

ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 23.07.2010 • Poprawiono/Corrected: 28.01.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 01.02.2011

© Akademia Medycyny

Co o izoenzymie 2D6 cytochromu P450 każdy anestezjolog wiedzieć powinien

What every anaesthesiologist should know about cytochrome P450 isoenzyme 2D6

Jarosław Woron^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska³, Jerzy Wordliczek³

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

² Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków

³ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków



Streszczenie

Występowanie polimorfizmów genetycznych wśród izoenzymów cytochromu P450 odgrywa coraz większe znaczenie w praktyce klinicznej. Pacjenci o różnych fenotypach mogą odmiennie reagować zarówno na efekt terapeutyczny leków metabolizowanych przy udziale izoenzymów cytochromu P450, jak i mogą różnić się częstością występowania objawów niepożądanych. Zjawisko istnienia polimorfizmów w zakresie izoenzymu CYP2D6 odgrywa coraz większe znaczenie w farmakoterapii anestezjologicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 118-121.*

Słowa kluczowe: metabolizm leków, interakcje leków, farmakoterapia

Summary

The specific reactions towards a given drugs varies a lot between individuals, for many drugs, pharmacogenetic polymorphism are known to affect biotransformation and clinical outcome. Estimation of the individual drug metabolizing capacity and drug interactions can be undertaken by genotyping drug metabolizing enzymes involved in the respective drug metabolism. Pharmacogenetic diagnostics may be an important factor in individualizing drug therapy in anaesthesiology. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 118-121.*

Keywords: drug metabolism, drug interactions, pharmacotherapy

Głównym składnikiem układu monoooksygenaz o mieszanej funkcji, które należą do enzymów frakcji mikrosomalnej wątroby są izoenzymy cytochromu P450 (CYP). Obecnie zidentyfikowano kilkadziesiąt izoenzymów cytochromu P450, jednak z praktycznego punktu widzenia 7 z nich odgrywa istotną rolę w metabolizmie leków, jak również w zakresie interakcji farmakokinetycznych pomiędzy równocześnie stosowanymi lekami. Izoenzymy cytochromu P450

uczestniczą w procesach utleniania, które są zaliczane do procesów pierwszej fazy metabolizmu leków i odbywają się głównie w siateczce endoplazmatycznej komórek wątroby. Wśród 7 najistotniejszych izoenzymów cytochromu P450 izoenzym CYP2D6 odgrywa znaczącą rolę w praktyce klinicznej i jego funkcja jest niezwykle ważna dla lekarza anestezjologa z uwagi na fakt, że uczestniczy on w metabolizmie ponad 40 leków używanych w terapii bólu, anestezjologii

i intensywnej terapii. Dodatkowo warto pamiętać, że szybkość metabolizmu leków zachodzącego przy udziale CYP2D6 jest uwarunkowana genetycznie [1]. Istnieje wiele odmian genu kodującego CYP2D6. Istnieją warianty odpowiedzialne za brak aktywności enzymu, inne z kolei powodują zmniejszoną aktywność enzymatyczną izoenzymu w porównaniu z jego tzw. dzikim typem [2]. Pacjenci, u których CYP2D6 jest nieaktywny nazywani są wolno metabolizującymi (PM – od: *poor metabolizer*). Z kolei pacjenci cechujący się zmniejszoną aktywnością CYP2D6 nazywani są średnio szybko metabolizującymi (IM – od: *intermediate metabolizer*). W większości populacji kaukaskiej występuje prawidłowa aktywność CYP2D6 i osoby te nazywamy osobami szybko metabolizującymi (EM – od: *extensive metabolizer*).

Wśród pacjentów mogą występować osoby posiadające więcej niż jedną kopię dzikiego typu genu dla CYP2D6 i są to osoby należące do populacji bardzo szybko metabolizujących leki (UM – od: *ultrarapid metabolizer*).

Z praktycznego punktu widzenia niezwykle istotny jest fakt, że 7-10% populacji kaukaskiej są to osoby wolno metabolizujące leki przy udziale izoenzymu 2D6 cytochromu P450. U tych właśnie pacjentów własności farmakokinetyczne, a także skuteczność i bezpieczeństwo stosowanej farmakoterapii, mogą być różne od tych obserwowanych w pozostałej części populacji.

Warto pamiętać, że wiele leków może w znacznym stopniu hamować aktywność CYP2D6, a konsekwencją tego będzie fakt, że u pacjentów z genetycznie zakodowaną zdolnością do szybkiego metabolizmu (EM) dojdzie do ujawnienia wolnego metabolizmu (PM).

Leki, które są metabolizowane przy udziale CYP2D6 oraz te, które hamują jego aktywność zebrano w tabeli 1 [3].

Konsekwencją zablokowania metabolizmu leków przekształcanych przy udziale CYP2D6 może być z jednej strony wzrost ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z podniesieniem stężenia leku w surowicy. Z drugiej strony, w przypadku, gdy lek jest metabolizowany przy udziale CYP2D6 do aktywnego metabolitu, wraz z zahamowaniem działania izoenzymu będzie dochodziło do zmniejszenia powstawania istotnych z terapeutycznego punktu widzenia metabolitów. W codziennej pracy lekarza anestezjologa niezwykle istotne są 2 grupy leków. Pierwsza z nich to leki przeciwwymiotne, które stosowane są w celu

zapobiegania nudnościom i wymiotom pooperacyjnym oraz opioidowe leki przeciwbólne (OLP).

Tabela 1. Leki metabolizowane przy udziale CYP2D6 i hamujące aktywność tego izoenzymu

Leki metabolizowane przy udziale CYP2D6	Leki hamujące aktywność CYP2D6
Amitryptylina	Amitryptylina
Klomipramina	Bupropion
Doksepina	Fluoksetyna
Fluoksetyna	Paroksetyna
Fluwoksamina	Wenlafaksyna
Paroksetyna	Haloperidol
Sertralina	Risperidon
Mirtazapina	Amiodaron
Trazodon	Cymetydyna
Wenlafaksyna	Lansoprazol
Aripiprazol	Metadon
Klozapina	Metoklopramid
Haloperidol	Terbinafina
Kwetiapina	Tiklopidyna
Risperidon	Kwas walproinowy
Kodeina	
Hydrokodon	
Lidokaina	
Metadon	
Oksykodon	
Tramadol	
Karwedilol	
Diltiazem	
Metoprolol	
Propafenon	
Propranolol	
Dekstrometorfan	
Metoklopramid	
Ondansetron	
Tropisetron	
Dolasetron	
Palonosetron	
Ezlopitant	

Jeżeli chodzi o leki przeciwwymiotne to CYP2D6 uczestniczy w metabolizmie leków przeciwwymiotnych z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ (ondansetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron), antagonisty receptora neurokininowego (ezlopitant) oraz metoklopramidu [4].

W przypadku pacjentów, którzy są EM i UM możemy spodziewać się zmniejszonej skuteczności przeciwwymiotnej wyżej wymienionych leków. Z kolei w sytuacji, gdy naszym pacjentem będzie PM lub wystąpią niekorzystne interakcje leków przeciwwymiotnych metabolizowanych przy udziale CYP2D6 z inhibitorami tego enzymu (tabela 1) musimy liczyć się z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych, które zebrano w tabeli 2 [5].

Drugą istotną z praktycznego punktu widzenia grupą leków stosowanych przez anestezjologów są OLP.

Tabela 2. Najczęstsze działania niepożądane leków przeciwwymiotnych metabolizowanych przy udziale CYP2D6

Setrony	Ezlopitant	Metoklopramid
zaparcia ból głowy uczucie uderzenia gorąca do głowy lub nadbrzucha skórne reakcje alergiczne	nudności ból i zawroty głowy	sennaść uczucie zmęczenia ból i zawroty głowy bezsennaść biegunka objawy pozapiramidowe dyskinezy ginekomastia hiperprolaktynemia

OLP metabolizowane przy udziale CYP2D6 zebrano w tabeli 3.

Tabela 3. Opioidowe leki przeciwbólowe metabolizowane przy udziale CYP2D6

kodeina dihydrokodeina hydrokodon oksykodon metadon tramadol

W przypadku kodeiny, CYP2D6 uczestniczy w reakcji O-demetylacji, w wyniku czego powstaje aktywny jej metabolit - morfina. U pacjentów, którzy są PM, w zakresie tego izoenzymu możemy obserwować mniejszą skuteczność przeciwbólową kodeiny. Natomiast u pacjentów należących do populacji EM i UM szybkie przekształcenie kodeiny do morfiny może powodować wystąpienie działań niepożądanych. Jest to szczególnie niebezpieczne w populacji pediatrycznej, kiedy to może dojść nawet do ostrej depresji ośrodka oddechowego. Polimorfizm metabolizmu kodeiny jest główną przyczyną, dla której kodeina nie powinna być stosowana w populacji pediatrycznej [6].

Podobną sytuację możemy obserwować również u pacjentów, u których jako lek przeciwbólowy podawana jest dihydrokodeina [6].

Oksykodon jest półsyntetycznym opioidowym lekiem przeciwbólowym stosowanym w leczeniu bólu o natężeniu od średniego do silnego, zarówno w okresie pooperacyjnym, jak i w terminalnym okresie chorób nowotworowych. Oksykodon podlega intensywnemu metabolizmowi, tylko 10% przyjętej dawki leku jest wydalane w postaci niezmienionej. W metabolizmie oksykodonu uczestniczy CYP2D6 katalizując reakcję O-demetylacji. Powstały w tej reakcji metabolit wykazuje 3-5-krotnie wyższe powinowactwa do receptorów opioidowych μ w porównaniu do morfiny [7].

Przekształceniu do aktywnego metabolitu przy udziale CYP2D6 ulega również stosowany w leczeniu bólu tramadol. Wspomniany izoenzym katalizuje reakcję O-demetylacji do aktywnego metabolitu O-dezmetylotramadolu, który jest agonistą receptorów opioidowych typu μ . Zmiany w szybkości metabolizmu tramadolu mogą wiązać się z wystąpieniem objawów niepożądanych podczas stosowania leku [8].

Do leków, które odgrywają istotne znaczenie w farmakoterapii bólu, szczególnie z komponentą neuropatyczną należą trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), wenlafaksyna, mirtazapina oraz inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI). Spośród TLPD najczęściej stosowana amitryptylina ulega metabolizmowi przy użyciu izoenzymu 2D6 cytochromu P450, podobnie w przypadku wenlafaksyny wspomniany izoenzym uczestniczy w przekształceniu jej do aktywnego metabolitu, jakim jest O-dezmetylowenlafaksyna [9]. Także w przypadku mirtazapiny CYP2D6 odgrywa istotną rolę w metabolizmie tego leku przeciwdepresyjnego.

Jeżeli chodzi o grupę SSRI to praktycznie wszystkie leki obecne na polskim rynku farmaceutycznym są metabolizowane przy udziale CYP2D6. Nie należy także zapominać, że fluoksetyna, paroksetyna i sertralina są silnymi inhibitorami wspomnianego izoenzymu [10]. Fakt, że wymienione leki przeciwdepresyjne są aktywnie metabolizowane przy udziale CYP 2D6 zwiększa ryzyko występowania niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych w sytuacji, gdy pacjent przyjmuje równocześnie leki hamujące jego aktywność (patrz tabela 1). W przypadku SSRI hamujących aktywność CYP 2D6, takich jak: fluoksetyna, paroksetyna i sertralina możemy obserwować ich efekt inhibicyjny na metabolizm innych równocześnie stosowanych przez pacjenta leków, konsekwencją czego jest wzrost ryzyka występowania polekowych działań niepożądanych.

Jak wynika z przedstawionych informacji, występowanie izoenzymu CYP2D6 w różnych odmianach polimorficznych może zmieniać efekt stosowanej farmakoterapii. Może prowadzić zarówno do zmiany efektu terapeutycznego, jak i do pojawienia się polekowych działań niepożądanych.

Istotne, także z praktycznego punktu widzenia, są interakcje farmakokinetyczne związane z efektem hamującym wielu leków na aktywność CYP2D6.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron
Zakład Farmakologii Klinicznej
Katedry Farmakologii UJ CM
31-531 Kraków; ul. Śniadeckich 10
Tel./Fax: (+48 12) 424 88 83
E-mail: j.woron@medi-pharm

Piśmiennictwo

1. Orzechowska-Juzwenko K (red.). Farmakologia kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej. Wrocław: Wydawnictwo Górnicki; 2006.
2. Preskorn SH, Flockhart D. Przewodnik po interakcjach leków psychotropowych - 2010 rok. *Psychiatria Po Dyplomie* 2010;7:12-40.
3. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
4. Woron J, Filipczka-Bryniarska I, Wordliczek J, Dobrogowski J. Najczęstsze niekorzystne interakcje leków stosowanych w leczeniu bólu i medycynie paliatywnej. Grunenthal; 2008.
5. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance. *Clin Pharmacokinetics* 2009;48:761-804.
6. Friday JH, Kanegaye JT, McCaslin I, Zheng A, Harley JR. Ibuprofen provides analgesia equivalent to acetaminophen-codeine in the treatment of acute pain in children with extremity injuries. A randomized clinical trial. *Academic Emergency Medicine* 2009;16:711-6.
7. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
8. Kirchheiner J, Antona-Rodriguez C. Cytochrome P450 2D6 Genotyping. *CNS Drugs* 2009;23:181-91.
9. Woron J. Wenlafaksyna. *Medycyna Praktyczna - Psychiatria* 2009;3:81-3.
10. Woron J. Interakcje selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny. *Medycyna Praktyczna - Psychiatria* 2009;4:73-7.