

Interpretace farmakogenetického vyšetření klinickým farmaceutem

Pacient je normální metabolizátor CYP2D6 a intermediární metabolizátor CYP2C19.

Paroxetin při off-label dávce 80 mg/den vedl ke zvýraznění tachykardie a současně k záchytu toxické hladiny, která byla podmíněna autoinhibičním efektem paroxetinu.

Pacientovi se po vysazení paroxetinu ulevilo, sertralin může být nasazen. S ohledem na intermediární metabolismus CYP2C19 je potřeba počítat s mírně vyšší hladinou sertralínu, ale v literatuře není doporučení ohledně podávání sertralínu u IM CYP2C19 dostupné (4).

Závěr

Tato kazuistika ilustruje, jak efekt fenokonverze může významně zkreslit interpretaci výsledků farmakogenetického vyšetření. Vstupní předpoklad, že fenokonverze nebude dostatečně výrazná k přeměně fenotypu pacienta z NM až na PM, případně že je pacient IM/PM, se ukázal jako nesprávný.

Poločas eliminace paroxetinu je v literatuře uváděn s poměrně širokým rozptylem. Po jednorázovém podání byl u čínské populace popsán poločas přibližně 12 hodin (25), zatímco většina zdrojů, včetně AGNP Consensus Guidelines (10), udává průměrné rozmezí 12 až 44 hodin. Databáze DrugBank udává průměrný poločas 17–21 hodin (26), souhrn údajů o přípravku (SPC) paroxetinu uvádí hodnotu přibližně 1 den (27) a databáze UpToDate rozmezí 15 až 33 hodin (28). Po opakovaném podávání paroxetinu však byl (u čínské populace) zaznamenán poločas až 83,6 hodin (25).

V literatuře je rovněž popsána kazuistika výrazného prodloužení poločasu paroxetinu u NM po intoxikaci 2 g dávkou tohoto léčiva, kdy poločas dosáhl až 195 hodin, přičemž návrat hladin z toxických do terapeutických

Schéma 1. Algoritmus fenokonverze popsané v kazuistice dle kalkulatoru (19)

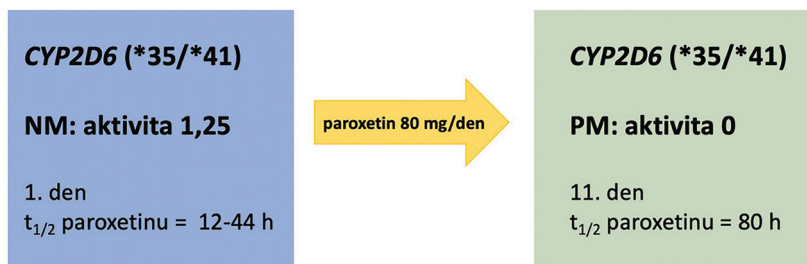


Schéma znázorňuje fenokonverzi u pacienta z NM na PM po 11denním podáváním off-label dávky paroxetinu (80 mg/den), kterému předcházelo období postupné titrace. Po zadání do kalkulatoru genotypu našeho pacienta *35/*41 (NM s výslednou aktivitou CYP2D6 = 1,25) a přidáním paroxetinu potvrdíme fenokonverzi na PM (s výslednou aktivitou CYP2D6 = 0) – algoritmus je dostupný na stránkách University of Florida Health (dostupný na: <https://precisionmedicine.uflhealth.org/how-to-interpret-results/phenoconversion-calculator/>) (21, 22).

hodnot trval přibližně jeden měsíc (29). V rámci této publikované kazuistiky byla za účelem interpretace změny poločasu eliminace paroxetinu rovněž využita data uváděná v AGNP Consensus Guidelines (10), který poskytuje nejširší rozmezí poločasu ze všech dostupných zdrojů. U pacienta z naší kazuistiky došlo k prodloužení poločasu paroxetinu minimálně dvojnásobně ve srovnání s horní hranicí udávaného rozmezí (44 hodin) a až sedminásobně oproti spodní hranici (12 hodin), přičemž námi vypočtený poločas činil 80 hodin. Tento prodloužený poločas zcela odpovídá jeho hodnotě po opakovaném podání publikovanému Chen a kol. (2017) u čínské populace (83,6 hodin) (25).

Limitací tohoto výpočtu však zůstává skutečnost, že v případě paroxetinu – jakožto mechanism-based inhibitoru CYP2D6 – nelze spoléhat na obecné pravidlo 4–5 eliminačních poločasů. U ireverzibilních inhibitorů totiž inhibiční účinek přetrvává déle než přítomnost samotného léčiva v organismu, protože aktivita enzymu se obnovuje až syntézou nového enzymu. V souladu s literaturou je proto dokumentováno, že u paroxetinu může inhibice přetrvávat významně déle než 5 poločasů eliminace (30).

U paroxetinu je také popisováno, že míra inhibice enzymu CYP2D6 je závislá na podané dávce (31), což mohlo hrát významnou roli při podávání off-label dávky 80 mg denně. Plná eliminace paroxetinu pak trvala nikoli předpokládaných 2,5 až 9 dní, ale 17,5 dne. Teprve po uplynutí této doby bylo možné bezpečně zahájit podávání sertralínu, jehož metabolismus je primárně zprostředkovaný enzymem CYP2C19 (pacient má fenotyp IM) a částečně také CYP2D6.

Vzhledem k přetrvávajícímu vlivu fenokonverze by bylo dřívější zahájení léčby sertralinem považováno za problematické, zejména z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu.

Tento případ ilustruje, že fenokonverze může v klinické praxi představovat zajímavý a v některých případech opomíjený fenomén, který je však v kontextu narůstajícího využívání farmakogenetických vyšetření u psychiatrických pacientů stále relevantnější (32).

Průběžné doplňování znalostí v oblasti farmakokinetiky a farmakogenetiky je pro odborníky v klinické praxi nezbytné, neboť právě tyto disciplíny budou klíčovými pro další rozvoj personalizované medicíny v psychiatrii.

LITERATURA

1. Nebert DW. Extreme Discordant Phenotype Methodology: An Intuitive Approach to Clinical Pharmacogenetics. *Eur J Pharmacol.* 2000;410(2-3):107-120.
2. Karki R, Pandya D, Elston RC, et al. Defining 'Mutation' and 'Polymorphism' in the Era of Personal Genomics. *BMC Med 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. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-467.

5. Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic Variability of Drug-Metabolizing Enzymes: The Dual Impact on Psychiatric Therapy and Regulation of Brain Function. *Mol Psychiatry.* 2013;18(3):273-287.
6. Ďurišová J, Grundmann M. CYP2D6 a jeho klinický význam. *Klin Farmakol Farm.* 2007;21(3-4):133-136.
7. Flaten HK, Kim HS, Campbell J, et al. CYP2C19 Drug-Drug and Drug-Gene Interactions in ED Patients. *Am J Emerg Med.* 2016;34(2):245-249.
8. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on

- serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopentixol. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-184.
9. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry.* 2004;9(5):442-473.
10. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-2):9-62.