

Badanie wrażliwości na leki

SUPLEMENT

Leki – substancje stosowane w terapii chorób – mają za zadanie doprowadzenie zmienionego chorobowo stanu pacjenta do stanu fizjologicznego. Jako substancje biologicznie aktywne nie są one obojętne dla organizmu ludzkiego, a oprócz korzystnego działania **wykazują także szereg działań niepożądanych, których ryzyko wzrasta w przypadku ich niewłaściwego stosowania.** Na losy leku w organizmie ma wpływ szereg czynników, np. wiek pacjenta, masa ciała, funkcja nerek, jelit i wątroby, płeć, dieta, jednoczesne stosowanie innych leków i suplementów czy choroby współistniejące. Z tego powodu przy ustalaniu właściwego sposobu leczenia i dawek leków dla pacjenta zalecana jest jak najbardziej szczegółowa diagnostyka, umożliwiająca precyzyjny dobór metody leczenia farmakologicznego, co zwiększa skuteczność terapeutyczną i minimalizuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. **W ciągu ostatnich dwóch dekad nastąpił bardzo dynamiczny rozwój badań genetycznych, także dotyczących zależności pomiędzy zmiennością genetyczną a reakcją organizmu na leczenie. Dziedzinę badań zajmującą się tym obszarem medycyny nazwano farmakogenetyką.** Dla większości z nas jest oczywiste, że pewne cechy mogą być uwarunkowane genetycznie, tj. dziedziczone po rodzicach lub będące wynikiem wystąpienia mutacji w określonych genach. Zdajemy sobie sprawę, że wiele cech (np. kolor oczu czy włosów, predyspozycje do niskiego lub wysokiego wzrostu, a niestety także do wystąpienia niektórych chorób) jest genetycznie uwarunkowanych. Nie każdy jednak wie, że podłoże genetyczne mogą mieć też indywidualne predyspozycje do reakcji na pewne leki. **Niektórzy z nas mogą w sposób niestandardowy reagować na podane leki: mogą okazać się nieskuteczne albo ich stosowanie może wiązać się z wysokim ryzykiem występowania działań niepożądanych, toksyczności czy też reakcji alergicznych. W przypadku niektórych leków wykonanie badania genetycznego jest zalecanym uzupełnieniem diagnostyki i umożliwia zwiększenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia. W pewnych przypadkach przeprowadzenie badania genetycznego powinno obowiązkowo poprzedzać rozpoczęcie terapii, ponieważ niektóre leki są skuteczne jedynie u pacjentów z określonymi zmianami genetycznymi. Na podstawie badań naukowych i klinicznych międzynarodowe zespoły eksperckie opracowały szereg zaleceń dotyczących modyfikacji leczenia w oparciu o genotyp pacjenta, a część z tych zaleceń została także przeniesiona do ulotek dołączonych do leków – na podstawie decyzji agencji zajmujących się nadzorem nad bezpieczeństwem produktów leczniczych (np. Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków w Stanach Zjednoczonych czy Europejskiej Agencji Leków w Unii Europejskiej).** Wynik badania genetycznego może być zatem **potwierdzeniem w optymalizacji i indywidualizacji leczenia.** Należy jednak pamiętać, że każdorazowa decyzja o modyfikacji leczenia powinna zostać podjęta przez lekarza, a samodzielna zmiana dawkowania leku lub zaprzestanie jego stosowania są niedopuszczalne i mogą być niebezpieczne dla zdrowia pacjenta.

SPIS TREŚCI (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
ABAKAWIR (nazwy handlowe: Ziagen, preparaty złożone: Kivexa, Trizivir)	lek stosowany w HIV/AIDS	<i>HLA-B</i>	badanie genetyczne obligatoryjne przed rozpoczęciem leczenia, osoby z allelem <i>HLA-B*5701</i> nie powinny przyjmować leku
ACENOKUMAROL (nazwy handlowe: Sintrom, Acenocumarol WZF)	lek przeciwzakrzepowy	<i>CYP2C9</i> , <i>VKORC1</i> , <i>CYP4F2</i>	badanie genetyczne opcjonalne, według niektórych badań może pomóc w ustaleniu indywidualnej dawki leku
ALLOPURYNOL (nazwy handlowe: Allupon, Argadopin, Milurit)	lek stosowany w hiperurykemii, dnie moczanowej i kamicy nerkowej	<i>HLA-B</i>	badanie genetyczne zalecane przed rozpoczęciem leczenia, osoby z allelem <i>HLA-B*5801</i> nie powinny przyjmować leku
AMIKACYNA (nazwy handlowe: Amikacin, Biodacyna), GENTAMYCYNA (nazwa handlowa: Gentamycin), TOBRAMYCYNA (nazwa handlowa: Tobramycin), STREPTOMYCYNA (nazwa handlowa: Streptomycinum TZF)	antybiotyki aminoglikozydowe	<i>MT-RNR1</i>	badanie genetyczne umożliwia identyfikację pacjentów szczególnie narażonych na uszkodzenie słuchu w przebiegu terapii
AMITRYPTYLINA (nazwa handlowa: Amitryptylinum VP), KLOMIPRAMINA (nazwa handlowa: Anafranil), DOKSEPINA (nazwa handlowa: Doxepin Teva), IMIPRAMINA , TRYMIPRAMINA , NORTRYPTYLINA , DEZYPRAMINA	trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP2C19</i>	badanie genetyczne może stanowić dodatkowy element diagnostyki, pomocny przy decyzji o modyfikacji leczenia

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
ARYPIPAZOL (nazwy handlowe: Abilify, Apra, Aribit, Aricogan, Aripilek, Aripirazole, Aripsan, Aryzalera, Asduter, Explemed, Lemilvo, Preheftari), HALOPERYDOL (nazwy handlowe: Haloperidol, Decaldol), KLOZAPINA (nazwy handlowe: Clopizam, Klozapol, Leponex), OLANZAPINA (nazwy handlowe: Anzarin, Egoanza, Olanzapine, Olanzaran, Olanzin, Olazax, Olpinat, Olzapin, Ranofren, Synza, Zalasta, Zolafren, Zolaxa, Zopridoxin, Zypadhera, Zyprexa), RYSPEYDON (nazwy handlowe: Orizon, Ranperidon, Rispolept, Rispolit, Speridan, Torendo), ZUKLOPENTYKSOL (nazwa handlowa: Clopixon)	leki przeciwpyschotyczne, neuroleptyki	CYP2D6	badanie genetyczne może pomóc wyjaśnić nietypową reakcję pacjenta na leczenie i stanowić element dodatkowej diagnostyki przy personalizacji terapii
CELEKOKSYB (nazwy handlowe: Aclexa, Celebrex)	niesteroidowy lek przeciwzapalny	CYP2C9	badanie genetyczne pozwala na modyfikację wyjściowej dawki leku u osób z niedoborem aktywności enzymu

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
CITALOPRAM (nazwy handlowe: Aurex, Cipramil, Citabax, Cital, Citalopram Vitabalans, Citaxin, Citronil, Oropam, Pram), ESCITALOPRAM (nazwy handlowe: Aciprex, Betesda, Depralin, Deprilept, Elicea, Escipram, Escitalopram, Escitil, Lenuxin, Lexapro, Mozarin, Nexpram, Oroes, Pralex, Pramatis, Servenon, Symescital), SERTRALINA (nazwy handlowe: Aposerta, Asentra, Asertin, Miravil, Sastium, Sertagen, Sertraline, Sertranorm, Setaloft, Stimuloton, Zoloft, Zotral)	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – leki przeciwdepresyjne	CYP2C19	badanie genetyczne może stanowić dodatkowy element przy decyzji o modyfikacji leczenia
DARIFENACYNA (nazwa handlowa: Emselex), FEZOTERODYNA (nazwa handlowa: Toviaz), TOLTERODYNA (nazwy handlowe: Defur, Ranolteril, Titlodine, Tolzurin, Urimper, Uroflow)	leki stosowane w nietrzymaniu moczu	CYP2D6	na podstawie badania genetycznego można zidentyfikować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych
DIAZEPAM (nazwy handlowe: Neorelium, Relanium), KLOBAZAM (nazwa handlowa: Frisium)	leki uspokajające, o działaniu przeciwdrgawkowym, nasennym i miorelaksacyjnym	CYP2C19	badanie genetyczne opcjonalne, może mieć pomocnicze zastosowanie przy wyborze sposobu leczenia

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
KODEINA (składnik preparatów o nazwach handlowych: Antidol, Ascodan, Dafalgan, Efferalgan Codeine, Neoazarina, Nurofen Plus, Solpadeine, Talvosilen, Thiocodin, Ultracod), OKSYKODON (nazwy handlowe: Accordeon, Oxycodone, OxyContin, Oxydolor, OxyNorm, Paramax Cod, Reltebon), HYDROKODON, TRAMADOL (nazwy handlowe: Adamon, Noax, Oratram, Poltram, Tramal, a także preparaty złożone: Apopatram, Doreta, Padolten, Palgotam, Parcotram, Poltram Combo, Skudexa, Symtram, Tramapar, Zaldiar)	opiodowe leki przeciwbólowe	CYP2D6	badanie genetyczne umożliwia identyfikację osób, u których leczenie może być nieskuteczne oraz narażonych na toksyczność leków
FENYTOINA (nazwy handlowe: Phenytoinum WZT, Epanutin parenteral)	lek przeciwdrgawkowy, przeciwpadaczkowy	CYP2C9, HLA-B	badanie genetyczne umożliwia redukcję dawki u pacjentów wolno metabolizujących lek, a badanie pod kątem HLA-B identyfikację osób szczególnie narażonych na alergiczne reakcje skórne
FLUOKSETYNA (nazwy handlowe: Andepin, Bioxetin, Fluoxetin, Fluxemed, Seronil), FLUWOKSAMINA (nazwa handlowa: Fevarin), PAROKSETYNA (nazwy handlowe: Arketis, ParoGen, Paroxetine, Paroxinor, Paxtin, Rexetin, Serotax, Xetanor)	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny – leki przeciwdepresyjne	CYP2D6	badanie genetyczne może stanowić uzupełniający element diagnostyki przy decyzji o modyfikacji leczenia

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
IZONIAZYD (składnik preparatów o nazwach handlowych: Rifamazid, Nidrazid)	lek przeciwgruźliczy	NAT2	możliwa jest indywidualizacja leczenia na podstawie wyniku badania genetycznego, co zwiększa bezpieczeństwo terapii
KARBAMAZEPINA (nazwy handlowe: Amizepin, Finlepsin, Neurotop, Tegretol)	lek przeciwdrgawkowy, przeciwpadaczkowy	HLA-B	badanie umożliwia identyfikację osób szczególnie narażonych na alergiczne reakcje skórne
KLOPIDOGREL (nazwy handlowe: Agregex, Areplex, Carder, Clopidix, Clopidogrel, Grepid, Pegorel, Plavix, Plavocorin, Trombex, Vixam, Zyllt)	lek przeciwagregacyjny, przeciwpłytkowy	CYP2C19	badanie zalecane, umożliwia identyfikację osób o zwiększonym ryzyku nieskuteczności leczenia
KWAS ACETYLOSALICYLOWY, PARACETAMOL, SULFONAMIDY, RASBURYKAZA, KWAS NALIDYKSOWY, POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA	leki przeciwzapalne, przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwbakteryjne, przeciwcukrzycowe	G6PD	badanie genetyczne opcjonalne, pozwala zidentyfikować osoby z defektem enzymatycznym, zagrożone wystąpieniem hemolizy po zastosowaniu niektórych leków
KWAS WALPROINOWY, WALPROINIAN SODU (nazwy handlowe: Absenor, Convival, Convulex, Depakine)	lek przeciwpadaczkowy	POLG, NAGS, CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG1	lek przeciwwskazany u pacjentów z zespołem Alpersa-Huttenlochera (PLG) oraz zaburzeniami cyklu mocznikowego, zdiagnozowanymi na podstawie badania
LEZYNURAD (nazwa handlowa: Zurampic)	leki stosowane w dnie moczowej	CYP2C9	badanie genetyczne opcjonalne, umożliwia identyfikację pacjentów szczególnie narażonych na wystąpienie nerkowych działań niepożądanych
MERKAPTOPYRYNA (nazwa handlowa: Mercaptopurinum VIS), AZATIOPRYNA (nazwy handlowe: Imuran, Azathioprine VIS), TIOGUANINA (nazwa handlowa: Lanvis)	leki przeciwnowotworowe i immunosupresyjne	TPMT	badanie genetyczne silnie zalecane, pozwala na modyfikację leczenia i zmniejszenie ryzyka toksyczności szpikowej

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
KARWEDILOL (nazwy handlowe: Betaloc, Metocard, Metoprolol, Selmet), METOPROLOL (nazwy handlowe: Atram, Avedol, Carvedilol, Carvedilolum, Carvetrend, Dilatrend, Hypoten, Symtrend, Vivacor), TYMOLOL (nazwy handlowe: Cusimolol, Oftensin, Timo-Comod, Timoptic)	Leki beta-adrenolityczne (tzw. beta-blokery)	CYP2D6	badanie genetyczne opcjonalne, może być pomocne w wyborze alternatywnego leku u pacjentów z nietypową aktywnością enzymu
OKSKARBAZEPINA (nazwy handlowe: Karbagen, Karbostat, Oxcarbazepin, Oxepilax, Tolep, Trileptal)	lek przeciw-drgawkowy, przeciwpadaczkowy	HLA-B	badanie umożliwia identyfikację osób szczególnie narażonych na alergiczne reakcje skórne
OMEPRAZOL (nazwy handlowe: Agastin, Bioprazol, Gasec, Goprazol, Helicid, Heligen, Losec, Loseprazol, Nozer, Ortanol, Piastprazol, Polprazol, Prazol, Prenome, Progestim, Ultop, Ventazol), PANTOPRAZOL (nazwy handlowe: Anesteloc, Contix, Contracid, Controloc, Gastrostad, Gerdin, IPP, Noacid, Nolpaza, Pamył, Panprazox, Panrazol, Pantogen, Pantopraz, Panzol, Ranloc, Xotepic), ESOMEPRAZOL (nazwy handlowe: Emanera, Escid Control, Esomeprazole, Helides, Mesopral, Nexium, Stomezul, Texibax), LANSOPRAZOL (nazwy handlowe: Lansoprazole, Lanzul S, Renazol, Zalanzo)	inhibitory pompy protonowej, leki zwiększające pH treści żołądkowej	CYP2C19	badanie opcjonalne, umożliwia identyfikację pacjentów o zwiększonym ryzyku nieskuteczności leczenia choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy

SPIS TREŚCI cd. (kliknij na nazwę leku lub genu, żeby przejść do odpowiedniej sekcji)

Lek	Działanie	Geny badane w teście NOVA	Uwagi
PIMOZYD (nazwa handlowa: Orap)	lek przeciwpsychotyczny	CYP2D6	zalecane dostosowanie dawkowania do genotypu pacjenta
PROPAFENON (nazwy handlowe: Polfenon, Rytmonorm), FLEKAINID	leki antyarytmiczne	CYP2D6	badanie genetyczne umożliwia identyfikację pacjentów o podwyższonym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych leków
PROPYLOTIOURACYL (nazwy handlowe: Propycil, Thyrosan), TIAMAZOL (nazwy handlowe: Metizol, Thyrozol)	leki przeciwtarczycowe	HLA-B	badanie genetyczne opcjonalne, możliwe zwiększone ryzyko agranulocytozy u nosicieli określonych wariantów genu
TAMOKSYFEN (nazwy handlowe: Tamoxifen, Nolvadex-D)	lek stosowany w terapii hormonalnej raka piersi	CYP2D6	badanie genetyczne zalecane, umożliwia identyfikację pacjentek, u których lek wykazuje mniejszą skuteczność i wymagana jest modyfikacja leczenia
WARFARYNA (nazwa handlowa: Warfin)	lek przeciwzakrzepowy	CYP2C9, VKORC1, CYP4F2	badanie genetyczne zalecane, pomocne w ustaleniu indywidualnej dawki leku, co zwiększa skuteczność i bezpieczeństwo leczenia
WORYKONAZOL (nazwy handlowe: Vfend, Voriconazol, Voriconazole, Voricostad)	lek przeciwgrzybiczy	CYP2C19	badanie genetyczne może być pomocne w podjęciu decyzji o zastosowaniu innego leku u pacjentów ze zmienioną aktywnością enzymu

CYP2C9

Gen CYP2C9 – koduje jeden z najważniejszych enzymów uczestniczących w wątrobowym metabolizmie leków. Szacuje się, że losy nawet 15-20% stosowanych leków zależą w części od aktywności tego enzymu. W wyniku wieloletnich badań stwierdzono, że poszczególni pacjenci różnią się istotnie aktywnością CYP2C9, a różnice te są w dużej mierze uwarunkowane genetycznie. Ma to szczególne znaczenie w przypadku przyjmowania leków będących substratami CYP2C9, które charakteryzują się tzw. wąskim współczynnikiem terapeutycznym, tzn. wymagają precyzyjnego dostosowania dawki. W przypadku takich leków zbyt wysokie stężenia wiążą się występowaniem niebezpiecznych działań niepożądanych, a zbyt niskie – z nieskutecznością stosowanego leczenia. W niektórych przypadkach wykonanie badania genetycznego, jako dodatkowego elementu diagnostyki, może być pomocne w indywidualizacji terapii, obniżając ryzyko działań niepożądanych. Do najbardziej rozpowszechnionych w naszej populacji wariantów genetycznych wpływających na funkcję CYP2C9 należą allele *2 i *3, kodujące białko o obniżonej aktywności. Poniżej przedstawiono krótką informację na temat leków, w przypadku stosowania których istotne znaczenie dla przebiegu terapii może mieć genotyp CYP2C9 pacjenta.

Warfaryna (nazwa handlowa: Warfin) – jest lekiem przeciwzakrzepowym, stosowanym m.in. w profilaktyce i leczeniu zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar, zator w krążeniu obwodowym) po zawale serca oraz w przypadku migotania przedsionków, patologii zastawek serca i po protezowaniu zastawek serca. Ponieważ warfaryna jest substratem enzymu CYP2C9 (szczególnie izomer S), stężenie aktywnego leku i jego działanie jest zależne od aktywności CYP2C9. Pacjenci z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2C9 są bardziej narażeni na toksyczne działanie leku (krwawienia) i zwykle wymagają niższych jego dawek, a dla zwiększenia bezpieczeństwa leczenia zaleca się częstsze wykonywanie badania INR. Według Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) badanie genetyczne może być pomocne przy ustalaniu początkowej dawki leku. Badanie powinno być wykonywane łącznie z oznaczeniem genotypu VKORC1 (a opcjonalnie także CYP4F2) pacjenta, który również wpływa na przebieg leczenia warfaryną. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są zalecenia dotyczące dawkowania w oparciu o wynik badania genetycznego, opracowane przez międzynarodowy zespół ekspertów: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Niektóre badania naukowe wskazują, że genotyp CYP2C9 może wpływać także na przebieg leczenia innymi lekami przeciwzakrzepowymi: **acenokumarolem** (Sintrom, Acenocumarol WZF) i **fenprokumonem** (niezarejestrowany w Polsce), jednak zależność ta jest nieco słabiej udokumentowana. Dostępne zalecenia obejmują w tym wypadku częstsze monitorowanie INR (znormalizowany współczynnik czasu protrombinowego) u pacjentów z niedoborem aktywności enzymu, szczególnie podczas jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Celekoksyb (nazwy handlowe: Aclexa, Celebrex) – należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) stosowanych w leczeniu stanów zapalnych i bólu, m.in. w przebiegu

reumatoidalnego zapalenia stawów czy choroby zwyrodnieniowej stawów, a także w rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (wskazanie niezarejestrowane w Polsce). Ponieważ celekoksyb jest metabolizowany przede wszystkim za pośrednictwem CYP2C9, u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem enzymu (tzw. wolnych metabolizerów CYP2C9), przy zastosowaniu tych samych dawek, lek osiąga kilkukrotnie większe stężenia w organizmie. Ze względu na bezpieczeństwo leczenia w przypadku tej grupy pacjentów zaleca się stosowanie leku z ostrożnością i rozważenie rozpoczęcia leczenia od połowy (50%) rekomendowanej dawki. Podobne zalecenia dotyczą także innych leków z grupy NLPZ: **piroksykamu** (Flamexin, Piroxicam) i flurbiprofenu (ten ostatni lek w Polsce stosowany jest jedynie w małych dawkach do miejscowego leczenia stanów zapalnych jamy ustnej i gardła).

Fenytoina (nazwy handlowe: Phenytoinum WZT, Epanutin parenteral) – jest stosowana przede wszystkim jako lek przeciwpadaczkowy. U pacjentów z niedoborem aktywności CYP2C9 ryzyko wystąpienia toksycznych działań niepożądanych leku jest istotnie zwiększone. Ponieważ niektóre objawy neurotoksyczne fenytoiny mogą być bardzo poważne (senność, nerwowość, oczopląs, ataksja, zaburzenia mowy, zaburzenia koordynacji ruchów, dyskinezy, zawroty i bóle głowy, polineuropatia obwodowa), międzynarodowe zespoły eksperckie opracowały rekomendację, w których zalecają redukcję podtrzymującej dawki leku zarówno u heterozygot (osób z pośrednią aktywnością CYP2C9), jak i homozygot (osób z dwoma wariantami kodującymi enzym o zmniejszonej aktywności). Na ryzyko wystąpienia nietolerancji fenytoiny (skórne reakcje alergiczne) może też wpływać występowanie obecność genu HLA-B, szczególnie u osób pochodzenia azjatyckiego.

Lezyneurad (nazwa handlowa: Zurampic) – jest nowym lekiem stosowanym w uzupełniającym leczeniu hiperurykემii u pacjentów z dną moczanową, substratem CYP2C9. U pacjentów z wolnym metabolizmem CYP2C9 leczenie należy prowadzić z zachowaniem ostrożności ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z czynnością nerek (zaburzenia czynności, niewydolność nerek).

Wyniki niektórych badań naukowych wskazują także na możliwy związek genotypu CYP2C9 z przebiegiem leczenia innymi lekami, m.in. pochodnymi sulfonilomocznika (leczenie cukrzycy), lekami z grupy sartanów (nadciśnienie tętnicze) czy niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (olanzapina) i przeciwdepresyjnymi (doksepina), jednak zależność ta nie została dotychczas jednoznacznie potwierdzona.

Źródła:

- Daly K. et al., Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations, "Journal of Personalized Medicine" 2018, 8, 1-31.
- Whirl-Carrillo E.M. et al., Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2012, 92, 414-417.
- Johnson J.A. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 397-404.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 VKOR1C

Gen VKORC1 – koduje enzym związany z metabolizmem witaminy K (podjednostkę 1 reduktazy epoksydu witaminy K). Jedną z najważniejszych funkcji witaminy K w organizmie jest jej udział w reakcjach syntezy czynników krzepnięcia krwi. W procesie tym witamina K ulega utlenieniu i musi być „zregenerowana” z udziałem enzymu VKORC1. W niektórych sytuacjach klinicznych korzystne jest obniżenie krzepliwości krwi w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zakrzepów, mogących być m.in. przyczyną zawału serca czy udaru. Jednym z leków stosowanych w tym celu jest **warfaryna** (nazwa handlowa: Warfin). Mechanizm działania tego leku polega na zahamowaniu aktywności enzymu VKORC1, w wyniku czego „regeneracja” witaminy K zostaje spowolniona, co z kolei zmniejsza syntezę aktywnych (γ -karboksylowanych) czynników krzepnięcia krwi. Skuteczność leczenia przeciwkrzepliwego oceniana jest standardowo na podstawie wartości INR. Dawka warfaryny musi być jednak bardzo precyzyjnie dobrana (indywidualnie u każdego pacjenta), ponieważ zbyt duże stężenie leku we krwi może prowadzić do krwawień (w tym wewnątrznaczyniowych), a zbyt niskie stężenie związane jest z nieskutecznością stosowanego leczenia. Jednym z czynników znacząco wpływających na wielkość skutecznej i bezpiecznej dawki warfaryny jest genotyp VKORC1 pacjenta: na podstawie badania genetycznego można określić aktywność enzymu (związaną z różnicami w ekspresji genu). Wyniki badań jednoznacznie wskazują, że osoby o genetycznie uwarunkowanej wysokiej aktywności enzymu wymagają wyższych średnich dawek warfaryny, a osoby o niskiej aktywności – dawek niższych. Przeprowadzenie badania genetycznego, szczególnie u osób rozpoczynających leczenie antykoagulacyjne warfaryną, może być pomocne w ustaleniu dawki leku, co zwiększa bezpieczeństwo i skuteczność terapii. Według zaleceń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków badanie takie powinno być wykonane i interpretowane łącznie z określeniem genotypu **CYP2C9** pacjenta. Międzynarodowy zespół ekspertów Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium wskazuje także na opcjonalne wykonanie dodatkowego badania pod kątem polimorfizmu (zmienności) genu **CYP4F2**. Niektóre badania pokazują, że genotyp VKORC1 może mieć także wpływ na przebieg leczenia **acenokumarolem** (nazwy handlowe: Sintrom, Acenocumarol WZF).

Źródła:

- Johnson J.A. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 397-404.
- Stepień E. et al., Optymalizacja leczenia antagonistami witaminy K – rola polimorfizmów genowych, „Kardiologia Polska” 2010, 68, supl. V: 428-435.
- Pirmohamed M. et al., A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin, "The New England Journal of Medicine" 2013, 369, 2294-303.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 CYP4F2

Enzym kodowany przez gen **CYP4F2** znany jest przede wszystkim ze swojej roli w dezaktywacji leukotrienu B4, substancji związanej z modulacją stanu zapalnego. W badaniach wykazano, że uczestniczy on także w wątrobowym utlenianiu witaminy K. Rola tego enzymu polega na eliminacji nadmiaru witaminy K, co prowadzi do zmniejszenia syntezy aktywnych czynników krzepnięcia, a w konsekwencji reguluje krzepliwość krwi. Gen *CYP4F2* wykazuje funkcjonalny polimorfizm genetyczny: w zależności od genotypu różna jest aktywność enzymu, co wiąże się ze zmienną wydajnością procesu utleniania witaminy K. Zmienność genetyczna *CYP4F2* może mieć znaczenie w przypadku leczenia lekiem przeciwzakrzepowym: **warfaryną**. Pacjenci o genetycznie uwarunkowanej niskiej aktywności enzymu wymagają średnio nieco większej dawki leku w porównaniu do pacjentów z genotypem predysponującym do wysokiej jego aktywności. Dołączenie testu pod kątem genetycznie uwarunkowanej aktywności *CYP4F2* do podstawowych badań farmakogenetycznych zalecanych pacjentom rozpoczynającym leczenie warfaryną (tj. **CYP2C9 i VKORC1**) umożliwia bardziej precyzyjne ustalenie dawki leku. Niektóre badania wskazują, że genotyp *CYP4F2* może mieć także wpływ na przebieg leczenia innym lekiem przeciwzakrzepowym o podobnym mechanizmie działania: acenokumarolem (nazwy handlowe: Sintrom, Acenocumarol WZF).

Źródła:

- Caldwell M.D. et al., CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose, "Blood" 2008, 111, 4106-12.
- Borgiani P. et al., CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population "Pharmacogenomics" 2009, 10, 261-6.
- Johnson J.A. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 397-404.
- www.pharmgkb.org

TPMT

Enzym kodowany przez **gen TPMT** (metylotransferaza tiopurynowa) jest niezwykle istotny ze względu na funkcję, jaką pełni w metabolizmie leków o budowie tiopuryn: **azatiopryny** (nazwy handlowe: Imuran, Azathioprine VIS), **merkaptopuryny** (nazwa handlowa: Mercaptopurinum VIS) i **tioguaniny** (nazwa handlowa: Lanvis). Pierwszy z tych leków stosowany jest przede wszystkim jako lek immunosupresyjny (m.in. w ciężkim reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczeniu rumieniowatym układowym, przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniu wątroby, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego oraz chorobie Leśniowskiego i Crohna), natomiast pozostałe dwa to leki onkologiczne, stosowane głównie w leczeniu nowotworów (m.in. ostrej białaczki limfoblastycznej i innych białaczek). Zmienność genetyczna (tzw. polimorfizm) TPMT jest jednym z najlepiej poznanych i udokumentowanych przykładów zastosowania badań genetycznych do indywidualizacji leczenia. Około 1:300-1:500 osób w naszej populacji charakteryzuje się genetycznie uwarunkowanym niedoborem enzymu. Nie jest to więc cecha częsta, ale jej konsekwencje mogą być niezwykle poważne: u takich osób podczas terapii standardowymi dawkami leku (azatiopryny, merkaptopuryny czy tioguaniny) dochodzi do akumulacji w organizmie toksycznych metabolitów (np. nukleotyd tioguaninowych). Prowadzi to do leukopenii (spadek liczby białych krwinek), anemii, trombocytopenii (spadek liczby płytek) i uszkodzenia szpiku kostnego. W literaturze opisano wiele przypadków takiej toksyczności związanej z genotypem TPMT, w tym także przypadki śmierci pacjentów, najczęściej w wyniku ciężkich infekcji będących następstwem leukopenii. Wykonanie badania genetycznego pod kątem aktywności TPMT pozwala na modyfikację leczenia (np. obniżenie dawki lub zmiana leku) i minimalizację ryzyka działań niepożądanych leków tiopurynowych. Wykonanie badania jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia, ale można je także wykonać w przebiegu terapii, szczególnie jeśli zaobserwowano objawy toksyczności leku. Oprócz wykrycia osób z niedoborem (brakiem) aktywności TPMT badanie pozwala także na identyfikację osób heterozygotycznych, o pośredniej aktywności enzymu (ok. 5-7% populacji). Według zaleceń międzynarodowej grupy eksperckiej (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) takie osoby są także narażone na zwiększone ryzyko występowania toksycznych działań szpikowych i powinny mieć zmodyfikowaną dawkę leków tiopurynowych.

Źródła:

- Relling M.V. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Thiopurine Methyltransferase Genotype and Thiopurine Dosing: 2013 Update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2013, 93, 324–5.
- Abaji R., Krajcinovic M., Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia, inflammatory bowel disease and autoimmune disorders: influence on treatment response, "Pharmacogenomics and Personalized Medicine" 2017, 10, 143-56.
- Kurzawski M. et al., TPMT but not ITPA gene polymorphism influences the risk of azathioprine intolerance in renal transplant recipients, "European Journal of Clinical Pharmacology", 2009, 65, 533-40.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 CYP2D6

Gen CYP2D6 – koduje jeden z najważniejszych enzymów biorących udział w biotransformacji (metabolizmie, przemianie) leków. Szacuje się, że nawet 25% wszystkich stosowanych leków jest metabolizowanych w wątrobie w reakcjach katalizowanych przez ten enzym. Międzyosobnicze różnice w aktywności CYP2D6 mogą więc skutkować odmienną reakcją na niektóre leki i wiązać się z obniżoną skutecznością leczenia lub mieć wpływ na jego bezpieczeństwo. Gen CYP2D6 wykazuje się bardzo dużą zmiennością, co przekłada się na międzyosobnicze różnice w aktywności enzymu. Większość osób wykazuje prawidłową (przeciętną) aktywność enzymu, są oni często określani w literaturze jako szybcy metabolizerzy (ang. *extensive metabolizer*, EM). Są jednak osoby, które z powodów genetycznych nie wytwarzają w ogóle aktywnego enzymu CYP2D6, co przekłada się na wolny metabolizm niektórych leków (ang. *poor metabolizers*, PM). W badaniach dotyczących niektórych leków wyróżnia się jeszcze grupę o pośredniej aktywności enzymu (ang. *intermediate metabolizers*, IM). W populacji polskiej głównymi przyczynami genetycznie uwarunkowanego braku aktywności enzymu CYP2D6 są warianty kodujące nieaktywne białko (oznaczane jako *3 i *4) oraz przypadki delecji (usunięcia) całego genu (*5). Oprócz tego możliwe jest występowanie innych, rzadkich, alleli genu. W konsekwencji zmienności genetycznej nawet 10% populacji nie wykazuje aktywności CYP2D6, co może skutkować zmienionym metabolizmem wielu leków. Szczególnie ważne jest to w przypadku leków, dla których reakcje katalizowane przez CYP2D6 są głównym szlakiem przemian. Jeśli lek jest substancją aktywną, to u osób z niedoborem aktywności enzymu może kumulować się w organizmie, osiągając wyższe stężenia niż zalecane. Może mieć to konsekwencje podobne do konsekwencji przyjmowania zbyt wysokich dawek leków: zwiększa ryzyko zatrucia oraz ryzyko wystąpienia wielu działań niepożądanych. Inna sytuacja ma miejsce w przypadku leków, które podawane są pacjentowi w postaci nieaktywnej (tzw. proleki), a do aktywacji wymagają reakcji katalizowanej przez enzym CYP2D6. Tak jest m.in. z niektórymi lekami przeciwbólowymi: u osób z niedoborem aktywności enzymu reakcja aktywacji nie zachodzi wydajnie, a konsekwencją jest brak skuteczności leczenia. W przypadku CYP2D6 obserwuje się jeszcze jeden typ zmienności. Większość genów występuje w organizmie w dwóch kopiach (po jednej od ojca i od matki). W przypadku CYP2D6 u ok. 1-2% osób stwierdza się występowanie więcej niż 2 kopii genu, a w konsekwencji szczególnie wysoką aktywność enzymu. Takie osoby określa się mianem „ultraszybkich metabolizerów” (ang. *ultrarapid metabolizers*, UM). W przypadku niektórych leków wykazano, że u tych pacjentów stosowane dawki powinny być zmodyfikowane. Ponieważ liczba leków będących substratami CYP2D6 jest duża, badanie pod kątem zmienności genu CYP2D6 ma wiele implikacji, jeśli chodzi o leczenie farmakologiczne. Test genetyczny można więc wykonać zarówno w sytuacji przyjmowania przez pacjenta określonego leku należącego do substratów enzymu, jak i profilaktycznie (na wypadek leczenia w przyszłości), ponieważ raz wykonane badanie zachowuje ważność przez całe życie pacjenta.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) – oprócz podstawowego wskazania stosowane są także w leczeniu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób psychosomatycznych, zespołów natręctw, fobii i innych zaburzeń lękowych. Do leków tych zaliczamy m.in. **amitryptylinę** (nazwa handlowa: Amitryptylinum VP), **klomipraminę** (nazwa handlowa: Anafranil), **doksepinę** (nazwa handlowa: Doxepin Teva), dezypraminę, nortryptylinę, imipraminę i trymipraminę. Mechanizm działania leków z tej grupy jest bardzo złożony, obejmuje wpływ na aktywność transporterów serotoniny i noradrenaliny w neuronach. Leki te działają też na szereg receptorów w mózgu, a także wpływają na funkcję autonomicznego układu nerwowego. Z uwagi na skomplikowany mechanizm działania skuteczność poszczególnych leków z grupy TLPD jest zróżnicowana, a wielu pacjentów doświadcza szeregu działań niepożądanych, do których należą m.in. wahania ciśnienia i rytmu serca, zawroty głowy, suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia widzenia, senność, zaburzenia koncentracji. O szybkości eliminacji trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych z organizmu decyduje głównie aktywność enzymu CYP2D6. Na podstawie wyników badań naukowych międzynarodowa grupa ekspercka (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) opracowała zalecenia dotyczące możliwych modyfikacji leczenia TLPD zgodnie z rezultatem badania polimorfizmu (zmienności) genu CYP2D6 pacjenta. Według zaleceń: osoby z ultraszybkim metabolizmem substratów CYP2D6 (UM) powinny unikać stosowania leków z tej grupy ze względu na zwiększone ryzyko nieskuteczności leczenia (zarówno przeciwdepresyjnego, jak i przeciwbólowego). Z kolei u pacjentów z tzw. wolnym metabolizmem (PM) powinno się zachować zwiększoną ostrożność podczas stosowania trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (monitorować stężenie leków we krwi, rozważyć redukcję dawki o 50%, ewentualnie rozważyć zastosowanie innego leczenia farmakologicznego). Wynika to z danych potwierdzających, że osoby z niedoborem aktywności CYP2D6 są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych leków z grupy TLPD ze względu na ich wolniejszą eliminację i podwyższone stężenie w organizmie. W Stanach Zjednoczonych Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zdecydowała o umieszczeniu informacji o wpływie genotypu CYP2D6 na metabolizm TLPD w dołączanej do leku ulotce dla pacjenta. U pacjentów przyjmujących leki z grupy TLPD badaniem uzupełniającym diagnostykę genetycznych predyspozycji do reakcji na poszczególne substancje może być test genetyczny na obecność wariantów genu CYP2C19. Ten drugi gen koduje enzym, który także jest zaangażowany w wątrobowe przemiany niektórych TLPD, a jego aktywność może wpływać na działanie tych leków.

Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. SSRI) – to leki przeciwdepresyjne, stosowane także w różnego rodzaju zaburzeniach lękowych, nerwicach natręctw, fobiach, a także w zespole stresu pourazowego. Działanie tej grupy leków wynika przede wszystkim z hamowania aktywności transporterów dla serotoniny w neuronach, co prowadzi do zwiększenia synaptycznego stężenia tego neuroprzekaźnika. Niektóre z leków z grupy SSRI są w organizmie metabolizowane głównie przy udziale enzymu CYP2D6. Do leków z tej grupy należą: **paroksetyna** (nazwy handlowe: Arketis, ParoGen, Paroxetine, Paroxinor, Paxtin, Rexetin, Serotax, Xetanor), **fluwoksamina** (nazwa

handlowa: Fevarin) i **fluoksetyna** (nazwy handlowe: Andepin, Bioxetin, Fluoxetin, Fluxemed, Seronil). Chociaż leki te uważane są za skuteczne i bezpieczne, u części pacjentów obserwuje się różnego rodzaju działania niepożądane – najczęstsze dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (np. bezsenność, bóle głowy), a także zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia funkcji seksualnych. Międzynarodowa grupa ekspertów (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) opracowała zalecenia dotyczące możliwości modyfikacji leczenia **paroksetyną i fluwoksaminą** na podstawie wyniku badania genetycznego CYP2D6. Ponieważ stężenia leków u pacjentów wolno metabolizujących substraty CYP2D6 (PM) są znacznie wyższe w porównaniu do szybkich metabolizerów, u osób z brakiem aktywności enzymu zaleca się redukcję wyjściowej dawki leku. W przypadku ultraszybkich metabolizerów zaleca się rozważenie zastosowania innego leku z grupy SSRI, ponieważ paroksetyna (co udowodniono) i fluwoksamina (efekt spodziewany, brak wystarczających badań) mogą być w tej grupie pacjentów nieskuteczne. **Fluoksetyna** jest co prawda metabolizowana w reakcji katalizowanej przez CYP2D6, ale powstający metabolit (norfluoksetyna) zachowuje aktywność farmakologiczną. Ponieważ w przypadku fluoksetyny za działanie leku odpowiada zarówno stężenie leku, jak i stężenie metabolitu, trudno jest ocenić wpływ genotypu CYP2D6 na przebieg leczenia i nie opracowano zaleceń dotyczących modyfikacji terapii w oparciu o genotyp. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła umieszczenie informacji o wpływie czynników genetycznych na metabolizm SSRI w ulotkach dołączanych do leków. Podobna sytuacja jak w przypadku fluoksetyny ma miejsce w przypadku **wenlafaksyny**, inhibitora zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (nazwy handlowe: Alventa, Axyven, Efectin, Efevelon, Faxigen, Faolet, Lafactin, Olwexya, Oriven, Prefaxine, Symfaxin, Velafax, Velaxin, Venlafaxine, Venlectine). Lek ten również jest przekształcany w reakcji katalizowanej przez CYP2D6 do metabolitu zachowującego aktywność farmakologiczną.

Inne leki z grupy SSRI (**citalopram, escitalopram, sertralina**) są metabolizowane przede wszystkim przy udziale enzymu CYP2C19, którego aktywność jest także uwarunkowana genetycznie. Łączna analiza genotypu CYP2C19 i CYP2D6 może posłużyć jako uzupełniające badanie diagnostyczne przy wyborze przez lekarza odpowiedniego dla pacjenta leku z grupy SSRI. Należy jednak pamiętać, że predyspozycje genetyczne są tylko jednym z szeregu czynników wpływających na przebieg leczenia. Lek przeciwdepresyjny o nieco innym mechanizmie działania – **wortiooksetyna** (Brintellix) – również jest metabolizowany przez CYP2D6, a FDA zaleca zmniejszenie dawki leku u wolnych metabolizerów (PM).

Atomoksetyna (nazwa handlowa: Strattera) jest stosowana w leczeniu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) i podlega metabolizmowi (biotransformacji, unieczynnieniu) w reakcji katalizowanej przez CYP2D6. Według informacji o leku, zatwierdzonych przez odpowiednie rządowe agencje w Stanach Zjednoczonych (FDA), Kanadzie (HC) i Japonii (PMDA), pacjenci z niedoborem aktywności CYP2D6 są podczas leczenia atomoksetyną istotnie bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, m.in. zaburzeń apetytu, zaburzeń snu, spadku wagi, rozmycia wizji, zaparc. Zalecenia FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków) obejmują

możliwości modyfikacji leczenia u pacjentów z niedoborem aktywności enzymu. U osób z bardzo wysoką aktywnością CYP2D6 (UM), na podstawie wiedzy na temat przekształceń, jakim lek ulega w organizmie, można spodziewać się obniżonej skuteczności leczenia, ale nie przeprowadzono do tej pory odpowiednich badań klinicznych.

Leki opioidowe – są stosowane przede wszystkim w leczeniu bólu (o nasileniu umiarkowanym do dużego). Wykazują także działanie przeciwkaszlowe i zapierające. Oprócz dostępnej bez recepty w niewielkich dawkach kodeiny (w preparatach na kaszel) pozostałe opioidy dostępne są na receptę, ponieważ charakteryzują się nie tylko dużą skutecznością, ale też ograniczonym bezpieczeństwem stosowania. Leki opioidowe wykazują szereg działań niepożądanych, a także mogą być przyczyną zatrucia, w skrajnych przypadkach prowadzącego do utraty przytomności, zatrzymania oddechu i śmierci. Opioidy wykazują także działanie uzależniające. Niektóre z leków opioidowych podawane są w postaci proleków (substancji nieaktywnych lub mało aktywnych), które w wątrobie pacjenta ulegają przekształceniu do aktywnych metabolitów o dużej aktywności farmakologicznej. W procesie tym uczestniczy enzym CYP2D6. W przypadku **kodeiny** (składnik takich preparatów jak: Antidol, Ascodan, Dafalgan, Efferalgan Codeine, Neoazarina, Nurofen Plus, Solpadeine, Talvosilen, Thiocodin, Ultracod), **tramadolu** (Adamon, Noax, Oratram, Poltram, Tramal, a także preparaty złożone: Apopatram, Doreta, Padolten, Palgotam, Parcotram, Poltram Combo, Skudexa, Symtram, Tramapar, Zaldiar), **oksykodonu** (Accordeon, Oxycodone, OxyContin, Oxydolor, OxyNorm, Paramax Cod, Reltebon) i **hydrokodonu** (niezarejestrowany w Polsce, preparaty na rynku amerykańskim, np. Norco, Vicodin, Lortab) genetycznie uwarunkowana aktywność enzymu CYP2D6 może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tych leków. Najbardziej udokumentowany związek pomiędzy genotypem pacjenta a przebiegiem leczenia istnieje w przypadku kodeiny. W organizmie osób z niedoborem aktywności enzymu (wolni metabolizerzy, PM) nie dochodzi do przekształcenia kodeiny w substancję aktywną (morfinę), w wyniku czego leczenie (zarówno przeciwkaszlowe, jak i przeciwbólowe) jest nieskuteczne. Z kolei u pacjentów z ultraszybkim metabolizmem substratów CYP2D6 (UM) stosowanie dużych dawek kodeiny może być niebezpieczne. W wątrobach takich pacjentów duża część leku jest szybko przekształcana w morfinę, co zwiększa ryzyko zatrucia (szczególnie przy równoczesnym stosowaniu innych leków, np. antybiotyków makrolidowych). Ultraszybcy metabolizerzy powinni więc również unikać stosowania kodeiny. Nieco mniej udokumentowana jest zależność pomiędzy genotypem CYP2D6 a przebiegiem leczenia tramadolem, oksykodonem i hydrokodonem, ale ponieważ w przypadku tych leków CYP2D6 także bierze udział w ich przekształcaniu do bardziej aktywnych metabolitów, wielu specjalistów (np. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, Dutch Pharmacogenetics Working Group) zaleca rozważenie unikania ich stosowania u osób z nietypowym genotypem CYP2D6, potencjalnie narażonych na nieskuteczność leczenia lub zwiększone ryzyko toksyczności. Dostępne są alternatywne leki przeciwbólowe (w tym opioidowe), których działanie nie jest zależne od aktywności CYP2D6 i na podstawie wyniku badania genetycznego można zmodyfikować leczenie. Według kanadyjskiej grupy eksperckiej (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety)

kodeiny powinny także unikać matki będące ultraszybkimi metabolizerami – ze względu na podwyższone stężenie morfiny, która może przechodzić do mleka.

Oprócz kodeiny ośrodkowe działanie przeciwkaszlowe wykazuje także **dekstrometorfan** (Acodin, Cerugrip, Robitussin, Tussal, Tussi, Tussidex, Vicks MedDex, a także wiele preparatów złożonych). Ponieważ lek ten jest metabolizowany przez CYP2D6 (w tym wypadku do nieaktywnych metabolitów), genotyp pacjenta może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia (odwrotnie niż w przypadku kodeiny: większe potencjalne ryzyko toksyczności w grupie osób z niedoborem aktywności enzymu i mniejsza skuteczność w grupie ultraszybkich metabolizerów). Zależność ta nie jest jednak udokumentowana w sposób jednoznaczny.

Leki przeciwpsychotyczne (neuroleptyki) – genotyp CYP2D6 pacjenta może również okazać się pomocny przy ustalaniu schematu terapii u pacjentów leczonych lekami z grupy neuroleptyków. Leki te stosowane są w terapii schizofrenii, psychoz, epizodów maniakalnych, uporczywej agresji, a także zespołów tikowych i innych zaburzeń psychicznych. Jest to grupa leków, których wspólną cechą jest blokowanie receptorów dla dopaminy w mózgu, natomiast dodatkowe mechanizmy działania oraz ryzyko występowania poszczególnych działań niepożądanych są bardzo zróżnicowane. Wiele leków przeciwpsychotycznych jest metabolizowanych przy współudziale enzymu CYP2D6. Aktywność tego enzymu może więc potencjalnie wpływać na stężenia leków i ich metabolitów, a w konsekwencji na przebieg leczenia. Ponieważ aktywność CYP2D6 jest uwarunkowana genetycznie, w Stanach Zjednoczonych informacja dotycząca zależności pomiędzy genotypem pacjenta a farmakokinetyką niektórych leków została zawarta w informacji dołączanej do opakowania. W przypadku stosowania leków działających na ośrodkowy układ nerwowy szczególne znaczenie ma też fakt, że aktywność CYP2D6 stwierdza się nie tylko w wątrobie, ale także w niektórych strukturach mózgu.

Do neuroleptyków, w których metabolizmie istotną rolę pełni enzym CYP2D6, należą: **rysperydon** (Orizon, Ranperidon, Rispolept, Rispolit, Speridan, Torendo), **tiorydazyna** (obecnie wycofana), **klozapina** (Clonazepam, Klopazol, Leponex), **arypiprazol** (Abilify, Apra, Aribit, Aricogan, Aripilek, Aripirazole, Aripsan, Aryzalera, Asduter, Explemed, Lemilvo, Preheftari), **haloperydol** (Haloperidol, Decaldol), **olanzapina** (Anzorin, Egozanza, Olanzapine, Olanzaran, Olanzin, Olazax, Olpinat, Olzapin, Ranofren, Synza, Zalasta, Zolafren, Zolaxa, Zopridoxin Zypadhera, Zyprexa), **zuklopentyksol** (Clonixol), perfenazyna (obecnie wycofana). W przypadku tych leków badanie pod kątem polimorfizmu (zmienności) genu CYP2D6 może stanowić dodatkowy element diagnostyki przy ustalaniu lub modyfikacji (personalizacji) leczenia, np. u osób, u których stwierdzono niepożądaną reakcję na leki. Pacjenci o nietypowym genotypie (tzn. bez aktywności enzymu lub z jego bardzo wysoką aktywnością) mogą nietypowo reagować na wymienione leki. Lekarz może więc rozważyć zastąpienie substancji o metabolizmie zależnym od CYP2D6 substancją alternatywną. Należy jednak pamiętać, że reakcja pacjenta na dany lek (zarówno w odniesieniu do skuteczności, jak i występowania działań niepożądanych) w przypadku stosowania neuroleptyków

jest sprawą niezwykle złożoną, zależną w dużej mierze od czynników innych niż genetyczne. W związku z tym decyzję o zmianie sposobu leczenia (z uwzględnieniem wyniku badania genetycznego) może podjąć jedynie doświadczony lekarz psychiatra.

Rzadko używany lek przeciwpsychotyczny, stosowany także w leczeniu choroby Tourette'a i tików – **pimozyd** (Orap, dostępny w innych krajach Unii Europejskiej), podlega metabolizmowi przez CYP2D6, a lek osiąga znacznie wyższe stężenia w osoczu osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2D6. Ponieważ zbyt wysokie stężenia wiążą się z ryzykiem niebezpiecznych zaburzeń rytmu serca (spowodowanych wydłużeniem odstępu QT), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła wykonanie testów genetycznych CYP2D6 przed rozpoczęciem leczenia pimozydem i dostosowania dawek leku u osób z niedoborem aktywności enzymu.

Setrony to grupa **leków o działaniu przeciwwymiotnym**, stosowanych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom wywołanym chemio- i radioterapią nowotworów oraz w okresie pooperacyjnym. Ich działanie polega na silnym, wybiórczym blokowaniu receptorów serotoninowych 5-HT₃ w tzw. ośrodku wymiotnym w mózgu oraz obwodowo w zakończeniach nerwowych w przewodzie pokarmowym. Do leków tych należą: **granisetron** (Sancuso, dopuszczony do obrotu w EU), **ondansetron** (Atossa, Ondansetron, Setronon, Zofran), **palonosetron** (Aloxi), **tropisetron** (Navoban, dopuszczony do obrotu w EU), a także dolasetron i ramosetron (niezarejestrowane w Europie). Przeprowadzone badania wskazują, że u osób z genetycznie uwarunkowanym ultraszybkim metabolizmem CYP2D6 (UM, wiele kopii genu) skuteczność przeciwwymiotnego działania **ondansetronu i tropisetronu** jest obniżona. Nie stwierdzono zmienionej skuteczności leczenia u tzw. wolnych metabolizerów, czyli osób z brakiem aktywności CYP2D6. Według rekomendacji zespołu ekspertów (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) u pacjentów z ultraszybkim metabolizmem CYP2D6 zaleca się zastosowanie innego leku w zapobieganiu oraz leczeniu nudności i wymiotów. Palonosetron nie stanowi najlepszej alternatywy, ponieważ też jest w części metabolizowany przez enzym CYP2D6, natomiast brak jest badań na temat skuteczności tego leku u ultraszybkich metabolizerów. Aktywność CYP2D6 nie wpływa na metabolizm granisetronu.

Tamoksyfen (Tamoxifen, Nolvadex-D) – jest lekiem stosowanym jako element chemioterapii u pacjentek, u których zdiagnozowano tzw. estrogenozależnego raka piersi. Wzrost takich nowotworów jest pobudzany przez krążący w osoczu estradiol. Działanie tamoksifenu polega między innymi na zablokowaniu receptorów dla estrogenów, co prowadzi do zahamowania podziału komórek nowotworowych, zmniejszenia ryzyka nawrotu choroby i przedłużenia średniego czasu przeżycia pacjentek. Przemiany tamoksifenu w organizmie są bardzo złożone, ale ze względów terapeutycznych niezwykle ważnym metabolitem (produktem przemian wątrobowych) jest endoksyfen, który wykazuje wielokrotnie większą aktywność antyestrogenową w porównaniu do pierwotnego leku i jest w znacznej mierze odpowiedzialny za jego działanie. Wykazano,

że w przekształcaniu tamoksifenu do endoksyfenu udział bierze enzym CYP2D6. U pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2D6 (tzw. wolni metabolizerzy, PM) stężenie endoksyfenu jest znacznie niższe w porównaniu do kobiet z prawidłową aktywnością enzymu przyjmujących takie same dawki leku. Mniejsze stężenie aktywnego metabolitu prowadzi do obniżonej skuteczności leczenia, co zwiększa ryzyko nawrotu choroby nowotworowej. Na podstawie analizy dotychczas przeprowadzonych badań międzynarodowy zespół ekspertów w dziedzinie farmakogenetyki (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) opracował wytyczne, według których u pacjentek z genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności CYP2D6 zdecydowanie zaleca się modyfikację terapii hormonalnej, np. zastąpienie tamoksifenu lekiem z grupy tzw. inhibitorów aromatazy. Wynik badania genetycznego może więc być przydatny przy ustalaniu postępowania terapeutycznego przez lekarza prowadzącego.

Gefitynib (Iressa) – jest lekkim onkologicznym stosowanym w terapii niedrobnokomórkowego raka płuc z aktywującą mutacją w genie *EGFR-TK*. Ponieważ lek jest metabolizowany w reakcji katalizowanej przez enzym CYP2D6, u pacjentów z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2D6 toksyczność leku może być zwiększona i pacjenci ci powinni być szczególnie monitorowani pod kątem wystąpienia działań niepożądanych. Taka informacja znajduje się w zatwierdzonej przez Europejską Agencję Leków (EMA) informacji o leku.

Leki beta-adrenolityczne (tzw. beta-blokery) – to duża grupa leków stosowanych w kardiologii: w terapii nadciśnienia tętniczego, chorobie niedokrwiennej serca, po zawale serca czy w zaburzeniach rytmu serca (częstoskurcz nadkomorowy), a także z szeregu innych wskazań. Działanie leków wynika z blokowania przez nie receptorów dla adrenaliny i noradrenaliny, a różny profil działania poszczególnych związków wynika między innymi z ich zróżnicowanego działania na poszczególne typy tych receptorów w różnych tkankach i organach. W przypadku niektórych beta-blokerów ich losy w organizmie zależne są od aktywności enzymu CYP2D6, ponieważ enzym ten ma duży udział w ich przekształcaniu do nieaktywnych metabolitów. Do leków, w których metabolizmie CYP2D6 pełni wiodącą rolę, należą: **metoprolol** (Betoloc, Metocard, Metoprolol, Selmet), **karwedilol** (Atram, Avedol, Carvedilol, Carvedilolum, Carvetrend, Dilatrend, Hypoten, Symtrend, Vivacor) **propranolol** (Propranolol) i stosowany w okulistyce w leczeniu jaskry **tymolol** (Cusimolol, Oftensin, Timo-Comod, Timoptic). Ponieważ u osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem enzymu (wolni metabolizerzy CYP2D6) średnie stężenia leku osiągają wyższe wartości w porównaniu do osób szybko metabolizujących, pacjenci z brakiem aktywności CYP2D6 są potencjalnie bardziej narażeni na występowanie działań niepożądanych tych leków. Do działań tych należą między innymi zaburzenia rytmu serca (bradykardia), skurcz oskrzeli, zawroty i bóle głowy, depresja, bezsenność, koszmary senne, spadki ciśnienia krwi, nudności i biegunki. W przypadku karwedilolu i metoprololu informacja o wpływie CYP2D6 na kinetykę leku zawarta jest w ulotce dołączanej do opakowania, zatwierdzonej przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA). Według holenderskiego zespołu ekspertów (Dutch Pharmacogenetics Working Group) u pacjentów z niewydolnością serca i genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności CYP2D6 powinno się

rozważyć redukcję dawki metoprololu lub jego zastąpienie innym lekiem. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących zależności pomiędzy genotypem pacjenta a przebiegiem leczenia beta-blokerami nie są jednak całkowicie jednoznaczne, w konsekwencji czego testy genetyczne mają ograniczoną użyteczność przy indywidualizacji terapii.

Do leków, w których metabolizmie (biotransformacji, przekształceniu do nieaktywnych pochodnych) bierze udział enzym CYP2D6, należą także **leki antyarytmiczne I klasy: propafenon** (Polfenon, Rytmonorm) i **flekainid** (obecnie nie jest dopuszczony do obrotu w Polsce, ale dostępny w innych krajach UE). U pacjentów z niedoborem aktywności CYP2D6 leki te są wolniej metabolizowane, a stężenia osiągane we krwi wyższe niż u pacjentów z prawidłową aktywnością enzymu. Na podstawie wyników przeprowadzonych do tej pory badań naukowych holenderski zespół ekspertów z dziedziny farmakogenetyki (Dutch Pharmacogenetics Working Group) opracował wytyczne, zalecając znaczną redukcję dawki propafenonu i flekainidu oraz monitorowanie stężeń leków w osoczu u pacjentów z genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności CYP2D6. Zalecenie to wynika ze zwiększonego ryzyka zaburzeń rytmu serca w tej grupie pacjentów. Potwierdzają to zapisy zawarte w zatwierdzonej przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) informacji o leku, dołączanej do preparatów propafenonu dostępnych w Stanach Zjednoczonych. Wynik badania genetycznego CYP2D6 może być więc przydatny, jako dodatkowy element diagnostyki, w personalizacji terapii niektórych zaburzeń rytmu serca.

Tetrabenazyna (Tetmodis) – jest lekiem stosowanym w leczeniu zaburzeń motorycznych w przebiegu choroby Huntingтона. Lek jest metabolizowany (przekształcany do substancji nieaktywnych) przez enzym CYP2D6, dlatego osoby z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności enzymu nie powinny przyjmować wysokich dawek tego leku. Informacja na temat zalecanego dawkowania w zależności od wyniku badania genetycznego pacjenta znajduje się w ulotce zatwierdzonej przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) – dołączanej do preparatów leku dostępnych w Stanach Zjednoczonych.

Niektóre **leki stosowane w leczeniu nietrzymania moczu** podlegają w organizmie metabolizmowi (przekształcaniu do substancji nieaktywnych) w reakcjach katalizowanych przez enzym CYP2D6. Do tej grupy substancji należą: **darifenacyna** (Emselex), **fezoterodyna** (Toviaz) i **tolterodyna** (Defur, Ranolteril, Titlodine, Tolzurin, Urimper, Uroflow). Mechanizm działania tych leków polega na selektywnym wiązaniu z receptorami muskarynowymi, odpowiedzialnymi za skurcz pęcherza (tzw. receptory M3) i ich zablokowaniu – tzw. antagoniści receptorów muskarynowych. Leki te w niewielkim stopniu blokują także inne typy receptorów muskarynowych, co z kolei wpływa na funkcję autonomicznego układu nerwowego i wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Działania te obejmują między innymi suchość w jamie ustnej, zaparcia, ból głowy, suchość spojówek, rozszerzenie źrenic, przyspieszenie rytmu serca, a w rzadkich przypadkach także niebezpieczne zaburzenia rytmu serca. Osoby z genetycznie uwarunkowanym niedoborem CYP2D6 po podaniu takich samych dawek leku osiągają wyższe ich stężenia w organizmie.

Ponieważ wiele działań niepożądanych darifenacyny, fezoterodyny i tolterodyny zależnych jest od stężenia leku, wolni metabolizerzy (brak aktywności CYP2D6) są bardziej narażeni na ich wystąpienie. Informacja na ten temat znajduje się w ulotkach dołączanych do preparatów derifenacyny i fezoterodyny, zatwierdzonych przez Europejską Agencję Leków (EMA). W przypadku starszego leku – tolterodyny – informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia zaburzeń rytmu serca podane są w ulotce zatwierdzonej przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), dołączanej do preparatów dostępnych w Stanach Zjednoczonych. Na podstawie badania genetycznego CYP2D6 można zidentyfikować osoby szczególnie narażone na wystąpienia działań niepożądanych, co może być pomocne w zwiększeniu bezpieczeństwa i indywidualizacji leczenia nietrzymania moczu.

Cewimelina – lek stosowany w kserostomii (suchość w ustach) w przebiegu choroby Sjogrena (Evoxac, obecnie niezarejestrowany w Polsce), jest także metabolizowany w reakcji katalizowanej przez CYP2D6. Zatwierdzona przez FDA ulotka dołączana do leku zawiera informację o możliwym częstszym występowaniu działań niepożądanych u osób, które charakteryzują się genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności enzymu (nudności, wymioty, biegunka, nadmierne poty, zaburzenia snu i inne).

Źródła:

- Ingelman-Sundberg M. et al., Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects, "Pharmacology & Therapeutics" 2007, 116, 496-526.
- Gardiner S.J., Begg E.J., Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice, "Pharmacological Reviews" 2006, 58, 521-90.
- Hicks J.K. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2015, 98, 127-34.
- Drozda K., Müller D.J., Bishop J.R., Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options, "Pharmacotherapy" 2014, 34, 166-84.
- Hicks J.K. et al., Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 37-44.
- Swen J.J. et al., Pharmacogenetics: from bench to byte - an update of guidelines, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2011, 89, 662-73.
- Rogers H.L. et al., CYP2D6 genotype information to guide pimozide treatment in adult and pediatric patients: basis for the U.S. Food and Drug Administration's new dosing recommendations, "Journal of Clinical Psychiatry" 2012, 73, 1187-90.
- Crews K.R. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2014, 95, 376-82.
- Madadi P. et al., Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy, "Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology" 2013, 20(3), e369-96.
- Bell G.C. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 genotype and use of ondansetron and tropisetron, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 213-8.
- Goetz M.P. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2018, 103, 770-7.
- Dean L., Metoprolol Therapy and CYP2D6 Genotype, 2017 Apr 4, In: Pratt V. et al. Medical Genetics Summaries [Internet], Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012-.
- Mäenpää J., Pelkonen O., Cardiac safety of ophthalmic timolol, "Expert Opinion on Drug Safety" 2016, 15, 1549-61.
- Parker B.M. et al., Clinical pharmacogenomics of carvedilol: the stereo-selective metabolism angle, "Pharmacogenomics" 2018, 19, 1089-93.
- Dean L., Propafenone Therapy and CYP2D6 Genotype, 2017 Apr 4, In: Pratt V. et al., Medical Genetics Summaries [Internet], Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2012-.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

CYP2C19

Gen **CYP2C19** koduje enzym będący ważnym elementem wątrobowego układu detoksyfikacyjnego i biorący udział w metabolizmie (biotransformacji) wielu stosowanych leków. Większość leków jest w organizmie przekształcana i następnie wydalana na kilka różnych sposobów z udziałem różnych szlaków i enzymów. Są jednak takie, których losy w bardzo dużym stopniu zależą od CYP2C19, a międzyosobnicze różnice w jego aktywności mogą w tym przypadku mieć konsekwencje kliniczne i wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia. CYP2C19 wykazuje dużą zmienność genetyczną, która wpływa na aktywność kodowanego enzymu, a pośrednio – na szybkość metabolizmu i stężenia niektórych leków i ich metabolitów. Najbardziej rozpowszechnione i najlepiej przebadane warianty genu CYP2C19 to allele *2, *3 (niefunkcjonalne, tj. kodujące nieaktywny enzym) oraz *17 (związany ze zwiększoną ekspresją genu, a w konsekwencji większą aktywnością enzymu). W związku ze zmiennością genetyczną w populacji występują osoby o różnej, genetycznie uwarunkowanej, aktywności CYP2C19. Większość z nas wykazuje prawidłową aktywność enzymu (ang. EM – *extensive metabolizers*), u kilku procent populacji stwierdza się brak jego aktywności (PM – *poor metabolizers*), natomiast osoby dziedziczące dwa allele *17 charakteryzują się ponadprzeciętną aktywnością CYP2C19 (UM – *ultrarapid metabolizers*, ok. 15-20% populacji). W niektórych przypadkach badanie genetycznie uwarunkowanej aktywności CYP2C19 może stanowić uzupełniający element diagnostyki, przydatny w personalizacji (indywidualizacji) leczenia.

Klopidogrel (Agregex, Areplex, Carder, Clopidix, Clopidogrel, Grepid, Pegorel, Plavix, Plavocorin, Trombex, Vixam, Zyllt) należy do leków antyagregacyjnych (przeciwplatekcyjnych), stosowanych m.in. w profilaktyce przeciwzakrzepowej u osób z objawową miażdżycą naczyń, po zawałach, udarach, przezskórnej angioplastyce wieńcowej (tzw. wszczepienie stentu). Klopidogrel jest jednak tzw. prolekiem, tzn. w celu uzyskania działania hamującego czynność płytek krwi konieczna jest jego wstępna aktywacja do czynnego związku. Aktywacja ta ma miejsce w wątrobie, a najważniejszym enzymem biorącym udział w tym procesie jest CYP2C19. Według badań potwierdzonych zarówno zaleceniami amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków, jak i Europejskiej Agencji Leków u osób charakteryzujących się genetycznie uwarunkowanym brakiem aktywności CYP2C19 stężenie aktywnego metabolitu klopidogrelu jest znacząco obniżone, skuteczność leczenia mniejsza, a w związku z tym ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (np. udar, zawał) znacząco zwiększone. Na podstawie badania genetycznego lekarz może więc podjąć decyzję o zmianie sposobu leczenia, np. stosując lek niebędący substratem CYP2C19 (prasugrel). Według międzynarodowych zespołów eksperckich (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, Dutch Pharmacogenetics Working Group) także u osób o pośrednim metabolizmie substratów CYP2C19 (dziedziczących jeden allel nieaktywny, a drugi prawidłowy) ryzyko nieskuteczności leczenia klopidogrelem jest zwiększone (choć nie tak znacznie) i można rozważyć leczenie alternatywne.

Omeprazol (Agastin, Bioprazol, Gasec, Goprazol, Helicid, Heligen, Losec, Loseprazol, Nozer, Ortanol, Piastprazol, Polprazol, Prazol, Prenome, Progestim, Ultop, Ventazol), **pantoprazol** (Anesteloc, Contix, Contracid, Controloc, Gastrostad, Gerdin, IPP, Noacid, Nolpaza, Pamil, Panprazox, Panrazol, Pantogen, Pantopraz, Panzol, Ranloc, Xotepic), **esomeprazol** (Emanera, Escid Control, Esomeprazole, Helides, Mesopral, Nexium, Stomezul, Texibax) i **lansoprazol** (Lansoprazole, Lanzul S, Renazol, Zalanzo) należą do tzw. inhibitorów pompy protonowej. Są to leki, których działanie polega na zmniejszeniu wydzielania kwasu solnego w żołądku, a w konsekwencji zmniejszenia kwasowości treści żołądkowej. Stosowane są w leczeniu choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy (z antybiotykami), chorobie refluksowej przełyku, a w ostatnich latach niektóre preparaty są też dostępne bez recepty i wykorzystywane do leczenia tzw. nadkwaśności (zgagi). W przypadku leczenia choroby wrzodowej właściwe stosowanie leków i skuteczne obniżenie kwasowości soku żołądkowego jest szczególnie ważne, gdyż zwiększa szansę eradykacji (całkowitego wyeliminowania) bakterii *Helicobacter pylori*, będącej główną przyczyną choroby. Wiedza na temat związku genotypu CYP2C19 pacjenta z parametrami farmakokinetycznymi (szybkością przemian i eliminacji leku) w przypadku omeprazolu, pantoprazolu, esomeprazolu i lansoprazolu jest dobrze udokumentowana. Informacja o różnej ekspozycji poszczególnych grup pacjentów na leki zawarta jest np. w amerykańskiej ulotce dołączanej do leku (w przypadku innego leku z tej grupy – rabeprazolu – kinetyka leku nie jest zależna od genotypu CYP2C19). Dyskusyjny pozostaje natomiast wpływ zmienności genetycznej na skuteczność leczenia i możliwe zalecenia dotyczące dawkowania. Według holenderskiego zespołu ekspertów (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*) można jednak rozważyć stosowanie zwiększonej dawki leku u pacjentów charakteryzujących się ultraszybkim metabolizmem substratów CYP2C19, którzy są szczególnie narażeni na nieskuteczność leczenia choroby wrzodowej.

Inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (ang. **SSRI**) – to leki przeciwdepresyjne, stosowane także w różnego rodzaju zaburzeniach lękowych, nerwicach natręctw, fobiach czy w zespole stresu pourazowego. Działanie tej grupy leków wynika przede wszystkim z hamowania aktywności transporterów dla serotoniny w neuronach, co prowadzi do zwiększenia synaptycznego stężenia tego neuroprzekaźnika. Niektóre z leków z grupy SSRI są w organizmie metabolizowane przede wszystkim przy udziale enzymu CYP2C19. Do leków z tej grupy należą: **citalopram** (Aurex, Cipramil, Citabax, Cital, Citalopram Vitabalans, Citaxin, Citronil, Oropam, Pram), **escitalopram** (Aciprex, Betesda, Depralin, Deprilept, Elicea, Escipram, Escitalopram, Escitil, Lenuxin, Lexapro, Mozarin, Nexpram, Oroes, Pralex, Pramatis, Servenon, Symescital) i **sertralina** (Aposerta, Asentra, Asertin, Miravil, Sastium, Sertagen, Sertraline, Sertranorm, Setaloft, Stimuloton, Zoloft, Zotral). Chociaż leki te uważane są za skuteczne i bezpieczne, u części pacjentów obserwuje się różnego rodzaju działania niepożądane, z których najczęstsze to dotyczące ośrodkowego układu nerwowego (np. bezsenność, bóle głowy), zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia funkcji seksualnych. Ciężkie, chociaż rzadkie, działania niepożądane dotyczą zaburzeń rytmu serca spowodowanych wydłużeniem odstępu QT. Częstość występowania niekorzystnych skutków ubocznych zależy

od przyjmowanego leku. Ponieważ poszczególni pacjenci różnią się genetycznie uwarunkowaną aktywnością enzymu CYP2C19, stężenia citalopramu, escitalopramu i sertraliny w organizmie oraz ich metabolitów (substancji, w które są przekształcane w wątrobie) są w części zależne od predyspozycji genetycznych. Może to mieć związek z różnym ryzykiem występowania działań niepożądanych oraz zróżnicowaną skutecznością leczenia u pacjentów charakteryzujących się niską, prawidłową lub podwyższoną aktywnością enzymu. Międzynarodowa grupa ekspertów (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) opracowała zalecenia dotyczące możliwości modyfikacji leczenia na podstawie wyniku badania genetycznego. Także Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zaleciła umieszczenie informacji o wpływie czynników genetycznych na metabolizm SSRI w ulotkach dołączanych do leków. Przy ustalaniu sposobu leczenia, oprócz genotypu CYP2C19, można wykonać także badanie pod kątem genetycznie uwarunkowanej aktywności CYP2D6. Inne leki z grupy SSRI są metabolizowane przede wszystkim w reakcjach katalizowanych przez ten izoenzym (paroksetyna, fluoksetyna i fluwoksamina). Łączna analiza genotypu CYP2C19 i CYP2D6 może więc posłużyć jako uzupełniające badanie diagnostyczne przy wyborze przez lekarza odpowiedniego dla pacjenta leku z grupy SSRI. Należy jednak pamiętać, że predyspozycje genetyczne są tylko jednym z szeregu czynników wpływających na przebieg leczenia.

Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD) – oprócz podstawowego wskazania stosowane są także w leczeniu przewlekłych stanów bólowych i przewlekłych chorób psychosomatycznych, zespołach natręctw, fobiach i innych zaburzeniach lękowych. Do leków tych zaliczamy m.in. **amitryptylinę** (Amitryptylinum VP), **kłomipraminę** (Anafranil), **doksepinę** (Doxepin Teva), imipraminę i trymipraminę (dwa ostatnie obecnie niedostępne w Polsce). Mechanizm działania leków z tej grupy jest bardzo złożony, obejmuje wpływ na aktywność transporterów serotoniny i noradrenaliny w neuronach, leki te działają też na szereg receptorów w mózgu, a także wpływają na funkcję autonomicznego układu nerwowego. Z uwagi na skomplikowany mechanizm działania skuteczność poszczególnych leków z grupy TLPD jest zróżnicowana, a wielu pacjentów doświadcza szeregu działań niepożądanych, do których należą między innymi wahania ciśnienia i rytmu serca, zawroty głowy, suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia widzenia, senność, zaburzenia koncentracji. O szybkości eliminacji trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych z organizmu decyduje głównie aktywność enzymu CYP2D6, natomiast aktywność CYP2C19 decyduje o przekształcaniu leków w ich metabolity o zmienionym działaniu w odniesieniu do transporterów serotoniny i noradrenaliny. Istnieją ograniczone dowody na to, że związana z genotypem CYP2C19 zmiana proporcji pomiędzy poszczególnymi substancjami czynnymi może wpływać na ryzyko występowania działań niepożądanych. Według zaleceń Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium w celu zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii można rozważyć rezygnację ze stosowania TLPD u osób, które charakteryzują się nietypową aktywnością CYP2C19 (wolni i ultraszybci metabolizerzy). U pacjentów przyjmujących leki z grupy TLPD badanie genetyczne pod kątem genotypu CYP2C19 może być badaniem uzupełniającym (opcjonalnym), ponieważ uważa się, że większe znaczenie dla przebiegu leczenia ma genotyp CYP2D6 pacjenta. W przypadku pozostałych

leków z grupy (dezypramina, nortryptylina – obecnie niedostępne w Polsce) badanie CYP2C19 nie jest przydatne, ponieważ enzym ten nie bierze znaczącego udziału w ich metabolizmie.

Worykonazol (Vfend, Voriconazol, Voriconazole, Voricostad) – to syntetyczny lek z grupy leków azolowych, stosowany do ogólnego leczenia poważnych, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, takich jak aspergiloza czy kandydemia. Worykonazol jest lekiem o wysokiej skuteczności, ale wchodzi w liczne interakcje z innymi lekami, suplementami diety i pokarmami, a ponadto wykazuje szereg działań niepożądanych. Skuteczność leczenia przeciwgrzybiczego zależy od osiągnięcia odpowiedniego stężenia leku w organizmie: zbyt niskie stężenia leku mogą prowadzić do niepowodzenia terapii. Zbyt wysokie stężenia mogą z kolei zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności leku (spośród działań niepożądanych worykonazolu zależne od stężenia jest np. ryzyko uszkodzenia wątroby oraz wystąpienia zaburzeń neurologicznych). Worykonazol jest metabolizowany (przekształcany do nieaktywnych związków) w wątrobie, przede wszystkim za pośrednictwem enzymu CYP2C19. Z tego powodu osoby z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności CYP2C19 osiągają znacznie wyższe stężenia leku we krwi, co może wiązać się z większym ryzykiem wystąpienia toksyczności. Z kolei u pacjentów z podwyższoną aktywnością enzymu stężenia leku są niższe, a to może potencjalnie zwiększać ryzyko nieskuteczności terapii. Ponieważ worykonazol charakteryzuje się nieliniową kinetyką (nie ma prostej zależności pomiędzy dawką leku a stężeniem), nie można ustalić zasad dawkowania w oparciu o genotyp CYP2C19 pacjenta. Opracowano jednak zalecenia, według których lekarz może rozważyć zastosowanie innego leku (np. amfoterycyna B, pozokonazol) u osób z nietypową, genetycznie uwarunkowaną, aktywnością CYP2C19.

Diazepam i klobazam – to dwa leki z dużej grupy pochodnych benzodiazepiny, których metabolizm w organizmie zależy w dużej mierze od aktywności CYP2C19. Leki te stosowane są jako uspokajające, przeciwlękowe, przeciwdrgawkowe (w terapii niektórych typów padaczki), mają także działanie nasenne i miorelaksacyjne (zmniejszające napięcie mięśni). Wykazano, że stężenia aktywnych metabolitów w przypadku tych leków zależne są od genotypu CYP2C19, a w Stanach Zjednoczonych ulotka dołączana do leków – opracowana zgodnie z zaleceniami Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) – zawiera informację na ten temat. W przypadku klobazamu ulotka zawiera także informację na temat szczególnego dawkowania leku u osób z niedoborem aktywności enzymu w przypadku stosowania w leczeniu padaczki. Dotychczas przeprowadzone badania nie pozwoliły na opracowanie jednoznacznych zaleceń dotyczących modyfikacji leczenia w oparciu o genotyp pacjenta w przypadku stosowania leku jako przeciwlękowego. Ponieważ obecnie dostępnych jest bardzo wiele leków o działaniu uspokajającym i nasennym, informacja na temat genotypu CYP2C19 pacjenta może być pomocna dla lekarza przy wyborze alternatywnego sposobu leczenia.

Źródła:

- Scott S.A. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2013, 94, 317-23.
- Swen J.J. et al., Pharmacogenetics: from bench to byte - an update of guidelines, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2011, 89, 662-73.
- Hicks J.K. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2015, 98, 127-34.
- Drozda K., Müller D.J., Bishop J.R., Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labeling, guidelines for using genetic information, and test options, "Pharmacotherapy" 2014, 34, 166-84.
- Hicks J.K. et al., Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 37-44.
- Moriyama B. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2017, 102, 45-51.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 NAT2

Gen NAT2 koduje enzym N-acetylotransferazę 2 arylamin, który katalizuje reakcję acetylacji prowadzącą do neutralizacji związków o budowie amin aromatycznych, w tym niektórych toksyn. W populacji europejskiej około połowa osób charakteryzuje się aktywnością tego enzymu (tzw. szybcy acetylatorzy), podczas gdy pozostała część nie wykazuje jego aktywności (tzw. wolni acetylatorzy). Cecha ta jest uwarunkowana genetycznie i może być oceniona na podstawie odpowiedniego testu. W ubiegłych latach prowadzono wiele badań dotyczących możliwego związku genotypu NAT2 z występowaniem chorób zależnych od ekspozycji na toksyny, m.in. w odniesieniu do związków rakotwórczych i nowotworów. NAT2 uczestniczy także w metabolizmie niektórych leków. Z klinicznego punktu widzenia genotyp NAT2 jest istotny w przebiegu leczenia **izoniazydem** (składnik preparatów Rifamazid, Nidrazid) – podstawowym lekiem stosowanym w terapii gruźlicy. Wykazano, że na podstawie badania genetycznego można lepiej dobrać dawkę leku, zapewniając odpowiednie jego stężenie w organizmie pacjenta, co zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko uszkodzenia wątroby.

Ponieważ NAT2 katalizuje także reakcje sprzęgania leków należących do grupy **sulfonamidów** (np. sulfasalazyna, sulfametoksazol), genetycznie uwarunkowana aktywność NAT2 może mieć potencjalnie wpływ na ryzyko wystąpienia nietypowych reakcji na te leki. Zależność ta nie jest jednak udokumentowana na tyle, aby możliwe było opracowanie zasad postępowania w oparciu o wynik badania genetycznego.

Źródła:

- Jung J.A. et al., A proposal for an individualized pharmacogenetic-guided isoniazid dosage regimen for patients with tuberculosis, "Drug Design, Development & Therapy" 2015, 9, 5433-8.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 HLA-B

Do działań niepożądanych leków należą między innymi reakcje nadwrażliwości, czyli reakcje alergiczne. Niektóre z nich przyjmują dość łagodną formę (wysypki, rumień skóry), jednak w przebiegu stosowania niektórych leków notuje się także ciężkie przypadki, znacząco zagrażające zdrowiu i życiu pacjenta (np. zespół Stevensa-Johnsona czy toksyczna nekroliza naskórka – TEN). W przeciwieństwie do przypadków toksyczności leków, których ryzyko zwykle zwiększa się wraz ze wzrostem dawki, reakcje alergiczne są zazwyczaj niezależne od dawki, a przez to często niemożliwe do przewidzenia i uniknięcia. W przypadku niektórych leków powiązано podwyższone ryzyko wystąpienia poważnych reakcji alergicznych z głównym układem zgodności tkankowej (MHC). MHC to zespół białek uczestniczących w procesach immunologicznych (odpornościowych), odpowiedzialny za prezentację antygenów limfocytom T. Powszechnie znany jest ich udział w odrzucaniu przeszczepionych narządów, badania zgodności tkankowej przy doborze dawcy do transplantacji obejmują właśnie ocenę elementów tego układu. Klasyczne cząsteczki MHC kodowane są przez geny układu HLA (ang. *Human Leukocyte Antigens*). Niektóre formy tych genów mogą predysponować do chorób autoimmunologicznych (np. reumatoidalnego zapalenia stawów czy łuszczycy). W badaniach stwierdzono także, że określone formy (allele) antygenów układu HLA, głównie antygeny HLA-B, związane są z podwyższonym ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych na niektóre leki.

Abakawir (Ziagen, preparaty złożone: Kivexa, Trizivir) – to lek przeciwwirusowy, nukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, stosowany w leczeniu zakażeń HIV jako element terapii wielolekowej. Jednym z działań niepożądanych abakawiru są ciężkie reakcje uczuleniowe, które mogą zagrażać życiu pacjenta i skutkować koniecznością natychmiastowego przerwania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia abakawirem powinno się przeprowadzić badanie obecności alleli HLA-B*5701 u każdego pacjenta. Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości u osób będących nosicielami allela HLA-B*5701 jest wielokrotnie większe niż u pozostałych pacjentów. U nosicieli wariantu HLA-B*5701 nie powinno się stosować abakawiru, chyba że nie są dostępne inne możliwości terapeutyczne. Informacja o konieczności diagnostyki genetycznej znajduje się w ulotce dołączonej do leku.

Karbamazepina (Amizepin, Finlepsin, Neurotop, Tegretol) – lek przeciwdrgawkowy, stosowany m.in. w leczeniu padaczki i pewnych chorób psychiatrycznych, również charakteryzuje się występowaniem u niektórych przyjmujących go pacjentów reakcji alergicznych (głównie skórnych, w tym bardzo poważnych). Udowodniono, że obecność allela HLA-B*1502 wielokrotnie (nawet 100-krotnie) zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona i TEN. U pacjentów będących nosicielami tego allela lek nie powinien być stosowany. Allel HLA-B*1502 występuje wśród osób pochodzenia azjatyckiego i badanie pod kątem obecności tego wariantu przed rozpoczęciem leczenia powinno być wykonywane przede wszystkim u osób o takim pochodzeniu etnicznym. W populacji europejskiej dodatkowym czynnikiem ryzyka w odniesieniu do alergicznych reakcji

skórnych jest obecność allela HLA-A*3101, a także innych niż HLA-B*1502 wariantów genu HLA-B, jednak w przypadku tych ostatnich zależność nie jest aż tak dobrze udokumentowana. Stwierdzono także, że inne leki przeciwpadaczkowe – **okskarbazepina** (Karbagen, Karbostat, Oxcarbazeplin, Oxepilax, Tolep, Trileptal) i **fenytoina** (Phenytoinum WZF, Epanutin parenteral), w przypadku których stwierdza się często krzyżową nadwrażliwość z karbamazepiną (nadwrażliwość na oba leki jednocześnie) – dzielą z karbamazepiną genetyczne czynniki ryzyka wystąpienia nadwrażliwości, co jest szczególnie dobrze udokumentowane w przypadku wariantu HLA-B*1502.

Allopurynol (Allupon, Argadopin, Milurit) – jest najczęściej stosowanym lekiem w przebiegu hiperurykemii, dny moczanowej i kamicy moczanowej. W przebiegu leczenia allopurynolem u części pacjentów występują niepożądane reakcje skórne o charakterze alergicznym (najczęściej wysypki), ale także ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka (TEN). Wykazano, że obecność allela HLA-B*5801 wielokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na lek. Allel ten najczęściej występuje w populacjach azjatyckich i wśród osób pochodzenia azjatyckiego (chińskiego, tajskiego lub koreańskiego, nawet do 30%), w populacji europejskiej 1-2% osób jest nosicielami tego wariantu genetycznego. Międzynarodowy zespół ekspertów (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) zaleca, aby nosiciele allela HLA-B*5801 nie przyjmowali allopurynolu. W tej grupie pacjentów zastosowanie allopurynolu można rozważyć, gdy alternatywne metody leczenia nie są dostępne, ale należy wtedy szczególnie monitorować występowanie działań niepożądanych.

Tiamazol (Metizol, Thyrozol) i **Propylotiouracyl** (Propycil, Thyrosan) – to tzw. leki przeciwtarczycowe, stosowane u pacjentów z nadczynnością tarczycy, m.in. w przebiegu choroby Gravesa-Basedowa. Istnieją ograniczone dowody, że obecność wariantów HLA-B*27:05 (w populacji europejskiej) oraz HLA-B*38:02 (wśród osób pochodzenia azjatyckiego) może zwiększać ryzyko wystąpienia agranulocytozy (znaczny spadek liczby neutrofili we krwi, prowadzący do ryzyka poważnych infekcji) w przebiegu leczenia tiamazolem i propylotiouracylem. Jednoznaczne potwierdzenie tej zależności wymaga dalszych badań. Jeśli jednak lekarz dysponuje wynikiem badań genetycznych, może bardziej szczegółowo monitorować parametry krwi pacjenta.

Pazopanib (Votrient) – jest nowym lekiem onkologicznym (należy do inhibitorów kinaz tyrozynowych), zarejestrowanym do stosowania w nowotworach nerek i niektórych mięśniakach. Ulotka z informacją o leku w wersji zatwierdzonej przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) zawiera informację o większym ryzyku hepatotoksyczności leku (uszkodzenie wątroby, rejestrowane na podstawie wzrostu stężenia transaminaz w trakcie badań klinicznych) wśród osób będących nosicielami allela HLA-B*57:01.

Wyniki niektórych badań wskazują także, że obecność pewnych alleli genu HLA-B może predysponować do wystąpienia reakcji nadwrażliwości w przebiegu leczenia **newirapiną** (lek stosowany w HIV) czy też **dapsonem** (lek stosowany w leczeniu trądu). Dla jednoznacznej interpretacji w przebiegu leczenia konieczne jest jednak potwierdzenie tych obserwacji w dalszych

badaniach naukowych i klinicznych.

Źródła:

- Fan W.L. et al., HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions, Journal of Immunology Research 2017, 2017:3186328.
- Redwood A.J. et al., HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity, "HLA" 2018, 91, 3-16.
- Yip V.L. et al., HLA Genotype and Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Review, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2012, 92,757-65.
- Saito Y. et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for human leukocyte antigen B (HLA-B) genotype and allopurinol dosing: 2015 update, "Clinical Pharmacology & Therapeutics" 2016, 99 (1), 36-7.
- Hallberg P. et al., Genetic variants associated with antithyroid drug-induced agranulocytosis: a genome-wide association study in a European population, "The Lancet Diabetes & Endocrinology" 2016, 4, 507-16.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

 G6PD

Gen *G6PD* koduje enzym o nazwie dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa. Enzym ten jest niezbędny do ochrony komórek (przede wszystkim czerwonych krwinek – erytrocytów) przed tzw. stresem oksydacyjnym. U osób z genetycznie uwarunkowanym niedoborem aktywności *G6PD* po narażeniu na różne czynniki środowiskowe (w tym infekcje bakteryjne i wirusowe, a także niektóre leki i związki chemiczne) dochodzi do hemolizy (rozpadu) erytrocytów i tzw. żółtaczki hemolitycznej. Hemolizę powoduje także spożycie bobu (łac. *Vicia faba*), stąd inna nazwa schorzenia: fawizm. Przy nieobecności czynników wyzwalających choroba ma zazwyczaj przebieg bezobjawowy. Ponieważ gen *G6PD* położony jest na chromosomie X, choroba jest związana z płcią: mężczyźni chorują wielokrotnie częściej niż kobiety. Niedobór aktywności *G6PD* dotyczy przede wszystkim osób pochodzenia afrykańskiego. W populacji Polskiej występuje rzadko (ok. 0,1%), ale przypadki hemolizy spowodowanej niedoborem *G6PD* są opisywane w polskiej literaturze medycznej. Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia hemolizy pacjenci z ustalonym na podstawie badania genetycznego niedoborem *G6PD* nie powinni stosować niektórych leków. Do leków, których należy unikać lub stosować ze zwiększoną ostrożnością, należą między innymi: kwas acetylosalicylowy (popularna Polopiryna, Aspirin i inne preparaty), paracetamol (składnik wielu przeciwbólowych preparatów dostępnych bez recepty), sulfonamidy (sulfametoksazol, sulfasalazyna, sulfadiazyna, sulfacetamid), prymachina i chlorochina (leki przeciwmalaryczne), rasburykaza (lek stosowany w hiperurykemii u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego), kwas nalidyksowy (antybiotyk z grupy chinolonów) czy też leki przeciwcukrzycowe z grupy pochodnych sulfonilomocznika (np. glimepiryd czy glibenklamid). Po rozpoznaniu choroby konieczne jest dokładne zapoznanie pacjenta ze szczegółowymi zaleceniami dotyczącymi diety i stosowania leków.

Źródła:

- Bupp J. et al., Caring for Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD)-Deficient Patients: Implications for Pharmacy, "Pharmacy and Therapeutics" 2015, 40, 572-4.
- www.pharmgkb.org

 POLG

Gen POLG – koduje enzym polimerazę DNA gamma, który odpowiedzialny jest za syntezę DNA w mitochondriach. Mutacje zaburzające funkcję enzymu prowadzą do wystąpienia genetycznie uwarunkowanych chorób mitochondrialnych, z których najcięższą postać określa się jako zespół Alpers-Huttenlochera. Jest to postępująca choroba neurodegeneracyjna ośrodkowego układu nerwowego, w przebiegu której (oprócz wielu innych objawów) występują napady padaczkowe. Diagnostyka genetyczna choroby polega na analizie sekwencji genu POLG pacjenta. W leczeniu drgawek i napadów padaczkowych należy unikać **kwasu walproinowego** i jego soli – **walproinianu sodu** (Absenor, Convival, Convulex, Depakine). U pacjentów z mutacjami w genie POLG zastosowanie leku może prowadzić do ostrego uszkodzenia wątroby.

Źródła:

- Cohen BH. et al., POLG-Related Disorders, GeneReviews, Seattle (WA): University of Washington, Seattle, USA, 2010.
- www.pharmgkb.org
- www.fda.gov

NAGS, CPS1, OTC, ASS1, ASL, ARG1

NAGS (syntaza N-acetyloglutaminianowa), **CPS1** (syntaza karbamoilofosforanowa), **OTC** (transkarbamylaza ornitynowa), **ASS1** (syntetaza argininobursztynianowa), **ASL** (liaza argininobursztynianowa), **ARG1** (arginaza) to geny kodujące poszczególne enzymy tzw. cyklu mocznikowego (ornitynowego). Dzięki prawidłowej aktywności wszystkich elementów tego szlaku metabolicznego możliwe jest przekształcenie toksycznego amoniaku, powstającego w organizmie w procesie przemiany białek i aminokwasów, w mniej toksyczny i dobrze rozpuszczalny mocznik, który jest następnie wydalany przez nerki z moczem. Mutacje w genach kodujących enzymy cyklu mocznikowego zaburzają przemianę amoniaku w mocznik, skutkując podwyższonymi stężeniami amoniaku i innych pośrednich metabolitów we krwi, prowadząc do zatrucia i licznych zaburzeń rozwojowych. Analiza genetyczna jest podstawą diagnostyki chorób cyklu mocznikowego, których przebieg różni się w zależności od tego, w którym z genów wystąpiły mutacje oraz jak mocno upośledzają one funkcję kodowanego enzymu.

Nie zaleca się stosowania **kwasu walproinowego** i jego soli – **walproinianu sodu** (Absenor, Convival, Convulex, Depakine) u chorych z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika, gdyż u tych osób opisywano rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienia śpiączki.

Fenylomaślan sodu oraz **benzoesan sodu** są stosowane jako leczenie pomocnicze w przewlekłej terapii zaburzeń cyklu mocznikowego, w tym niedoboru syntetazy karbamoilofosforanowej, karbamoilotransferazy ornitynowej lub syntetazy argininobursztynianowej. Rozpoznanie choroby (w tym diagnostyka genetyczna) jest więc podstawą stosowania tych leków.

Arginina jest stosowana w leczeniu uzupełniającym zaburzeń czynności wątroby związanych z nieprawidłowym przebiegiem cyklu mocznikowego (wskazanie niezarejestrowane w Polsce). Co ważne, jest przeciwwskazana w przypadku, gdy przyczyną zaburzeń jest deficyt **ARG1** (arginazy).

Kwas kargluminowy (karbamylloglutaminian) stosowany jest jedynie u pacjentów, u których przyczyną schorzenia jest genetycznie uwarunkowany deficyt **NAGS** (syntazy N-acetyloglutaminianowej).

Źródła:

- Mitchell S. et al., Genetic variation in the urea cycle: a model resource for investigating key candidate genes for common diseases, "Human Mutation" 2009, 30, 56-60.
- Summar M.L., Mew N.A., Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders, "Pediatric Clinics of North America" 2018, 65, 231-246.
- www.pharmgkb.org

MT-RNR1

Mitochondria to wewnątrzkomórkowe organelle, w których zachodzi proces tzw. oddychania komórkowego, w wyniku którego powstaje ATP – źródło energii niezbędnej do bardzo wielu procesów biochemicznych. Większość białek, z których zbudowane są mitochondria, kodowana jest przez geny w jądrze komórkowym, ale mitochondria posiadają także własny genom zawierający 37 genów, w tym **MT-RNR1**. Gen ten koduje rybosomalny RNA (12S rRNA) – cząsteczkę współtworzącą mitochondrialne rybosomy. Ponieważ mitochondria dziecka pochodzą z komórki jajowej, wszystkie geny zawarte w DNA mitochondrialnym dziedziczone są po matce. Mutacje w obrębie genomu mitochondrialnego mogą prowadzić do tzw. chorób mitochondrialnych, a w przebiegu wielu z nich jednym z objawów jest utrata słuchu. Występowanie niektórych wariantów genu **MT-RNR1** związane jest ze znacznie zwiększonym ryzykiem utraty słuchu w przebiegu leczenia ogólnoustrojowego (podanie domięśniowe lub dożylnie) antybiotykami z grupy aminoglikozydów. Do antybiotyków tych należą: **amikacyna** (Amikacin, Biodacyna), **gentamycyna** (Gentamycin), **tobramycyna** (Tobramycin), **streptomycyna** (Streptomycinum TZF), **kanamycyna** (obecnie stosowana w weterynarii), **neomycyna** (brak preparatów do stosowania ogólnego). W przypadku niektórych wariantów (szczególnie oznaczanych jako 1555A>G i 1494C>T) do utraty słuchu dochodzi prawdopodobnie u wszystkich pacjentów leczonych ogólnoustrojowo antybiotykami aminoglikozydowymi. Częstość tych wariantów w populacji jest niewielka (prawdopodobnie poniżej 1%), ale dokładna wartość nie jest znana. Diagnostyka genetyczna przed rozpoczęciem leczenia umożliwia identyfikację pacjentów zagrożonych utratą słuchu, co może być brane przez lekarza pod uwagę przy doborze antybiotyków. Należy pamiętać, że uszkodzenie słuchu może wystąpić także u osób bez mutacji w genie MT-RNR1.

Źródła:

- Barbarino J.M. et al., PharmGKB summary: very important pharmacogene information for MT-RNR1, "Pharmacogenetics and Genomics" 2016, 26, 558-567.
- Rydzanicz M. et al., Screening of the general Polish population for deafness-associated mutations in mitochondrial 12S rRNA and tRNA Ser(UCN) genes, "Genetic Testing and Molecular Biomarkers" 2009, 13, 167-72.
- www.pharmgkb.org