

Tab. 2. Přehled substrátů vybraných izoform CYP využívaných v oboru psychiatrie a příklady jejich inhibitorů/induktorů registrovaných v ČR (10, 19, 20)

IzoformaCYP	Substrát	Silný a středně silný inhibitor	Silný a středně silný induktor	
CYP2C19	agomelatin, citalopram , escitalopram , fluoxetin , moklobemid , sertralín , TCA , venlafaxin	antimykotika: flukonazol, vorikonazol, ketokonazol PPI: esomeprazol antidepresiva: fluoxetin, fluvoxamin antiepileptikum: cenobamát	onkologická léčiva: apalutamid, enzalutamid antibiotika: rifampicin antivirotika: efavirenz antiepileptika: fenytoin byliny: třezalka	
CYP2D6	es/citalopram duloxetin fluoxetin fluvoxamin mianserin mirtazapin moklobemid sertralín, paroxetin TCA , trazodon venlafaxin	aripiprazol, brexpiprazol flufenazin , flupentixol haloperidol, chlorpromazin chlorprotixen, kariprazin, klozapin, levomepromazin olanzapin, quetiapin risperidon , sertindol zuclopentixol	antidepresiva: bupropion, paroxetin, fluoxetin, duloxetin, moklobemid antimykotikum: terbinafin jiná: cinacalcet, mirabegron, chinidin, abirateron	není inducibilní

Tučný text – majoritní metabolická cesta, TCA – tricyklická antidepresiva, PPI – inhibitory protonové pumpy, CYP – cytochrom P450

klasifikován jako normální metabolizátor (NM), zatímco genotyp *CYP2C19* *17/*17 (obě alely se zvýšenou funkcí) odpovídá ultrarychlému metabolizátorovi (UM).

Klinicky pozorovaný fenotyp odráží skutečné chování organismu pacienta, jak jej sledujeme v klinické praxi. Tento fenotyp je ovlivněn nejen genetickou výbavou, ale i dalšími faktory, jako jsou současně užívané léky, přítomnost onemocnění (např. závažných stavů), životní styl (např. kouření) nebo dietní návyky. Na rozdíl od fenotypu odhadovaného genotypem se tedy může v čase měnit a nemusí s ním být vždy v souladu. V případech, kdy se genotypově odhadnutý a klinický fenotyp rozcházejí, hovoříme o tzv. fenokonverzi.

Fenokonverze může způsobit zdánlivé zvýšení výskytu „nenormálních“ metabolizátorů. Např. pokud populační údaje ukazují jen 7–8% výskyt pomalých PM v rámci *CYP2D6* (14, 15), v reálné klinické praxi může být jejich výskyt podstatně vyšší. Přestože zohlednění fenokonverze zatím není běžnou součástí klinické praxe, mělo by být důležitou součástí interpretace výsledků farmakogenetického vyšetření. Z tohoto důvodu by měl interpretaci provádět odborník, který je schopen identifikovat faktory vedoucí ke vzniku fenokonverze u konkrétního pacienta (17).

K fenokonverzi dochází nejčastěji při přidání silného inhibitoru (např. flukonazol, ciprofloxacin) nebo silného induktoru (např. karbamazepin) do medikace. Tyto látky mohou zásadním způsobem změnit plazmatické koncentrace léčiv, která jsou se-

lektivními substráty dané izoformy cytochromu P450 – a to více než pětinašobně (18). Následkem může být zvýšená toxicita, nebo naopak nedostatečný účinek léčiva vedoucí k dekompenzaci klinického stavu. Mezi psychofarmaky, především antidepresivy, se nachází řada silných inhibitorů *CYP2D6* (např. bupropion, paroxetin, fluoxetin) a *CYP2C19* (např. fluvoxamin), které představují častou příčinu fenokonverze v těchto metabolických drahách (10, 19).

Pro *CYP2D6* lze v praxi využít i kalkulatory fenokonverze, například hojně citovaný nástroj z webových stránek University of Florida Health, dostupný na: <https://precisionmedicine.ufhealth.org/how-to-interpret-results/phenoconversion-calculator/> (21).

Do kalkulatoru je možné zadat konkrétní haplotyp pacienta (obě alely jeho genotypu) a přikombinovat z výběru inhibitor (např.: abirateron, bupropion, cinacalcet, duloxetin, fluoxetin, mirabegron, paroxetin, chinidin, terbinafin). Následně se zobrazí výsledný fenotyp po fenokonverzi. Například zadáním NM z naší kazuistiky *CYP2D6* *35/*41 (s výslednou aktivitou *CYP2D6* = 1,25), který užívá paroxetin, zjistíme že došlo k fenokonverzi na PM (s výslednou aktivitou *CYP2D6* = 0) (22). V takovém případě je nutné pacienta považovat za PM minimálně po celou dobu, kdy je paroxetin přítomen v plazmě.

Kirchheiner a kol. (2004) ve své přehledové studii analyzovali vliv fenotypu enzymů *CYP2D6* a *CYP2C19* na farmakokinetiku antidepresiv a antipsychotik. Na základě dostupných farmakokinetických studií odvodili

doporučené dávky pro různé fenotypy (PM, IM, EM, UM), s cílem dosažení terapeutických koncentrací léčiv, a zároveň minimalizace rizika toxicity nebo nedostatečné účinnosti. Největší rozdíly v doporučených dávkách byly v rámci *CYP2D6* (PM vs. UM) zaznamenány u tricyklických antidepresiv, venlafaxinu a paroxetinu; mezi antipsychotiky pak u olanzapinu, zuclopentixolu, aripiprazolu, flupentixolu a haloperidolu (látky jsou seřazeny v pořadí od největšího vlivu fenotypu na dávku). Minimální vliv měl fenotyp *CYP2D6* u antidepresiv citalopramu a sertralínu (z důvodu majoritní metabolizace pomocí *CYP2C19*) a překvapivě i u risperidonu (zřejmě vlivem existence aktivního metabolitu 9-OH-risperidonu). V rámci *CYP2C19* byly největší rozdíly spatřeny u TCA a citalopramu, moklobemidu a sertralínu (opět pořadí od největšího vlivu); naopak u fluvoxaminu byl vliv fenotypu na dávku nevýrazný (9).

Efekt fenokonverze na populaci psychiatrických pacientů popisuje ve své práci také Scherf-Clavel (2023) (17). V populaci 316 pacientů bylo 55,1% klasifikováno jako NM *CYP2D6*, avšak po zohlednění fenokonverze (vlivem lékových interakcí) klesl jejich počet na 44,8% ($p < 0,001$). Počet IM *CYP2D6* se naopak významně zvýšil, z 37,8% na 41,7% ($p < 0,001$) a také počet PM významně vzrostl z 4,9% na 12,6% ($p < 0,001$). Statisticky nevýznamně dále klesl počet UM z 2,2% na 0,9% ($p = 0,08$) (17). To mimo jiné ukazuje, že fenokonverze není ojedinělým jevem a je nutné s ní počítat. Příkladem fenokonverze v praxi je níže uvedená kazuistika.