

Aspekty farmakogenetyczne u pacjentów ze współwystępującymi chorobami somatycznymi i psychicznymi

James R. Rundell, MD, Gen Shinozaki, MD

- Pacjenci ze współwystępującymi chorobami somatycznymi i psychicznymi często przyjmują jednocześnie wiele różnych leków.
- Politerapia zwiększa ryzyko interakcji lekowych.
- Swoiste interakcje między chorobą a lekiem oraz między różnymi lekami zwiększają częstość powikłań.
- Badania farmakogenetyczne mogą prowadzić do optymalizacji farmakoterapii u pacjentów ze współwystępowaniem różnych chorób.

Streszczenie

Cel. W artykule wyszczególniono sytuacje, w których udowodniono celowość wykonywania badań farmakogenetycznych podczas leczenia współwystępujących zaburzeń somatycznych i psychicznych.

Metody. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w celu zidentyfikowania chorób somatycznych z często współwystępującymi zaburzeniami psychicznymi, dla których znaleziono dowody poziomu I lub metaanalizy, wykazujące zależność między czynnikami farmakogenetycznymi a bezpieczeństwem, tolerancją, skutecznością lub kosztami leczenia.

Wyniki. Trzy sytuacje spełniały kryteria włączenia: kliniczna reakcja na tamoksyfen, leczenie warfaryną oraz stosowanie opioidów w terapii bólu. Każda z nich wiąże się z zwiększonym ryzykiem zaburzeń nastroju lub zaburzeń lękowych. W przypadku tamoksyfenu najważniejszym wskaźnikiem potrzeby badań jest ryzyko nawrotu nowotworu, w przypadku warfaryny jest nim bezpieczeństwo pacjenta, natomiast w przypadku leczenia opioidami najważniejszymi wskazaniami do badań farmakogenetycznych są skuteczność i tolerancja.

Podsumowanie. Dostępne dane kliniczne i dane dotyczące stosunku skuteczności do kosztów sugerują, że u chorych leczonych tamoksyfenem powinno się rutynowo przeprowadzać badania farmakogenetyczne. U pacjentów leczonych warfaryną za wykonaniem badań przemawia potrzeba zapewnienia bezpieczeństwa oraz dowody kliniczne u pacjentów, którzy nie są w stanie utrzymać stabilnych wartości INR. Badanie pacjentów leczonych przeciwbólowo jest wskazane w przypadku udowodnionego braku reakcji na leczenie lub nieoczekiwanej tolerancji. Wykonywanie badań farmakogenetycznych w innych sytuacjach u pacjentów ze współwystępującymi schorzeniami somatycznymi i psychicznymi mogłoby być uzasadnione wynikami przyszłych badań oceniających takie parametry, jak wynik kliniczny, bezpieczeństwo pacjenta, skuteczność leczenia i koszty.

Wprowadzenie

Rośnie dostępność badań farmakogenetycznych, które są pomocne w podejmowaniu decyzji klinicznych. Są one prawdopodobnie najbardziej przydatne w przypadku oporności na leczenie, nietolerowanych działań niepożądanych oraz możliwości wystąpienia problemowych interakcji między lekami lub między lekiem a chorobą.¹⁻⁸ Mimo stosunkowo dobrego przebadania w praktyce psychiatrycznej,^{5,9} wykonywanie badań farmakogenetycznych nie było systematycznie oceniane u pacjentów leczonych z powodu współwystępujących zaburzeń somatycznych i psychicznych.¹⁰ U tych pacjentów dodatkowe wyzwania w postaci towarzyszących schorzeń somatycznych i polifarmakoterapii są

wyrażniejsze niż w psychiatrii ogólnej czy rutynowej praktyce w ramach podstawowej opieki zdrowotnej.¹¹⁻¹⁶ Coraz częstsze jest jednoczesne stosowanie wielu leków psychotropowych, mimo obaw związanych z polifarmakoterapią. W ciągu minionych 30 lat odsetek pacjentów leczonych więcej niż trzema lekami psychotropowymi zwiększył się ponad 10-krotnie.¹⁷

Medycyna zindywidualizowana, zdefiniowana jako uwzględnianie zmienności genetycznej przy stosowaniu leków dopasowanych do danej osoby, jest uważana za nieuchronną konsekwencję projektu badania genomu człowieka (Human Genome Project). Nie jest to nowa koncepcja, zwłaszcza że o tym, iż czynniki genetyczne wpływają na indywidualne re-

Dr Rundell, professor of psychiatry; dr Shinozaki, Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

akcje na leki, wiadomo już od ponad 50 lat.¹⁸ Dzięki badaniom farmakogenetycznym wyjaśniono dlaczego niektóre osoby zapadają na określone schorzenia (np. złośliwą hipertermię).¹⁹ Uderzającą porażką współczesnej medycyny jest duża częstość występowania powikłań i zgonów z powodu działań niepożądanych leków. W Stanach Zjednoczonych reakcje te są obecnie jedną z głównych przyczyn zgonów i chorobowości. Szacuje się, że działania niepożądane są przyczyną 100 000-200 000 zgonów rocznie.²⁰⁻²² Szacuje się, że niekorzystne reakcje na leki są odpowiedzialne za 7% wszystkich przyjęć do szpitala, jednak uważa się, że dane te są zaniżone wskutek zbyt rzadkiego zgłaszania.^{20,23} Genetyczna zmienność enzymów cytochromu P450 (CYP) tłumaczy częściowo różnice w tolerancji leków i reakcjach terapeutycznych.^{9,24} Konsekwencją zaburzeń działania enzymów były również nagłe zgony.²⁵

W chemioterapii nowotworów doszło do szybkiego opracowania swoistych wskazań do badań farmakogenetycznych, ponieważ zależności między określonymi markerami genetycznymi a wynikiem chemioterapii są dobrze udokumentowane.^{26,27} Genetyczna zmienność enzymów metabolicznych była związana z wynikiem leczenia tamoksyfenem, skutkiem czego było opracowanie swoistych zaleceń dotyczących mapowania istotnych klinicznie genów.²⁸ Przypuszcza się jednak, że zmienność reakcji na większość dostępnych obecnie leków wynika ze złożonych interakcji między wieloma czynnikami. Ważne, aby uwzględnić indywidualną reakcję na opioidy, różnice dotyczące wchłaniania i dystrybucji tej grupy leków, różnice farmakodynamiczne receptorów dla opioidów i to, czy lek ma postać proleku.²⁹ W tym artykule omówiono sytuacje kliniczne, dla których dostępna jest dobrze opracowana baza dowodów przemawiających za wykonywaniem badań farmakogenetycznych w ośrodkach klinicznych zajmujących się leczeniem osób ze współwystępującymi chorobami somatycznymi i psychicznymi.

Metody

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa zawartego w MEDLINE w celu przeanalizowania sytuacji klinicznych w podstawowej opiece zdrowotnej i medycynie ogólnej, w których empirycznie wykazano przydatność farmakogenetycznych danych klinicznych i ich związek z rezultatem leczenia. Posłużono się następującymi terminami: badania farmakogenetyczne, bezpieczeństwo leków, tolerancja leków, depresja lekooporna, zaburzenie depresyjne, indukowanie lekami (polekowe), oporność na leczenie, leczenie przeciwdepresyjne, współwystępowanie zaburzeń somatycznych i psychicznych (współ-

chorobowość), leczenie przeciwpsychotyczne i działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych. Uwzględniono metaanalizy i artykuły prezentujące dowody I poziomu, w których udostępniono dane dotyczące leczenia farmakologicznego współistniejących zaburzeń somatycznych i psychicznych. Znalezione ponad 400 artykułów; w tym przeglądzie wykorzystano 65 artykułów spełniających kryteria włączenia w celu wykrycia odpowiednich sytuacji, dających informacje dotyczące bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności lub kosztów.

Wyniki

Zidentyfikowano trzy odpowiednie sytuacje, spełniające warunki przeglądu, dla których uzyskano wystarczające dowody, aby spełnione były kryteria włączenia do badania. Jedną z nich jest sytuacja, w której dane farmakogenetyczne odgrywają wybitną rolę w przewidywaniu reakcji klinicznej na leczenie tamoksyfenem. Kolejnymi przypadkami, w których badania zwiększają skuteczność leczenia są: leczenie warfaryną i zwalczanie bólu za pomocą leków opioidowych. Leczenie we wszystkich tych trzech sytuacjach często komplikuje konieczność leczenia współwystępujących zaburzeń psychicznych. Na przykład częstość występowania zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych jest większa u pacjentów z rakiem piersi, chorobami układu krążenia, udarem i przewlekłym bólem.³⁰

Omówienie

Kliniczna reakcja na tamoksyfen

Tamoksyfen jest standardowym lekiem endokrynologicznym stosowanym w zapobieganiu i leczeniu raka sutka zależnego od estrogenów (dającego pozytywne wyniki dla receptorów estrogenowych). Jest klasycznym prolekiem, wymagającym aktywacji metabolicznej do ujawnienia działania farmakologicznego. Enzym CYP2D6 i inne izoenzymy CYP katalizują konwersję tamoksyfenu do metabolitów o znacznie większym powinowactwie do receptorów estrogenowych i większej zdolności hamowania proliferacji komórek niż lek macierzysty.²⁶ Na przykład 4-hydroksytamoksyfen jest 30-100 razy silniejszy niż tamoksyfen w hamowaniu proliferacji komórek zależnych od estrogenów.³¹

Do głównych metabolitów tamoksyfenu należy N-desmetylotamoksyfen, 4-hydroksytamoksyfen, tlenek N-tamoksyfenu, α -hydroksytamoksyfen i N-didesmetylotamoksyfen. Wszystkie powstają w wyniku procesów utleniania tamoksyfenu przez izoenzymy CYP.^{26,32} Metabolity tamoksyfenu mogą następnie być poddawane wtórnym procesom metabolicznym i dalszej biotransformacji.

Ma to znaczenie kliniczne, ponieważ stężenie tych wtórnych metabolitów może być kilkukrotnie większe niż produktów pierwszorzędowego metabolizmu.³¹ Jeden z pierwotnych metabolitów tamoksyfenu, N-desmetylotamoksyfen, ulega biotransformacji do co najmniej czterech dodatkowych metabolitów wtórnych, jednym z których jest 4-hydroksy-N-desmetylo-tamoksyfen (endoksyfen). Stężenia endoksyfenu mogą być do 10-krotnie większe niż metabolitu pierwszorzędowego. Transformacja N-metylotamoksyfenu do tamoksyfenu jest katalizowana wyłącznie przez CYP2D6.

Ponieważ CYP2D6 jest genem o dużym stopniu polimorfizmu, genotyp CYP2D6 może istotnie wpływać na rezultat kliniczny, zależny wyłącznie od procesów katalitycznych, jak np. biotransformacja tamoksyfenu do endoksyfenu.²⁸ Kobiety homozygotyczne pod względem najczęstszego allelu związanego z fenotypem wolnego metabolizmu zależnego od CYP2D6 (tzn. CYP2D6*4) charakteryzują się przeważnie krótszym czasem wolnym od nawrotów (iloraz zagrożeń 1,85, $p=0,176$) i czasem przeżycia wolnym od choroby (iloraz zagrożeń 1,86, $p=0,089$) w porównaniu z innymi chorymi leczonymi tamoksyfenem, nawet po uwzględnieniu stanu węzłów chłonnych i wielkości guza.³³ Nawet 10% kobiet rasy kaukaskiej cechuje się wolnym metabolizmem CYP2D6.⁹ Względne zmniejszenie biotransformacji tamoksyfenu do endoksyfenu u kobiet z tym genotypem zostało dodatkowo potwierdzone przez spostrzeżenie, że żadna z kobiet zaliczanych do grupy cechującej się wolnym metabolizmem nie doświadczyła umiarkowanych lub nasilonych udzeń gorąca, będących charakterystycznym działaniem niepożądanym tamoksyfenu, w porównaniu z 20% kobiet z bardziej adekwatnym wytwarzaniem enzymu CYP2D6. Co więcej, u pacjentek z wolnym metabolizmem CYP2D6 lub polekowym zahamowaniem tego enzymu obserwowano istotnie większe ryzyko nawrotu nowotworu (iloraz zagrożeń 3,12, $p=0,007$), krótszy czas do nawrotu (iloraz zagrożeń 1,91, $p=0,034$) i krótszy czas przeżycia wolny od nawrotów (iloraz zagrożeń 1,74, $p=0,017$).³⁴

Kobiety z rakiem piersi ze względu na zwiększoną chorobowość i rozpowszechnienie depresji często przyjmują leki przeciwdepresyjne.³⁰ Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak paroksetyna i fluoksetyna, będące silnymi inhibitorami CYP2D6, powodują zmniejszenie stężenia endoksyfenu w osoczu.^{26,31,35} Inne leki przeciwdepresyjne w różnym stopniu hamują CYP2D6. Zanim będzie wiadomo więcej na ten temat, najlepszą strategią może być stosowanie leków przeciwdepresyjnych, które wydają się nie wpływać lub nieznacznie wpływać hamująco na CYP2D6. Do leków prze-

ciwdepresyjnych, które mogą nie powodować hamowania CYP2D6, należą: escitalopram, fluwoksamina i deswenlafaksyna. Połączenie pośredniego genotypu CYP2D6 i hamowania CYP2D6 przez leki może niekorzystnie wpływać na przeżycie i częstość nawrotów u chorych leczonych tamoksyfenem.²⁸ Obecnie oznaczanie genotypu CYP2D6 jest praktykowane w wielu placówkach zajmujących się leczeniem raka sutka. Jest zalecane przez grupy ekspertów jako ważny element w leczeniu pacjentem z rakiem sutka zależnym od estrogenów (pozytywnym wobec receptorów dla estrogenów).²⁸ FDA rozważa uaktualnienie ulotki lekowej tamoksyfenu i zalecanie oznaczania genotypu CYP2D6.

Leczenie warfaryną

Od ponad 50 lat warfaryna, będąca antagonistą witaminy K, jest najczęściej stosowanym w Stanach Zjednoczonych lekiem przeciwzakrzepowym.³⁶ W praktyce klinicznej leczenie warfaryną stwarza wiele trudności.³⁷ Z nadmierną lub niedostateczną krzepiwością wiąże się wiele zagrożeń. Za niektóre różnice w osiągnięciu stabilnym wartości INR odpowiedzialna jest różnorodność genetyczna. Przez 33% czasu wartości INR u pacjentów leczonych warfaryną wykraczają poza zakres wartości referencyjnych,³⁸ przy czym 50% stanowią wartości subterapeutyczne, a 50% wartości zbyt duże. Badacze skoncentrowali się na badaniach farmakogenetycznych w celu zindywidualizowania dawkowania warfaryny i poprawy bezpieczeństwa, skuteczności i stosunku skuteczności do kosztów terapii warfaryną. Badania mogą być szczególnie pomocne u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie inne leki, w tym leki psychotropowe, które mogą wpływać na metabolizm warfaryny.

Badania genetyczne koncentrowały się na genach kodujących podjednostkę 1 kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K (VKORC1) i CYP2C9, czyli enzymy mające znaczenie, odpowiednio, w mechanizmie działania warfaryny i metabolizmie S-warfaryny. VKORC1 jest odpowiedzialny za konwersję epoksydu witaminy K do witaminy K, etap ograniczający szybkość fizjologicznego obrotu metabolicznego witaminy K.³⁹ Za metabolizm warfaryny odpowiedzialny jest przede wszystkim enzym CYP2C9. Znaczenie polimorfizmu VKORC1 dla różnic w dawkowaniu warfaryny oszacowano na 15-30%.⁴⁰⁻⁴² Polimorfizm pojedynczego nukleotydu CYP2C9 odpowiada za 6-18% różnic w zapotrzebowaniu na dawkę warfaryny u pacjentów.⁴⁰⁻⁴²

Stwierdzono, że pacjenci o pośrednim lub wolnym metabolizmie zależnym od CYP2C9 wymagają mniejszych dawek warfaryny.⁴⁰⁻⁴¹ Inhibitory CYP2C9, takie jak sertralina i fluwoksamina, mogą powodować wydłużenie czasu krwawienia.⁴³ Stosowanie leków hamujących CYP2C9 przez osoby cechujące się pośrednim

metabolizmem może mieć potencjalne katastrofalne konsekwencje. Zmienność genetyczna VKORC1 jest przeważnie postrzegana jako mająca istotniejszy wpływ na wczesne efekt przeciwzakrzepowy działania warfaryny, a CYP2C9 wywiera większy wpływ na osiągnięcie stałego stężenia warfaryny,^{37,44} ze względu na różne role odgrywane przez te enzymy w mechanizmach działania warfaryny.

Mimo znacznego wysiłku, jaki włożono w badania nad znaczeniem genotypów VKORC1 i CYP2C9 dla opracowania algorytmów bezpieczniejszego i skuteczniejszego leczenia warfaryną,³⁷ nie ma jednego uniwersalnego zalecenia. Wiele czynników przyczynia się do złożoności tworzenia algorytmu klinicznego.⁴⁵ Po pierwsze, interakcje między efektami polimorfizmów VKORC1 i CYP2C9 okazały się trudne do zmierzenia. Po drugie, pacjenci o różnym pochodzeniu charakteryzują się różną częstością polimorfizmów.⁴⁶ Po trzecie, do tej pory nie udowodniono, aby ustalanie genotypów wiązało się z poprawą stosunku skuteczności do kosztów, biorąc pod uwagę czas do osiągnięcia działania przeciwzakrzepowego i zmniejszenie wartości INR wykraczających poza zakres wartości referencyjnych. Po czwarte, są pewne kontrowersje dotyczące tego, które warianty powinny być zawarte w panelu badawczym.⁴⁷ W końcu są również czynniki pozagenetyczne, które przyczyniają się do mniej więcej 20% zmienności w dawkowaniu warfaryny, takie jak wiek, płeć, stosowanie się do zaleceń i masa ciała.³⁹

Mimo wielu zawiłości związanych z badaniami farmakogenetycznymi i leczeniem warfaryną są zwolennicy poglądu, że lekarze nie powinni czekać na opracowanie algorytmu, który uwzględni wszystkie warianty decyzyjne lub zanim potwierdzi się jego działania oszczędzające koszty lub neutralne ekonomicznie, ale dążyć do uzyskania danych farmakogenetycznych przy rozpoczynaniu leczenia warfaryną lub w trakcie opieki nad pacjentem, u którego podczas leczenia warfaryną stwierdzają niestabilne wartości INR.⁴⁸ Ze względu na istotne zagrożenia medyczne wynikające z niedostateczną lub zbyt dużą krzepiwością badania farmakogenetyczne mogą u poszczególnych pacjentów korzystnie wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność leczenia, szczególnie przy rozpoczynaniu leczenia warfaryną lub wprowadzaniu leków o udowodnionym wpływie na CYP2C9 u pacjenta leczonego warfaryną.

Dostępne są dowody przemawiające za stosowaniem sertraliny u pacjentów kardiologicznych, skutkiem czego istotnie często może dochodzić do jednoczesnego jej przyjmowania z warfaryną. Choć nie ma jednoznacznie ustalonego znaczenia tego, czy zawsze należy zalecać badania farmakogenetyczne u pacjenta leczonego warfaryną i sertralina, niektórzy eksperci zalecają ich

wykonywanie, szczególnie w przypadku niestabilnych wartości INR. Innymi lekami przeciwdepresyjnymi, które przynajmniej częściowo są metabolizowane przez CYP2C9, są fluoksetyna i bupropion. Natomiast do leków przeciwdepresyjnych, przy stosowaniu których w dużej mierze udaje się uniknąć potencjalnych problemów z hamowaniem CYP2C9, należą citalopram, paroksetyna, escitalopram, wenlafaksyna i deswenlafaksyna. Niestety nie ma obecnie wytycznych ani algorytmów, które określałyby częstość oznaczania INR u pacjenta przyjmującego lek częściowo lub całkowicie metabolizowany z udziałem CYP2C9. Zbyt wiele cech zależy od samych pacjentów, niezależnie od obecności lub nieobecności pojedynczego leku.

Leczenie bólu za pomocą opioidów

Na indywidualną reakcję na opioidy wpływa wiele czynników. Są to: indywidualne różnice we wchłanianiu i dystrybucji, farmakodynamika receptorów opioidowych i metabolizm leków.²⁹ Na wszystkie te czynniki może wpływać jednoczesne podawanie innych leków. Przeprowadzono badania dotyczące wpływu czynników genetycznych na farmakodynamiczne konsekwencje zmienności receptora μ dla opioidów. Do czynników wpływających na szlaki neuroprzekazników należy zmienność genu O-metylotransferazy katecholowej (COMT) i białek transportera leku.

Polimorfizmy genetyczne zmieniające działanie receptora μ powodują międzyosobniczą zmienność skutków działania opioidów.²⁹ Mutacje genu COMT mogą wpływać na percepcję bólu, np. zmniejszona aktywność COMT powoduje regulację w górę receptorów dla opioidów.⁴⁹ Badania kliniczne dotyczące polimorfizmu COMT sugerują, że pacjenci z małą aktywnością COMT o genotypie Met/Met polimorfizmu Val158Met wymagają mniejszych dawek opioidów.⁴⁹ Białka transportera leku ułatwiają przedostawanie się leków opioidowych przez błony biologiczne, np. w wątrobie, nerkach i jelitach, a także przez barierę krew-mózg. Zmienność genetyczna dotycząca wytwarzania tych białek wpływa na wchłanianie i wychwyty leków opioidowych oraz przyczynia się do międzyosobniczej zmienności reakcji na leki z tej grupy.²⁹

Metabolizowanie opioidów przez enzymy CYP i enzymy regulujące ich sprzężanie z kwasem glukuronowym do aktywnych metabolitów również wpływają na stężenia leków i ich skuteczność kliniczną. Leki psychotropowe są metabolizowane przez wiele tych samych enzymów CYP, które metabolizują opioidowe leki przeciwbólne i ich metabolity. Większa chorobowość i rozpowszechnienie zaburzeń nastroju i zaburzeń lękowych u pacjentów z przewlekłym bólem³⁰ powoduje komplikacje farmakologiczne utrudniające leczenie tych pacjentów.

Kliniczne efekty działania słabszych opioidów, w tym kodeiny, hydrokodeiny, tramadolu, oksykodonu i hydrokodonu, są zależne od powstawania silniejszych metabolitów (np. morfiny, dihydromorfomu i oksymorfomu) w szlakach metabolicznych z udziałem CYP2D6.⁵⁰ W wielu retrospektywnych badaniach *in vivo* i doniesieniach kazuistycznych⁵¹⁻⁵³ dotyczących pacjentów przyjmujących kodeinę wykazano istotne różnice w stężeniach morfiny we krwi między szybkimi i wolnymi metabolizatorami CYP2D6. W przybliżeniu 10% pacjentów pochodzenia europejskiego cechuje się wolnym metabolizmem i rzadko osiąga pełne korzyści z leczenia kodeiną, jednak tak samo często doświadczają powodowanych przez ten lek działań niepożądanych. Efekty te mogą się nasilać u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory CYP2D6, w tym wiele leków przeciwdepresyjnych, m.in. fluoksetynę i paroksetynę. Natomiast ultraszybki metabolizm CYP2D6 wiąże się z zatruciem kodeiną.⁵⁴ Sytuacja taka może dotyczyć karmionych piersią noworodków, których matki będące ultraszybkimi metabolizatorami są leczone kodeiną.⁵⁵

Tramadol działa przeciwbólowo przez metabolit o działaniu agonistycznym na receptor opioidowy, O-demetylo-tramadol, oraz przez modulację szlaków noradrenergicznych i serotonergiczych. O-demetylacja tramadolu do agonisty opioidowego O-demetylotramadolu odbywa się z udziałem CYP2D6. U wolnych metabolizatorów stężenia tego metabolitu są niższe niż u szybkich metabolizatorów; obserwuje się u nich również słabsze działanie przeciwbólowe.^{56,57} Chociaż rozpowszechnienie polimorfizmu CYP2D6 wśród osób leczonych przeciwbólowo nie wydaje się inne niż w populacji ogólnej,⁵⁸ badania genetyczne mogą poprawić jakość opieki i umożliwić osiągnięcie terapeutycznych stężeń leku, w przypadku oporności na leczenie lub złej tolerancji.

Inne opioidowe leki przeciwbólowe, np. metadon, są metabolizowane przez inne enzymy, np. enzym CYP3A4. Chociaż również obserwuje się polimorfizmy genetyczne dotyczące tego enzymu, to w przeciwieństwie do CYP2D6 nie ustalono korelacji z określonymi fenotypami klinicznymi.⁵⁹

Podsumowanie

Trzy opisane w tym artykule sytuacje kliniczne wykazują potencjalną wartość i złożoność badań farmakogenetycznych w przypadku współwystępowania zaburzeń somatycznych i psychicznych. Ze względu na coraz częste stosowanie politerapii w psychiatrii¹⁷ chorzy ze współistniejącymi zaburzeniami somatycznymi i psychicznymi stanowią coraz liczniejszą, wyjątkową grupę pacjentów, w której wykonywanie badań far-

makogenetycznych może poprawić bezpieczeństwo i wyniki kliniczne. Szczególnie warunki dotyczące trzech opisanych kategorii pacjentów omówione w tym artykule pokazują złożony, wzajemny wpływ czynników genetycznych i pozagenetycznych w determinowaniu reakcji pacjentów.

Dostępne dane kliniczne sugerują, że u kobiet leczonych tamoksyfenem wykonywanie badań farmakogenetycznych powinno być rutyną. Badania wydają się również wskazane w przypadku trudności z osiągnięciem stabilnych wartości INR u chorych leczonych warfaryną i leczonych przeciwbólowo opioidami, niereagujących na leczenie lub wykazujących poważne problemy z tolerancją leków. Dodatkowe badania dotyczące stosunku skuteczności do kosztów i przydatności klinicznej mogą zidentyfikować inne grupy pacjentów, które mogłyby odnieść korzyści z wykonywania badań farmakogenetycznych.²⁷ Badania dotyczące stosunku skuteczności do kosztów mogą z czasem dostarczyć różnych wniosków, ponieważ koszty badań różnią się w poszczególnych laboratoriach, a ostatnio są w fazie gwałtownego obniżania się. Niezależnie od kosztów różnice dotyczące uwzględniania tych badań w pakietach ubezpieczeniowych i czas oczekiwania na wyniki (przeważnie kilka dni) mogą ograniczać powszechne wykorzystywanie badań farmakogenetycznych. Czynniki te prawdopodobnie z czasem będą się zmieniać.

W miarę jak piśmiennictwo naukowe identyfikuje sytuacje kliniczne, w których wykonywanie badań farmakogenetycznych może być pomocne w opiece nad pacjentem, lekarze innych specjalności zaczynają wykorzystywać tę nową technologię. Na przykład w chorobach zakaźnych genomu gospodarza i patogenu są istotne w determinowaniu skuteczności antybiotyków i oporności na leczenie.⁶⁰ Przykłady istotnych polimorfizmów genetycznych ze strony gospodarza obejmują geny cząsteczek rozpoznających antygen, cytokin prozapalnych, cytokin przeciwzapalnych i cząsteczek efektorowych. Mutacje tych genów mogą definiować profil genetyczny pacjenta wysokiego ryzyka, u którego należy niezwłocznie dołączyć specyficzne leczenie. Natomiast jednoczesne leczenie zakażenia i towarzyszących zaburzeń psychicznych może komplikować wynik kliniczny i stwarzać konieczność modyfikacji algorytmów terapeutycznych.

Z badań farmakogenetycznych skorzystać mogą określone grupy pacjentów. Szczególnie dzieci i młodzież w okresie dojrzewania mogą prezentować wyjątkowe cechy zależne od różnorodności genetycznej, które przełożą się na opracowanie swoistych dla tego okresu rozwojowego algorytmów badań genetycznych. Przykłady opisywanych zaburzeń okresu dzieciństwa, na które wpływa zmienność genetyczna, obejmują supresję szpiku in-

dukowaną azatiopryną, śmiertelność niemowląt zależną od kodeiny, związany ze stosowaniem warfaryny zespół antyfosfolipidowy i niekorzystne reakcje polekowe, które wydają się występować nieproporcjonalnie częściej u dzieci i nastolatków.²² Dzieci są nawet w większym stopniu niż dorośli narażone na ryzyko działań niepożądanych. Szacuje się, że 15% hospitalizacji psychiatrycznych jest konsekwencją niekorzystnych reakcji lekowych, 28% tych niekorzystnych reakcji jest poważnych.^{61,62} Ponad 75% farmaceutyków zarejestrowanych w Ameryce Północnej nigdy nie przeszło badań z udziałem dzieci i jest stosowanych bez wystarczających wytycznych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.⁶³

Badania sondażowe dotyczące satysfakcji pacjentów wykazują, że pacjenci stopniowo stają się coraz bardziej świadomi badań farmakogenetycznych i zaczynają oczekiwać, żeby zajmujący się nimi lekarze dysponowali wiedzą na temat wskazań do wykonywania tych badań.⁶⁴ Oczekują zwłaszcza tego, aby lekarze potrafili interpretować wyniki badań, prowadzili edukację na temat korzyści i ograniczeń badań farmakogenetycznych i dysponowali aktualną wiedzą na temat kosztów. W miarę pogłębiania wiedzy na temat korzyści wynikających z badań farmakogenetycznych będzie się pojawiało coraz więcej sytuacji, w których przeprowadzanie badań farmakogenetycznych na wczesnym etapie leczenia okaże się ekonomicznie uzasadnione i korzystne pod względem klinicznym. Oparte na dowodach badania farmakogenetyczne będą determinować wybór określonych leków oraz bezpiecznych i skutecznych strategii dawkowania.^{15,65,66} Dalszy rozwój klinicznych zastosowań badań farmakogenetycznych, ogólnie i w przypadku współwystępowania zaburzeń somatycznych i psychicznych, będzie zależeć od wyników dalszych badań oceniających wpływ na wynik leczenia, bezpieczeństwo pacjenta, skuteczność i koszty.

Piśmiennictwo

- Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, et al. Trends in psychotropic medication use among US adults. *Pharmacoeconomol Drug Saf.* 2007;16(5):560-570.
- Gelenter J, Cubells JF, Kidd JR. Population studies of polymorphisms of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet.* 1999;88(1):61-66.
- Merikangas KR, Risch N. Will the genomics revolution revolutionize psychiatry? *Am J Psychiatry.* 2003;160(4):625-635.
- Mrazek DA, Rush AJ, Biernacka JM, et al. SLC6A4 variation and citalopram response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(3):341-351.
- Lin E, Chen PS. Pharmacogenomics with antidepressants in the STAR*D study. *Pharmacogenomics.* 2008;9(7):935-946.
- Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science.* 1996;274(5292):1527-1531.
- Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, Lesch KP. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv.* 2004;4(2):109-123.

8. Serretti A, Mandelli L, Lorenzi C, et al. Serotonin transporter gene influences the time course of improvement of core depressive and somatic anxiety symptoms during treatment with SSRIs for recurrent mood disorders. *Psychiatry Res.* 2007;149(1-3):185-193.
9. Mrazek D. *Psychiatric Pharmacogenomics*. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
10. Kohen R, Cain KC, Mitchell PH, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphisms with poststroke depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(11):1296-1302.
11. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med.* 2003;65(4):528-533.
12. Rundell JR, Amundsen K, Rummans TL, Tennen G. Toward defining the scope of psychosomatic medicine practice: psychosomatic medicine in an outpatient tertiary care practice setting. *Psychosomatics.* 2008;49(6):487-493.
13. Guthrie E. Medically unexplained symptoms in primary care. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2008;14:432-440.
14. Rundell JR, Staab J, Shinozaki G, et al. Pharmacogenomic testing in a tertiary care outpatient psychosomatic medicine practice. *Psychosomatics.* In press.
15. Wu X, Hawse JR, Subramaniam M, Goetz MP, Ingle JN, Spelsberg TC. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2009;69(5):1722-1727.
16. Deepak V, Eby C, Linder MW, Milligan PE, et al. Prospective dosing of warfarin based on cytochrome P450 2C9 genotype. *Thromb Haemost.* 2005;93(4):700-705.
17. Preskorn SH. Pharmacogenomics, informatics, and individual drug therapy in psychiatry: past, present and future. *J Psychopharmacology.* 2006;20(4 suppl):85-94.
18. Kalow W, Staron N. On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers. *Can J Biochem Physiol.* 1957;35(12):1305-1320.
19. Stowell KM. Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Pharmacogenomics.* 2008;9(11):1657-1672.
20. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998;279(15):1200-1205.
21. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2001;41(2):192-199.
22. Ross CJ, Katzov H, Carleton B, Hayden MR. Pharmacogenomics and its implications for autoimmune disease. *J Autoimmunity.* 2007;28(2-3):122-128.
23. Fletcher AP. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs event monitoring: a comparison. *J R Soc Med.* 1991;84(6):341-344.
24. McAlpine DE, O'Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(9):1065-1068.
25. Koski A, Ojanpera I, Vuori E, Sajantila A. A fatal doxepin poisoning associated with a defective CYP2D6 genotype. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007;28(3):259-261.
26. Brauch H, Murdter TE, Eichelbaum M, Schwab M. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. *Clin Chem.* 2009;55(10):1770-1782.
27. Ellingrod VL. Incorporating pharmacogenomics into practice. *J Pharmacy Practice.* 2007;30(3):277-282.
28. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):160-166.
29. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesthesia.* 2009;103(1):14-25.
30. Wise MG, Rundell JR. Effective consultation in a changing health care environment. In: Wise MG, Rundell JR. *Clinical Manual of Psychosomatic Medicine: A Guide to Consultation-Liaison Psychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc; 2005:1-10.
31. Borges S, Desta Z, Li L, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):61-74.
32. Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;310(3):1062-1075.
33. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9312-9318.
34. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101(1):113-121.
35. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(1):30-39.
36. Shalansky S, Lynd L, Richardson K, Ingazewski A, Kerr C. Risk of warfarin-related bleeding events and supratherapeutic international normalized ratios associated with complementary and alternative medicine: a longitudinal analysis. *Pharmacotherapy.* 2007;27(9):1237-1247.
37. Hynicka LM, Cahoon WD, Bukaveckas BL. Genetic testing for warfarin therapy initiation. *Ann Pharmacother.* 2008;42(9):1298-1303.
38. Jones M, McEwan P, Morgan CL, Peters JR, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, levels of anticoagulation control and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart.* 2005;91(4):472-477.
39. Owen RW, Gong L, Sagriya H, Klein TE, Altman RB. VKORC1 pharmacogenomics summary. *Pharmacogenet Genomics.* Nov 24, 2009. [Epub ahead of print].
40. Gage BF, Lesko LJ. Pharmacogenetics of warfarin: regulatory, scientific, and clinical issues. *J Thromb Thrombolysis.* 2008;25(1):45-51.
41. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet.* 1999;353(9154):717-719.
42. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA.* 2002;287(13):1690-1698.
43. Calhoun JW, Calhoun DD. Prolonged bleeding time in a patient treated with sertraline. *Am J Psychiatry.* 1996;153(3):443.
44. Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, et al. Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med.* 2008;358(10):999-1008.
45. Wu AH. Use of genetic and nongenetic factors in warfarin dosing algorithms. *Pharmacogenomics.* 2007;8(7):851-861.
46. Wu AH, Wang P, Smith A, et al. Dosing algorithm for warfarin using CYP2C9 and VKORC1 genotyping from a multi-ethnic population: comparison with other equations. *Pharmacogenomics.* 2008;9(2):169-178.
47. McClain MR, Palomaki G, Piper M, Haddow J. A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med.* 2008;10(2):89-98.
48. Teagarden JR. Warfarin and pharmacogenomic testing: what would Pascal do? *Pharmacotherapy.* 2009;29(3):245-257.
49. Rakvlg TT, Klepstad P, Baar C, et al. The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain.* 2005;116(1-2):73-78.
50. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, Hogan K. Adverse effect of ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2003;349(1):45-50.
51. Chen ZR, Somogyi AA, Bochner F. Polymorphic O-demethylation of codeine. *Lancet.* 1988;2(8616):914-915.
52. Chen ZR, Somogyi AA, Reynolds G, Bochner F. Disposition and metabolism of codeine after single and chronic doses in one poor and seven extensive metabolisers. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(4):381-390.
53. Yue QY, Svensson JO, Alm C, Sjöqvist F, Säwe J. Codeine-O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28(6):639-645.
54. Gasche Y, Daali Y, Fathi M. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2827-2831.
55. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet.* 2006;368(9536):704.
56. Enggard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Brisen K, Ossig J, Sindrup SH. The analgesic effect of tramadol after intravenous injection in health volunteers in relation to CYP2D6. *Anesth Analg.* 2006;102(1):146-150.
57. Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Borsen K, Sindrup SH. The hypoalgesic effect of tramadol in relation to CYP2D6. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60(6):636-644.
58. Jannetto PJ, Bratanow NC. Utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring for opioid pain management. *Pharmacogenomics.* 2009;10(7):1157-1167.
59. Rollason V, Samer C, Piguat V, Dayer P, Desmeules J. Pharmacogenetics of analgesics: Toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics.* 2008;9(7):906-933.
60. Sirgo G, Rello J, Waterer G. Pharmacogenomics and severe infections: the role of the genomes of both the host and the pathogen. *Current Pharmacogenomics.* 2006;4(4):321-329.
61. González-Martin G, Caroca CM, Paris E. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients: A prospective study. *Int J Clin Psychopharmacol Ther.* 1998;36(10):530-533.
62. Martínez-Mir I, García-Lopez V, Palop V, et al. A prospective study of adverse drug reactions in hospitalized children. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:681-688.
63. Leeder JS. Developmental and pediatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2003;4(3):331-341.
64. Fargher EA, Eddy C, Newman W, et al. Patients' and healthcare professionals' views on pharmacogenetic testing and its future delivery in the NHS. *Pharmacogenomics.* 2007;8(11):1511-1519.
65. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1095-1106.
66. Parrish RH, Pazdur DE, O'Donnell PJ. Effect of carbamazepine initiation and discontinuation on antithrombotic control in a patient receiving warfarin: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2006;26(11):1650-1653.