

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 22.04.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 30.07.2025

© Akademia Medycyny

Farmakogenomika i medycyna spersonalizowana w anestezjologii: przegląd aktualnej wiedzy i możliwych zastosowań

Pharmacogenomics and personalized medicine in anaesthesiology: a review of current knowledge and possible applications

Marcin Skowronek¹, Renata Zajączkowska²

¹ Studenckie Koło Naukowe Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski

² Zakład Medycyny Ratunkowej i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny, Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski



Streszczenie

Medycyna precyzyjna, zwana także medycyną spersonalizowaną, łączy farmakogenomikę z historią kliniczną i stanowi nowoczesne podejście w opiece zdrowotnej. W obszarze anestezjologii umożliwia opracowanie optymalnych protokołów znieczulenia, minimalizuje ryzyko powikłań związanych z przeprowadzanymi procedurami medycznymi i redukuje niepożądane reakcje na leki stosowane w czasie znieczulenia. Reakcje pacjentów na znieczulenie i zabiegi chirurgiczne, zarówno pod względem skuteczności terapeutycznej, jak i potencjalnych powikłań, są zróżnicowane. Odpowiedź na farmakoterapię zależy od wielu czynników, liczne badania koncentrują się na wykorzystaniu medycyny molekularnej do przewidywania reakcji klinicznych na leki, opartych na indywidualnym profilu DNA pacjenta. Reakcja na analgetyki oraz percepcja bólu są kształtowane przez szereg wariantów genetycznych, z których część nadal pozostaje nieodkryta. Przyszłość farmakogenomiki polega na ciągłej analizie tych wariantów i ich wzajemnych zależności, co pozwoli na ich integrację ze standardową praktyką kliniczną. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 217-230. doi:10.53139/AIR.20251921*

Słowa kluczowe: medycyna spersonalizowana, farmakogenomika, warianty genetyczne, anestezjologia, znieczulenie, metabolizm leków

Abstract

Precision medicine, also referred to as personalized medicine, integrates pharmacogenomics with clinical history, representing a modern approach to healthcare. In the field of anaesthesiology, it enables the development of optimal anaesthetic protocols, minimizes the risk of complications associated with medical procedures, and reduces adverse drug reactions related to anaesthetic agents. Patients' responses to anaesthesia and surgical interventions vary considerably in terms of both therapeutic efficacy and the potential for complications. Pharmacotherapeutic outcomes are influenced by a wide range of factors, and numerous studies focus on the application of molecular medicine to predict clinical drug responses based on the patient's individual DNA profile. Responses to analgesics and pain perception are shaped by a variety of genetic variants, some of which remain undiscovered. The future of pharmacogenomics lies in the ongoing analysis of these variants and their interactions, which will enable their integration into standard clinical practice. *Anestezjologia i Ratownictwo 2025; 19: 217-230. doi:10.53139/AIR.20251921*

Keywords: personalized medicine, pharmacogenomics, genetic variants, anaesthesiology, anaesthesia, drug metabolism

Wstęp

Medycyna spersonalizowana, która integruje genetyczny profil pacjenta z jego historią kliniczną od kilku lat rewolucjonizuje podejście do pacjenta, oferując coraz bardziej skuteczne terapie [1]. Zyskuje także znaczenie w anestezjologii, gdzie może umożliwić dostosowywanie schematów postępowania do indywidualnych cech pacjenta, zwiększając bezpieczeństwo i efektywność terapii [2]. Istnieje duża różnorodność w reakcjach pacjentów na znieczulenie i zabiegi chirurgiczne, zarówno pod względem skuteczności terapeutycznej, jak i potencjalnych powikłań [3]. Reakcje pacjentów na farmakoterapię zależą od wielu czynników, a liczne badania koncentrują się na zastosowaniu medycyny molekularnej do przewidywania odpowiedzi klinicznej na leki na podstawie indywidualnego profilu DNA pacjentów [4]. Ta dziedzina, znana jako farmakogenomika, zajmuje się badaniem wpływu wariantów genetycznych na skuteczność i toksyczność leków, obejmując zarówno farmakokinetykę, jak i farmakodynamikę, umożliwiając precyzyjne dostosowanie terapii do indywidualnych cech pacjenta [1,4]. Dzięki lepszemu zrozumieniu wpływu czynników genetycznych na zmienność m. in. metabolizmu leków, możemy bardziej świadomie dobierać leki i ich dawki, co ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania działaniom niepożądanym oraz dla poprawy efektywności i bezpieczeństwa terapii [1,5]. Celem tego przeglądu jest przedstawienie zasad farmakogenomiki oraz aktualnych dowodów naukowych i istotnych przykładów klinicznych dla współczesnych wyzwań w anestezjologii i opiece okołoperacyjnej.

Opioidy

Opioidy to najskuteczniejsze i często stosowane leki przeciwbólowe w uśmierzaniu silnego bólu ostrego i przewlekłego. Swoje działanie wywierają przez wpływ na receptory opioidowe należące do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G. Zidentyfikowano trzy klasy receptorów opioidowych – mi (μ), kappa (κ) i delta (δ), które są obecne zarówno w ośrodkowym (CNS, Central nervous system), jaki obwodowym układzie nerwowym (PNS, Peripheral nervous system) [6].

Metabolizm opioidów

Metabolizm leków, w tym opioidów, obejmuje reakcje fazy I i fazy II. Faza I polega w znacznej mierze

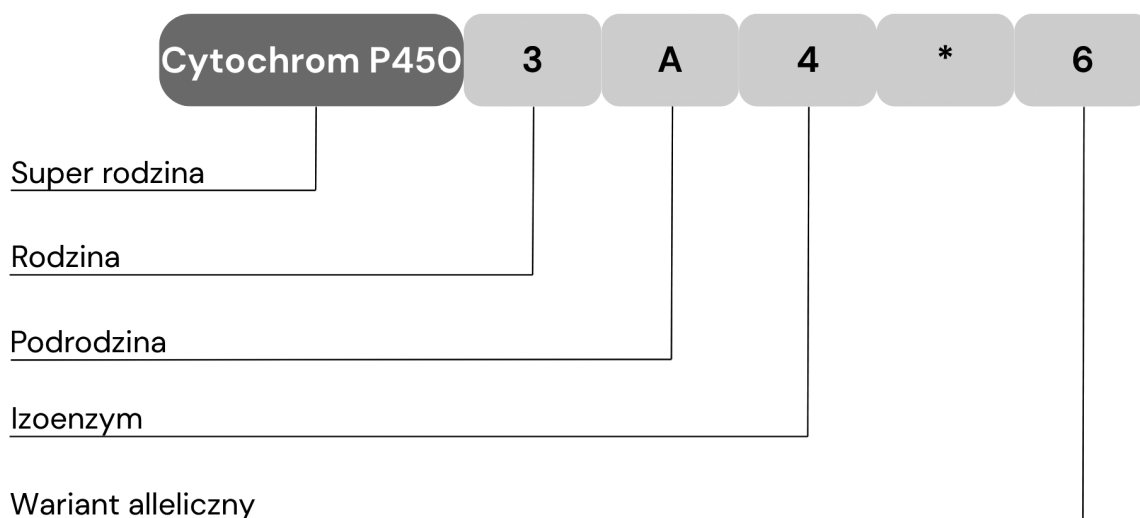
na procesach utleniania i obejmuje głównie enzymy CYP3A4 i CYP2D6. Enzym CYP3A4 metabolizuje ponad 50% wszystkich leków, w związku z czym opioidy metabolizowane przez ten enzym obciążone są wysokim ryzykiem interakcji lek-lek [7]. U ludzi nadrodzina CYP450 składa się z 59 różnych białek, podzielonych na 18 rodzin i 43 podrodziny na podstawie podobieństwa sekwencji genetycznych [8]. Z uwagi na istotną rolę enzymów cytochromu P450 w metabolizmie leków ich nomenklatura została precyzyjnie określona. Jak przedstawiono na rycinie 1. super-rodzina enzymów CYP klasyfikowana jest dalej hierarchicznie na rodziny, podrodziny, izoenzymy oraz warianty alleliczne [9]. Indywidualna odpowiedź na leki może różnić się w zależności od polimorfizmu genetycznego tych enzymów, co częściowo tłumaczy zmienność reakcji na leki u różnych osób [8]. Metabolizm II fazy polega na sprzęganiu (glukuronidacji), przez enzym UGT (UDP-glukuronozylotransferaza), leków z cząsteczkami organicznymi, co umożliwia ich eliminację z organizmu. U ludzi wyróżniamy rodziny UGT1 i UGT2, przy czym UGT2 obejmuje podrodziny UGT2A i UGT2B, kodowane przez geny zlokalizowane na chromosomie 4q13. UGT2B7, izoenzym metabolizmu fazy II, jest aktywny w wątrobie, nerkach, dolnym odcinku przewodu pokarmowego oraz, co potwierdzają badania, w mózgu [10].

Kodeina to słaby opioid, który jest pozycjonowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) na drugim stopniu drabiny analgetycznej stosowanej w leczeniu bólu [11]. Kodeina jest prolekiem, który jest metabolizowany przez CYP2D6 do aktywnego metabolitu, morfiny. Genetyczne różnice w aktywności enzymów odpowiedzialnych za metabolizm leków umożliwiają klasyfikację pacjentów na cztery podstawowe grupy fenotypowe: osoby wolno metabolizujące (PM, poor metabolizers), osoby z pośrednim tempem metabolizmu (IM, intermediate metabolizers), osoby o prawidłowej aktywności enzymatycznej (EM, extensive/effective metabolizers) oraz osoby z bardzo szybkim metabolizmem (UM, ultrarapid metabolizers) [12]. U pacjentów o fenotypie PM w stosunku do CYP2D6 brak aktywności enzymatycznej prowadzi do nieskutecznego działania przeciwbólowego oraz zwiększonego ryzyka działań niepożądanych wynikających z obecności leku macierzystego. Z kolei u osób z ultraszybkim metabolizmem CYP2D6 podanie dużych dawek kodeiny może prowadzić do nadmiernego wytwarzania morfiny i wywoływać ciężkie działania niepożądane, ze zgonem włącznie [13].

Kodeina jest lekiem, w przypadku którego przewencyjne testy genetyczne mogą być klinicznie istotne. Liczne doniesienia kliniczne opisują przypadki śmiertelnych reakcji u dzieci, które po podaniu standardowych dawek kodeiny wykazywały fenotyp bardzo szybkiego metabolizmu. Ponadto odnotowano zgony niemowląt karmionych piersią, których matki – będące również UM – przyjmowały kodeinę, co skutkowało wysokim stężeniem morfiny w mleku matki. W odpowiedzi na te doniesienia opracowano wytyczne farmakogenetyczne dotyczące stosowania kodeiny w zależności od genotypu CYP2D6 [5,13,14]. Zgodnie z wytycznymi Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), w przypadku pacjentów będących ultraszybzymi metabolizatorami (UM) oraz u pacjentów będących wolnymi metabolizatorami (PM), rekomendacja jest silna i jednoznaczna: należy unikać stosowania kodeiny. W obu tych grupach, jeśli leczenie opioidem jest klinicznie uzasadnione, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku. Dla pacjentów z fenotypem normalnego metabolizera (NM), u których oczekuje się standardowego metabolizmu leku, zalecane jest stosowanie kodeiny w dawkach zgodnych z charakterystyką produktu leczniczego. Z kolei u pacjentów z fenotypem pośredniego metabolizera (IM) również należy rozpoczynać terapię

od dawek standardowych, jednak w przypadku braku odpowiedzi klinicznej i konieczności kontynuacji leczenia opioidem, należy rozważyć zmianę na inny lek przeciwbólowy [15].

Tramadol podobnie jak kodeina, jest również prolekiem metabolizowanym przez cytochrom CYP2D6, który przekształca go w aktywny metabolit O-desmetylotramadol [16]. Zazwyczaj zalecane dawki tramadolu wynoszą 50–100 mg co 4–6 godzin lub 100–200 mg co 12 godzin w przypadku form o przedłużonym uwalnianiu, przy maksymalnej dawce dobowej wynoszącej 400 mg [16]. Polimorfizmy CYP2D6 mogą wpływać na toksyczność i siłę działania tramadolu, co potwierdza przypadek depresji oddechowej u pacjenta z fenotypem metabolizmu UM oraz ostrzeżenia Food and Drug Administration (FDA) dotyczące stosowania tramadolu u dzieci i młodzieży [17]. Zmienność w metabolizmie tramadolu, zależna od CYP2D6, wskazuje na potrzebę zachowania ostrożności u pacjentów z fenotypami PM, IM i UM, a genotypowanie CYP2D6 może wspomagać wybór bezpiecznej i skutecznej terapii przeciwbólowej [17]. Wytyczne kliniczne CPIC zdecydowanie odradzają terapię tramadolem w przypadku pacjentów o skrajnych fenotypach metabolicznych. U pacjentów z tymi polimorfizmami CYP2D6, czyli wolnymi metabolize-



Rycina 1. Nomenklatura Cytochromu P450. Hierarchiczny podział na super-rodzinę, rodzinę, podrodzinę, izoenzym i wariant alleliczny
Figure 1. Cytochrome P450 Nomenclature. Hierarchical classification into superfamily, family, subfamily, isoenzyme, and allelic variant

rami (PM) lub ultraszybkimi metabolizerami (UM), nie zaleca się stosowania tramadolu w żadnej dawce, ponieważ u osób z fenotypem PM skuteczność przeciwbólowa jest znacząco zmniejszona mimo wyższych stężeń leku macierzystego w osoczu. U osób z fenotypem UM następuje szybkie i nadmierne tworzenie aktywnego metabolitu, co zwiększa ryzyko działań niepożądanych i toksyczności opioidowej. Korekta dawkowania nie umożliwia bezpiecznego i przewidywalnego stosowania tramadolu w tej grupie pacjentów, dlatego należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków o metabolizmie niezależnym od CYP2D6 [15,16]. Pacjenci z fenotypem normalnego metabolizera (NM), u których proces aktywacji leku przebiega prawidłowo, mogą przyjmować tramadol w standardowych dawkach zalecanych przez producenta. Dla pośrednich metabolizerów (IM) zaleca się również rozpoczynanie terapii od dawek standardowych, jednak CPIC zaznacza w ramach rekomendacji opcjonalnej, że przy braku satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej należy rozważyć zamianę tramadolu na inny opioid, pamiętając o niestosowaniu kodeiny [15].

Oksykodon jest półsyntetycznym, opioidowym lekiem przeciwbólowym, szeroko stosowanym w praktyce klinicznej w celu uśmierzania bólu pooperacyjnego, szczególnie trzewnego i neuropatycznego o silnym natężeniu [18]. Oksykodon metabolizowany jest przez CYP2D6 do oksymorfonu oraz CYP3A4 do noroksykodonu. Polimorfizmy tych enzymów nie mają istotnego wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w standardowych dawkach, co potwierdzają duże badania kliniczne [19]. W związku z tym nie zaleca się rutynowego genotypowania CYP2D6 i CYP3A4 przed zastosowaniem oksykodonu. Standardowe dawkowanie (5–20 mg doustnie co 4–6 godzin w bólu ostrym lub 10–40 mg w postaci o przedłużonym uwalnianiu co 12 godzin) pozostaje bez zmian, a maksymalna dawka dobową powinna być dostosowana do natężenia bólu, tolerancji leku i stanu klinicznego pacjenta. Znaczenie kliniczne mają przede wszystkim interakcje lekowe z inhibitorami lub induktorami CYP3A4, które mogą znacząco modyfikować stężenia oksykodonu, dlatego należy ich unikać [19]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami CPIC, nie ma wystarczających dowodów, aby formułować rekomendacje kliniczne dotyczące dawkowania oksykodonu na podstawie genotypu CYP2D6. Dotychczasowe badania kliniczne przyniosły sprzeczne wyniki i nie wykazały jednoznacznego

wpływu genotypu na skuteczność ani bezpieczeństwo terapii z zastosowaniem oksykodonu. Z tego powodu CPIC obecnie klasyfikuje to jako „brak rekomendacji” i nie zaleca dostosowywania dawek oksykodonu na podstawie testów farmakogenetycznych [15].

Podobne stanowisko, choć z pewnymi niuansami, CPIC przyjmuje wobec hydrokodonu. W jego przypadku, chociaż CYP2D6 bierze udział w tworzeniu silniejszego metabolitu – hydromorfonu – dowody na kliniczne znaczenie tego faktu są również sprzeczne. Dlatego wytyczne zalecają standardowe dawkowanie u większości pacjentów, a jedynie w przypadku osób z fenotypem wolnego lub pośredniego metabolizmu, przy braku odpowiedzi na leczenie, dopuszczają (w ramach rekomendacji opcjonalnej) rozważenie zamiany na inny lek opioidowy (ale nie na kodeinę ani tramadol).

Sytuacja jest natomiast najbardziej klarowna w odniesieniu do metadonu. Badania wykazały, że genotyp CYP2D6 nie ma wpływu na jego metabolizm, skuteczność ani bezpieczeństwo, w związku z czym CPIC jednoznacznie stwierdza, że nie ma żadnych podstaw do dostosowywania dawek tego leku w oparciu o wyniki testów farmakogenetycznych [15].

Fentanyl jest silnym opioidem (około 100 razy silniejszym niż morfina), wysoce lipofilnym i silnie wiążącym się z białkami osocza [20]. Fentanyl jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i w mniejszym stopniu przez CYP3A5 w wątrobie, do norfentanylu, produktu o prawie zerowej aktywności [21]. Wykazano, że polimorfizmy CYP3A4*1G oraz CYP3A5*3 mogą prowadzić do istotnych różnic w klirensie fentanylu oraz jego stężeniach w osoczu, co wskazuje na ich potencjalne znaczenie kliniczne [20,21,23]. Choć sam polimorfizm CYP3A5*3 nie wykazał istotnego wpływu na zużycie fentanylu, to już nosiciele kombinacji CYP3A5*3 i homozygotycznego CYP3A4*1G/*1G mieli niższe zapotrzebowanie na ten lek. Konkretnie, pacjentki z homozygotycznym genotypem CYP3A4*1G/*1G i co najmniej jednym allelem CYP3A5*3 (genotyp AA-AG/GG) zużywały średnio 190.0 µg fentanylu w ciągu 24 godzin pooperacyjnych w ramach kontrolowanej przez pacjenta analgezji dożylniej (Patient controlled intravenous analgesia, PCIA). Natomiast pacjentki z homozygotycznym genotypem CYP3A4*1G/*1G, ale bez allelu CYP3A5*3 (genotyp AA-AA), zużywały średnio 233.3 µg fentanylu w tym samym okresie [23]. Efekt ten może być maskowany przez dominującą aktywność CYP3A4,

jednak sugeruje potencjalne znaczenie CYP3A5*3 jako czynnika współdeterminującego metabolizm fentanylu. Indywidualizacja terapii fentanylem jest kluczowa dla bezpieczeństwa i skuteczności pacjenta, ponieważ standardowe dawkowanie oparte wyłącznie na masie ciała lub wieku często okazuje się niewystarczające, prowadząc do nieprzewidywalnych reakcji. Anestezjolodzy powinni być szczególnie wyczuleni na pacjentów, u których podejrzewa się obecność homozygotycznych genotypów CYP3A4*1G/*1G i CYP3A5*3/*3. Objawem klinicznym sugerującym obecność tych wariantów może być znacznie niższe niż oczekiwano zapotrzebowanie pacjenta na fentanylem w celu osiągnięcia odpowiedniej kontroli bólu [23]. U tych pacjentów, ze względu na upośledzony metabolizm fentanylu wywołany interakcją polimorfizmów, istnieje zwiększone ryzyko kumulacji leku i wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa czy przedłużona sedacja. W praktyce klinicznej, w przypadku braku dostępności szybkich testów genetycznych, anestezjolodzy powinni rozważyć ostrożne, stopniowe zwiększanie dawki fentanylu oraz monitorowanie parametrów oddechowych i poziomu świadomości u wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u tych z niejasną reakcją na standardowe dawki [19-23].

Morfina jest metabolizowana głównie poprzez glukuronidację przez UGT2B7 (enzym fazy II) do aktywnych metabolitów: morfino-3-glukuronidu (M3G, ok. 90%) i morfino-6-glukuronidu (M6G, ok. 10%) co przedstawia Rycina 2. [17]. Mimo, że M3G jest głównym metabolitem morfiny, nie wykazuje działania przeciwbólowego i nie przechodzi przez barierę krew-mózg (BBB, Blood-Brain Barrier), w przeciwieństwie do M6G, który działa silnie przeciwbólowo, przechodzi przez BBB i nasila działanie morfiny [24]. Polimorfizm UGT2B7 802T>C może prowadzić do zmniejszonej aktywności glukuronidacji, co może wpływać na skuteczność przeciwbólową morfiny, choć nie wszystkie badania to potwierdzają [24]. Z kolei polimorfizm UGT2B7 900G>A daje sprzeczne wyniki, część badań sugeruje wyższą aktywność enzymatyczną dla allelu 900A, a inne nie potwierdzają istotnego wpływu na farmakokinetykę morfiny [24]. W związku z tym potrzebne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć funkcjonalność polimorfizmów UGT2B7 i ich wpływ na metabolizm morfiny [17,24]. Należy jednak podkreślić, że szeroki przegląd literatury wskazuje, iż w większości badań klinicznych na pacjentach z bólem

nowotworowym nie znaleziono istotnego związku między powszechnymi polimorfizmami genu UGT2B7 a stosunkiem stężenia morfiny do jej glukuronidów [17]. Co więcej, sugeruje się, że głównym czynnikiem wpływającym na dużą zmienność stężeń metabolitów morfiny między pacjentami jest funkcja nerek, a nie czynniki genetyczne. Paradoksalnie, mimo braku istotnego wpływu na wskaźniki metaboliczne, polimorfizmy UGT2B7 mogą mieć znaczenie kliniczne. Powiązano je z częstością występowania działań niepożądanych, takich jak nudności. To pokazuje, że rola tych polimorfizmów w odpowiedzi na morfinę jest złożona i nie ogranicza się jedynie do wpływu na szybkość jej metabolizmu [24,25].

Buprenorfina jest N-dealkilowana w wątrobie do aktywnego metabolitu – norbuprenorfiny, przez CYP3A4 (65%) i CYP2C8 (30%). Buprenorfina i norbuprenorfina również przechodzą metabolizm fazy II katalizowany przez UGT [26]. Wykazano, że polimorfizm CYP3A4 może wpływać na skuteczność leczenia buprenorfiną, prowadząc do zróżnicowanej kontroli bólu u pacjentów leczonych tym lekiem. U nosicieli wariantu CYP3A4*1/1B zaobserwowano zwiększoną aktywność metaboliczną buprenorfiny, co wiązało się z koniecznością stosowania wyższych dawek w celu uzyskania efektu terapeutycznego. Pacjenci z tym polimorfizmem, charakteryzującym się nasilonym metabolizmem buprenorfiny, często potrzebują dawek przekraczających standardowe 24 mg/dobę co stanowi obecną maksymalną dawkę dobową [26]. Również polimorfizmy genu UGT2B7 istotnie wpływają na metabolizm buprenorfiny podawanej podjęzykowo i dawkowanie tej postaci leku. Wariant UGT2B7 rs7439366 CT wiąże się z wolniejszym metabolizmem, co prowadzi do konieczności przyjmowania niższych dawek (4 mg/dobę) w porównaniu do genotypu CC (6 mg/dobę). Z kolei, genotyp UGT2B7 rs7662029 GG charakteryzuje się wyższą aktywnością enzymatyczną, co skutkuje potrzebą stosowania wyższych dawek (6 mg/dobę) w porównaniu do nosicieli allelu A (4 mg/dobę). Dodatkowo, UGT2B7 rs7662029 wiąże się ze zwiększonym łaknieniem i objawami odstawienia [27].

Opracowano powtarzalny i praktyczny test PCR-RFLP (reakcja łańcuchowa polimerazy - polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych, z ang. Polymerase chain reaction - restriction fragments length polymorphism) do określania polimorfizmu UGT2B7 rs7662029, który jest oparty na wykorzystaniu nowego enzymu

restrykcyjnego [27]. PCR-RFLP jest szybką i czułą metodą określania polimorfizmów SNP. Amplifikacja wybranego fragmentu DNA i jego trawienie enzymami restrykcyjnymi pozwala, na podstawie długości powstałego fragmentu DNA, określić genotyp polimorfizmu. Wykonanie PCR-RFLP można rozważyć w przypadku pacjentów z potwierdzonymi lub podejrzanymi problemami metabolizmu leków – np. z historią nietypowej reakcji na standardowe dawki anestetyków lub opioidów (np. nadmiernej sedacji po tramadolu, nieskutecznego działania przeciwbólowego kodeiny).

W Polsce farmakogenetyka nie jest obecnie integralnym elementem standardu opieki anestezjologicznej, a brak wytycznych i zaleceń rekomendujących rutynowe oznaczanie polimorfizmów genetycznych przed podaniem anestetyków ogranicza praktyczne zastosowanie tej diagnostyki. Istotnym problemem jest również ograniczona dostępność samych testów farmakogenetycznych. Co więcej, należy podkreślić niewystarczającą wiedzę lekarzy w zakresie farmakogenomiki, co również stanowi barierę w szerszym wdrażaniu tej diagnostyki do praktyki klinicznej. Większość decyzji terapeutycznych w anestezjologii opiera się nadal na klasycznych protokołach klinicznych, bez uwzględniania danych genetycznych pacjenta. Należy również podkreślić, że technika PCR-RFLP pozwala na analizę jedynie pojedynczych, wcześniej zidentyfikowanych polimorfizmów SNP, co istotnie ogranicza jej przydatność w szerszej ocenie farmakogenetycznej pacjentów. W sytuacjach wymagających kompleksowego profilu genetycznego znacznie korzystniejsze i bardziej efektywne jest zastosowanie nowoczesnych paneli farmakogenetycznych lub technik sekwencjonowania nowej generacji [28-30].

Receptory opioidowe

Istnieje kilka receptorów zaangażowanych w analgezję opioidową. Trzy najbardziej znane to receptory μ (mi), κ (kappa) i δ (delta), które są kodowane odpowiednio przez geny OPRM1, OPRK1 i OPRD1 [31].

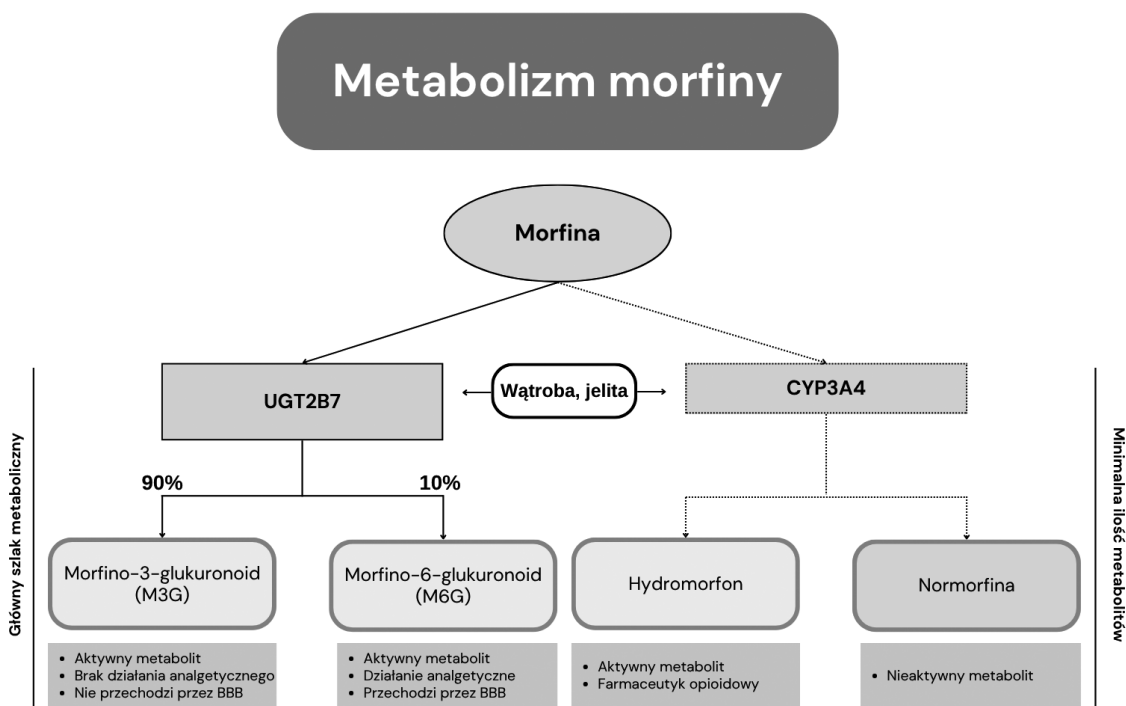
Receptor opioidowy μ kodowany przez OPRM1 jest głównym miejscem wiązania opioidów. Zidentyfikowano ponad 200 wariantów alleli tego genu [1]. Polimorfizm występujący w genie tego receptora związany jest ze zmianą jego skuteczności. Najczęściej opisywanym jest SNP OPRM1 118A > G (zwany również A118G), który prowadzi do zastąpienia adeniny guaniną w kodonie 118. Liczne prace wska-

zuja, że homozygotyczność A118G jest związana ze zwiększonym zapotrzebowaniem na opioidy, a nawet znaczącym lub całkowitym brakiem odpowiedzi na opioidową terapię przeciwbólową [1,4,5,12]. Natomiast inne doniesienia mówią o przypadkach, w których zapotrzebowanie na fentanyl jest obniżone, w szczególności w bólu pooperacyjnym i porodowym [4,8,13]. Ze względu na niewystarczające dowody, obecnie nie istnieją żadne rekomendacje kliniczne dotyczące dostosowywania dawek opioidów na podstawie genotypu OPRM1 (rekomendacja CPIC) [15].

Gen OPRK1 koduje receptor opioidowy κ , a OPRD1 – receptor opioidowy δ . Zmiany w allelach tych genów mogą wpływać na podatność na uzależnienia, w tym od heroiny, kokainy, alkoholu i opioidów, a także na rozwój chorób psychiatrycznych – schizofrenii [32]. Polimorfizmy OPRD1 powiązane z uzależnieniem od kokainy, szczególnie w populacji Afroamerykanów, a allele 36G > T w OPRK1 oraz rs2236857 i rs58111 w OPRD1 z bólem przewlekłym, nasilonym bólem pooperacyjnym oraz nadużywaniem heroiny [12,32]. Zauważono także, że buprenorfina (będąca częściowym agonistą receptora μ i antagonistą κ) oddziałuje na receptor OPRD1, co wiąże się z korzystnymi wynikami leczenia uzależnienia od heroiny [8].

Białka transportowe

Glikoproteina P (P-gp) jest jednym z lepiej opisanych białek transportowych dla opioidów. P-gp należy do dużej rodziny transporterów ABCB1 (Adenosine triphosphate-binding cassette subfamily B member 1) i jest kodowana przez gen ABCB1. Pełni funkcję zależnej od ATP pompy efflux dla wielu ksenobiotyków [24]. Gen ABCB1 jest wysoce polimorficzny, a do najczęściej opisywanych SNP w jego regionie kodującym należą rs1045642 (C3435T), rs1128503 (C1236T) i rs2032582 (G2677T/A), których rozkład alleli różni się między populacjami [24,32]. Polimorfizmy te powiązane z różnicami w skuteczności działania morfiny i innych opioidów oraz częstością występowania działań niepożądanych, takich jak depresja oddechowa czy wymioty [24]. SNP rs1045642 powiązane zarówno ze zwiększoną skutecznością morfiny u pacjentów z allelem T, jak i z wyższym ryzykiem przewlekłego bólu pooperacyjnego. Choć istnieją sugestie dotyczące klinicznego znaczenia tych SNP, ich praktyczne zastosowanie wymaga badań obejmujących większe grupy



Rycina 2. Schemat przemian metabolicznych morfiny. Dominującą drogą biotransformacji jest glukuronidacja z udziałem enzymu UGT2B7, prowadząca do powstania dwóch głównych metabolitów: morfino-3-glukuronidu (M3G) oraz morfino-6-glukuronidu (M6G). CYP3A4 odpowiada za szlak metaboliczny o mniejszym znaczeniu.

Figure 2. Schematic representation of morphine metabolic pathways. The primary route of biotransformation is glucuronidation mediated by the enzyme UGT2B7, leading to the formation of two major metabolites: morphine-3-glucuronide (M3G) and morphine-6-glucuronide (M6G). CYP3A4 is responsible for a minor metabolic pathway.

pacjentów i uwzględniających złożoność genetyczną [5,12,24,32].

Propofol

Propofol (2,6-diizopropylfenol) jest najczęściej stosowanym dożylnym anestetykiem. Jest stosowany w indukcji i podtrzymywaniu znieczulenia, a także do sedacji proceduralnej podczas zabiegów diagnostycznych i terapeutycznych [29]. Jest hydroksylowany przez enzymy CYP2C9 i CYP2B6, a następnie ulega O-glukuronidacji przez UGT1A9 [13]. Wpływ polimorfizmów genetycznych na metabolizm propofolu jest złożony, a wyniki badań różnią się w zależności od badanej populacji i konkretnych wariantów genetycznych. W badaniu na dorosłych pacjentach poddawanych kolonoskopii, polimorfizm rs1057910 w genie

CYP2C9 wiązano z fenotypem wolnego metabolizmu, co skutkowało istotnym zmniejszeniem zapotrzebowania na propofol. W tej samej populacji, polimorfizm rs3745274 w genie CYP2B6 był związany z fenotypem szybkiego metabolizmu i zwiększonym zużyciem leku [33]. Jednakże znaczenie tych polimorfizmów może być odmienne w populacji pediatrycznej, gdzie nosiciele allelu T w genie CYP2B6 wymagali istotnie niższej dawki indukcyjnej propofolu w porównaniu do pacjentów z genotypem GG. W tej samej grupie dzieci polimorfizm CYP2C9*2 nie wykazywał istotnego wpływu na farmakokinetykę propofolu [29]. Co więcej, wariant c.98T>C w genie UGT1A9, który był niezależnym predyktorem stężenia propofolu u dzieci – gdzie nosiciele wariantu C otrzymywali znacznie niższą dawkę indukcyjną (40,0 mg vs 100,0 mg dla genotypu dzikiego) – nie wykazał istotnego związku w badaniu

na dorosłych [29,33]. Te rozbieżności podkreślają, że wpływ wariantów genetycznych na farmakokinetykę propofolu może zależeć od specyficznych analizowanych polimorfizmów. U pacjentów z nieproporcjonalnie silną lub słabą odpowiedzią na lek warto rozważyć wpływ uwarunkowań genetycznych oraz monitorować parametry kliniczne, szczególnie u dzieci i osób w podeszłym wieku [29,33].

Benzodiazepiny (BDZ)

Benzodiazepiny stanowią grupę leków, których działanie farmakologiczne wynika z nasilania hamowania neuronalnego mediowanego przez kwas gamma-aminomasłowy (GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym. Mechanizm ten opiera się na oddziaływaniu z jonotropowymi receptorami GABAA, przy czym benzodiazepiny nie wykazują bezpośredniej aktywacji tych receptorów i wymagają obecności GABA do wywołania efektu biologicznego. Do głównych efektów klinicznych benzodiazepin należą: sedacja, działanie nasenne, anksjolityczne, przeciwdrgawkowe, amnezja następcza oraz ośrodkowo zależne rozluźnienie mięśni. Oprócz wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, benzodiazepiny wykazują zależne od dawki działanie depresyjne na ośrodek oddechowy, powodują umiarkowane obniżenie ciśnienia tętniczego oraz odruchowy wzrost częstości akcji serca wynikający ze zmniejszenia oporu naczyniowego.

W praktyce klinicznej najczęściej stosowane są midazolam, diazepam i lorazepam jako agoniści receptorów GABAA oraz flumazenil jako ich antagonist. Midazolam, diazepam i flumazenil ulegają metabolizmowi z udziałem enzymów cytochromu P450 (głównie CYP3A4 i CYP2C19) oraz sprzęganiu z glukuronidem, podczas gdy lorazepam podlega przede wszystkim bezpośredniemu sprzęganiu z glukuronidem [34].

Midazolam jest metabolizowany w wątrobie głównie przez enzymy CYP3A4/CYP3A5 do hydroksypochodnych. Ekspresja enzymu CYP3A5 jest polimorficzna; u osób z co najmniej jednym funkcjonalnym allelem CYP3A5*1 stosunek CYP3A5 do całkowitego CYP3A w wątrobie może wynosić nawet 50%, podczas gdy u homozygot CYP3A5*3/*3 jest on znikomy [13].

Wykazano, że metabolizm diazepamu przebiega głównie z udziałem enzymów CYP2C19 i CYP3A4. Polimorfizmy CYP2C19 istotnie wpływają na jego farmakokinetykę – osoby z genotypem poor meta-

bolizer (PM) mają niższy klirens i wydłużony okres półtrwania diazepamu. Wzrost liczby zmutowanych alleli CYP2C19 prowadzi do proporcjonalnego zwiększenia ekspozycji na lek i wydłużenia jego eliminacji. Kliniczne znaczenie tych różnic nie zostało jednak jednoznacznie określone, gdyż brak jest danych dotyczących wpływu na skutki farmakodynamiczne [35].

Z perspektywy praktyki klinicznej oznacza to, że polimorfizm CYP2C19 może istotnie zmieniać ekspozycję na niektóre benzodiazepiny, zwłaszcza diazepam, co w przypadku terapii przewlekłej lub w populacjach o wysokim odsetku PM (np. 15-30% u osób pochodzenia azjatyckiego) może skutkować przedłużoną sedacją. Brakuje jednoznacznych danych dotyczących wpływu polimorfizmów CYP3A5 na skuteczność i bezpieczeństwo midazolamu, co wskazuje na potrzebę dalszych badań. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub podejrzeniem wolnego metabolizmu CYP2C19 warto rozważyć stosowanie benzodiazepin metabolizowanych głównie przez glukuronidację, takich jak lorazepam. Dostosowanie dawki i monitorowanie kliniczne sedacji pozostają kluczowe w zapobieganiu kumulacji leku i przedłużonej sedacji [12,35].

Etomidat

Etomidat jest powszechnie stosowanym środkiem w znieczuleniu ogólnym i sedacji, szczególnie u pacjentów z chorobami układu krążenia, ze względu na stabilny profil hemodynamiczny. Nie wpływa istotnie na napięcie ścienne ani funkcję mięśnia sercowego, co czyni go preferowanym wyborem w populacjach wysokiego ryzyka kardiologicznego. Jednak mimo korzystnego działania, etomidat może powodować niepożądane efekty, takie jak ruchy mimowolne czy przejściowe zahamowanie funkcji kory nadnerczy. Z uwagi na te potencjalne działania niepożądane, coraz większe znaczenie zyskuje precyzyjne, spersonalizowane dawkowanie etomidatu [36].

W praktyce klinicznej obserwuje się istotną zmienność osobniczą w odpowiedzi na etomidat. Dotychczasowe badania sugerują, że czynniki demograficzne, takie jak wiek, mogą wpływać na wrażliwość pacjenta, jednak rola uwarunkowań genetycznych pozostaje słabo poznana. Wiadomo, że polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (SNP) odgrywają kluczową rolę w międzyosobniczych różnicach w metabolizmie i działaniu leków anestetycznych.

Polimorfizmy genów metabolizujących etomidat mogą wpływać na wrażliwość pacjenta na ten lek i głębokość sedacji. Wykazano, że wariant CYP2C9 rs1559 korelował z wartościami bispektralnego indeksu (Bispectral Index, BIS), co wskazuje, że pacjenci z tym polimorfizmem mogą wymagać mniejszej dawki etomidatu dla osiągnięcia porównywalnego poziomu sedacji [37]. Z kolei polimorfizm UGT1A9 rs11692021 wykazywał związek z poziomem sedacji ocenianym za pomocą skali EOAA/S (Extended Observer's Assessment of Alertness and Sedation). Pacjenci posiadający polimorficzne allele C lub G (genotypy TC lub CC) uzyskiwali istotnie niższe wyniki w tej skali w 60. sekundzie po podaniu leku, co wskazuje na głębszy poziom sedacji w porównaniu z osobami o genotypie TT [37]. Oba enzymy (CYP2C9 i UGT1A9) biorą udział w metabolizmie wielu anestetyków, a różnice genetyczne mogą częściowo tłumaczyć dużą zmienność osobniczą odpowiedzi klinicznej na etomidat. W praktyce oznacza to, że u części pacjentów może wystąpić głębsza lub przedłużona sedacja mimo standardowych dawek, dlatego zalecane jest szczególnie uważne monitorowanie stanu świadomości (BIS) oraz parametrów hemodynamicznych po podaniu etomidatu [37]. Ma to szczególne znaczenie w kontekście obserwacji, że polimorfizm w genie GABRB2 (rs2561) był powiązany ze spadkiem średniego ciśnienia tętniczego (MAP) u nosicieli alleli polimorficznych, co sugeruje, że indywidualna reakcja na etomidat może być modulowana przez czynniki genetyczne, mimo ogólnie uznawanej stabilności hemodynamicznej tego środka [37].

Alfa-2-agoniści

Receptory alfa-2-adrenergiczne, kodowane przez gen ADRA2A, odgrywają ważną rolę w działaniu leków sedacyjnych i analgetycznych stosowanych w anestezjologii, takich jak deksmedetomidyna i klonidyna. Polimorfizm ADRA2A -1291C>G był badany pod kątem wpływu na skuteczność i tolerancję terapii agonistami tych receptorów, jednak dostępne dane, nie wykazały istotnych różnic w zapotrzebowaniu na dawki ani częstości przerywania leczenia w zależności od obecności tego wariantu [26]. W praktyce klinicznej oznacza to, że obecnie nie ma podstaw do oznaczania tego polimorfizmu w celu personalizacji dawkowania alfa-2-agonistów, a dawkowanie powinno być dostosowywane indywidualnie w oparciu o monitorowanie

efektu klinicznego i uwzględnienie czynników takich jak wiek, choroby współistniejące czy interakcje lekowe. Warto zaznaczyć, że dane dotyczące polimorfizmów genów metabolizujących alfa-2-agonistów w znieczuleniu są bardzo ograniczone, dlatego opis koncentruje się na najlepiej poznanym genie ADRA2A [26].

Ketamina

Ketamina jest anestetykiem o silnym działaniu przeciwbólowym, posiada także właściwości sympatykomimetyczne powodując zwiększenie częstości akcji i rzut serca oraz ciśnienia tętniczego krwi. Mechanizm działania ketaminy polega na niekonkurencyjnym blokowaniu receptorów N-metylo-D-aspartanu (NMDA), a jej metabolizm (głównie N-demetylacja) odbywa się przede wszystkim poprzez enzym cytochromu P450 CYP2B6, przy mniejszym udziale CYP3A4 i CYP2C9 [1,8]. W badaniach in vitro wykazano, że allel CYP2B6*6 znacząco obniża aktywność metaboliczną tego enzymu. Przeniesienie tych obserwacji na praktykę kliniczną dało jednak sprzeczne wyniki. Zgodnie z jednym z badań in vivo, u pacjentów z bólem przewlekłym otrzymujących ciągły, 24-godzinny wlew podskórny, allel CYP2B6*6 znacząco zmniejszał klirens ketaminy i norketaminy. Osoby z genotypem *6/*6 wykazywały wyższe stężenia ketaminy w osoczu oraz nasilone działanie sedacyjne [5]. Natomiast w innym badaniu, w którym zdrowym ochotnikom podano pojedynczą, niską dawkę doustną ketaminy (0,4 mg/kg), stężenia ketaminy i jej metabolitów (norketaminy, dehydronorketaminy, hydroksynorketaminy) w osoczu nie różniły się istotnie między grupami genotypowymi CYP2B6*1/*1, *1/*6 i *6/*6. Nie zaobserwowano wpływu genotypu CYP2B6*6 na parametry farmakokinetyczne ketaminy ani jej metabolitów. Podana dawka ketaminy nie wywołała istotnych efektów klinicznych, a także nie zaobserwowano różnic w subiektywnych odczuciach badanych pomiędzy poszczególnymi genotypami. Rozbieżności te tłumaczy się kluczowymi różnicami w metodyce badań, takimi jak populacja (pacjenci z bólem przewlekłym vs. zdrowi ochotnicy), droga podania i reżim dawkowania (ciągły wlew vs. pojedyncza dawka doustna). Wnioskiem praktycznym jest to, że kliniczne znaczenie tego polimorfizmu pozostaje niejasne, a rutynowe genotypowanie przed podaniem ketaminy nie jest brane pod uwagę jako ewentualny standard postępowania [38].

Leki znieczulenia miejscowego

Leki znieczulenia miejscowego (LZM) działają głównie na kanały sodowe i są metabolizowane przy udziale różnych enzymów: lidokaina i bupiwakaina przez CYP3A4, a ropiwakaina przez CYP1A2 [12]. Mutacja N395K w genie SCN9A (Nav1.7- Voltage-gated sodium channel NaV1.7) zmniejsza skuteczność lidokainy. Ponadto osoby z wariantami MC1R (np. rudowłose) wykazują większą oporność na lidokainę podawaną podskórnie, podobnie jak w przypadku leków znieczulenia wziewnego [13].

Wziewne anestetyki

Wziewne środki znieczulające należą do najczęściej stosowanych środków znieczulających ogólnie, mają działanie znieczulające, przeciwbólowe, uspokajające i amnezyjne [1]. Lotne środki znieczulające działają poprzez mechanizmy GABA-ergiczne i są niemal wyłącznie eliminowane przez płuca. Dlatego ich działanie nie zależy od powszechnych polimorfizmów w genach kodujących enzymy lub białka transportujące leki [1,12,13]. U dzieci pobudzenie po wybudzeniu ze znieczulenia jest częstym i istotnym problemem. Po zastosowaniu sewofluranu u dzieci z genotypem AA GABRγ2 w pozycji 3145 w intronie A/G zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania pobudzenia wybudzeniowego, w porównaniu z grupą dzieci nie-AA w populacji koreańskiej [12,13]. Mutacje receptora melanokortyny-1 (MC1R), odpowiedzialne za naturalny fenotyp rudych włosów, okazały się być związane ze zwiększonym zapotrzebowaniem na desfluran w porównaniu z kobietami o ciemnych włosach, różnica wynosiła nawet 20% [3,12,13].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Za metabolizm większości niesteroidowych leków przeciwzapalnych odpowiada układ enzymów mikrosomalnych cytochromu P450 o mieszanej funkcji oksydazy, przy czym najważniejszym enzymem w tym procesie jest CYP2C9. Genotyp tego cytochromu jest kluczowym czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę i bezpieczeństwo stosowania wielu NLPZ [39]. Pacjentów klasyfikuje się jako osoby o normalnym (NM; genotyp CYP2C9*1), pośrednim (IM; genotyp CYP2C9*2,*5,*8,*11) lub wolnym (PM; genotyp

CYP2C9*3,*6,*13) metabolizmie, co ma bezpośrednie przełożenie na ryzyko działań niepożądanych, które są zależne od dawki i ekspozycji na lek.

Aby ustalić, jak organizm pacjenta metabolizuje leki, wykonuje się test genetyczny, który sprawdza, jakie warianty genu CYP2C9 dana osoba posiada. Warianty te oznacza się tzw. metodą „star allele”, czyli przypisując im symbole jak *1, *2, *3 itd., co pomaga określić szybkość metabolizowania leków (np. *1/*1 to szybki metabolizm, a 3/3 – bardzo wolny). Na tej podstawie można przewidzieć, jak pacjent zareaguje na dany NLPZ i dobrać odpowiednią dawkę. Informacje o dostępnych testach genetycznych zawiera Genetic Testing Registry (GTR) — otwarta baza danych prowadzona przez amerykański National Institutes of Health (NIH), która gromadzi dane o testach diagnostycznych stosowanych na całym świecie. GTR zawiera szczegółowe informacje o zakresie wykrywanych wariantów, metodzie wykonania, dostępności testu oraz laboratoriach oferujących daną usługę [40].

Według CPIC w przypadku NLPZ o krótkim lub umiarkowanym okresie półtrwania, jak celekoksyb, flurbiprofen, ibuprofen i lornoksykam, pacjenci z fenotypem NM oraz IM mogą stosować standardowe dawki zgodne z charakterystyką produktu leczniczego. U pacjentów z fenotypem IM zaleca się rozpoczynanie terapii od najniższej rekomendowanej dawki z ostrożnym miareczkowaniem oraz monitorowaniem działań niepożądanych. W przypadku PM, u których metabolizm leku jest znacznie ograniczony, rekomenduje się redukcję dawki początkowej do 25–50% najniższej dawki terapeutycznej oraz wydłużenie odstępów między kolejnymi modyfikacjami dawkowania (np. ≥8 dni dla celekoksylu), lub rozważenie zastosowania NLPZ niezależnych od metabolizmu przez CYP2C9. Meloksikam, ze względu na długi okres półtrwania, powinien być stosowany z ostrożnością – u pacjentów IM należy rozpocząć leczenie od 50% najniższej dawki, a u pacjentów PM – całkowicie go unikać, zastępując innym lekiem. Dla NLPZ o bardzo długim okresie półtrwania, takich jak piroksykam i tenoksykam, u pacjentów z fenotypem IM oraz PM zaleca się wybór alternatywnej terapii ze względu na wysokie ryzyko kumulacji leku. Jako leki alternatywne można rozważyć te, których metabolizm nie jest w znaczącym stopniu zależny od CYP2C9, np. naproksen lub diklofenak, jednak zawsze należy brać pod uwagę indywidualne ryzyko i korzyści dla pacjenta [39,40].

Podsumowanie

Anestezjolodzy stają się coraz bardziej świadomi znaczenia wiedzy z obszaru farmakogenomiki i jej potencjalnego znaczenia dla codziennej praktyce klinicznej [5]. Mimo, że jest to stosunkowo młoda dziedzina, farmakogenomika wykazała już, że lepsze poznanie indywidualnego genomu danej osoby może zapewnić spersonalizowaną terapię i opiekę [14]. Reakcja na leki i percepcja bólu są determinowane przez szereg wariantów genetycznych, które jeszcze nie zostały odkryte. Przyszłość farmakogenomiki wiąże się z analizą znanych oraz ciągłym poznawaniem nowych wariantów i ich wzajemnych powiązań, aby mogła stać się integralną częścią standardowej praktyki klinicznej [4]. Pomimo, że standardowe dawki są stosowane w oparciu o profil leku, jednak w praktyce nie wszyscy pacjenci reagują w identyczny sposób na te same substancje, co podkreśla znaczenie uwzględnienia zmiennych fizjologicznych, farmakologicznych oraz polimorfizmów genetycznych, zwłaszcza w kontekście wieku i współistniejących schorzeń [8]. Zrozumienie tych zmiennych jest kluczowe dla skutecznego i bezpiecznego prowadzenia farmakoterapii, także w obszarze anestezjologii i leczenia bólu [6].

Kluczowe informacje i praktyczne wskazówki

- 1) Kodeina i tramadol należą do leków szczególnie wrażliwych na zmienność genetyczną, dlatego ich stosowanie wymaga ostrożności, zwłaszcza w populacji pediatrycznej i u osób z grup ryzyka (np. matek karmiących piersią). Należy absolutnie brać pod uwagę komunikaty bezpieczeństwa i nie stosować wybranych leków w określonych populacjach pacjentów (w przypadku kodeiny ograniczenia dotyczą jej stosowania w populacji pediatrycznej i u matek karmiących piersią).
- 2) W przypadku oksykodonu, hydrokodonu i metadonu genotypowanie dotychczas znanych polimorfizmów nie jest rekomendowane, należy przede wszystkim brać pod uwagę, że efekt kliniczny leku może być istotnie zmieniany przez inne silnie działające leki, co zwiększa ryzyko kumulacji i działań niepożądanych.
- 3) W przypadku propofolu, zwłaszcza u dzieci i osób starszych, zmienność genetyczna może wpływać na dawki indukcyjne i głębokość sedacji.

U pacjentów wykazujących skrajnie nietypowe reakcje należy rozważyć rolę uwarunkowań genetycznych oraz zawsze dostosować dawkę w oparciu o monitorowanie kliniczne.

- 4) Pacjenci z rudym kolorem włosów, najczęściej nosiciele mutacji MC1R, mogą wykazywać zmniejszoną wrażliwość na działanie anestetyków wziewnych oraz mniejszą skuteczność lidokainy. Planując znieczulenie w tej grupie pacjentów należy brać pod uwagę potrzebę stosowania wyższych dawek lub zastosowanie alternatywnych leków.
- 5) W przypadku NLPZ polimorfizmy CYP2C9 wpływają na szybkość metabolizmu i ryzyko działań niepożądanych. U pacjentów wymagających długotrwałego leczenia należy rozważyć rozpoczęcie terapii od najniższych dawek terapeutycznych oraz monitorowanie efektów klinicznych, w tym ew. działań niepożądanych – nawet jeśli genotypowanie nie jest dostępne.
- 6) Znajomość podstaw farmakogenomiki zwiększa bezpieczeństwo leczenia i może wspierać decyzje terapeutyczne. Nawet bez dostępu do testów genetycznych, świadomość wpływu polimorfizmów (np. CYP2D6, CYP3A4, UGT2B7) na metabolizm leków pozwala unikać błędów farmakoterapii i bardziej świadomie dobierać leki oraz ich dawki.
- 7) Farmakogenomika stanowi uzupełnienie, a nie zastępstwo klasycznej oceny klinicznej. Interpretacja danych genetycznych powinna być zawsze zestawiana z takimi czynnikami jak wiek, masa ciała, stan wątroby i nerek, choroby współistniejące oraz interakcje lekowe, co razem tworzy podstawę dla bezpieczeństwa i personalizacji terapii.

Przykład wdrożenia farmakogenomiki w praktyce klinicznej

Doświadczenia ośrodków w stanie Minnesota (USA) pokazują, że skuteczne wdrażanie farmakogenomiki wymaga zintegrowanego i wieloetapowego podejścia. Programy takie jak Mayo Clinic Right10K, Sanford Imagenetics czy inicjatywy w Children's Minnesota obejmują zarówno prewencyjne testowanie pacjentów, jak i tworzenie systemów wspierających decyzje terapeutyczne w czasie rzeczywistym. Testowanie genetyczne jest realizowane przy użyciu różnych technologii. Stosuje się zarówno celowane,

multipleksowe panele farmakogenetyczne, jak i bardziej kompleksowe metody oparte na sekwencjonowaniu nowej generacji (NGS), wykorzystywanym m.in. w projekcie RIGHT10K. W Mayo Clinic wyniki farmakogenetyczne ponad 10 tysięcy pacjentów są wprowadzane do elektronicznej dokumentacji medycznej, a lekarze otrzymują automatyczne alerty, gdy planują przepisać lek o udokumentowanych interakcjach genotyp–fenotyp.

W praktyce anestezjologicznej oznacza to możliwość uwzględnienia wariantów genów takich jak CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4 czy UGT2B7, które wpływają na metabolizm opioidów, NLPZ czy propofolu. Przykładowo, w przypadku tramadolu, pacjenci z genotypem ultrametabolizera CYP2D6, którzy bardzo szybko przekształcają lek w aktywny metabolit, co zwiększa ryzyko ciężkiej depresji oddechowej nawet po standardowych dawkach, dzięki dostępnemu i wdrożonemu w Minnesocie systemowi ostrzeżeń klinicznych lekarz od razu otrzymuje informację o konieczności unikania tramadolu i wyboru alternatywnego opioidu.

Te rozwiązania pokazują, że farmakogenomika może stać się praktycznym narzędziem w opiece nad pacjentem, pod warunkiem stworzenia odpowiedniej infrastruktury – zarówno technologicznej, jak i organizacyjnej – oraz budowania świadomości wśród zespołów medycznych [41].

Natomiast na podstawie kompleksowego przeglądu systematycznego CPIC wykazano, że zdecydowana większość analiz (71%) potwierdza opłacalność testów farmakogenetycznych (PGx) lub wskazuje na bezpośrednie oszczędności kosztów. Korzyści ekonomiczne są szczególnie widoczne w przypadku niektórych grup leków, na przykład kłopidogrelu, dla którego aż 96% ocen potwierdziło opłacalność,

a także leków przeciwdepresyjnych i fluoropirymidyn [42]. Choć wyniki dotyczące innych terapii, takich jak warfaryna, były bardziej zróżnicowane, ogólna wartość ekonomiczna testów PGx wynika przede wszystkim z ich zdolności do zapobiegania kosztownym działaniom niepożądanym oraz uniknięcia nieskutecznego leczenia. Przykładowo, genotypowanie CYP2D6 przed włączeniem kodeiny lub tramadolu pozwoliłoby uniknąć poważnej toksyczności u pacjentów z fenotypem ultraszybkiego metabolizmu oraz nieskuteczności terapii u wolnych metabolizerów, co przekłada się na wymierne oszczędności dla systemu opieki zdrowotnej. Chociaż koszt samego testu bywa postrzegany jako bariera, coraz więcej dowodów wskazuje, że nakłady te są często rekompensowane przez długoterminowe oszczędności. W efekcie argumenty przemawiające za szerszym wdrażaniem farmakogenomiki w rutynowej opiece klinicznej stają się coraz silniejsze [42].

ORCID:

M. Skowronek 0009-0000-3573-9436

R. Zajączkowska 0000-0003-3511-5169

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Marcin Skowronek

Studenckie Koło Naukowe Anestezjologii

i Intensywnej Terapii, Wydział Medyczny,

Collegium Medicum, Uniwersytet Rzeszowski

ul. Warzywna 1A, Budynek G4, 35-310 Rzeszów

☎ (+48) 601 610 203

✉ ms117630@stud.ur.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Zeng S, Qing Q, Xu W, et al. Personalized anesthesia and precision medicine: a comprehensive review of genetic factors, artificial intelligence, and patient-specific factors. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1365524. PMID: PMC11111965.
2. Mohammadi-Yeganeh S, Bilanich S, Dabbagh A. The role of OMICS (genomics, epigenetics, transcriptomics, proteomics and metabolomics) in personalized anesthesia and perioperative medicine. In: Dabbagh A, editor. *Personalized medicine in anesthesia, pain and perioperative medicine*. Cham: Springer; 2021. p. 17-41. doi: 10.1007/978-3-030-53525-4_2.
3. Galley HF, Mahdy A, Lowes DA. Pharmacogenetics and anesthesiologists. *Pharmacogenomics*. 2005 Dec;6(8):849–856. PMID: 16296947.
4. Gray K, Adhikary SD, Janicki P. Pharmacogenomics of analgesics in anesthesia practice: A current update of literature. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2018;34(2):155–160. PMID: PMC6066884.
5. Morgan B, Aroke EN, Dungan J. The Role of Pharmacogenomics in Anesthesia Pharmacology. *Annu Rev Nurs Res*. 2017;35(1):241-56. PMID: 27935783.

6. Zöllner C, Schäfer M. [Opioids in anesthesia]. *Anaesthesist*. 2008;57(7):729-40; quiz 741-2. PMID: 18685878.
7. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin Proc*. 2009 July;84(7):613–624. PMID: PMC2704133.
8. Kaye AD, Mahakian T, Kaye AJ, et al. Pharmacogenomics, precision medicine, and implications for anesthesia care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2018 June;32(2):61–81. PMID: 30322465.
9. Aroke EN, Dungan JR. Pharmacogenetics of Anesthesia: An Integrative Review. *Nurs Res*. 2016;65(4):318-30. PMID: 27362518.
10. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(2):83-92. PMID: 23089802.
11. Chidambaram V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(3):349-56. PMID: PMC5482206.
12. Saba R, Kaye AD, Urman RD. Pharmacogenomics in Anesthesia. *Anesthesiol Clin*. 2017;35(2):285-94. PMID: 28526149.
13. Cohen M, Sadhasivam S, Vinks AA. Pharmacogenetics in perioperative medicine. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(4):419-27. PMID: 22673786.
14. Kopecky EA. Opioid Pharmacology: Developmental Effects on Opioid Metabolism. *Clin J Pain*. 2019;35(6):481-6. PMID: 30985400.
15. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):888-96. PMID: PMC8249478.
16. Roulet L, Rollason V, Desmeules J, Piguot V. Tapentadol Versus Tramadol: A Narrative and Comparative Review of Their Pharmacological, Efficacy and Safety Profiles in Adult Patients. *Drugs*. 2021;81(11):1257-72. PMID: PMC8318929.
17. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-21. PMID: 28699646.
18. Kinnunen M, Piirainen P, Kokki H, et al. Updated Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oxycodone. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(6):705-25. PMID: 30652261.
19. Umukoro NN, Aruldas BW, Rossos R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. *Pharmacogenomics*. 2021;22(5):275-90. PMID: PMC8050982.
20. Kuip EJM, Zandvliet ML, Koolen SLW, et al. A review of factors explaining variability in fentanyl pharmacokinetics; focus on implications for cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):294-313. PMID: PMC5237702.
21. Yuan JJ, Hou JK, Zhang W, et al. CYP3A4 * 1G Genetic Polymorphism Influences Metabolism of Fentanyl in Human Liver Microsomes in Chinese Patients. *Pharmacology*. 2015;96(1–2):55-60. PMID: 26088794.
22. Barletta C, Di Natale V, Esposito M, Chisari M, Cocimano G, Di Mauro L, et al. The Rise of Fentanyl: Molecular Aspects and Forensic Investigations. *Int J Mol Sci*. 2025;26(2):444. PMID: PMC11765396.
23. Zhang W, Yuan JJ, Kan QC, Zhang LR, Chang YZ, Wang ZY, et al. Influence of CYP3A5*3 polymorphism and interaction between CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms on post-operative fentanyl analgesia in Chinese patients undergoing gynaecological surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28(4):245-50. PMID: 21513075.
24. Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(9):1149-55. PMID: PMC8453761.
25. Lloyd RA, Hotham E, Hall C, Williams M, Suppiah V. Pharmacogenomics and Patient Treatment Parameters to Opioid Treatment in Chronic Pain: A Focus on Morphine, Oxycodone, Tramadol, and Fentanyl. *Pain Med*. 2017;18(12):2369-87. PMID: 28339912.
26. Meaden CW, Mozeika A, Asri R, Santos CD. A review of the existing literature on buprenorphine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics J*. 2021;21(2):128-39. PMID: 33154520.
27. Kaya-Akyüzü D, Özkan-Kotiloğlu S, Bal C, et al. Effects of UGT2B7 rs7662029 and rs7439366 polymorphisms on sublingual buprenorphine metabolism in heroin addicts: An improved PCR-RFLP assay for the detection of rs7662029 polymorphism. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2022;94:103902. PMID: 35697190.
28. Zhou GJ, Peng QM, Tang LH. Effects of CYP3A4 polymorphisms on efficiency of general anesthesia combined with epidural block in patients undergoing cardiac valve replacement. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(9):9710-7. PMID: PMC6965975.
29. Pavlovic D, Budic I, Jevtic Stojmenov T, et al. The Effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 Genes Polymorphism on Propofol Pharmacokinetics in Children. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2020;13:13-27. PMID: PMC6974130.
30. Dong H, Lu SJ, Zhang R, Liu DD, Zhang YZ, Song CY. Effect of the CYP2D6 gene polymorphism on postoperative analgesia of tramadol in Han nationality nephrectomy patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(6):681-6. PMID: 25948472.
31. Soleimani Asl S, Roozantan A, Bergen H, et al. Opioid Receptors Gene Polymorphism and Heroin Dependence in Iran. *Basic Clin Neurosci*. 2018;9(2):101-06. PMID: PMC6026094.
32. Trescot AM, Faynbom S. A review of the role of genetic testing in pain medicine. *Pain Physician*. 2014;17(5):425-45. PMID: 25247900.
33. Poma MAM, Ribeiro Junior HL, Costa EA, Paier CRK, Brasil LL, Lima LB, et al. Effect of CYB2B6 (c.516G>T), CYP2C9 (c.1075A>C) and UGT1A9 (c.98T>C) polymorphisms on propofol pharmacokinetics in patients submitted to colonoscopy: a cohort study. *Postgrad Med J*. 2023;99(1170):286-95. PMID: 37227973.
34. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):335-60. PMID: 18175099.
35. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-41. PMID: 17635335.
36. Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab*. 2009;10(3):236-

46. PMID: 19442086.
37. Ma L, Huang Y, Huang S, Xu F, Wang Y, Zhao S, et al. Polymorphisms of pharmacogenetic candidate genes affect etomidate anesthesia susceptibility. *Front Genet.* 2022;13:999132. PMCID: PMC9554742.
38. Rao LK, Flaker AM, Friedel CC, Kharasch ED. Role of Cytochrome P4502B6 Polymorphisms in Ketamine Metabolism and Clearance. *Anesthesiology.* 2016 Dec;125(6):1103–1112. PMID: 27763887.
39. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct;180:114147. PMCID: PMC7347500.
40. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):191–200. PMCID: PMC8080882.
41. Bishop JR, Huang RS, Brown JT, Mroz P, Johnson SG, Allen JD, et al. Pharmacogenomics education, research and clinical implementation in the state of Minnesota. *Pharmacogenomics.* 2021 July;22(11):681–691. PMCID: PMC8265281.
42. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Dec;112(6):1318–1328. PMCID: PMC9828439.