

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 izoforem, 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.

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 součást 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 nekoresponduje 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

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