

Farmakogenetické vyšetření u hospitalizovaných psychiatrických pacientů: Přínosy a důležitost interpretace jeho výsledků

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.¹, Mgr. Nicole Šafářová^{1,2,3}

¹Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

²Národní ústav duševního zdraví, Klecany

³3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Článek má za cíl seznámit čtenáře s problematikou farmakogenetického (PGx) vyšetření v oboru psychiatrie, které dnes představuje dostupný a významný nástroj personalizované medicíny. PGx testování umožňuje upravit farmakoterapii na základě genetických predispozic pacientů. V rámci oboru psychiatrie se zaměřuje zejména na polymorfismy v genech odpovědných za metabolismus léčiv, především enzymy cytochromu P450, jako jsou CYP2C19 a CYP2D6. Toto vyšetření může v praxi pomoci predikovat účinnost nebo toxicitu léčiv, a tím zlepšit bezpečnost a efektivitu farmakoterapie.

Ve studii realizované v Psychiatrické nemocnici Bohnice byli testováni pacienti, kteří vykazovali známky farmakorezistence, odlišnost ve výsledcích vyšetření monitorování plazmatických hladin (TDM) nebo např. výrazné nežádoucí účinky při terapii běžnými dávkami. Až 75 % testovaných pacientů mělo změněnou funkci jednoho nebo obou testovaných izoenzymů CYP, tedy fenotyp pomalého, ultrarychlého, rychlého nebo intermediárního metabolizéra.

Interpretace výsledků PGx vyšetření je klíčová a měla by být prováděna odborníkem, který má zkušenosti v této oblasti, hluboké znalosti farmakokinetiky a také veškeré potřebné informace o konkrétním pacientovi. Pouze v takovém případě může PGx vyšetření významně ovlivnit správný výběr a dávkování psychofarmak, jejichž účinnost závisí na fenotypu pacientů (zejm. risperidon, haloperidol, venlafaxin, tricyklická antidepresiva, es-/citalopram aj.). Správná interpretace výsledků také umožňuje optimalizaci medikace. To přispívá k minimalizaci rizika vzniku vedlejších účinků a zajištění lepších výstupů léčby.

Na závěr je uvedena jedna kazuistika reflektující reálnou situaci, kdy PGx vyšetření sehrálo důležitou roli při rozhodování o výběru farmakoterapie.

Klíčová slova: farmakogenetika, fenotyp, polymorfismus, psychofarmaka, psychiatrie.

Pharmacogenetic testing in hospitalized psychiatric patients: benefits and interpretation importance

Our article aims to introduce the reader to pharmacogenetic (PGx) testing in psychiatry, where it currently represents an available and significant tool in personalized medicine. PGx testing enables the adjustment of pharmacotherapy based on patients' genetic predispositions. In psychiatry, PGx testing focuses on polymorphisms in genes responsible for drug metabolism, primarily cytochrome P450 enzymes such as CYP2C19 and CYP2D6. In clinical practice, these tests can help predict drug efficacy or toxicity, thereby improving the safety and effectiveness of pharmacotherapy.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Psychiatr. praxi. 2025;26(1):19-24

<https://10.36290/psy.2025.004>

Článek přijat redakcí: 17. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 30. 1. 2025

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

ivana.taskova@bohnice.cz

PGx testing, which was conducted at the Bohnice Psychiatric Hospital, was done on patients who exhibited signs of drug resistance, discrepancies in therapeutic drug monitoring (TDM), or significant adverse effects during therapy with standard doses. Results showed that up to 75% of the tested patients had altered function of one or both CYP isoenzymes (i. e., slow, ultra-rapid, rapid, or intermediate metabolizer phenotypes).

The interpretation of PGx test results is crucial and should be performed by professionals with expertise in this field. Additionally, a thorough understanding of pharmacokinetics, as well as comprehensive patient-specific information, is required. Only under these conditions can PGx testing significantly influence the correct selection and optimal dosing of psychotropic drugs, especially those whose effectiveness depends on the patient's phenotype (e.g., risperidone, haloperidol, venlafaxine, tricyclic antidepressants, es-/citalopram, etc.). Correct interpretation of PGx results also enables medication optimization, contributing to individualized therapy. This minimizes the risk of side effects and ensures better treatment outcomes.

Our article concludes with a case report illustrating a real-life situation in which PGx testing played a key role in guiding pharmacotherapy decisions.

Key words: pharmacogenetics, phenotype, polymorphism, psychotropics, psychiatry.

Farmakogenetika

Farmakogenetika je obor, který se zabývá variabilitou odpovědi organismu na podání léčiva vlivem genetické predispozice (1). Variace v sekvenci DNA, která se v populaci vyskytuje s frekvencí 1 % nebo vyšší, se označuje jako polymorfismus. Tato jednocentní hodnota byla arbitrárně stanovena, aby se odlišily častěji se vyskytující varianty genu (polymorfismus) od vzácnějších (mutace). Stejně jako mutace mohou i polymorfismy zahrnovat změny jednoho (SNP – single-nucleotide polymorphism, jedno nukleotidový polymorfismus) nebo více nukleotidů DNA (2).

Díky výskytu určité varianty polymorfního genu může u daného jedince dojít ke změně účinnosti léčiva ve smyslu selhání efektu nebo zvýraznění jeho toxicity. To může být podmíněno odlišnou genetickou variantou enzymu (např. CYP – cytochrom P450, TPMT - thiopurin S-methyltransferáza), transportního proteinu (ABC transportéry) či jiné molekulární struktury (HLA – human leukocyte antigen, lidský leukocytární antigen) (3, 4).

Farmakogenetika je jedním z důležitých nástrojů personalizované medicíny. Cíleným vyšetřením genotypu a následně určením fenotypu můžeme u konkrétního pacienta predikovat účinnost, nebo toxicitu daného léčiva.

Při výběru populace pro PGx vyšetření můžeme postupovat dvěma způsoby. V prvním případě budeme testovat všechny pacienty před podáním konkrétního léčiva, abychom zabránili vzniku závažné nežádoucí reakce (např. při podání abakaviru hypersenzitivní reakci při pozitivitě HLA-B*5701) (3). V druhém případě vyšetřujeme pouze jednotlivce, u nichž máme

podezření na změnu účinnosti léčiva nebo se u nich projeví neadekvátní toxicita oproti běžné populaci (např. v případě psychofarmak, která jsou ve větší míře metabolizována izomorfami CYP2C19 a CYP2D6 – viz tabulka 3).

V rámci PGx vyšetření se analyzuje genetický materiál (odběr buňkami z krevního stěru) za účelem stanovení konkrétního haplotypu pacienta (kombinace dvou konkrétních alel; „star alleles“ – od matky a od otce) a určení jeho fenotypu. V případě biotransformačních enzymů CYP se pacienti řadí do dvou skupin, a to normální metabolizátoři (NM) neboli extenzivní metabolizátoři (EM), kteří mají alely s nepozměněnou funkcí (wild-type) a pacienti s variantními alelami, kteří mají pozměněnou funkci CYP (non-normal metabolisers). Ti se dále dělí na:

- ultrarychlé metabolizátory – UM (multiplikace funkčních alel),
- intermediární metabolizátory – IM (jedna funkční a jedna defektní alela nebo dvě se sníženou funkcí, výsledná funkce mírně snížená),
- pomalé metabolizátory – PM (homozygot defektní alely, nulová funkce). Více naleznete v tabulce 1.

- V rámci CYP2C19 rozlišujeme navíc také rychlé metabolizátory – RM (funkce alel mírně zvýšená) (5, 6, 7, 8).

Farmakogenetika v psychiatrii

Psychofarmaka jsou v oboru psychiatrie hlavní léčebnou modalitou. Pouze 20–30 % pacientů však reaguje na konvenční podání psychofarmak předvídatelně. Interindividuální variabilita v rámci účinnosti a toxicity léčiv je podmíněna jednak genetickými a jednak environmentálními vlivy. Má se za to, že genetika představuje 20 % až 95 % variability ve farmakokinetice a farmakodynamice psychofarmak. Přibližně 25–60 % populace západních zemí má polymorfismy v genech odpovědných za metabolismus léků (9).

Dle dat kolektivu Sládkové Kavínové (8) se variantní alely CYP vyskytují v české populaci až u 80 % jedinců (viz tabulka 2), což odpovídá zahraničním datům. Kolektiv profesorky Hahn (7) popsal na německé populaci psychiatrických pacientů, že skupinu s odlišnou rychlostí metabolismu (tj. mimo NM) v rámci CYP2CD6 tvořilo 47 % a v rámci CYP2C19 dokonce 68 % pacientů (zde se projevil vliv kategorie RM, která

Tab. 1. Možné fenotypy pacientů v rámci polymorfismu CYP2D6 (5, 6, 7, 8)

Fenotyp	Zkratka	Aktivita enzymu	Numerické vyjádření aktivity	Poznámka
Ultrarychlý metabolizátor	UM	Zvýšená	> 2,25	Multiplikace funkčních alel
Normální metabolizátor (extenzivní metabolizátor)	NM (EM)	Normální	2,25–1,25	Kombinace dvou funkčních alel nebo jedné funkční a jedné se sníženou aktivitou
Intermediární metabolizátor	IM	Snížená	0–1,25	Kombinace dvou alel se sníženou aktivitou nebo jedné funkční a jedné nefunkční alely
Pomalý metabolizátor	PM	Nulová	0	Kombinace dvou nefunkčních alel

se v rámci CYP2D6 neaplikuje). Dle jejich závěrů rovněž vyplývá, že populace pacientů s duševním onemocněním má zřejmě větší zastoupení fenotypů se změněnou funkcí CYP, což může být dalším argumentem podpory implementace PGx vyšetření do běžné psychiatrické praxe (7).

Cytochrom P450 zodpovídá za metabolizaci více než tři čtvrtin léčiv. Na první fázi biotransformačních reakcí se u člověka podílejí zejména enzymy CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5. Klinicky významný polymorfismus vykazují CYP2C19 a CYP2D6. Přičemž CYP2D6 se podílí na metabolizaci přibližně 20–30 % léčiv (3, 10) a CYP2C19 přibližně na 15 % (11). V případě psychofarmak je z enzymů vykazujících polymorfismus významnější CYP2D6, který se podílí na metabolizaci asi 50 % těchto léčiv (5). Psychofarmaka metabolizovaná enzymy CYP2C19 a CYP2D6 jsou ve významné míře uvedena v tabulce 3.

Pilotní projekt: Farmakogenetické testování hospitalizovaných pacientů v Psychiatrické nemocnici Bohnice

V Psychiatrické nemocnici Bohnice (PNB) od ledna roku 2024 probíhá pilotní projekt farmakogenetického testování hospitalizovaných

pacientů. Pacienti jsou vybíráni k PGx vyšetření zpravidla po konzultaci s klinickým farmaceutem na základě interních kritérií vytvořených specificky pro účely tohoto projektu. Tato kritéria nejsou zatím validována pro širší klinické využití, proto zde nejsou podrobněji uváděna. Primárně se však jednalo o pacienty, kteří splňovali jednu nebo více z těchto podmínek:

- farmakorezistence nebo nedostatečná odpověď na psychofarmaka,
- výskyt výrazných nežádoucích účinků při standardních či nižších dávkách,
- subterapeutická plazmatická hladina léčiva při standardní až vyšší dávce, nebo naopak toxická hladina při standardní až nižší dávce léčiva,
- přítomnost léčiv metabolizovaných převážně CYP2C19 nebo CYP2D6 (jak somatických, tak psychofarmak).

Byly vyšetřeny téměř 2 desítky pacientů. Pouze 25 % pacientů byli normální metabolizéři obou testovaných izoform, zatímco 75 % pacientů mělo jednu nebo obě izoformy se změněnou funkcí (UM, RM, IM nebo PM). U 75 % pacientů byl výsledek PGx vyšetření relevantním podkladem pro změnu medikace, nebo na ni měl jiný přímý vliv.

Tab. 2. Procentuální zastoupení fenotypů CYP2C19 a CYP2D6 v české populaci vs. u kavkazské rasy (převzato se souhlasem autorky) (8)

Fenotyp	CYP2C19 (% zastoupení)		CYP2D6 (% zastoupení)	
	Kavkazská rasa	Česká republika	Kavkazská rasa	Česká republika
PM – pomalý metabolizátor	3	3	7	8
IM – intermediární metabolizátor	27	21	39	38
NM – normální metabolizátor (EM, extenzivní metabolizátor)	39	39	51	52
RM + UM – rychlý + ultrarychlý metabolizátor	31	38	3	2

Tab. 3. Psychofarmaka významně metabolizovaná CYP2C19 a CYP2D6 (12)

Skupina psychofarmak	Významný podíl CYP2C19	Významný podíl CYP2D6
Antidepresiva	Amitriptylin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, imipramin, klomipramin, moklobemid, sertralin, venlafaxin	Amitriptylin, fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, klomipramin, mianserin, nortriptylin, paroxetin, venlafaxin, vortioxetin
Antipsychotika	Klozapin	Aripiprazol, brexpiprazol, flufenazin, flupentixol, haloperidol, risperidon, zuklopentixol
Jiná	Atomoxetin, bromazepam, diazepam	Atomoxetin, donepezil, promethazin

Interpretace výsledků

Výsledek PGx vyšetření, který klinik obdrží z laboratoře, obvykle zahrnuje i příklady léčiv potenciálně ovlivněných zjištěnými fenotypy CYP2C19 a CYP2D6 daného pacienta, včetně zvýraznění míry rizika. Tyto příklady však slouží výhradně jako podpůrná informace a nepředstavují definitivní interpretaci výsledků. Ta by měla proběhnout již v kontextu všech známých informací o pacientovi ve spolupráci se zkušeným odborníkem v oblasti PGx.

V rámci pilotního projektu probíhala interpretace výsledků vyšetření za účasti klinického farmaceuta. Pokud výsledek vyžadoval úpravu dávky, změnu medikace nebo nastavení monitorace rizik farmakoterapie (např. další vyšetření – fyzikální, laboratorní či jiné), klinický farmaceut vypracoval návrh na úpravu či opatření ve formě písemného farmakoterapeutického doporučení.

Interpretace je důležitá součástí celého procesu PGx vyšetření a bez ní může být jeho klinický přínos omezený. Výsledek je totiž nutné hodnotit v kontextu všech dostupných informací o pacientovi, zejména jeho stávající medikaci, komorbidit, funkce eliminačních orgánů a také z pohledu rizika fenokonverze. K té dochází, pokud výsledek vyšetření nekorresponduje s klinickým efektem, jelikož došlo ke změně fenotypu pacienta vlivem dalších faktorů, zejm. lékovou interakcí. Příkladem může být pacient, který má genetickou predispozici k rychlejší metabolizaci určitého léku (např. je RM CYP2C19). Přesto se u něj dostaví efekt léčiva, případně je naměřena terapeutická hladina daného léku (např. escitalopram nebo citalopram), protože se v medikaci vyskytuje interagující lék (např. omeprazol) působící jako silný inhibitor tohoto izoenzymu, což vede k fenokonverzi (z fenotypu RM na fenotyp NM).

Problematika interpretace je tedy poměrně komplexní a je vhodné, aby se na ní podílel např. klinický farmaceut nebo i jiný specialista mající zkušenosti v této oblasti. Jen tak se může PGx vyšetření stát dalším pilířem personalizované medicíny, která posune preskripční praxi v psychiatrii od přístupu „pokus – omyl“ k racionálnímu a cílenému výběru léčiv pro konkrétního pacienta. Při interpretaci bychom se měli řídit také odbornými doporučeními zaměřenými na PGx problematiku. Ta jsou velmi detailně zpracována a volně dostupná. Mezi nejpoužívanější patří mezinárodní

CPIC guidelines (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, <https://cpicpgx.org/guidelines/>) a nizozemské DPWG guidelines (Dutch Pharmacogenetics Working Group, <https://www.pharmgkb.org/page/dpwg>). Tato doporučení obsahují podrobné postupy pro interpretaci výsledků PGx vyšetření a jejich využití v klinické praxi, včetně úprav dávek. Tím podporují bezpečnější a efektivnější farmakoterapii pacientů s alterovaným metabolismem léčiv, případně s jinými polymorfismy.

Velmi vhodné je také využít metodu stanovení plazmatických hladin léčiv (TDM, Therapeutic drug monitoring), která celý proces PGx vyšetření vhodně doplňuje. Tato metoda patří také k nástrojům personalizované medicíny. Může nám pomoci identifikovat pacienty, kteří jsou vhodnými kandidáty k PGx vyšetření. Zejména to platí v případech, kdy u nich plazmatické hladiny léčiv neodpovídají jejich dávkám. Mohou mít také alterované poměry parentní látky a metabolitů, pokud se stanovují (např. risperidon, aripiprazol, venlafaxin aj.). Dále je možné pomocí TDM ověřit předpokládané dopady zjištěného fenotypu CYP2C19 a CYP2D6 nebo fenokonverze. Konkrétně lze např. zkontrolovat plazmatickou hladinu léčiva po úpravě dávky (např. při jejím snížení u pacientů s fenotypem IM nebo PM). Může se také vyhodnotit vliv interakce, pokud má potenciál vyvolat fenokonverzi. Komplexní informace týkající se TDM psychofarmak zahrnující relevantní údaje o jejich farmakokinetice a interakcích, které jsou podloženy robustní vědeckou evidencí, jsou uvedeny v aktualizovaném a volně dostupném dokumentu Hiemke a kol. (2018) „Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017“ (12). Současně vydala svá doporučení k metodě TDM i Psychiatrická společnost ČLS JEP (13).

Kazuistika

Následující kazuistika ilustruje konkrétní případ z praxe poukazující na to, kterak mohou

výsledky PGx vyšetření ovlivnit výběr farmakoterapie, a tím přispět k její optimalizaci.

Muž 1971

Dg.: F20.0

Abúzus: pervitin, THC, kuřák (30 cigaret/den)

Základní informace: 51letý muž, 14. hospitalizace. Nyní přichází v doprovodu známé, která referuje změnu stavu navázanou na změnu medikace. V psychiatrické ambulanci došlo k vysazení klozapinu (dle informací od pacienta byla náhle vysazena dávka 500 mg/den, nelze ověřit – suspektní non-compliance). Nově byl přidán do medikace kariprazin, ale pacient se od počátku jeho užívání necítí dobře (nespecifické potíže) a přál by si hospitalizaci.

Průběh: Vstupně vigilní, lucidní, orientovaný všemi kvalitami správně, spolupracující, psychomotorické tempo inhibovanější, intrapsychická tenze, místy však přítomná suspektní akatizie. Dle informací od pacienta má ale „neklidné nohy“ již léta. Odpovědi v relaci dotazu, bez latence, strohé, často vágní, nálada pokleslá, emotivita plochá. Poruchy vnímání neguje, halucinatorní chování nepozorujeme, myšlení chudé, bez formované bludné produkce, dyssomie, suicidální ideace neguje, tendence k realizaci nejví, bez auto- či heteroagrese.

Somaticky: Bez traumatu a krvácení, opocením, bez bolesti, bez známek akutní intoxikace či odvykacího stavu, eupnoe, kardiopulmonálně kompenzovaný, TK 124/88, TF 93/min, glykemie 6,4 mmol/l, mobilní, chůze bez dopomoci, neurologicky orientačně bez lateralizace. U pacienta byly zaznamenány zkraje hospitalizace příznaky podobné akatizii (dif. dg. cholinergní rebound fenomén po náhlém vysazení silně anticholinergního klozapinu), které po titraci klozapinu odezněly.

Plán: Stabilizace psychického a somatického stavu, znovu nastavení antipsychotické medikace, práce na náhledu – závislostní problematika v popředí.

Medikace: Pacientovi byl pro přítomný cholinergní rebound fenomén vstupně titrován klozapin do dávky 200 mg/den za kontroly TK, TF a laboratoře, dále byl do kombinace přidán risperidon (titrován do dávky 4 mg/den). Pacient byl také již ambulantně nastaven na depotní medikaci Fluanxol depot v dávce 1 ampule každé 3 týdny. Vstupně klonazepam ke zklidnění – pouze přechodně.

Farmakologická anamnéza (viz Obr. 1):

- 2010 – Haloperidol depot
- 2011 – Fluanxol depot (flupentixol), Leponex (klozapin)
- 2015 – Haloperidol depot, Leponex
- 2017 – Haloperidol depot, Leponex
- 2020 – Haloperidol depot, Leponex, Latuda (lurasidon)
- 2024 – Fluanxol depot, Leponex, Reagila (kariprazin) => Risperdal (risperidon)

Laboratoř: Vstupní odběry v normě, moč na toxikologii negativní.

TDM:

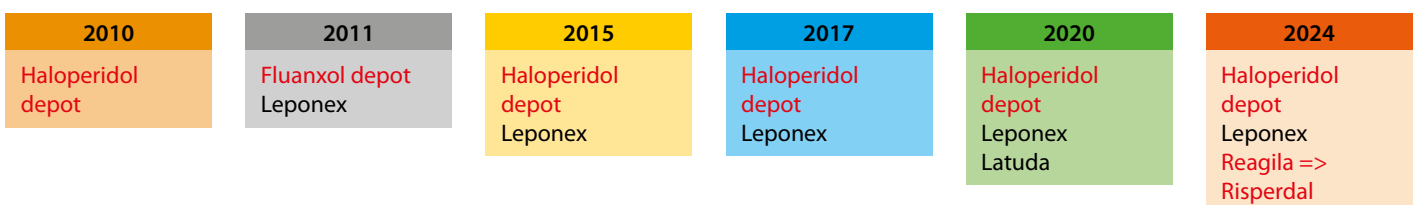
- risperidon v dávce 4 mg/den (5. den terapie): risperidon 6,5 ng/ml, paliperidon 18,4 ng/ml, součet 24,9 ng/ml [20,0–60,0]
- klozapin v dávce 200 mg/den (4. den): klozapin 51,0 ng/ml [350,0–600,0]

Interpretace vyšetření TDM klinickým

farmaceutem: Pacient má hladiny obou léčiv výrazně nižší oproti očekávání. Hladina klozapinu je velmi suspektně snížena aktivním kouřením klasických cigaret. Domlouváme titraci klozapinu do dávky, kterou užíval před hospitalizací (tedy 400–500 mg/den).

Nízké plazmatické koncentrace risperidonu a dále poměr koncentrace a dávky risperidonu (C/D ratio, concentration/dose ratio) s hodnotou 1,6 naznačují, že pacient může být rychlejší metabolizátor CYP2D6 (14). Pokud bude vyloučena non-compliance (dohled na léky), lze pacientovi nabídnout PGx vyšetření.

Obr. 1. Souhrn farmakoanamnézy pacienta v letech 2010–2024



Pozn.: červeně vyznačená léčiva jsou významně metabolizována pomocí CYP2D6, jehož aktivita je u pacienta několikanásobně zvýšená

INZERCE

Při titraci klozapinu se u pacienta objevuje výraznější tachykardie, po konzultaci s internistou byl do medikace přidán Betalok ZOK 25 mg 1 tableta ráno. Zatím bez vlivu na tepovou frekvenci.

Výsledky farmakogenetického vyšetření:

CYP2D6 *1/*2xN – UM

CYP2C19 *1/*1 – NM

Interpretace výsledků PGx vyšetření

Klinický farmaceutem: Pacient je dle předpokladu učiněném na základě TDM vyšetření ultrarychlý metabolizátor CYP2D6. Dále je také normální metabolizátor CYP2C19. Na základě těchto výsledků nebude profitovat z podání léčiv, která se primárně metabolizují CYP2D6.

Nyní se jedná zejména o risperidon, který je t. č. v medikaci a domlouváme jeho vysazení. Risperidon je majoritně metabolizován CYP2D6, ani jeho aktivní metabolit paliperidon nedosahuje dostatečné účinných koncentrací. Jejich součet, který má hodnotu 24,9 ng/ml, se pohybuje při spodní hranici terapeutického rozmezí (20–60 ng/ml) (12). Pacientovi preparát vyhovuje, zdá se rovněž s parciálním efektem, domlouváme tedy převod risperidonu na paliperidon (9 mg/den). Ten není metabolizován pomocí CYP2D6. Vhodné by bylo případně paliperidon následně převést do depotní formy a nahradit jím méně vhodné depotní preparáty s flupentixolem či haloperidolem, které pacient v posledních několika letech střídavě užíval. Je zde předpoklad, že vlivem fenotypu UM CYP2D6 nebudou tato léčiva dosahovat účinných hladin, jelikož se na jejich metabolizaci CYP2D6 podílí ve

velké míře. Dále u pacienta bude méně vhodné podání aripiprazolu, brexpiprazolu a flufenazinu.

Do kombinace s klozapinem lze zvažovat amisulprid (nemetabolizuje se) i lurasidon (substrát CYP3A4), pokud paliperidon nebude s efektem nebo ho pacient nebude tolerovat.

Ani metoprolol nemusí být u pacienta s dostatečným efektem na tepovou frekvenci, jelikož je také majoritně metabolizován pomocí CYP2D6. Lze zvolit atenolol, který je rovněž indikován při tachykardii a nemetabolizuje se pomocí CYP.

Závěr kazuistiky: Pacient byl po 3 měsících hospitalizace propuštěn v kompenzovaném stavu na kombinaci Leponex 100 mg 2-0-2, Invega 3 mg 1-0-0 (k titraci), Atenobene 25 mg 1-0-0 a Fluanxol depot 1 amp. každé 3 týdny s plánem záměny depotu (nabízí se depotní paliperidon) v rámci ambulantní péče. Pacient byl od roku 1995 celkem 14x hospitalizován v našem zařízení s dekompenzací základního onemocnění paranoidní schizofrenie. Opakovaně byl paranoidně nastražen proti medikaci („nechce užívat žádné jedy“), a také často přicházel s výraznou pozitivní symptomatikou (megalomaničké obsahy, kosmické bludy aj.).

Na opakovaných hospitalizacích a četných dekompenzacích psychotického onemocnění se nejvíce podílel abúzus návykových látek a opakovaná non-compliance pacienta s perorální medikací, ale velmi suspektně měl podíl i nevhodný výběr psychofarmak (zejm. pro depotní podání), který vyplýval z neznalosti metabolického statusu pacienta (UM CYP2D6). Ačkoliv na aplikace depotů docházel, nemohly dosáhnout účinných hladin a plnit tak svou zajišťovací funkci u pacienta bez náhledu na nutnost užívání antipsychotické medikace.

Závěr

PGx je dnes jedním z důležitých nástrojů personalizované medicíny. Jejím hlavním cílem je identifikace pacientů, kteří mohou být citlivější na toxicitu léčiv, nebo naopak u nich existuje vyšší riziko selhání terapie.

PGx vyšetření s cílem určit CYP2D6 a CYP2C19 fenotyp pacienta dnes může indikovat psychiatr i pedopsychiatr a je hrazeno zdravotními pojišťovnami. Jeho cena se v posledních letech podstatně snížila a nyní se pohybuje kolem 6300 Kč, i přes tento fakt stále nevyužíváme PGx vyšetření v psychiatrické praxi v dostatečné míře (15), ačkoliv je jeho potenciál pro zlepšení terapeutických výstupů pacientů nezpochybnitelný. Integrace tohoto vyšetření do standardní péče by mohla přinést zásadní pokrok v léčbě hospitalizovaných psychiatrických pacientů, jejichž stav je často závažný, případně jsou farmakorezistentní, polymorbidní a užívají širokou škálu léků. Toto vyšetření má ještě větší význam u prvozáchyťů závažných psychiatrických diagnóz u dětí, mladistvých a mladých dospělých. Zejména z toho důvodu, že dostatečné zaléčení prvních epizod úzce souvisí s výběrem správného léčiva a jeho dávky, se významně podílí na zlepšení prognózy pacienta.

Důležitou součástí tohoto procesu je i správná interpretace výsledků PGx vyšetření, která může zásadně ovlivnit efektivitu a bezpečnost farmakoterapie pacientů s duševním onemocněním. V budoucnu by bylo s výhodou zavést do praxe i vyšetření tzv. multigenovými panely a přispět tak ještě více k optimalizaci farmakoterapie, nejen v oboru psychiatrie.

LITERATURA

1. Nebert DW. Extreme Discordant Phenotype Methodology: An Intuitive Approach to Clinical Pharmacogenetics. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 410(2-3):107-20.
2. Roshan K, Pandya D, et al. Defining 'Mutation' and 'Polymorphism' in the Era of Personal Genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015; 8(1):37.
3. Slanař O, Perlík F. Farmakogenetika Metabolismu Léčiv z Výzkumu Do Klinické Praxe. *Remedia*. 2015:25.
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 89(3):464-67.
5. Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic Variability of Drug-Metabolizing Enzymes: The Dual Impact on Psychiatric Therapy and Regulation of Brain Function. *Molecular Psychiatry*. 2013; 18(3):273-87.
6. Světlík S, Hronová K, Slanař O. Fenotypizace enzymů podílejících se na metabolismu léčiv. *Čes. slov. Farm.* 2012; 61(3):115-126.
7. Hahn M, Müller DJ, Roll SC. Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population. *Pharmacopsychiatry*. 2021; 54(2):81-89.
8. Sládková Kavinová H, Dorofeev A. Farmakogenetické vyšetření v psychiatrické praxi v ČR. *Acta Medicinæ*. 2023;16:36–39.
9. Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Carril JC, et al. Genomics and Pharmacogenomics of Brain Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(5):674-725.
10. Đuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2007;21(3-4):133–36.
11. Flaten HK, Kim HS, Campbell J, et al. CYP2C19 Drug-Drug and Drug-Gene Interactions in ED Patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(2):245-49.
12. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
13. Šilhán P, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. *Postupy péče v psychiatrii*. [online]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Terapeuticke-monitorovani-leciv.pdf>.
14. de Leon J. Personalizing Dosing of Risperidone, Paliperidone and Clozapine Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetics. *Neuropharmacology*. 2020;168(107656):107656.
15. Češková E, Valášková I, Pindurová E, et al. Farmakogenetické testy a jejich současné využití v psychiatrické praxi. *Čes. A slov. Psychiatr.* 2022; 118(6):237-239.