

Pytania do specjalisty



Prof. dr hab. n. med.
Barbara Gawrońska-Szklarz
Zakład Farmakokinetyki
i Terapii Monitorowanej,
Pomorski Uniwersytet
Medyczny w Szczecinie

1. Czy w Polsce wykonuje się badania polimorfizmu genów wpływających na losy leków w organizmie (nie tylko w celach naukowych), jeżeli tak, to gdzie można wykonać takie badanie, u jakich pacjentów? Jakie są koszty takich badań?

W Katedrze Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie od kilku lat oznaczane są, nie tylko w celach naukowych, genotypy enzymów metabolizujących niektóre leki m.in.: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, TPMT. Badania te wykonuje się na zlecenie lekarza prowadzącego chorego w celu optymalizacji farmakoterapii (dobór odpowiedniej dawki, wyjaśnienie braku rezultatów leczenia lub w przypadku wystąpienia działań niepożądanych).

W celu oznaczenia genotypu chorego wystarczy pobrać około 4 ml krwi do probówki z EDTA i po delikatnym jej wymieszaniu (odwracanie probówki) należy przesłać ją do Katedry Farmakologii PUM w Szczecinie (jeżeli krew nie będzie przesłana w krótkim czasie, należy ją zamrozić).

Badanie można wykonać u chorego leczonego przewlekle, ambulatoryjnie lub hospitalizowanego. Nie ma potrzeby przerywania podjętego leczenia.

Badanie wykonywane w Katedrze Farmakologii PUM jest bezpłatne w przypadku oznaczenia genotypu u indywidualnego pacjenta, po ustaleniu z pracownikiem Katedry wskazań do przeprowadzenia badania danego genotypu.

Kommercyjnie oznaczane są wybrane genotypy dla firm prowadzących badania kliniczne leków (np. badanie biorównoważności leków). Koszt 1 oznaczenia mieści się w granicach 100-200 zł w zależności od liczby badanych punktów, tzw. SNP-ów (patrz artykuł, wydanie specjalne *Pediatrici po Dyplomie*, październik 2010).

2. Dla których leków polimorfizm 1 genu może mieć istotne znaczenie kliniczne? Jakie geny metabolizują cyklosporynę A (CsA), azatioprynę i cyklofosfamid?

Polimorfizm genów kodujących enzymy metabolizujące leki, transportery leków przez błony biologiczne oraz receptory i inne białka biorące udział w mechanizmie działania leków (targets), mogą istotnie wpływać na losy niektórych leków. Spośród procesów farmakokinetycznych, którym podlegają leki w organizmie, takich jak wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie, najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem jest metabolizm (biotransformacja), który w istotny sposób wpływa na eliminację leku z organizmu. Następstwem zaburzeń biotransformacji leków, spowodowanych polimorfizmem enzymów metabolizujących leki, są znaczne różnice osobnicze dotyczące zmian stężenia stacjonarnego leku we krwi, mimo podania tej samej dawki (patrz artykuł jak wyżej). Rzadziej występują zaburzenia procesów wchłaniania lub dystrybucji leków związane z polimorfizmem transporterów leków przez błony biologiczne.

Do leków metabolizowanych z udziałem jednego, głównego enzymu wykazującego

typowy polimorfizm genetyczny, który może mieć istotne znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii, należą niektóre substraty dla CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, NAT2, TPMT.

Leki metabolizowane głównie przez CYP2D6: przeciwpsychotyczne (haloperidol, perfenazyna, rysperydon, tiorydazyna, zyklopentiksol), β -adrenolityki (metoprolol, karwedylol, tymolol), przeciwartymiczne (flekainid, propafenon, enkainid), opioidy (kodeina*, tramadol*), inne: ondansetron.

Leki przeciwdepresyjne, takie jak: amitryptylina, klomipramina, dezypramina, doksepina, fluoksetyna, imipramina, nortryptylina, paroksetyna, wenlafaksyna są substratami dla CYP2D6, ale także inne izoenzymy CYP450 (np. CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4) mogą wpływać na ich metabolizm. Niektóre leki przeciwdepresyjne mają zdolność hamowania procesu biotransformacji innych równocześnie podanych leków, metabolizowanych przez CYP2D6. Należą do nich: paroksetyna, fluoksetyna, norfluoksetyna, sertralina, fluoksamina, nefazodon, klomipramina, amitryptylina. Ma to istotne znaczenie w terapii skojarzonej z innymi lekami (interakcje – hamowanie aktywności CYP2D6).

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C9: niesteroidowe leki przeciwzapalne (celekoksyb, diklofenak, ibuprofen, naproksen, piroksydam), doustne leki przeciw cukrzycowe pochodne sulfonilomocznika (glibenklamid, glicemipryd, glipizyd, tolbutamid), antagoniści receptora angiotensyny II (irbesartan, losartan**), leki przeciwzakrzepowe (warfaryna), statyny (tylko fluwastatyna).

*Metabolizowane przez CYP2D6 do aktywnego metabolitu.

**Metabolizowany przez CYP2C9 do aktywnego metabolitu

Leki metabolizowane głównie przez CYP2C19: citalopram, diazepam, escitalopram, moklobemid, omeprazol, pantoprazol, proguanil, sertralina.

Leki metabolizowane głównie przez NAT2: izoniazyd, hydralazyna, dapson, aminoglutetymid, prokainamid, nitrazepam, sulfonamidy (sulfapirydyna, sulfasalazyna, sulfametazyna).

Leki metabolizowane przez TPMT: merkaptopuryna, azatiopryna, tioguanina.

Cyklosporyna A (CsA), podobnie jak inne leki immunosupresyjne (takrolimus, sirolimus), metabolizowana jest przez CYP3A4, który nie wykazuje typowego polimorfizmu genetycznego.

Cyklofosfamid podawany jest w postaci nieaktywnej i w reakcji I fazy (utlenianie) katalizowanej przez CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5 i CYP2C9 powstaje aktywny farmakologicznie metabolit: 4-hydroksycyklofosfamid o działaniu przeciwnowotworowym.

Azatiopryna metabolizowana jest przez metylotransferazę tiopuryny (TPMT), która wykazuje typowy polimorfizm genetyczny. Polimorfizm genu TPMT stanowi jeden z najlepszych, wręcz modelowy, przykład zastosowania farmakogenetyki w celu optymalizacji leczenia. Zmniejszona aktywność TPMT powoduje u osób leczonych azatiopryną nagromadzenie toksycznych metabolitów tiopuryn, co prowadzi do nasilenia działań niepożądanych, z których najgroźniejszym jest mielosupresja.

Określenie genotypu TPMT jeszcze przed podaniem pochodnych tiopuryn, daje możliwość odpowiedniego zmniejszenia dawki leku i uniknięcia powikłań, przy zachowaniu

waniu pożądanej skuteczności terapii. U pacjentów z genotypem homozygotycznym z dwoma zmutowanymi allelami genu *TPMT* należy stosować 5-15% standardowej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny. Osobom heterozygotycznym zaleca się z kolei podawanie 70% normalnej dawki. Testy na oznaczanie genotypu TPMT u osób leczonych azatiopryną są zalecane w Stanach Zjednoczonych, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii (patrz artykuł).

3. Dlaczego dawkowanie paracetamolu u dorosłych jest takie samo doustnie i dożylnie i tak małe 300-600 mg na dobę?

Paracetamol u dorosłych może być podany doustnie i doodbytniczo w dawce od 0,5-1,0 g co 4-6 h. Maksymalna dawka dobową w leczeniu krótkotrwałym wynosi 4 g, a w leczeniu długotrwałym 2,5 g. Dzieciom doustnie podaje się 10-15 mg/kg co 4-6 h, zaś doodbytniczo 15-20 mg/kg., maksymalnie 5 dawek na dobę. U noworodków – doustnie lub doodbytniczo 10 mg/kg co 4 h lub 15 mg/kg co 5 h, maksymalna dawka dobową 60 mg/kg.

Dożylnie – wlew trwający 15 min: gdy masa ciała wynosi 50 kg i więcej podaje się 1 g, maksymalnie 4,0 g na dobę. Dzieci o masie ciała poniżej 50 kg – dawka jednorazowa 15 mg/kg, maksymalnie nie może przekroczyć 60 mg/kg, czyli kolejne wlewy nie częściej niż 4/24 h. W przypadku niewydolności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min) kolejne dawki nie częściej niż co 6 h.

Bez kontroli lekarskiej u dzieci nie należy stosować paracetamolu dłużej niż 3 dni, zaś u dorosłych przez 10 dni.

Dawki dożylne są większe, ponieważ są stosowane w bólach o znacznym nasileniu (też w zabiegach diagnostyczno-terapeutycznych) lub w gorączce odpornej na metody fizycznego schładzania, zwłaszcza w przebiegu zakażeń wirusowych (konieczność ostrożnego stosowania salicylanów lub innych NLPZ, ponieważ może wystąpić zwiększone ryzyko krwawienia, spastyczności oskrzeli lub zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego).

[Piśmiennictwo: Leki Współczesnej Terapii, wyd. XVIII]

To, że dawki dobowe doustne i dożylnie są jednakowe, jest podyktowane metabolizmem paracetamolu. Paracetamol jest sprzęgany z kwasem glukuronowym lub siarkowym (reakcje II fazy), natomiast część paracetamolu podlega reakcji utleniania z udziałem głównie CYP2E1, w mniejszym stopniu CYP1A2 (reakcje I fazy). W wyniku tej reakcji powstaje hepatotoksyczna imina, która jest wydalana na drodze sprzęgania ze zredukowanym glutationem. W przypadku nadużywania paracetamolu związek ten może kumulować się w organizmie. Należy również pamiętać, że paracetamol jest składnikiem wielu mieszanek przeciwbólowych i stosowanie różnych preparatów (sprzedawanych bez recepty) może u nieświadomych pacjentów spowodować przedawkowanie.

Nie powinno się stosować paracetamolu (zwłaszcza przewlekłe) u osób nadużywających alkoholu. Etanol jest silnym induktorem CYP2E1 i wówczas większość paracetamolu metabolizowana jest do hepatotoksycznej iminy.