.70	[507, 1000]
Deksmetifenidat	3,530 ± 1,072	23	3	6	0.27	0.19	0.36	[1208, 1209]
Guanfasin	630 ± 198	81	18	6	1.34	0.92	1.76	[1010]
Lisdexsametamin d-amfetamin	20,579 ± 9,245 1,155 ± 268	50	1 11	6	0.80	0.61	0.98	[125, 338, 767, 1010]
d,l-Metifenidat, IR XR çocuklar için XR erişkinler için	3,177 ± 1,023	0.14	2 4.3 3.5	3 6 6	0.64 0.31 0.21	0.44 0.24 0.15	0.85 0.38 0.27	[7, 227, 560, 1010, 1085, 1209, 1301]
Modafinil	51 ± 11	33	14	6	17.3	13.6	21.0	[1323, 1324, 1332]
<b>Antiparkinson ilaçlar</b>								
Pramipexsol	483 ± 64	90	8	10	1.44	1.25	1.63	[97, 139, 571, 1326]
Ropinirol	956 ± 412	50	6	10	0.68	0.39	0.97	[495, 614, 1198]
Rotigotin	5,553 ± 2,600	-	-	-	0.66	0.55	0.77	[188, 335]

DRC faktörleri metinde açıklandığı gibi hesaplanmıştır. Δt: önerilen ilaç uygulama programlarına uygun olarak belirlenmiştir takip etmiştir. Doz bağımlı referans aralıkları, günlük doz ile düşük ve yüksek DRC faktörlerinin karşılamasıyla hesaplanmıştır. Bunlar ortalama -SD ve ortalama + SD aralıklarıdır ve aksi belirtilmedikçe dip konsantrasyonlarına dayanır; CYP ile ilgili yorumlar ve diğer yorumlar, bilgiler TDM ve diğer laboratuvar testleri, özellikle genotipleme için yararlı olduğu düşünüldüğünde verilmiştir. Farmakokinetik parametreler bilinenler dahilinde derlenmiş, yasal olarak verilerin doğruluğu konusunda hiçbir sorumluluk kabul edilmemektedir.

ve yüksek ( $=\text{DBK faktörü} + \text{SD}$ ) DBK faktörlerini çarparak, alt ve üst sınırın hesaplanması için kullanılabilir. DBK faktörleri, günde bir doz uygulama için  $\Delta t$  12 ve iki doz uygulama için ise 24 olarak Şekil 5'te belirtilmiştir. T<sub>min</sub>'de ölçülmeyen klometiyazol veya modafinil gibi ilaçlar için (dip düzeyleri olmayan ilaçlar), DBK faktörleri kandan geri çekilmesi zamanları için farklı noktalar belirlenerek Tablo-5'te verilmiştir.

Denklem (2) ve (4)e dayalı bu hesaplamaların geçerliliği, literatürde bildirilen 'normal' hastalar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmaların CL/F ve ke parametrelerinin yanısıra üretici tarafından belirlenen SPC'ye göre önerilen doz aralığı ve günlük dozlar, Tİİ çalışmalarında 'normal' hastalar için bildirilen ampirik C<sub>min</sub> değerleri kullanılarak kontrol edilmiştir. Sadece teorik değerler ampirik verilerle doğrulandığında doz bağımlı referans aralıkları, kabul edilmiştir. Bu, ampirik ortalama C<sub>min</sub> değerinin, teorik doz bağımlı referans aralığının içerisinde olduğu bir durumu göstermektedir.

Tablo-5'te listelenen değerlerden farklı olduğunda, post-emilim faz aşamasında herhangi bir zaman noktası için beklenen ilaç konsantrasyonu, denklem (2) ile hesaplanabilir (maksimum ilaç konsantrasyonu zamanı ile).

Ortalama ilaç konsantrasyonları için doz bağımlı referans aralığının original konsenptinden türetilen doz bağımlı referans aralığı, öngörülen dozaj ve farmakokinetik parametrelerden hesaplanabilen bir C<sub>min</sub> aralığı olarak tanımlanmaktadır.

### Tanım

Mevcut klavuzda bildirilen 'doz bağımlı referans aralığı', kararlı durum koşulları altında bir ilacın dip konsantrasyonunun, ortalama-SD ile ortalama+SD aralığı olarak tanımlanmaktadır. Ortalama SD, ilaçlarını düzenli kullanan, 18-65 yaşlarında, vücut ağırlığı 70 kg olan ve ilaç metabolizmasında farmakokinetik açıdan bir değişikliğe sebep olacak komorbidite, birlikte ilaç kullanımı veya genetik anomali olmayan 'normal' hasta popülasyonunun %68'ini içerir. Doz bağımlı referans aralıkları, DBK faktörlerinin Tablo-5'teki düşük ve yüksek doz şeklinde verilen günlük dozların çarpılmasıyla elde edilmektedir.

Doz bağımlı referans aralığı ilaç kan düzeyleri normal aralığın dışında olan hastalar için ayırt edici bir referanstır. Tİİ uygulanırken, bir Tİİ laboratuvarı tarafından bildirilmiş ölçülen ilaç konsantrasyonu, Tablo-5'teki verileri kullanarak hesaplanmış teorik değerlerle karşılaştırılmalıdır (aşağıdaki vakalara bakınız). Bir hastanın ilaç konsantrasyonu beklenen doz bağımlı aralık içerisindeyse, örneğin önerilen doz ile uyumlu bir konsantrasyon, bu değer 'normal' olarak değerlendirilebilir. Beklenen aralıktan yüksek veya düşük konsantrasyonlar, kısmi ilaç uyumu, ilaç-ilaç etkileşimleri, genetik polimorfizmler, ilaç metabolizmasında veya atılımında görevli enzim veya organların hasarı gibi potansiyel anormallikleri gösteren

sinyallerdir. Kendi deneyimize dayanarak, bu anormallikler hastaların yaklaşık 1/3'ünde gözlenebilir. Bu nedenle ortalama SD aralığı (hastaların %68'i) 'normal' hastalarda beklenen aralık olarak kabul edilmiştir. Ancak bu varsayımın geçerliliğinin, daha fazla çalışma ile teyit edilmesi gerekmektedir. Bir anormallik gözlemlendiğinde, önerilen nedenler, klinik farmakolojik Tİİ yorumunda (aşağıya bakınız) açıklanmalı ve nedenleri açıklığa kavuşturulmalıdır.

### 2.3 Konsantrasyonun doza oranı

Konsantrasyonun doza oranı (C<sub>min</sub>/D, genellikle C/D şeklinde kısaltılır) farmakokinetik anormallikleri analiz etmek için kullanılacak bir diğer parametredir (271,500). Tİİ verilerinden C/D, kararlı durum konsantrasyonunun hastanın aldığı doz bölünmesi ile kolayca hesaplanabilir. C/D oranı toplam klirensle ters orantılıdır (271,292). Yüksek C/D oranı yavaş, düşük C/D oranı hızlı ilaç atılımını gösterir.

C/D oranları farklı hasta gruplarını karşılaştırarak ilaç-ilaç etkileşimlerini saptamak için kullanılmıştır (169, 586, 918, 1054, 1055). Jerling ve ark., amitriptilin ve nortriptilin bireysel C/D oranlarını ölçmüş ve levopromazin, perfenazin ve karbamazepinin etkileşimlerini, eşlik eden ilaçların kullanıldığı veya kullanılmadığı durumları göstererek önceki C/D sonuçlarını doğrulamıştır (573). Aynı hastalarda C/D oranlarının tekrar tekrar ölçülmesi, klozapin için gösterildiği gibi ilaca kısmi uyumsuzluğun saptanmasına yardımcı olur (1142). Bireyin tekrar ölçülen C/D oranları arasındaki değişim %20'den az olmalıdır. %20'yi aşan değişkenlik, ilaç-ilaç, ilaç-gıda veya ilaç-hastalık etkileşimlerine bağlı farmakokinetik değişikliklere veya uyumsuzluk problemlerine işaret eder.

C/D oranı, ilacın kandaki istenen hedef konsantrasyonunu elde etmek için gereken dozu tahmin etmek için de kullanılabilir (48). Örneğin, 0,5 (ng/mL)/mg'luk bir C/D oranının belirlendiği ve ilacın terapötik referans aralığının 30-100 ng/mL olduğu göz önüne alındığında, 60 (=30/0.5) mg'luk günlük doz 30 ng/ml'ye ulaşmak ve 200 (=100/0.5) mg'luk günlük doz ise 100 ng/ml'ye ulaşmak için gerekecektir.

### 2.4 Metabolit anabileşik oranı

Nöropsikiyatrik ilaçların Faz 1 enzimleri tarafından biyotransformasyonu, anabileşiklere benzer veya farklı farmakodinamik özelliklere sahip metabolitlerin ortaya çıkmasına yol açabilir. Benzer özelliklere sahip metabolitler için, nortriptilin (anabileşik: amitriptilin), N-desmetildoksepin (anabileşik: doksepin), desipramin (anabileşik: imipiramin), norfluoksetin (anabileşik: fluoksetin), O-desmetilvenlafaksin (anabileşik: venlafaksin), 9 hidroksirisiperidon (anabileşik: risiperidon) örnek olarak sayılabilir. Bu ilaçlar için, anabileşik ve aktif metabolit, örneğin aktif molekül konsantrasyonlarının toplamı, yani aktif kısım, Tİİ temelli doz ayarlaması için önemlidir. Anabileşikleri ile kıyaslandığında

**Tablo 6.** Nöropsikofarmakolojik ilaçlar için metabolitlerin anabilesiklere oranını. Mpr aralıkları, kararlı durum altında dip seviyeleri için, ortalama oranlar-SD ve ortalama oranlar+SD aralığı içerisinde gösterilmiştir.

Ana ilaçlar	Metabolitler	Metabolitin ana ilaca oranı	Ana CYP enzimleri	Yorumlar	Referanslar
Amitriptilin	Nortriptilin	0.2-1.8 (n = 83)	CYP2C19		[984]
Aripiprazol	Dehidroaripiprazol	0.3-0.5 (n = 283)	CYP2D6, CYP3A4	Oral ve uzun etkili enjeksiyon formu için bezer oranlar	[509, 637, 751, 815]
Bromperidol	Azalmış bromperidol	0.11-0.51 (n = 31)	CYP3A4		[1108, 1156]
Buprenorfin	N-desalkilbuprenorfin	1.58-2.36 (n = 29)	CYP3A4		[772]
Bupropion	Hidroksibupropion	11.2-21.0 (n = 10)	CYP2B6	Bupropion oda sıcaklığında stabil değildir.	[259, 260, 421, 570, 621]
Buspiron	6-hidroksibuspiron	25-53 (n = 20)	CYP3A4		[298]
Karbamazepin	Karbamazepin-10,11-epoksid	0.07-0.25 (n = 14)	CYP3A4		[577]
Kariprazin	N,N-didesmetil-kariprazin	3-6 (n = 38)	CYP3A4		[174, 840]
Sitalopram	N-desmetilsitalopram	0.31-0.60 (n = 2 330)	CYP2C19		[988]
Klobazam	N-desmetilklobazam	2-10 (n > 150)	CYP3A4		[271, 661]
Klomipramin	N-desmetilklopmipramin	0.8-2.6 (n = 115)	CYP1A2, CYP2C19		[984]
Klozapin	N-desmetilklozapin	0.45-0.79 (n = 40 sigara içmeyenler)	CYP1A2, CYP2C19	Oran sigara içenlerde, sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında daha yüksektir.	[241, 513, 569, 922]
Diazepam	N-desmetildiazepam	0.94-1.92 (n = 7)	CYP2C19, CYP3A4		[511]
Dotiyepin = Dossiblepin	N-desmetildotiyepin	0-1.4 (n = 50)	CYP2C19		[550]
Doksepin	N-desmetildoksepin	0.6-1.6 (n = 12)	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6		[286, 631, 799]
Essitalopram	N-desmetilessitalopram	0.3-1.0 (n = 243)	CYP2C19		[987]
Fluoksetin	N-desmetilfluoksetin	0.7-1.9 (n = 334)	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19		[984]
Fluvoksamin	Fluvoksamin asiti	0-1.2 (n = 49)	CYP2D6		[401]
Haloperidol	Azalmış haloperidol	0.14-0.42 (n = 5)	CYP2D6		[914, 1223]
Imipramin	Desipramin	0.6-3.2 (n = 14)	CYP2C19		[156, 157, 1153]
Maprotilin	N-desmetilmaprotilin	1.1-3.7 (n = 76)	CYP2D6		[1271]
Mianserin	N-desmetilmianserin	0.5-0.8 (n = 182)	CYP2D6		[984]
Mirtazapin	N-desmetilmirtazapin	0.2-1.2 (n = 100)			[1073]
Moklobemid	Moklobemid N-oksit	0.8-2.5 (n = 6)			[485]
Olanzapin	N-desmetilolanzapin	0.1-0.3 (n = 76, sigara içmeyenlerde)	CYP1A2		[1099]
Perazin	N-desmetilperazin	1.1-3.3 (n = 27)	CYP2C19		[151]
Perfenazin	N-desalkilperfenazin	0.6-2.8 (n = 54)	CYP2D6		[1161]
Ketiyyapin	N-desalkilketiyyapin	0.54-3.10 (n = 601)	CYP3A4	Çocuklar ve erişkinlerde benzerdir.	[66, 361, 897, 1312]
Reboksetin	O-desetilreboksetin	< 0.1 (n = 38)	CYP3A4		[881]
Risperidon	9-hidroksirisperidon	3.6-22.7 (n=168)	CYP2D6	Oral emilim	[693, 759, 1233]

Ana ilaçlar	Metabolitler	Metabolitin ana ilaca oranı	Ana CYP enzimleri	Yorumlar	Referanslar
Risperidon	9-hidroksirisperidon	1.2-4.3 (n=30)	CYP2D6	Intramusküler uzun etkili enjeksiyon	[845]
Sertindol	Dehidrosertindol	1.1-2.7 (n=6)	CYP2D6		[177, 1322]
Sertralin	N-desmetilsertralin	1.7-3.4 (n=348)	CYP2B6		[985, 1016]
Trazodon	m-Klorofenilpiperazin (mCPP)	0.04-0.22 (n=43, toplam aralık)	CYP3A4		[556]
Trimipramin	N-desmetiltrimipramin	0.26-0.56 (n=17)	CYP2C19		[325]
Venlafaksin	O-desmetilvenlafaksin N-desmetilvenlafaksin	2.7-7.7 (n=217) 0.28-0.85 (n=145)	CYP2D6 CYP2C19		[759, 788, 989, 1074]
Risperidon	9-hidroksirisperidon	3.6-22.7 (n=168)	CYP2D6	Oral emilim	[693, 759, 1233]
Risperidon	9-hidroksirisperidon	1.2-4.3 (n=30)	CYP2D6	Intramuskuler uzun salımlı enjeksiyon	[845]
Sertindol	Dehidrosertindol	1.1-2.7 (n=6)	CYP2D6		[177, 1322]
Sertraline	N-desmetilsertralin	1.7-3.4 (n=348)	CYP2B6		[985, 1016]
Trazodon	m-Klorofenilpiperazin (mCPP)	0.04-0.22 (n=43, toplam aralık)	CYP3A4		[556]
Trimipramin	N-desmetiltrimipramin	0.26-0.56 (n=17)	CYP2C19		[325]
Venlafaksin	O-desmetilvenlafaksin N-desmetilvenlafaksin	2.7-7.7 (n=217) 0.28-0.85 (n=145)	CYP2D6 CYP2C19		[759, 788, 989, 1074]

Belirtilen MPR aralıkları, ilaç metabolize edici enzimlerde genetik anormallikleri olmayan normal bireylerin veya ilaç metabolize edici enzimlerin inhibitörleri veya indükleycileri ile birlikte kullandığı durumlarıdır. Bu tabloda listelenen bileşiklerin TDM sonuçlarının yorumlanması için ölçülen oranların ortalaması ± SD aralığının üstünde veya altında olup olmadığı kontrol edilmelidir. Aynı ilaç uyumu sorunları veya açıklığa kavuşturulması gereken farmakokinetik anormallikler için gösterge niteliğindedir. Bu tabloda verilen bilgiler farklı metabolik bozunmaları ifade ederken, **Tablo 1**, tüm ilaç yolum yolları için CYP enzimlerini göstermektedir.

farklı farmakokinetik özelliklere sahip metabolitlere, karbamazepin-10, 11-epoksid (karbamazepinden daha toksiktir), N-desmetilklopiramin (noradrenerjik aktivite; anabilesik: klopiramin), N-desmetilklozapin (Kolinomimetik aktivite; anabilesik: klozapin) veya N-deskilletiyapin (Noradrenerjik aktivite; anabilesik: ketiyapin) örnek olarak verilebilir. Olanzapin, sertralin ve sitalopramının ana metabolitlerinin, etkinliğe veya tolere edilebilmeye katkıda bulunmaları olası görünmemektedir. Metabolitlerin farmakodinamik aktiviteden yoksun ise, metabolitlerinin izlenmesinin fayda sağlamayacağı söylenebilir. Bununla birlikte, farmakokinetik bir perspektiften, aktif veya aktif olmayan metabolitlerin belirlenmesi bilgilendirici olabilir. Metaboliti anabilesik oranı (*metabolite to parent compound ratio* - MPR) in vivo metabolize edici enzim(ler) aktivitesinin doğrudan bir ölçüsüdür (265, 580, 602, 693, 759, 760, 1074). Belli bir CYP izoenzimi bir Faz 1 reaksiyonunda ağırlıklı olarak rol oynuyorsa, MPR bu CYP enziminin fenotipini yansıtacaktır (Tablo-6). MPR farmakokinetik etkileşimlerin veya genetik anormalliklerin neden olduğu anormal metabolizmanın tanımlanmasını sağlayabilmektedir. Venlafaksin ve risperidon için, düşük MPR, CYP2D6'nın zayıf bir metabolizör (*poor metabolizer* - PM) genotipi için gösterge niteliğindedir. PM genotipleri, kapsamlı metabolizör (*extensive metabolizer* - EM) genotiplerinden %91 hassasiyetle ayırt edilebilir (759). Yüksek MPR, çok gelişmiş enzimatik aktiviteye işaret ederek, ultrahızlı metabolizör (UM) durumunun saptanmasını sağlar. Ayrıca, sigara dumanı ile CYP1A2 enziminin indüklenmesi de, MPR artışı ile saptanabilir. Sertralin için, hastaların önerilen ilaca uyumunu belirlemek için N-desmetilsertralin MPR'sinin nasıl kullanılacağı bildirilmiştir (173, 985, 1023).

Bir hastanın metabolik fenotipini karakterize etmek için MPR kullanırken, yanlış sonuçlardan kaçınmak için karıştırıcı faktörlerin iyi kontrol edilmesi gereklidir. Özellikle kan örneklemesinin doğru zamanlanması, anabilesik ve metabolitin farklı eliminasyon yarı ömürlerine sahip olduğu durumlarda büyük önem taşımaktadır.

CYP gen varyantlarını saptamakta, MPR'nin geçerliliği risperidon ve venlafaksin için kanıtlanmıştır (602, 760, 1074, 580, 759). Risperidon ve metaboliti 9-hidroksirisperidon için, CYP2D6'nın EM ve PM için kesme MPR'si 1.0, Duyarlılığı %91, özgüllüğü %86 ve pozitif prediktif değeri %35 ve negatif prediktif değeri %99 olarak bildirilmiştir (759). Venlafaksin ve ana metaboliti O-desmetilvenlafaksin için de benzer sonuçlar bulunmuştur. 1.0'luk kesme MPR'si %93'lük bir duyarlılığa, %86'luk bir özgüllüğe, %40'luk bir pozitif prediktif değere ve %99'luk bir negatif prediktif değer gösterdiği saptanmıştır (759). UM ve EM'yi ayırt etmek için ise MPR değerinin daha az hassas olduğu görülmüştür. Bu genotiplerin fenotipleri örtüştüğü için, CYP2D6'nın UM genotiplerinin UM fenotiplerinden sadece %30'unu açıkladığı düşünülmelidir. Bazı sınırlılıklarına rağmen, hastanın metabolik fenotipinin karakterizasyonu için MPR'nin belirlenmesini önermekteyiz.

## Tanım

'Metabolik oran' terimi, anabilesiğin metabolite konsantrasyon oranı veya tam tersi metabolitin anabilesiğe oranı olarak literatürde tutarsız olarak kullanılır. Karışıklığı önlemek için, Tablo-6' da gösterilen MPR değerleri, ilgili ilaçların metabolizmasında yer alan enzimatik aktivitelerin in vivo tahminleridir. Normal dağılım olduğu varsayıldığında, standart dozajlar için ortalama MPR'ler  $\pm$  SD hesaplanmıştır. Ortalama SD aralığının aykırı değerleri, ilaç metabolizmasında kısmi uyumsuzluğa veya açıklığa kavuşturulması gereken anormalliklere işaret etmektedir.

## 2.5 Prob ilaç fenotipleme

Farmasötik fenotip, 'prob ilaç' testleri olarak tanımlanan yöntemle ölçülür. Bu testler geçmişte İlaçların metabolizmasının genetik olarak belirlendiği ile ilgili gözlemler ile birlikte ortaya çıkmıştır. Debrisokin, mefentoin, spartein ve de antidepressan ilaç nortriptilin (21) gibi bir dizi ilaç için gösterilmiştir. Sistemik araştırmalar, tercihen belli CYP enzimleri tarafından metabolize edilen bileşikler tanımlamıştır. Bu bilgiyi kullanarak, spesifik prob ilaçlar için testler geliştirilmiş ve geçerlilikleri saptanmıştır. Pro ilaç örnekleri ve ilişkili enzimler arasında kafein ve CYP1A2, efavirenz ve CYP2B6, losartan veya tobutamid ve CYP2C9, omeprazol veya mefentoin ve CYP2C19, dekstrometorfan, debrisokin veya metoprolol ve CYP2D6, midazolam veya eritromisin ve CYP3A4 ve kloroksan ve CYP2E1 (218, 283, 343, 373, 425, 527, 533, 644, 722, 847, 1121, 1170) sayılabilir. Bu testlerde, denekler farmakodinamik olarak etkisiz

bir dozda prob ilacını alır ve indikatör reaksiyon tarafından oluşturulan anabilesik ve metabolit konsantrasyonları belirlenir. Konsantrasyonlar ve konsantrasyon oranları, ilgili CYP enziminin in vivo aktivitesini yansıtır. Kütle spektrometresindeki gelişmeler, altı veya daha fazla prob ilacı içeren kokteyllerin kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Bu, birkaç izoenzimin aktivitesini tek bir testle nicelleştirmesini sağlamaktadır. Prob ilaç fenotiplemesinin pratik kullanımında öngörülen, hedeflenen bir ilacın optimal dozunun ölçülmesidir. Ancak, şimdiye kadar bu tür çalışmalar başarılı sonuçlar üretmemiştir. Sadece birkaç ilacın metabolizmasında sadece bir tek izoenzim etkili olduğu için, fenotiplemeye dayanarak optimal dozun hesaplanması zordur. Buna rağmen bu testlerin önerilen ilacın ilaç konsantrasyonunu analiz etmek için daha uygun görülmüş, dolayısıyla Tİİ ile dozun saptanmasında yarar sağlarlar. Bununla birlikte, fenotipleme testleri, tercihen ilaç gelişimi sırasında farmakokinetik etkileşimlerin değerlendirilmesi için de uygundur. Yeni bir ilaç için CYP inhibe edici veya indükleyici özelliklere sahip olduğuna dair in vitro veriler bulunduğu, bu durumun netleştirilmesinde bir fenotipleme testi önem kazanır [370]. Ayrıca, prob ilaçlar ile fenotipleme, Tİİ için ek yardımcı bir yöntemdir. Prob ilacı olarak kafein kullanılarak, sigaranın CYP1A2 aktivitesi üzerindeki indükleyici etkisi saptanmıştır. Bu indükleyici etkinin, ağır sigara içicilerinde sigara kesilmesinden sonra dört gün içinde kaybolduğu gösterilmiştir (342).

## 2.6 Kanda ilaç düzeyi bakmak için endikasyonlar

Psikiyatri ve nörolojide Tİİ endikasyonlarının bir listesi Tablo-7'de sunulmuştur. Bu endikasyonların geçerliliği, her vaka için

**Tablo 7.** Psikiyatrik veya nörolojik hastalığı olan kişilerde kandaki ilaç düzeyini ölçmek için tipik endikasyonlar

Zorunlu TDM
<ul style="list-style-type: none"><li>- TDM'yi kullanmak için yüksek düzeyde kullanılması önerilen ilaçlar için ilk reçeteden sonra veya doz değişikliğinden sonra optimizasyon (Tablo 4'e bakınız)</li><li>- Güvenlik nedeniyle TDM'nin zorunlu olduğu ilaçlar (lityum, karbamazepin gibi)</li></ul>
TDM için spesifik endikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"><li>- Belirsiz ilaç uyumu</li><li>- Belirsiz ilaç uyumu nedeniyle nüks önleme</li><li>- Tavsiye edilen dozlarda klinik iyileşmenin yetersiz kalması</li><li>- İdame tedavi altında nüks</li><li>- Hasta istenen klinik sonuca ulaştığında bireysel olarak optimal ilaç konsantrasyonunun belirlenmesi</li><li>- Yeterli doz almasına rağmen semptomların tekrarlaması</li><li>- Tavsiye edilen dozun altındayken klinik iyileşme olması ya da yan etki gözlenmesi</li><li>- İlaç etkileşim potansiyeli olan veya şüpheli bir ilaçla kombinasyon tedavisi</li><li>- Hasta tarafından sahte ilaçların kullanılması</li><li>- İlaç metabolizması ile ilgili genetik bir özelliğin varlığı (genetik eksiklik, gen çoğalması)</li><li>- Farklı etnik kökeni olan hasta</li><li>- Düşük veya yüksek kiloya sahip hasta</li><li>- Hamile veya emziren hasta</li><li>- Çocuklar veya ergen hasta</li><li>- Yaşlı hasta (&gt;65 yaş)</li><li>- Zihinsel engeli olan hasta</li><li>- Adli psikiyatri hastası</li><li>- Nöropsikiyatrik ilaçla ilişkili mahkeme davaları</li><li>- Farmakokinetik olarak ilgili komorbiditesi olan hasta (karaciğer veya böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık)</li><li>- Akut veya kronik inflamasyonu veya enfeksiyonları olan hasta</li><li>- Restriktif gastrointestinal rezeksiyon veya bariatrik cerrahi olan hasta</li><li>- Orijinal bir preparattan jenerik bir forma geçildikten sonra ortaya çıkan sorun (ve tersi)</li><li>- Hasta tarafından reçetesiz (<i>Over the counter</i> - OTC) ilaçların kullanımı</li><li>- Farmakovijilans programları</li></ul>

ayrı ayrı incelenmeli ve değerlendirilmelidir. Herhangi bir di-agnostik teste benzer şekilde, Tİİ sadece iyi tanımlanmış bir soruya cevap verebileceğine dair veri olduğunda çalışılmalıdır.

Belirlenmiş terapötik referans aralıklarına sahip veya dar bir terapötik indeksi olan ilaçlar için, ilk başladığında veya doz değişiminden sonra doz titrasyonu için kandaki ilaç konsantrasyonlarını ölçmek yerinde olacaktır. Belirli bir klinik sorun ortaya çıkmasa bile, Tİİ'nin aşağıdaki sıralanan ilaçlarla tedavi edilen hastalar için yararlı olduğuna dair yeterli kanıt bulunmaktadır. Bu ilaçlar arasında, lityum, trisiklik antidepressanlar, bazı antipsikotikler ve antikonvülzanlar sayılabilir (Tablo-4). Lityum örneğinde, güvenlik nedeniyle Tİİ'nin zorunlu olduğu söylenebilir.

Hastanın terapötik karar vermede hiyerarşik olarak eşit bir ortak olduğu öngörüldüğü için ilaç uyumu, kompliyansa göre politik olarak daha doğru bir terim olarak kabul edilebilir. İlaç uyumuyla ilgili sorunlar (uyum, kısmi uyum) [49], farmakoterapide yaygın ve maliyetlidir. Genel toplumda kronik hastalıklar için ilaçların ortalama olarak %50'si önerildiği gibi kullanılmamaktadır [1356]. Şizofreni hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda [90, 603] ve depresyon ve bipolar bozuklukta, ilaç uyumsuzluğu %10 ile %69 arasındadır [264, 716, 795, 1345]. Kolinesteraz inhibitörleri ile tedavi edilen demans hastalarından oluşan büyük bir örnekleme, 12 aylık bir gözlem süresi içinde hastaların sadece %34'ünün ilaç uyumunun olduğu bulunmuştur [473]. Kısmi uyum veya tam uyumsuzluk, tedavinin etkinliğini bozar. İlaç uyumunun iyileştirilmesinin, nüfusun sağlığı üzerinde, belirli tıbbi tedavilere ikincil iyileşmeden daha büyük bir etkiye sahip olabileceği Dünya Sağlık Örgütü [1325] 'nün bir raporunda önerilmektedir. Uyumu ölçmek için kullanılan yöntemler arasında tablet sayımı, idrarda saptanabilen renklendirici ajanların eklenmesi, tıbbi kayıtlarının incelenmesi, hastalarla görüşme yapılması veya katılan hekimlerin uyumla ilgili klinik yargılarının kaydedilmesi sayılabilir (14, 612, 1034, 1246, 1247, 1286). Çalışmalar, klinisyenlerin hastalarının uyumunu güvenilir bir şekilde tahmin edemediğini göstermiştir [171, 725, 1034]. Kandaki ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi diğer yöntemlere kıyasla avantajlıdır, çünkü öneren hekime ilacın vücutta beklenen klinik yanıtı sağlamak için potansiyel olarak yeterli bir konsantrasyonda olup olmadığını söyler. Epilepsi hastalarında, ilaç konsantrasyonunun izlenmesi ile, yeterli nöbet kontrolününü sağlanamamasından daha sık olarak hastalarda ilaç uyumsuzluğunun bulunduğu saptanmıştır. Antiepileptik ilaçlar için, nöbetler nedeniyle hastaneye başvuran çoğu hastada, antiepileptik ilaçlar subterapötik seviyelerde bulunmuştur [1138]. Beklenen doz bağımlı referans aralığından sapmalar (Tablo 5) hastanın ilacını alıp almadığını ve/veya hızlı veya zayıf bir metabolizör olup olmadığını gösterir. Metabolitlerin eşzamanlı olarak belirlenmesi, ilaca uyumu netleştirmek için başka bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, yorumlamak için, enzim inhibe edici veya indükleyici özellikler sergileyen eş

ilaçlarla olası etkileşimler dikkate alınmalıdır (Tablo 2 ve 3). Reis ve ark. [985, 986], anabilesiğin ve metabolitin serum ilaç konsantrasyonlarının tekrar tekrar belirlenmesiyle sert-ralin ile tedavi edilen hastaların uyumunu analiz etmişlerdir. N-desmetilsertralın/sertralın oranının varyasyonları, gizli ve kısmi uyumsuzluğun oldukça iyi birer göstergesi olarak saptanmıştır. Yukarıda bildirildiği gibi, bu kılavuzda, 35 nöropsikiyatrik ilaç için anabilesik-metabolit oranlarını sunulmaktadır (Tablo 6). Günde birkaç kan örneği alarak ve kandaki gözlenen ve beklenen zaman bağımlı ilaç konsantrasyonlarını hesaplayarak, düşük bir ilaç konsantrasyonunun azalmış bi-yoyararlanım, artmış yıkım veya zayıf ilaç uyumundan kaynaklanıp kaynaklanmadığı ayırt edilebilir. Kandaki beklenen zaman bağımlı ilaç ve metabolit konsantrasyonunun farmakokinetik modellenmesi, farklı ilaç uyumsuzluk türlerinin de tanımlanmasını sağlar (5, 584, 1141, 1192).

Nüksü önlemek, idame tedavilerinin ana hedeflerinden bir tanesidir. Nüks oranlarının azaltılmasında Tİİ kullanımı, nüksler yeniden hastaneye yatışa yol açabileceği için son derece uygun bir maliyet sahiptir [124, 658, 1142]. Şizofreni hastalarında, kandaki klozapin konsantrasyonlarında gözlenen dalgalanmanın nüksler için öngörücü olduğu gösterilmiştir [391, 1219]. Böylece Tİİ, hastanın ilaca uyumu ile ilgili farkındalığı artırarak nüks riskini ve hastalığın tekrarlama riskini azaltabilir.

### Öneri

Nüksleri ve yeniden hastaneye yatışları önlemek için, en az 3-6 ayda bir, idame tedavisi altında olan hastaların kandaki ilaç konsantrasyonlarının düzenli olarak izlenmesini öneriyoruz. Hastanın ilaca uyumlu olmadığından şüphelenili-yorsa veya reçete edilen ilacın farmakokinetik etkileyen ilaçların veya sigara alışkanlığının değişmesi durumunda Tİİ istemlerinin sıklığı artırılabilir.

Önerilen dozlarda ilaç iyi tolere edilmesine rağmen, klinik iyileşme yetersiz olduğunda Tİİ, ilaç konsantrasyonunun çok düşük olup olmadığını ve dozu arttırmanın mantıklı olup olmadığını gösterecektir.

Advers ilaç reaksiyonları, önerilen dozlar altında klinik iyileşme ile çeliştiğinde, kandaki ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi, bu reaksiyonların kandaki aşırı yüksek ilaç seviyeleri ile ilişkili olup olmadığını ve dozun etkinlik kaybı olmadan azaltılıp azaltılmayacağını açıklığa kavuşturabilir.

İlaç metabolize edici enzimlerin inhibitörleri veya indükleyicileri olan bileşikler (Tablo-2, 3), inhibe edilen veya indüklenen enzimin bir substratı olan bir ilaçla birlikte uygulanırken (Tablo 1) farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle etki kaybını, zayıf tolere edilebilirliği veya entoksikasyonu önlemek için dozlama Tİİ tarafından yönlendirilmelidir [364,

412, 1081, 1236]. Hastalar klozapin, duloksetin, mirtazapin, olanzapin, rasagilin veya ropinirol gibi bir CYP1A2 substratı ile tedavi altındayken sigara içmenin etkileri de dikkate alınmalıdır (Tablo 1).

İlaç metabolize eden enzimlerin genetik anormalilerine sahip hastalarda, dozları düzenlemek veya terapötik alternatifler uygulamak gerekebilir. Kirchheiner (Stingl) ve arkadaşları [630, 633, 1145] farmakokinetik ve farmakodinamik bulgulara dayanarak CYP2D6'nın PM ve UM dozlarını hesaplamışlardır. Farmakogenetik kanıtlar üzerindeki bu doz ayarlamaları, Farmakogenetik Klinik Uygulama Konsorsiyumu (CPIC) gibi uluslararası konsorsiyumlar tarafından benimsenmiş, tri-siklik ve SSRI'lar için farmakogenetik varyanslar olduğunda tedavinin nasıl ayarlanmasına gerektiğine dair kanıtla dayalı kılavuzlar yayınlanmıştır [516]. Bununla birlikte, teyit edilmiş bir anormal CYP genotipi olduğunda Tİİ önerilir, çünkü CYP izoenzimlerinin çoğu substrat spesifik değildir ve genotipleme, kandaki ilaç konsantrasyonlarının hastada ne kadar değişebileceğini ancak kabaca tahmin edebilmektedir (905, 906, 1136).

Hamile veya emziren kadınlarda uygulanacak herhangi bir nöropsikofarmakoterapide, ilacın kan konsantrasyonunun, anne açısından nüks riskini en aza, fetüsün veya bebeğin ilaca maruz kalma riskininin de en aza olacağı terapötik referans aralığında olması sağlamalıdır [35, 280, 289]. Böbrek klirensi ve CYP izoenzimleri 2A6, 2C9, 2D6 ve 3A4 ve üridin 5'-difosfat glukuronosiltransferaz (UGT) 1A4 ve 2B7 aktivitesi hamilelik sırasında artarken, CYP1A2 ve CYP2C19 ve N-asetiltransferaz 2 (NAT2) aktiviteleri azalır [532, 773,903]. Hamile kadınlarda ve/veya annelerde Tİİ, trimesterde en az bir kez ve doğumdan sonra 24 saat içinde yapılmalıdır (103, 681).

Birçok nöropsikiyatrik ilaç, çocuklarda veya ergenlerde kullanım için onaylanmamıştır [416, 1308]. Bugüne kadar, çoğu nöropsikofarmakolojik ilaç için terapötik referans aralıkları yetişkinlerde yapılan çalışmalara dayanmaktadır ve pediatrik popülasyondaki terapötik yanıt veya advers ilaç reaksiyonları ile konsantrasyonun korelasyonu hakkındaki veriler azdır [327, 1298]. Klinik çalışmaların eksikliği ve endikasyon dışı ilaç kullanımı, advers ilaç reaksiyonlarına ve dozlama hatalarına neden olabilir. Farmakokinetik ve farmakodinamik etkiler, büyüme sırasında değişir [328, 794, 939, 945, 1230], küçük yaşlardaki doz rejimlerinin yanı sıra olası klinik etkilerin, yetişkinlerden elde edilen kanıtlardan tahmin edilemeyeceğini düşündürmektedir. Pediatrik hastalarda artan reçete sayıları, güvenlik ve etkinlik konusundaki bu belirsizliklerle çelişmekte [327], hem hekimlere hem de bakımverenlere ağır bir sorumluluk yüklemektedir. Bu koşullar altında, Tİİ ilaç tedavisini bireyselleştirmek ve ilaç güvenliğini optimize etmek için şiddetle tavsiye edilmektedir. Psikotik bir bozukluğa sahip ergenlerde, komorbid uyuşturucu kullanımı çok yaygın, antipsikotik tedaviye uyum ise genellikle sınırlıdır (538). Bu

nedenle, bu hastalar için Tİİ şiddetle tavsiye edilir. Pediatrik nöropsikiyatride ön Tİİ çalışmaları farklı sonuçlar sağladığı için, yetişkin hastalardan elde edilen teröpatik referans aralıklarının pediatrik hastalara, özellikle de küçük çocuklara yönelik ekstrapolasyonu her bir ilaç için ayrı ayrı araştırılmalıdır. Neyse ki, çeşitli çalışmalar çocuklar/ergenler ve yetişkinler için benzer terapötik referans aralıklarının bulunduğunu göstermiştir (örneğin, sertralin [1177], aripiprazol [949, 1311], fluvoksamin [677]). Çoğu ilaç için, çocuklarda ve ergenlerde benzer doz sonrası ilaç konsantrasyonlarında yüksek düzeyde bireyler arası değişkenlik gösterilmiştir. Yetişkin hastalara benzer şekilde konsantrasyonlar, önerilen dozlarla ilişkili bulunmuştur [56, 57, 240, 654, 1177, 1185]. Son olarak, yetişkinler için gösterilen referans aralığı içindeki konsantrasyonları elde etmek için, daha yüksek dozların gerekliliğini gösteren kanıtlar bulunmakta, ve bur durum ketiyapin [400], klozapin [1314] ve risperidon (647) gibi ilaçlar için referans aralıklarının yetişkinlerden farklı olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte, Tİİ'nin pediatrik popülasyonda uygulanması, örnekleme prosedürlerinin invaziv oluşu ve hastanın doğrudan iş birliğininin gerekliliği gibi nedenlerle yetişkinlerden daha zordur [939]. Aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklandığı gibi, devam eden araştırmalarda pediatrik hastaların rahatsızlığını en aza indirmek için rutin Tİİ'de alternatif örnekleme yöntemlerinin, örneğin tükürüğün ve kandamlası (*blodspot*) gibi örnekleme tekniklerinin uygunluğunu araştırılmaktadır (362).

Çocuk ve ergenlerde daha fazla klinik çalışma ve daha fazla farmakokinetik-farmakodinamik çalışma için yüksek bir ihtiyacın yanı sıra, ilaç tedavisine başlayan çocuk ve ergenlerin aktif ve standart gözetim ve takibi önemlidir. Standardize hasta gözlemlerini, değerlendirmelerini ve Tİİ dahil ölçümlerini içeren, nöropsikiyatrik ilaç rejimleri, serum konsantrasyonu, etkinlik ve güvenilirliği üzerine farmakovijilans verilerini bir araya getirmek için bir kayıt sistemi kurulmuştur [bkz. <http://www.tdm-kjp.com>]. Bu yaklaşım, pediatrik hastalarda etkisiz ya da tolere edilemeyen psikotropik ilaç tedavilerinin düzeyini en aza indirme potansiyeline sahiptir (399).

Yaşlı hastalarda, yaşlanma çoğu organların fonksiyonel rezervinin ilerleyici şekilde bozduğu için Tİİ kullanılmalıdır [1212, 731]. İleri yaşta özellikle böbrek atılımı ve karaciğer fonksiyonu önemli ölçüde azalabilir [628, 651]. Faz 1 reaksiyonlarının faz 2 reaksiyonlarından daha fazla bozulma olasılığı vardır. Glomerüler filtrasyon, tübüler reabsorpsiyon ve sekresyon ayrıca ağırlık ve dağılım hacmi [1060] yaşla birlikte değişir. Hepatik klirens, metabolik enzimlerin aktivitesinin azalmasından ziyade, esas olarak azalan hepatik kan akımı ile açıklanan %30'a kadar bir düşüş ortaya çıkabilir. Bazı yazarlara göre [651], CYP izoenzim aktivitesinde yaşa bağlı önemli bir değişiklik olmazken, diğerleri ise CYP2D6 aktivitesinde hafif bir düşüş olabileceğini, ancak bu durum CYP2C ve CYP3A geçerli olmadığını savunmaktadır [1060].

Yaşlı hastalar sıklıkla ilaca aşırı duyarlıdır ve kırılabilirlik önemli bir sorundur. Stabil bir durumda bile iyileşme yeteneğinin azalması nedeniyle stresli durumlardan sonra artan homeostaz kaybı riski vardır [164]. Örneğin, yaşlı kişilerde kolinerjik sistemde bir aşırı duyarlılık görülmektedir [695, 908]. Klozapin, trisiklik antidepresanlar veya paroksetin gibi birçok psikotrop ilaç da antikolinerjik aktivite göstermektedir. Bu ilaçların kullanımı deliryum oluşumu, bilişsel işlevlerin azalması ve diğer ciddi advers ilaç reaksiyonlarına neden olabilir [212]. Nortriptilin için gösterildiği gibi, ilacın antikolinerjik aktivitesi, kan konsantrasyonlarıyla beraber artar ve terapötik nortriptilin konsantrasyonlarında bile ortaya çıkabilir [212]. Advers ilaç reaksiyonları için artan risk, birçok yazarın yaşlı hastalarda potansiyel olarak uygun olmayan ilaç kullanımının tanımlanması için kriterler geliştirmesine neden olmuştur. Bunların arasında Beers kriterleri [32], PRISCUS listesi [304, 537, 1057], STOPP [393] ve diğerleri [874, 875, 1022] sayılabilir. Öte yandan, yaşlı hastalara genellikle antidepresanlar da dahil olmak üzere potansiyel olarak yararlı ilaçlar da yetersiz bir biçimde önerilmektedir [209]. Ek olarak, yukarıda belirtilen kırılabilirlik, komorbidite riskini ve bu nedenle de yaşlılarda farmakoterapiyi zorlaştıran polifarmasi riskini artırır [164, 207]. Son olarak, psikotrop ilaçların endikasyon dışı kullanımı yaşlı hasta popülasyonunda sık görülmektedir [561, 1140]. Yaşlılarda psikotrop ilaçların Tİİ'sinin kullanılabilirliği ile ilgili veriler yetersizdir. Sonuçta, tedavileri optimize etmek için bu popülasyonda Tİİ için öneriler göreceli olarak azdır. "İzlem" sıklıkla önerilir, ancak önerilen takip genellikle Tİİ'yi içermemektedir (872, 1123, 1200).

Gelişimsel bozukluğu olan bireylerde, ikinci nesil antipsikotikler sıklıkla kullanılmaktadır. Pratik kılavuzlar, en azından risperidon veya olanzapin ile tedavi edildiğinde bu hastalar için Tİİ önerilmektedir [270]. Etik ve yasal nedenlerden dolayı, zihinsel engelli hastalar klinik çalışmalara alınmamakla birlikte, bu popülasyonun büyük bir bölümünde ilaç tedavisine ihtiyaç vardır. Bu bireylerde, semptomlar şiddetlendiğinde hastalık veya ilaca bağlı nedenler arasında ayırım yapmak zor olabilir. Tİİ, bu hastaların farmakoterapisi için objektif bir rehber olarak önerilmektedir [270, 272, 494, 1062].

İnflamasyon veya enfeksiyonu gösteren artmış C-reaktif proteini (CRP) düzeyi olan hastalarda, klozapin veya risperidonun kullanıldığı durumlarda, yüksek ilaç konsantrasyonları nedeniyle entoksikasyon riskini en aza indirmek için Tİİ önerilir [501].

Madde kullanım bozukluğu ve bağımlılığı olan hastalar için, etkinliği kanıtlanmış mevcut ilaçlar Tİİ için adaydırlar [163, 396, 477, 496, 689]. İlaç konsantrasyonları bireyler arasında oldukça değişkendir [163]. Opioid agonistleri ile idame tedavilerin aşırı dozlarının ölümcül sonuçları olabilir [686]. Ayrıca, ilaç uyum bozukluğu oranı da yüksektir. Bununla birlikte, bu hastaların uyumsuzluğu diğer hastalardan farklıdır [685, 747, 1358]. Madde kullanım bozukluğu olan hastalar

genellikle idame ilaçlarını kullanmayı kabul ederler. Ancak, dozlarının yetersiz olduğu düşünülüp önerilenden daha yüksek dozda kullanılabilir, bu ilaçlara yasadışı maddeler ekleyebilirler. Diğer bir grup hasta ise idame ilaçlarını tamamen kesebilir. Opioid bağımlılığı olan hastalar için, tıbbi tedavi sadece hastaların ilaç uyumu tam olduğunda etkilidir [1291]. Opioid agonistleri, yani rasemik metadon, R(-)-metadon (levometadon), naloksonlu/naloksonsuz buprenorfin ve morfinin yavaş salınımlı formülasyonları opioid idame tedavisi için oral yoldan kullanılmaktadır. Bazı durumlarda ise, i.v. diasetilmorfin (erooin) uygulanır. Tİİ, metadon veya R(-)-metadon, buprenorfin ve morfinin yavaş salınımlı formülasyonları için şiddetle tavsiye edilir. İlaç özelliklerine ve hasta özelliklerine dayanarak, alkol bağımlılığının akamprosot, naltrekson veya disülfiram gibi ilaçlarla yoksunluk odaklı tedavisi için, naltrekson ile opioid bağımlılığının tedavisinde Tİİ'nin faydalı olup olmadığı değerlendirilmiştir. [163]. Tİİ, bu ilaçların orta derecede etkinliğini artırma ve ilaç metabolize edici enzimlerin gen varyanslarına veya ilaç-ilaç etkileşimlerine bağlı farmakokinetik anormalliklerin saptanmasını sağlama potansiyeline sahiptir [1183]. Madde kullanım bozukluğu olan hastalarda farklı ilaç uyum türü nedeniyle, sadece azalmış değil, aynı zamanda artan ilaç konsantrasyonlarının da oluşabileceğinin farkında olunmalıdır.

Adli psikiyatrik hastalarda, ilaç hem şiddet veya saldırgan davranış riskini hem de psikiyatrik semptomların yükünü azaltmakta önemlidir [41, 493, 824, 825, 1201]. Bu hedeflere ulaşmak için, çoğunlukla antipsikotik ilaçlardan oluşan ilaçlara uyum esastır. Ancak, çoğu adli psikiyatrik hasta farmakoterapiyi onaylamaz [824, 825]. Castberg ve Spigset [184] yüksek güvenilirli bir adli psikiyatri servisinin verilerini analiz etmişlerdir. Adli hastalar kontrol grubuna göre daha yüksek dozlarda ilaçlar kullanırken, doz bağımlı konsantrasyonlar olanzapin için anlamlı olarak daha düşük, ancak ketiyapin için daha yüksek bulunmuştur. Tİİ, özellikle ayaktan tedavilerde bu hasta grubu için tavsiye edilmektedir.

Dopamin D2/D3 reseptör agonistleri tarafından oluşturulan (örneğin, patolojik kumar bağımlılığı) psikotropik ilaçlardan olduğu iddia edilen advers ilaç reaksiyonları ile ilgili açılan davalarda, davacının gerçekten ilacı aldığını kanıtlamak veya kullanmadığını göstermek için ve zarara neden olduğu iddia edilen ilaç konsantrasyonlarına ulaşmış olup olmadığını saptamakta Tİİ etkilidir (1345). Depresyon teşhisi konan ve antidepresan önerilen, sakatlık-emekli maaşlarına ilişkin davacıların %55'inin kanlarında saptanabilir antidepresan düzeyi olmadığı gösterilmiştir [398]. Diğer %11'inin de sifıra yakın veya terapötik referans aralığının alt sınırının çok altında olan antidepresan seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, davaları mahkemeye giden maluliyet aylığı talep edenlerin toplam %66'sı, antidepresan ilaçlarını iddia edildiği gibi aldıklarını kanıtlayamamıştır [398]. Böyle durumlarda hasta bir kişinin, kendi iyileşmesine açıkça katkıda bulunmak



zorunda olması bakımından bu bulguların sonuçları önemlidir. Sadece tedavi başarısızlığı durumunda, hastalık yardımları veya sakatlık ödemeleri hastalar için uygundur. Bu nedenle, yukarıda belirtilen örnekte, davacıların %66'sı, halk sağlığı sigortası sahtekarlığı şüphesini ile birlikte, bu kriterleri sağlayamamıştır.

“Orijinal bir preparattan genel bir forma geçiş veya tam tersi” için, etkinlik kaybı veya tolere edilebilirlik problemleri gibi sorunların gelişip gelişmediğini izlemek ve beklemek yerine Tİİ'nin tercih edilmesi önerilmektedir [206, 242]. Gönüllülerde orjinal ve jenerik ilaçları karşılaştıran bir çalışmada [206], venlafaksin jeneriği, absorpsiyon fazı sırasında orjinalinden %50 daha yüksek seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Sonuç olarak, advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı artmıştır. Bu durum, sitalopramın orijinal ve jenerik formu için ise geçerli bulunmamıştır. Jenerikler birbirinden yaklaşık %45'e kadar farklı olabilmektedir. Herhangi bir jeneriğin bir AUC 0-24 h veya AUC 0-sonsuz ve orijinalin %80 ila 125'inde bir Cmax olmasına izin verilebilmektedir (125 % – 80 % = 45 %). AUC0-sonsuz ve Cmax %80-125 sınırında olsa bile, ilk emilim aşamasında daha büyük bir fark ortaya çıkıyor olabilir.

Tİİ için diğer endikasyonlar, tezgah-üstü ilaçların (*Over the counter* - OTC) ve internette sahte ilaçların kullanıldığı durumlardır (741, 1093, 1302). Sahte ilaçlar saflık ve dozaj standartlarına uygun olmayabilir ve bu nedenle advers ilaç reaksiyonları riskini artırabilir. Farmakovijilans programlarında, ilaç kullanımının güvenliği denetlenir [379, 444, 445, 450, 470, 648, 662, 946]. Advers olayların gözlenmesi durumunda, kandaki ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi açıklama ve bağlantı için şarttır [569].

## 2.7 Kandaki ilaç konsantrasyonunu ölçmek için öneriler

Tİİ'nin kullanılabilirliği klinik duruma ve ilgili ilaca göre değişir. Şüpheli ilaç uyumu veya tamamen uyumsuzlukta veya ilaç zehirlenmelerinde, kandaki ilaç konsantrasyonlarını ölçmek, tüm ilaçlar ve hasta grupları için genel olarak kabul gören bir yöntemdir. Bununla birlikte, birçok ülkede Tİİ'nin klinik rutinde uygulanıp uygulanmayacağı hala tartışma konusudur. Ampirik kanıtlara dayanarak, Tİİ'yi kullanmak için “şiddetle tavsiye edilen” ile “potansiyel olarak yararlı” arasında değişen dört öneri seviyesi tanımlanmıştır:

Kanıtı dayalı değerlendirmemize göre, Tİİ, 154 nöropsikiyatrik ilacın 19'u için “şiddetle tavsiye edilen”, 39'u için “önerilen”, 61'i için” faydalı “ve 35'i için” potansiyel olarak yararlı” olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4). Çoğu trisiklik antidepressan için Tİİ, toksisite riskini azalttığı için şiddetle tavsiye edilir [168, 669, 827, 934, 959, 961, 964, 1304]. Birçok trisiklik antidepressan için bir konsantrasyon-etkinlik ilişkisi (konsantrasyon-etki eğrisi) gösterilmiştir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) için zayıf fakat önemli bir doz

## Tanımlar

### Seviye 1: Şiddetle tavsiye edilen

Kanıt: Bildirilen terapötik referans aralıkları oluşturulmuştur. Kontrollü klinik çalışmalar Tİİ'nin yararlı etkilerini göstermiştir. Azalmış tolerabilite veya zehirlenmeler ile ilgili raporlar mevcuttur.

Öneri: Tİİ, doz titrasyonu ve özel endikasyonlar için şiddetle tavsiye edilir. Örneğin, lityum veya karbamazepin için Tİİ standart bir uygulamadır.

Klinik sonuçlar: Bildirilen terapötik referans aralığında kandaki ilaç konsantrasyonlarında, yüksek yanıt veya remisyon olasılığı beklenebilir. Kandaki subterapötik ilaç konsantrasyonlarında, yanıt oranı, akut tedavi altında plaseboya benzerdir ve kronik tedavi altında nüks riski vardır. Kandaki supratherapötik ilaç konsantrasyonlarında, advers ilaç reaksiyonları veya toksisite riski artar.

### Seviye 2: Tavsiye edilen

Kanıt: Bildirilen terapötik referans aralıkları, terapötik olarak etkili dozlarda ilaç konsantrasyonlarından elde edilmiştir ve klinik etkilerle ilişkilidir; kandaki “supratherapeutic” ilaç konsantrasyonlarında azalmış tolerabilite ve yan etkiler hakkında bildirimler vardır.

Öneri: Tİİ, doz titrasyonu ve özel endikasyonlar için önerilir.

Klinik sonuçlar: Tİİ ilaca yanıt vermeyenlerde yanıt olasılığını artıracaktır. Subterapötik ilaç konsantrasyonlarında, zayıf yanıt riski bulunmaktadır. Supratherapötik ilaç konsantrasyonlarında, intolerans veya entoksikasyon riski artar.

### Seviye 3: Yararlı

Kanıt: Bildirilen terapötik referans aralıkları, onaylanmış dozlardaki ilaç konsantrasyonlarından hesaplanmıştır. İlaç etkileri ile ilgili ilaç konsantrasyonları henüz mevcut değildir veya Tİİ verileri retrospektif analizlerine, olgu raporlarına veya sistematik olmayan klinik tecrübeye dayanmaktadır.

Öneri: Tİİ özel endikasyonlar veya sorun ile karşılaşılan hastalarda yararlıdır.

Klinik sonuçlar: Tİİ, ilaç konsantrasyonlarının doz bağımlı referans aralığına uygun olup olmadığını kontrol etmek için kullanılabilir. İlaça klinik yanıt vermeyen ve düşük klan konsantrasyonu saptanan hastalarda, doz artışı ile klinik iyileşme sağlanabilir.

### Seviye 4: Potansiyel olarak yararlı

Kanıt: Kandaki ilaç konsantrasyonları klinik etkilerle ilişkili değildir. Bir enzimin geri dönüşümsüz blokajı veya doz klinik semptomlarla kolayca izlenebileceği, hipnotik bir ilaç tarafından uyku indüksiyonu gibi örnekler sayılabilir.

Öneri: Tİİ doz titrasyonu için önerilmez, ancak özel endikasyonlarda potansiyel olarak yararlı olabilir.

Klinik sonuçlar: Tİİ, sadece özel endikasyonlarda kullanılmalıdır.

bağımlı klinik iyileşme bildirilirken, yüksek dozlarda tolere edilebilirlik azalmıştır [564]. Tİİ'nin klinik uygulamada rutinde kabul görmesi sınırlı olsa da [8, 974, 1175], yararlılığına dair kanıtlar artmaktadır. Sitalopram için Tİİ'nin tedavinin erken evresinde, yani tıbbi tedavinin başlamasından bir hafta sonra kullanılmasının avantajlı olduğu gösterilmiştir [896]. SSRI'lar için Tİİ'yi kullanmak için bir başka sınırlılık da klinik etkilerle ilgili olarak kandaki ilaç konsantrasyonlarını analiz ederken kullanılan zayıf metodolojidir. Daha önceki çalışmalarda konsantrasyon-yanıt ilişkisi gösterilmeyen paroksetin için [1175], konsantrasyon ve klinik yanıtın yeniden analiz edilmesi ile neredeyse serotonin taşıyıcısının in vivo işgali ile tamamen benzer bir biçimde bir korelasyon saptanmıştır [329]. Eski antidepressanlara kıyasla SSRI toksisitesi düşüktür [79, 277, 526, 1178, 1297]. Tetrasiklik antidepressanlar maprotilin, mianserin, mirtazapin ve ayrıca trazodon ve reboksetin ile monoamin oksidaz inhibitörleri moklobemid ve tranilsipromin için ilaç konsantrasyonu ve terapötik sonuç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

Tİİ, tipik (birinci nesil) antipsikotik ilaçlardan haloperidol, perfenazin ve flufenazin için, ve de atipik (ikinci nesil) antipsikotiklerden amisülprid, klozapin ve olanzapin için şiddetle tavsiye edilmektedir (Tablo 4). Bu ilaçların doz aşımı ekstrapiramidal semptomlara yol açabilir. Klozapin kullananlarda, kandaki klozapin konsantrasyonu ile nöbet insidansı arasında güçlü bir korelasyon vardır. Aşırı dozun Tİİ temelli önlenmesi, tipik bir antipsikotik ile tedavi edilen hastaların çoğunluğu için, hastanın güvenliğinden ziyade yaşam kalitesi ile ilgili olan önemli bir noktadır [237]. Oral yoldan depo formülasyona geçildiğinde veya tam tersi olduğunda da, antipsikotikler için Tİİ yarar sağlamaktadır.

Şizofreni hastalarında ilaç uyumsuzluğunu gidermek için bazı birinci ve ikinci nesil antipsikotiklerin (risperidon, paliperidon, olanzapin, aripiprazol) depo formülasyonlarının kullanılması önerilmektedir. Depo antipsikotiklerin stabil kan seviyelerinin daha üstün bir tolerasyon ve etkinlik ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, etkinlikteki farklılıklar (nüks önleme) veya yan etkilerin kan düzeyleri ile bağlantısı ile kanıtlar yeterli değildir. Daha çok spesifik bileşik farklılıklarına ile doz ve ilaç konsantrasyonlarına bağlı gibi gözükmetedir [640, 641]. Kandaki ilaç konsantrasyonlarının kararlı durum tepede-dip dalgalanmaları (Şekil 2) depo formülasyonlarında oral formlara daha düşük değildir (tmax ve t1/2'ye bağlı olarak) [1078]. Ayrıca, büyük kan seviyesi dalgalanmaları ile artan advers olayları arasında pozitif bir korelasyonunu çoğu çalışmada gösterilememiştir. Mevcut depo antipsikotikleri için, farmakokinetik çalışmalar azdır. Önerilen dozlarda depo ve diğer formülasyonların kan seviyeleri hemen hemen benzerdir (28,1113).

Duygudurum dengeleyici ve/veya antimanik ilaçlar lityum, valproik asit ve karbamazepin ile ilgili olarak, terapötik

referans aralıkları ve toksik seviyeler iyi tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu ilaçlar için Tİİ şiddetle tavsiye edilir (Şekil 4). Lityum için de Tİİ standart bir uygulamadır [230, 281, 317, 463, 707, 1076, 12 83, 1307]. Lityumun uzun süreli kullanımında, 0.5– 0.8 nmol/L kan konsantrasyonları önerilmektedir. Lityum ile akut tedavi için ise, kan konsantrasyonlarını 1.2 mmol/L'ye kadar arttırılabilir.

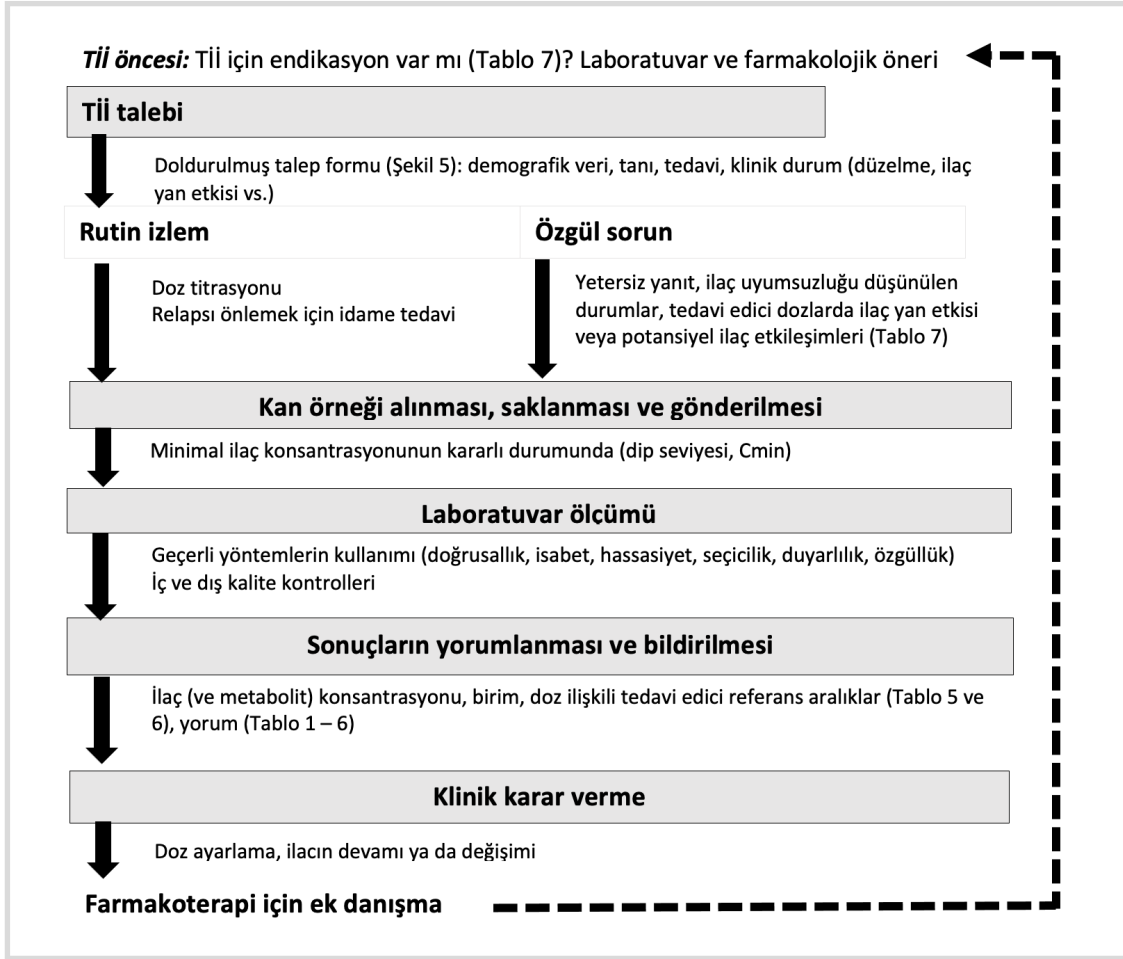
Demans ilaçları olarak etkin olduğu gösterilmiş bileşikler donepezil, rivastigmin, galantamin ve memantindir. Tİİ, demans tedavisinde nadiren kullanılır [468], ancak yararlı olabileceğine dair kanıtlar vardır. Daha düşük donepezil konsantrasyonları gösteren hastalara kıyasla, kan konsantrasyonu 50 ng/ml'nin üzerinde olduğunda hastalarda, etkinliğin önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (499, 1013).

Anksiyolitik ve hipnotik ilaçların çoğu farmakolojik olarak benzodiazepin sınıfına aittir. Alprazolam panik atakların kontrolünde yararlı olabilir [1310]. Anksiyolitik ve hipnotik etkilerin çoğu başlangıçta hızlıdır. Bu nedenle doza tercihen Tİİ'den ziyade, klinik gözlem ile karar verilir. Bununla birlikte, ölçümler kronik kullanımda bilgilendirici olabilir. Normal dozlarda terapötik etkilerin olmaması durumlarda Tİİ ile gözlenen yanıtızlığının toleransa yol açan ilaç kötüye kullanımı veya farmakokinetik anormalliklere mi bağlı olduğu ayırt edilebilir. Kronik kullanıcılarda ortaya çıkan adaptif değişiklikler nedeniyle, benzodiazepinlerin kan konsantrasyonları araç kullanma performansı ile iyi bir korelasyon göstermemektedir (1254).

Tİİ, opioid agonistleri rasemik metadon, R(-)-metadon (levometadon), buprenorfin ve morfin için özellikle güvenlik nedenleriyle önerilir [163]. Benzodiazepinlere benzer şekilde, optimal ilaç konsantrasyonlarının farklı tolerans düzeyi nedeniyle hastadan hastaya belirgin bir şekilde değişebileceği akılda bulundurulmalıdır. Öte yandan, opioid bağımlılığı olan hastalar, toksik ilaç konsantrasyonları nedeniyle ölümcül sonuçlara yol açabilecek tolere edebileceklerinden daha yüksek dozlar kullanabilirler [396, 477, 496, 689]. Alkol kullanım bozukluklarını tedavi etmek için alkol aversif disülfiram, akamprosot veya naltrekson gibi "anti-craving" ilaçlar için, yoksunluğun sürdürülmesi için opioid bağımlılığında kullanılan naltrekson için Tİİ önerilir [163]. Uyum problemlerini, ilaca toleransı veya farmakokinetik anormallikleri açıklığa kavuşturmak için, madde kullanım bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçların Tİİ'sinde beklenen ilaç konsantrasyonları (Tablo 5) dikkate alınmalıdır.

Antikonvülsan ilaçlarda, göreceli olarak toksik olan eski ilaçların (912) yanı sıra, daha yeni ilaçlar için de Tİİ prensipleri oluşturulmuştur (562, 681).

Antiparkinson ilaçları için şu ana kadar Tİİ ile ilgili bir düzenleme yapılmamıştır. Dopamin agonistleri için referans aralıklarıyla ilgili veriler azdır. L-dopa için, kandaki ilaç konsantrasyonları ile kısa süreli klinik yanıt arasında orta derecede bir



**Şekil 4.** Nöropsikofarmakoterapiyi yönlendirmek için bir TII süreci. Rutin TII öncelikle terapötik indeksi dar ve iyi tanımlanmış referans aralığı olan ilaçlarda kullanılır. Diğer yandan TII tedaviyle ilgili özel sorunları ele alırken nöroloji ve psikiyatri ilaçları için faydalıdır.

korelasyon olduğu düşünülmektedir [867]. Bununla birlikte, antiparkinson ilaçları konsantrasyona bağlı sedatif özellikler nedeniyle, farmakokinetik özellikleri mevcut kılavuzlara dahil edilmiştir (Tablo 1-6). TII ile bu ilaçların aşırı doz kullanımı da engellenebilir.

### 3. TII'nin Nöroloji ve Psikiyatride Pratik Yönleri

#### 3.1. Kanda ilaç konsantrasyonlarının ölçümü için TII talebi

Etkili bir TII hizmeti için makul sürede sonuç veren uygun analitik yöntemlerin var olması gereklidir; kan numunesinin laboratuvara tesliminden sonraki 48 saat içinde farmakokinetiği ve tedaviyi bilen birinin önerilerini de içeren sonuçların verilmesi gibi [314]. Şekil 4'te gösterildiği üzere TII süreci bir taleple başlar ve sağlık profesyonelinin, hastanın tedavi rejimini nasıl düzenleyeceğine dair nihai kararlar sonlanır.

Yukarıda da belirtildiği gibi, TII yalnızca sonucun belirli bir soruya yanıt sağlayacağına dair kanıt olduğunda talep

edilmelidir. Tipik endikasyonlar Tablo 7'de sıralanmıştır. Tek bir ölçüm genelde sorunu çözmek için yeterli değildir. Örneğin, düşük kan düzeyinin ilaç uyumsuzluğundan mı, düşük biyoyararlanımdan mı, yoksa anormal hızlı itrahtan mı kaynaklandığını anlamak için uygun zaman aralıklarında bir dizi ölçüm gerekebilir.

TII talepleri, etkili ilaç düzeyi ölçümleri ve sonuçların uygun yorumlanabilmesi için bir talep formu (Şekil 5) doldurularak yapılmalıdır [923, 1159]. Bu form, hastanın adını veya kodunu, demografik verilerini, tanısını, tedavisini, talebin nedenini, ilacın ticari ve jenerik adını, dozunu, gale-nik formülasyonunu, dozun son değiştiği zamanı, ilaç alım zamanını ve kanın alındığı zamanı içermelidir. Sonuçların yorumlanması için hastanın klinik durumu hakkında bilgi verilmelidir. Bu açıdan, hastalık şiddetini ölçmek için (KGI – Ş) ve tedaviyle düzeltme veya kötüleşmeyi belgelemek için (KGI – D) [467] gibi belirti derecelendirme ölçeklerinin kullanılmasını kuvvetle öneriyoruz (Şekil 5). İlaç yan etkilerinin varlığını ve varsa şiddetini değerlendirmek için UKU ölçeği özet formu faydalıdır [717]. Diğer yandan anket geri

<b>LABORATUVAR</b> Adres Telefon Fax		<b>TALEP EDEN HASTANE/DOKTOR</b> Adres Uyarı gerekmesi halinde telefon Fax		
<b>HASTA DETAYLARI</b>	İsim veya kod	<input type="checkbox"/> Yatan	<input type="checkbox"/> Ayakta	Kan alma tarihi ve zamanı
Doğum tarihi	Cinsiyet	Tanı/Belirti(ler)		
<input type="checkbox"/> HIV-hastası	Ağırlık (kg)	Tütün kullanımı <input type="checkbox"/> Yok <input type="checkbox"/> Orta (<10 sigara/gün) <input type="checkbox"/> Ağır (=>10 sigara/gün) Genotip/fenotip göz önünde bulundurulması için (Ör: CYP2D6, 2C19, 1A2)		
<b>TALEP NEDENİ</b> (Birden çok seçenek işaretleyebilirsiniz.)		<input type="checkbox"/> Doz uyarlama	<input type="checkbox"/> İlaç-ilaç etkileşimi	
<input type="checkbox"/> İlaç uyumu kontrolü		<input type="checkbox"/> Yetersiz yanıt	<input type="checkbox"/> İdame tedavideyken kontrol	
		<input type="checkbox"/> İlaç yan etkisi (belirtiniz) .....	<input type="checkbox"/> Diğer neden (belirtiniz) .....	
<b>HASTALIK ŞİDDETİ</b> (KGI-S) Sizce kişi ne kadar hasta?	<b>DÜZELME</b> (KGI-D) Hastanın ilk değerlendirildiği durumunu düşünürseniz, sizce bu hasta ne kadar değişti?	<b>İLAÇ YAN ETKİSİ (UKU)</b> <input type="checkbox"/> Hiç yok (0) <input type="checkbox"/> Az (1) <input type="checkbox"/> Orta (2) <input type="checkbox"/> Şiddetli (3)		
<input type="checkbox"/> Hasta değil (1) <input type="checkbox"/> Hastalık sınırında (2) <input type="checkbox"/> Hafif düzeyde hasta (3) <input type="checkbox"/> Orta düzeyde hasta (4) <input type="checkbox"/> Belirgin düzeyde hasta (5) <input type="checkbox"/> Ağır hasta (6) <input type="checkbox"/> Çok ağır hasta (7)	<input type="checkbox"/> Çok düzeldi (1) <input type="checkbox"/> Oldukça düzeldi (2) <input type="checkbox"/> Biraz düzeldi (3) <input type="checkbox"/> Hiç değişiklik yok (4) <input type="checkbox"/> Biraz kötüleşti (5) <input type="checkbox"/> Oldukça kötüleşti (6) <input type="checkbox"/> Çok kötüleşti (7)	<input type="checkbox"/> Konsantrasyon güçlükleri <input type="checkbox"/> Kuvvetsizlik/Halsizlik/Kolay yorulma <input type="checkbox"/> Uyku hali/Sedasyon <input type="checkbox"/> Gerginlik/iç huzursuzluğu <input type="checkbox"/> Uyku bozuklukları <input type="checkbox"/> Duygusal kayıtsızlık <input type="checkbox"/> Distoni <input type="checkbox"/> Rijidite <input type="checkbox"/> Akinezi <input type="checkbox"/> Hipokinezi <input type="checkbox"/> Tremor <input type="checkbox"/> Akatizi <input type="checkbox"/> Epileptik nöbetler <input type="checkbox"/> Paresteziler <input type="checkbox"/> Baş ağrısı <input type="checkbox"/> Akomodasyon bozuklukları		
		<input type="checkbox"/> Artmış salivasyon <input type="checkbox"/> Azalmış salivasyon (Ağızda kuruluk) <input type="checkbox"/> Bulantı/Kusma <input type="checkbox"/> İshal <input type="checkbox"/> Kabızlık <input type="checkbox"/> İşeme sorunları <input type="checkbox"/> Poliüri/Polidipsi <input type="checkbox"/> Terlemede artış <input type="checkbox"/> Galaktore <input type="checkbox"/> Kilo artışı <input type="checkbox"/> Cinsel işlev bozukluğu <input type="checkbox"/> Diğer (belirtiniz) <input type="checkbox"/> Nedensel ilişki: <input type="checkbox"/> Muhtemel değil <input type="checkbox"/> Mümkün <input type="checkbox"/> Muhtemel		
<b>Tahlil edilecek ilaç(lar)</b>	<b>Formülasyon</b>	<b>Günlük doz / dozlam düzeni</b>	<b>Başlangıç tarihi</b>	<b>Son dozun zamanı</b>
<b>Diğer ilaçlar</b> (bitkisel ilaçlar, reçetesiz satılan ilaçlar vs. dahil)				
Tİİ talebi: Kan kararlı durum şartlarında alınmalıdır, tercihen sabah dozunun almadan ÖNCE. Doldurulmuş formu en az 1 ml serum veya plazma ile birlikte teslim ediniz.			Örnek alım tarihi:  İmza:	

Şekil 5. Nöropsikiyatrik ilaçların terapötik ilaç izlemi için önerilen örnek talep formu

bildirimleri, klinisyenlerin forma bu kadar çok bilgi yazmak istemediklerini göstermektedir. Ayrıca yazılan bilgiler sıklıkla tam doğru da değildir. Ancak hekimlerin doldurdıkları talep formu, hekimin farmakoterapiyi gözden geçirmesi için bir kayıt ve Tİİ'yi öğrenmek için uygun bir eğitim aracıdır. Alternatif olarak ilgisi yüksek hekimlere telefonla geri bildirim sunulabilir. Laboratuvarın web sitesi adresini eklemek talep formları ve diğer belgelerin danışan tarafından indirilmesini kolaylaştıracaktır.

Laboratuvardan sonuçların yorumlanması talep edildiğinde, talep formlarının uygun şekilde doldurulması gerekmektedir.

Tİİ'yi bilgisayar aracılığı ile talep etmenin avantajları vardır. Maliyeti daha düşüktür ve istemde bulunan hekimlere gerekli bilgileri vermesi için kolay bir yöntem sağlar.

### 3.2 Örnek toplama

#### 3.2.1 Kan örneği toplama

Tİİ genelde plazma ve serum örnekleri ile gerçekleştirilir. Plazma ve serumdan hangisinin tercih edileceğine dair bir fikir birliği yoktur. Ne plazma ne de serum örneklerinde, ilaçların konsantrasyon farklarını tartışmasız olarak söyleyen

kesin deneysel veri yoktur. Yapılmış az sayıda karşılaştırma ise serum ve plazmadan elde edilen ölçüm değerlerinin birbirinin yerine kullanılabileceğini göstermektedir [513]. Çoğu laboratuvar için örnek tüpleri EDTA, sitrat, heparin ya da diğer katkı maddelerini içermemelidir. 1 (bir) mililitre plazma veya serum, ölçüm için yeterlidir. Bu kılavuzda belirtilen nöropsikiyatrik ilaç konsantrasyonları literatürle uyumlu biçimde toplam ilaç fraksiyonlarını ifade etmektedir. Kanda serbest (bağlanmamış) ilaç konsantrasyonlarının analizinin avantajlı olduğuna dair deneysel bir kanıt yoktur. Ayrıca serbest fraksiyonların analizi, analitik tekniklerde güçlük teşkil etmektedir [87]. İmipraminin mikrovasküler yapıdan tek geçişinde bile beyin tarafından hızlıca ve neredeyse tamamen temizlendiği gösterilmiştir [994]. Ekstraksiyon albümin, lipoproteinler veya eritrositlerin varlığından önemli ölçüde etkilenmemektedir. Nortriptilin için, serbest ilaç düzeyleri ile klinik yanıt arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır [929]. Bu nedenle en azından psikiyatrik ilaçlar için klinik yanıt toplam ilaç fraksiyonuna bağlı gibi görünmektedir. Tükürük hariç, idrar, beyin omurilik sıvısı, göz yaşı, kollar ve anne sütü gibi diğer materyaller de nöropsikiyatrik ilaçlarda Tİİ için kullanılmıştır ancak bu materyallerden elde edilen terapötik konsantrasyonlar için geçerliği gösterilmiş veriler mevcut değildir.

Kurutulmuş kan damlalarının kullanımı, örnek toplamak için halen yaygın kullanılan periferik venden kan alınmasına alternatif bir yöntem olabilir. Kuru kan damlası toplamanın minimal invaziv olması, az miktarda kan gerektirmesi, kolay taşıma ve saklama olanakları ve analiz edilecek materyalin stabilitesi bu örnekleme yönteminin avantajlarıdır. Sıvı kromatografisi – tandem mass spektrometri (liquid chromatography – tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) veya yüksek performanslı likid kromatografi – tandem mass spektrometri (ultra-high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS) gibi modern analitik tekniklerin yüksek duyarlılığı, kurutulmuş kan örneklerinin Tİİ için kullanılmasına olanak sağlamaktadır [810, 913, 916, 1303]. Dolayısıyla birçok hususun dikkate alınması gerekmektedir: kurutulmuş kan örneği konsantrasyonları; plazma/serum konsantrasyonları, hematokritin etkisi, alınan kan hacminin etkisi ve filtre kağıdının türü göz önünde bulundurulacak düzeltilmelidir. Online desorpsiyon, kağıt sprey analizi ve kurutulmuş kan örneklerinin tam otomatik ekstraksiyonu gibi hacim belirleyen kurutulmuş kan örnekleme teknikleri ve otomatik teknikler zaten mevcuttur. Bununla birlikte, bu örnekleme yönteminin rutin klinik Tİİ laboratuvarında tam kan örnekleme yöntemine, uygun ve maliyet açısından etkin bir alternatif olduğunun gösterilmesi için klinik geçerlik çalışmalarına ihtiyaç vardır [1303].

Kan alma zamanlaması ile ilgili olarak göz önünde bulundurulması gereken bir husus, Tİİ kılavuzluğunda yapılan nöropsikofarmakoterapinin çoğunlukla kararlı durum minimum

ilaç konsantrasyonlarına ( $C_{min}$ ) dayandığı bilgisidir. Kararlı duruma en az 4-6 eliminasyon yarı ömründen (bkz. Tablo 4) ve en uzun dozlam aralığının sonundaki  $C_{min}$ 'den sonra ulaşılır. Uygulanabilirlik açısından, ( $C_{min}$ ) tayini için alınan kan örneklerinin çoğu, günün ilk dozundan önce sabah alınır, bu da çoğunlukla minimal ilaç konsantrasyonlarının ( $t_{min}$ ) zamanıdır. Bununla birlikte, sık karşılaşılan bir sorun, doz aralığı boyunca farklı zamanlarda kan örneklerinin alınmasıdır. Bu durum gerçek dip seviyelerinden daha düşük ya da daha yüksek değerler saptanabileceğinden yanlış yorumlara yol açar. Antibiyotikler için, tespit edilen uygunsuz ilaç düzeylerinin %55'ine kadarının hatalı numune alma zamanlaması dolayısıyla olduğu bildirilmiştir [1205].

Parkinson ilaçları ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılan metilfenidat gibi ilaçlar için kan örneği, maksimum ilaç konsantrasyonu ( $C_{max}$ ) zamanında alınmalıdır, bu kavram  $t_{max}$  ile ifade edilir. Bu ilaçların çoğunun eliminasyon yarı ömrü kısadır ve klinik etkiler  $C_{max}$  ile ilişki gösterir.

### **Depo ve uzatılmış salımlı formülasyon tedavilerinde kan örneği alınması**

Antipsikotik bir ilacın depo formülasyonu ile tedavi edilen hastalarda, kan bir sonraki enjeksiyondan hemen önce alınmalıdır. Kandaki ilaç konsantrasyonu depodan salınım ve eliminasyona bağlıdır. Eğer beklenmedik ilaç yan etkileri gözlenirse Tİİ herhangi bir zamanda yapılabilir. Dip seviyeleri ölçmek gerekli değildir, ancak dozlam düzeni yorum için bildirilmelidir.

Haloperidol dekanat veya risperidon ve aripiprazol gibi antipsikotik ilaçların uzun etkili formülasyonları, kas içi uygulamadan sonra yavaş bir emilim ile karakterizedir. Birinci kuşak depo antipsikotiklerin kandaki maksimum konsantrasyonlarına enjeksiyondan 1-14 gün sonra ulaşılır ve görünen eliminasyon yarılanma ömrü 2-3 haftadır [1179]. Paliperidon palmitat da benzer özellikler gösterir ancak eliminasyon yarılanma ömrü 25 ila 49 gün arasındadır [1113]. Risperidon mikroküreler için, pik konsantrasyonlara kadar geçen ortalama süre 4 haftadır ve eliminasyon yarılanma ömrü 4-6 gündür [1179]. Uzun etkili olanzapin pamoat [714] olanzapini enjeksiyon bölgesinden kas dokusuna yavaşça salar. Bununla birlikte, kan veya plazma ile temas ettiğinde hızla çözünür. Bu durum kanda yüksek konsantrasyonlarla sonuçlanır ve enjeksiyon sonrası sendrom olarak adlandırılan belirgin sedasyon ve deliryuma yol açabilir [714, 1179]. Çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle aripiprazol deponun (ayda bir kez uygulanan) emilimi yavaştır ve uzun sürer. İlacın ortalama emilim yarı ömrü 4 haftadır. Kanda maksimum ilaç konsantrasyonlarına enjeksiyondan 5-7 gün sonra ulaşılır; aylık 400 veya 300 mg aripiprazol sonrası ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü, sırasıyla 47 ve 30 gündür [365, 751].

Venlafaksin, metilfenidat, paliperidon [110] veya ketiapin [356] gibi uzatılmış salınımlı formülasyonları olan oral ilaçları doğru yorumlamak için ilaç alım zamanına özel dikkat gösterilmelidir (bakınız Tablo 4). Bu formülasyonlarda ilaç kandaki maksimum konsantrasyonuna geç ulaşır ancak ilaçların terminal eliminasyon yarı ömrü değişmez.

### 3.2.2 Tİİ için ağız sıvıları

Ağız sıvıları invaziv olmadan örnek toplama avantajı sunar [30, 39, 613]. Birkaç antiepileptik ilaçta tedavi optimizasyonu için [911], doğrulama amacı ile [683] ve nitel yorumlama [914] için, kullanılmıştır. Uzun süredir ağız içi sıvıdaki ilaç konsantrasyonlarının, bir çok psikofarmakolojik ilaç için total konsantrasyonun ancak %10'una kadar kısmına tekabül eden serbest fraksiyonu (proteine bağlı olmayan kısım) yansıttığı varsayılmaktaydı. Bu nedenle geçmişte plazma veya serum yerine tükürük kullanıldığında sıvıdan ilaç tespiti yapabilmek büyük bir problem teşkil ediyordu. Günümüzde tükürüğü yeterli hassasiyet ve doğrulukla analiz etmek için yöntemler geliştirilmiştir [913, 914]. Bu tekniklerle kandaki konsantrasyonların tükürüğe oranının çok farklı olduğu ve tükürüğün ilacın kandaki serbest fraksiyonunu gösterdiği varsayımının tam olarak doğru olmadığı anlaşılmıştır. Kan ve ağız sıvılarındaki ilaç konsantrasyonlarının karşılaştırılması, ağız içi sıvının Tİİ için materyal olarak kan yerine geçmeyeceğini ortaya koymuştur [914]. Plazma ve tükürükte monohidroksisokskarbazepin (MHD, okskarbazepinin ana metaboliti) konsantrasyonu arasında belirgin bir pozitif korelasyon vardı [706]. Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbital için korelasyon zayıftı ancak yine de anlamlıydı [316]. Valproik asit için korelasyon anlamlı değildi [315]. Metadon takibi için tükürüğün kanın yerini alamayacağı bildirilmiştir [1084].

Amitriptilin ve nortriptilin için tükürük ve plazmadaki konsantrasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [87]. Birçok nöropsikiyatrik ilaç pKa değeri >9 olan bazlardır. İlaçların kan ve tükürük arasındaki dağılımı pH'a bağlıdır. Sekresyon uyarıldığında tükürük pH'ı artar. Metilfenidat için, ağız içi sıvısı ve serumdaki ilaç konsantrasyonu oranı ile ağız içi sıvısı pH değeri arasında ters bir ilişki bulunmuştur [1133]. Örneklemin standardize ve optimize edilmesi [682] gerekmektedir. Nihayetinde, tükürükten ilaç konsantrasyonu ölçmek için daha fazla veri gerektiği görülmektedir.

### 3.3 Kan örneklerinin saklanması ve sevkiyatı

Birkaç istisna dışında, serum veya plazma numuneleri karanlıkta, 4°C'de en azından 24 saat boyunca saklanabilir ve çoğu ilaç örneği dondurulmadan gönderilebilir [506]. İstisnalar, bupropion veya metilfenidat gibi ışığa ve/veya oksijene duyarlı ilaçlardır. Tayin için, alınan kan örneği dondurulmalı veya santrifüjlemeden sonra hemen ekstraksiyon ile stabilize edilmelidir (bakınız Tablo 4). Olanzapin tayini için, serum veya plazma numuneleri eğer 72 saat içinde analiz edilmeyecekse

dondurularak saklanmalıdır (-20°C) [506]. Numunelerin dondurulmuş şekilde saklanması ve gönderilmesi gerektiğinde, dondurulmadan önce serum veya plazmanın hazırlanması gerekir, çünkü donmuş kandan serum veya plazma hazırlamak mümkün değildir. Laboratuvar, web sitesinde veya talep formunda, numunenin nasıl toplanacağı (plazma hacmi, numunelerin etiketlenmesi), nasıl saklanacağı ve postalanacağı ile ilgili talimatı vermelidir.

### 3.4 Laboratuvar ölçümleri

Başarılı bir Tİİ uygulaması için analitlerin (ilaçlar ve onların metabolitleri) nicel değerlendirmesinin özgül ve duyarlı yöntemlerle yapılması gereklidir. Yöntemlerin geçerliği gösterilmiş olmalıdır [185, 715]. Bir yöntemin geçerli olması, belirli bir biyolojik materyaldeki analitin nicel ölçümü için kullanılan belirli bir yöntemin, amaçlanan kullanımı için güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunu gösteren tüm prosedürleri kapsar. Bunun için temel parametreler (1) doğruluk (accuracy), (2) kesinlik (precision), (3) özgüllük (selectivity), (4) duyarlılık (sensitivity), (5) tekrar edilebilirlik (reproducibility) ve (6) stabiliteden (stability) oluşmaktadır. Geçerliğin gösterilmesi, yöntemin performans karakteristiklerinin amaçlanan analitik prosedür için uygun ve güvenilir olduğunun belgelenmesini içerir. Analitik verinin kabul edilebilirliği, doğrudan yöntemin geçerliğinin sınanması için kullanılan ölçütlere karşılık gelir [185, 370 ve bkz: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/08/WC500109686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf)].

Nöropsikiyatrik bileşikler için, kromatografik teknikler (tercihen yüksek performanslı sıvı kromatografisi, HPLC) tercih edilir, teknikler uygun gözlenebilir yöntemleri ile kombinasyon halinde kullanılır [318]. Bu teknikler yeteri kadar kesin ölçüm yapabilen, hatasız ve tutarlı (robust) yöntemlerdir ve nöroloji ve psikiyatrideki neredeyse her ilacın analizine uyarlanabilirler. Yöntemin bir dezavantajı, kromatografik ayırmadan önce numunelerin hazırlanmasının gerekmesi ve dolayısıyla numune miktarının azalmasıdır. Çalışılacak miktar, otomatize numune hazırlama yöntemleri ile arttırılabilir. Bazı laboratuvarlar kolon değiştirme ile HPLC kullanmaktadır, böylece plazma ya da serumun direkt kolonlara enjeksiyonu mümkün olmaktadır. Bu prosedürler bir dizi antidepresan [446, 486, 487, 490, 491, 1274, 1288] ve antipsikotik [638,639,1026–1028,1287,1289] için mevcuttur. Başka bir yüksek verimli kromatografik yöntem, kütle spektroskopisi ile birleştirilmiş sıvı kromatografisidir (LC-MS), özellikle de tandem MS (LC-MS / MS) [1032]. LC-MS/MS en hassas ve özgül yöntemdir. Ek olarak bu teknik, protein presipite ve dilüe etme gibi minimal örnek hazırlığı ile uygulanabilir. Birçok bileşik aynı anda analiz edilebilir. Kirchherr ve Kühn-Valten [635] tarafından 50'den fazla psikoaktif ilaç için onaylanmış LC-MS/MS yöntemi çok iyi bir örnektir. LC-MS / MS yöntemlerinin başlıca dezavantajları ekipman maliyetinin



yüksek olması ve iyi eğitimli personele ihtiyaç duyulmasıdır. Ayrıca ölçüm, matris etkisi ve iyon supresyonu nedeniyle olumsuz etkilenebilir. Bu etkiler matris ve ilgili analitin iyi kromatografik ayrılması ve iç kalibrasyonda stabil izotop işaretli standartların –tercihen döteryumlu analogların- kullanılmasıyla minimize edilebilir [1047]. Bu nedenle son yıllarda LC-MS/MS yöntemlerinin kullanımı giderek artmaktadır [37,914,915,917]. Bu yöntemlerin büyük bir avantajı esnek olmalarıdır. Yöntemin dezavantajı olan yüksek maliyet de kademeli olarak makul meblağlara düşürülmüştür. LC-MS/MS günümüzde birçok uzmanlaşmış laboratuvarında nöropsikiyatrik ilaçların Tİİ'si için tercih edilen analitik yöntemdir. Bununla birlikte, UV- veya floresans deteksiyonlu HPLC, maliyet etkinliği ve tutarlılığı nedeniyle düşük ila orta düzeyde numune akışı olan birçok laboratuvarında hala tercih edilen bir yöntemdir.

Zehirlenme şüphesi durumlarında Tİİ 1-2 saat içinde ilaç analizi yapabilmelidir [364]. Bu amaca yönelik otomatize yöntemlerin kullanılması daha avantajlıdır. Kütle spektrometrisinin seçiciliğinin yüksek olması nedeniyle bu özel durumda LC-MS/MS kullanımı daha uygundur.

Kiral bileşiklerin enantiomerlerinin tahlili, ya ilaçların ölçüm öncesinde stereoselektif türevlendirilmesini ya da kiral kromatografik sütunlarla ayrılmasını gerektirir. Gözleme için tercih edilen yöntem tandem mass spektrometridir. Örnek olarak metadon enantiomerlerinin Tİİ'sinde, sıklıkla birlikte alınan madde ya da kötüye kullanılan ek ilaçlar dolayısıyla, floresans veya ultraviyole ışık absorpsiyonu gibi klasik gözleme yöntemleri ile elde edilen sonuçlar yanlış olabilir. Bu sorunlar tercihen tandem mass spektrometrisi olmak üzere bir kütle (mass) detektörü kullanılarak aşılabilir.

Terapötik referans aralığında gün içi ve günler arası keskinlik %15'i (varyasyon katsayısı) geçmemelidir ve doğruluk nominal değerden %15'ten fazla sapmamalıdır [185, 370].

İlaç tahlillerinin kalitesini ve güvenilirliğini sağlamak için iç ve dış kalite kontrol prosedürleri zorunludur. Numunelerin uygun iç standartları olmalı ve her bir numune serisi kendi iç kontrol örneklerini içermelidir. Standartlar ticari olarak mevcut değilse, testleri yapan personel dışındaki personel tarafından, referans malzemenin ayrı olarak tartılmasıyla hazırlanmalıdır. Günümüzde piyasadan giderek daha çok sayıda psikoaktif ilaç için kalite kontrol örnekleri temin edilmektedir. Tahlil sonuçlarının raporlanabilmesi için, kalite kontrol örneklerinin sonuçları referans aralıkları dahilinde olmalıdır. Kalite kontrol örnekleri referans aralığın dışındaysa, aykırı değerlerin altında yatan nedenin açıklığa kavuşturulması ve belgelenmesi gerekir.

Laboratuvarlar -her yerde yasal bir gereklilik değilse de- harici bir kalite değerlendirme programına katılmalıdır. Nöropsikiyatrik ilaçlar için ilk dış kalite programı 1972'de Cardiff Bioanalytical Services Ltd tarafından başlatılmıştır

[1306]. Hizmet, günümüzde LGC ([www.lgcstandards.com](http://www.lgcstandards.com)) veya Instand e. V. ([www.instand-ev.de](http://www.instand-ev.de)) gibi diğer dış kalite kontrol şemaları sağlayıcıları tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca, referans materyallerine Toksikolojik ve Adli Kimya Topluluğu'nun (Society of Toxicological and Forensic Chemistry) Klinik Toksikoloji Görev Grubu'ndan da ulaşılabılır ([www.gtfc.org](http://www.gtfc.org)).

### 3.5 Dip kararlı durum konsantrasyonlarının hesaplanması

Tİİ ile ölçülen ilaç konsantrasyonları ve beklenen kararlı durum Cmin konsantrasyonları karşılaştırıldığında, kan alındığı zamanda, ilacın minimal ilaç konsantrasyonunda (tmin) olduğu varsayılmaktadır. Kararlı durum Cmin'i ölçmek için ilacın başlanmasından ya da doz değişikliğinden en az 4 eliminasyon yarı ömründen sonra ve terminal β-eliminasyon aşamasında kan alınmalıdır. Çoğu psikiyatrik ve nörolojik ilaç için eliminasyon yarı ömrü 12 ila 36 saat arasında değişmektedir (Tablo 4). Kayda değer istisnalar 6 saat civarında eliminasyon yarı ömrü olan ketiapin, venlafaksin ve trazodondur. Fluoksetin, donepezil ve aripiprazolün daha uzun eliminasyon yarı ömürleri vardır. Klinik pratikte çoğu nörolojik ve psikiyatrik ilaç için uygun örnek alma zamanı stabil günlük ilaç kullanımından bir hafta sonra ve genelde son dozdan 12-16 saat sonrasında (ilaç günde bir kez sabah alınıyorsa 24 saat sonra) denk gelecek şekilde o günün sabah dozundan hemen öncedir. Lojistik nedenlerden dolayı kan sadece sabah geç saatlerde alınabiliyorsa, hasta kendisinden kan alınmadan önce sabah ilacını almamalıdır. Poliklinikte, beklenen dip (çukur) ilaç düzeyini hesaplayabilmek için son dozun alınma zamanının tam olarak belirtilmesi önemlidir. Hesaplama şu denklem (5) ile yapılabilir:

$$C_{min}=C_t \times e^{-k_e \cdot (t_{min}-t)}$$

Burada Ct, t zamanında ölçülen ilaç konsantrasyonudur, tmin minimum ilaç konsantrasyonunun (Cmin) olduğu zaman ve ke de eliminasyon hız sabitidir ( $k_e=\ln 2/t_{1/2}$ ).

Örnek: Amisülpiridin ortalama eliminasyon yarı ömrü 16 saattir (bkz. Tablo 5,  $k_e=0,0433 \text{ h}^{-1}$ ) ve günde tek doz (08.00'de) uygulanmaktadır. Hasta kendisine bu yönde bilgi verildiği için kanın alındığı gün kan alınmadan önce ilacını içmemiştir. Organizasyonel nedenlerden dolayı kan sabah 11.00'de alınmıştır. Ölçülen ilaç konsantrasyonu (Ct) 351 ng/ml, 24 saatteki (=tmin) Cmin şöyle olmalıdır:

$$351 \cdot e^{-0,0433(24-27)}=0,71 \text{ mmol/l}$$

denklem (5) ayrıca kan tmin'e ulaşmadan emilim sonrası fazda alındığında da Cmin'in tahmininde kullanılabilir.

Örneğin, eliminasyon yarı ömrü 24 saat olan lityum (bkz Tablo 5) akşam saat 20.00'de günde tek doz olarak uygulanmaktadır

ve kan sabah saat 08.00'de alınmıştır ( $t=12$  saat). Ölçülen ilaç konsantrasyonu ( $C_t$ ) 1 mmol/l'dir. Bu durumda 24. saatte ( $=t_{min}$ )  $C_{min}$  şöyle olmalıdır:

$$1 \cdot e^{-ke(24-12)} = 0,71 \text{ mmol/l}$$

### 3.6 Sonuç ve önerilerin yorumlanması ve iletilmesi

Nöropsikiyatrik ilacın konsantrasyonunun yanı sıra terapötik etkiye katkıda bulunan aktif metabolitlerinin konsantrasyonu da kütle veya molar birimlerle olacak şekilde referans aralıkları (Tablo 4) ile birlikte bildirilmelidir. Konsantrasyonu dozla ilişkilendirmek için molar birimler yerine kütle birimlerinin kullanılmasını önermekteyiz. Laboratuvarlar sonuçları farklı şekillerde sunarlar. Klinisyen, analiz sonuçlarının hangi birimlerle ifade edildiğine (yani ng /ml, µg /L, µmol/L veya nmol/L) dikkat etmelidir. Bu, özellikle farklı laboratuvarlardan veya literatürden elde edilen değerlerin karşılaştırılması için önemlidir. Molar birimler ve kütle birimlerini birbirine nasıl dönüştürüleceği ile ilgili bilgi Tablo 4'te verilmiştir.

İlaç konsantrasyonları kantifikasyon için alt limitin, yani standart eğrinin en az %80-120 hatasızlık ve %20 kesinlikle ölçülebilen en düşük konsantrasyonunun, altında ise bu sınır belirtilmelidir [370].

Sonuçlar karar verebilmek için klinik olarak makul bir süre içinde hazır olmalıdır. İstenen 24 saatlik bir Tİİ hizmeti olsa da çoğu durumda 48 saatlik geri dönüş süresi yeterlidir. Zehirlenme şüphesi durumunda sonucun birkaç saatte verilmesi gereklidir [364]. İlaç tolere edememe ya da toksisite durumundaki hastaya hızlı müdahalede yardımcı olabilmek için, uyarı düzeyi (Tablo 4) üzerinde ilaç konsantrasyonları saptadığında tedavi eden hekimin hızlıca bilgilendirilmesi (telefon görüşmesiyle) gerekir.

İlaç düzeyleri araştırıldığında sonuçların yorumunun ve farmakolojik önerilerin de sunulmasını kuvvetle tavsiye ediyoruz. TDM raporundan tam olarak faydalanabilmek için uzman yorumu ve bilginin yeterli kullanımı esastır [82,314, 469, 471, 519, 979, 1159]. Sonuçlar, doz önerileri ve diğer yorumlar, eldeki en iyi kanıtların kılavuzluğunda hazırlanmalıdır. Doz ayarlamalarını hesaplamak veya ilaç etkileşimlerinin analiz etmek için uzman bilgisi gerekli olabilir. Klinisyenin bu hizmeti sunan bir laboratuvar seçmesi avantajlıdır. Aksi takdirde, tedavi eden hekim, bir klinik farmakolog veya kliniğin eğitimli bir uzmanı sonuçları yorumlamak zorundadır. Tİİ sonuçları genotiplenmenin makul olabileceğini gösteriyorsa ayrıca uzman tavsiyesine erişim de gereklidir.

Yasal olarak bir klinik farmakolog ile işbirliği yapmak da gerekebilir. İsviçre'de bir psikiyatrist CYP genotiplendirmesini önerebilir, ancak test sadece klinik farmakoloji konusunda uzmanlaşmış bir doktor tarafından önerildiğinde sigorta şirketlerince geri ödenecektir.

Sonuçları doğru yorumlayabilmek için hastanın tanısı ve kullandığı doz önem arz eder, çünkü sonucun makul olup olmadığına karar vermeye olanak sağlar. Ayrıca, özellikle ayakta tedavi gören hastalarda kandaki ilaç konsantrasyonu beklenmedik derecede yüksek olduğunda, kan örneklerinin önerilen koşullar altında toplanıp toplanmadığı kontrol edilmelidir. İlaç, kan almadan birkaç saat önce içildiğinde, ilaç konsantrasyonu dip seviyesinden birkaç kat daha yüksek olabilir (Şekil 2). Kan emilim-sonrası fazda alındığında, ilacın dip kararlı durum konsantrasyonu (5) numaralı denklem ile kolaylıkla hesaplanabilir.

Sonuçların yorumlanması için, ilacın kandaki konsantrasyonunun terapötik referans aralığında (Tablo 4) olup olmadığı ve kullanılan doz ile uyumlu olup olmadığı (Tablo 5) kontrol edilmelidir. Bir ilacın konsantrasyonu terapötik referans aralığının dışında olduğunda, bu ilacın terapötik referans aralığını belirlerken kullanılan öneri seviyesini dikkate almak akıllıca olacaktır (Tablo 4). Tİİ laboratuvarı, doza bağlı referans aralığı dışında bir ilaç konsantrasyonu tespit edildiğinde (Tablo 5), ilaç-ilaç etkileşimleri; yavaş veya ultra hızlı metabolizmaya neden olan gen polimorfizmleri; itrah organları olan karaciğer ve böbrek işlevleri; hastanın farmakokinetiğindeki yaş ve/veya hastalıkla ilişkili olabilecek değişiklikler; uyuncu sorunları; kararlı durum konsantrasyonlarında olmayan ve hatta sinyal enterferansına yol açabilecek hastanın hekimine belirtmemiş olabileceği diğer maddelerin (örn. sarı kantaron) kullanılıp kullanılmadığı konularında araştırma yapılmalıdır. Ayrıca ilacın günde tek sefer mi, birden çok kere mi alınıyor olduğu da dikkate alınmalıdır.

Genellikle, sonuçların yorumlanması için hasta tarafından alınan tüm ilaçların metabolik yolları, ilgili enzimleri ve substrat ve inhibitör özellikleri hesaba katmak gerekir. Bu nedenle, okuduğunuz kılavuzda olası ilaç etkileşimlerine neden olabilecek, ilaçların substrat (Tablo 1), inhibitör veya indükleyici özelliklerini (Tablo 2, 3) gösteren mevcut literatüre dayanan güncellenmiş kılavuzlarda destekleyici bilgiler sunulmaktadır.

Ağrı tedavisi için trisiklik antidepressanlar görece düşük konsantrasyonlarda yeterli olabilir. Bunlar, doza bağlı referans aralığı (Tablo 5) içinde olabilir, ancak depresyon endikasyonu için oluşturulmuş olan Tablo 4'ün terapötik referans aralığının dışında olabilir.

Laboratuvarlar belli bir süre sonunda ek numune alınmasını önerebilir, çünkü alışılmadık derecede düşük ya da yüksek ilaç konsantrasyonlarında tekrarlayan ölçümler hastanın ilaca uyuncunu değerlendirmekte ya da ultra hızlı veya yavaş metabolizan olup olmadığını göstermede yararlı olabilir.

Önerilerde bulunurken aşağıdaki vakalarda açıkladığı gibi klinik durum dikkate alınır. En sık öneri tipi doz değişikliğidir.



### 3.6.1 Tİİ kılavuzları sonuçların yorumlanması için nasıl kullanılmalı? Örnek vakalar

Kılavuz bilgilerinin laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında nasıl kullanılacağını göstermek için aşağıda üç örnek vaka gösterilmiştir.

Sunulan üç vaka, laboratuvar verilerinin yorumlanmasında Tablo 1-6'daki bilgilerin, rasyonel farmakoterapi uygulamaya yönelik sonuçlar çıkarılması ve anlamlı önerilerde bulunabilmesine ilişkin nasıl kullanılacağını göstermektedir. Bununla birlikte, TDM sonuçlarının yorumlanması karmaşık nicel ilişkilere dayanmaktadır. Bu nedenle, klinik nöropsikofarmakoloji, farmakokinetik ve Tİİ bilgilerinin uygulanması konusunda eğitim şarttır. Gerçek vakaların tartışıldığı düzenli konferanslar öğrenme için en faydalı yöntemlerdendir. Ayrıca, daha az tecrübesi olan genç psikiyatristlerin sonuçları bir uzmanın gözetiminde yorumlamaları önerilir.

Olgu 1	
Hasta	51 yaşında / erkek /yatan hasta / sigara içiyor (>10 sigara/gün)
Tanı	Paranoid şizofreni
Talep nedeni	İlaç uyumsuzluğu şüphesi
Hastalık şiddeti	Şiddetli hasta (KGI-Ş skoru 6)
Düzelme	Değişiklik yok (KGI-D skoru 4)
İlaç yan etkisi	Bildirilmemiş
Tahlil edilecek ilaç/doz	Klozapin / 250 mg/gün
İlaça başlama	5 hafta önce
Son doz değişikliği zamanı	2 hafta önce
Son ilacın alım zamanı	12 saat önce
Ek ilaç tedavisi	Asetilsalisilik asit, simvastatin, sertralın
Laboratuvar sonuçları	
Klozapin	224 ng/ml (terapötik referans aralık 350-600 ng/ml, bkz. ►Tablo 4)
N-Desmetilklozapin	175 ng/ml
Yorum	
Tİİ konsensüs kılavuzlarına göre endikedir (►Tablo 7). Hasta 250 mg terapötik dozda Klinik Global İzlenim (KGI-D) ölçeğine göre düzelme göstermedi. Tİİ hastanın ilaca uyumlu olup olmadığını netleştirmeli ve terapötik etkinliği artırmak için doz artırılmasına gerek olup olmadığını göstermeliydi.	
Klozapinin konsantrasyonu 224 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu 350-600 ng/ml olan terapötik referans aralığının altındadır (bkz. ►Tablo 4) ancak klozapin ve metaboliti doz ilişkili referans aralık içindedir (►Tablo 5). 250 mg/gün dozunda beklenen doz ilişkili referans aralıkları (hesaplama için bkz. ►Tablo 5'teki düşük ve yüksek DRC faktörleri) klozapin için $250 \times 0,43 = 108$ ve $250 \times 1,59 = 398$ ng/ml aralığında, N-desmetilklozapin için $250 \times 0,50 = 125$ ve $250 \times 1,25 = 313$ ng/ml aralığındadır. N-desmetilklozapin, klozapin konsantrasyonları oranı 0,78 dir ve bu 0,45-0,78 olarak beklenen metabolit, ana bileşik oranına (MPR) (bkz. ►Tablo 6) uygundur. Hasta sigara içmekteydi. Bu ►Tablo 2'de ek ilaçlar listesinden bir inhibitör teşkil etmez ancak ►Tablo 3 sigara kullanımının klozapin metabolizmasında göre alan (►Tablo 1) CYP1A2'yi indüklediğini göstermektedir.	
Öneri	
Etkinliği artırmak için doz artışı önerilir. 0,9 ng/ml/mg konsantrasyon, doz oranından, terapötik olarak önerilen konsantrasyonlara (350-600 ng/ml) ulaşmak için 400 mg/gün gerektiği varsayılabilir.	

Olgu 2	
Hasta	70 yaşında / kadın / yatan hasta / sigara içiyor (>10 sigara/gün)
Tanı	Majör depresif dönem
Talep nedeni	Yan etki ve klinik düzelme
Hastalık şiddeti	Orta düzeyde hasta (KGI-Ş skoru 4)
Düzelme	Çok düzeldi (KGI-D skoru 2)
İlaç yan etkisi	Gastrointestinal bozukluk
Tahlil edilecek ilaç/doz	Venlafaksin XR/225 mg/gün
İlaça başlama	3 hafta önce
Son doz değişikliği zamanı	1 hafta önce
Son ilacın alım zamanı	24 saat önce
Ek ilaç tedavisi	Levomepromazin
Laboratuvar sonuçları	
Venlafaksin	168 ng/ml
O-Desmetilvenlafaksin	251 ng/ml
Aktif kısım	419 ng/ml (terapötik referans aralık 100-400 ng/ml, bkz. ►Tablo 4)
N-Desmetilvenlafaksin	143 ng/ml
Yorum	
Tİİ konsensüs kılavuzlarına göre endikedir. Yetmiş yaşındaki hastada 225 mg/lık terapötik dozda ilaç yan etkisi görüldü ancak Klinik Global İzlenim (KGI-D) ölçeği ile yapılan değerlendirmeye göre çok düzeldi (bkz. ►Şekil 5). Tİİ'nin ilaç yan etkisinin venlafaksin aktif kısmının yüksek konsantrasyonu ile ilişkili olup olmadığını ve terapötik etkinliği kaybetmeden dozun azaltılmayacağını göstermesi gerekiyordu.	
Venlafaksin aktif kısmı ve O-desmetilvenlafaksin konsantrasyonu 419 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu değer 100-400 ng/ml olan terapötik referans aralığının biraz üstünde ve doz ilişkili referans aralığının da üstündedir. 225 mg/gün dozunda beklenen doz ilişkili referans aralıkları (hesaplama için bkz. ►Tablo 5'teki düşük ve yüksek DRC faktörleri) venlafaksin için $225 \times 0,12 = 27$ ve $225 \times 0,36 = 81$ ng/ml arasında, O-desmetilvenlafaksin için $225 \times 0,78 = 176$ ve $225 \times 1,30 = 293$ ng/ml arasındadır. Beklenen aktif kısım konsantrasyonu 203-376 ng/ml aralığındadır. ►Tablo 1, venlafaksin CYP2D6 ve CYP2C19'un bir substratı olduğunu gösterir. O-desmetilvenlafaksin, venlafaksin konsantrasyonları oranı 1,49'du ve bu 2,7-7,7 olarak beklenen metabolit, ana bileşik oranının (MPR) (bkz. ►Tablo 6) altındaydı. Bu CYP2D6'nın PM fenotipine işaret eder. N-desmetilvenlafaksin, venlafaksin konsantrasyonları oranı, normal CYP2C19 fenotipi ile uyumlu olacak şekilde 0,85'ti (bkz. ►Tablo 6). Hasta ek ilaç olarak levomepromazin kullanıyor ve sigara içiyordu. ►Tablo 2, levomepromazinin O-desmetilvenlafaksin oluşumunu katalize eden CYP2D6'nın inhibitörü olduğunu ve ►Tablo 3, sigara içmenin venlafaksin metabolizmasında etkisi olmayan CYP1A2'yi (►Tablo 1) indüklediğini göstermektedir. Bu nedenle, yan etkilerin muhtemelen CYP2D6'nın levomepromazin tarafından inhibe edilmesiyle ilişkili yüksek ilaç konsantrasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. CYP2D6'nın PM fenotipi ayrıca N-desmetilvenlafaksin konsantrasyonunun beklenenden yüksek (beklenen konsantrasyon 34-74 ng/ml) olacak şekilde 143 ng/ml olması ile de doğrulanır. Levomepromazin bir CYP2D6 substratı olduğundan, özellikle PM genotipinde konsantrasyonu yüksek saptanabilir ve bu da yan etkilere katkıda bulunabilir.	
Öneri	
Bildirilen ilaç yan etkileri büyük ihtimalle ilaç etkileşimi ve dolayısı ile ortaya çıkan yüksek venlafaksin ve O-desmetilvenlafaksin konsantrasyonları ve ileri yaşla açıklanabilir. Hasta levomepromazinin inhibisyonu dolayısı ile CYP2D6 PM fenotipi olabilir. Doz azaltma, etkinliği kaybetme riski olmadan tolere edilebilirliği artırabilir ve fayda sağlayabilir. Alternatif olarak levomepromazin, bildirilen gastrointestinal etkiler de levomepromazine bağlı olabileceğinden, CYP inhibe edici olmayan bir ilaçla (örn. pipamperon) değiştirilebilir.	

Olgu 3	
Hasta	51 yaşında / erkek / yatan hasta / sigara içiyor (<10 sigara/gün)
Tanı	Bipolar bozukluk, şimdiki dönem mani
Talep nedeni	Zayıf klinik düzelme / ilaç uyumsuzluğu şüphesi
Hastalık şiddeti	Belirgin hasta (KGI-Ş skoru 5)
Düzelme	Değişim yok (KGI-D skoru 4)
İlaç yan etkisi	Yok
Tahlil edilecek ilaç/doz	Valproik asit/900 mg/gün Olanzapin/10 mg/gün
İlaça başlama	>6 haftadan önce
Son doz değişikliği zamanı	2 hafta önce
Son ilacın alım zamanı	12 saat önce
Ek ilaç tedavisi	Yok
Laboratuvar sonuçları	
Valproik asit	37 µg/ml (Terapötik aralık 50-100 µg/ml , bkz. ► Tablo 4)
Olanzapin	7 ng/ml (Bipolar bozukluk için terapötik referans aralık belirsiz. Kombinasyon tedavileri için önerilen 10 mg'lık doz göz önünde bulundurulduğunda terapötik aralık olarak 8-23 ng/ml önerilebilir.)
N-Desmetilolanzapin	2 ng/ml

### 3.7 Tİİ'ye ek olarak farmakogenetik testler

Bir ilacın reçetesi yazmadan önce belirlenmiş koşullarda farmakogenetik test yaptırıldığında [247, 248, 332, 568, 569, 632-634, 658, 1135, 1229] eğer kişide farmakokinetik seviyede yavaş/ultra hızlı metabolizmaya yol açan gen polimorfizmleri varsa, terapötik aralık veya doza bağlı referans aralığı dışındaki ilaç konsantrasyonlarından kaçınılabılır. Farmakogenetik testlerin Tİİ ile kombine edilebildiği durumlar ve vakalar Şekil 6'da açıklanmıştır. Alman Genetik Test Komisyonu (GeKO) ve Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu [515, 517, 1229] ile FDA ve EMA gibi düzenleyici yönetimlerin hemfikir olduğu, ilaçları metabolize eden enzimlerin genotiplendirilmesi ile Tİİ'nin kombine edilebileceği en önemli endikasyonlar aşağıdaki gibidir:

Terapötik indeksi dar, toksisite riski olan bir ilacın genetik olarak bozuk metabolizmada a priori genotiplendirme.

Kişiler arası metabolizma değişkenliği yüksek olan ilaçlarla tedavi edilirken, bu ilaçlarla yüksek dozda toksisite riski yüksek ise (örn. trisiklik antidepressanlar) a priori genotiplendirme.

Hastada bir ilaç ya da metabolitinin alışılmadık konsantrasyonu tespit edildiğinde başka bir ilacı vermeden önce metabolik durumunu görmek için post hoc genotiplendirme. Örn. ultrahızlı metabolizmalarda kodein kullanımı (bkz. Ultrahızlı metabolizmalarda kodein kullanımına ilişkin ilaç etiketi uyarıları [331])

Yorum
Tİİ konsensüs kılavuzlarına göre endikedir. Hasta 4 olarak bildirilen KGI-D skoruna göre düzelmemişti (bakınız ► Şek. 5). Tİİ, hastanın ilacını önerilen şekilde alıp almadığını ve doz artışının faydalı olup olmayacağını açıklığa kavuşturabilir.
Valproik asit (valproat) konsantrasyonu 37 µg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu terapötik referans aralığı (bkz. ► Tablo 4) ve beklenen doz ilişkili konsantrasyonunu altındadır. 900 mg valproik asit için doz ilişkili referans aralıkları hesaplandığında (hesaplama için bkz. ► Tablo 5'teki düşük ve yüksek DRC faktörleri) 55,980-121,320 ng/ml (56-121 µg/ml) aralığı elde edilmektedir. Olanzapin ve metabolitin konsantrasyonları sırasıyla 7 ng/ml ve 2 ng/ml'dir. Bu konsantrasyonlar terapötik etkilerle ilişkilendirilemez, çünkü bipolar bozukluk endikasyonu için terapötik bir referans aralığı belirlenmemiştir. Bununla birlikte, 10 mg/gün dozunda, beklenen konsantrasyon hesaplanabilir (bkz. ► Tablo 5). Olanzapin için bu konsantrasyon aralığı 12-25 ng/ml olmalıdır. 7 ng/ml olarak bildirilen olanzapin konsantrasyonu beklenen C <sub>min</sub> 'den düşüktü. Diğer yandan, beklenen metabolit, ana bileşik oranı beklendiği şekilde 0,29'dur (bkz. ► Tablo 6). Hasta orta şiddette sigara içiciydi. ► Tablo 3, sigaranın CYP1A2'yi indüklediğini ve ► Tablo 1 de olanzapinin CYP1A2'nin bir substratı olduğunu gösterir. Olanzapinin beklenen konsantrasyondan düşük ve metabolit, ana bileşik oranının normal olması en iyi ilaç uyumu sorunları ile açıklanabilir. Ancak sigara etkisi ile olanzapinin yıkımının artması da başka bir açıklamadır.
Öneri
Zayıf yanıtın düşük ilaç konsantrasyonu ile ilişkili olması akla yatkındır. Hastanın ilaç uyumu ele alınmalı ve doğrulanmalıdır. Eğer ilaca tam uyum varsa doz artışı faydalı olabilir.

Hızlı ya da yavaş metabolizan olarak genotiplendirilmiş hastalarda ilacın doğrudan değiştirilmesi gerekmez ancak Tİİ ve klinik duruma göre doz ayarlaması yapılabilir.

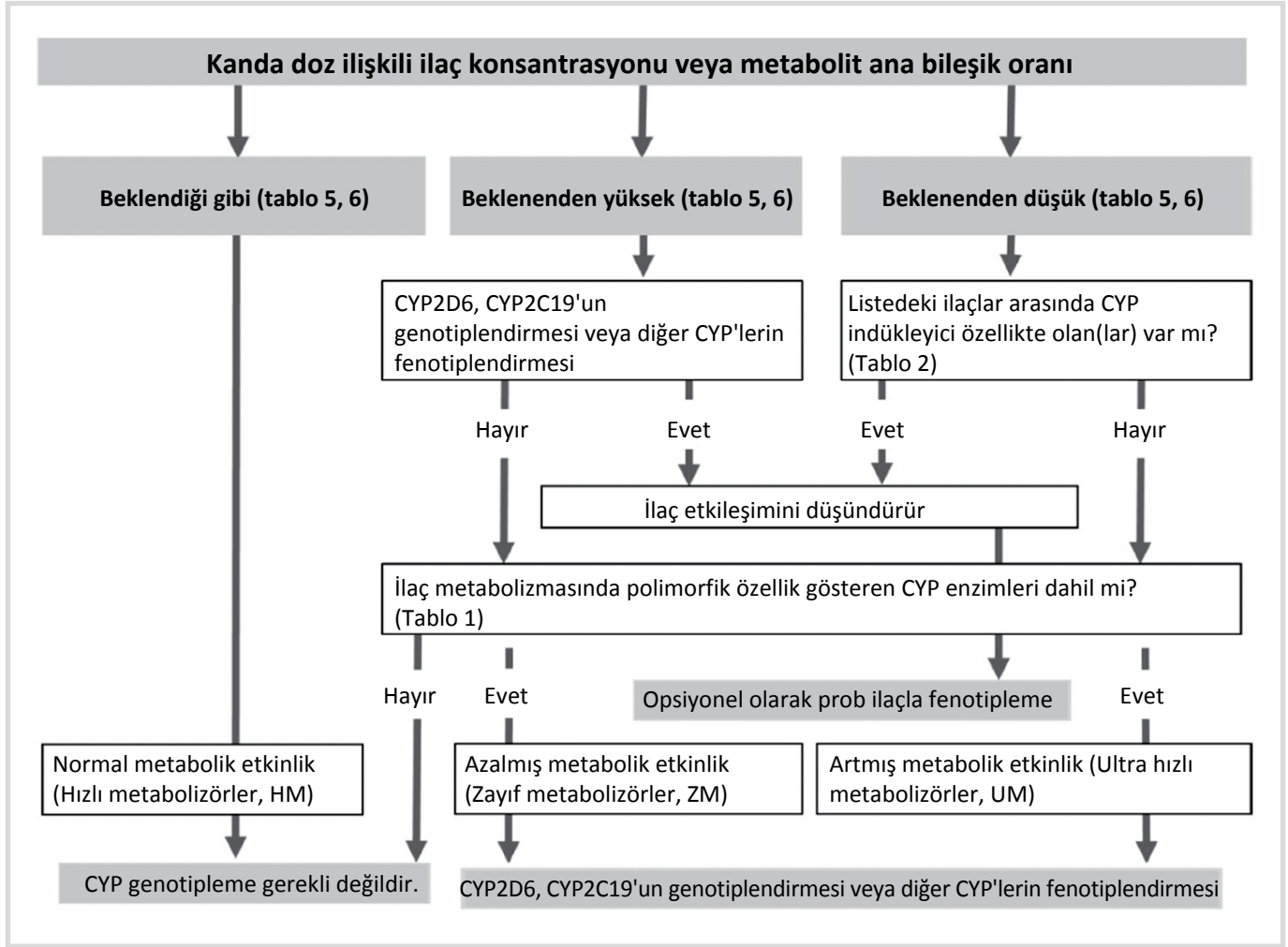
Farmakodinamik düzeyde farmakogenetik test, karbamazepin dışında klinik uygulamada henüz önerilmemektedir [354].

Farmakokinetik ve farmakodinamik gen varyantlarının tespiti için ticari olarak temin edilebilen test bataryaları pazarlanmaktadır. Ancak şu anda kanıtlar, günlük klinik uygulamalara kritik olmayan durumlarda testlerin uygulanmasını önermemektedir.

Mutlak surette büyük ve çok merkezli araştırmalara ihtiyaç vardır.

### 3.8 Klinik karar verme

Tİİ sonucu, ilacın doğru dozda ayarlanması için bir kılavuz görevi görür (Şekil 7). Hekim, optimal koşullar altında, sonuçlarla birlikte laboratuvar tarafından yapılan doz önerileri ve diğer yorumların mevcut en iyi kanıtlara dayandığını bilmelidir [518, 520]. Ancak laboratuvarın klinik durum hakkında bilgisi kısıtlıdır. Öte yandan, tedavi eden hekimlerin çoğu da sınırlı farmakokinetik bilgiye sahiptir. Bu nedenle, optimal Tİİ'nin laboratuvar ve klinik uzmanları arasında yakın iletişim gerektiren disiplinlerarası bir görev olduğunu kabul etmek gerekir.



**Şekil 6.** Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin genotiplemesi ve prob ilaç ile fenotiplemenin Tİİ ile kombine kullanımı için algoritma.

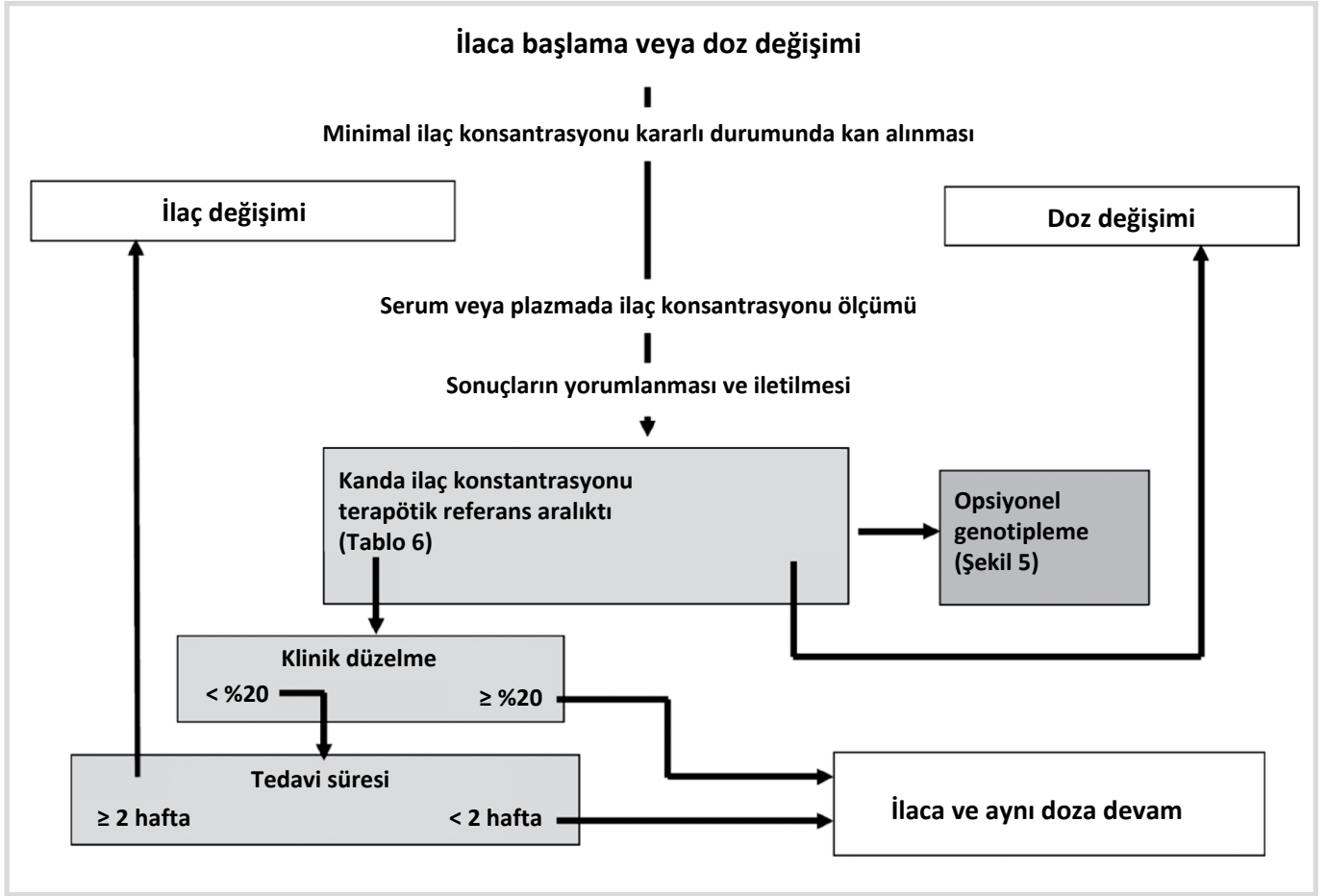
Ölçülen ilaç konsantrasyonu terapötik referans aralığı içindeyse, yalnızca olumsuz ilaç reaksiyonları veya tedaviye yanıt alınamaması gibi klinik durumlar değişime açık şekilde gerekçe oluşturuyorsa ilaç dozunun değiştirilmesi önerilir. Tedavi eden hekim, tedavi stratejisinin değiştirilip değiştirilmeyeceğine karar vermelidir. Öte yandan, Tİİ raporunda verilen tavsiyelere uyulmadığında, hastanın zarar görmesi durumunda tedavi eden hekimin kararını değerlendirebilmek için rapora uyulmamasının nedeni gerekçelendirilmelidir. Böyle bir hukuki incelemeye yönelik öneriler TDM-AGNP grubu tarafından yayımlanmıştır [1345].

Anormal hızlı eliminasyonu bilinen hastalarda, önerilen maksimum dozun üzerinde bir doz reçete etmek yararlı olabilir, çünkü bu tür hastalarda standart dozlar altında referans aralığın altında ilaç konsantrasyonları görülebilir. Bununla birlikte, eğer hastada yeterince uzun bir tedavi periyodu (en az 2 hafta) boyunca yeterince yüksek ilaç konsantrasyonları saptandıysa ve en az %20 oranında iyileşme olmadıysa ilaç değiştirilmelidir. Başka bir seçenek, antidepresanlardan milnasipran veya antipsikotiklerden amisülpirid gibi CYP yoluyla metabolize edilmeyen bir ilacın kullanılması olabilir.

Önerilen dozlarda klinik iyileşme ile beraber advers ilaç reaksiyonları da görülüyorsa, kandaki ilaç konsantrasyonlarının ölçümü, advers ilaç reaksiyonlarının kandaki aşırı yüksek ilaç seviyeleri ile ilişkili olup olmadığını netleştirebilir. Bu durumda etki kaybı konusunda risk olmadan doz azaltılabilir.

Antidepresan, antipsikotik veya duygudurum dengeleyici ilaçlar için, 2. haftada klinik iyileşme olmamasının daha sonraki tedavi başarısızlığı için öngörücü olduğuna dair iyi kanıtlar vardır [196, 239, 615, 696, 1130, 1131, 1162]. Bu nedenle antidepresan veya antipsikotik ilaçların doz titrasyonu için, başlangıçta ve 2. haftada ilaç konsantrasyonu ölçümlerine ek olarak tedavi eden hekimin semptomları değerlendirmesini [239] öneriyoruz. Şekil 7, bir akış şeması dahilinde yukarıdaki önerileri özetlemektedir.

Doz değiştirildiğinde veya ölçülecek ilacın metabolizmasını inhibe eden/ arttıran bir ek ilaç verilirse, bir sonraki Tİİ, tekrar kararlı durum koşullarına ulaşılan kadar ertelenmelidir. Bunun için ilacın terminal eliminasyon yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ ) dikkate alınmalıdır (Tablo 4). Son olarak, hasta referans aralığın altında bir ilaç konsantrasyonu ile düzelmişse,



**şekil 7.** Duygudurum düzenleyici, antidepresan, antipsikotik veya antiepileptik ilaçlarla tedavi için Tİİ kılavuzluğunda doz titrasyonu. Klinik karar verilirken ilacın kararlı durum konsantrasyonu, klinik düzelme ve tedavi süresi dikkate alınmalıdır. Kararlı durumun %94'üne ilacın veya aktif metabolitin dört eliminasyon yarı ömründen sonra ulaşılır. İlaç yan etkisi olması durumundan dozun ya da ilacın değiştirilmesine karar vermek gerekebilir. Bu durum şemada dikkate alınmamıştır.

ilaçın (kademeli olarak) kesilmesi düşünölmelidir, çünkü ilaç plasebo olarak fayda gösterirken halen yan etki riski ve maliyeti devam etmektedir.

### 3.9 Tİİ'nin maliyet-etkinliği

TDM'nin maliyet-etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (gözden geçirme için [1204]e bakınız). Trisiklik antidepresan ilaçlar için bunun kanıtı, zehirlenme riskindeki azalmadır [168, 961, 962]. İlacın terapötik etkili kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşmak için gerekli dozunu hesaplamak amacıyla, amitriptilin veya nortriptilin test dozu ile tahmini eliminasyon hızı ve eliminasyon yarı ömrü hesaplandığında [159], farmakokinetik doz ayarlaması uygulamasının maliyetleri önemli ölçüde azalttığı görölmüştür [1089]. Farmakokinetik olarak doz ayarlaması yapılan hastalar, hastaneden altı gün daha önce taburcu edilmiş ve ampirik doz ayarlaması yapılan hastalardan 55 gün önce işlerine dönmüşlerdir. SSGİ için Lundmark ve arkadaşları [734] 127 yaşlı poliklinik hastasından oluşan bir örnekte Tİİ kullanımının 38 vakada doz azaltmaya sebep olduğunu ve bunun sonucunda ilaç maliyetlerinin %16 oranında

azaldığını gözlemlemişlerdir. Sitalopram için Tİİ'nin maliyeti büyük oranda düşürdüğü bildirilmiştir: Hastanede yatış süresi önemli ölçüde azalmıştır [894]. Yatan hastalarla yapılan bu çalışmada, yeterince yüksek sitalopram serum konsantrasyonları (>50 ng/ml) sağlayan Tİİ rehberli farmakoterapi ile, sitalopram konsantrasyonları terapötik seviyenin altında olan bir hasta grubuna kıyasla hastanede kalış süresi 23 gün azalmıştır. Tedavinin 7. gününde 50 ng/ml'nin altındaki ilaç konsantrasyonları, sonraki tedavi başarısızlığı için belirleyici olmuştur [895]. Venlafaksin ile tedavi edilen depresif hastalarda da benzer bulgular bildirilmiştir [1129]. Ayrıca, Tİİ'nin nüks oranlarını azaltma potansiyeline sahip olduğu varsayılabilir. Tİİ'nin ilaç uyumsuzluğunu hastaneye yatış öncesinde tespit ettiği göz önüne alındığında, Tİİ son derece maliyet-etkindir. Hastanede tek gün yatış, laboratuvarında tek bir ilaç konsantrasyonu ölçümünden 4-16 kat daha pahalıdır. Özet olarak, Tİİ'nin ilaç uyumunu artırma, klinik iyileşmeyi hızlandırma ve hastanede yatış süresini azaltma potansiyeli nedeniyle Tİİ'nin maliyete belirgin bir etkisi beklenebilir. Bununla birlikte, Tİİ'nin maliyet-etkinliği hakkında daha fazla çalışma gerekmektedir.

## 4. Sonuçlar ve Perspektif

AGNP kılavuzlarının bu ikinci güncellemesi, Tİİ'nin psikiyatri ve nörolojide uygun kullanımını teşvik etmek için Tİİ uygulamasını açıklamaktadır. Yeterli uygulandığında Tİİ, her bir hastanın farmakoterapisini optimize etmek için mükemmel bir hassas tıp (precision medicine) aracıdır. Geçtiğimiz on-yıllarda, insan vücudundaki ilaçların metabolizması ve etkileri hakkında bilgi önemli ölçüde ilerlemiştir. Bununla birlikte, mevcut farmakolojik bilgi ve bu bilginin sağlık hizmetlerinde kullanımı arasında bir boşluk vardır [518, 1094]. TDM bu boşluğu doldurmaktadır. Bu güncellemede hastanın farmakokinetik karakterizasyonunu mümkün kılan yöntemlere özel önem verilmiştir. Terapötik referans aralıkları, doza bağlı referans aralıkları, metabolit ana bileşik oranları ve ayrıca ilaçların CYP substratı, inhibitör ve indükleyici gibi özellikleri ve son olarak CYP enzimleri ve ilaç taşıyıcılarının genotiplerine ilişkin bilgilerin birleştirilmesi, nöropsikiyatrik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik karakteristiklerini tanıyıp dökümanete etmeyi sağlar. Bu bilgiler, rasyonel doz düzenlemeleri için ilaçların etkinliğini ve tolere edilebilirliğini ve aynı zamanda tedavi maliyetlerini optimize etmek için kullanılabilir. Tİİ'nin günlük klinik uygulamalarda kullanımına ilişkin objektif ilerlemelere rağmen, Tİİ'nin süregelen şekilde niteliği artırılmamıştır. Ayrıca ilaç geliştirme klinik deneylerine de farmakokinetik ölçümlerin dahil edilmesine ihtiyaç vardır. En yüksek klinik yanıtı ulaşma ihtimali ile ilişkili kan ilaç konsantrasyonları hakkındaki verilerin, ruhsatlandırma için yasal olarak gerekli olmaması büyük bir eksikliktir. Ürün bilgileri, Tİİ ilişkili verilerle desteklenmelidir. Son olarak, psikiyatri asistanları için bu konuların mezuniyet sonrası düzeyde öğretilmesi gerekmektedir [86].

### Çıkar Çatışmaları

Christoph Hiemke Janssen, Stada, Servier'den konuşmacı ve danışmanlık ücretleri aldı. İnternet tabanlı bir ilaç-ilaç etkileşim programı sağlayan psiac GmbH'nin (www.psiac.de) genel müdürüdür. Pierre Baumann, İsviçre'de psikotrop ilaç satan hemen hemen tüm ilaç şirketlerinden konuşmacı veya danışmanlık ücreti aldı. Niels Bergemann, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Lilly, Otsuka, Pfizer, Servier'den konuşmacı veya danışmanlık ücretleri ve/veya eğitim hibeleri aldı. Andreas Conca, Lilly, Bristol-Myers Squibb, Pfizer'de danışmanlık yaptı. Lilly, BMS, Astra Zeneca, Lundbeck, Italfarma, Janssen konuşmacı bürosunda görev yaptı. Gabriel Eckermann, Almanya'da psikotrop ilaç satan neredeyse tüm ilaç şirketlerinden konuşmacı ücreti aldı. İnternet tabanlı bir ilaç-ilaç etkileşim programı sağlayan psiac GmbH'nin (www.psiac.de) hissedarıdır. Karin Egberts AstraZeneca, Janssen-Cilag, Lilly, Shire için klinik çalışmalara katıldı ve Alman Federal İlaç ve Tıbbi Cihazlar Enstitüsü'nden çocuk ve ergenlerde farmakovijilans ile ilgili araştırma hibeleri aldı. Ursula Havemann-Reinecke, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Cephalon, Essex, Janssen Cilag, Lundbeck, Pfizer, Schering-Plough, Wyeth'den konuşmacı ve danışmanlık ücretleri ve sınırsız eğitim hibeleri aldı. Ekkehard Haen, makul ve ekonomik ilaç tedavisini destekleyen AGATE'in (www.amuep-agate.de) başkanı ve genel müdürüdür. İnternet tabanlı bir ilaç-ilaç etkileşim programı sağlayan psiac GmbH'nin (www.psiac.de) hissedarıdır. Manfred Gerlach, Alman

Federal Uyuşturucu ve Tıbbi Cihazlar Enstitüsü'nden çocuk ve ergenlerde farmakovijilans ile ilgili araştırma hibeleri aldı. Ayrıca çocuk ve ergen psikiyatrisi üzerine Almanca ve İngilizce bir ders kitabı düzenlemek için Springer Viyana'dan telif hakkı aldı. Gerhard Gründer Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson&Johnson, Otsuka'ya danışmanlık yaptı. Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen Cilag, Otsuka, Pfizer, Servier, Wyeth konuşmacı bürosunda görev yaptı. Alkermes, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson&Johnson'dan hibe desteği aldı. Pharma-Image-Molecular Imaging Technologies GmbH'nin kurucu ortağıdır. Eveline Jaquenoud, psikiyatri için internet tabanlı bir ilaç-ilaç etkileşim programı sağlayan mediQ'nun (www.mediq.ch) bir üyesidir. Gerd Laux AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, Lundbeck, Merz, Pfizer, Servier, Wyeth'den konuşmacı veya danışmanlık ücretleri veya sınırsız eğitim bursları veya Eli Lilly, BristolMyers Squibb, Janssen, Servier, Pfizer'dan sınırsız eğitim bursları aldı. Lundbeck, Bayer Vital Sağlık Hizmetleri. Matthias J. Müller, Janssen, Lundbeck, Servier'den konuşmacı veya danışmanlık ücretleri aldı. Bruno Pfuhlmann, AstraZeneca, Janssen, Pfizer'dan konuşmacı veya danışmanlık ücretleri aldı. Sven Ulrich, Berlin, Almanya'da çalışan Ariston Pharma GmbH'nin bir çalışanıdır. Gerald Zernig AlcaSynn, AstraZeneca, BioRad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Wyeth'den konuşmacı ve danışmanlık ücretleri ve eğitim hibeleri aldı. Hans Willi Clement, Jürgen Deckert, Katharina Domschke, Christine Greiner, Gudrun Hefner, Renate Helmer, Ger Janssen, Rainold Mössner, Michael Paulzen, Peter Riederer, Alois Saria, Bernd Schoppek, Georgios Schoretsanitis, Markus Schwarz, Margarete Silva Gracia, Benedikt Stegmann, Werner Steimer, Julia C. Stingl, Manfred Uhr, Stefan Unterecker ve Roland Waschglar ilaç endüstrisi tarafından desteklenmedi.

## KAYNAKLAR

- [1] Abanades S, van der Aart J, Barletta JA et al. Prediction of repeat-dose occupancy from single-dose data: Characterisation of the relationship between plasma pharmacokinetics and brain target occupancy. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011; 31: 944–952
- [3] Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine and desipramine disposition in the elderly. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232: 183–188
- [4] Adam K, Oswald I. Effects of lormetazepam and of flurazepam on sleep. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 531–538
- [5] Adamiak U, Kaldonska M, Klodowska-Duda G et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of levodopa in patients with advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 135–141
- [6] Addington D. Best practices: Improving quality of care for patients with first-episode psychosis. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 1164–1166
- [7] Adjei A, Teuscher NS, Kupper RJ et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate extended-release multiple layer beads administered as intact capsule or sprinkles versus methylphenidate immediate-release tablets (Ritalin((R))) in healthy adult volunteers. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 570–578
- [8] Adli M, Baethge C, Heinz A et al. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387–400
- [9] Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 81–85
- [10] Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 395–401
- [11] Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM et al. Second-generation antipsychotics: Is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006; 29: 587–598
- [12] Akamine Y, Uehara H, Miura M et al. Multiple inductive effects of carbamazepine on combined therapy with paliperidone and amlodipine. *J Clin Pharm Ther* 2015; 40: 480–482

- [13] Akerblad AC, Bengtsson F, Ekselius L et al. Effects of an educational compliance enhancement programme and therapeutic drug monitoring on treatment adherence in depressed patients managed by general practitioners. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 347–354
- [14] Akerblad AC, Bengtsson F, Holgersson M et al. Identification of primary care patients at risk of nonadherence to antidepressant treatment. *Patient Prefer Adherence* 2008; 2: 379–386
- [15] Akillu E, Djordjevic N, Carrillo JA et al. High CYP2A6 enzyme activity as measured by a caffeine test and unique distribution of CYP2A6 variant alleles in Ethiopian population. *OMICS* 2014; 18: 446–453
- [16] Akillu E, Kalow W, Endrenyi L et al. CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 989–993
- [17] Akutsu T, Kobayashi K, Sakurada K et al. Identification of human cytochrome p450 isozymes involved in diphenhydramine N-demethylation. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 72–78
- [18] Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AI et al. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions. *Psychiatr Genet* 2009; 19: 305–311
- [19] Al Hadithy AF, Ivanova SA, Pechlivanoglou P et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 475–481
- [20] Alderman J, Wolkow R, Fogel IM. Drug concentration monitoring with tolerability and efficacy assessments during open-label, long-term sertraline treatment of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 117–129
- [21] Alexanderson B. Prediction of steady-state plasma levels of nortriptyline from single oral dose kinetics: A study in twins. *Eur J Clin Pharmacol* 1973; 6: 44–53
- [22] Allen MD, Greenblatt DJ, Hartz JS et al. Desmethyldiazepam kinetics in the elderly after oral prazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 196–202
- [23] Allen MH, Hirschfeld RM, Wozniak PJ et al. Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 272–275
- [24] Allqvist A, Miura J, Bertilsson L et al. Inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 catalyzed metabolism of alprazolam and quinine by ketoconazole as racemate and four different enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 173–179
- [25] Altamura AC, Moliterno D, Paletta S et al. Effect of quetiapine and norquetiapine on anxiety and depression in major psychoses using a pharmacokinetic approach: A prospective observational study. *Clin Drug Investig* 2012; 32: 213–219
- [26] Altamura AC, Moliterno D, Paletta S et al. Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9: 423–440
- [27] Altamura AC, Moro AR, Percudani M. Clinical pharmacokinetics of lfluoxetine. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26: 201–214
- [28] Altamura AC, Sassella F, Santini A et al. Intramuscular preparations of antipsychotics: uses and relevance in clinical practice. *Drugs* 2003; 63: 493–512
- [29] Althaus M, Retzow A, Castell JV et al. In vitro identification of the cytochrome P450 isoform responsible for the metabolism of alpha-dihydroergocryptine. *Xenobiotica* 2000; 30: 1033–1045
- [30] Aman MG, Vinks AA, Remmerie B et al. Plasma pharmacokinetic characteristics of risperidone and their relationship to saliva concentrations in children with psychiatric or neurodevelopmental disorders. *Clin Ther* 2007; 29: 1476–1486
- [31] Amdisen A. Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin Pharmacokinet* 1977; 2: 73–92
- [32] American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616–631
- [33] Anderson D, Reed S, Lintemoot J et al. A first look at duloxetine (Cymbalta) in a postmortem laboratory. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 576–580
- [34] Anderson GD. Pharmacogenetics and enzyme induction/inhibition properties of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004; 63: S3–S8
- [35] Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 343–396
- [36] Ansermot N, Albayrak O, Schlapfer J et al. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med* 2010; 170: 529–536
- [37] Ansermot N, Brawand-Amey M, Eap CB. Simultaneous quantification of selective serotonin reuptake inhibitors and metabolites in human plasma by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry for therapeutic drug monitoring. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 885–886: 117–130
- [38] Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 35–51
- [39] Aps JK, Martens LC. Review: The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Sci Int* 2005; 150: 119–131
- [40] Arakawa R, Ito H, Takano A et al. Dose-finding study of paliperidone ER based on striatal and extrastriatal dopamine D2 receptor occupancy in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2008; 197: 229–235
- [41] Arango C, Bombin I, Gonzalez-Salvador T et al. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopentixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 34–40
- [42] Aravagiri M, Marder SR, Yuwiler A et al. Distribution of fluphenazine and its metabolites in brain regions and other tissues of the rat. *Neuropsychopharmacology* 1995; 13: 235–247
- [43] Aravagiri M, Teper Y, Marder SR. Pharmacokinetics and tissue distribution of olanzapine in rats. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 369–377
- [44] Aravagiri M, Yuwiler A, Marder SR. Distribution after repeated oral administration of different dose levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in the brain and other tissues of rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 139: 356–363
- [45] Arbus C, Benyamina A, Llorca PM et al. Characterization of human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of cyamemazine. *Eur J Pharm Sci* 2007; 32: 357–366
- [50] Aronson JK, Ferner RE. The law of mass action and the pharmacological concentration-effect curve: Resolving the paradox of apparently non-dose-related adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 56–61
- [51] Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F et al. Correlation of subjective side effects with plasma concentrations of nortriptyline. *Br Med J* 1970; 4: 18–21
- [52] Asberg M, Cronholm B, Sjoqvist F et al. Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. *Br Med J* 1971; 3: 331–334
- [53] Ashby M, Fleming B, Wood M et al. Plasma morphine and glucuronide (M3G and M6G) concentrations in hospice inpatients. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 157–167
- [54] Athanoulia AP, Sievers C, Ising M et al. Polymorphisms of the drug transporter gene ABCB1 predict side effects of treatment with cabergoline in patients with PRL adenomas. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 327–335
- [55] Bach MV, Coutts RT, Baker GB. Involvement of CYP2D6 in the in vitro metabolism of amphetamine, two N-alkylamphetamines and their 4-methoxylated derivatives. *Xenobiotica* 1999; 29: 719–732
- [56] Bachmann CJ, Haberhausen M, Heinzel-Gutenbrunner M et al. Large intraindividual variability of olanzapine serum concentrations in adolescent patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 108–112
- [57] Bachmann CJ, Rieger-Gies A, Heinzel-Gutenbrunner M et al. Large variability of aripiprazole and dehydroaripiprazole serum concentrations in adolescent patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 462–466
- [58] Bachus R, Bickel U, Thomsen T et al. The O-demethylation of the antimentia drug galanthamine is catalysed by cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 661–668
- [59] Backman JT, Filppula AM, Niemi M et al. Role of Cytochrome P450 2C8 in Drug Metabolism and Interactions. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 168–241

- [60] Backman JT, Olkkola KT, Ojala M et al. Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 1996; 37: 253–257
- [61] Bagli M, Hoflich G, Rao ML et al. Bioequivalence and absolute bioavailability of oblong and coated levomepromazine tablets in CYP2D6 phenotyped subjects. *Int J. Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 646–652
- [62] Bagli M, Rao ML, Hoflich G et al. Pharmacokinetics of chlorprothixene after single intravenous and oral administration of three galenic preparations. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 247–250
- [63] Baird-Bellaire S, Behrle JA, Parker VD et al. An open-label, single-dose, parallel-group study of the effects of chronic hepatic impairment on the safety and pharmacokinetics of desvenlafaxine. *Clin Ther* 2013; 35: 782–794
- [64] Baker GB, Urchuk LJ, McKenna KF et al. Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 411–426
- [65] Bakken GV, Rudberg I, Christensen H et al. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 254–258
- [66] Bakken GV, Rudberg I, Molden E et al. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 222–226
- [67] Balant-Gorgia AE, Eisele R, Aeschlimann JM et al. Plasma flupentixol concentrations and clinical response in acute schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1985; 7: 411–414
- [68] Balant LP, Balant-Gorgia AE, Eisele R et al. Clinical and pharmacokinetic evaluation of zuclopenthixol acetate in Viscoleo. *Pharmacopsychiatry* 1989; 22: 250–254
- [69] Baldinger P, Kranz GS, Haeusler D et al. Regional differences in SERT occupancy after acute and prolonged SSRI intake investigated by brain PET. *Neuroimage* 2014; 88: 252–262
- [70] Barbhaya RH, Shukla UA, Pfefer M et al. Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 41–47
- [71] Bareggi SR, Bianchi L, Cavallaro R et al. Citalopram concentrations and response in obsessive-compulsive disorder. Preliminary results. *CNS Drugs* 2004; 18: 329–335
- [72] Barry M, Mulcahy F, Merry C et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 289–304
- [73] Barski OA, Tipparaju SM, Bhatnagar A. The aldo-keto reductase superfamily and its role in drug metabolism and detoxification. *Drug Metab Rev* 2008; 40: 553–624
- [74] Baruzzi A, Bordo B, Bossi L et al. Plasma levels of di-no-propylacetate and clonazepam in epileptic patients. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1977; 15: 403–408
- [75] Bates DW, Gawande AA. Improving safety with information technology. *N Engl J Med* 2003; 348: 2526–2534
- [76] Batty KT, Davis TM, Ilett KF et al. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 305–311
- [77] Bauer LA. *Applied Clinical Pharmacokinetics*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education; 2014
- [78] Bauer S, David Rudd G, Mylius V et al. Lacosamide intoxication in attempted suicide. *Epilepsy Behav* 2010; 17: 549–551
- [79] Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 444–469
- [80] Baumann P, Barbe R, Vabre-Bogdalova A et al. Epileptiform seizure after sertraline treatment in an adolescent experiencing obsessive compulsive disorder and presenting a rare pharmacogenetic status. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 679–681
- [81] Baumann P, Hiemke C. Central nervous system drugs. In: *Metabolism of drugs and other xenobiotics*. 1st ed. Anzenbacher P, Zanger UM. (eds) Wiley-VCH; 2012: Chapter 11: 301–329
- [82] Baumann P, Hiemke C, Ulrich S et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 243–265
- [83] Baumann P, Kirchherr H, Berney P et al. Flupentixol: Relevance of stereoselective therapeutic drug monitoring. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 221: 719–720
- [84] Baumann P, Meyer JW, Amey M et al. Dextromethorphan and mephenytoin phenotyping of patients treated with thioridazine or amitriptyline. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 1–8
- [85] Baumann P, Rougemont M, Corruble E et al. Recommendations for the therapeutic monitoring of antidepressants. *Rev Med Suisse* 2013; 9: 577–586
- [86] Baumann P, Spies M, Moller HJ et al. A proposal for a psychopharmacology-pharmacotherapy catalogue of learning objectives and a curriculum in Europe. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18: 29–38
- [87] Baumann P, Tinguely D, Koeb L et al. On the relationship between free plasma and saliva amitriptyline and nortriptyline. *Int Pharmacopsychiatry* 1982; 17: 136–146
- [88] Baumann P, Zullino DF, Eap CB. Enantiomers' potential in psychopharmacology—a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 433–444
- [89] Bazire S. *Psychotropic Drug Directory*. 2016 Aberdeen: Lloyd-Reinhold Publications Ltd
- [90] Beasley CM Jr., Staufner VL, Liu-Seifert H et al. All-cause treatment discontinuation in schizophrenia during treatment with olanzapine relative to other antipsychotics: An integrated analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 252–258
- [91] Bech P, Gex-Fabry M, Aubry JM et al. Olanzapine plasma level in relation to antimanic effect in the acute therapy of manic states. *Nord J Psychiatry* 2006; 60: 181–182
- [92] Becquemont L, Mouajjah S, Escafre O et al. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1068–1073
- [93] Beedham C, Miceli JJ, Obach RS. Ziprasidone metabolism, aldehyde oxidase, and clinical implications. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 229–232
- [94] Benedetti MS, Whomsley R, Poggesi I et al. Drug metabolism and pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 344–390
- [95] Benetton SA, Fang C, Yang YO et al. P450 phenotyping of the metabolism of selegiline to desmethylselegiline and methamphetamine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22: 78–87
- [96] Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM “nouveau”. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 145–151
- [97] Bennett JP Jr., Piercey ME. Pramipexole—a new dopamine agonist for the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999; 163: 25–31
- [98] Bentue-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Therapeutic drug monitoring of ethosuximide. *Therapie* 2012; 67: 391–396
- [99] Bentue-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Therapeutic drug monitoring of lacosamide. *Therapie* 2012; 67: 151–155
- [100] Bentue-Ferrer D, Tribut O, Verdier MC. Therapeutic drug monitoring of rufinamide. *Therapie* 2012; 67: 161–165
- [101] Bergemann N, Frick A, Parzer P et al. Olanzapine plasma concentration, average daily dose, and interaction with co-medication in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: 63–68
- [102] Bergemann N, Kopitz J, Kress KR et al. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14: 245–250
- [103] Bergemann N, Rommel F, Conca A. Therapeutisches drug-monitoring von psychopharmaka in der schwangerschaft. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2009; 10: 38–40
- [104] Bergen AW, Michel M, Nishita D et al. Drug metabolizing enzyme and transporter gene variation, nicotine metabolism, prospective abstinence, and cigarette consumption. *PLoS One* 2015; 10: e0126113
- [105] Bergmann TK, Bathum L, Brosen K. Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine but high clearance does not predict duplication of CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 123–127
- [106] Bergstrom RF, Cerimele BJ. Olanzapine in subjects with and without renal failure (data on file). Lilly Laboratory for Clinical Research. Eli Lilly and Co; 1996

- [107] Berry D, Millington C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 451–456
- [108] Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 289–293
- [109] Bertilsson L, Tomson T, Tybring G. Pharmacokinetics: Time-dependent changes--autoinduction of carbamazepine epoxidation. *J Clin Pharmacol* 1986; 26: 459–462
- [110] Berwaerts J, Cleton A, Rossenu S et al. A comparison of serum prolactin concentrations after administration of paliperidone extended-release and risperidone tablets in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 1011–1018
- [111] Bet PM, Verbeek EC, Milaneschi Y et al. A common polymorphism in the ABCB1 gene is associated with side effects of PGP-dependent antidepressants in a large naturalistic Dutch cohort. *Pharmacogenomics J* 2016; 16: 202–208
- [112] Biernacka JM, Sangkuhl K, Jenkins G et al. The International SSRI Pharmacogenomics Consortium (ISPC): A genome-wide association study of antidepressant treatment response. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e937
- [113] Bigliani V, Mulligan RS, Acton PD et al. Striatal and temporal cortical D2/D3 receptor occupancy by olanzapine and sertindole in vivo: A [123I]epidepride single photon emission tomography (SPET) study. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 132–140
- [114] Bigos KL, Bies RR, Pollock BG et al. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 620–625
- [115] Birkenhager TK, van den Broek WW, Moleman P et al. Imipramine dose in relation to therapeutic plasma level: Are clinical trials using imipramine as a positive control flawed? *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 181: 595–599
- [116] Bishara D, Olofinjana O, Sparshatt A et al. Olanzapine: A systematic review and meta-regression of the relationships between dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 329–335
- [117] Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overo KF et al. Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 553–557
- [118] Bjorndal N, Bjerre M, Gerlach J et al. High dosage haloperidol therapy in chronic schizophrenic patients: A double-blind study of clinical response, side effects, serum haloperidol, and serum prolactin. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 67: 17–23
- [119] Bland TM, Haining RL, Tracy TS et al. CYP2C-catalyzed delta9-tetrahydrocannabinol metabolism: Kinetics, pharmacogenetics and interaction with phenytoin. *Biochem Pharmacol* 2005; 70: 1096–1103
- [120] Blazquez A, Mas S, Plana MT et al. Plasma fluoxetine concentrations and clinical improvement in an adolescent sample diagnosed with major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, or generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 318–326
- [121] Bockbrader HN. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Drugs Today* 1995; 31: 613–619
- [122] Bockbrader HN, Burger P, Knapp L et al. Population pharmacokinetics of pregabalin in healthy subjects and patients with chronic pain or partial seizures. *Epilepsia* 2011; 52: 248–257
- [123] Bockbrader HN, Wesche D, Miller R et al. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 661–669
- [124] Boden R, Brandt L, Kieler H et al. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2011; 133: 36–41
- [125] Boellner SW, Stark JG, Krishnan S et al. Pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate and its active metabolite, d-amphetamine, with increasing oral doses of lisdexamfetamine dimesylate in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A single-dose, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2010; 32: 252–264
- [126] Bogaards JJ, Hissink EM, Briggs M et al. Prediction of interindividual variation in drug plasma levels in vivo from individual enzyme kinetic data and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Eur J Pharm Sci* 2000; 12: 117–124
- [127] Boinpally R, Alcorn H, Adams MH et al. Pharmacokinetics of vilazodone in patients with mild or moderate renal impairment. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 199–206
- [128] Boinpally R, Gad N, Gupta S et al. Influence of CYP3A4 induction/inhibition on the pharmacokinetics of vilazodone in healthy subjects. *Clin Ther* 2014; 36: 1638–1649
- [129] Bomsien S, Aderjan R, Mattern R et al. Effect of psychotropic medication on the in vitro metabolism of buprenorphine in human cDNA-expressed cytochrome P450 enzymes. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 639–643
- [130] Bond A, Seijas D, Dawling S et al. Systemic absorption and abuse liability of snorted flunitrazepam. *Addiction* 1994; 89: 821–830
- [131] Bond AJ, Reed KD, Beavan P et al. After the randomised injectable opiate treatment trial: Post-trial investigation of slow-release oral morphine as an alternative opiate maintenance medication. *Drug Alcohol Rev* 2012; 31: 492–498
- [132] Bondareva IB, Jelliffe RW, Gusev EI et al. Population pharmacokinetic modelling of carbamazepine in epileptic elderly patients: implications for dosage. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 211–221
- [133] Bondolfi G, Morel F, Crettol S et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 539–543
- [134] Bont L, Bosker HA, Brus F et al. Torsade de pointes after pipamperone intoxication. *Pharm World Sci* 1998; 20: 137
- [135] Borgstrom L, Larsson H, Molander L. Pharmacokinetics of parenteral and oral melperone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 173–176
- [136] Borys DJ, Setzer SC, Ling LJ et al. Acute fluoxetine overdose: a report of 234 cases. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 115–120
- [137] Bosse GM, Spiller HA, Collins AM. A fatal case of venlafaxine overdose. *J Med Toxicol* 2008; 4: 18–20
- [138] Bowskill SV, Patel MX, Handley SA et al. Plasma amisulpride in relation to prescribed dose, clozapine augmentation, and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2002–2010. *Hum Psychopharmacol* 2012; 27: 507–513
- [139] Bozik ME, Mather JL, Kramer WG et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of KNS-760704 (dexpramipexole) in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 1177–1185
- [140] Brachtendorf L, Jetter A, Beckurts KT et al. Cytochrome P450 enzymes contributing to demethylation of maprotiline in man. *Pharmacol Toxicol* 2002; 90: 144–149
- [141] Brahmi N, Kouraichi N, Abderrazek H et al. Clinical experience with carbamazepine overdose: Relationship between serum concentration and neurological severity. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 241–243
- [142] Branch RA, Adedoyin A, Frye RF et al. In vivo modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 401–411
- [143] Brandl EJ, Kennedy JL, Müller DJ. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Can J Psychiatry* 2014; 59: 76–88
- [144] Brandt C, Baumann P, Eckermann G et al. [Therapeutic drug monitoring in epileptology and psychiatry]. *Nervenarzt* 2008; 79: 167–174
- [145] Brandt C, May TW. Therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs. *J Lab Med* 2011; 35: 161–169
- [146] Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M et al. ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B: 274–283
- [147] Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM et al. Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. *J Psychiatr Res* 2016; 73: 86–95
- [148] Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM et al. Is regionally selective D2/ D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? an in vivo quantitative [123I]epidepride SPET study of amisulpridetreated patients. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1413–1420



- [149] Bressolle F, Bres J, Faure-Jeantis A. Absolute bioavailability, rate of absorption, and dose proportionality of sulpiride in humans. *J Pharm Sci* 1992; 81: 26–32
- [150] Breyer-Pfaf U. The metabolic fate of amitriptyline, nortriptyline and amitriptylinoxide in man. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 723–746
- [151] Breyer-Pfaf U, Brinkschulte M, Rein W et al. Prediction and evaluation criteria in perazine therapy of acute schizophrenics. *Pharmacokinetic data. Pharmacopsychiatria* 1983; 16: 160–165
- [152] Breyer-Pfaf U, Nill K. Carbonyl reduction of naltrexone and dolasetron by oxidoreductases isolated from human liver cytosol. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56: 1601–1606
- [153] Breyer-Pfaf U, Nill K, Schied HW et al. Single-dose kinetics of the neuroleptic drug perazine in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 95: 374–377
- [154] Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438–452
- [155] Brocks DR. Anticholinergic drugs used in Parkinson's disease: An overlooked class of drugs from a pharmacokinetic perspective. *J Pharm Pharm Sci* 1999; 2: 39–46
- [156] Brosen K, Gram LF, Klynsner R et al. Steady-state levels of imipramine and its metabolites: significance of dose-dependent kinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 43–49
- [157] Brosen K, Klynsner R, Gram LF et al. Steady-state concentrations of imipramine and its metabolites in relation to the sparteine/debrisoquine polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 679–684
- [158] Brosen K, Naranjo CA. Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction studies with citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 275–283
- [159] Browne JL, Perry PJ, Alexander B et al. Pharmacokinetic protocol for predicting plasma nortriptyline levels. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 351–356
- [165] Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM et al. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; 343: 159–162
- [166] Bundgaard C, Eneberg E, Sanchez C. P-glycoprotein differentially affects escitalopram, levomilnacipran, vilazodone and vortioxetine transport at the mouse blood-brain barrier in vivo. *Neuropharmacology* 2016; 103: 104–111
- [167] Bunten H, Liang WJ, Pounder DJ et al. OPRM1 and CYP2B6 gene variants as risk factors in methadone-related deaths. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 383–389
- [168] Burke MJ, Preskorn SH. Therapeutic drug monitoring of antidepressants: cost implications and relevance to clinical practice. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 147–165
- [169] Burns ML, Baftiu A, Opdal MS et al. Therapeutic drug monitoring of clobazam and its metabolite-impact of age and comedication on pharmacokinetic variability. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 350–357
- [170] Busardo FP, Jones AW. GHB pharmacology and toxicology: acute intoxication, concentrations in blood and urine in forensic cases and treatment of the withdrawal syndrome. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13: 47–70
- [171] Byerly MJ, Thompson A, Carmody T et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 844–847
- [172] Cabaleiro T, Ochoa D, Lopez-Rodriguez R et al. Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 459–469
- [173] Caccia S, Garattini S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic significance of antidepressant drug metabolites. *Pharmacol Res* 1992; 26: 317–329
- [174] Caccia S, Invernizzi RW, Nobili A et al. A new generation of antipsychotics: pharmacology and clinical utility of cariprazine in schizophrenia. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 319–328
- [175] Caccia S, Pasina L, Nobili A. New atypical antipsychotics for schizophrenia: iloperidone. *Drug Des Devel Ther* 2010; 4: 33–48
- [176] Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR et al. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37: 177–193
- [177] Canal-Rafin M, Deridet E, Titier K et al. Simplified ultraviolet liquid chromatographic method for determination of sertindole, dehydrosertindole and norsertindole, in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005; 814: 61–67
- [178] Canal-Rafin M, Titier K, Deridet E et al. Myocardium distribution of sertindole and its metabolite dehydrosertindole in guinea-pigs. *Biopharm Drug Dispos* 2006; 27: 171–179
- [179] Capone D, Tarantino G, Gentile A et al. Effects of voriconazole on tacrolimus metabolism in a kidney transplant recipient. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 121–124
- [180] Carlsson B, Olsson G, Reis M et al. Enantioselective analysis of citalopram and metabolites in adolescents. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 658–664
- [181] Carnovale C, Pellegrino P, Beretta S et al. A case of tinnitus induced by chlorpromazine in a pediatric patient. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5: 163–165
- [182] Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 127–153
- [183] Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1540–1545
- [184] Castberg I, Spigset O. Prescribing patterns and the use of therapeutic drug monitoring of psychotropic medication in a psychiatric high-security unit. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 597–603
- [185] Causon R. Validation of chromatographic methods in biomedical analysis. Viewpoint and discussion. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 689: 175–180
- [186] Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 901–914
- [187] Cawello W, Braun M, Boekens H. Absorption, disposition, metabolic fate, and elimination of the dopamine agonist rotigotine in man: administration by intravenous infusion or transdermal delivery. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 2055–2060
- [188] Cawello W, Fichtner A, Boekens H et al. Influence of hepatic impairment on the pharmacokinetics of the dopamine agonist rotigotine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 39: 155–163
- [189] Centerholt C, Ekblom M, Odegren T et al. Pharmacokinetics and sedative effects in healthy subjects and subjects with impaired liver function after continuous infusion of clomethiazole. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 117–122
- [190] Ceskova E. The need to improve current psychopharmacotherapy before developing new drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 1969–1973
- [204] Chen P, Tanasijevic MJ, Schoenenberger RA et al. A computer-based intervention for improving the appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 432–438
- [205] Cheng YF, Paalzow LK, Bondesson U et al. Pharmacokinetics of haloperidol in psychotic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1987; 91: 410–414
- [206] Chenu F, Batten LA, Zernig G et al. Comparison of pharmacokinetic profiles of brand-name and generic formulations of citalopram and venlafaxine: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 958–966
- [207] Cherma MD, Lofgren UB, Almkvist G et al. Assessment of the prescription of antidepressant drugs in elderly nursing home patients: a clinical and laboratory follow-up investigation. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 424–431
- [208] Cherma MD, Reis M, Hagg S et al. Therapeutic drug monitoring of ziprasidone in a clinical treatment setting. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 682–688
- [209] Cherubini A, Nistico G, Rozzini R et al. Subthreshold depression in older subjects: an unmet therapeutic need. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 909–913
- [191] Chakraborty BS, Midha KK, McKay G et al. Single dose kinetics of thioridazine and its two psychoactive metabolites in healthy humans: A dose proportionality study. *J Pharm Sci* 1989; 78: 796–801

- [210] Chetty M, Gouws E, Miller R et al. The use of a side effect as a qualitative indicator of plasma chlorpromazine levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 77–82
- [192] Chamorro AJ, Marcos M, Miron-Canelo JA et al. Association of micro-opioid receptor (OPRM1) gene polymorphism with response to naltrexone in alcohol dependence: a systematic review and meta-analysis. *Addict Biol* 2012; 17: 505–512
- [193] Chan LN, Anderson GD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 1115–1136
- [194] Chan V, Morris RG, Ilett KF et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 630–635
- [195] Chang M, Tybring G, Dahl ML et al. Impact of cytochrome P450 2C19 polymorphisms on citalopram/escitalopram exposure: A systematic review and meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 801–811
- [196] Chang YC, Lane HY, Yang KH et al. Optimizing early prediction for antipsychotic response in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 554–559
- [197] Chapel S, Hutmacher MM, Haig G et al. Exposure-response analysis in patients with schizophrenia to assess the effect of asenapine on QTc prolongation. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 1297–1308
- [198] Chappell JC, Eisenhofer G, Owens MJ et al. Effects of duloxetine on norepinephrine and serotonin transporter activity in healthy subjects. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 9–16
- [199] Chawarski MC, Schottenfeld RS, O'Connor PG et al. Plasma concentrations of buprenorphine 24 to 72 hours after dosing. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55: 157–163
- [200] Chen G, Lee R, Hojer AM et al. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 727–736
- [201] Chen H, Grover S, Yu L et al. Bioactivation of lamotrigine in vivo in rat and in vitro in human liver microsomes, hepatocytes, and epidermal keratinocytes: characterization of thioether conjugates by liquid chromatography/mass spectrometry and high field nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chem Res Toxicol* 2010; 23: 159–170
- [202] Chen L, Greenberg WM, Brand-Schieber E et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of levomilnacipran following a single oral dose of levomilnacipran extended-release capsule in humans. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 3293–3300
- [203] Chen L, Greenberg WM, Gommoll C et al. Levomilnacipran pharmacokinetics in healthy volunteers versus patients with major depressive disorder and implications for norepinephrine and serotonin reuptake inhibition. *Clin Ther* 2015; 37: 2059–2070
- [211] Chew ML, Alvey CW, Plotka A et al. Pregabalin controlled-release pharmacokinetics in healthy volunteers: Analysis of four multiple-dose randomized clinical pharmacology studies. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 627–637
- [212] Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1333–1341
- [213] Chiu YY, Ereshefsky L, Preskorn SH et al. Lurasidone drug-drug interaction studies: A comprehensive review. *Drug Metabol Drug Interact* 2014; 29: 191–202
- [214] Cho HY, Yoo HD, Lee YB. Influence of ABCB1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of levosulpiride in healthy subjects. *Neuroscience* 2010; 169: 378–387
- [215] Cho JY, Yu KS, Jang JI et al. Omeprazole hydroxylation is inhibited by a single dose of moclobemide in homozygotic EM genotype for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 393–397
- [216] Choc MG, Hsuan F, Honigfeld G et al. Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients. *Pharm Res* 1990; 7: 347–351
- [217] Choi CI, Bae JW, Lee YJ et al. Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 139–142
- [218] Christensen M, Andersson K, Dalen P et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 517–528
- [219] Chu XM, Zhang LF, Wang GJ et al. Influence of UDP-glucuronosyl transferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1395–1401
- [220] Ciraulo DA, Hitzemann RJ, Somoza E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple sublingual buprenorphine tablets in dose-escalation trials. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 179–192
- [221] Ciszowski K, Szpak D, Wilimowska J et al. Sulpiride poisoning—case report confirmed with the quantitative determination of the xenobiotic serum level. *Przegl Lek* 2011; 68: 506–509
- [222] Citrome L. Asenapine review, part I: Chemistry, receptor affinity profile, pharmacokinetics and metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 893–903
- [223] Citrome L. Brexpiprazole: A new dopamine D(2)receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia and major depressive disorder. *Drugs Today (Barc)*. 2015; 51: 397–414
- [224] Citrome L. Paliperidone palmitate – review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 216–239
- [225] Citrome L. A review of the pharmacology, efficacy and tolerability of recently approved and upcoming oral antipsychotics: An evidence-based medicine approach. *CNS Drugs* 2013; 27: 879–911
- [226] Citrome L, Stauer VL, Chen L et al. Olanzapine plasma concentrations after treatment with 10, 20, and 40 mg/d in patients with schizophrenia: An analysis of correlations with efficacy, weight gain, and prolactin concentration. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 278–283
- [227] Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 237
- [228] Coller JK, Somogyi AA, Bochner F. Flunitrazepam oxidative metabolism in human liver microsomes: Involvement of CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica* 1999; 29: 973–986
- [229] Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med* 2015; 372: 793–795
- [230] Collins N, Barnes TR, Shingleton-Smith A et al. Standards of lithium monitoring in mental health trusts in the UK. *BMC Psychiatry* 2010; 10: 80
- [231] Conca A, Schmidt E, Pastore M et al. Therapeutic drug monitoring in Italian psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 259–262
- [232] Connarn JN, Zhang X, Babiskin A et al. Metabolism of bupropion by carbonyl reductases in liver and intestine. *Drug Metab Dispos* 2015; 43: 1019–1027
- [233] Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: a review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion CNS Disord* 2011; 13: pii: PCC.10r01097
- [234] Contin M, Albani F, Riva R et al. Lacosamide therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 849–852
- [235] Contin M, Mohamed S, Albani F et al. Levetiracetam clinical pharmacokinetics in elderly and very elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 98: 130–134
- [236] Contin M, Riva R, Martinelli P et al. Effect of meal timing on the kinetic-dynamic profile of levodopa/carbidopa controlled release [corrected] in parkinsonian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 303–308
- [237] Cooper TB. Plasma level monitoring of antipsychotic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1978; 3: 14–38
- [238] Coppen A, Kopera H. Workshop on the clinical pharmacology and efficacy of mianserin. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: (Suppl 1): 91S–99S of Dutch cases with major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 349–353
- [264] De las Cuevas C, Penate W, Sanz EJ. Risk factors for non-adherence to antidepressant treatment in patients with mood disorders. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 89–98

- [265] de Leon J. The crucial role of the therapeutic window in understanding the clinical relevance of the poor versus the ultrarapid metabolizer phenotypes in subjects taking drugs metabolized by CYP2D6 or CYP2C19. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 241–245
- [266] de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part I: A summary of the current state for clinicians. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015; 8: 97–115
- [267] de J. Focusing on drug versus disease mechanisms and on clinical subgrouping to advance personalised medicine in psychiatry. *Acta Neuropsychiatr* 2014; 26: 327–333
- [268] de Leon J. Glucuronidation enzymes, genes and psychiatry. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003; 6: 57–72
- [269] de Leon J. Incorporating pharmacogenetics into clinical practice: reality of a new tool in psychiatry. *Current issues in clinical implementation. CNS Spectr* 2006; 11: 8–12
- [270] de Leon J, Greenlee B, Barber J et al. Practical guidelines for the use of new generation antipsychotic drugs (except clozapine) in adult individuals with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil* 2009; 30: 613–669
- [271] de Leon J, Spina E, Diaz FJ. Clobazam therapeutic drug monitoring: A comprehensive review of the literature with proposals to improve future studies. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 30–47
- [272] de Leon J, Susce MT, Pan RM et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15–27
- [273] de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. *Psychosomatics* 2010; 51: 80–88
- [274] de Mey C, Althaus M, Ezan E et al. Erythromycin increases plasma concentrations of alpha-dihydroergocryptine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 142–148
- [275] de Wit M, Best AM, Epstein SK et al. Lorazepam concentrations, pharmacokinetics and pharmacodynamics in a cohort of mechanically ventilated ICU patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44: 466–473
- [276] Degen J, Wolke E, Seiberling M et al. Comparative study of the pharmacokinetics of amitriptyline oxide and trimipramine after single administration in healthy male probands and patients with renal failure. *Med Klin (Munich)* 1993; 88: 129–133 171
- [277] Degner D, Grohmann R, Kropp S et al. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: (Suppl 1): S39–S45
- [278] Del Dotto P, Bonuccelli U. Clinical pharmacokinetics of cabergoline. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 633–645
- [279] Deleu D, Northway MG, Hanssens Y. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in the treatment of Parkinson's disease. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 261–309
- [280] Deligiannidis KM. Therapeutic drug monitoring in pregnant and postpartum women: Recommendations for SSRIs, lamotrigine, and lithium. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 649–650
- [281] Delva NJ, Hawken ER. Preventing lithium intoxication. *Guide for physicians. Can Fam Physician* 2001; 47: 1595–1600
- [282] Dempsey DA St, Helen G, Jacob P 3rd et al. Genetic and pharmacokinetic determinants of response to transdermal nicotine in white, black, and Asian nonsmokers. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 687–694
- [283] Derungs A, Donzelli M, Berger B et al. Effects of Cytochrome P450 Inhibition and Induction on the phenotyping metrics of the basal cocktail: A randomized crossover study. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 79–91
- [284] Desta Z, Kerbusch T, Flockhart DA. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pimozide in healthy poor and extensive metabolizers of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 10–20
- [285] Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N et al. Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 428–437
- [286] Deuschle M, Härter S, Hiemke C et al. Doxepin and its metabolites in plasma and cerebrospinal fluid in depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131: 19–22
- [287] DeVane CL, Boulton DW, Miller LF et al. Pharmacokinetics of trazodone and its major metabolite m-chlorophenylpiperazine in plasma and brain of rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 1999; 2: 17–23
- [288] DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1247–1266
- [289] DeVane CL, Stowe ZN, Donovan JL et al. Therapeutic drug monitoring of psychoactive drugs during pregnancy in the genomic era: challenges and opportunities. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 54–59
- [290] Diaz FJ, de Leon J, Josiassen RC et al. Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study. *Schizophr Res* 2005; 72: 131–135
- [291] Diaz FJ, Eap CB, Ansermot N et al. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 89–96
- [292] Diaz FJ, Santoro V, Spina E et al. Estimating the size of the effects of co-medications on plasma clozapine concentrations using a model that controls for clozapine doses and confounding variables. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 81–91
- [293] Dilmaghanian S, Gerber JG, Filler SG et al. Enantioselectivity of inhibition of cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) by ketoconazole: Testosterone and methadone as substrates. *Chirality* 2004; 16: 79–85
- [294] Dingemans J, Jorga K, Zurcher G et al. Multiple-dose clinical pharmacology of the catechol-O-methyl-transferase inhibitor tolcapone in elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 47–55
- [295] Dingemans J, Wood N, Guentert T et al. Clinical pharmacology of moclobemide during chronic administration of high doses to healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1998; 140: 164–172
- [296] Dinger J, Meyer MR, Maurer HH. Development of an in vitro cytochrome P450 cocktail inhibition assay for assessing the inhibition risk of drugs of abuse. *Toxicol Lett* 2014; 230: 28–35
- [297] Dixon R, Gentile J, Hsu HB et al. Nalmefene: Safety and kinetics after single and multiple oral doses of a new opioid antagonist. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 233–239
- [298] Dockens RC, Salazar DE, Fulmor IE et al. Pharmacokinetics of a newly identified active metabolite of buspirone after administration of buspirone over its therapeutic dose range. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1308–1312
- [299] Dockens RC, Tran AQ, Zeng J et al. Pharmacokinetics of 6-hydroxybuspirone and its enantiomers administered individually or following buspirone administration in humans. *Biopharm Drug Dispos* 2007; 28: 393–402
- [300] Domschke K, Tidow N, Schwarte K et al. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1167–1176
- [301] Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: Association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry* 2009; 14: 1105–1118
- [302] Dooze DR, Brodie MJ, Wilson EA et al. Topiramate and lamotrigine pharmacokinetics during repetitive monotherapy and combination therapy in epilepsy patients. *Epilepsia* 2003; 44: 917–922
- [303] Doran A, Obach RS, Smith BJ et al. The impact of P-glycoprotein on the disposition of drugs targeted for indications of the central nervous system: Evaluation using the MDR1A/1B knockout mouse model. *Drug Metab Dispos* 2005; 33: 165–174
- [304] Dormann H, Sonst A, Müller F et al. Adverse drug events in older patients admitted as an emergency: The role of potentially inappropriate medication in elderly people (PRISCUS). *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110: 213–219
- [305] dos Santos FM, Goncalves JC, Caminha R et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of psychomotor impairment induced by oral clonazepam in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 566–574
- [306] Dost FH. *Der Blutspiegel- Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufkörperflüssigkeit.* Leipzig: Georg Thieme; 1953
- [307] Dresse A, Rosen JM, Brems H et al. Influence of food on tianeptine and its main metabolite kinetics. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 1115–1119

- [308] Drouet-Coassolo C, Iliadis A, Coassolo P et al. Pharmacokinetics of lfnitrazepam following single dose oral administration in liver disease patients compared with healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 643–651
- [309] Drover D, Lemmens H, Naidu S et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and relative pharmacokinetic/pharmacodynamic profiles of zaleplon and zolpidem. *Clin Ther* 2000; 22: 1443–1461
- [310] Dubois N, Demaret I, Anseau M et al. Plasma level monitoring of the major metabolites of diacetylmorphine (heroin) by the “chasing the dragon” route in severe heroin addicts. *Acta Clin Belg* 2013; 68: 359–367
- [311] Dubois N, Hallet C, Seidel L et al. Estimation of the Time Interval between the Administration of Heroin and the Sampling of Blood in Chronic Inhalers. *J Anal Toxicol* 2015; 39: 300–305
- [312] Dubovsky SL, Frobose C, Phiri P et al. Short-term safety and pharmacokinetic profile of asenapine in older patients with psychosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 472–482
- [313] Dunbar JL, Turnclif RZ, Hayes SC et al. Population pharmacokinetics of extended-release injectable naltrexone (XR-NTX) in patients with alcohol dependence. *J Stud Alcohol Drugs* 2007; 68: 862–870
- [314] Dvorchik BH, Vesell ES. Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1976; 22: 868–878
- [315] Dwivedi R, Gupta YK, Singh M et al. Correlation of saliva and serum free valproic acid concentrations in persons with epilepsy. *Seizure* 2015; 25: 187–190
- [316] Dwivedi R, Singh M, Kaleekal T et al. Concentration of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A comparative study in serum and saliva. *Int J Neurosci* 2016; 126: 972–978
- [317] Eagles JM, McCann I, MacLeod TN et al. Lithium monitoring before and after the distribution of clinical practice guidelines. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 349–353
- [318] Eap CB, Baumann P. Analytical methods for the quantitative determination of selective serotonin reuptake inhibitors for therapeutic drug monitoring purposes in patients. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1996; 686: 51–63
- [319] Eap CB, Bender S, Gastpar M et al. Steady state plasma levels of the enantiomers of trimipramine and of its metabolites in CYP2D6-, CYP2C19- and CYP3A4/5-phenotyped patients. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 209–214
- [320] Eap CB, Bertschy G, Baumann P et al. High interindividual variability of methadone enantiomer blood levels to dose ratios. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 89–90
- [321] Eap CB, Bourquin M, Martin J et al. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61: 47–54
- [322] Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: Implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 1153–1193
- [323] Eap CB, Finkbeiner T, Gastpar M et al. Replacement of (R)-methadone by a double dose of (R,S)-methadone in addicts: Interindividual variability of the (R)/(S) ratios and evidence of adaptive changes in methadone pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 385–389
- [324] Eap CB, Guentert TW, Schaublin-Loidl M et al. Plasma levels of the enantiomers of thioridazine, thioridazine 2-sulfoxide, thioridazine 2-sulfone, and thioridazine 5-sulfoxide in poor and extensive metabolizers of dextromethorphan and mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 322–331
- [325] Eap CB, Koeb L, Baumann P. Determination of trimipramine and its demethylated and hydroxylated metabolites in plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1994; 652: 97–103
- [326] Eap CB, Lima CA, Macciardi F et al. Steady state concentrations of the enantiomers of mianserin and desmethylmianserin in poor and in homozygous and heterozygous extensive metabolizers of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 7–13
- [327] Egberts K, Karwautz A, Plener PL et al. Pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2015; 43: 21–28
- [328] Egberts KM, Mehler-Wex C, Gerlach M. Therapeutic drug monitoring in child and adolescent psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 249–253
- [329] Eggart V, Hiemke C, Zernig G. “There is no dose-response relationship in psychopharmacotherapy” vs “pharmacotherapy in psychiatry is based on ligand-receptor interaction”: A unifying hypothesis and the need for plasma concentration based clinical trials. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 217: 297–300
- [330] Eggert Hansen C, Rosted Christensen T, Elley J et al. Clinical pharmacokinetic studies of perphenazine. *Br J Clin Pharmacol* 1976; 3: 915–923
- [331] Ehmann F, Caneva L, Prasad K et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European medicines agency perspective. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 201–210
- [332] Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119–137
- [333] El Desoky ES, Sabarinath SN, Hamdi MM et al. Population pharmacokinetics of steady-state carbamazepine in Egyptian epilepsy patients. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 352–355
- [334] Ellinwood EH Jr., Heatherly DG, Nikaido AM et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam, alprazolam and diazepam. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 86: 392–399
- [335] Elshof JP, Cawello W, Andreas JO et al. An update on pharmacological, pharmacokinetic properties and drug-drug interactions of rotigotine transdermal system in Parkinson’s disease and restless legs syndrome. *Drugs* 2015; 75: 487–501
- [336] Ereshefsky L, Jann MW, Saklad SR et al. Effects of smoking on lfuphenazine clearance in psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 329–332
- [337] Erickson-Ridout KK, Zhu J, Lazarus P. Olanzapine metabolism and the significance of UGT1A448V and UGT2B1067Y variants. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 539–551
- [338] Ermer J, Corcoran M, Lasseter K et al. Relative bioavailabilities of lisdexamfetamine dimesylate and d-amphetamine in healthy adults in an open-label, randomized, crossover study after mixing lisdexamfetamine dimesylate with food or drink. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 769–776
- [339] Ermer J, Hafey MB, Richards C et al. An open-label investigation of the pharmacokinetic profiles of lisdexamfetamine dimesylate and venlafaxine extended-release, administered alone and in combination, in healthy adults. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 243–254
- [339] Findling RL, Nucci G, Piergies AA et al. Multiple dose pharmacokinetics of paroxetine in children and adolescents with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1274–1285
- [340] Evans LE, Bett JH, Cox JR et al. The bioavailability of oral and parenteral chlorimipramine (Anafranil). *Prog Neuropsychopharmacol* 1980; 4: 293–302 [360] Fischer M, Unterecker S, Deckert J et al. Elevated clozapine serum levels in combination with perazine. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 623–625
- [341] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491
- [342] Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 178–184
- [343] Faber MS, Jetter A, Fuhr U. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: Why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97: 125–134
- [344] Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ et al. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1439–1448
- [345] Faiman MD, Jensen JC, Lacoursiere RB. Elimination kinetics of disulfiram in alcoholics after single and repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 520–526
- [346] Fanton L, Bevalot F, Grait H et al. Fatal intoxication with milnacipran. *J Forensic Leg Med* 2008; 15: 388–390
- [347] Farde L, Nordstrom AL, Wiesel FA et al. Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in

- patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 538–544
- [348] Fasano A, Bove F, Gabrielli M et al. Liquid melevodopa versus standard levodopa in patients with Parkinson disease and small intestinal bacterial overgrowth. *Clin Neuropharmacol* 2014; 37: 91–95
- [349] Fellows L, Ahmad F, Castle DJ et al. Investigation of target plasma concentration-effect relationships for olanzapine in schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 682–689
- [350] Feng Y, Pollock BG, Coley K et al. Population pharmacokinetic analysis for risperidone using highly sparse sampling measurements from the CATIE study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 629–639
- [351] Feng Y, Pollock BG, Ferrell RE et al. Paroxetine: Population pharmacokinetic analysis in late-life depression using sparse concentration sampling. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 558–569
- [352] Fernandez C, Martin C, Gimenez F et al. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 431–441
- [353] Ferrari A, Bertolotti M, Dell’Utri A et al. Serum time course of naltrexone and 6 beta-naltrexol levels during long-term treatment in drug addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 211–220
- [354] Ferrell PB Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B \* 1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1543–1546
- [355] Ferron GM, Paul J, Fruncillo R et al. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 175–182
- [356] Figueroa C, Brecher M, Hamer-Maansson JE et al. Pharmacokinetic profiles of extended release quetiapine fumarate compared with quetiapine immediate release. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 199–204
- [357] Filser JG, Kaumeier S, Brand T et al. Pharmacokinetics of amitriptyline and amitriptylinoxide after intravenous or oral administration in humans. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21: 381–383
- [358] Findling RL, Goldman R, Chiu YY et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Lurasidone in Children and Adolescents With Psychiatric Disorders. *Clin Ther* 2015; 37: 2788–2797
- [361] Fisher DS, Handley SA, Flanagan RJ et al. Plasma concentrations of quetiapine, N-desalkylquetiapine, o-desalkylquetiapine, 7-hydroxyquetiapine, and quetiapine sulfoxide in relation to quetiapine dose, formulation, and other factors. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 415–421
- [362] Fisher DS, van Schalkwyk GI, Seedat S et al. Plasma, oral fluid, and whole-blood distribution of antipsychotics and metabolites in clinical samples. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 345–351
- [363] Fitzgerald PB, Kapur S, Remington G et al. Predicting haloperidol occupancy of central dopamine D2 receptors from plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 149: 1–5
- [364] Flanagan RJ. Developing an analytical toxicology service: principles and guidance. *Toxicol Rev* 2004; 23: 251–263
- [365] Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP et al. Aripiprazole oncemonthly for treatment of schizophrenia: Double-blind, randomised, non-inferiority study. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135–144
- [366] Fleming J, Chetty M. Therapeutic monitoring of valproate in psychiatry: how far have we progressed? *Clin Neuropharmacol* 2006; 29: 350–360
- [367] Fogelman SM, Schmider J, Venkatakrishnan K et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: Effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 480–490
- [368] Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1048–1059
- [369] Fontaine R, Mercier P, Beaudry P et al. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 74: 451–458
- [370] Food and Drug Administration. Guidance for industry: bioanalytical method validation. 2001; <http://www.fda.gov/cvm>
- [371] Foster DJ, Somogyi AA, Dyer KR et al. Steady-state pharmacokinetics of (R)- and (S)-methadone in methadone maintenance patients. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 427–440
- [372] Foti RS, Rock DA, Wienkers LC et al. Selection of alternative CYP3A4 probe substrates for clinical drug interaction studies using in vitro data and in vivo simulation. *Drug Metab Dispos* 2010; 38: 981–987
- [373] Frank D, Jaehde U, Fuhr U. Evaluation of probe drugs and pharmacokinetic metrics for CYP2D6 phenotyping. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 321–333
- [374] Freeman MP, Nolan PE Jr., Davis MF et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 646–653
- [375] Fric M, Pfuhlmann B, Laux G et al. The influence of smoking on the serum level of duloxetine. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41: 151–155
- [376] Friden M, Winiwarter S, Jerndal G et al. Structure-brain exposure relationships in rat and human using a novel data set of unbound drug concentrations in brain interstitial and cerebrospinal fluids. *J Med Chem* 2009; 52: 6233–6243
- [377] Frieboes RM, Sonntag A, Yassouridis A et al. Clinical outcome after trimipramine in patients with delusional depression – a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 12–17
- [378] Friedman H, Greenblatt DJ, Peters GR et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: Effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 139–150
- [379] Friedrich ME, Akimova E, Huf W et al. Drug-induced liver injury during antidepressant treatment: Results of AMSP, a drug surveillance program. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19:
- [380] Fritze J, Laux G, Sofic E et al. Plasma moclobemide and metabolites: Lack of correlation with clinical response and biogenic amines. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99: 252–256
- [381] Froemming JS, Lam YW, Jann MW et al. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 396–423
- [382] Froscher W, Schier KR, Hofmann M et al. Topiramate: A prospective study on the relationship between concentration, dosage and adverse events in epileptic patients on combination therapy. *Epileptic Disord* 2005; 7: 237–248
- [383] Frye RF, Matzke GR, Jallad NS et al. The effect of age on the pharmacokinetics of the opioid antagonist nalmefene. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 301–306
- [384] Fuduo S, Borobia AM, Pinana E et al. Evaluation of the influence of sex and CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms in the disposition of citalopram. *Eur J Pharmacol* 2010; 626: 200–204
- [385] Fuhr U, Anders EM, Mahr G et al. Inhibitory potency of quinolone antibacterial agents against cytochrome P450IA2 activity in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 942–948
- [386] Fuhr U, Rost KL, Engelhardt R et al. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 159–176
- [387] Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 333–341
- [388] Furukori H, Kondo T, Yasui N et al. Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of bromperidol and reduced bromperidol in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145: 189–192
- [389] Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 234–242
- [390] Gaertner HJ, Golfopoulos G, Breyer-Pfaff U. Response to maprotiline treatment in depressive patients relationship to urinary MHPG excretion and plasma drug level. *Pharmacopsychiatry* 1982; 15: 170–174
- [391] Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: A five-year prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 305–310
- [392] Gafni I, Busto UE, Tyndale RF et al. The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 169–175

- [393] Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing* 2008; 37: 673–679
- [394] Garg V, Chandorkar G, Farmer HF et al. Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1566–1573
- [395] Garnock-Jones KP, Keating GM. Atomoxetine: A review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2009; 11: 203–226
- [396] Gastpar M, Heinz W, Poehlke T et al. Substitutionstherapie bei Drogenabhängigkeit. 2. überarbeitete Auflage Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag; 2002
- [397] Genton P, Guerrini R, Perucca E. Tiagabine in clinical practice. *Epilepsia* 2001; 42: (Suppl 3): 42–45
- [398] Geretsegger C. Psychopharmaka-Spiegel bei Gutachten in Pensionsverfahren. *Proc DGPPN* 2006; P0169
- [399] Gerlach M, Egberts K, Dang SY et al. Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 1477–1482
- [400] Gerlach M, Hunnerkopf R, Rothenhofer S et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 72–76
- [401] Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T et al. Relationship between clinical effects of fluvoxamine and the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 167: 443–448
- [402] Gervasini G, Carrillo JA, Benitez J. Potential role of cerebral cytochrome P450 in clinical pharmacokinetics: Modulation by endogenous compounds. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 693–706
- [403] Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Clomipramine concentration as a predictor of delayed response: A naturalistic study. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54: 895–902
- [404] Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: The combined effect of age, gender, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 46–53
- [405] Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP et al. Time course of clinical response to venlafaxine: Relevance of plasma level and chirality. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 883–891
- [406] Gex-Fabry M, Gervasoni N, Eap CB et al. Time course of response to paroxetine: Influence of plasma level. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 892–900
- [407] Ghosal A, Yuan Y, Tong W et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Drug Metab Dispos* 2011; 39: 510–521
- [408] Gidal BE, Majid O, Ferry J et al. The practical impact of altered dosing on peripanel plasma concentrations: Pharmacokinetic modeling from clinical studies. *Epilepsy Behav* 2014; 35: 6–12
- [409] Giessmann T, May K, Modess C et al. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 192–200
- [410] Gilles M, Deuschle M, Kellner S et al. Paroxetine serum concentrations in depressed patients and response to treatment. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 118–121
- [411] Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 66–74
- [412] Gillman PK. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 737–748
- [413] Gjestaad C, Westin AA, Skogvoll E et al. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 90–97
- [414] Glassman AH, Perel JM, Shostak M et al. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 197–204
- [415] Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: Reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: (Suppl 8): S6–15
- [416] Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ et al. Psychopharmacological treatment for very young children: Contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 1532–1572
- [417] Glotzbach RK, Preskorn SH. Brain concentrations of tricyclic antidepressants: Single-dose kinetics and relationship to plasma concentrations in chronically dosed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 1982; 78: 25–27
- [418] Glue P, Cape G, Tunnicliff D et al. Switching opioid-dependent patients from methadone to morphine: Safety, tolerability, and methadone pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 960–965
- [419] Gomolin IH, Smith C, Jettner TM. Once-daily memantine: Pharmacokinetic and clinical considerations. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 1812–1813
- [420] Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192–213
- [421] Goodnick PJ, Dominguez RA, DeVane CL et al. Bupropion slow-release response in depression: Diagnosis and biochemistry. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 629–632
- [422] Goole J, Van Gansbeke B, Pilcer G et al. Pharmacoscintigraphic and pharmacokinetic evaluation on healthy human volunteers of sustained-release floating minitables containing levodopa and carbidopa. *Int J Pharm* 2008; 364: 54–63
- [423] Gram LF, Guentert TW, Grange S et al. Moclobemide, a substrate of CYP2C19 and an inhibitor of CYP2C19, CYP2D6, and CYP1A2: A panel study. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 670–677
- [424] Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: Clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* 2009; 23: 331–349
- [425] Grangeon A, Gravel S, Gaudette F et al. Highly sensitive LC-MS/MS methods for the determination of seven human CYP450 activities using small oral doses of probe-drugs in human. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017; 1040: 144–158
- [426] Granneman GR, Braeckman RA, Locke CS et al. Effect of zileuton on theophylline pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: (Suppl 2): 77–83
- [427] Grasela TH, Fiedler-Kelly JB, Salvadori C et al. Predictive performance of population pharmacokinetic parameters of tiagabine as applied to plasma concentrations from a post-marketing study. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 123–128
- [428] Grasmader K, Verwohlt PL, Kuhn KU et al. Relationship between mirtazapine dose, plasma concentration, response, and side effects in clinical practice. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 113–117
- [429] Greenbaum L, Smith RC, Rigbi A et al. Further evidence for association of the RGS2 gene with antipsychotic-induced parkinsonism: protective role of a functional polymorphism in the 3'-untranslated region. *Pharmacogenomics J* 2009; 9: 103–110
- [430] Greenbaum L, Strous RD, Kanyas K et al. Association of the RGS2 gene with extrapyramidal symptoms induced by treatment with antipsychotic medication. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 519–528
- [431] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Divoll M et al. Pharmacokinetic properties of benzodiazepine hypnotics. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 129–132
- [432] Greenblatt DJ, Blaskovich PD, Nuwayser ES et al. Clonazepam pharmacokinetics: Comparison of subcutaneous microsphere injection with multiple-dose oral administration. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1288–1293
- [433] Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS et al. Kinetics and clinical effects of flurazepam in young and elderly noninsomniacs. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 475–486
- [434] Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz JS et al. Oxazepam kinetics: Effects of age and sex. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 86–91

- [435] Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman J et al. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 356–365
- [436] Greenblatt DJ, Gan L, Harmatz JS et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of single-dose triazolam: Electroencephalography compared with the Digit-Symbol Substitution Test. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 244–248
- [438] Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 553–561
- [439] Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL et al. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of triazolam, a cytochrome P450 3A substrate. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 467–479
- [440] Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K et al. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J Pharm Sci* 1979; 68: 57–63
- [441] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Ehrenberg BL et al. Kinetics and dynamics of lorazepam during and after continuous intravenous infusion. *Crit Care Med* 2000; 28: 2750–2757
- [442] Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et al. Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414–422
- [443] Greig SL. Brexpiprazole First Global Approval. *Drugs* 2015; 75: 1687–1697
- [444] Greil W, Haberle A, Haueis P et al. Pharmacotherapeutic trends in 2231 psychiatric inpatients with bipolar depression from the International AMSP Project between 1994 and 2009. *J Affect Disord* 2012; 136: 534–542
- [445] Greil W, Haberle A, Schuhmann T et al. Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: Data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013; 143: w13772
- [446] Greiner C, Hiemke C, Bader W et al. Determination of citalopram and escitalopram together with their active main metabolites desmethyl(es)-citalopram in human serum by column-switching high performance liquid chromatography (HPLC) and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007; 848: 391–394
- [447] Gressier F, Porcelli S, Calati R et al. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 163–185
- [448] Grimaldi R, Perucca E, Ruberto G et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies following the intravenous and oral administration of the antiparkinsonian drug biperiden to normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 735–737
- [449] Grislain L, Gele P, Bertrand M et al. The metabolic pathways of tianeptine, a new antidepressant, in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 1990; 18: 804–808
- [450] Grohmann R, Engel RR, Ruther E et al. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37: (Suppl 1): S4–11
- [451] Grover CA, Flaherty B, Lung D et al. Significant toxicity in a young female after low-dose tricyclic antidepressant ingestion. *Pediatr Emerg Care* 2012; 28: 1066–1069
- [452] Grözinger M, Härtter S, Hiemke C et al. Oxybutynin enhances the metabolism of clomipramine and dextrorphan possibly by induction of a cytochrome P450 isoenzyme. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 287–289
- [453] Gründer G, Baumann P, Conca A et al. Therapeutic drug monitoring in psychiatry. A brief summary of the new consensus paper by the task force on TDM of the AGNP. *Nervenarzt* 2014; 85: 847–855
- [454] Gründer G, Carlsson A, Wong DF. Mechanism of new antipsychotic medications: Occupancy is not just antagonism. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 974–977
- [455] Gründer G, Fellows C, Janouschek H et al. Brain and plasma pharmacokinetics of aripiprazole in patients with schizophrenia: An [18F] fallypride PET study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 988–995
- [456] Gründer G, Hiemke C, Paulzen M et al. Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: Lessons from PET imaging. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 236–248
- [457] Gründer G, Hippius H, Carlsson A. The 'atypicality' of antipsychotics: A concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 197–202
- [458] Guay DR. Rasagiline (TVP-1012): a new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4: 330–346
- [459] Guberman A, Couture M, Blaschuk K et al. Add-on trial of clobazam in intractable adult epilepsy with plasma level correlations. *Can J Neurol Sci* 1990; 17: 311–316
- [460] Gunes A, Bilir E, Zengil H et al. Inhibitory effect of valproic acid on cytochrome P450 2C9 activity in epilepsy patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 100: 383–386
- [461] Gunes A, Spina E, Dahl ML et al. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 628–633
- [462] Guo W, Guo GX, Sun C et al. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 816–822
- [463] Gupta N. Guidelines for lithium monitoring: Are they ideal? *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 76–77
- [464] Gupta RN, Dziurdzy SA. Therapeutic monitoring of sertraline. *Clin Chem* 1994; 40: 498–499
- [465] Gupta SK, Shah JC, Hwang SS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS and immediate-release amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 71–78
- [466] Gutmann H, Poller B, Buter KB et al. Hypericum perforatum: which constituents may induce intestinal MDR1 and CYP3A4 mRNA expression? *Planta Med* 2006; 72: 685–690
- [467] Guy W. editor. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; 1976
- [468] Haberstroh J, Hampel H, Pantel J. Optimal management of Alzheimer's disease patients: Clinical guidelines and family advice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 243–253
- [469] Haen E. Der TDM-Befund. *Psychopharmakotherapie* 2012; 19: 129–134
- [470] Haen E. Therapeutic drug monitoring in pharmacovigilance and pharmacotherapy safety. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 254–258
- [471] Haen E, Greiner C, Bader W et al. Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges. *Nervenarzt* 2008; 79: 558–566
- [472] Haen E, Koeber R, Klunemann HH et al. Implementation of a cost-effective HPLC/UV approach for routine medical quantification of memantine in human serum. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 702–712
- [473] Haider B, Schmidt R, Schweiger C et al. Medication adherence in patients with dementia: An Austrian cohort study. *Alzheimer Dis Assoc* 2014; 28: 128–133
- [474] Hailey DM, Baird ES. Plasma concentrations of medazepam and its metabolites after oral administration. *Br J Anaesth* 1979; 51: 493–496
- [475] Hakooz NM. Caffeine metabolic ratios for the in vivo evaluation of CYP1A2, N-acetyltransferase 2, xanthine oxidase and CYP2A6 enzymatic activities. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 329–338
- [476] Hallett C, Dean BC. Bromazepam: acute benefit-risk assessment in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8: 683–688
- [477] Hallinan R, Crettol S, Agho K et al. Cannabis and benzodiazepines as determinants of methadone trough plasma concentration variability in maintenance treatment: a transnational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1113–1120
- [478] Hamelin BA, Allard S, Laplante L et al. The effect of timing of a standard meal on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel atypical antipsychotic agent ziprasidone. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 9–15

- [479] Hammarberg A, Beck O, Eksborg S et al. Acamprosate determinations in plasma and cerebrospinal fluid after multiple dosing measured by liquid chromatography-mass spectrometry: A pharmacokinetic study in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 489–496
- [480] Hammarberg A, Jayaram-Lindstrom N, Beck O et al. The effects of acamprosate on alcohol-cue reactivity and alcohol priming in dependent patients: A randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 53–62
- [481] Hammarlund-Udenaes M. Pharmacokinetic concepts in brain drug delivery. In: Hammarlund-Udenaes M et al. (eds.) *Drug Delivery to the Brain, APS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series*. 10:2014: 127–161
- [482] Handley SA, Bowskill SV, Patel MX et al. Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: Data from a therapeutic drug monitoring service, 2000–2011. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 129–137
- [483] Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36
- [484] Harden CL, Trifiletti R, Kutt H. Felbamate levels in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 280–283
- [485] Härtter S, Dingemans J, Baier D et al. The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of moclobemide. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6: 225–230
- [486] Härtter S, Hermes B, Szegedi A et al. Automated determination of paroxetine and its main metabolite by column switching and on-line high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 400–406
- [487] Härtter S, Hiemke C. Column switching and high-performance liquid chromatography in the analysis of amitriptyline, nortriptyline and hydroxylated metabolites in human plasma or serum. *J Chromatogr* 1992; 578: 273–282
- [488] Härtter S, Tybring G, Friedberg T et al. The N-demethylation of the doxepin isomers is mainly catalyzed by the polymorphic CYP2C19. *Pharm Res* 2002; 19: 1034–1037
- [489] Härtter S, Wang X, Weigmann H et al. Differential effects of l-flovoxamine and other antidepressants on the biotransformation of melatonin. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 167–174
- [490] Härtter S, Weigmann H, Hiemke C. Automated determination of reboxetine by high-performance liquid chromatography with column-switching and ultraviolet detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 740: 135–140
- [649] Klengel T, Binder EB. Gene x environment interactions in the prediction of response to antidepressant treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 701–711
- [650] Klinger G, Stahl B, Fusar-Poli P et al. Antipsychotic drugs and breastfeeding. *Pediatr Endocrinol Rev* 2013; 10: 308–317
- [651] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 67–76
- [652] Kodaira H, Kusuhara H, Fujita T et al. Quantitative evaluation of the impact of active efflux by p-glycoprotein and breast cancer resistance protein at the blood-brain barrier on the predictability of the unbound concentrations of drugs in the brain using cerebrospinal fluid concentration as a surrogate. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 339: 935–944
- [653] Koeber R, Klunemann HH, Waimer R et al. Implementation of a cost-effective HPLC/UV-approach for medical routine quantification of donepezil in human serum. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 881–882: 1–11
- [654] Koelch M, Pfalzer AK, Kliegl K et al. Therapeutic drug monitoring of children and adolescents treated with fluoxetine. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 72–76
- [655] Koepf MJ, Patsalos PN, Sander JW. Sulthiame in adults with refractory epilepsy and learning disability: An open trial. *Epilepsy Res* 2002; 50: 277–282
- [656] Kokras N, Dalla C, Papadopoulou-Daifoti Z. Sex differences in pharmacokinetics of antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 213–226
- [657] Kondo T, Otani K, Ishida M et al. Adverse effects of zotepine and their relationship to serum concentrations of the drug and prolactin. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 120–124
- [658] Kootstra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JW et al. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 1320–1327
- [659] Kornhuber J, Kennepohl EM, Bleich S et al. Memantine pharmacotherapy: A naturalistic study using a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 599–612
- [660] Kornhuber J, Quack G, Danysz W et al. Therapeutic brain concentration of the NMDA receptor antagonist amantadine. *Neuropharmacology* 1995; 34: 713–721
- [661] Kosaki K, Tamura K, Sato R et al. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyloclobazam. *Brain Dev* 2004; 26: 530–534
- [662] Koster M, Grohmann R, Engel RR et al. Seizures during antidepressant treatment in psychiatric inpatients—results from the transnational pharmacovigilance project “Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie” (AMSP) 1993–2008. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 230: 191–201
- [663] Kotlyar M, Brauer LH, Tracy TS et al. Inhibition of CYP2D6 activity by bupropion. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 226–229
- [664] Koyama E, Chiba K, Tani M et al. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the stereoselective metabolism of mianserin enantiomers. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 21–30
- [665] Kozer E, Parvez S, Minassian BA et al. How high can we go with phenytoin? *Ther Drug Monit* 2002; 24: 386–389
- [666] Kreuzer P, Landgrebe M, Wittmann M et al. Hypothermia associated with antipsychotic drug use: A clinical case series and review of current literature. *J Clin Pharmacol* 2012; 52: 1090–1097
- [667] Krishna G, Moton A, Ma L et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: A phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther* 2009; 31: 286–298
- [668] Krishnan S, Moncrief S. An evaluation of the cytochrome p450 inhibition potential of lisdexamfetamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2007; 35: 180–184
- [669] Krska J, Corner DA. Serum drug level monitoring in affective disorders. *J Clin Pharm Ther* 1992; 17: 357–363
- [670] Kruithof MK, Bruins NA, van Roon EN. Coma after overdose with duloxetine. *Ann Pharmacother* 2011; 45: e5
- [671] Kugelberg FC, Druid H, Carlsson B et al. Postmortem redistribution of the enantiomers of citalopram and its metabolites: An experimental study in rats. *J Anal Toxicol* 2004; 28: 631–637
- [672] Kuhlman JJ Jr., Levine B, Johnson RE et al. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998; 93: 549–559
- [673] Kurtz DL, Bergstrom RF, Goldberg MJ et al. The effect of sertraline on the pharmacokinetics of desipramine and imipramine. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 145–156
- [674] Kuss HJ, Feistenauer E. Quantitative high-performance liquid chromatographic assay for the determination of maprotiline and oxaprotiline in human plasma. *J Chromatogr* 1981; 204: 349–353
- [675] Kvist EE, Al-Shurbaji A, Dahl ML et al. Quantitative pharmacogenetics of nortriptyline: a novel approach. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 869–877
- [676] Kyhl LE, Li S, Faerch KU et al. Population pharmacokinetics of nalmefene in healthy subjects and its relation to mu-opioid receptor occupancy. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 290–300
- [677] Labellarte M, Biederman J, Emslie G et al. Multiple-dose pharmacokinetics of fluvoxamine in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43: 1497–1505
- [678] Laib AK, Brunen S, Pfeifer P et al. Serum concentrations of hydroxybupropion for dose optimization of depressed patients treated with bupropion. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 473–479



- [679] Laje G. Pharmacogenetics of mood disorders: What clinicians need to know. *CNS Spectr* 2013; 18: 272–284
- [680] Laje G, McMahon FJ. Genome-wide association studies of antidepressant outcome: A brief review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 1553–1557
- [681] Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: From a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord* 2016; 18: 367–383
- [682] Langel K, Engblom C, Pehrsson A et al. Drug testing in oral fluid-evaluation of sample collection devices. *J Anal Toxicol* 2008; 32: 393–401
- [683] Langel K, Gjerde H, Favretto D et al. Comparison of drug concentrations between whole blood and oral fluid. *Drug Test Anal* 2014; 6: 461–471
- [684] Lappenberg-Pelzer M. Identification and determination of opipramol metabolites in plasma and urine. *J Anal Toxicol* 1998; 22: 215–219
- [685] Larson ME, Richards TM. Quantification of a methadone metabolite (EDDP) in urine: Assessment of compliance. *Clin Med Res* 2009; 7: 134–141
- [686] Launonen E, Wallace I, Kotovirta E et al. Factors associated with non-adherence and misuse of opioid maintenance treatment medications and intoxicating drugs among Finnish maintenance treatment patients. *Drug Alcohol Depend* 2016; 162: 227–235
- [687] Lautala P, Ethell BT, Taskinen J et al. The specificity of glucuronidation of entacapone and tolcapone by recombinant human UDPglucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1385–1389
- [688] Le Bloch Y, Woggon B, Weissenrieder H et al. Routine therapeutic drug monitoring in patients treated with 10–360 mg/day citalopram. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 600–608
- [689] Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S et al. When “enough” is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 404–411
- [690] Lee SY, Kim YG, Kim HG et al. Pharmacokinetic parameters of bromperidol in Korean subjects. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21: 409–412
- [691] Lefevre G, Buche M, Sedek G et al. Similar rivastigmine pharmacokinetics and pharmacodynamics in Japanese and white healthy participants following the application of novel rivastigmine patch. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 430–443
- [692] Lemma GL, Wang Z, Hamman MA et al. The effect of short- and long-term administration of verapamil on the disposition of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein substrates. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 218–230
- [693] Leon J, Susce MT, Pan RM et al. A study of genetic (CYP2D6 and ABCB1) and environmental (drug inhibitors and inducers) variables that may influence plasma risperidone levels. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 93–102
- [694] Lerer B, Segman RH, Tan EC et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005; 8: 411–425
- [695] Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R et al. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics* 2013; 13: 17–24
- [696] Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 352–360
- [697] Leucht S, Steimer W, Kreuz S et al. Doxepin plasma concentrations: is there really a therapeutic range? *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 432–439
- [698] Levine M, Truitt CA, O'Connor AD. Cardiotoxicity and serotonin syndrome complicating a milnacipran overdose. *J Med Toxicol* 2011; 7: 312–316
- [699] Levran O, Peles E, Hamon S et al. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addict Biol* 2013; 18: 709–716
- [700] Levran O, Peles E, Randesi M et al. Association of genetic variation in pharmacodynamic factors with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 755–768
- [701] LeWitt PA, Jennings D, Lyons KE et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crossover comparison of two levodopa extension strategies. *Mov Disord* 2009; 24: 1319–1324
- [702] Li-Bo D, Rong-Hua Z, Huan-De L et al. Quantitative analysis of trazodone in human plasma by using HPLC-fluorescence detector coupled with strong cation exchange chromatographic column: application to a pharmacokinetic study in Chinese healthy volunteers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2014; 944: 43–48
- [703] Li AN, Dong F, He JL et al. The elimination rate after clozapine overdose in Chinese schizophrenia patients: A population pharmacokinetics model study. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 150–155
- [704] Li F, Chin C, Wangsa J et al. Excretion and metabolism of milnacipran in humans after oral administration of milnacipran hydrochloride. *Drug Metab Dispos* 2012; 40: 1723–1735
- [705] Li Q, Su YA, Liu Y et al. Pharmacokinetics and tolerability of extended-release quetiapine fumarate in Han Chinese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 455–465
- [706] Li RR, Sheng XY, Ma LY et al. Saliva and plasma monohydroxycarbamazepine concentrations in pediatric patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 365–370
- [707] Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV et al. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: Suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 1–22
- [708] Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 511–529
- [709] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209–1223
- [710] Liechti ME, Quednow BB, Liakoni E et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of gamma-hydroxybutyrate in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 980–988
- [711] Lin SK, Chen CK, Liu YL. Aripiprazole and dehydroaripiprazole plasma concentrations and clinical responses in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 758–762
- [712] Lind AB, Reis M, Bengtsson F et al. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 63–70
- [713] Lindberger M, Luhr O, Johannessen SI et al. Serum concentrations and effects of gabapentin and vigabatrin: Observations from a dose titration study. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 457–462
- [714] Lindenmayer JP. Long-acting injectable antipsychotics: Focus on olanzapine pamoate. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 261–267
- [715] Linder MW, Keck PE Jr. Standards of laboratory practice: Antidepressant drug monitoring. National Academy of Clinical Biochemistry. *Clin Chem* 1998; 44: 1073–1084
- [716] Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 105: 164–172
- [717] Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334: 1–100
- [718] Linnet K, Ejsing TB. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 157–169
- [719] Lintzeris N, Leung SY, Dunlop AJ et al. A randomised controlled trial of sublingual buprenorphine-naloxone film versus tablets in the management of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2013; 131: 119–126
- [720] Liu MY, Meng SN, Wu HZ et al. Pharmacokinetics of single-dose and multiple-dose memantine in healthy Chinese volunteers using an analytic method of liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Ther* 2008; 30: 641–653

- [721] Liu X, Lu YF, Guan X et al. Characterizing novel metabolic pathways of melatonin receptor agonist agomelatine using metabolomic approaches. *Biochem Pharmacol* 2016; 109: 70–82
- [722] Liu Y, Jiao J, Zhang C et al. A simplified method to determine five cytochrome p450 probe drugs by HPLC in a single run. *Biol Pharm Bull* 2009; 32: 717–720
- [723] Liu ZQ, Shu Y, Huang SL et al. Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22: 85–90
- [724] Livezey MR, Briggs ED, Bolles AK et al. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6. *Xenobiotica* 2014; 44: 309–319
- [725] Loayza N, Crettol S, Riquier F et al. Adherence to antidepressant treatment: what the doctor thinks and what the patient says. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 204–207
- [726] Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S et al. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 191–202
- [727] Lobo ED, Quinlan T, O'Brien L et al. Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: implications for dosing recommendation. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 189–197
- [728] Locatelli I, Kastelic M, Koprivsek J et al. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia. *Eur J Pharm Sci* 2010; 41: 289–298
- [729] Lopez LV, Kane JM. Plasma levels of second-generation antipsychotics and clinical response in acute psychosis: A review of the literature. *Schizophr Res* 2013; 147: 368–374
- [730] Loscher W, Luna-Tortos C, Romermann K et al. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr Pharm Des* 2011; 17: 2808–2828
- [731] Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1106–1122
- [732] Lucek R, Dixon R. Chlordiazepoxide concentrations in saliva and plasma measured by radioimmunoassay. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980; 27: 397–400
- [733] Lundberg J, Christophersen JS, Petersen KB et al. PET measurement of serotonin transporter occupancy: A comparison of escitalopram and citalopram. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 777–785
- [734] Lundmark J, Bengtsson F, Nordin C et al. Therapeutic drug monitoring of selective serotonin reuptake inhibitors influences clinical dosing strategies and reduces drug costs in depressed elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 354–359
- [735] Lunell E, Curvall M. Nicotine delivery and subjective effects of Swedish portion snus compared with 4 mg nicotine polacrilex chewing gum. *Nicotine Tob Res* 2011; 13: 573–578
- [736] Luo JP, Vashishtha SC, Hawes EM et al. In vitro identification of the human cytochrome p450 enzymes involved in the oxidative metabolism of loxapine. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 398–407
- [737] Luthi G, Blangy V, Eap CB et al. Buprenorphine and norbuprenorphine quantification in human plasma by simple protein precipitation and ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2013; 77: 1–8
- [738] Luurila H, Olkkola KT. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of zopiclone effects on human central nervous system. *Pharmacol Toxicol* 1996; 78: 348–353
- [739] Lynch MJ, Woods J, George N et al. Fatality due to amisulpride toxicity: a case report. *Med Sci Law* 2008; 48: 173–177
- [740] Machino A, Jitsuiki H, Okamoto Y et al. The valproate serum level in maintenance therapy for bipolar disorder in Japan. *Hiroshima J Med Sci* 2013; 62: 7–12
- [741] Mackey TK, Liang BA. Improving global health governance to combat counterfeit medicines: A proposal for a UNODC-WHO-Interpol trilateral mechanism. *BMC Med* 2013; 11: 233
- [742] Madan A, Graham RA, Carroll KM et al. Effects of prototypical microsomal enzyme inducers on cytochrome P450 expression in cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 421–431
- [743] Madan A, Parkinson A, Faiman MD. Identification of the human P-450 enzymes responsible for the sulfoxidation and thiono-oxidation of diethyldithiocarbamate methyl ester: Role of P-450 enzymes in disulfiram bioactivation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 1212–1219
- [744] Madsen H, Nielsen KK, Brosen K. Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphisms – a population study. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 433–439
- [745] Maguire KP, Burrows GD, Norman TR et al. Metabolism and pharmacokinetics of dothiepin. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 405–409
- [746] Maguire KP, Norman TR, Burrows GD et al. An evaluation of maprotiline intravenous kinetics and comparison of two oral doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 18: 249–254
- [747] Magura S, Laudet AB, Mahmood D et al. Adherence to medication regimens and participation in dual-focus self-help groups. *Psychiatr Serv* 2002; 53: 310–316
- [748] Mahmood I, Sahajwalla C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, an anxiolytic drug. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 277–287
- [749] Majumdar AK, McCrea JB, Panebianco DL et al. Effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 activity using midazolam as a probe. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 150–156
- [750] Mallaysamy S, Johnson MG, Rao PG et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 43–52
- [751] Mallikaarjun S, Kane JM, Bricmont P 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
- [752] Mallikaarjun S, Salazar DE, Bramer SL. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 179–187
- [753] Mallinger AG, Himmelhoch JM, Thase ME et al. Plasma tranylcypromine: relationship to pharmacokinetic variables and clinical antidepressant actions. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 176–183
- [754] Mamo D, Kapur S, Keshavan M et al. D2 receptor occupancy of olanzapine pamoate depot using positron emission tomography: An open-label study in patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 298–304
- [755] Mamo D, Kapur S, Shammi CM et al. A PET study of dopamine D2 and serotonin 5-HT2 receptor occupancy in patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 818–825
- [805] Michelson D, Read HA, Ruf DD et al. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46: 242–251
- [806] Mihara K, Otani K, Suzuki A et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 133: 95–98
- [807] Mihara K, Yasui-Furukori N, Kondo T et al. Relationship between plasma concentrations of trazodone and its active metabolite, m-chlorophenylpiperazine, and its clinical effect in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 563–566
- [808] Mikami A, Ohtani H, Hori S et al. Pharmacokinetic model incorporating mechanism-based inactivation of CYP2D6 can explain both non-linear kinetics and drug interactions of paroxetine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013; 51: 374–382
- [809] Miller DS. Regulation of ABC transporters blood-brain barrier: The good, the bad, and the ugly. *Adv Cancer Res* 2015; 125: 43–70
- [810] Milosheska D, Grabnar I, Vovk T. Dried blood spots for monitoring and individualization of antiepileptic drug treatment. *Eur J Pharm Sci* 2015; 75: 25–39

- [811] Mimaki T. Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of zonisamide. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 593–597
- [812] Mitchell TB, White JM, Somogyi AA et al. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72: 85–94
- [813] Miura H. Zonisamide monotherapy with once-daily dosing in children with cryptogenic localization-related epilepsies: Clinical effects and pharmacokinetic studies. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: S17–S23 discussion S24–15
- [814] Miura M, Ohkubo T. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the major metabolic pathway of fluvoxamine. *Xenobiotica* 2007; 37: 169–179
- [815] Molden E, Lunde H, Lunder N et al. Pharmacokinetic variability of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 744–749
- [816] Montgomery S, McAuley R, Montgomery DB. Relationship between mianserin plasma levels and antidepressant effect in a double-blind trial comparing a single night-time and divided daily dose regimens. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: (Suppl 1): 71S–76S
- [817] Moody DE, Chang Y, Huang W et al. The in vivo response of novel buprenorphine metabolites, M1 and M3, to antiretroviral inducers and inhibitors of buprenorphine metabolism. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 211–215
- [818] Morgan DD, Robinson JD, Mendenhall CL. Clinical pharmacokinetics of chlordiazepoxide in patients with alcoholic hepatitis. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 19: 279–285
- [819] Morris RG, Black AB, Harris AL et al. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: Retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 547–551
- [820] Morris RG, Lee MY, Cleathous X et al. Long-term follow-up using a higher target range for lamotrigine monitoring. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 626–632
- [821] Morselli PL, Baruzzi A, Gerna M et al. Carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide concentrations in human brain. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4: 535–540
- [822] Mossner R, Schuhmacher A, Kuhn KU et al. Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 91–94
- [823] Mrazek DA. Psychiatric pharmacogenomic testing in clinical practice. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 69–76
- [824] Müller-Isberner R, Freese R, Jockel D et al. Forensic psychiatric assessment and treatment in Germany. Legal framework, recent developments, and current practice. *Int J Law Psychiatry* 2000; 23: 467–480
- [825] Müller H, Eusterschulte B, Havemann-Reinecke U et al. Forensische Aspekte des therapeutischen Drug-Monitorings (TDM) in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2009; 16: 52–56
- [826] Müller MJ, Dragicevic A, Eric M et al. Therapeutic drug monitoring of tricyclic antidepressants: How does it work under clinical conditions? *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 98–104
- [827] Müller MJ, Eich FX, Regenbogen B et al. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 278–286
- [828] Müller MJ, Härtter S, Kohler D et al. Serum levels of sulpiride enantiomers after oral treatment with racemic sulpiride in psychiatric patients: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 27–32
- [829] Müller MJ, Regenbogen B, Härtter S et al. Therapeutic drug monitoring for optimizing amisulpride therapy in patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 673–679
- [830] Müller T. Pharmacokinetic considerations for the use of levodopa in the treatment of Parkinson disease: Focus on levodopa/carbidopa/entacapone for treatment of levodopa-associated motor complications. *Clin Neuropharmacol* 2013; 36: 84–91
- [831] Myung W, Jang JH, Yoon H et al. Therapeutic drug monitoring of mirtazapine in a routine outpatient setting in Asian psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 210–214
- [832] Nagasaka Y, Oda K, Iwatsubo T et al. Effects of aripiprazole and its active metabolite dehydroaripiprazole on the activities of drug efflux transporters expressed both in the intestine and at the blood-brain barrier. *Biopharm Drug Dispos* 2012; 33: 304–315
- [833] Nagy CF, Kumar D, Cullen EI et al. Steady-state pharmacokinetics and safety of donepezil HCl in subjects with moderately impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: (Suppl 1): 18–24
- [834] Naik H, Chan S, Vakilynejad M et al. A population pharmacokinetic-pharmacodynamic meta-analysis of vortioxetine in patients with major depressive disorder. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 118: 344–355
- [835] Naito H, Wachi M, Nishida M. Clinical effects and plasma concentrations of long-term clonazepam monotherapy in previously untreated epileptics. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 58–63
- [836] Nakajima S, Caravaggio F, Mamo DC et al. Dopamine D(2)/(3) receptor availability in the striatum of antipsychotic-free older patients with schizophrenia-A [(1)(1)C]-raclopride PET study. *Schizophr Res* 2015; 164: 263–267
- [837] Nakajima S, Uchida H, Bies RR et al. Dopamine D2/3 receptor occupancy following dose reduction is predictable with minimal plasma antipsychotic concentrations: An open-label clinical trial. *Schizophr Bull* 2016; 42: 212–219
- [838] Nakamura A, Mihara K, Nagai G et al. Prediction of an optimal dose of lamotrigine for augmentation therapy in treatment-resistant depressive disorder from plasma lamotrigine concentration at week 2. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 379–382
- [839] Nakamura K, Yokoi T, Inoue K et al. CYP2D6 is the principal cytochrome P450 responsible for metabolism of the histamine H1 antagonist promethazine in human liver microsomes. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 449–457
- [840] Nakamura T, Kubota T, Iwakaji A et al. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 327–338
- [841] Narimatsu S, Kariya S, Isozaki S et al. Involvement of CYP2D6 in oxidative metabolism of cinnarizine and flunarizine in human liver microsomes. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 193: 1262–1268
- [842] Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W et al. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 797–803
- [843] Neels HM, Sierens AC, Naelaerts K et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer anti-epileptic drugs. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 1228–1255
- [844] Nemoda Z, Angyal N, Tarnok Z et al. Carboxylesterase 1 gene polymorphism and methylphenidate response in ADHD. *Neuropharmacology* 2009; 57: 731–733
- [845] Nesvag R, Hendset M, Refsum H et al. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114: 21–26
- [880] Ohman D, Cherma MD, Norlander B et al. Determination of serum reboxetine enantiomers in patients on chronic medication with racemic reboxetine. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 174–182
- [881] Ohman D, Norlander B, Peterson C et al. Bioanalysis of racemic reboxetine and its desethylated metabolite in a therapeutic drug monitoring setting using solid phase extraction and HPLC. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 27–34
- [882] Ohno Y, Hisaka A, Ueno M et al. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47: 669–680
- [883] Okudaira T, Kotegawa T, Imai H et al. Effect of the treatment period with erythromycin on cytochrome P450 3A activity in humans. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 871–876 intestinal gel infusion vs. oral tablets. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 78: 94–105
- [900] Palego L, Biondi L, Giannaccini G et al. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients: Influence of patient-related variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 473–480

- [901] Palmer EC, Binns LN, Carey H. Levomilnacipran: A new serotoninorepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1030–1039
- [902] Panagiotidis G, Arthur HW, Lindh JD et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: Impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 417–422
- [884] Olesen OV, Linnet K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 823–832
- [903] Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U et al. Pharmacokinetic alterations in pregnancy and use of therapeutic drug monitoring. *Therapie* 2014; 69: 223–234
- [885] Olesen OV, Linnet K. Hydroxylation and demethylation of the tricyclic antidepressant nortriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P-450 isozymes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 740–744
- [906] Park PW, Seo YH, Ahn JY et al. Effect of CYP3A5 \* 3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34: 569–574
- [907] Parker DR, McIntyre IM. Case studies of postmortem quetiapine: therapeutic or toxic concentrations? *J Anal Toxicol* 2005; 29: 407–412
- [908] Pasina L, Djade CD, Lucca U et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: Results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013; 30: 103–112
- [909] Patrick KS, Straughn AB, Minhinnett RR et al. Influence of ethanol and gender on methylphenidate pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 346–353
- [910] Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampamil: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015; 56: 12–27
- [911] Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 4–29
- [912] Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs—best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommittee on the therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239–1276
- [913] Patteet L, Cappelle D, Maudens KE et al. Advances in detection of antipsychotics in biological matrices. *Clin Chim Acta* 2015; 441: 11–22
- [914] Patteet L, Maudens KE, Morrens M et al. Determination of common antipsychotics in quantal-collected oral fluid by UHPLC-MS/MS: Method validation and applicability for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 87–97
- [915] Patteet L, Maudens KE, Sabbe B et al. 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
- [916] Patteet L, Maudens KE, Stove CP et al. 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: 502–511
- [917] Patteet L, Morrens M, Maudens KE et al. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 629–651
- [928] Perry PJ. Therapeutic drug monitoring of antipsychotics. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35: 19–29
- [948] Pounder DJ, Jones GR. Post-mortem drug redistribution—a toxicological nightmare. *Forensic Sci Int* 1990; 45: 253–263
- [918] Paulzen M, Eap CB, Gründer G et al. Pharmacokinetic interaction between valproic acid, meropenem, and risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 90–92
- [919] Paulzen M, Groppe S, Tauber SC et al. Venlafaxine and O-desmethylvenlafaxine concentrations in plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 25–31
- [920] Paulzen M, Haen E, Stegmann B et al. Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: Patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016;
- [921] Paulzen M, Henkel K, Tauber S et al. Plasma levels and cerebrospinal fluid penetration of venlafaxine in a patient with a nonfatal overdose during a suicide attempt. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 398–399
- [922] Paz E, Bouzas L, Hermida J et al. Evaluation of three dosing models for the prediction of steady-state trough clozapine concentrations. *Clin Biochem* 2008; 41: 603–606
- [923] Pearce GA, Day RO. Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 250–257
- [924] Pedersen OL, Gram LF, Kristensen CB et al. Overdosage of antidepressants: clinical and pharmacokinetic aspects. *Eur J Clin Pharmacol* 1982; 23: 513–521
- [925] Pellizzoni C, Poggesi I, Jorgensen NP et al. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers. Single against repeated oral doses and lack of enzymatic alterations. *Biopharm Drug Dispos* 1996; 17: 623–633
- [926] Perez J, Chiron C, Musial C et al. Stiripentol: Efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1618–1626
- [927] Perlis RH, Fijal B, Dharia S et al. Failure to replicate genetic associations with antidepressant treatment response in duloxetine-treated patients. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 1110–1113
- [929] Perry PJ, Browne JL, Alexander B et al. Relationship of free nortriptyline levels to therapeutic response. *Acta Psychiatr Scand* 1985; 72: 120–125
- [930] Perry PJ, Miller DD, Arndt SV et al. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 231–235
- [931] Perry PJ, Miller DD, Arndt SV et al. Haloperidol dosing requirements: the contribution of smoking and nonlinear pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 46–51
- [932] Perry PJ, Pfohl BM, Holstad SG. The relationship between antidepressant response and tricyclic antidepressant plasma concentrations. A retrospective analysis of the literature using logistic regression analysis. *Clin Pharmacokinet* 1987; 13: 381–392
- [933] Perry PJ, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response in acutely ill schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 472–477
- [934] Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: An estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14: 230–240
- [935] Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 246–255
- [936] Perucca E, Cloyd J, Critchley D et al. Rufinamide: Clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1123–1141
- [937] Petit P, Lonjon R, Cociglio M et al. Carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in acute mania: Clinical and pharmacokinetic correlates. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 541–546
- [938] Peyronneau MA, Delaforge M, Riviere R et al. High affinity of ergopeptides for cytochromes P450 3A. Importance of their peptide moiety for P450 recognition and hydroxylation of bromocriptine. *Eur J Biochem* 1994; 223: 947–956
- [939] Pichini S, Papaseit E, Joya X et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 283–318
- [940] Pierce DM, Franklin RA, Harry TV et al. Pharmacodynamic correlates of modified absorption: Studies with lormetazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18: 31–35
- [941] Pilla Reddy V, Kozielska M, Johnson M et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of haloperidol in patients with schizophrenia using positive and negative syndrome rating scale. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 731–739
- [942] Pilleri M, Antonini A. Novel levodopa formulations in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 143–149
- [943] Piotrovsky V, Van Peer A, Van Osselaer N et al. Galantamine population pharmacokinetics in patients with Alzheimer's disease: modeling and simulations. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 514–523
- [944] Plesnicar BK, Zalar B, Breskvar K et al. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in

- the patients on long-term antipsychotic treatment. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 829–833
- [945] Poggesi I, Benedetti MS, Whomsley R et al. Pharmacokinetics in special populations. *Drug Metab Rev* 2009; 41: 422–454
- [946] Poppe C, Müller ST, Greil W et al. Pharmacotherapy for obsessive compulsive disorder in clinical practice – Data of 842 inpatients from the International AMSP Project between 1994 and 2012. *J Affect Disord* 2016; 200: 89–96
- [947] Potgieter GE, Groenewoud G, Jordaan PJ et al. Pharmacokinetics of pipamperone from three different tablet formulations. *Arzneimittel forschung* 2002; 52: 430–434
- [949] Pozzi M, Cattaneo D, Baldelli S et al. Therapeutic drug monitoring of second-generation antipsychotics in pediatric patients: An observational study in real-life settings. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 285–293
- [950] Prakash C, Kamel A, Cui D et al. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49 (Suppl 1): 35S–42S
- [951] Preskorn S, Ereshefsky L, Chiu YY et al. Effect of food on the pharmacokinetics of lurasidone: Results of two randomized, open-label, crossover studies. *Hum Psychopharmacol* 2013; 28: 495–505
- [952] Preskorn S, Patroneva A, Silman H et al. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 39–43
- [953] Preskorn SH. CNS drug development. Part I: The early period of CNS drugs. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 334–339
- [958] Preskorn SH. Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in psychiatry (part I): Why studies attempting to correlate drug concentration and antidepressant response don't work. *J Psychiatr Pract* 2014; 20: 133–137
- [959] Preskorn SH. Tricyclic antidepressant plasma level monitoring: An improvement over the dose-response approach. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 24–30
- [960] Preskorn SH, Burke MJ, Fast GA. Therapeutic drug monitoring. Principles and practice. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16: 611–645
- [961] Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: Efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 Suppl: 23–33
- [962] Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53: 160–162
- [963] Preskorn SH, Fleck RJ, Schroeder DH. Therapeutic drug monitoring of bupropion. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1690–1691
- [964] Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: Phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 88–95
- [965] Proft F, Kopf J, Olmes D et al. SLC6A2 and SLC6A4 variants interact with venlafaxine serum concentrations to influence therapy outcome. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 245–250
- [966] Puech A, Fleurot O, Rein W. Amisulpride, an atypical antipsychotic, in the treatment of acute episodes of schizophrenia: A dose-ranging study vs. haloperidol. The Amisulpride Study Group. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98: 65–72
- [967] Pumariaga AJ, Nelson R, Rotenberg L. Varenicline-induced mixed mood and psychotic episode in a patient with a past history of depression. *CNS Spectr* 2008; 13: 511–514
- [968] Puozzo C, Albin H, Vincon G et al. Pharmacokinetics of milnacipran in liver impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1998; 23: 273–279
- [969] Quinney SK, Haehner BD, Rhoades MB et al. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65: 98–109
- [970] Raaflaub J. On the pharmacokinetics of chlorprothixene in man. *Experientia* 1975; 31: 557–558
- [971] Rabey JM, Oberman Z, Scharf M et al. Bromocriptine blood levels after the concomitant administration of levodopa, amantadine and biperiden in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 411–415
- [972] Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl 4): 24–27
- [973] Rao VA, Bishop M, Coppen A. Clinical state, plasma levels of haloperidol and prolactin: A correlation study in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1980; 137: 518–521
- [974] Rasmussen BB, Brosen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit* 2000; 22: 143–154
- [975] Rauschenbach R, Gieschen H, Husemann M et al. Stable expression of human cytochrome P450 3A4 in V79 cells and its application for metabolic profiling of ergot derivatives. *Eur J Pharmacol* 1995; 293: 183–190
- [976] Ravenstijn P, Remmerie B, Savitz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of paliperidone palmitate 3-month formulation in patients with schizophrenia: A phase I, single-dose, randomized, open-label study. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 330–339
- [977] Ravva P, Gastonguay MR, Tensfeldt TG et al. Population pharmacokinetic analysis of varenicline in adult smokers. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68: 669–681
- [978] Ray A, Tennakoon L, Keller J et al. ABCB1 (MDR1) predicts remission on P-gp substrates in chronic depression. *Pharmacogenomics J* 2015; 15: 332–339
- [979] Rees JA. Clinical interpretation of pharmacokinetic data on dothiepin hydrochloride (Dosulepin, Prothiaden). *J Int Med Res* 1981; 9: 98–102
- [980] Regenthal R, Krueger M, Koepfel C et al. Drug levels: therapeutic and toxic serum/plasma concentrations of common drugs. *J Clin Monit Comput* 1999; 15: 529–544
- [981] Reidenberg P, Glue P, Banfield CR et al. Effects of felbamate on the pharmacokinetics of phenobarbital. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 279–287
- [982] Reimold M, Solbach C, Noda S et al. Occupancy of dopamine D(1), D (2) and serotonin (2A) receptors in schizophrenic patients treated with flupentixol in comparison with risperidone and haloperidol. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 190: 241–249
- [983] Reis M, Aamo T, Ahlner J et al. Reference concentrations of antidepressants. A compilation of postmortem and therapeutic levels. *J Anal Toxicol* 2007; 31: 254–264
- [984] Reis M, Aamo T, Spigset O et al. Serum concentrations of antidepressant drugs in a naturalistic setting: Compilation based on a large therapeutic drug monitoring database. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 42–56
- [985] Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H et al. Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. *J Affect Disord* 2004; 82: 443–446
- [986] Reis M, Akerblad AC, Ekselius L et al. Partial compliance as determined from plasma levels of sertraline and its metabolite in depressed patients in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 746–748
- [987] Reis M, Cherma MD, Carlsson B et al. Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit* 2007; 29: 758–766
- [988] Reis M, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of racemic citalopram: A 5-year experience in Sweden, 1992–1997. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 183–191
- [989] Reis M, Lundmark J, Bjork H et al. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 545–553
- [990] Reis M, Olsson G, Carlsson B et al. Serum levels of citalopram and its main metabolites in adolescent patients treated in a naturalistic clinical setting. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 406–413
- [991] Reis M, Prochazka J, Sitsen A et al. Inter- and intraindividual pharmacokinetic variations of mirtazapine and its N-demethyl metabolite in patients treated for major depressive disorder: A 6-month therapeutic drug monitoring study. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 469–477
- [992] Remington G, Mamo D, Labelle A et al. A PET study evaluating dopamine D2 receptor occupancy for long-acting injectable risperidone. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 396–401
- [993] Renwick AB, Mistry H, Ball SE et al. Metabolism of Zaleplon by human hepatic microsomal cytochrome P450 isoforms. *Xenobiotica* 1998; 28: 337–348

- [994] Riant P, Urien S, Albengres E et al. Effects of the binding of imipramine to erythrocytes and plasma proteins on its transport through the rat blood-brain barrier. *J Neurochem* 1988; 51: 421–425
- [995] Richens A, Banfield CR, Salfi M et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of felbamate in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 129–134
- [996] Richter T, Murdter TE, Heinkele G et al. Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 189–197
- [997] Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 261–268
- [998] Rivas N, Buelga DS, Elger CE et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 483–489
- [999] Rivera-Calimlim L, Castaneda L, Lasagna L. Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 978–986
- [1000] Roberts JK, Cook SF, Stockmann C et al. A Population pharmacokinetic analysis of dextroamphetamine in the plasma and hair of healthy adults. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 633–643
- [1001] Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT et al. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 191–196
- [1002] Robertson P, DeCory HH, Madan A et al. In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 664–671
- [1003] Robertson P Jr., Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 123–137
- [1004] Robertson SM, Maldarelli F, Natarajan V et al. Efavirenz induces CYP2B6-mediated hydroxylation of bupropion in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49: 513–519
- [1005] Rocha JF, Falcao A, Santos A et al. Effect of opicapone and entacapone upon levodopa pharmacokinetics during three daily levodopa administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1059–1071
- [1006] Rocha JF, Santos A, Falcao A et al. Effect of moderate liver impairment on the pharmacokinetics of opicapone. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 279–286
- [1007] Rochat B, Kosel M, Boss G et al. Stereoselective biotransformation of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram and its demethylated metabolites by monoamine oxidases in human liver. *Biochem Pharmacol* 1998; 56: 15–23
- [1008] Roelofsen EE, Wilhelm AJ, Sinjewel A et al. Toxicokinetics of dothiepin: 2 case reports. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 638–641
- [1009] Roesch B, Corcoran M, Hafey M et al. Pharmacokinetics of coadministration of guanfacine extended release and methylphenidate extended release. *Drugs R D* 2013; 13: 53–61
- [1010] Roesch B, Corcoran ME, Fetterolf J et al. Pharmacokinetics of coadministered guanfacine extended release and lisdexamfetamine dimesylate. *Drugs R D* 2013; 13: 119–128
- [1011] Rogers HL, Bhattaram A, Zineh I et al. CYP2D6 genotype information to guide pimozide treatment in adult and pediatric patients: Basis for the U.S. Food and Drug Administration's new dosing recommendations. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1187–1190
- [1012] Rogers SL, Doody RS, Mohs RC et al. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: A 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1021–1031
- [1013] Rogers SL, Friedhof LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996; 7: 293–303
- [1014] Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E et al. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivar acetam after multiple increasing oral doses in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 71–75
- [1015] Roman M, Kronstrand R, Lindstedt D et al. Quantitation of seven low-dosage antipsychotic drugs in human postmortem blood using LC-MS-MS. *J Anal Toxicol* 2008; 32: 147–155
- [1016] Ronfeld RA, Tremaine LM, Wilner KD. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: (Suppl 1): 22–30
- [1017] Rook EJ, Huitema AD, van den Brink W et al. Population pharmacokinetics of heroin and its major metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 401–417
- [1018] Rosenzweig P, Canal M, Patat A et al. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17: 1–13
- [1019] Rotzinger S, Fang J, Baker GB. Trazodone is metabolized to m-chlorophenylpiperazine by CYP3A4 from human sources. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 572–575
- [1020] Rougemont M, Ulrich S, Hiemke C et al. French summaries of product characteristics: Content in relation to therapeutic monitoring of psychotropic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 377–384
- [1021] Ruan CJ, Li AN, Dong F et al. Single- and multiple-dose milnacipran pharmacokinetics in healthy han chinese volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 889–896
- [1022] Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC et al. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med* 2008; 168: 508–513
- [1023] Rudorfer MV, Potter WZ. The Role of Metabolites of Antidepressants in the Treatment of Depression. *CNS Drugs* 1997; 7: 273–312
- [1024] Ruike Z, Junhua C, Wenxing P. In vitro and in vivo evaluation of the effects of duloxetine on P-gp function. *Hum Psychopharmacol* 2010; 25: 553–559
- [1025] Ruottinen HM, Rinne UK. Effect of one month's treatment with peripherally acting catechol-O-methyltransferase inhibitor, entacapone, on pharmacokinetics and motor response to levodopa in advanced parkinsonian patients. *Clin Neuropharmacol* 1996; 19: 222–233
- [1026] Sachse J, Härtter S, Hiemke C. Automated determination of ziprasidone by HPLC with column switching and spectrophotometric detection. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 158–162
- [1027] Sachse J, Härtter S, Weigmann H et al. Automated determination of amisulpride by liquid chromatography with column switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003; 784: 405–410
- [1028] Sachse J, Koller J, Härtter S et al. Automated analysis of quetiapine and other antipsychotic drugs in human blood by high performance-liquid chromatography with column-switching and spectrophotometric detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 830: 342–348
- [1029] Sagar KA, Smyth MR. Bioavailability studies of oral dosage forms containing levodopa and carbidopa using column-switching chromatography followed by electrochemical detection. *Analyst* 2000; 125: 439–445
- [1030] Sage JI, Mark MH. Pharmacokinetics of continuous-release carbidopa/levodopa. *Clin Neuropharmacol* 1994; 17: (Suppl 2): S1–S6
- [1031] Sainati SM, Hubbard JW, Chi E et al. Safety, tolerability, and effect of food on the pharmacokinetics of iloperidone (HP 873), a potential atypical antipsychotic. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 713–720
- [1032] Saint-Marcoux F, Sauvage FL, Marquet P. Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring. *Anal Bioanal Chem* 2007; 388: 1327–1349
- [1033] Saivin S, Hulot T, Chabac S et al. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 331–345
- [1034] Sajatovic M, Velligan DI, Weiden PJ et al. Measurement of psychiatric treatment adherence. *J Psychosom Res* 2010; 69: 591–599
- [1035] Sakka SG, Kuethe F, Demme U et al. Intoxication with a tricyclic antidepressant. *Anaesthesist* 2007; 56: 581–586

- [1036] Sakolsky DJ, Perel JM, Emslie GJ et al. Antidepressant exposure as a predictor of clinical outcomes in the Treatment of Resistant Depression in Adolescents (TORDIA) study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 92–97
- [1037] Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R et al. Pharmacokinetics and tolerability of buspirone during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 1351–1358
- [1038] Sallee FR, Pollock BG. Clinical pharmacokinetics of imipramine and desipramine. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 346–364
- [1039] Sallee FR, Pollock BG, Stiller RL et al. Pharmacokinetics of pimozone in adults and children with Tourette's syndrome. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 776–781
- [1040] Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 142–153
- [1041] Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 165–184
- [1042] Sargentini-Maier ML, Espie P, Coquette A et al. Pharmacokinetics and metabolism of <sup>14</sup>C-brivaracetam, a novel SV2A ligand, in healthy subjects. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 36–45
- [1043] Sarginson JE, Lazzaroni LC, Ryan HS et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and antidepressant response in geriatric depression. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20: 467–475
- [1044] Saruwatari J, Ogusu N, Shimomasuda M et al. Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in Japanese patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 302–309
- [1045] Sartler A, Schaefer M, May TW et al. Fluctuation of lacosamide serum concentrations during the day and occurrence of adverse drug reactions—first clinical experience. *Epilepsy Res* 2011; 95: 207–212
- [1046] Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 571–590
- [1047] Sauvage FL, Gaulier JM, Lachatre G et al. Pitfalls and prevention strategies for liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the selected reaction-monitoring mode for drug analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1519–1527
- [1048] Schafer A, Hiemke C, Baumann P. Consensus guideline for therapeutic drug monitoring in psychiatry (2004): Bibliometric analysis of citations for the period 2004–2011. *Nord J Psychiatry* 2016; 70: 202–207
- [1049] Schall U, Pries E, Katta T et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions in an outpatient maintenance therapy of intravenous heroin users with levomethadone. *Addict Biol* 1996; 1: 105–113
- [1050] Scharfetter J, Fischer P. QTc prolongation induced by intravenous sedation with Haloperidol, Prothipendyl and Lorazepam. *Neuropsychiatr* 2014; 28: 1–5
- [1051] Schatzberg AF, DeBattista C, Lazzaroni LC et al. ABCB1 Genetic effects on antidepressant outcomes: A report from the iSPOT-D trial. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 751–759
- [1052] Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? *CNS Drugs* 2014; 28: 491–496
- [1053] Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics and exposure-response modeling in adult subjects with partial-onset seizures. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1591–1602
- [1054] Schoretsanitis G, Haen E, Gründer G et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions of mood stabilizers and risperidone in patients under combined treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 554–561
- [1055] Schoretsanitis G, Haen E, Stegmann B et al. Effect of smoking on risperidone pharmacokinetics - A multifactorial approach to better predict the influence on drug metabolism. *Schizophr Res* 2017; 185: 51–57
- [1056] Schoretsanitis G, Stegmann B, Hiemke C et al. Pharmacokinetic patterns of risperidone-associated adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72: 1091–1098
- [1057] Schubert I, Kupper-Nybelen J, Ihle P et al. Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 719–727
- [1058] Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H et al. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1,000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care* 2012; 16: R136
- [1059] Schulze TG, Alda M, Adli M et al. The International Consortium on Lithium Genetics (ConLiGen): An initiative by the NIMH and IGSLI to study the genetic basis of response to lithium treatment. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 72–78
- [1060] Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 87–96 with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 247–257
- [1072] Service JA, Waring WS. QT Prolongation and delayed atrioventricular conduction caused by acute ingestion of trazodone. *Clin Toxicol (Phila)* 2008; 46: 71–73
- [1073] Shams M, Hiemke C, Härtter S. Therapeutic drug monitoring of the antidepressant mirtazapine and its N-demethylated metabolite in human serum. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 78–84
- [1074] Shams ME, Arneth B, Hiemke C et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 493–502
- [1075] Shang DW, Li LJ, Wang XP et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model of clozapine for characterizing the relationship between accumulated exposure and PANSS scores in patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 378–386
- [1076] Sharma S, Joshi S, Chadda RK. Therapeutic drug monitoring of lithium in patients with bipolar affective disorder: Experiences from a tertiary care hospital in India. *Am J Ther* 2009; 16: 393–397
- [1078] Sheehan JJ, Reilly KR, Fu DJ et al. Comparison of the peak-to-trough fluctuation in plasma concentration of long-acting injectable antipsychotics and their oral equivalents. *Innov Clin Neurosci* 2012; 9: 17–23
- [1079] Shimoda K, Jerling M, Bottiger Y et al. Pronounced differences in the disposition of clomipramine between Japanese and Swedish patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 393–400
- [1080] Shin C, Han C, Pae CU et al. Precision medicine for psychopharmacology: a general introduction. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 831–839
- [1081] Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: Preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1078–1084
- [1082] Shinderman M, Maxwell S, Brawand-Amey M et al. Cytochrome P4503A4 metabolic activity, methadone blood concentrations, and methadone doses. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69: 205–211
- [1083] Shiraga T, Kaneko H, Iwasaki K et al. Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of zotepine, an antipsychotic drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica* 1999; 29: 217–229
- [1084] Shiran MR, Hassanzadeh-Khayyat M, Iqbal MZ et al. Can saliva replace plasma for the monitoring of methadone? *Ther Drug Monit* 2005; 27: 580–586
- [1085] Shram MJ, Quinn AM, Chen N et al. Differences in the in vitro and in vivo pharmacokinetic profiles of once-daily modified-release methylphenidate formulations in Canada: Examination of current bioequivalence criteria. *Clin Ther* 2012; 34: 1170–1181
- [1086] Shua-Haim J, Smith J, Picard F et al. Steady-state pharmacokinetics of rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease not affected by co-administration of memantine: An open-label, crossover, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 361–374
- [1087] Sidhu J, Priskorn M, Poulsen M et al. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans. *Chirality* 1997; 9: 686–692
- [1088] Sigurdsson HB, Hefner G, Ben-Omar N et al. Steady-state serum concentrations of venlafaxine in patients with late-life depression. Impact of age, sex and BMI. *J Neural Transm (Vienna)* 2015; 122: 721–729

- [1077] Sharma S, Joshi S, Mukherji S et al. Therapeutic drug monitoring: appropriateness and clinical utility in neuropsychiatry practice. *Am J Ther* 2009; 16: 11–16
- [1095] Skinner MD, Lahmek P, Pham H et al. Disulfiram efficacy in the treatment of alcohol dependence: A meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e87366
- [1089] Simmons SA, Perry PJ, Rickert ED et al. Cost-benefit analysis of prospective pharmacokinetic dosing of nortriptyline in depressed inpatients. *J Affect Disord* 1985; 8: 47–53
- [1090] Simons FE, Watson WT, Chen XY et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyzine in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 809–815
- [1091] Simons KJ, Watson WT, Martin TJ et al. Diphenhydramine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly adults, young adults, and children. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 665–671
- [1092] Sindrup SH, Brosen K, Gram LF. Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: Nonlinearity and relation to the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 288–295
- [1093] Siva N. Tackling the booming trade in counterfeit drugs. *Lancet* 2010; 376: 1725–1726
- [1094] Sjoqvist F. Development of clinical pharmacology as a medical speciality in Europe – the roles of WHO, IUPHAR and EACPT. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 115: 172–178
- [1096] Skinner MH, Kuan HY, Pan A et al. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 170–177
- [1097] Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A et al. Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 54–61
- [1098] Skogh E, Bengtsson F, Nordin C. Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999; 21: 580–582
- [1099] Skogh E, Reis M, Dahl ML et al. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 518–526
- [1100] Small JG, Hirsch SR, Arvanitis LA et al. Quetiapine in patients with schizophrenia. A high- and low-dose double-blind comparison with placebo. Seroquel Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 549–557
- [1101] Smith JC, Curry SC. Prolonged toxicity after amitriptyline overdose in a patient deficient in CYP2D6 activity. *J Med Toxicol* 2011; 7: 220–223
- [1102] Smith RB, Divoll M, Gillespie WR et al. Effect of subject age and gender on the pharmacokinetics of oral triazolam and temazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 172–176
- [1103] Smith RB, Kroboth PD, Vanderlugt JT et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam after oral and IV administration. *Psychopharmacology (Berl)* 1984; 84: 452–456
- [1104] Smith SW. Chiral toxicology: it's the same thing...only different. *Toxicol Sci* 2009; 110: 4–30
- [1105] Snoeck E, Van Peer A, Sack M et al. Influence of age, renal and liver impairment on the pharmacokinetics of risperidone in man. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 122: 223–229
- [1106] Sogaard B, Mengel H, Rao N et al. The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 1400–1406
- [1107] Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 143–157
- [1108] Someya T, Muratake T, Hirokane G et al. Interindividual variation in bromperidol metabolism and relationship to therapeutic effects. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 175–180
- [1109] Sondergaard Khinchi M, Nielsen KA, Dahl M et al. Lamotrigine therapeutic thresholds. *Seizure* 2008; 17: 391–395
- [1110] Song L, Du Q, Jiang X et al. Effect of CYP1A2 polymorphism on the pharmacokinetics of agomelatine in Chinese healthy male volunteers. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 204–209
- [1111] Soni SD. Fluspirilene in the treatment of non-hospitalized schizophrenic patients. *Curr Med Res Opin* 1977; 4: 645–649
- [1134] Steimer W. Besondere Bedeutung der Präanalytik und Interpretation bei der Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen. *DBI* 2004; 24: 147–157
- [1135] Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 2002; 315: 137–155
- [1136] Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S et al. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51: 376–385
- [1137] Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HTT and 5-HT(1A) receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1190–1198
- [1138] Stepanova D, Beran RG. The benefits of antiepileptic drug (AED) blood level monitoring to complement clinical management of people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 42: 7–9
- [1139] Stepanova D, Beran RG. Measurement of levetiracetam drug levels to assist with seizure control and monitoring of drug interactions with other anti-epileptic medications (AEMs). *Seizure* 2014; 23: 371–376
- [1140] Stephenson A, Anderson GM, Rochon P. Of-label prescribing in older people: The need for increased awareness and caution. *Drugs Aging* 2012; 29: 435–436
- [1141] Stiefenhofer V, Hiemke C. Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and non compliance. *Ther Umsch* 2010; 67: 309–315
- [1142] Stiefenhofer V, Saglam H, Schmidtman I et al. Clozapine plasma level monitoring for prediction of rehospitalization schizophrenic outpatients. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 55–59
- [1143] Stingl J, Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs. *J Intern Med* 2015; 277: 167–177
- [1144] Stingl JC, Bartels H, Viviani R et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther* 2014; 141: 92–116
- [1145] Stingl JC, Brockmoller 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
- [1146] Stock B, Spittler G. Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation. *Arzneimittelforschung* 1979; 29: 610–615
- [1147] Stockis A, Watanabe S, Rouits E et al. Brivaracetam single and multiple rising oral dose study in healthy Japanese participants: Influence of CYP2C19 genotype. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 394–399
- [1148] Stollberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005; 20: 243–251
- [1149] Stormer E, Brockmoller J, Roots I et al. Cytochrome P-450 enzymes and FMO3 contribute to the disposition of the antipsychotic drug perazine in vitro. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 151: 312–320
- [1150] Stormer E, von Moltke LL, Shader RI et al. Metabolism of the antidepressant mirtazapine in vitro: Contribution of cytochromes P-450 1A2, 2D6, and 3A4. *Drug Metab Dispos* 2000; 28: 1168–1175
- [1151] Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: A systematic review. *Drug Metab Rev* 2014; 46: 86–95
- [1152] Suhara T, Takano A, Sudo Y et al. High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 386–391
- [1153] Sutfin TA, Perini GI, Molnar G et al. Multiple-dose pharmacokinetics of imipramine and its major active and conjugated metabolites in depressed patients. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 48–53



- [1154] Sutton D, Butler AM, Nadin L et al. Role of CYP3A4 in human hepatic diltiazem N-demethylation: Inhibition of CYP3A4 activity by oxidized diltiazem metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 294–300
- [1155] Suzuki A, Otani K, Ishida M et al. No interaction between desipramine and bromperidol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20: 1265–1271
- [1156] Suzuki A, Otani K, Ishida M et al. Increased plasma concentrations of bromperidol and its reduced metabolite with levomepromazine, but not with thioridazine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 261–264
- [1157] Suzuki T, Mihara K, Nakamura A et al. Effects of genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP3A5, and ABCB1 on the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and its active metabolite, dehydroaripiprazole, in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 651–655
- [1158] Suzuki Y, Fukui N, Sawamura K et al. Concentration-response relationship for fluvoxamine using remission as an endpoint: A receiver operating characteristics curve analysis in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 325–328
- [1159] Svrbely JR, Speicher CE. The importance of request and report forms in the interpretation of therapeutic drug monitoring data. *Ther Drug Monit* 1980; 2: 211–216
- [1160] Sweet RA, Pollock BG, Kirshner M et al. Pharmacokinetics of single and multiple-dose bupropion in elderly patients with depression. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 876–884
- [1161] Sweet RA, Pollock BG, Mulsant BH et al. Pharmacologic profile of perphenazine's metabolites. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 181–187
- [1162] Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 344–353
- [1163] Szymura-Oleksiak J, Wyska E, Wasieczko A. Pharmacokinetic interaction between imipramine and carbamazepine in patients with major depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 154: 38–42
- [1164] Takahashi LH, Huie K, Spyker DA et al. Effect of smoking on the pharmacokinetics of inhaled loxapine. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 618–623
- [1165] Takano A, Halldin C, Farde L. SERT and NET occupancy by venlafaxine and milnacipran in nonhuman primates: A PET study. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 226: 147–153
- [1166] Takano A, Suhara T, Ichimiya T et al. Time course of in vivo 5-HTT transporter occupancy by fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 188–191
- [1167] Takano A, Suzuki K, Kosaka J et al. A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 185: 395–399
- [1168] Takekita Y, Fabbri C, Kato M et al. HTR1A Polymorphisms and Clinical Efficacy of Antipsychotic Drug Treatment in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19
- [1169] Tan L, Yu JT, Sun YP et al. The influence of cytochrome oxidase CYP2A6, CYP2B6, and CYP2C9 polymorphisms on the plasma concentrations of valproic acid in epileptic patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2010; 112: 320–323
- [1170] Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the “cocktail approach” for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *J Clin Pharm Ther* 2003; 28: 157–165
- [1171] Tanaka E, Misawa S. Pharmacokinetic interactions between acute alcohol ingestion and single doses of benzodiazepines, and tricyclic and tetracyclic antidepressants – an update. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23: 331–336
- [1172] Tanaka O, Kondo T, Otani K et al. Single oral dose kinetics of zotepine and its relationship to prolactin response and side effects. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 117–119
- [1173] Tapaninen T, Backman JT, Kurkinen KJ et al. Itraconazole, a P-glycoprotein and CYP3A4 inhibitor, markedly raises the plasma concentrations and enhances the renin-inhibiting effect of aliskiren. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 359–367
- [1174] Taright N, Mentre F, Mallet A et al. Nonparametric estimation of population characteristics of the kinetics of lithium from observational and experimental data: Individualization of chronic dosing regimen using a new Bayesian approach. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 258–269
- [1175] Tasker TC, Kaye CM, Zussman BD et al. Paroxetine plasma levels: lack of correlation with efficacy or adverse events. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989; 350: 152–155
- [1176] Tateishi T, Watanabe M, Kumai T et al. CYP3A is responsible for N-dealkylation of haloperidol and bromperidol and oxidation of their reduced forms by human liver microsomes. *Life Sci* 2000; 67: 2913–2920
- [1177] Taurines R, Burger R, Wewetzer C et al. The relation between dosage, serum concentrations, and clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline: A naturalistic study. *Ther Drug Monit* 2013; 35: 84–91
- [1178] Taylor D. Antidepressant drugs and cardiovascular pathology: A clinical overview of effectiveness and safety. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 434–442
- [1179] Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: A review. *Br J Psychiatry Suppl* 2009; 52: S13–S19
- [1180] Taylor G, Houston JB, Shafer J et al. Pharmacokinetics of promethazine and its sulphoxide metabolite after intravenous and oral administration to man. *Br J Clin Pharmacol* 1983; 15: 287–293
- [1181] Taylor MJ, Sen S, Bhagwagar Z. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 536–543
- [1182] Temesvari M, Kobori L, Paulik J et al. Estimation of drug-metabolizing capacity by cytochrome P450 genotyping and expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 294–305
- [1183] Tetrault JM, McCance-Katz EF, Moody DE et al. The impact of recent cocaine use on plasma levels of methadone and buprenorphine in patients with and without HIV-infection. *J Subst Abuse Treat* 2015; 51: 70–74
- [1184] Thanacoody RH, Daly AK, Reilly JG et al. Factors affecting drug concentrations and QT interval during thioridazine therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 555–565
- [1185] Theisen FM, Haberhausen M, Schulz E et al. Serum levels of olanzapine and its N-desmethyl and 2-hydroxymethyl metabolites in child and adolescent psychiatric disorders: Effects of dose, diagnosis, age, sex, smoking, and comedication. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 750–759
- [1186] Theunissen EL, Street D, Hojer AM et al. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 493–501
- [1187] Thieme D, Rolf B, Sachs H et al. Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms. *Int J Legal Med* 2008; 122: 149–155
- [1188] Tianmei S, Knadler MP, Lim MT et al. Pharmacokinetics and tolerability of duloxetine following oral administration to healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 767–775
- [1189] Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 461–474
- [1190] Tiseo PJ, Rogers SL, Friedhof LT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following evening administration. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: (Suppl 1): 13–18
- [1191] Titier K, Canal M, Deridet E et al. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: Comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199: 52–60
- [1192] Toennes SW, Maurer HH. Microsoft Excel in pharmacokinetics – an easy way to solve kinetic problems in clinical toxicology, legal medicine or doping control. In: Sachs H, Bernhard W, Jeger A. (eds.) Proceedings of the 34th International TIAFT Meeting, Interlaken. 11–15 August 1996. Leipzig: Molina; 1997: 201–204

- [1193] Tokairin T, Fukasawa T, Yasui-Furukori N et al. Inhibition of the metabolism of brotizolam by erythromycin in humans: In vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60: 172–175
- [1194] Tokunaga H, Kudo K, Imamura T et al. Plasma concentrations of antipsychotic drugs in psychiatric inpatients. *Nihon Hoigaku Zasshi* 1997; 51: 417–422
- [1195] Tolbert D, Bekersky I, Chu HM et al. An integrative population pharmacokinetics approach to the characterization of the effect of hepatic impairment on clobazam pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 213–222
- [1196] Tomita T, Yasui-Furukori N, Nakagami T et al. Therapeutic reference range for plasma concentrations of paroxetine in patients with major depressive disorders. *Ther Drug Monit* 2014; 36: 480–485
- [1197] Tompson DJ, Crean CS. Clinical pharmacokinetics of retigabine/ezogabine. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8: 319–331
- [1198] Tompson DJ, Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: Results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther* 2007; 29: 2654–2666
- [1199] Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia* 2013; 54: 405–414
- [1200] Topinkova E, Baeyens JP, Michel JP et al. Evidence-based strategies for the optimization of pharmacotherapy in older people. *Drugs Aging* 2012; 29: 477–494
- [1201] Topiwala A, Fazel S. The pharmacological management of violence in schizophrenia: a structured review. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 53–63
- [1202] Tornio A, Neuvonen PJ, Backman JT. The CYP2C8 inhibitor gemfibrozil does not increase the plasma concentrations of zopiclone. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 645–651
- [1203] Totah RA, Shefels P, Roberts T et al. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology* 2008; 108: 363–374
- [1204] Touw DJ, Neef C, Thomson AH et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: A systematic review. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 10–17
- [1205] Traugott KA, Maxwell PR, Green K et al. Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 347–352
- [1206] Trivedi MH, Rush AJ, Gaynes BN et al. Maximizing the adequacy of medication treatment in controlled trials and clinical practice: STAR(\* )D measurement-based care. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2479–2489
- [1207] Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 537–546
- [1208] Tuerck D, Appel-Dingemans S, Maboudian M et al. Dose-proportional pharmacokinetics of d-threo-methylphenidate after a repeated-action release dosage form. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 64–69
- [1209] Tuerck D, Wang Y, Maboudian M et al. Similar bioavailability of dextromethylphenidate extended (bimodal) release, dextromethylphenidate immediate release and racemic methylphenidate extended (bimodal) release formulations in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45: 662–668
- [1210] Turbott J, Norman TR, Burrows GD et al. Pharmacokinetics of nortriptyline in elderly volunteers. *Commun Psychopharmacol* 1980; 4: 225–231
- [1211] Turpeinen M, Koivuviita N, Tolonen A et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of bupropion and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 165–173
- [1212] Uchida H, Mamo DC, Mulsant BH et al. Increased antipsychotic sensitivity in elderly patients: Evidence and mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 397–405
- [1213] Uchida H, Suzuki T, Graf-Guerrero A et al. Therapeutic window for striatal dopamine D(2/3) receptor occupancy in older patients with schizophrenia: A pilot PET study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014; 22: 1007–1016
- [1214] Ufer M, von Stulpnagel C, Muhle H et al. Impact of ABC2 genotype on antiepileptic drug response in Caucasian patients with childhood epilepsy. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21: 624–630
- [1215] Uhr M, Grauer MT, Holsboer F. Differential enhancement of antidepressant penetration into the brain in mice with *abcb1ab* (*mdr1ab*) P-glycoprotein gene disruption. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 840–846
- [1216] Uhr M, Steckler T, Yassouridis A et al. Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with bloodbrain barrier deficiency due to *mdr1a* P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 380–387
- [1217] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C et al. Polymorphisms in the drug transporter gene *ABCB1* predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 2008; 57: 203–209
- [1218] Ujji Y, Fukasawa T, Yasui-Furukori N et al. Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 299–302
- [1219] Ulrich S, Baumann B, Wolf R et al. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse—a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41: 3–13
- [1220] Ulrich S, Danos P, Baumann B et al. Serum concentration of chlormethiazole and therapeutic effect in acute alcohol withdrawal syndrome: An open clinical trial. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 446–454
- [1221] Ulrich S, Hiemke C, Laux G et al. Value and actuality of the prescription information for therapeutic drug monitoring of psychopharmaceuticals: A comparison with the medico-scientific evidence. *Pharmacopsychiatry* 2007; 40: 121–127
- [1222] Ulrich S, Lauter J. Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 853–876
- [1223] Ulrich S, Sandmann U, Genz A. Serum concentrations of haloperidol pyridinium metabolites and the relationship with tardive dyskinesia and parkinsonism: A cross-section study in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 171–177
- [1224] Ulrich S, Wurthmann C, Brosz M et al. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 227–263
- [1225] Unholzer S, Haen E. Retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data for treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48: 211–214
- [1226] Unterecker S, Deckert J, Pfuhlmann B. No influence of body weight on serum levels of antidepressants. *Ther Drug Monit* 2011; 33: 730–734
- [1227] Unterecker S, Pfuhlmann B, Kopf J et al. Increase of heart rate and QTc by amitriptyline, but not by venlafaxine, is correlated to serum concentration. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 460–463
- [1228] Unterecker S, Riederer P, Proft F et al. Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm (Vienna)* 2013; 120: 1237–1246
- [1229] Valdes R Jr, Payne DA, Linder MW.(eds.) Laboratory medicine practice guidelines and recommendations for laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Washington, DC: National Academy of Clinical Biochemistry; 2010
- [1230] van den Anker JN. Developmental pharmacology. *Dev Disabil Res Rev* 2010; 16: 233–238
- [1231] van der Lee MJ, Blenke AA, Rongen GA et al. Interaction study of the combined use of paroxetine and fosamprenavir-ritonavir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 4098–4104
- [1232] van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169–172
- [1233] van der Weide J, van Baalen-Benedek EH, Kootstra-Ros JE. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. *Ther Drug Monit* 2005; 27: 478–483

- [1234] van Gerven JM, Uchida E, Uchida N et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of nitrazepam in healthy volunteers: an interethnic comparative study between Japanese and European volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 1129–1136
- [1235] van Gorp F, Whyte IM, Isbister GK. Clinical and ECG effects of escitalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2009; 54: 404–408
- [1236] van Hasselt FM, Coehorst Y, Wilfert B et al. Influencing CYP enzymes to boost psychiatric treatment: A review on clinical evidence. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 43–46
- [1237] Van Putten T, Marder SR, Wirshing WC et al. Neuroleptic plasma levels. *Schizophr Bull* 1991; 17: 197–216
- [1238] van Rongen A, Kervezee L, Brill M et al. Population Pharmacokinetic Model Characterizing 24-Hour Variation in the Pharmacokinetics of Oral and Intravenous Midazolam in Healthy Volunteers. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2015; 4: 454–464
- [1239] van Steveninck AL, Wallnofer AE, Schoemaker RC et al. A study of the effects of long-term use on individual sensitivity to temazepam and lorazepam in a clinical population. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 267–275
- [1240] Vandenberghe F, Guidi M, Choong E et al. Genetics-Based Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Risperidone in a Psychiatric Cohort. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 1259–1272
- [1241] VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP et al. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1579–1584
- [1242] Varsaldi F, Miglio G, Scordo MG et al. Impact of the CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma concentrations and clinical outcome of donepezil in Alzheimer's disease patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 721–726
- [1243] Vasudev K, Das S, Goswami U et al. Pharmacokinetics of valproic acid in patients with bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 187–190
- [1244] Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: Feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 2000; 150: 15–23
- [1245] Veefkind AH, Hafmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 202–208
- [1246] Velligan DI, Lam YW, Glahn DC et al. Defining and assessing adherence to oral antipsychotics: A review of the literature. *Schizophr Bull* 2006; 32: 724–742
- [1247] Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M et al. Assessment of adherence problems in patients with serious and persistent mental illness: recommendations from the Expert Consensus Guidelines. *J Psychiatr Pract* 2010; 16: 34–45
- [1248] Venkatakrishnan K, Culm KE, Ehrenberg BL et al. Kinetics and dynamics of intravenous adinazolam, N-desmethyl adinazolam, and alprazolam in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 529–537
- [1249] Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): Implications for interactions with enzyme-inducing drugs. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 567–577
- [1250] Vermeir M, Naessens I, Remmerie B et al. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 769–779
- [1251] Vernaleken I, Fellows C, Janouschek H et al. Striatal and extrastriatal D2/D3-receptor-binding properties of ziprasidone: a positron emission tomography study with [18F]Fallypride and [11C] raclopride (D2/D3-receptor occupancy of ziprasidone). *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 608–617
- [1252] Vernaleken I, Janouschek H, Raptis M et al. Dopamine D2/3 receptor occupancy by quetiapine in striatal and extrastriatal areas. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 951–960
- [1253] Vernaleken I, Siessmeier T, Buchholz HG et al. High striatal occupancy of D2-like dopamine receptors by amisulpride in the brain of patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7: 421–430
- [1254] Verster JC, Roth T. Blood drug concentrations of benzodiazepines correlate poorly with actual driving impairment. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 153–159
- [1255] Verthein U, Ullmann R, Lachmann A et al. The effects of racemic D,L-methadone and L-methadone in substituted patients—a randomized controlled study. *Drug Alcohol Depend* 2005; 80: 267–271
- [1256] Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 677–683
- [1257] Veselinovic T, Paulzen M, Gründer G. Cariprazine, a new, orally active dopamine D2/3 receptor partial agonist for the treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 1141–1159
- [1258] Vevelstad M, Pettersen S, Tallaksen C et al. O-demethylation of codeine to morphine inhibited by low-dose levomepromazine. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 795–801
- [1259] Vezmar S, Miljkovic B, Vucicevic K et al. Pharmacokinetics and efficacy of fluvoxamine and amitriptyline in depression. *J Pharmacol Sci* 2009; 110: 98–104
- [1277] Wang JS, Zhu HJ, Markowitz JS et al. Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrug resistance transporter P-glycoprotein. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 415–423
- [1260] Viala A, Ba B, Durand A et al. Comparative study of the pharmacokinetics of zuclopenthixol decanoate and fluphenazine decanoate. *Psychopharmacology (Berl)* 1988; 94: 293–297
- [1278] Wang JS, Zhu HJ, Markowitz JS et al. Antipsychotic drugs inhibit the function of breast cancer resistance protein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 336–341
- [1261] Vickers S, Stuart EK, Hucker HB. Further studies on the metabolism of carbidopa, (minus)-L-alpha-hydrazino-3,4-dihydroxy-alpha-methylbenzenepropanoic acid monohydrate, in the human, Rhesus monkey, dog, and rat. *J Med Chem* 1975; 18: 134–138
- [1262] Videla S, Cebrecos J, Lahjou M et al. Pharmacokinetic dose proportionality between two strengths (12.5 mg and 25 mg) of doxylamine hydrogen succinate film-coated tablets in fasting state: A single-dose, randomized, two-period crossover study in healthy volunteers. *Drugs R D* 2013; 13: 129–135
- [1263] Viola MS, Bercellini MA, Saidon P et al. [Pharmacokinetic variability of oxcarbazepine in epileptic patients]. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 914–918
- [1264] Vogel F, Gansmüller R, Leiblein T et al. The use of ziprasidone in clinical practice: Analysis of pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects from data of a drug monitoring survey. *Eur Psychiatry* 2009; 24: 143–148
- [1265] Voineskos AN, Wilson AA, Boovariwala A et al. Serotonin transporter occupancy of high-dose selective serotonin reuptake inhibitors during major depressive disorder measured with [11C]DASB positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193: 539–545
- [1266] von Hentig N, Lotsch J. Cytochrome P450 3A inhibition by atazanavir and ritonavir, but not demography or drug formulation, influences saquinavir population pharmacokinetics in human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3524–3527
- [1267] von Knorring L, Akerblad AC, Bengtsson F et al. Cost of depression: effect of adherence and treatment response. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 349–354
- [1268] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: Cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1102–1109
- [1269] Von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW et al. Zolpidem metabolism in vitro: Responsible cytochromes, chemical inhibitors, and in vivo correlations. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 89–97
- [1270] von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM et al. Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: High risk associated with ritonavir. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 106–111

- [1271] Vormfelde SV, Bitsch A, Meineke J et al. Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 387–390
- [1272] Vuille F, Amey M, Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24: 190–195
- [1273] Waade RB, Christensen H, Rudberg I et al. Influence of comedication on serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole. *Ther Drug Monit* 2009; 31: 233–238
- [1274] Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B et al. Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. *Pharmacopsychiatry* 2009; 42: 189–193
- [1275] Wan J, Xia H, He N et al. The elimination of diazepam in Chinese subjects is dependent on the mephenytoin oxidation phenotype. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 471–474
- [1276] Wang JH, Liu ZQ, Wang W et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 42–47
- [1279] Wang P, Yin T, Ma HY et al. First analysis of the association between CYP3A4/5, ABCB1 genetic polymorphisms and oxcarbazepine metabolism and transport in Chinese epileptic patients with oxcarbazepine monotherapy and bitherapy. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18: 256–265
- [1280] Wang P, Yin T, Ma HY et al. Effects of CYP3A4/5 and ABCB1 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and transport in Chinese patients with epilepsy treated with carbamazepine in monotherapy and bitherapy. *Epilepsy Res* 2015; 117: 52–57
- [1281] Wang Q, Zhao L, Liang M et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy comorbid with lamotrigine. *Ther Drug Monit* 2016; 38: 343–349
- [1282] Wang Y, Zhang H, Meng L et al. Influence of CYP2C19 on the relationship between pharmacokinetics and intragastric pH of omeprazole administered by successive intravenous infusions in Chinese healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 563–569
- [1283] Ward ME, Musa MN, Bailey L. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 280–285
- [1284] Wattmo C, Jedenius E, Blennow K et al. Dose and plasma concentration of galantamine in Alzheimer's disease – clinical application. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5: 2
- [1285] Weber J, McCormack PL, Asenapine CNS. *Drugs* 2009; 23: 781–792
- [1286] Weiden PJ, Kozma C, Grogg A et al. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004; 55: 886–891
- [1287] Weigmann H, Bierbrauer J, Härtter S et al. Automated determination of clozapine and major metabolites in serum and urine. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 480–488
- [1288] Weigmann H, Härtter S, Hiemke C. Automated determination of clomipramine and its major metabolites in human and rat serum by high-performance liquid chromatography with on-line column-switching. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 710: 227–233
- [1289] Weigmann H, Härtter S, Maehrlein S et al. Simultaneous determination of olanzapine, clozapine and demethylated metabolites in serum by on-line column-switching high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 759: 63–71
- [1290] Weintraub D, Buchsbaum R, Spencer H et al. Tolerability of Levetiracetam in 516 patients: analysis by dose and serum concentration. *Epilepsia* 2004; 45: (Suppl 3): 68
- [1291] Weiss RD, Griffin ML, Potter JS et al. Who benefits from additional drug counseling among prescription opioid-dependent patients receiving buprenorphine-naloxone and standard medical management? *Drug Alcohol Depend* 2014; 140: 118–122
- [1292] Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G et al. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 570–574
- [1293] Wen B, Ma L, Zhu M. Bioactivation of the tricyclic antidepressant amitriptyline and its metabolite nortriptyline to arene oxide intermediates in human liver microsomes and recombinant P450s. *Chem Biol Interact* 2008; 173: 59–67
- [1294] Wen B, Zhou M. Metabolic activation of the phenothiazine antipsychotics chlorpromazine and thioridazine to electrophilic iminoquinone species in human liver microsomes and recombinant P450s. *Chem Biol Interact* 2009; 181: 220–226
- [1295] Wenzel-Seifert K, Brandl R, Hiemke C et al. Influence of concomitant medications on the total clearance and the risk for supra-therapeutic plasma concentrations of Citalopram. A population-based cohort study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 239–244
- [1296] Wessels AM, Bies RR, Pollock BG et al. Population pharmacokinetic modeling of ziprasidone in patients with schizophrenia from the CATIE study. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 1587–1591
- [1297] White N, Litovitz T, Clancy C. Suicidal antidepressant overdoses: a comparative analysis by antidepressant type. *J Med Toxicol* 2008; 4: 238–250
- [1298] Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM et al. Therapeutic drug levels of second generation antipsychotics in youth: a systematic review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; 25: 234–245
- [1299] Wienkers LC, Allievi C, Hauer MJ et al. Cytochrome P-450-mediated metabolism of the individual enantiomers of the antidepressant agent reboxetine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1334–1340
- [1300] Wiesel FA, Alfredsson G, Ehrnebo M et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral sulpiride in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17: 385–391
- [1301] Wigal SB, Gupta S, Heverin E et al. Pharmacokinetics and therapeutic effect of OROS methylphenidate under different breakfast conditions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2011; 21: 255–263
- [1302] Wilczynski S, Koprowski R, Blonska-Fajfrowska B. Directional reflectance analysis for identifying counterfeit drugs: Preliminary study. *J Pharm Biomed Anal* 2016; 124: 341–346
- [1303] Wilhelm AJ, den Burger JC, Swart EL. Therapeutic drug monitoring by dried blood spot: Progress to date and future directions. *Clin Pharmacokinet* 2014; 53: 961–973
- [1304] Wille SM, Cooreman SG, Neels HM et al. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 25–89
- [1305] Willmore LJ, Abelson MB, Ben-Menachem E et al. Vigabatrin: 2008 update. *Epilepsia* 2009; 50: 163–173
- [1306] Wilson JF. Survey of reference ranges and clinical measurements for psychoactive drugs in serum. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 243–247
- [1307] Wilting I, Heerdink ER, Mersch PP et al. Association between lithium serum level, mood state, and patient-reported adverse drug reactions during long-term lithium treatment: A naturalistic follow-up study. *Bipolar Disord* 2009; 11: 434–440
- [1308] Wimmer S, Neubert A, Rascher W. The Safety of Drug Therapy in Children. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112: 781–787
- [1309] Winblad B, Grossberg G, Frolich L et al. IDEAL: A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69: S14–S22
- [1310] Wincor MZ, Munjack DJ, Palmer R. Alprazolam levels and response in panic disorder: Preliminary results. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 48–51
- [1311] Windhager E, Kim SW, Saria A et al. Perinatal use of aripiprazole: plasma levels, placental transfer, and child outcome in 3 new cases. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 637–641
- [1312] Winter HR, Earley WR, Hamer-Maansson JE et al. Steady-state pharmacokinetic, safety, and tolerability profiles of quetiapine, norquetiapine, and other quetiapine metabolites in pediatric and adult patients with psychotic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008; 18: 81–98

- [1313] Wire MB, Shelton MJ, Studenberg S. Fosamprenavir : Clinical pharmacokinetics and drug interactions of the amprenavir prodrug. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 137–168
- [1314] Wohkittel C, Gerlach M, Taurines R et al. Relationship between clozapine dose, serum concentration, and clinical outcome in children and adolescents in clinical practice. *J Neural Transm (Vienna)* 2016; 123: 1021–1031
- [1315] Wojcikowski J, Basinska A, Daniel WA. The cytochrome P450-catalyzed metabolism of levomepromazine: A phenothiazine neuroleptic with a wide spectrum of clinical application. *Biochem Pharmacol* 2014; 90: 188–195
- [1316] Wojcikowski J, Boksa J, Daniel WA. Main contribution of the cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) to N-demethylation and 5-sulfoxidation of the phenothiazine neuroleptic chlorpromazine in human liver—A comparison with other phenothiazines. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1252–1259
- [1317] Wojcikowski J, Daniel WA. Perazine at therapeutic drug concentrations inhibits human cytochrome P450 isoenzyme 1A2 (CYP1A2) and caffeine metabolism—an in vitro study. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 851–858
- [1318] Wojcikowski J, Pichard-Garcia L, Maurel P et al. Contribution of human cytochrome p-450 isoforms to the metabolism of the simplest phenothiazine neuroleptic promazine. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 1465–1474
- [1319] Wolf K, Hay AW, Raistrick D et al. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 189–194
- [1320] Wolking S, Schaefer E, Lerche H et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet* 2015; 54: 709–735
- [1321] Wong SL, Granneman GR. Modeling of sertindole pharmacokinetic disposition in healthy volunteers in short term dose-escalation studies. *J Pharm Sci* 1998; 87: 1629–1631
- [1322] Wong SL, Menacherry S, Mulford D et al. Pharmacokinetics of sertindole and dehydrosertindole in volunteers with normal or impaired renal function. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52: 223–227
- [1323] Wong YN, King SP, Simcoe D et al. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: Influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 281–288
- [1324] Wong YN, Simcoe D, Hartman LN et al. A double-blind, placebocontrolled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 30–40
- [1325] World Health Organization. Adherence to long term therapy: evidence for action. 2003; [http://www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/lttherapies/en/](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/lttherapies/en/)[assessed May 13 2016]
- [1326] Wright CE, Sisson TL, Ichhpurani AK et al. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 520–525
- [1327] Wu MJ, Ing TS, Soung LS et al. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in patients with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1982; 17: 19–23
- [1328] Wu MK, Chung W, Wu CK et al. The severe complication of Stevens-Johnson syndrome induced by long-term clozapine treatment in a male schizophrenia patient: A case report. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 1039–1041
- [1329] Wynalda MA, Wienkers LC. Assessment of potential interactions between dopamine receptor agonists and various human cytochrome P450 enzymes using a simple in vitro inhibition screen. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1211–1214
- [1330] Xiang Q, Zhao X, Zhou Y et al. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 659–666
- [1331] Xu M, Zhou Y, Ni Y et al. Tolerability and pharmacokinetic comparison of oral, intramuscular, and intravenous administration of levosulpiride after single and multiple dosing in healthy chinese volunteers. *Clin Ther* 2015; 37: 2458–2467
- [1356] Zullig LL, Peterson ED, Bosworth HB. Ingredients of successful interventions to improve medication adherence. *JAMA* 2013; 310: 2611–2612
- [1359] Patsalos PN, Spencer ER, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit.* 2018 Oct;40(5):526-548.





