

vaných studií (RCT) srovnávajících klinický efekt léčby řízené dle výsledků PGx testů oproti léčbě standardní (TAU = treatment as usual, běžně užívaná zkratka v anglosaské literatuře) (12). Do přehledu bylo zahrnuto 14 prospektivních klinických studií, z toho 11 RCT. Studie nejčastěji využívaly kombinatorní testy (Genesight test, zahrnující variace alel 5 genů – CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, serotoninový transportér a serotoninový receptor 5HT2A). Léčba na základě výsledků PGx testování vedla častěji k remisi a responzi než TAU a pacienti méně často vysazovali medikaci pro NÚ. Vysazení medikace je považováno za přibližný indikátor adherence a spokojenosti s léčbou. Zařazené studie byly převážně krátkodobé, trvající 8–12 týdnů. Jedna dlouhodobá studie nezjistila po 24 týdnech rozdíl mezi oběma skupinami v dosažení remise či odpovědi.

Zatímco některé obory prediktivní testování (tj. před zahájením léčby) u konkrétních léčiv vyžadují, současné doporučené postupy pro PGx v psychiatrii je pro běžnou klinickou praxi nedoporučují. Přesto některé studie ukazují, že prediktivní genotypizace může minimalizovat dobu titrace léku, snížit výskyt a závažnost NÚ a urychlit dosažení lékové odpovědi a remise včetně dosažení terapeutických hladin některých léků. Wang ve své metaanalýze (11 studií, 5347 pacientů) srovnával efekt léčby na bázi PGx testování s TAU po 4, 8, 12 a 24 týdnech. Zjistil, že PGx testování vedlo zpočátku k signifikantně častější lékové odpovědi a remisi, po 24 týdnech již rozdíl nebyl signifikantní (13). Vos a kolegové zjistili, že dávkování TCA dle výsledků genotypizace CYP2D6 a CYP2C19 vedlo k rychlejšímu dosažení terapeutických hladin a menšímu počtu a menší závažnosti NÚ (14). Swen s kolegy provedli otevřenou, TAU kontrolovanou studii s využitím farmakogenetického panelu 12 genů u téměř 7000 pacientů v řadě psychiatrických zařízení 7 evropských zemí a zjistili nižší výskyt klinicky relevantních NÚ v průběhu 12týdenního sledování (15). Nejčastěji předepisovaná AD (sertralin, citalopram a escitalopram) jsou významnou měrou metabolizovány CYP2C19. Funkční varianty CYP2C19 enzymu ovlivňují míru jejich NÚ, protože pomalí metabolizátoři jsou exponováni vyšší koncentrací těchto AD a mají zvýšené riziko gastrointestinálních, neurologických a sexuálních NÚ (16, 17). Pro širší využití PGx testů bude nezbytné provést dlouhodobé, komerčně nefinancované studie na dostatečně

velkých souborech, které by objektivně zhodnotily jejich ekonomický dopad. Na webových stránkách České společnosti pro lékařskou genetiku a genomiku je odkaz na poskytovatele jednotlivých PGx testů.

Kdy doporučit PGx testování?

DPWG doporučené postupy pro užití PGx testů v psychiatrické praxi doporučují zvažovat genotypizaci CYP2D6 a CYP2C19 při výskytu závažných NÚ nebo neúčinnosti standardně dávkovaných léků těmito enzymy metabolizovaných, případně u plazmatických koncentrací neodpovídajících dávce (16). Z uvedeného vyplývá aktuálnost PGx testování u farmakorezistentní deprese, definované nedostatečným efektem dvou AD při užití adekvátní dávky po dostatečnou dobu. Stanovení genotypu (a/nebo fenotypu) nejdůležitějších enzymů metabolizujících psychofarmaka usnadní a urychlí u nereagujícího jedince volbu další léčebné strategie. O výsledku by měl být nemocný informován a výsledek by měl být zaznamenán v jeho zdravotnické dokumentaci pro volbu farmakoterapie v budoucnosti (18, 19).

Perspektiva PGx testování v psychiatrii

Lze očekávat, že v budoucnosti budeme využívat častěji multigenové PGx testování. Již dnes se ukazuje, že proaktivní jednou za život provedené multigenové testování několika alel s výsledky integrovanými do elektronického zdravotního systému je ekonomičtější než reaktivní testování jednoho genu (20). Genetický výzkum a dynamicky se vyvíjející technologie sekvenování DNA postupně povede k lepší finanční dostupnosti testů. Strojové učení (algoritmus, který se zlepšuje v průběhu získávání zkušeností) lze využít ke zlepšení přesnosti a spolehlivosti výsledků zahrnutím mnohočetných faktorů ovlivňujících lékovou odpověď (21). Jejich predikční potenciál umožní v budoucnosti přechod od současné reaktivní medicíny k převážně preventivnímu přístupu. Aby se tato vize stala realitou, je nutné zaměřit se na lepší informovanost lékařů o této problematice a vypracovat jasné a konzistentní doporučené postupy.

Shrnutí a závěry

Pokud nebudou objasněny další léčebné cíle, zůstanou látky ovlivňující aktivitu neuro-

transmitterových systémů základem psychofarmakoterapie. V současnosti máme k dispozici dva způsoby, jak individualizovat a optimalizovat léčbu, tj. terapeutické monitorování léků (TDM) a farmakogenetické testování.

Česká psychiatrická společnost v r. 2018 poprvé zařadila kapitolu TDM v psychiatrii do svých doporučených diagnostických a léčebných postupů s příslibem pravidelné inovace (22). Nejčastějšími příčinami neúspěšné léčby, která je spojená s nízkými (neúčinnost) či vysokými (intolerance) krevními koncentracemi léků, je nonadherence, méně často individuální metabolické odchylky organismu či lékové interakce. TDM s kvalifikovanou interpretací klinickým farmakologem se v ČR rutinně provádí ve FN Ostrava a FN Brno. Výsledky TDM poskytnou přesnou aktuální informaci o přítomnosti léku v organismu. Interpretace příčin koncentrací neodpovídajících dávce však zůstává obsahem klinické rozvahy. Při podezření na individuální metabolické odchylky vyplývající z TDM bychom měli provést PGx testování. Zjištěné genetické metabolické abnormality jsou totiž stálou charakteristikou pacienta a jeho metabolismu xenobiotik. Zatímco TDM poskytuje průřezovou informaci v konkrétním čase, metabolický genotyp je stálý, byť za určitých okolností může dojít k zásahu do transkripce genetické informace, která vyústí v takovou změnu metabolické aktivity, že hovoříme o fenokonverzi (23). K této situaci může vést podávání AD ze skupiny specifických inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, SSRI, nebo současně probíhající zánětlivé onemocnění. Fenotypizace, která hodnotí aktuální stav aktivity metabolizujících enzymů může být výhodnější za situace, kdy předpokládáme výrazný vliv komedikace. Možnost fenotypizace však souvisí s dostupností laboratoře akreditované pro její provedení a je vyžadována nejspíše v rámci klinických studií.

Výsledek PGx testování slouží jako důležitý dlouhodobý nástroj pro zpřesnění terapeutických úvah napříč farmaky i obory. Svou přidanou hodnotu má zvláště u léků, bez stanoveného terapeutického rozmezí a v případě problematické dostupnosti TDM (při ambulantní léčbě).

V oboru psychiatrie je v ČR PGx testování zatím požadováno velmi sporadicky. Přitom počet pacientů užívajících AD roste, stejně jako se rozšiřuje off-label podávání AP. V účinnosti léčby hraje roli nejen interindividuální variabi-