

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 stěrem) 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 snižena),
- 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 odpovídajících 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 CYP2D6 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