

Vliv genetických a epigenetických faktorů jako kovariátů snášenlivosti a léčebné odpovědi na olanzapin v terapii psychotických onemocnění

Jan Juřica

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Ústav humánní farmakologie a toxikologie Farmaceutické fakulty VFU, Brno

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Olanzapin je zástupce antipsychotik druhé generace, který je doporučován jako jedno z léčiv první volby u prvních epizod schizofrenie. Přes výrazné pokroky v léčbě psychotických poruch je dlouhodobé remise dosahováno přibližně jen u 30 % pacientů. Nejen proto se neustále hledají způsoby, jak zvýšit úspěšnost léčby a zároveň predikovat odpověď na konkrétní léčivo, s cílem tuto léčbu maximálně personalisovat a vybrat vždy takové léčivo, u něž má konkrétní pacient nejvyšší šanci dosáhnout remise. Tento článek podává přehled genetických a epigenetických faktorů, které mohou ovlivnit farmakokinetiku olanzapinu (polymorfismy biotransformačních enzymů a transportních proteinů), a dále také přehled faktorů, které mohou ovlivnit léčebné cíle (polymorfismy genů pro 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃ receptory, úroveň acetylace histonů a demethylaci DNA).

Klíčová slova: olanzapin, genetika, epigenomika, léčebná odpověď.

The influence of genetic and epigenetic factors as covariates of the tolerability and therapeutic response to olanzapine in the treatment of psychotic diseases

Olanzapine as one of the second-generation antipsychotics, is recommended as a first-line treatment for the first episodes of schizophrenia. Despite significant progress in the treatment of psychotic disorders, long-term remission is achieved in only 30% of patients. Due to this, there are investigated various ways to increase the success rate of the treatment and ways to predict the response of particular treatment with the aim of personalized treatment – i.e. selection of the drug with the greatest probability of remission in distinct patient. This article provides an overview of the genetic and epigenetic factors that affect pharmacokinetics of olanzapine (polymorphisms of biotransformation enzymes and transport proteins), as well as an overview of factors that affect therapeutic targets (5HT_{2A}, 5HT_{2C}, D₂, D₃ receptor polymorphisms, histone acetylation and DNA demethylation).

Key words: olanzapine, genetics, epigenomics, treatment outcomes.

Úvod

Schizofrenie (SCZ) je vážná psychotická porucha, která postihuje 1 až 1,5 % populace. Antipsychotika druhé generace (APG2) jsou dnes jednoznačně první linií léčby psychotických poruch, především vzhledem k jejich vyšší účinnosti a nízkému výskytu nežádoucích účinků (1).

Nástup AP2G pomohl odstranit některé vážné nežádoucí účinky a obecně nedostatky první generace. Tyto nežádoucí účinky a intolerance léčby přitom velmi často znamenaly spontánní vysazení terapie pacientem (2). Kromě vyšší bezpečnosti, prokazují některé studie dokonce lepší účinnost AP2G, zejména olanzapinu a risperidonu

ve srovnání s klasickými neuroleptiky, zejména s ohledem na negativní symptomy (3).

Přes obrovský posun v terapii psychotických onemocnění za posledních 50 let však bohužel stále až 30 % pacientů neodpovídá na farmakoterapii (4). Mezi nejčastější příčiny neúčinnosti farmakoterapie při dosažení remise patří non-