

zatímco farmakogenomika bere v úvahu celý lidský genom a studuje současně více genů. Lékařská genetika se na lékařských fakultách vyučuje v rámci klinických předmětů. Zabývá se spíše obecnými aspekty – posuzováním genetického rizika, prevencí, diagnostikou a v některých případech i léčbou geneticky podmíněných nemocí a vrozených vývojových vad. Problematika farmakogenetiky je nepochybně užší, částečně je pokryta výukou farmakologie. Její význam se poněkud liší v jednotlivých oborech. Významnou roli má v onkologii. Měla by být soustavněji zařazována do postgraduálního studia a celoživotního vzdělávání lékařů.

Farmakogenetické/genomické (PGx) testy umožňují určit pro jedince specifické varianty genů, které ovlivňují působení farmak, a mohou vést k individualizaci a optimalizaci léčby. Nejdelší zkušenosti máme s PGx testy identifikujícími geny zodpovědné za metabolismus léčiv, konkrétně izoenzymů cytochromu P450 CYP2D6 a CYP2C19. Jedinci s žádnou, nízkou nebo vysokou aktivitou metabolizujících enzymů jsou v riziku nadměrně vysokých nebo nízkých koncentrací léků v krvi, a tím vyššího výskytu nežádoucích účinků (NÚ) či neúčinnosti léčby (3).

## Současný stav PGx testování v psychiatrii

Termín farmakogenetika poprvé použil Friedrich Vogel v roce 1959. Od té doby výzkum i znalosti v této oblasti značně pokročily a již zmíněné moderní technologie je dále urychlují. Průlomem ve vývoji bylo zavedení prvního farmakogenetického testu schváleného FDA. Jednalo se AmpliChip™ CYP450, který stanovil genotyp spojený s metabolizačními fenotypy izoenzymů CYP2D6 a CYP2C19 (4). V současnosti jsou stále více využívány kombinatorní testy zahrnující panely genů ovlivňující jak farmakokinetiku, tak farmakodynamiku léků. U antidepresiv (AD) se jedná o genetický polymorfismus genů související s funkcí serotoninu (serotoninového transportéru, serotoninových receptorů typu 5-HT<sub>2A</sub>), u antipsychotik (AP) o polymorfismus genů pro dopaminové receptory. Mimo oblast farmakogenetiky jsou dnes již dostupné genetické, převážně komerčně vyráběné multigenové testy, které mohou poskytnout informaci o predispozici k hereditárním chorobám. Tvorbou postupů a aktualizací PGx testování v psychiatrii se zabývá řada expertů a odborných společnos-

tí. Nejuznávanější expertní skupiny jsou DPGW (The Dutch Pharmacogenomics Working Group, DPGW) a CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), z odborných společností Mezinárodní společnost pro psychiatrickou genetiku (International Society of Psychiatric Genetics, ISPG). Většina současných doporučených postupů se shoduje v tom, že stanovení aktivity metabolizujících enzymů CYP2D6 a CYP2C19 může v klinické praxi pomoci při individuální volbě a dávkování antidepresiv (AD) a antipsychotik (AP). Shoda panuje také na využitelnosti stanovení genetického polymorfismu genů pro HLA-A a HLA-B, který může souviset se závažnými kožními reakcemi při podávání karbamazepinu neběložské populace (5). Aktualizované doporučené postupy jsou přístupné na webových stránkách Pharm GKB ([www.Pharmgkb.org](http://www.Pharmgkb.org)) (6).

V našich podmínkách psychiatr může žádat (formou žádanky) o farmakogenetické vyšetření pod kódem E88.8 (jiná specifikovaná metabolická porucha stávající platné klasifikace MKN 10) oddělení lékařské genetiky a genomiky fakultních a velkých nemocnic, které tato oddělení mají. Farmakogenetické vyšetření v oblasti psychiatrie, zahrnuje genotypizaci CYP2C19 (resp. 2CD6). Jedná se o výkon hrazený pojišťovnou. Výsledek zahrnuje identifikaci a analýzu funkčních variant genu a interpretaci výsledků zahrnující zhodnocení aktivity enzymu a důsledku jejich aktivity (zrychlení, resp. zpomalení metabolizace, snížené reaktivity ev. snášenlivosti léku tímto enzymem metabolizovaných). V ČR vycházíme z doporučených postupů CPIC a informací zveřejněných PharmGKB.

I když stále více důkazů ukazuje, že PGx testování může zlepšit bezpečnost a účinnost většiny látek běžně předepisovaných v psychiatrické praxi, jsou v ČR požadavky ze strany psychiatrů, na rozdíl od celosvětového trendu minimální. Nedávno byla publikována práce zaměřená na využívání farmakogenetického testování u nemocných s psychiatrickou diagnózou ve FN Brno Bohunice (7). V letech 1997–2019 byl sledován počet žádanek na genotypizaci a fenotypizaci CYP2D6. Nejvíce vyšetření bylo realizováno v první dekádě v rámci klinických studií zaměřených na vliv aktivity CYP2D6 na účinnost a toleranci léčby AD. Postupně pak počet žádostí soustavně klesal, v r. 2019 již žádná žádost nebyla podána.

Ani v dalším období nebyl zaznamenán žádný požadavek ze strany psychiatrů.

Opačný trend, tj. postupný nárůst požadavků z praxe, byl pozorován v nedávno publikované studii ze severní Itálie. První tři roky sledovaného 5letého období (2014–2019) se požadavky týkaly pouze těhotných matek léčených AD, zařazených do velké klinické studie. V průběhu dalších dvou let docházelo postupně k nárůstu požadavků z praxe, nejčastěji na genotypizaci a fenotypizaci genů pro CYP2D6 a CYP2C19 (z AP nejvíce u klozapinu, haloperidolu a aripiprazolu, z AD SSRI) (8). V míře požadavků na tyto testy hraje roli řada faktorů, včetně finančních. Zajímavá je studie provedená v USA u depresivních nemocných, u kterých byla zahájena léčba AD v systému řízené péče. V systémech řízené péče se jedinec nepojišťuje na krytí nákladů spojených s jeho onemocněním, ale předplácí si přímo zdravotní péči. Platba lékařů tak není spojena se skutečně provedenými úkony a nutí poskytovatele k ekonomickému chování (provádí se pouze nezbytně nutné úkony, hospitalizace je minimalizována na nezbytně nutnou dobu). Bylo sledováno, zda genotypizace CYP2D6 a CYP2C19 byla požadována a plně hrazena v období jednoho roku po indexové depresivní epizodě. V konečném hodnocení to bylo méně než 1 % zařazených. Bez ohledu na iniciálně zvolené AD, 60 % pacientů po realizaci farmakogenetického testu cíleného na CYP2D6 a CYP2C19 nemělo předepsáno po roce stejné AD jako na začátku (9).

## PGx testování u depresivní poruchy

Z psychických poruch má depresivní porucha nejvyšší prevalenci a postihuje na světě více než 300 milionů lidí (10). Pouze třetina nemocných reaguje na první léčbu remisí, u více než 30 % přetrvávají depresivní příznaky i po několika kúrách, což vede k preskripci pokus-omyl, horšímu dlouhodobému průběhu a finanční zátěži zdravotnického systému. Řada pacientů vysadí AD kvůli nežádoucím účinkům (NÚ) (11). AD předepisují lékaři prvního kontaktu a další specialisté. Zřejmě z těchto důvodů byla depresivní poruše věnována z hlediska PGx testování největší pozornost.

Užitečnost PGx testování u depresivní poruchy potvrdilo několik přehledových prací a metaanalýz. V roce 2023 Schaars publikoval nejnovější přehled randomizovaných kontrolo-