

genech, které by cílený panel přehlédl. Zvláštní potenciál představuje sekundární využití exomových dat pořízených primárně za diagnostickým účelem, kdy z jediného sekvenačního experimentu lze zpětně extrahovat farmakogenetický profil pacienta bez nutnosti opakovaného odběru a analýzy. Zásadní limitací WES pro rutinní farmakogenetiku je však technicky podmíněné nerovnoměrné pokrytí jednotlivých genových oblastí (včetně farmakogeneticky významných lokusů), vyšší bioinformatická náročnost a zejména interpretační zátěž způsobená velkým množstvím VUS, jejichž klinický dopad bývá v době analýzy nejasný (24, 35). Z těchto důvodů přináší NGS a WES, vedle nesporných výhod, také nové interpretační výzvy a nemusejí ve všech klinických situacích plně nahrazovat cílené farmakogenetické panely, které mohou garantovat uniformnější pokrytí specifických oblastí (24, 35).

Z praktického hlediska je při zavádění NGS přístupů do klinické farmakogenetiky, ať již formou cílených panelů nebo WES, nezbytné zohlednit také organizační a regulační aspekty. Laboratoře provádějící farmakogenetické NGS testování musí splňovat požadavky na akreditaci dle norem ISO 15189 a výsledky musejí být vydávány ve formě strukturovaných zpráv srozumitelných ošetřujícímu lékaři (36). V České republice je implementace NGS farmakogenetiky teprve v počátcích – dostupnost testování je omezena na specializovaná centra a chybí jednotný systém pro integraci farmakogenetických dat do elektronické zdravotní dokumentace (37, 38). Tento stav kontrastuje například se Spojenými státy, kde jsou farmakogenetické NGS výsledky v řadě nemocnic již preemptivně ukládány do zdravotní dokumentace pacienta a automaticky propojeny s lékařskými informačními systémy pro upozorňování na lékové interakce na základě genotypu (30, 31, 33). Na překonání této bariéry v České republice se však v současnosti aktivně zaměřují tuzemské výzkumné projekty, jako je DiPha (podpořený MPO ČR), jehož cílem je právě vývoj systému pro integraci farmakogenetických dat do klinického rozhodování a automatizované upozornění na interakce gen–lék v reálné praxi (39).

Ekonomická stránka je rovněž důležitým faktorem při rozhodování o volbě metody.

Ačkoli cena sekvenování v posledních letech výrazně klesla, celkové náklady na NGS analýzu zahrnující sekvenování, bioinformatické zpracování, správu databází a klinickou interpretaci zůstávají vyšší než u konvenčních metod (40). Zatímco cílená PCR genotypizace nejčastějších alel vychází řádově na stovky až nižší tisíce korun, komplexní preemptivní panely či WES představují v závislosti na poskytovateli a rozsahu interpretace náklady v rozmezí přibližně 20 000–82 000 Kč na pacienta (41). Úhradové ohodnocení NGS výkonů všeobecnou zdravotní pojišťovnou za rok 2026 odpovídá rozmezí přibližně 25 000–38 000 Kč (42). Tento ekonomický argument je však třeba posuzovat v kontextu celkových nákladů na léčbu – preemptivní farmakogenetické testování pomocí NGS panelu nebo WES může předejít neúčinné nebo toxické terapii a v dlouhodobém horizontu náklady zdravotního systému snižovat (31, 43). Právě model preemptivního testování, kdy je pacient genotypizován jednou při vstupu do zdravotní péče a výsledky jsou dostupné pro všechna budoucí preskripční rozhodnutí, je považován za nejefektivnější způsob implementace farmakogenetiky do klinické praxe (31, 44).

Klinické dopady variability CYP2C19

Klinický dopad genetické variability CYP2C19 se nejzřetelněji projevuje u léčiv s úzkým terapeutickým oknem nebo u proléčiv závislých na enzymatické aktivaci. Nejvíce prostudovaným příkladem zůstává klopidoogrel, vyžadující biotransformaci prostřednictvím CYP2C19 na aktivní thiolový metabolit. U nosičů LOF alel (*2, *3) je tvorba aktivního metabolitu snížena, což vede k nedostatečné inhibici trombocytů a zvýšenému riziku rekurentních ischemických příhod, zejména po perkutánní koronární intervenci (4). Naopak nosiči GOF alely *17, která je ve středoevropské populaci zastoupena nadprůměrně, mohou vykazovat zvýšenou tvorbu aktivního metabolitu, a tím i vyšší inhibici trombocytů s potenciálně zvýšeným rizikem krvácení (45).

U inhibitoru protonové pumpy, jako je omeprazol, platí opačný vztah. PM dosahují vyšších plazmatických koncentrací léčiva, což se klinicky projevuje vyšší efektivitou léčby

refluxní choroby jícnu (3). UM naopak metabolizují PPI rychleji, takže při standardním dávkování nemusí dosáhnout dostatečné inhibice protonové pumpy (3). U psychofarmak, zejména escitalopramu, citalopramu a sertralínu, variabilita CYP2C19 ovlivňuje expozici léčivu a tím i pravděpodobnost terapeutické odpovědi i výskytu nežádoucích účinků. Guidelines CPIC či Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) pro tuto skupinu léčiv doporučují úpravu dávkování v závislosti na metabolizátorském fenotypu (5).

Klinický přínos farmakogenetického testování CYP2C19 je tedy nejvyšší u pacientů indikovaných k dlouhodobé antiagregační terapii, eradikační léčbě nebo farmakoterapii deprese (9). Zvláštní pozornost si zaslouží situace, kdy je genotypově predikovaný fenotyp v rozporu s klinickým obrazem. Zde je potřeba zvažovat fenokonverzi způsobenou lékovými interakcemi nebo komorbiditami, jak bylo popsáno výše (4). Integrace farmakogenetické informace do klinického rozhodování proto nemůže být mechanickým převodem čísla alely na doporučenou dávku, ale musí reflektovat celkový klinický kontext pacienta (3, 4).

Závěr

Farmakogenetické testování CYP2C19 má v personalizované farmakoterapii nezpochybnitelné místo, avšak jeho bezpečné uplatnění v klinické praxi vyžaduje komplexnější pohled než prostý překlad genotypu do doporučené dávky.

Středoevropská populace se od globálních průměrů liší rozdíly frekvencí LOF alely *2 a naopak vysokou prevalencí GOF alely *17. Přestože se vlastní interpretace konkrétního genotypu nadále opírá především o mezinárodně validovaná doporučení (např. CPIC nebo DPWG), neznalost tohoto lokálního populačního kontextu může vést k nesprávnému odhadu populačního rizika a komplikovat celkové nastavení preemptivní farmakoterapie.

Zásadním, ale stále podceňovaným omezením genotypizace, zůstává fenokonverze. Metabolická kapacita CYP2C19 *in vivo* je dynamicky formována lékovými interakcemi a stavem pacienta, přičemž zejména v kontextu polypragmatie, typické pro kardiologické, psychiatrické nebo onkologické pacienty, mů-