

-compliance a farmakorezistence. Většina autorit a nakonec i autoři Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology se shodují na následující definici farmakorezistence: nejméně 2 léčebných pokusech, s ekvivalentní dávkou ≥ 600 mg chlorpromazinu, potřebě ověřit účinné plazmatické koncentrace i na dostatečné délce terapie (nad 6 týdnů) při setrvalé střední tíži onemocnění a menším než 2 % poklesu symptomatologie měřeno mezinárodně uznávanou škálou (PANSS, BPRS, SANS, SAPS) (5).

Pro vyloučení pseudo-farmakorezistence je vhodné ověřit, zda plazmatické hladiny antipsychotik jsou v doporučeném referenčním rozmezí. Vyloučíme-li non-compliance, nejpravděpodobnějšími příčinami farmakologické rezistence jsou genetické a epigenetické faktory spolu s exogenními vlivy ovlivňujícími příslušné plazmatické hladiny léčiva.

Tento článek shrnuje nejpodstatnější genetické a epigenetické faktory, které mohou ovlivnit účinnost a bezpečnost farmakoterapie olanzapinem. Léčebná odpověď je definována ve studiích variabilně, pokles od 20 do 50 % v uznávaných škálách je klinicky hodnocen jako responze (odpověď na léčbu) (6, 7).

Olanzapin je klasickým zástupcem AP2G, patří mezi tzv. multireceptorové antagonisty (MARTA, multi-acting receptor targeted antipsychotics). Olanzapin je tedy monoaminergní antagonist s vysokou afinitou k následujícím receptorům: serotonergní 5HT_{2A/2C}; dopaminergní D₁, D₂, D₃ a D₄; muskarinové M₁-M₅; histaminergní H₁; a adrenergní receptory α . Antipsychotická aktivita olanzapinu je pravděpodobně způsobena především kombinací antagonismu na D₂ receptorech v mezolimbické dopaminergní dráze a 5HT_{2A} receptorech v prefrontálním cortexu. Antagonismus muskarinových, histaminových a adrenergních receptorů se spíše podílí na nežádoucích účincích, jako jsou anticholinergní účinky, somnolence a hypotenze, metabolické nežádoucí účinky a vzestup hmotnosti (H₁ + 5HT_{2C} antagonismus) (8).

Olanzapin vykazuje ve srovnání s klasickými antipsychotiky méně extrapyramidových symptomů, méně akathisie a zvýšení prolaktinu je po olanzapinu mírné, přechodné a méně závažné, resp. lépe tolerované ze strany pacienta než po haloperidolu nebo risperidonu. Na druhou stranu, mezi rizika olanzapinu patří zvýšené

riziko diabetu, dyslipidemie a přibývání na váze. Mezi AP2G má olanzapin asi nejvyšší riziko metabolického syndromu (9). Méně akutních nežádoucích účinků a dobrá účinnost je pravděpodobně i důvodem, proč zůstává po roce léčby na olanzapinu nejvíce pacientů v porovnání s haloperidolem, quetiapinem, ziprasidonem nebo amisulpridem a po dvou letech téměř dvakrát tolik ve srovnání s haloperidolem (9).

Faktorů ovlivňujících účinnost a bezpečnost olanzapinu je celá řada. U zdravých dobrovolníků (10) i pacientů (11) byl studován vliv některých genetických polymorfismů pro metabolizující enzymy, transportéry a receptory na účinnost a nežádoucí účinky olanzapinu. V řadě případů se jedná o studie sledující obecně terapeutickou odpověď na atypická antipsychotika skupiny MARTA. Tyto genové polymorfismy mohou ovlivnit jednak farmakokinetiku olanzapinu - tedy absorpci, distribuci, biotransformaci nebo exkreci a tím i hodnotu efektivních koncentrací v místě účinku. Vedle toho jsou zde i faktory, které mají úzký vztah k místu účinku - tedy faktory farmakodynamické, především genové polymorfismy receptorů, transportních proteinů a signálních drah. Samostatně stojí faktor adherence pacienta k léčbě. Jako měřítko léčebného efektu se používají především škály CGI a PANSS, v některých, především starších studiích také Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) global score, jako měřítko bezpečnosti, resp. snášenlivosti, pak samotná četnost nežádoucích účinků nebo snášenlivost hodnocená škálou UKU.

Faktory ovlivňující farmakokinetiku olanzapinu

Již dlouho je známo, že plazmatické koncentrace souvisí s terapeutickou odpovědí (12). Není tedy překvapující, že terapeutické monitorování plazmatických hladin léčiva patří mezi základní přístupy ke zlepšení jak bezpečnosti, tak i účinnosti a v Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology z r. 2017 je pro olanzapin nejlepší evidence (Level 1: „strongly recommended“) (13).

Pro tuto skutečnost existuje řada podpůrných argumentů: je známo, že nežádoucí účinky antipsychotik korelují s obsazeností receptorů D₂, která by optimálně měla být mezi 60 a 80 %. Obsazenost receptorů zase úzce souvisí s densitou receptorů a koncentrací

rací léčiva v místě účinku. Zde je dobré zmínit, že steady state koncentrace dobře korelují s koncentracemi v mozku, a to mnohem lépe, než korelují s dávkami (13).

Logicky tedy mezi genetické faktory ovlivňující účinnost a bezpečnost terapie olanzapinem patří genetické faktory ovlivňující jeho farmakokinetiku. Stejně faktory pravděpodobně ovlivňují i míru farmakorezistence. Mezi tyto faktory patří především genotyp biotransformačních enzymů a transportních proteinů. V případě olanzapinu jde především o CYP1A2 a MDR1.

Metabolický fenotyp CYP1A2 ovlivňuje plazmatické hladiny olanzapinu (14), potažmo hladiny v místě účinku (CSF). Fenotyp je výsledkem kombinace genetických vloh, epigenetických mechanismů a vlivů vnějšího prostředí. Za zásadní vstupní proměnnou tedy považujeme genotyp CYP1A2, který může být dále podstatnou měrou ovlivněn např. kouřením (15), přičemž je známo, že plazmatické hladiny mohou být u kuřáků sníženy (16). Po náhlém přerušení kouření pak dochází ke vzestupu plazmatických hladin substrátů CYP1A2, což může ovlivnit tíži a frekvenci nežádoucích účinků (17). Jak již bylo zmíněno, zásadní vstupní proměnnou je však genotyp CYP1A2, který ale může v některých případech i ovlivnit reaktivitu právě na vlivy prostředí (změněná inducibilita, diskutováno níže).

V současnosti je známo více než 40 polymorfismů CYP1A2, přičemž nejméně 7 z nich má dopad na aktivitu CYP1A2 in vivo (18). Mezi polymorfismy s klinicky důležitou změnou v aktivitě proteinu pozorovanou in vivo patří CYP1A2*1C, CYP1A2*1 F, CYP1A2*1 K, CYP1A2*3 CYP1A2*4, CYP1A2*6 a CYP1A2*7. S výjimkou polymorfismu CYP1A2*1 F jde ve všech případech o mutaci kódující syntézu proteinu se sníženou aktivitou nebo sníženou expresí proteinu. Polymorfismus CYP1A2*1 F kóduje protein se zvýšenou inducibilitou (tedy implikující vyšší rozdíl v metabolické aktivitě při expozici induktoru, jako např. polycyklické aromatické uhlovodíky cigaretového kouře, ale i grilovaného jídla) (18).

Zajímavý je nálezk, kdy nositelé alely *1 F (-163 A>C) měli větší prodloužení QT intervalu (19).

Doposud jediná studie sledovala vliv polymorfismu CYP1A2*1 F na účinnost terapie olanzapinem. Nositelé této alely se zdají být znevýhodněni oproti pacientům s alelami nositelů wt/wt alel (20). CYP1A2*1D (rs35694136)