adjustment. This case illustrates the practical value of TDM in interpreting pharmacogenetic findings and underscores the role of the clinical pharmacist in evaluating complex pharmacokinetic scenarios in psychiatric patients.

Key words: pharmacogenetics, pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring, psychopharmacology, phenoconversion.

Farmakogenetika v psychiatrii

Farmakogenetika je věda, která se zabývá variabilitou účinků léčiv v závislosti na genetické výbavě pacienta. Polymorfismy v DNA, tedy genetické varianty vyskytující se s frekvencí alespoň 1 %, mohou ovlivnit účinnost léčiv, nebo zvýšit riziko jejich toxicity. Tyto změny zahrnují odlišnosti v enzymech (např. cytochrom P450, CYP), transportních proteinech nebo molekulárních strukturách, jako je HLA (Human Leukocyte Antigen) (1–4).

V České republice jsme v loňském roce začali v rámci oboru psychiatrie častěji vyšetřovat fenotyp dvou izoforem CYP. Ten se podílí na metabolismu více než 75 % léčiv, přičemž klíčové enzymy první fáze biotransformace zahrnují CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4/5. Klinicky významné genetické polymorfismy vykazují zejména dvě formy tohoto enzymu, které se zároveň běžně farmakogeneticky vyšetřují – CYP2C19 a CYP2D6. Nejvíce polymorfním enzymem je přitom CYP2D6, u kterého bylo popsáno více než 100 různých alel. CYP2D6 se také podílí na metabolizaci přibližně 20–30 % léčiv, včetně cca 50 % psychofarmak, zatímco CYP2C19 metabolizuje odhadem pouze 15 % léčiv (3, 5–8). Polymorfismy ostatních forem enzymů z rodiny CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5) a druhé fáze biotransformace (UGT) jsou považovány za klinicky méně významné nebo kontroverzní (5, 9) a v klinické praxi se běžně nevyšetřují. Částečný význam má ještě enzym CYP2C9, který má ale v rámci psychofarmak minimum substrátů (10).

V současné době jsou v klinické praxi běžně testovány pouze polymorfismy ovlivňující farmakokinetiku psychofarmak, zatímco polymorfismy farmakodynamických struktur (např. receptorů či transportérů) se pro nedostatečnou a heterogenní evidenci v klinické praxi rutinně nevyšetřují. Jejich interpretace může být ovlivněna například pohlavím a etnicitou (11) a jejich využití při preskripci psychofarmak není podpořeno aktuálními odbornými doporučeními – např. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) (12).

Pacienti se podle aktivity biotransformačních enzymů CYP2D6/CYP2C19 rozdělují na dvě skupiny: **normální metabolizátory** (NM; dříve EM), kteří mají alely se zachovalou funkcí enzymu, a na **metabolizátory s variantními alelami** (non-normal metabolizers). V rámci této skupiny dále rozlišujeme:

- **Ultrarychlé metabolizátory (UM)**: Dochází u nich k multiplikaci funkční alely.
- **Intermediární metabolizátory (IM)**: Mají jednu funkční a jednu defektní alelu, nebo dvě alely se sníženou funkcí.
- **Pomalé metabolizátory (PM)**: Jedná se o homozygoty defektních alel s nulovou funkcí enzymů.
- **Rychlé metabolizátory (RM)**: Mají funkce alel mírně zvýšené (kategorie je specifická pouze pro CYP2C19) (5, 13–15).

Podrobně viz tabulka 1a, b.

Terapeutické monitorování léčiv v psychiatrii

Terapeutické monitorování léčiv (TDM) je metoda, která spočívá ve stanovení koncentrace léčiva, nejčastěji v krevní plazmě nebo séru s cílem optimalizace dávkování tak, aby bylo dosaženo maximální účinnosti léčiva při minimálním riziku toxicity. V psychiatrii je TDM nejčastěji využívané k individualizaci dávky stabilizátorů nálady (zejm. lithium, valproát, méně lamotrigin a karbamazepin). U antipsychotik a antidepresiv se používá v menší míře i přesto, že mnoho pacientů na běžné dávky nereaguje optimálně nebo vykazuje výrazné

Tab. 1a. *Možné fenotypy pacientů v rámci polymorfismu biotransformačních enzymů CYP2D6 včetně frekvence jejich výskytu v naší populaci (5, 13–15)*

Fenotyp	Zkratka	Aktivita enzymu	Numerické vyjádření aktivity	Poznámka	Výskyt fenotypů v kavkazské populaci (a v ČR) v %
Ultrarychlý metabolizátor	UM	Zvýšená	> 2,25	Multiplikace funkčních alel	3 (2)
Normální metabolizátor (dříve extenzivní metabolizátor)	NM (dříve EM)	Normální	2,25–1,25	Kombinace dvou funkčních alel nebo jedné funkční a jedné se sníženou aktivitou nebo duplikované funkční alely a jedné nefunkční alely	51 (52)
Intermediární metabolizátor	IM	Snížená	0–1,25	Kombinace dvou alel se sníženou aktivitou nebo jedné funkční a jedné nefunkční alely	39 (38)
Pomalý metabolizátor	PM	Nulová	0	Kombinace dvou nefunkčních alel	7 (8)

Tab. 1b. *Možné fenotypy pacientů v rámci polymorfismu biotransformačních enzymů CYP2C19 včetně frekvence jejich výskytu v naší populaci (5, 13–15)*

Fenotyp	Zkratka	Aktivita enzymu	Poznámka	Výskyt fenotypů v kavkazské populaci (a v ČR) v %
Ultrarychlý metabolizátor	UM	Zvýšená	Multiplikace funkčních alel	31 (38)
Rychlý metabolizátor	RM	Mírně zvýšená	Kombinace alel s normální a zvýšenou aktivitou	
Normální metabolizátor (dříve extenzivní metabolizátor)	NM (dříve EM)	Normální	Kombinace dvou funkčních alel nebo jedné funkční a jedné se sníženou aktivitou nebo duplikované funkční alely a jedné nefunkční alely	39 (39)
Intermediární metabolizátor	IM	Snížená	Kombinace dvou alel se sníženou aktivitou nebo jedné funkční a jedné nefunkční alely	27 (21)
Pomalý metabolizátor	PM	Nulová	Kombinace dvou nefunkčních alel	3 (3)