

Při titraci klopazinu se u pacienta objevuje výraznější tachykardie, po konzultaci s internistou byl do medikace přidán Betalok ZOK 25 mg 1 tableta ráno. Zatím bez vlivu na tepovou frekvenci.

Výsledky farmakogenetického vyšetření:

CYP2D6 *1/*2xN – UM

CYP2C19 *1/*1 – NM

Interpretace výsledků PGx vyšetření

klinickým farmaceutem: Pacient je dle předpokladu učiněném na základě TDM vyšetření ultrarychlý metabolizátor CYP2D6. Dále je také normální metabolizátor CYP2C19. Na základě těchto výsledků nebude profitovat z podání léčiv, která se primárně metabolizují CYP2D6.

Nyní se jedná zejména o risperidon, který je t. č. v medikaci a domlouváme jeho vysazení. Risperidon je majoritně metabolizován CYP2D6, ani jeho aktivní metabolit paliperidon nedosahuje dostatečné účinných koncentrací. Jejich součet, který má hodnotu 24,9 ng/ml, se pohybuje při spodní hranici terapeutického rozmezí (20–60 ng/ml) (12). Pacientovi preparát vyhovuje, zdá se rovněž s parciálním efektem, domlouváme tedy převod risperidonu na paliperidon (9 mg/den). Ten není metabolizován pomocí CYP2D6. Vhodné by bylo případně paliperidon následně převést do depotní formy a nahradit jím méně vhodné depotní preparáty s flupentixolem či haloperidolem, které pacient v posledních několika letech střídavě užíval. Je zde předpoklad, že vlivem fenotypu UM CYP2D6 nebudou tato léčiva dosahovat účinných hladin, jelikož se na jejich metabolizaci CYP2D6 podílí ve

velké míře. Dále u pacienta bude méně vhodné podání aripiprazolu, brexpiprazolu a flufenazinu.

Do kombinace s klopazinem lze zvažovat amisulprid (nemetabolizuje se) i lurasidon (substrát CYP3A4), pokud paliperidon nebude s efektem nebo ho pacient nebude tolerovat.

Ani metoprolol nemusí být u pacienta s dostatečným efektem na tepovou frekvenci, jelikož je také majoritně metabolizován pomocí CYP2D6. Lze zvolit atenolol, který je rovněž indikován při tachykardii a nemetabolizuje se pomocí CYP.

Závěr kazuistiky: Pacient byl po 3 měsících hospitalizace propuštěn v kompenzovaném stavu na kombinaci Leponex 100 mg 2-0-2, Invega 3 mg 1-0-0 (k titraci), Atenobene 25 mg 1-0-0 a Fluanxol depot 1 amp. každé 3 týdny s plánem záměny depotu (nabízí se depotní paliperidon) v rámci ambulantní péče. Pacient byl od roku 1995 celkem 14x hospitalizován v našem zařízení s dekompenzací základního onemocnění paranoidní schizofrenie. Opakovaně byl paranoidně nastražen proti medikaci („nechce užívat žádné jedy“), a také často přicházel s výraznou pozitivní symptomatikou (megalomaničké obsahy, kosmické bludy aj.).

Na opakovaných hospitalizacích a četných dekompenzacích psychotického onemocnění se nejvíce podílel abúzus návykových látek a opakovaná non-compliance pacienta s perorální medikací, ale velmi suspektně měl podíl i nevhodný výběr psychofarmak (zejm. pro depotní podání), který vyplýval z neznalosti metabolického statusu pacienta (UM CYP2D6). Ačkoliv na aplikace depotů docházel, nemohly dosáhnout účinných hladin a plnit tak svou zajišťovací funkci u pacienta bez náhledu na nutnost užívání antipsychotické medikace.

Závěr

PGx je dnes jedním z důležitých nástrojů personalizované medicíny. Jejím hlavním cílem je identifikace pacientů, kteří mohou být citlivější na toxicitu léčiv, nebo naopak u nich existuje vyšší riziko selhání terapie.

PGx vyšetření s cílem určit CYP2D6 a CYP2C19 fenotyp pacienta dnes může indikovat psychiatr i pedopsychiatr a je hrazeno zdravotními pojišťovnami. Jeho cena se v posledních letech podstatně snížila a nyní se pohybuje kolem 6 300 Kč, i přes tento fakt stále nevyužíváme PGx vyšetření v psychiatrické praxi v dostatečné míře (15), ačkoliv je jeho potenciál pro zlepšení terapeutických výstupů pacientů nezpochybnitelný. Integrace tohoto vyšetření do standardní péče by mohla přinést zásadní pokrok v léčbě hospitalizovaných psychiatrických pacientů, jejichž stav je často závažný, případně jsou farmakorezistentní, polymorbidní a užívají širokou škálu léků. Toto vyšetření má ještě větší význam u prvozáchyťů závažných psychiatrických diagnóz u dětí, mladistvých a mladých dospělých. Zejména z toho důvodu, že dostatečné zaléčení prvních epizod úzce související s výběrem správného léčiva a jeho dávky, se významně podílí na zlepšení prognózy pacienta.

Důležitou součástí tohoto procesu je i správná interpretace výsledků PGx vyšetření, která může zásadně ovlivnit efektivitu a bezpečnost farmakoterapie pacientů s duševním onemocněním. V budoucnu by bylo s výhodou zavést do praxe i vyšetření tzv. multigenovými panely a přispět tak ještě více k optimalizaci farmakoterapie, nejen v oboru psychiatrie.

LITERATURA

1. Nebert DW. Extreme Discordant Phenotype Methodology: An Intuitive Approach to Clinical Pharmacogenetics. *European Journal of Pharmacology*. 2000; 410(2-3):107-20.
2. Roshan K, Pandya D, et al. Defining 'Mutation' and 'Polymorphism' in the Era of Personal Genomics. *BMC Medical Genomics*. 2015; 8(1):37.
3. Slanař O, Perlík F. Farmakogenetika Metabolismu Léčiv z Výzkumu Do Klinické Praxe. *Remedia*. 2015;25.
4. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011; 89(3):464-67.
5. Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic Variability of Drug-Metabolizing Enzymes: The Dual Impact on Psychiatric Therapy and Regulation of Brain Function. *Molecular Psychiatry*. 2013; 18(3):273-87.
6. Světlík S, Hronová K, Slanař O. Fenotypizace enzymů podílejících se na metabolismu léčiv. *Čes. slov. Farm.* 2012; 61(3):115-126.
7. Hahn M, Müller DJ, Roll SC. Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population. *Pharmacopsychiatry*. 2021; 54(2):81-89.
8. Sládková Kávinová H, Dorofeev A. Farmakogenetické vyšetření v psychiatrické praxi v ČR. *Acta Medicinæ*. 2023;16:36–39.
9. Cacabelos R, Martinez-Bouza R, Carril JC, et al. Genomics and Pharmacogenomics of Brain Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(5):674-725.
10. Ďuricová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2007;21(3-4):133–36.
11. Flaten HK, Kim HS, Campbell J, et al. CYP2C19 Drug-Drug and Drug-Gene Interactions in ED Patients. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2016;34(2):245-49.
12. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
13. Šilhán P, et al. Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii. *Postupy péče v psychiatrii*. [online]. Available from: <https://postupy-pece.psychiatrie.cz/images/pdf/Terapeuticke-monitorovani-leciv.pdf>.
14. de Leon J. Personalizing Dosing of Risperidone, Paliperidone and Clozapine Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacogenetics. *Neuropharmacology*. 2020;168(107656):107656.
15. Češková E, Valášková I, Pindurová E, et al. Farmakogenetické testy a jejich současné využití v psychiatrické praxi. *Čes. a slov. Psychiatr.* 2022; 118(6):237-239.