

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 klopazinu (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, dysomnie, suicidální ideace neguje, tendence k realizaci nejeví, bez auto- či heteroagrese.

Somaticky: Bez traumatu a krvácení, opocen, 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 klopazinu), které po titraci klopazinu 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 klopazin 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 (klopazin)

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]
- klopazin v dávce 200 mg/den (4. den): klopazin 51,0 ng/ml [350,0–600,0]

Interpretace vyšetření TDM klinickým

farmaceutem: Pacient má hladiny obou léčiv výrazně nižší oproti očekávání. Hladina klopazinu je velmi suspektně snížena aktivním kouřením klasických cigaret. Domlouváme titraci klopazinu 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

2010	2011	2015	2017	2020	2024
Haloperidol depot	Fluanxol depot Leponex	Haloperidol depot Leponex	Haloperidol depot Leponex	Haloperidol depot Leponex Latuda	Haloperidol depot Leponex Reagila => Risperdal

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