

TDM jako nástroj pro farmakogenetické profilování pacientů: kazuistika fenokonverze

Ivana Tašková^{1,2}, Nicole Šafářová^{1,3,4}

¹Oddělení klinické farmacie, Psychiatrická nemocnice Bohnice, Praha

²Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

³Národní ústav duševního zdraví, Klecany

⁴3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Farmakogenetika a terapeutické monitorování léčiv (TDM) představují dva klíčové nástroje personalizované medicíny v psychiatrii. Zatímco farmakogenetické testování umožňuje určit geneticky podmíněnou aktivitu některých enzymů z rodiny cytochromu P450 (CYP), TDM poskytuje skutečný pohled na farmakokinetiku léčiva u konkrétního pacienta v danou chvíli.

Obě metody se vzájemně doplňují – TDM lze využít nejen k optimalizaci dávkování, ale i k odhadu fenotypu enzymu (zejm. CYP2D6) nebo k identifikaci fenokonverze – situace, kdy pozorovaný metabolický profil pacienta neodpovídá genotypově determinované enzymatické aktivitě.

V této kazuistice popisujeme případ pacienta s obsedantně kompulzivní poruchou, u něhož došlo vlivem silného inhibitoru (paroxetinu) k fenokonverzi CYP2D6 na pomalého metabolizátora, přestože farmakogenetické vyšetření prokázalo normální enzymatickou aktivitu tohoto enzymu. Pomocí výpočtu eliminačního poločasu a nástroje pro predikci fenokonverze jsme identifikovali výrazné zpomalení aktivity CYP2D6, které si vyžádalo úpravu farmakoterapie. Kazuistika ilustruje praktický přínos TDM při interpretaci výsledků farmakogenetického vyšetření a podtrhuje roli klinického farmaceuta při hodnocení komplexních farmakokinetických situací u psychiatrických pacientů.

Klíčová slova: farmakogenetika, farmakokinetika, terapeutické monitorování léčiv, psychiatrie, psychofarmaka, fenokonverze.

TDM as a tool for pharmacogenetic patient profiling: a case report of phenoconversion

Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring (TDM) are essential tools of personalised medicine in psychiatry. While pharmacogenetic testing enables the prediction of genetically determined enzyme activity, TDM provides a direct view of actual plasma drug concentrations and individual pharmacokinetics. These two methods are complementary; TDM can be utilised not only for dose optimisation but also to estimate the patient's metabolic phenotype or detect phenoconversion – a situation where the observed metabolic profile does not align with the genotype-predicted enzymatic activity.

This case report details a patient with obsessive-compulsive disorder who underwent a phenoconversion to a poor metaboliser under the influence of a strong CYP2D6 inhibitor (paroxetine), despite being genetically classified as a normal metaboliser. By employing elimination half-life calculations and a validated phenoconversion prediction tool, we identified a significant metabolic slowdown necessitating therapeutic

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

NETPHARM project (CZ.02.01.01/00/22_008/0004607), co-funded by the European Union.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(4):206-212

<https://doi.org/10.36290/far.2025.073>

Článek přijat redakcí: 16. 9. 2025

Článek přijat k tisku: 15. 12. 2025

PharmDr. Ivana Tašková, Ph.D.

ivana.taskova@bohnice.cz

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 izoform 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 využíván 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)

nežádoucí účinky. TDM umožňuje identifikovat individuální odchylky ve farmakokinetice, které mohou být v některých případech poměrně výrazné (16). Na stejné dávce se plazmatická koncentrace léčiva může mezi jednotlivými pacienty lišit až 20násobně (10).

Přestože je metoda TDM v poslední době v praxi využívána častěji, její výsledky nejsou vždy správně interpretovány. Významným úskalím je odběr hladiny bez jasné klinické indikace, kdy je měření prováděno spíše rutinně než cíleně. V takových případech může být výsledná plazmatická koncentrace léčiva např. supratherapeutická, aniž by to mělo reálný dopad na klinický stav pacienta. Typickým příkladem je stabilní pacient na monoterapii antipsychotikem s dlouhodobě dobrou tolerancí, u kterého náhodně zjištěná supratherapeutická hladina vyvolá pochybnosti o nutnosti úpravy dávky. V takové situaci je klíčové si uvědomit, že výsledky TDM je třeba vždy hodnotit v kontextu celkového klinického obrazu, a ne jako číselnou hodnotu, která je momentálně mimo doporučené rozmezí. Zásah do terapie není vždy nezbytný; naopak, ponechání stávající dávky může být za určitých podmínek správným postupem, který je však třeba řádně zdokumentovat a zdůvodnit.

Mezi další chyby patří nesprávná interpretace plazmatických koncentrací léčiv s aktivními metabolity, které přispívají k jejich farmakologickému účinku (např. aktivní metabolit v případě venlafaxinu a risperidonu). V terapeutickém rozmezí se má pohybovat součet parentní látky a jeho aktivního metabolitu (venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin; risperidon a 9-OH-risperidon čili paliperidon). Může se proto stát, že lékař obdrží výsledky a upraví dávku pouze podle hladiny parentní látky (venlafaxin, risperidon) a nezohlední hladinu aktivních metabolitů (O-desmetylvenlafaxin, 9-OH-risperidon), což může následně vést k předávkování pacienta.

Dalším příkladem nesprávné interpretace výsledků TDM je situace, kdy je při zachytu toxické hladiny léčiva, která se už klinicky projevuje, dávka snižována příliš pomalu. Často je za tím obava z možného zhoršení psychického stavu pacienta. Tímto postupem však pacienta zbytečně vystavujeme rizikům spojeným s toxickou koncentrací léku po delší dobu, než je nutné. Vhodnějším postupem je léčivo

na krátký čas zcela vysadit a poté pokračovat v terapii s nižší dávkou, která již nebude způsobovat kumulaci.

S interpretací výsledků TDM vyšetření může pomoci klinický farmaceut, který disponuje dostatečnými znalostmi v oblasti farmakokinetiky a farmakodynamiky léčiv, a navíc má přístup ke komplexním informacím o pacientovi (současný stav, medikace, anamnéza, laboratorní a jiná vyšetření apod.).

TDM jako nástroj k odhadu fenotypu pacienta

Farmakogenetika i TDM patří mezi hlavní nástroje personalizované medicíny. Výjimkou není ani obor psychiatrie. Jelikož je metoda TDM dnes rozšířenější, dostupnější a levnější, můžeme ji využít v některých případech i k odhadu fenotypu CYP2D6 a CYP2C19 pacienta. To je možné provést za pomoci:

- konceptu DRC (na dávce závislá koncentrace; dose-related concentration – prediktivní parametr sloužící k odhadu očekávané plazmatické koncentrace podle podané dávky),
- C/D poměru (koncentrace/dávka; skutečný poměr po změření koncentrace),
- MR (metabolického poměru; metabolic ratio) parentní látky a metabolitu, v případech, kdy jsme schopni hladinu metabolitu stanovit (např. u venlafaxinu, risperidonu, aripiprazolu apod.).

Koncept DRC vychází z odhadu plazmatické koncentrace léčiva na základě podané dávky a známých koeficientů, které odpovídají spodní (C/D_{low}) a horní (C/D_{high}) mezi terapeutických koncentrací.

DRC – dolní koncentrace tohoto rozmezí

$$= \text{denní dávka léčiva} \times C/D_{\text{low}}$$

DRC – horní koncentrace tohoto rozmezí

$$= \text{denní dávka léčiva} \times C/D_{\text{high}}$$

Například u paroxetinu činí koeficient 0,06 pro C/D_{low} a 0,44 pro C/D_{high} , což znamená, že očekávanou plazmatickou koncentraci lze vypočítat vynásobením těchto koeficientů aktuální denní dávkou. Při dávce 80 mg/den by se tak pacient z naší kazuistiky měl pohybovat v rozmezí 4,8 ng/ml až 35,2 ng/ml. Z toho vyplývá, že terapeutické

rozmezí paroxetinu (30 až 120 ng/ml) se od DRC hodnot může lišit (10).

Pokud je reálná hladina mimo DRC rozmezí nebo mimo doporučené terapeutické rozmezí, můžeme předpokládat odchylky v rychlosti metabolizace léčiva – ať už vlivem geneticky odvozeného fenotypu nebo vlivem interakce.

Metabolický poměr (MR), vyjádřený jako poměr koncentrace parentní látky k metabolitu nebo naopak, lze využít u léčiv, u nichž je možné stanovit plazmatické koncentrace jak mateřské látky, tak jejího metabolitu (například venlafaxin a O-desmetylvenlafaxin, risperidon a paliperidon, aripiprazol a dehydroaripiprazol). Dostupné literární údaje uvádějí orientační hodnoty MR pro jednotlivé metabolizující fenotypy UM, IM, NM a PM.

Při optimalizaci dávkování risperidonu a venlafaxinu není jejich MR zásadní; v tomto kontextu je důležitější součet mateřské látky a metabolitu, protože i ten je farmakologicky aktivní látkou – v některých případech dokonce samostatně registrovaným léčivem (např.: desmetylvenlafaxin v USA a Kanadě). Různé MR risperidonu a venlafaxinu však mohou být spojeny s odlišným spektrem a mírou rizika vzniku nežádoucích účinků (4). Z tohoto důvodu může být v daném kontextu znalost fenotypu přínosná.

V některých případech je také vhodnější při nastavování dávky použít pouze výsledek TDM – např. u tricyklických antidepresiv (TCA), jelikož je jejich metabolismus ovlivněn CYP2D6 i CYP2C19, a zároveň mají úzké terapeutické rozmezí (17).

TDM jako nástroj k odhadu fenokonverze při známém genotypu

U pacienta lze fenotyp odhadnout dvěma způsoby: na základě analýzy DNA (predikce fenotypu na základě genotypu; genotype-predicted phenotype), nebo na základě pozorování v klinické praxi (klinicky pozorovaný fenotyp). Fenotyp odhadovaný na základě genotypu vychází z kombinace genetických variant (tzv. alel nebo star alleles), které jedinec zdědil od svých rodičů. Na základě těchto alel lze predikovat funkční aktivitu příslušného enzymu. Například jedinec s genotypem $CYP2C19^{*1/*1}$ (obě alely s normální funkcí) je

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

Izoforma CYP	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, klopazin, levomepromazin olanzapin, quetiapin risperidon , sertindol zuclopentixol	antidepresiva: bupropion, paroxetin, fluoxetin, duloxetin, moklobemid antimykotikum: terbinafin jiná: cinakalcet, 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. zánětlivých 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 pětinasobně (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, cinakalcet, 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).

Effekt 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.

Kazuistika

Základní anamnéza

Muž, 1980

Základní psychiatrická dg.: F42.0 obsedantně kompulzivní porucha

Somatické dg.: J45.9 astma NS

Alergie: pyly, obilniny, krevety, polékové neguje

Výška: 184 cm

Váha: 77 kg

Abúzus: cigarety – 12 cig./den

Vstupní informace

Pacient přichází ke své čtvrté hospitalizaci za doprovodu známého pro zhoršení úzkosti. Anamnesticky byl léčen i pro psychotické dekompenzace.

Vstupně u něj dominují vtíravé myšlenky až heteroagresivního charakteru s výrazným úzkostným doprovodem. Dále přítomna dys-somie a pocit beznaděje.

Vstupní medikace

R-P-V-N

Mirtazapin 45 mg tbl. 0-0-1

Risperidon 2 mg tbl. 0-0-2

Kvetiapin 100 mg tbl. 0-0-0-1

Pregabalin 75 mg cps. 1-0-2

Fakultativně: 1 tbl. zolpidemu při nespavosti; klonazepam 0,5 mg až 3× denně při úzkosti.

Farmakologická anamnéza

Anamnesticky užíval sertralin, lamotrigin (augmentačně), kvetiapin, olanzapin, escitalopram, valproát – po něm třes rukou (antiimpulzivně; off-label).

Základní biochemie

Na 138 mmol/l [136–145], K 4,45 mmol/l [3,50–5,10], Cl 104 mmol/l [98–107], Osm 283 mmol/kg [275–295], Urea 5,26 mmol/l [3,20–7,40], Kreatinin 73 µmol/l [53–115], Bil 23 µmol/l [0–20], AST 0,30 µkat/l [0,00–0,59], ALT 0,32 µkat/l [0,00–0,75], ALP 0,92 µkat/l [0,67–2,50], GGT 0,36 µkat/l [0,00–1,07], CRP 2,0 mg/l [0,0–5,0], TSH 0,919 mU/l [0,350–4,940], CKD-EPI > 1,5 ml/s/1.73m² [1,00–2,35].

Průběh hospitalizace

V průběhu hospitalizace došlo k nutným úpravám medikace. Pro přetrvávající deprese a úzkostné prožívání byl do medikace

přidán paroxetin, který byl postupně titrován pro parciální efekt až do off-label denní dávky 80 mg. Současně došlo k navýšení dávky risperidonu na 6 mg/d.

Při kontrolním odběru hladin léčiv (10. 2. 2025) byla zachycena toxická hladina paroxetinu a supratherapeutická hladina risperidonu s atypickým poměrem 9-OH risperidonu a risperidonu (MR):

Paroxetin na dávce 80 mg/den: 405 ng/ml (20–65 ng/ml, toxická hladina od 400 ng/ml)

Risperidon na dávce 6 mg/den: risperidon 49,2 ng/ml, 9-OH risperidon 19,0 ng/ml (referenční rozmezí pro součet parentní látky a metabolitu: 20–60 ng/ml) (10).

Poznámka: MR (9-OH risperidon/risperidon) se udává v rozmezí 3,6 až 22,7 (vztahuje se k per os podání) (10).

Komentář a doporučení klinického farmaceuta

Dne 10. 2. 2025 byla u pacienta zachycena toxická hladina paroxetinu, která je doprovázena klinickým korelátem v podobě tachykardie až 135 úderů za minutu. Bude vhodné antidepresivum zaměnit.

Paroxetin je nejvíce anticholinergní ze všech antidepresiv skupiny SSRI, proto přináší mimo jiné právě i vyšší riziko tachykardie, které je nyní umocněné toxickou plazmatickou hladinou paroxetinu.

Navrhují převést pacienta na sertralin. V minulosti sice figuroval ve farmakologické anamnéze, avšak není jasné, v jaké dávce byl podáván a s jakým byl efektem. Záměna za sertralin je vhodným postupem, zejm. pro jeho kardiovaskulární bezpečnost.

Metabolický poměr 9-OH risperidonu/risperidon je 0,39 a naznačuje nízkou aktivitu CYP2D6. Tento poměr může však být alterován i lékovou interakcí, kdy paroxetin jako silný inhibitor CYP2D6 může zpomalovat přeměnu risperidonu na 9-OH risperidon. Plazmatická koncentrace součtu risperidonu a 9-OH risperidonu byla zřejmě supratherapeutická i z tohoto důvodu.

Domlouváme vysazení paroxetinu a odběr jeho hladiny s odstupem jednoho týdne z důvodu co nejrychlejší, ale bezpečné záměny paroxetinu na sertralin. Sertralin lze také s výhodou lepší tolerance titrovat do off-label dávek, které mají při terapii obsedantně kom-

pulzivní poruchy podporu v literatuře založené na důkazech (23).

Při opakování odběru plazmatické hladiny paroxetinu – týden po jeho úplném vysazení (18. 2. 2025) – přetrvávala stále supratherapeutická hladina paroxetinu:

Paroxetin 77 ng/ml (20–65 ng/ml) (10).

Poznámka: Doporučené terapeutické rozmezí se v praxi poměrně liší dle laboratoře, která vzorek analyzuje, nicméně Hiemke a kol. (2018) udává 20 až 65 ng/ml (10), stejně tak i Schulz a kol. (2020) (24), proto zde vycházíme z tohoto rozmezí.

Interpretace výsledku TDM klinickým farmaceutem

U pacienta byl na základě hodnot plazmatických koncentrací (10. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 405 ng/ml, 18. 2. 2025 v 7 hodin ráno: 77 ng/ml) vypočten individuální poločas eliminace paroxetinu přibližně na 3,4 dne (cca 80 hodin), což nadále signalizuje velmi nízkou aktivitu enzymu CYP2D6. Udávaný poločas paroxetinu se v běžné populaci pohybuje v rozmezí 12–44 hodin (10), což je v kontrastu s vypočtenou hodnotou u našeho pacienta (dle farmakokinetické rovnice pro kinetiku prvního řádu). Tento jev může být podmíněn fenotypem pomalého metabolizátora na základě genetické predispozice, fenokonverzí způsobenou autoinhibicí paroxetinu nebo kombinací obou faktorů.

Vzhledem k vhodnosti dlouhodobé farmakoterapie základního onemocnění plánujeme u pacienta provedení farmakogenetického vyšetření za účelem optimalizace dávkování a výběru vhodných psychofarmak v následujícím období. Tachykardie nadále přetrvává.

Výsledek farmakogenetického vyšetření

Pacient je normální metabolizátor CYP2D6 (CYP2D6 *35/*41) a intermediální metabolizátor CYP2C19 (CYP2C19 *1/*2).

Pozn.: CYP2D6 *35 = alela s normální funkcí; CYP2D6 *41 = alela se sníženou funkcí; CYP2C19 *1 = alela s normální funkcí; CYP2C19 *2 = nefunkční alela.

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 sertralinu, ale v literatuře není doporučení ohledně podávání sertralinu 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)

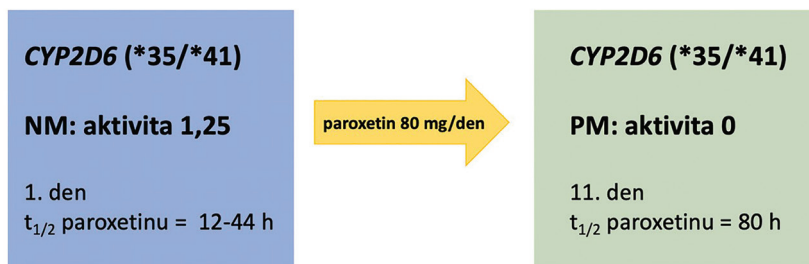


Schéma znázorňuje fenokonverzi u pacienta z NM na PM po 11denním podávání off-label dávky paroxetinu (80 mg/den), kterému předcházelo období postupné titrace. Po zadání do kalkulatoru genotypu našeho pacienta (*35/*41 (NM s výslednou aktivitou CYP2D6 = 1,25) a přidáním paroxetinu potvrďte fenokonverzi 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 sertralinu, jehož metabolismus je primárně zprostředkován 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 zuclopenthixol. *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.

11. Světlík S, Hronová K, Slanář O. Fenotypizace enzymů podílejících se na metabolismu léčiv. *Čes slov Farm.* 2012;61(3):115-26.
12. Bousman ChA, Stevenson JM, Ramsey LB, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2023;114(1):51-68.
13. Porcelli S, Fabbri Ch, Serretti A. Meta-Analysis of Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) Association with Antidepressant Efficacy. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology.* 2012;22(4):239-258.
14. Hahn M, Müller DJ, Roll SC. Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(2):81-89.
15. Sládková Kávinová H, Dorofeev A. Farmakogenetické vyšetření v psychiatrické praxi v ČR. *Acta Medicinæ.* 2023;16:36-39.
16. Tašková I. Terapeutické monitorování psychofarmak z pohledu klinického farmaceuta: doporučení versus praxe. *Remedia.* 2020;30:650-656.
17. Scherf-Clavel M, Frantz A, Eckert A, et al. Effect of CYP2D6 pharmacogenetic phenotype and phenoconversion on serum concentrations of antidepressants and antipsychotics: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2023;45(5): 1107-1117.
18. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions [online]. 2012 [cit. 17. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/>.
19. The Flockhart Cytochrome P450 Drug-Drug Interaction Table. Updated 2021. [online]. Dostupné z: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/>
20. Center for Drug Evaluation, and Research. 2025. "For Healthcare Professionals." U.S. Food and Drug Administration. FDA. [online]. June 27, 2025. Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems>.
21. University of Florida Health. CYP2D6 phenoconversion calculator [online]. Přístup 31. 3. 2025. Dostupné z: <https://precisionmedicine.ufhealth.org/>.
22. Cicali EJ, Elchynski AL, Cook KJ, et al. How to Integrate CYP2D6 Phenoconversion Into Clinical Pharmacogenetics: A Tutorial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):677-687.
23. Bloch MH, McGuire J, Landeros-Weisenberger A, et al. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2010;15(8):850-855.
24. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24:195.
25. Chen R, Shen K, Hu P. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of a paroxetine controlled-release tablet in healthy Chinese subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(3):231-236.
26. DrugBank Online. Paroxetin [online]. Edmonton (AB): DrugBank; 2024 [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00715>.
27. Remood 20 mg tablety. Souhrn údajů o přípravku (SPC) [online]. Praha: Medicom International; [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/>.
28. Paroxetine: Drug information [online]. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; 2024 [cit. 19. 4. 2025]. Dostupné z: <https://www.uptodate.com/>.
29. Hilleret H, Voirol P, Bovier P, et al. Very long half-life of paroxetine following intoxication in an extensive cytochrome P4502D6 metabolizer. *Ther Drug Monit.* 2002;24(4):567-569.
30. Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, et al. Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(3):289-293.
31. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, et al. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(6):527-532.
32. Hahn M, Roll SC. The role of phenoconversion in the pharmacogenetics of psychiatric medication. *Pharmacogenomics.* 2023;24(9):485-487.