

SOUČASNOST A PERSPEKTIVY FARMAKOGENETIKY V LÉČBĚ PSYCHÓZ

souborný článek

Jan Juřica¹
Ladislav Hosák²

¹Farmakologický ústav LF MU, Brno

²Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

Kontaktní adresa:

prof. MUDr. Ladislav Hosák, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: hosak@lfhk.cuni.cz

Práce byla podpořena výzkumným
záměrem MZO 00179906

SOUHRN

Juřica J, Hosák L. Současnost a perspektivy farmakogenetiky v léčbě psychóz

Farmakogenetika je vědní obor zabývající se hledáním asociací mezi genetickým kódem nemocného a jeho léčebnou či nežádoucí reakcí na lék. Má sloužit vyšší individualizaci psychofarmakoterapie včetně antipsychotické léčby. Farmakogenetický výzkum antipsychotik probíhá v oblasti farmakokinetiky i farmakodynamiky. Nadějně se jeví být poznatky týkající se polymorfismů genů jaterních isoenzymů CYP1A2, CYP2D6 a rodiny CYP3A. Farmakodynamické studie si doposud všimaly zejména klozapinu a dalších antipsychotik druhé generace ve vztahu k polymorfismům genů pro receptory a transportéry dopaminové, serotoninové, adrenalinové a noradrenalinové, dále genů pro katechol-O-metyltransferázu a receptory glutamátu. Výsledky většiny vědeckých prací jsou však doposud málo konzistentní. To může být dáno proměnnými ve vztahu k vybranému souboru nemocných, zvoleným genetickým vyšetřením, působením zevních vlivů, výběrem antipsychotik, uspořádáním studie a statistickým vyhodnocením dat. V praxi jsou zatím využívány spíše farmakogenetické testy farmakokinetické než farmakodynamické. Perspektivy dalšího rozvoje farmakogenetiky (nejen) antipsychotik jsou slibné, je však třeba hodnotit kromě DNA rovněž RNA, intracelulární proteiny, epigenetické vlivy, endofenotypy, klinické proměnné a environmentální faktory. Dále je třeba, aby farmakogenetikové současně využívali i další metody výzku-

SUMMARY

Juřica J, Hosák L. The present and perspectives of pharmacogenetics of antipsychotic treatment

Pharmacogenetics is a scientific discipline seeking for associations between the genetic code of the patient and his or her treatment effectiveness or drug adverse effects. It should contribute to a better individuation of pharmacotherapy, including antipsychotics. Contemporary research of antipsychotic drugs is aimed at pharmacokinetics as well as pharmacodynamics. Our knowledge on polymorphisms of the genes for the liver isoenzymes CYP1A2, CYP2D6 and the CYP3A group seems to be promising. Pharmacodynamic studies were mostly related to clozapine and other second generation antipsychotics in a relation to polymorphisms in the genes for dopaminergic, serotonergic, epinephrine and norepinephrine receptors and transporters, likewise catechol-O-methyltransferase and glutamate receptors. Unfortunately, most of the results of research are still inconsistent. This may be due to variables concerning the sample of the patients, genetic assays, environmental factors, choice of antipsychotic medication, study procedures or statistical analysis. Pharmacokinetic tests appear to be more useful for a clinical practice than pharmacodynamic ones. Perspectives of a further advancement of pharmacogenetics (not only) in antipsychotics appear to be hopeful, but apart from DNA, it is also necessary to consider RNA, intracellular proteins, epigenetics, endophenotypes, clinical features and environmental factors. It is also meaning-

mu, např. postupy elektroencefalografické, neuropsychologické či zobrazovací. Takto počet pacientů potřebných k nalezení významné asociace může klesnout z tisíců a stovek až na desítky.

Klíčová slova: farmakogenetika, genetické testy, psychotické poruchy.

ful to simultaneously use other research techniques, e.g. electroencephalography, neuropsychology or brain imaging. In this way, the number of patients inevitable for finding a true genetic association may fall from thousands or hundreds to tens.

Key words: genetic testing, pharmacogenetics, psychotic disorders.

ÚVOD

Psychofarmakoterapie patří k základním metodám léčby duševních poruch. U deprese nebo schizofrenie však 30 až 50 % nemocných neodpovídá dostatečně na započatý léčebný postup.¹ Trvá tři až šest týdnů, než může být nonresponse spolehlivě identifikována a poté vybrána jiná terapeutická metoda. Obdobně některá psychofarmaka mohou v určitých případech mít závažné nežádoucí účinky (agranulocytóza po klozapinu, toxická epidermální nekrolýza po karbamazepinu či lamotriginu). Přestože moderní medicína má k dispozici přesná data o tom, s jakou pravděpodobností léčebný či nežádoucí účinek farmaka nastane u průměrného nemocného, lékaři zatím nedokážou předpovědět terapeutickou nebo nežádoucí odpověď na lék u pacienta konkrétního. Jednou z možností řešení tohoto problému je farmakogenetika, tj. hledání asociací mezi genetickým kódem léčeného subjektu a jeho reakcí na léčivou látku.² Tento článek si neklade za cíl přinést vyčerpávající přehled dosavadních poznatků na uvedené téma farmakogenetiky v léčbě psychotických poruch, jedná se spíše o nástin tematiky s uvedením hlavních problémových okruhů, obecných závěrů a perspektiv dalšího rozvoje.

FARMAKOKINETIKA

CYP1A2

Za jednu z možných příčin farmakorezistence lze považovat rozdílnou farmakokinetiku psychofarmak. Rozdílná aktivita biotransformačních enzymů může být navozena enzymovou indukcí či inhibicí. V případě klozapinu a olanzapinu jde o isoformu 1A2 cytochromu P450 (CYP1A2). Bylo např. prokázáno, že fenotyp CYP1A2 ovlivňuje hladiny klozapinu u schizofreniků.³ Kouření cigaret zvyšuje metabolickou aktivitu CYP1A2.⁴ Hladiny olanzapinu i klozapinu a tím i účinnost terapie mohou být tedy u kuřáků sníženy.^{5,6} Po náhlém vysazení kouření tak může dojít k rychlému vzestupu hladin léčiv a tím i nežádoucích účinků léků.⁷ Farmakokinetika může být ale

ovlivněna také v důsledku polymorfismů CYP. Nejčastěji se zkoumá polymorfismus *1F, který podmiňuje zvýšenou inducibilitu funkčního proteinu CYP1A2, a dále polymorfismy *1C a *1D.^{8,9} Údaje z některých studií napovídají, že pacienti s alelou *1F by mohli mít nižší pravděpodobnost vzniku tardivních dyskinezi, nejnovější metaanalýza však tento efekt nepotvrdila.^{10,11} Alela *1C má zřejmě za následek expresi enzymu se sníženou funkcí.¹² Studie sledující polymorfismy CYP1A2 s ohledem na prodloužení QTc intervalu u pacientů léčených antipsychotiky neprokázala statisticky významnou souvislost.¹³ Naopak studie zkoumající riziko vzniku metabolických nežádoucích účinků klozapinu zjistila vyšší riziko jejich vzniku a vyšší hladiny klozapinu u pacientů s alelami *1C a *1D.¹⁴ Studie sledující vliv polymorfismů CYP1A2 na klinickou účinnost antipsychotik prokázala, že homozygoti *1F mají významně nižší pravděpodobnost odpovědi na klozapin než pacienti s alelami typu „wild“.¹⁵

Olanzapin je významným lékem užívaným u schizofrenie, lékaři však zatím nejsou schopni dobře předvídat jeho žádoucí či nežádoucí účinky u konkrétního pacienta. Je metabolizován mimo jiné jaterním isoenzymem CYP1A2, kdy přítomnost alely F v rámci polymorfismu tohoto genu (15q24.1) zvyšuje metabolickou aktivitu enzymu a tím snižuje množství léčebné látky v organismu. Laika et al. zavzali do studie 124 nemocných schizofrenií v Německu, ti pak užívali olanzapin čtyři týdny.¹⁶ Vyšetřovali uvedený polymorfismus genu isoenzymu CYP1A2, rovněž geny serotoninových receptorů 5-HT2A (13q14-21) a 5-HT2C (Xq24). Při hodnocení pacientů použili sebesposuzovací škálu PDS (Psychotic Depression Scale) a škálu CGI (Clinical Global Impression), rovněž měřili koncentrace olanzapinu v krvi. FF homozygoti v rámci genu isoenzymu 1A2 měli plazmatickou hladinu olanzapinu o 22 % nižší oproti nositelům alely A (p = 0,001). Toto nezáviselo na případném užívání induktorů enzymu pacientem (kouření tabáku, karbamazepin). Vyšší krevní koncentrace olanzapinu byly spojeny s lepší terapeutickou odpovědí paranoidních (p = 0,026) a depresivních (p = 0,006) příznaků. Dále se ve studii ukázalo, že AA homozygoti v rámci polymorfismu genu 5-HT2A měli celkově více nežádoucích

účinků než nositelé alely G ($p = 0,018$) a nositelé alely T v rámci polymorfismu genu 5-HT_{2C} méně nabývali na tělesné hmotnosti oproti CC homozygotům ($p = 0,011$). Laika považuje za nejvýznamnější výsledek své práce ten, který se týká isoenzymu 1A2, a doporučuje toto genetické vyšetření u všech nemocných schizofrenií, kteří mají být léčeni olanzapinem. Vhodná dávka léku by pak závisela na výsledku genetického testu. Tento rozbor nepovažuje za příliš zatěžující, jelikož genotyp se s věkem u člověka nemění, a pokud je pacient takto vyšetřen jednou, je vyšetřen navždy.

CYP2D6

Isoforma CYP2D6 metabolizuje mnohá antipsychotika (chlorpromazin, perfenazin, thioridazin, zotepin, zyklo-pentixol, risperidon, haloperidol).¹⁷ Stejně jako u CYP1A2 se polymorfismy mohou promítnout do variability v účinnosti a snášenlivosti farmakoterapie. V současnosti je popsáno více než 70 polymorfních alel CYP2D6 (s mnoha subvariantami) a jsou známy tzv. nulové alely (*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56 a *62), které nekódují funkční protein.¹⁷ Výskyt 2 nulových alel pak predikuje fenotyp PM (pomalý metabolizátor). Známé jsou také alely kódující protein s výrazně sníženou metabolickou aktivitou (*9, *10, *17, *29, *41, *36, *41 a *69).¹² U některých z nich (např. *17) jsou popsány změny v aktivitě závislé na konkrétním substrátu; tedy u této konkrétní mutace se rychlost metabolizace mění různě v závislosti na substrátu.¹⁷ U alely *10 byla na vzorku 100 pacientů prokázána souvislost s výskytem tardivních dyskinezi (TD) – výskyt TD se zvyšuje od homozygotů *1/*1 (17 %) přes heterozygoty *1/*10 (38 %), nejvíce TD bylo pozorováno u homozygotů *10/*10 (46 %).¹⁸ Studie Jovanovic et al. s 83 pacienty sledovala souvislost polymorfismů CYP2D6 (alely *3, *4, *5, *6 + duplikace) a ABCB1 na straně jedné a koncentrací risperidonu a 9-OH risperidonu a odpovědí na léčbu, včetně nežádoucích účinků, na straně druhé.¹⁹ Bylo prokázáno, že genotyp CYP2D6 souvisí s plazmatickými hladinami risperidonu a 9-OH risperidonu, avšak klinické důsledky nejsou příliš průkazné. Nulové alely *3 a *4 patrně znamenají vyšší váhový přírůstek oproti alele *1.²⁰ Studie zabývající se váhovým přírůstkem po atypických antipsychotikách prokázaly také souvislost s genotypem serotoninového receptoru 5-HT_{2C}: polymorfismus -759T znamená menší vzestup hmotnosti oproti alele -759C.²¹

CYP3A

Přestože CYP3A4 metabolizuje téměř 50 % klinicky používaných léčiv, antipsychotika jsou touto isoformou metabolizována jen omezeně.²² Také proto nebylo publikováno mnoho prací zaměřených na souvislost polymorfismů rodiny CYP3A a výskytu schizofrenie nebo odpovědi na léčbu antipsychotiky. Tiwari et al. hledali na vzorku 335 pacientů souvislost mezi polymorfismy CYP3A4*1B a CYP2D6*4 na straně jedné a výskytem schizofrenie a četností TD na straně druhé.²³ Statisticky byl prokázán pouze nesignifikantní trend – homozygoti CYP2D6*4 měli častěji tardivní dyskinezu. Polymorfismus CYP3A5*3 spolu s nulovými alelami nebo alelami CYP2D6 se sníženou

aktivitou predikují signifikantní zvýšení plazmatických hladin risperidonu a 9-OH risperidonu.^{24,25}

CYP2C9 a CYP2C19

Isoformy CYP2C9 a CYP2C19 se uplatňují v metabolismu antipsychotik méně, a proto ani tyto nejsou tak intenzivně studovány jako CYP1A2 a CYP2D6. Byl sledován vztah genotypu CYP2C9 a prodloužení QTc intervalu a nebyla nalezena signifikantní souvislost.²⁶

FARMAKODYNAMIKA

Hamdani et al. se zabývali vztahem polymorfismu genu CNR1 (6q14-15), kódujícího kanabinoidní receptor CB1, k výsledku léčby schizofrenie některými antipsychotiky druhé generace.²⁷ Vycházeli přitom z poznatků, že zneužívání kanabinoidů má úzký vztah ke schizofrenii – tyto mohou vyprovokovat ataku psychózy u disponovaných jedinců a kouření marihuany je spojeno se špatnou prognózou schizofrenie, konkrétně s časným počátkem, poruchou kognitivních funkcí a farmakorezistencí. Do uvedené studie vstoupilo 133 hospitalizovaných pacientů se schizofrenií a 141 zdravých dobrovolníků ve Francii. Vyšetřován byl bodový polymorfismus 1359G/A genu CNR1, jelikož ten se ukázal být asociován se zneužíváním kanabinoidů u schizofrenie ve Francii.²⁸ Nemocní pak po dobu čtyř týdnů užívali amisulprid (N = 26), klozapin (N = 33), olanzapin (N = 67) nebo risperidon (N = 7). K hodnocení klinického stavu byly použity škály SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) a SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms). Nebyl nalezen žádný významný rozdíl mezi duševně nemocnými a zdravými osobami ve vztahu k uvedenému bodovému polymorfismu, ani pokud jde o genotypy či výskyt jednotlivých alel. Rovněž nebyl nalezen žádný významný vztah polymorfismu k podtypům schizofrenie. Výskyt alely G však byl významně vyšší u nonrespondérů (N = 59) oproti respondérům (N = 74), ($p = 0,006$; OR = 2,35; CI95 = 1,25–4,4). Míra nonresponse navíc významně korelovala s počtem G alel u daného jedince (2 alely vs. 1 alela; $p = 0,016$). Bylo tedy prokázáno, že alela G může být významná ve farmakogenetice schizofrenie, vysvětlení její přesné role v navození nedostatečné léčebné odpovědi na antipsychotika druhé generace však doposud nalezeno nebylo.

Co se týče významu polymorfismů serotoninových receptorů, bylo prokázáno, že mezi pacienty se schizofrenií je častější výskyt alely C polymorfismu rs6313 genu 5-HT_{2A}. Tato souvislost byla výraznější v evropské populaci.²⁹ Dále byla nalezena souvislost mezi polymorfismem rs6313 a odpovědí na léčbu klozapinem. Pacientů s tímto polymorfismem je v podskupině non-respondérů více než u respondérů, efekt je signifikantní pouze u mužů, nikoli u žen.³⁰ Publikovány byly ovšem i studie s negativními výsledky – tedy popírající asociaci mezi tímto polymorfismem a odpovědí na léčbu;³¹ a dokonce studie popírající souvislost mezi polymorfismem rs6313 a výskytem schizofrenie.³² Polymorfismus rs6314 receptoru 5-HT_{2A} je častěji nalézán u non-respondérů na léčbu klozapinem.³³ Vesměš se výsledky větších studií shodují v tom, že poly-

morfismy 5-HT_{2A} mohou přispívat k variabilitě odpovědi na léčbu klozapinem, ale pouze v interakci více polymorfismů genů se vztahem k neurotransmiterům.^{34,35} Méně často byla studována souvislost mezi odpovědí na léčbu a polymorfismy jiných podtypů serotoninových receptorů (5-HT_{2C}, 5-HT₃).³⁶ V animálních studiích bylo prokázáno snížení exprese genů 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} po podávání klozapinu, haloperidolu a olanzapinu.^{37,38}

Mössner et al. studovali gen pro serotoninový receptor 5-HT_{1A} (5q11.2-13) ve vztahu k léčebné odpovědi schizofrenie.³⁹ Vycházeli přitom z poznatků, že uvedené receptory jsou dysregulovány zejména v prefrontální mozkové kůře u této duševní choroby, a navíc hladiny 5-HT_{1A} receptorů v amygdale inverzně korelují se závažností negativních příznaků schizofrenie. Vyšetřován byl polymorfismus C-1019G v oblasti promotoru genu, kdy alela C vede k lepší expresi genu. Ze 68 pacientů jich 35 užívalo risperidon a 33 haloperidol po dobu čtyř týdnů. K hodnocení psychického stavu byla využita škála PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Co se týče léčby haloperidolem, zde významná asociace nebyla nalezena. Pokud jde o terapii risperidonom, zde průměrné zlepšení negativní symptomatiky u nosičů alely C činilo 4,38 bodu oproti 1,22 bodu u GG homozygotů ($p = 0,046$). Jelikož uvedená statistická významnost výsledku není výrazná, sami autoři výsledek své studie úspěšně potvrdili ($p = 0,003$) v následném šetření se 130 nemocnými. Tito užívali různá antipsychotika druhé generace (amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, quetiapin, risperidon, ziprasidon) opět čtyři týdny. Mössner et al. uzavírají, že uvedený polymorfismus má vztah k léčbě negativní schizofrenní symptomatiky antipsychotiky druhé generace, kdy jeho podíl na celkové varianci léčebné odpovědi činí 7 až 12%.

Polymorfismus genu serotoninového 5-HT transportéru (5-HTT) je nejčastěji sledován v souvislosti s odpovědí na léčbu antidepressivy a atypickými antipsychotiky.⁴⁰ Ve studii s 227 ambulantními pacienty a 420 zdravými kontrolními subjekty bylo zjištěno, že výskyt schizofrenie silně koreluje s kombinací polymorfismů rs6311 5-HT_{2A} receptoru a variantou polymorfni alely 5-HTT_{RLP} genu pro 5-HTT.³⁵ Polymorfismus 5-HTT_{RLP} genu pro 5-HTT ovlivňuje i odpověď na léčbu risperidonom – jak prokázala studie na vzorku 129 čínských pacientů, *l*-alela 5-HTT_{RLP} se vyskytuje signifikantně méně u non-respondérů v porovnání s respondéry. Odpověď na léčbu byla hodnocena škálou BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), která zahrnuje nejdůležitější položky škály PANSS. Analýza haplotypu pacientů ukázala, že haplotyp L12 je spojen s lepší odpovědí na léčbu.⁴¹ Týž závěr podporuje i brazilská studie s klozapinem na 116 pacientech evropského původu: *s*-alela polymorfismu 5-HTT_{RLP} je spojena s horší odpovědí na léčbu (opět hodnoceno škálou BPRS) v porovnání s *l*-alelou.⁴² Autoři předchozí studie se zamýšlejí nad tím, zda lepší extracelulární dostupnost serotoninu na všech synapsích může zhoršit terapeutickou odpověď na klozapin. Bohužel ani zde nejsou výsledky jednoznačné a byla publikována i novější studie se 147 pacienty s první atakou schizofrenie, jejíž závěry tyto souvislosti vyvracejí.⁴³ Ani v dalším sledovaném polymorfismu se nenaplnily naděje a očekávání objevu významného prediktoru úspěšnosti terapie – nebyla prokázána souvislost mezi výskytem polymorfismu VNTR (Variable Number of Tandem

Repeats) intronu 2 genu pro 5-HTT a odpovědí na léčbu risperidonomem.^{41,44}

SOUHRN SOUČASNÉHO STAVU POZNÁNÍ

Blanc et al. shrnuli současný stav poznání, pokud jde o farmakogenetiku léčebného účinku antipsychotik u schizofrenie z pohledu jejich farmakodynamického působení.⁴⁵ V souhrnné práci se 140 literárními citacemi vypsali, které různé geny u schizofrenie již v tomto ohledu byly zkoumány: geny pro dopaminové receptory DRD2, DRD3 a DRD4, pro dopaminový transportér, geny pro serotoninové receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{3A}, 5-HT_{3B}, 5-HT_{5A}, 5-HT₆, serotoninový transportér, geny pro adrenergní receptory Alfa1A a Alfa2A, pro transportér noradrenalinu, geny pro H1 a H2 histaminové receptory, pro methylen-tetrahydrofolát reduktázu, pro katechol-O-methyltransferázu a neurotrofní faktor BDNF, gen pro protein SNAP, pro receptory interleukinů, pro G protein, glutamátové receptory a apolipoprotein E. Toto vše bylo analyzováno, aniž by poté výsledky farmakogenetického výzkumu významně ovlivnily běžnou klinickou praxi ve farmakoterapii schizofrenie. Hlavní myšlenku Blanca et al. sdílejí rovněž Di Giorgio et al., kteří uvádějí: „Initial enthusiasm has been tempered by inconsistent results“ („Počáteční nadšení bylo ztlumeno rozporuplnými výsledky studií“).⁴⁶

ZÁKLADNÍ ZDROJE ROZPORUPLNOSTI VÝSLEDKŮ

Dle různých autorů lze zdroje inkonzistence výsledků výzkumných prací zabývajících se farmakogenetikou (nejen) antipsychotik hledat v těchto oblastech:^{2,45}

Vybraný soubor nemocných: Z jakého pocházejí etnika (výsledky se např. liší u Francouzů oproti Japoncům), jak je soubor velký (soubory menší než stovky jedinců mohou vést k falešně negativním, ale i falešně pozitivním výsledkům), jaká je skladba souboru dle věku a pohlaví (u žen se příznaky schizofrenie projevují v některých případech odlišně oproti mužům, nižší je například sebevražednost žen), jaká byla použita diagnostická kritéria (manuál Mezinárodní klasifikace nemocí či Diagnostický a statistický manuál, dále kritéria klinická či výzkumová), jak dlouho již onemocnění probíhalo a jak dlouhé bylo období, kdy pacient nebyl léčen, jaké bylo zastoupení jednotlivých podtypů schizofrenie, byla zařazena rovněž schizoafektivní porucha a byli zkoumáni také farmakorezistentní jedinci (pokud ano, definice farmakorezistence se mohou v různých pracích lišit)?

Zvolená genetická vyšetření: Kolik polymorfismů a genů bude zkoumáno, budou hodnoceny rovněž haplotypy (haploidní genotypy; tj. skupiny sousedních alel, které se dědí jako jeden blok, nedochází u nich k rekombinaci), budou prováděny celogenomové analýzy (k tomuto vývoji spěje)? Přehlednost situace ve farmakogenetice je značně problematická kvůli absenci jednotné nomenkla-

tury polymorfismů, resp. kvůli jejímu nepoužívání. Jedna mutace bývá často označována více způsoby. Situace je výrazně lepší u biotransformačních enzymů, kde je již delší dobu aplikována jednotná nomenklatura polymorfismů cytochromu P450.

Hodnocení vlivu zevních faktorů (tyto většina studií ignoruje): Dodržuje nemocný určitou dietu (složky šťávy z grapefruitů nebo kofein inhibují jaterní isoenzymy CYP1A2 a CYP3A4), užívá návykové látky či kouří běžné cigarety (nikotin je induktorem jaterních isoenzymů), je léčen ještě jinými léky kromě antipsychotik (karbamazepin je induktorem, valproát nebo topiramát jsou inhibitory jaterních isoenzymů)?

Výběr antipsychotik: Jsou jednotlivá antipsychotika druhé generace vyšetřována zvlášť, nebo jsou považována za jednu lékovou skupinu (rozdíl mezi nimi jsou však příliš velké, než aby mohla být považována za jednu lékovou skupinu), jaké je zastoupení jednotlivých léků, pokud jsou brány jako jedna skupina, jaké jsou dávky léku, délka jeho podávání a spolupráce (kompliance) pacienta při léčbě?

Uspořádání studie: Je hodnocení retrospektivní či prospektivní (retrospektivní studie jsou rychlé a levné, kvalitně hodnotit klinický stav pacienta např. dle škály PANSS zpětně dle stručného záznamu v dekursu je však nemožné), byla účinnost léčby hodnocena v podobě „efficacy“ či „effectiveness“ („efficacy“ se vztahuje k pečlivě vybraným souborům nemocných s mnohými vstupními a vylučovacími kritérii, zevní validita takového souboru je však proto nízká, vývoj spíše k hodnocení „effectiveness“, tj. u různorodých pacientů v podmínkách běžné klinické praxe), jaké byly využity hodnotící škály a případně podškály, bylo hodnocení psychopatologie dichotomické či kvantitativní (kvantitativní je mnohem přesnější) a jak často byli pacienti škálováni, všimli si výzkumníci response či spíše remise duševní poruchy (naším cílem je remise, a proto by měla být hodnocena), jak byla léčebná odpověď definována (proč je za respons považováno třicetiprocentní zlepšení, a ne např. padesátiprocentní pokles psychopatologie dle škály), pokusil se již někdo studii replikovat?

Vyhodnocení získaných výsledků: Jaké statistické testy byly využity, jak se autoři vypořádali s problémem mnohočetného porovnávání (celá řada vědců Bonferroniho korekci odmítá jako příliš konzervativní, alternativní statistické metody však nejsou jednotné)?

DOSTUPNÉ FARMAKOGENETICKÉ TESTY V LÉČBĚ PSYCHÓZ

Metody genotypizace biotransformačních enzymů

Pro genotypizaci CYP2C19 a 2D6 se od roku 2003 využívá DNA-čipu AmpliChip společností Roche a Affymetrix. Tento test rozlišuje 29 polymorfismů genu CYP2D6, delecí i duplikaci tohoto genu a 2 varianty genu pro CYP2C19. Podobných DNA-čipů nebo kitů pro testování genotypu CYP je ale v současnosti dostupných více (Pharmigene-CYP2C9; Lab21-2C9, 2D6, 2C19; GHC genetics-CYP2C9;

Genelex-CYP2C9+VKORC1; Luminex Tag It Mutation Detection Kit apod.). Principem těchto typů mikrostanovení je izolace DNA, „signál“ je následně zesílen pomocí PCR (polymerase chain reaction), DNA je označena fluorescenčním barvivem a hybridizována na DNA čipu. Shoda (vazba DNA s komplementárním místem na čipu) je poté vizualizována jako fluoreskující bod.⁴⁷ V zásadě podobný princip používá i systém INFINITI – automatizovaná molekulárně diagnostická platforma, založená na multiplex PCR a následné hybridizaci produktů na biočipy. Spoty biočipu jsou pak skenovány kamerou, která detekuje fluorescenčně značené inkorporované oligonukleotidy. Výsledná fluorescence je pak převedena softwarem na číselnou hodnotu a vzorek je stanoven jako wild type, mutantní homozygot či heterozygot. Přístroj je určen pro kvalitativní detekci širokého spektra aplikací v oblasti in vitro diagnostiky (v oblasti farmakogenetiky např. CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, MDR1, UGT1A1 nebo NAT-2).

V preklinickém výzkumu se genotyp stanovuje přímou sekvenací v kombinaci s Real Time PCR a alternativní High Resolution Melting analýzou, popř. za použití fluorescenčně značených sond pro detekci SNPs (single nucleotide polymorphisms). Z důvodu finanční i časové náročnosti se však pro klinické použití (velké množství vzorků) nehodí.

Genotypizace se doposud nevyužívá rutinně v klinické praxi, nicméně problematika je stále častěji diskutována v souvislosti s individualizací farmakoterapie. Zatím také nebyla provedena farmakoekonomická studie prokazující výhodnost těchto stanovení.

Metody stanovení fenotypu biotransformačních enzymů

Pro doplnění tohoto přehledu poznatků je vhodné uvést, že zjistit aktuální stav biotransformačních procesů – tedy sumu faktorů genetických a environmentálních – a zařadit pacienta do jedné ze skupin metabolizátorů (u CYP2D6 až 4 skupiny – pomalý PM, intermediární IM, extenzivní EM a ultrarychlý UM) je možné stanovením fenotypů. Nejběžnějším způsobem zjištění metabolické aktivity vybrané isoformy CYP je sledování metabolismu selektivního markeru, tj. látky, která se v ideálním případě metabolizuje výhradně danou isoformou. Způsob metabolizace léčiva neboli příslušnost k fenotypu je určena hodnotou poměru koncentrací mateřského léčiva a jeho metabolitu v krvi nebo moči. Tento parametr se nazývá „metabolický poměr“ („metabolic ratio“). Farmakokinetika ideálního markeru by měla být určena především jeho metabolizací (nikoli vylučováním látky v nezměněné podobě).⁴⁸ Tento princip je již také v současnosti využíván při vývoji léčiv, kde se rutinně provádí testování vlivu léčiva na isoformy CYP ještě před uvedením na trh.⁴⁹ Pro stanovení fenotypu CYP2D6 je dnes jako marker používán především dextromethorphan (O-demethylace na dextrophan) a bufuralol (1-hydroxylace), dříve to byl především spartein a debrisochin, alternativně lze použít i tramadol.¹⁷ Pro isoformu CYP1A2 je jako marker již dlouho používán kofein, resp. tzv. caffein metabolic ratio (CMR; vzájemný poměr koncentrací 4 metabolitů) stanovený v moči, plasmě nebo slinách, nebo jednodušeji také poměr kofein/

paraxantin ve slinách nebo krevním séru.^{3,50,51} Dříve se pro stanovení fenotypu CYP1A2 používal fenacetin (O-deethylace na paracetamol); z důvodu nefrotoxicity fenacetinu se od něj coby markeru *in vivo* upustilo.

Testy v oblasti farmakodynamiky

Tyto farmakogenetické testy byly přehledně shrnuty Plesničarem.⁵² Aktuální problémy využití farmakogenetiky v praxi nejlépe odráží test PGxPredict CLOZAPINE[™], zjišťující pravděpodobnost rozvoje agranulocytózy po klozapinu u pacienta se schizofrenií. Využívá přitom rozboru genů pro antigeny lidských leukocytů (HLA systém). Po provedení testu je možno z tohoto pohledu vyšetřované jedince rozdělit na dvě podskupiny – s nízkým (odds ratio 0,5 oproti celkové klozapinové populaci) či vysokým (odds ratio 1,5) rizikem. Je však možno u pacienta byť s nízkým rizikem agranulocytózy zanedbat opakovaná vyšetřování krevního obrazu během léčby? Nikoliv, možné nepříznivé následky takového opomenutí by byly příliš závažné. Test tedy není pro praxi žádným přínosem, aktuálně naopak spíše přináší nutnost zvýšených nákladů a času. Snad jediným pozitivním faktorem je naděje do budoucna, že jeden, byť nedokonalý test je lepší než žádný test a že příští takovéto testy již budou přínosnější.

Test PhysioType System se má zabývat predikcí zejména metabolických nežádoucích účinků antipsychotik, výrazně však doposud nepřekročil oblast výzkumu.

PERSPEKTIVY DALŠÍHO ROZVOJE

Perspektivou dalšího rozvoje farmakogenetiky (nejen) antipsychotik se zabývá celá řada autorů.^{1,2,45,52,53} Se stále se zvyšující dostupností celogenomových studií je pouze otázka času, kdy začnou být široce využívány ve farmakogenetickém výzkumu. V tomto případě budou hledány asociace všech nalezených genů a jejich polymorfismů s žádoucími či nežádoucími účinky psychofarmak. Jedním z podstatných problémů však je zde skutečnost, že tato mnohočetná porovnávání musejí být korigována statistickými testy k zamezení falešné pozitivnosti výsledků, a v obvyklých případech psychiatrické genetiky jsou poté veškeré získané výsledky pro změnu negativní. Proto celogenomové studie budou spíše sloužit jako první krok výzkumu, za účelem identifikace „podezřelých“ genů a polymorfismů, následující výzkum však již musí být úzce zaměřen právě na tyto úseky DNA bez mnohočetných porovnávání. Další možností vývoje snažení farmakogenetiků je transkriptomika, tj. analýza RNA přítomné v nervové buňce a její souvislosti s účinky léků. Ne každá molekula RNA kóduje nějaký protein, některé z nich mají také regulační úlohu. Následným logickým krokem je proteomika, tj. hledání asociací mezi přítomnými proteiny a žádoucími či nežádoucími účinky psychofarmak. Proteinů je přitom více než genů, jelikož bílkoviny po svém sestavení probíhají různými posttranslačními úpravami. Nelze opomenout ani epigenetiku, tj. studium faktorů ovlivňujících expresi DNA, aniž by se přitom měnila struktura DNA. K významným epigenetickým činitelům se řadí například metylace CpG ostrůvků DNA, acetylace histonů nebo změny v oblasti chromatinu. Větší zájem vědců by si zasloužily rovněž

demografické a klinické proměnné. Schizofrenie probíhající v neléčené podobě mnoho let, pokud jde o účinek následné farmakoterapie, může být dosti odlišná od první ataky schizofrenie, která je brzy diagnostikována a léčena. Rovněž endofenotypy by neměly být ignorovány.⁵⁴ To jsou jednoduché neurobiologické abnormality, přítomné u pacientů, ale také u jejich zdravých příbuzných, vyskytující se celoživotně a mající zřejmě jednodušší genetický podklad oproti komplexní duševní poruše, jakou je schizofrenie. Typickými endofenotypy u schizofrenie jsou například porucha sledovacích očních pohybů, zvětšení postranních mozkových komor, změny evokovaných EEG potenciálů nebo „měkké“ neurologické příznaky.⁵⁵ Přítomnost určitého endofenotypu může mít souvislost s žádoucím či nežádoucím účinkem neuroleptika a mít takto prediktivní hodnotu. Více než doposud je nutno se zabývat faktory environmentálními, tj. např. dietou, jinými farmaky či návykovými látkami, které pacient užívá a jsou farmakokineticky významné.

Zejména je ovšem zapotřebí, aby farmakogenetické výzkumné metody byly kombinovány s dalšími vhodnými vyšetřovacími postupy, např. elektroencefalografií (EEG kordance), neuropsychologií nebo funkčními zobrazovacími metodami mozku.⁴⁶ Nelze pochybovat o tom, že obsazení určitého typu receptoru antipsychotikem, detekované pomocí pozitronové emisní tomografie, má vztah k žádoucími či nežádoucími účinkům léku. Pokud je smysluplné u jednoho souboru probandů kombinováno více výzkumných metod současně, počet potřebných pacientů k nalezení skutečně statisticky významné asociace klesá z tisíců a stovek jedinců až na desítky. Takovéto šetření je pak proveditelné i v menších výzkumných centrech. Výrok významného amerického státníka Johna Dickinsona, bojujícího v 18. století za nezávislost Spojených států, „United we stand, divided we fall...“ platí rovněž pro farmakogenetiku v psychiatrii.

KDE HLEDAT DALŠÍ POZNATKY

V současné době vychází několik časopisů specializovaných na oblast farmakogenetiky a farmakogenomiky (The Pharmacogenomics Journal, Journal of Pharmacogenomics and Pharmacoproteomics, Pharmacogenetics and Genomics). Stejně tak přibývá knih na uvedené téma, některé z nich jsou specializované na psychiatrii.⁵⁶ Každým rokem se v New Yorku konají odborná setkání zaměřená na psychiatrickou farmakogenetiku.⁵⁷ Téma farmakogenetiky spadá rovněž do oblasti zájmů některých mezinárodních psychiatrických společností (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, The International Society of Psychiatric Genetics).^{58,59} V České republice se farmakogenetikou v psychiatrii zabývá Psychiatrická klinika LF Masarykovy univerzity a FN Brno a Farmakologický ústav LF Masarykovy univerzity v Brně.

ZÁVĚR

Závěrem lze uvést, že farmakogenetický výzkum se jeví jako perspektivní při hledání možností individualizace psychofarmakoterapie nejen antipsychotiky, využití jeho výsledků v běžné klinické praxi však doposud není rozšířeno.

LITERATURA

1. Steimer W. Pharmacogenetics and Psychoactive Drug Therapy: Ready for the Patient? *The Drug Monit* 2010; 32 (4): 381–386.
2. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in Psychiatry: Are We Ready for Widespread Clinical Use? *Schizophr Bulletin* 2008; 34 (6): 1130–1144.
3. van Troostwijk LJAED, Koopmans RP, Vermeulen HDB, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20 (4–5): 451–457.
4. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas L, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V. Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14 (1): 39–44.
5. Nozawa M, Ohnuma T, Matsubara Y et al. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2008; 30 (1): 35–40.
6. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62 (12): 1049–1053.
7. Bondolfi G, Morel F, Crettol SV et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005; 27 (4): 539–543.
8. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK et al. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedens and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63 (6): 537–546.
9. Arranz MJ, de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 2007; 12 (8): 707–747.
10. Fu Y, Fan CH, Deng HH et al. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27 (3): 328–332.
11. Fleeman N, McLeod C, Bagust A et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010; 14 (3): 1–157.
12. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Nebert DW. Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. 2007 <http://www.cypalleles.ki.se/>
13. Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (6): 1297–1302.
14. Melkersson KI, Scordo MG, Gunes A, Dahl ML. Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (5): 697–704.
15. Yasar U, Babaoglu MO, Balibey H et al. Association of the cytochrome P450 1A2*1F polymorphism with clozapine response in schizophrenic patients. *FASEB J* 2007; 21 (5): A196–A196.
16. Laika B, Leucht S, Heres S, Schneider H, Steimer W. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *Pharmacogenom J* 2010; 10 (1): 20–29.
17. Zhou SF. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. Part I. *Clin Pharmacokinetics* 2009; 48 (11): 689–723.
18. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H et al. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophr Res* 1998; 32 (2): 107–113.
19. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M et al. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naive patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66 (11): 1109–1117.
20. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002; 12 (1): 55–58.
21. Patnaik M, Renda MJ, Athanasiou MC, Reed CR. The Role of Pharmacogenetics in Treating Central Nervous System Disorders. *Exp Biol Med* 2008; 233 (12): 1504–1509.
22. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Therapeut* 2007; 116 (3): 496–526.
23. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR et al. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res* 2005; 75 (1): 21–26.
24. Kang RH, Jung SM, Kim KA et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 Genotypes on the Plasma Concentrations of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone in Korean Schizophrenic Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29 (3): 272–277.
25. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, Duan JL, Cui YM. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (6): 659–666.
26. Llerena A, Berez R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2004; 18 (2): 189–193.
27. Hamdani N, Tabeze JP, Ramoz N et al. The CNR1 gene as a pharmacogenetic factor for antipsychotics rather than a susceptibility gene for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacology* 2008; 18 (1): 34–40.
28. Leroy S, Griffon N, Bourdel MC et al. Schizophrenia and the cannabinoid receptor type 1 (CB1): association study using a single-base polymorphism in coding exon 1. *Am J Med Genet* 2001; 105 (8): 749–752.
29. Abdolmaleky HM, Faraone SV, Glatt SJ, Tsuang MT. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT2a receptor gene and schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67 (1): 53–62.
30. Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999; 24 (2): 141–146.
31. Chen RYL, Sham P, Chen EYH et al. No association between T102C polymorphism of serotonin-2A receptor gene and clinical phenotypes of Chinese schizophrenic patients. *Psychiat Res* 2001; 105 (3): 175–185.
32. Hawi Z, Myakishev MV, Straub RE et al. No association or linkage between the 5-HT2a/T102C polymorphism and schizophrenia in Irish families. *Am J Med Genet* 1997; 74 (4): 370–373.
33. Arranz MJ, Collier DA, Munro J et al. Analysis of a structural polymorphism in the 5-HT2A receptor and clinical response to clozapine. *Neurosci Lett* 1996; 217 (2–3): 177–178.
34. Arranz MJ, Munro J, Birkett J et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355 (9215): 1615–1616.
35. Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C et al. Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin transporter (5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31 (3): 741–745.

36. Souza RP, de Luca V, Meltzer HY, Lieberman JA, Kennedy JL. Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2010; 20 (4): 274–276.
37. Huang XF, Tan YY, Huang X, Wang Q. Effect of chronic treatment with clozapine and haloperidol on 5-HT_{2A} and 2C receptor mRNA expression in the rat brain. *Neurosci Res* 2007; 59 (3): 314–321.
38. Padin JF, Rodriguez MA, Dominguez E et al. Parallel regulation by olanzapine of the patterns of expression of 5-HT_{2A} and D3 receptors in rat central nervous system and blood cells. *Neuropharmacology* 2006; 51 (4): 923–932.
39. Mössner R, Schumacher A, Kühn KU et al. Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19 (1): 91–94.
40. Bolonna AA, Arranz MJ, Mancama D, Kerwin RW. Pharmacogenomics – can genetics help in the care of psychiatric patients? *Int Rev Psychiatry* 2004; 16 (4): 311–319.
41. Wang L, Yu L, He G et al. Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neurosci Lett* 2007; 414 (1): 1–4.
42. Kohlrausch FB, Salatino-Oliveira A, Gama CS et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics. *J Psychiatr Res* 2010; 44 (16): 1158–1162.
43. Vazquez-Bourgon J, Arranz MJ, Mata I et al. Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry Res* 2010; 175 (3): 189–194.
44. Lee HY, Kim DJ, Lee HJ, Choi JE, Kim YK. No association of serotonin transporter polymorphism (5-HTTVNTR and 5-HTTLPR) with characteristics and treatment response to atypical antipsychotic agents in schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33 (2): 276–280.
45. Blanc O, Brousse G, Meary A, Leboyer M, Llorca PM. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundament Clin Pharmacology* 2010; 24 (2): 139–160.
46. Di Giorgio A, Sambataro F, Bertolino A. Functional Imaging as a Tool to Investigate the Relationship between Genetic Variation and Response to Treatment with Antipsychotics. *Current Pharmaceut Design* 2009; 15 (22): 2560–2572.
47. Piper MA. Special report: genotyping for cytochrome P450 polymorphisms to determine drug-metabolizer status. *Blue Cross and Blue Shield Association Technology Evaluation Center Assessment Program* 2004; 19 (9): 1–34.
48. Pelkonen O, Maenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998; 28 (12): 1203–1253.
49. Zlokarnik G, Grootenhuys PDJ, Watson JB. High throughput P450 inhibition screens in early drug discovery. *Drug Discov Today* 2005; 10 (21–24): 1443–1450.
50. Shirley KL, Hon YY, Penzak SR et al. Correlation of cytochrome P450 (CYP) 1A2 activity using caffeine phenotyping and olanzapine disposition in healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28 (5): 961–966.
51. Fuhr U, Rost KL, Engelhardt R et al. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations. *Pharmacogenetics* 1996; 6 (2): 159–176.
52. Plesničar BK. Personalized antipsychotic treatment: The adverse effects perspectives. *Psychiat Danubina* 2010; 22 (2): 329–334.
53. Gerretsen P, Müller DJ, Tiwari A, Mamo D, Pollock BG. The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci* 2009; 11 (4): 363–376.
54. Braff DL, Freedman R, Schork NJ, Gottesman II. Deconstructing schizophrenia: an overview of the use of endophenotypes in order to understand a complex disorder. *Schizophr Bull* 2007; 33 (1): 21–32.
55. Chan RC, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32 (5): 957–971.
56. Schwab M, Kaschka WP, Spina E (editors). *Pharmacogenomics in Psychiatry*. Basel: Karger; 2010: 140.
57. <http://www.pharmacogeneticsinpsychiatry.com/PIP.html>
58. <http://www.wfsbp.org/>
59. <http://www.ispg.net/>

referáty o literatuře

Gwee K, Teh A, Huang C Acute superior mesenteric artery syndrome and pancreatitis in anorexia nervosa

(Akutní syndrom horní mezenterické tepny a pankreatitida u mentální anorexie)
Australas Psychiatry 2010; 18 (6): 523–526

Cílem tohoto článku bylo popsat prezentaci a zvládnutí pacienta s mentální anorexií komplikovanou syndromem horní mezenterické tepny a pankreatitidou a prodiskutovat spojitost mezi těmito stavy.

Australští autoři (specializovaná pracoviště Melbourne a Parkville ve státě Victoria) uvedli kazuistiku a krátce posoudili relevantní literaturu. Jednalo se o 17letou dívku

s nedagnostikovanou mentální anorexií, u které se akutně objevily břišní příznaky a zvracení. Po mnoha vyšetřeních byl u ní diagnostikován vzácný stav, syndrom horní mezenterické tepny a pankreatitida vedoucí k přijetí do nemocnice s prodlouženým pobytem nutným k zvládnutí jak na akutním chirurgickém lůžku, tak na jednotce pro poruchy příjmu potravy.

Autoři uzavírají, že mentální anorexie byla skutečně spojena se syndromem horní mezenterické tepny a pankreatitidou. Pokud si klinici uvědomí tyto stavy, může to vést k včasné diagnóze a optimálnímu zvládnutí těchto pacientů.

MUDr. Jaroslav Veselý