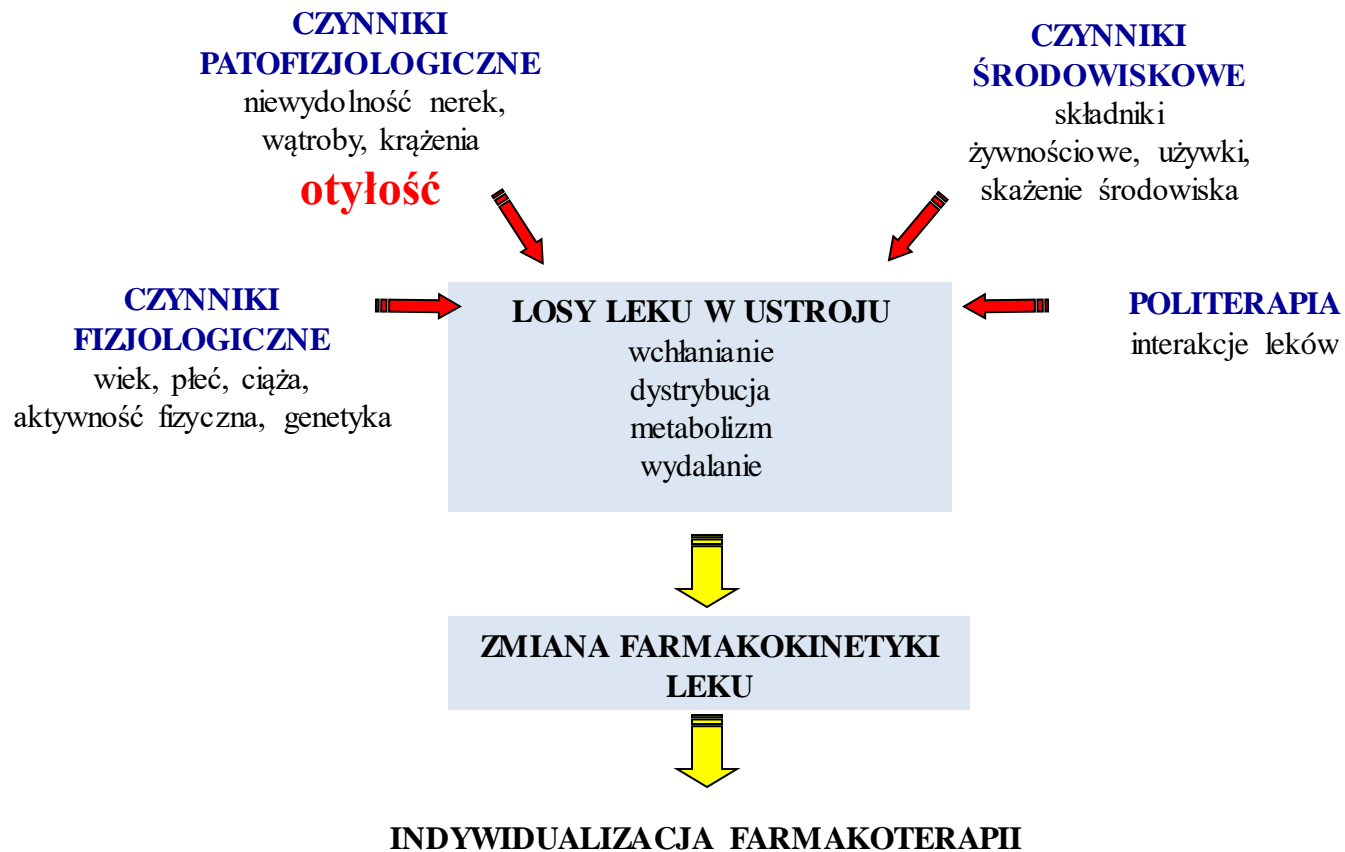


FARMAKOKINETYKA – SEMINARIUM 3

PATOFARMAKOKINETYKA



Patofarmakokinetyka

Dziedzina **farmakokinetyki**, zajmująca się badaniem wpływu stanów **patologicznych** na losy leków w organizmie

Czynniki zmieniające farmakokinetykę leków

Czynniki fizjologiczne

wiek, ciąża, różnice genetyczne

Czynniki patofizjologiczne

schorzenia nerek i wątroby, niewydolność mięśnia sercowego, otyłość

Czynniki środowiskowe

składniki żywności, używki, wysiłek fizyczny

1. Parametry wchłaniania:

- stała szybkości wchłaniania
- dostępność biologiczna

2. Parametry rozmieszczenia:

- stała szybkość dystrybucji
- objętość dystrybucji
- stopień wiązania z białkami

3. Parametry eliminacji :

- stała szybkość eliminacji
- biologiczny okres półtrwania
- klirens

A

D

M

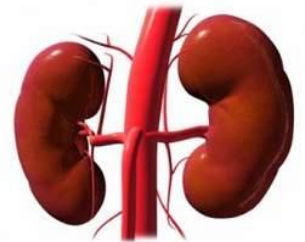
E

Stany patologiczne

- Choroby nerek**
- Choroby wątroby**
- Choroby układu krążenia**
- Choroby przewodu pokarmowego**
- Inne choroby**

Choroby nerek

- choroby nerkowo-naczyniowe
- kłębuszkowe zapalenie nerek manifestujące się zespołem nefrytycznym/zespołem nerczycowym
- ostre uszkodzenie nerek
- przewlekła choroba nerek



Kliniczna ocena funkcji nerek

❑ Badanie ogólne moczu:

- Badanie testami paskowymi (pH, gęstość względna, białko, glukoza, związki ketonowe, bilirubina, urobilinogen, erytrocyty, esteraza leukocytów, azotyny)
- Badanie składników upostaciowanych moczu (erytrocyty, leukocyty, bakterie, nabłonki płaskie, nabłonki okrągłe, wałeczki)

❑ Badania krwi:

- elektrolity, mocznik, kwas moczowy, kreatynina, estymowany klirens kreatyniny = eGFR

❑ Nowe markery oceniające funkcje nerek:

- Filtracja: cystatyna, β -2-mikroglobulina
- Kanalki nerkowe – cewki: KIM-1 – cząstkeczka uszkodzenia nerek-1, osteopontyna, białko wiążące kwasy tłuszczowe
- Kłębuszek nerkowy: podocyna, nefryna



Ostre uszkodzenie nerek

– *Acute Kidney Injury (AKI)*

Ostre uszkodzenie nerek definiowane jest jako stan, w którym dochodzi do gwałtownego pogorszenia czynności nerek, w ciągu godzin lub tygodni, z towarzyszącą retencją produktów przemiany azotowej i kreatyniny.

Dawniej określane jako niewydolność nerek



Klasyfikacja ciężkości ostrego uszkodzenia nerek wg KDIGO 2012

| Stopień | Stężenie kreatyniny w surowicy | Diureza |
|---------|--|---|
| 1 | wzrost 1,5–1,9 × w stosunku do stężenia wyjściowego lub o $\geq 0,3$ mg/dl ($\geq 26,5$ μ mol/l) | $< 0,5$ ml/kg mc./h przez 6–12 h |
| 2 | wzrost 2,0–2,9 × w stosunku do stężenia wyjściowego | $< 0,5$ ml/kg mc./h przez ≥ 12 h |
| 3 | wzrost 3 × w stosunku do stężenia wyjściowego lub kreatyninemia $\geq 4,0$ mg/dl ($\geq 353,6$ μ mol/l) lub rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego | $< 0,3$ ml/kg mc./h przez ≥ 24 h lub bezmocz przez ≥ 12 h |

Przewlekła choroba nerek (PChN) – *Chronic Kidney Disease (CKD)*

Rozpoznanie PChN opiera się na 2 kryteriach:

- 1) **Uszkodzenie nerek utrzymujące się 3 miesiące**, definiowane jako obecność strukturalnych lub czynnościowych nieprawidłowości nerek z prawidłową lub zmniejszoną filtracją kłębuszkową (GFR), które objawia się nieprawidłowościami w składzie krwi lub moczu
- 1) **GFR < 60 ml/min/1,73m² przez ≥ 3 miesiące** z uszkodzeniem nerek lub bez uszkodzenia nerek

Najczęstszymi przyczynami PChN są cukrzyca, kłębuszkowe zapalenie nerek i nadciśnienie tętnicze.



Tabela 1. Definicja i klasyfikacja przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*)

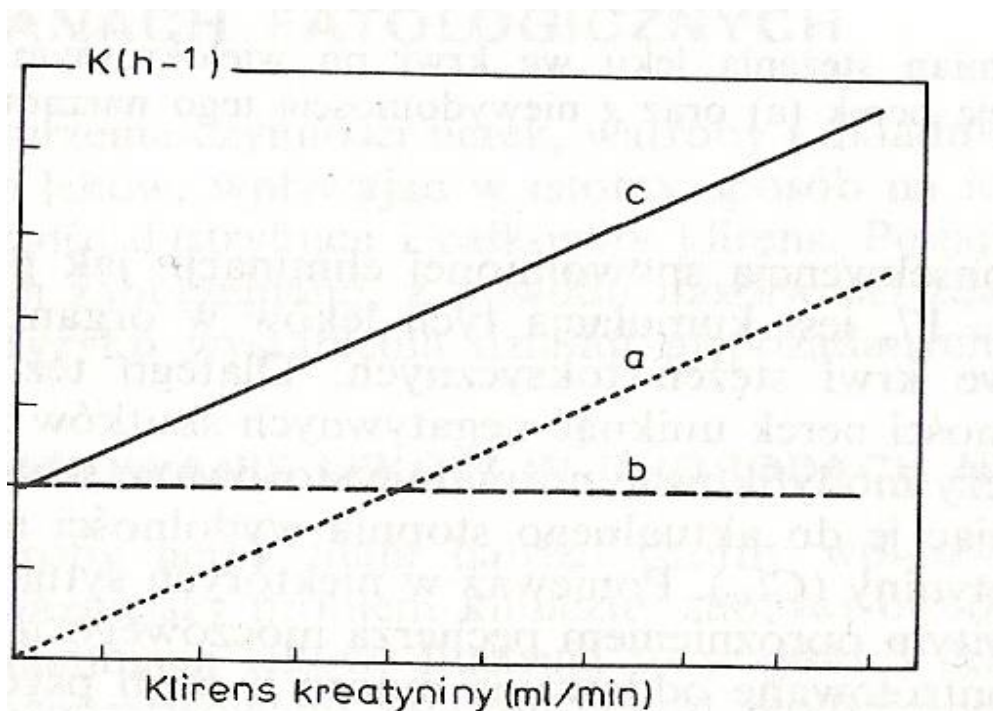
| Definicja i wskaźniki rozpoznania CKD | | | | |
|--|---|--|---|--|
| Definicja | Przewlekła choroba nerek to wieloobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów niszczonych przez różnorodne procesy chorobowe toczące się w miąższu nerek | | | |
| Czas | Aby rozpoznać CKD, wskaźniki uszkodzenia struktury lub funkcji nerek powinny być obecne co najmniej przez 3 miesiące | | | |
| Podstawowe wskaźniki uszkodzenia nerek | Funkcji: eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² Struktury: albuminuria — stężenie albumin/kreatyniny w moczu > 30 mg | | | |
| Dodatkowe wskaźniki uszkodzenia nerek | Nieprawidłowości w osadzie moczu, np. krwinkomocz Nieprawidłowości w badaniach obrazowych, np. w USG Objawy kliniczne wskazujące na chorobę nerek | | | |
| Klasyfikacja etapów rozwoju CKD | | | | |
| Stadium | Opis | Filtracja kłębuszkowa eGFR [ml/min/1,73 m ²] | Odpowiednik w literaturze przedmiotu | Polski odpowiednik |
| 1. | Uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym eGFR | > 90 | Albuminuria, białkomocz, krwinkomocz | Uszkodzenie nerek (albuminuria, białkomocz, krwinkomocz) |
| 2. | Uszkodzenie nerek z nieznacznym zmniejszeniem eGFR | 60–89 | Albuminuria, białkomocz, krwinkomocz | Utajona niewydolność nerek |
| 3. | Utajona niewydolność nerek | 30–59 | Przewlekła niedomoga nerek, przewlekła niewydolność nerek | Wyrównana niewydolność nerek |
| 4. | Ciężkie zmniejszenie eGFR | 15–29 | Zaawansowana niedomoga nerek, przewlekła niewydolność nerek | Niewyrównana niewydolność nerek |
| 5. | Niewydolność nerek | < 15 | Stan przeddializacyjny, niewydolność nerek, mocznica, ESRD | Schyłkowa niewydolność nerek, mocznica |

eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) — szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej

Szybkość eliminacji leku a klirens kreatyniny

$$K = K_{NR} + aCl_{kr}$$

K_{NR} – stała szybkość pozanerkowej eliminacji leku



a – leki wydalone wyłącznie przez nerki

b – leki wydalone wyłącznie drogą pozanerkową

c – leki wydalone częściowo przez nerki i częściowo drogą pozanerkową

Leki grupy a – wydalane wyłącznie przez nerki ($K_{NR} = 0, a > 0$), których szybkość eliminacji zmienia się proporcjonalnie ze zmianą Cl_{kr}
Dla $Cl_{kr} = 0$ szybkość ich eliminacji także wynosi 0.

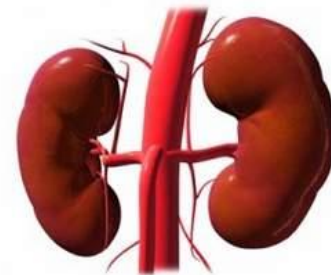
Leki grupy b – wydalane wyłącznie pozanerkowo ($a = 0$), których szybkość eliminacji nie zależy od zmian Cl_{kr} , a więc nie zależy od stopnia niewydolności nerek.

Leki grupy c – wydalane częściowo przez nerki, częściowo pozanerkowo ($K_{NR} \neq 0, a > 0$), których szybkość eliminacji zmienia się tylko częściowo wraz z zmianą Cl_{kr} . W sytuacji, gdy $Cl_{kr} = 0$, dochodzi do ich eliminacji wyłącznie na drodze pozanerkowej.

Zależność stałej szybkości eliminacji od klirensu kreatyniny

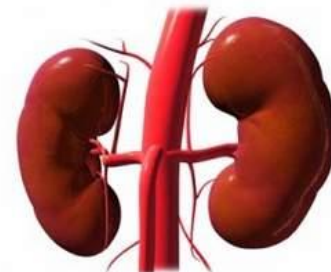
| Lek | Równanie regresji |
|---------------|-------------------------------|
| Ampicylina | $K = 0,11 + 0,0059 Cl_{kr}$ |
| Tetracyklina | $K = 0,008 + 0,00072 Cl_{kr}$ |
| Streptomycyna | $K = 0,01 + 0,0026 Cl_{kr}$ |
| Kanamycyna | $K = 0,01 + 0,0024 Cl_{kr}$ |
| Gentamycyna | $K = 0,0067 + 0,0028 Cl_{kr}$ |
| Digoksyna | $K = 0,008 + 0,00009 Cl_{kr}$ |

$$K = K_{nr} + a \times Cl_{kr}$$



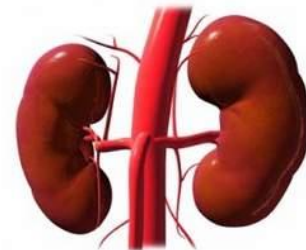
Wpływ upośledzonej funkcji nerek na wydalanie leków

- Zmniejszenie klirensu - obniżenie filtracji kłębuszkowej**
- Zakłócenie procesów wydzielania lub reabsorpcji w cewkach nerkowych**
- Zmiana metabolizmu leków w nerkach**



Leki wydalone przede wszystkim z moczem

- penicyliny
- cefalosporyny
- antybiotyki aminoglikozydowe
- wankomycyna
- diuretyki

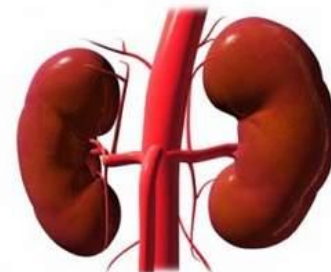


Upośledzenie czynności nerek

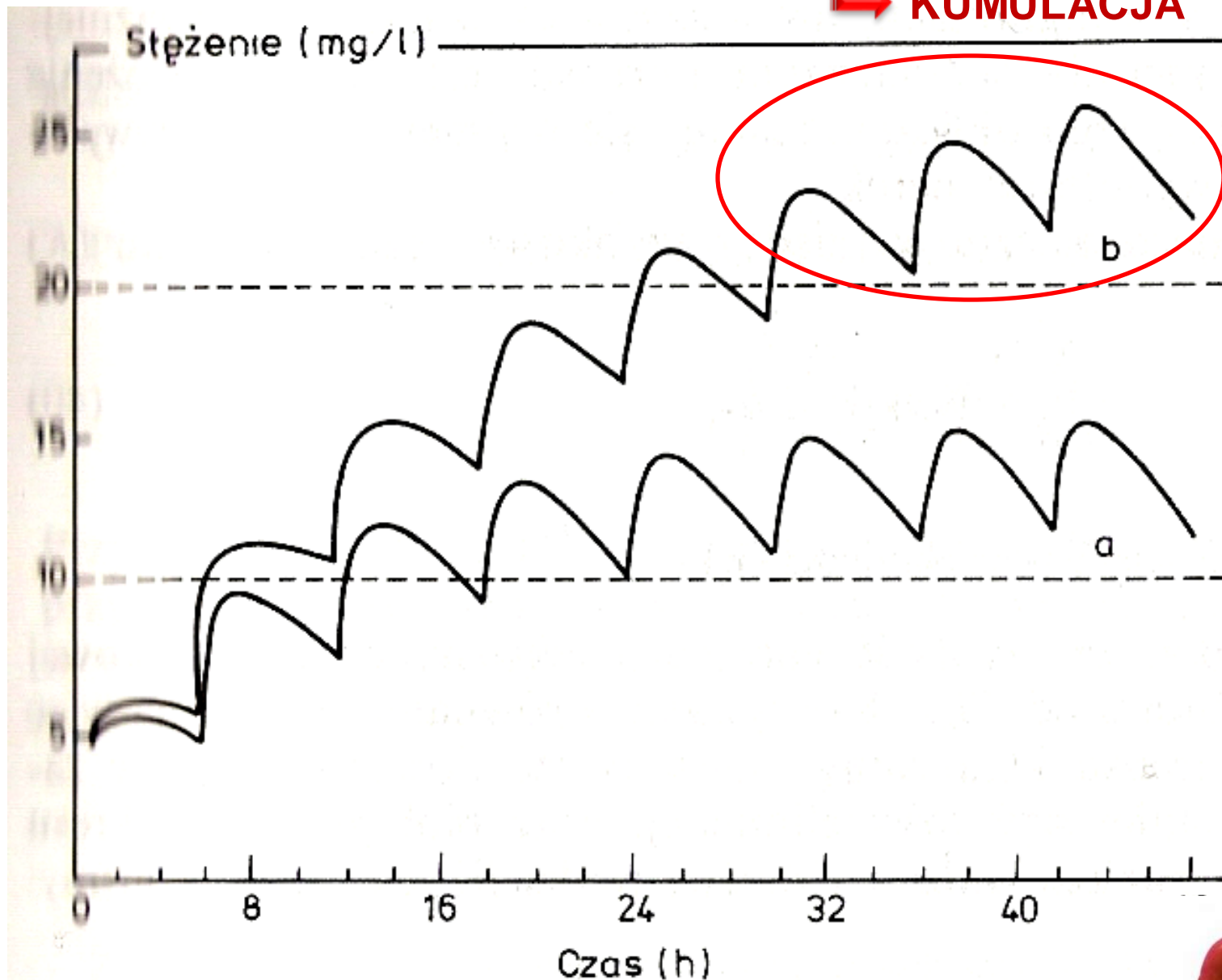
→ zmiana parametrów farmakokinetycznych

- ❑ Wydłużenie $t_{0.5}$
- ❑ Wydłużenie czasu, po którym osiąga się **stan stacjonarny**
- ❑ Spadek **szybkość eliminacji leku (K)** - suma tempa eliminacji nerkowej (kr) i pozanerkowej (k_{nr})

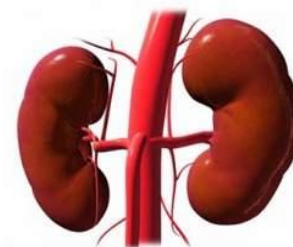
Dla większości leków kr jest proporcjonalna do klirensu kreatyniny



➔ KUMULACJA



a – normalna funkcja nerek
b – niewydolność nerek



Eliminacja leków w niewydolności nerek

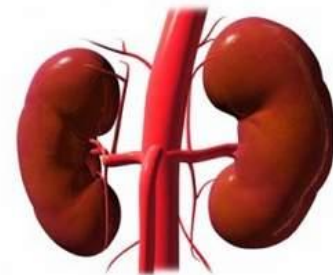
| Leki | Biologiczny okres półtrwania (h) | |
|---------------|----------------------------------|-------------------|
| | Grupa kontrolna | Chorzy z mocznicą |
| Aciklowir | 2,1–3,8 | 20 |
| Ampicylina | 0,8–1,5 | 7–20 |
| Ceftriakson | 1,4–1,7 | 12–24 |
| Chlorpropamid | 24–42 | 50–200 |
| Digoksyna | 30–40 | 87–100 |
| Gentamicyna | 2–3 | 30–50 |
| Kaptopril | 1,9 | 21–32 |
| Notalol | 5–15 | 56 |

Dawkowanie leków w niewydolności nerek

U chorych z zaburzeniami czynności nerek należy modyfikować normalnie stosowane schematy dawkowania leków, dostosowując je do aktualnego stopnia wydolności nerek, określonego np. klirensem kreatyniny (Cl_{kr}).

Upośledzenie funkcji nerek

Znając stopień niewydolności nerek
i farmakokinetykę substancji przy ich prawidłowej
funkcji można obliczyć
oczekiwany $t_{0.5}$

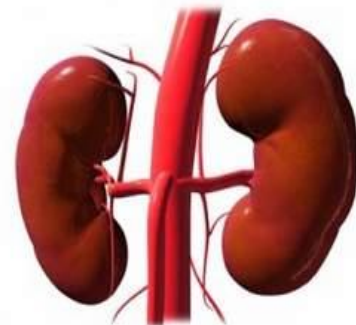


Dawkowanie leków w niewydolności nerek

| Wartość klirensu kreatyniny | Stopień zmniejszenia dawek leku |
|-----------------------------|---------------------------------|
| < 50 – 60 ml/min | Niewielki (ok. 20%) |
| < 25-30 ml/min | Średni (ok. 30%) |
| ≤ 15 ml/min | Znaczny (> 50%) |

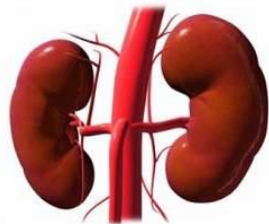
Jak dawkuje my leki w niewydolności nerek?

- dawka początkowa zwykle niezmiennona
- zmniejszenie dawek
- wydłużenie przedziałów dawkowania
- stosowanie obu sposobów łącznie
- u pacjentów dializowanych może być konieczna dodatkowa dawka podtrzymująca stężenie leku w osoczu



Leki wymagające zmniejszenia dawki lub wydłużenia przedziałów dawkowania w niewydolności nerek:

- leki przeciwbakteryjne (aminoglikozydy, amoksylicyna, linkomycyna, tetracyklina, wankomycyna, cefazolina, cefuroksym)
- leki przeciwbólowe, przeciwzapalne (salicylany)
- neuroleptyki i nasenne (fenobarbital, chlordiazepoksyd, pochodne fenotiazyny)
- leki hipotensyjne i moczopędne (spironolakton, inhibitory ACE)
- cytostatyki (metotreksat, cyklofosfamid)
- leki przeciwcukrzycowe (insulina, metformina)



Dawkowanie leków w niewydolności nerek

Dawkowanie karbenicyliny



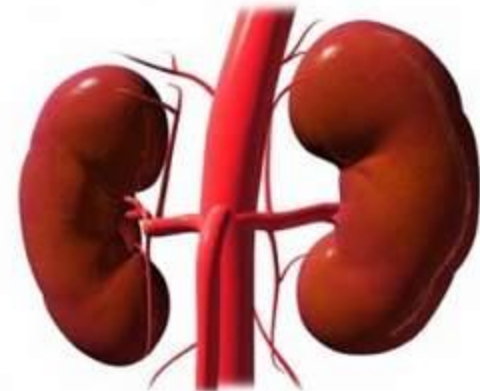
1g co 4h



0,4g co 8h

Leki w niewielkim stopniu wydalane z moczem

- digoksyna
- teofilina



Niewydolność nerek – uwagi końcowe

- ❑ **Ogarniczenie stosowania leków do absolutnie niezbędnego minimum**
- ❑ **W pierwszej kolejności stosowanie leków, które można usunąć z organizmu podczas dializy**
- ❑ **Lek musi wykazywać niewielkie wahania stężenia w osoczu**
- ❑ **Unikanie leków nefrotoksycznych**



Niewydolność nerek – uwagi końcowe

- ❑ W niektórych chorobach (np. **AIDS, po przeszczepieniu narządów, w wieku podeszłym**), w których zaburzone wydalanie leków dotyczy nie tylko zaburzonego przesączania kłębuszkowego, ale także wydzielania kanalikowego i kanalikowej resorpcji zwrotnej, **modyfikacja dawkowania oparta na pomiarze Cl_{kr} może być niewystarczająca (słaba korelacja Cl_{kr} z Cl_r)**, konieczne jest wyznaczenie także innych wskaźników wydolności nerek (koktajle z substancjami wskaźnikowymi do oceny przepływu nerkowego, kanalikowego wydzielania anionów, kationów, kanalikowej resorpcji zwrotnej)
- ❑ Podawanie substancji leczniczych o wąskim IT w stanach niewydolności nerek wymaga zindywidualizowanej terapii monitorowanej stężeniami leków w surowicy krwi



Opis przypadku

82-letnia chora uprzednio leczona z powodu bólów brzucha i zakażenia dróg moczowych (**lewofloksacyna**), zgłosiła się ponownie do lekarza ze skargami na liczne epizody utrat nieprzytomności.

Badanie EKG wykazało zagrażający życiu epizod **częstoskurczu komorowego** („*torsades de pointes*”).

Przed wystąpieniem objawów zakażenia dróg moczowych pacjentka funkcjonowała dobrze.

Kilka lat wcześniej miała wszczepiony stymulator serca, który pracował bez zakłóceń.

ZASTANÓW SIĘ:



Dlaczego wystąpiły poważne zaburzenia rytmu serca?

Opis przypadku c.d.

- Po wykluczeniu zaburzeń przewodzenia w przebiegu ostrego niedokrwienia wywnioskowano, że prawdopodobną przyczyną był zastosowany antybiotyk – **lewofloksacyna**
- U pacjentki występowały **łagodne zaburzenia czynności nerek**, antybiotyk przyjmowany zgodnie ze standardowym dawkowaniem (dawki zalecane u ludzi młodych, z prawidłową funkcją nerek) nie był skutecznie eliminowany
- Dodatkowo pacjentka stosowała lek przeciwdepresyjny – **trazodon**, zarówno trazodon jak i lewofloksacyna wpływają poprzez ten sam mechanizm na okres relaksacji mięśnia serca, co w konsekwencji prowadzi do wystąpienia zaburzeń rytmu serca
- **Płeć żeńska** predysponuje do występowania „*torsades de pointes*”



Opis przypadku c.d.

Przyczyny zaburzeń rytmu serca – podsumowanie:

- Wiek podeszły
- Płeć żeńska
- Niewydolność nerek
- Zakażenie dróg moczowych i zastosowana lewofloksacyna
- Interakcja lek-lek: lewofloksacyna-trazodon prowadząca do sumowania zdarzeń niepożądanych



→ Kumulacja czynników !!!

Postępowanie alternatywne: zmiana dawkowania lub **zmiana antybiotyku, który nie wpływa na relaksację mięśnia serca** (odstęp QT)

Niewydolność serca

Stan, w którym serce nie jest w stanie dostarczyć odpowiedniej ilości krwi do narządów, powodujący zmniejszenie wydolności wysiłkowej

W Polsce liczba pacjentów chorujących na niewydolność serca jest 2,5 razy większa niż liczba pacjentów chorujących CHOROBY NOWOTWOROWE



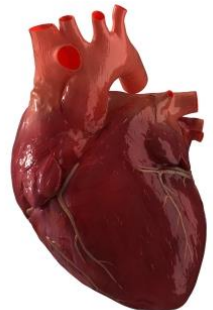
Niewydolność mięśnia sercowego a ADME

Wchłanianie

- ❑ Zahamowanie perystaltyki jelit (na skutek wzrostu aktywności układu sympatycznego)
- ❑ Obrzęk błon śluzowych
- ❑ Zmniejszony przepływ krwi przez jelita



Wchłaniania z przewodu pokarmowego
(np. hydrochlorotiazydu, furosemidu,
prokainamidu)



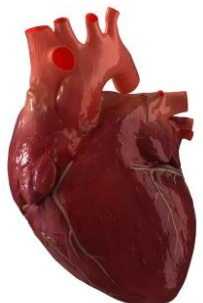
Niewydolność mięśnia sercowego

Dystrybucja

Zmienia się na skutek upośledzonego
przepływu krwi przez tkanki

U chorych ze znacznym zmniejszeniem objętości wyrzutowej mięśnia sercowego dystrybucja leków przebiega wolniej, a ich działanie pojawia się później

ALE objętość dystrybucji chinidyny,
lignokainy, prokainamidu ↓
→ efekty toksyczne → dawki powinny być
zmniejszone o połowę



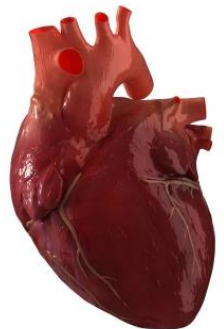
Niewydolność mięśnia sercowego

Metabolizm

- ❑ Proporcjonalnie do spadku pojemności minutowej serca **maleje przepływ krwi przez wątrobę**
- ❑ **Metabolizm leków** mniejszy na skutek uszkodzenia hepatocytów (upośledzona perfuzja wątroby lub zastój krwi i niedotlenienie).



Wyższe stężenia we krwi leków o wysokim współczynniku ekstrakcji (ϵ) wątrobowej (np. lidokaina)



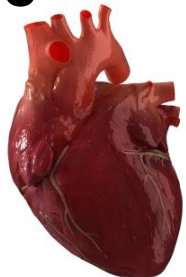
Niewydolność mięśnia sercowego

Wydalanie

Zmienia się **klirens nerkowy** na skutek:

- spadku przesączania kłębuszkowego (zmniejszona perfuzja nerek)
- wzrostu wchłaniania zwrotnego (zmieniony przepływ wewnątrznerkowy krwi)

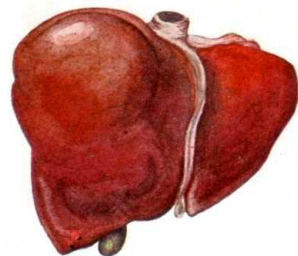
Przykłady: prokainamid, digoksyna, ACE-I -> dawkowanie powinno być ustalone indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny



| LEK | ZMIANA FARMAKOKINETYKI | POSTĘPOWANIE KLINICZNE |
|--|---|---|
| Lidokaina | ↓ objętości dystrybucji ↓ klirensu wątrobowego | ↓ dawki inicjującej i podtrzymujące o 50% |
| Digoksyne | ↓ objętości dystrybucji ↓ klirensu nerkowego | zmiana dawki podtrzymującej na podstawie Cl_{kr} , monitorowanie stężenia leku we krwi |
| Furosemid, Hydrochlorotiazyd | biodostępność, dystrybucja i klirens zmienione w niewielkim stopniu | zmiana dawkowania w zależności od występujących działań niepożądanych i objawów toksycznych |
| Kaptopryl, Enalapryl, Ramipryl | farmakokinetyka niezmiennona | dawkowanie w zależności od działania i występowania działań niepożądanych |
| Hydrofilne β-adrenolityki (atenolol, nadolol, sotalol) | ↓ klirensu nerkowego | zmniejszenie dawki w niewydolności nerek |
| Lipofilne β-adrenolityki (metoprolol, karwedilol, nebiwolol, propranolol) | ↑ biodostępności, ↓ klirensu wątrobowego | dawki inicjujące bez zmian, dawki podtrzymujące w zależności od działania leku i występowania działań niepożądanych |

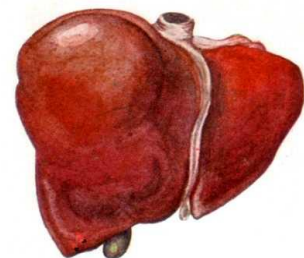
Schorzenia wątroby

**Wpływ chorób wątroby
na farmakokinetykę leków jest trudny
z powodu złożonych funkcji wątroby**

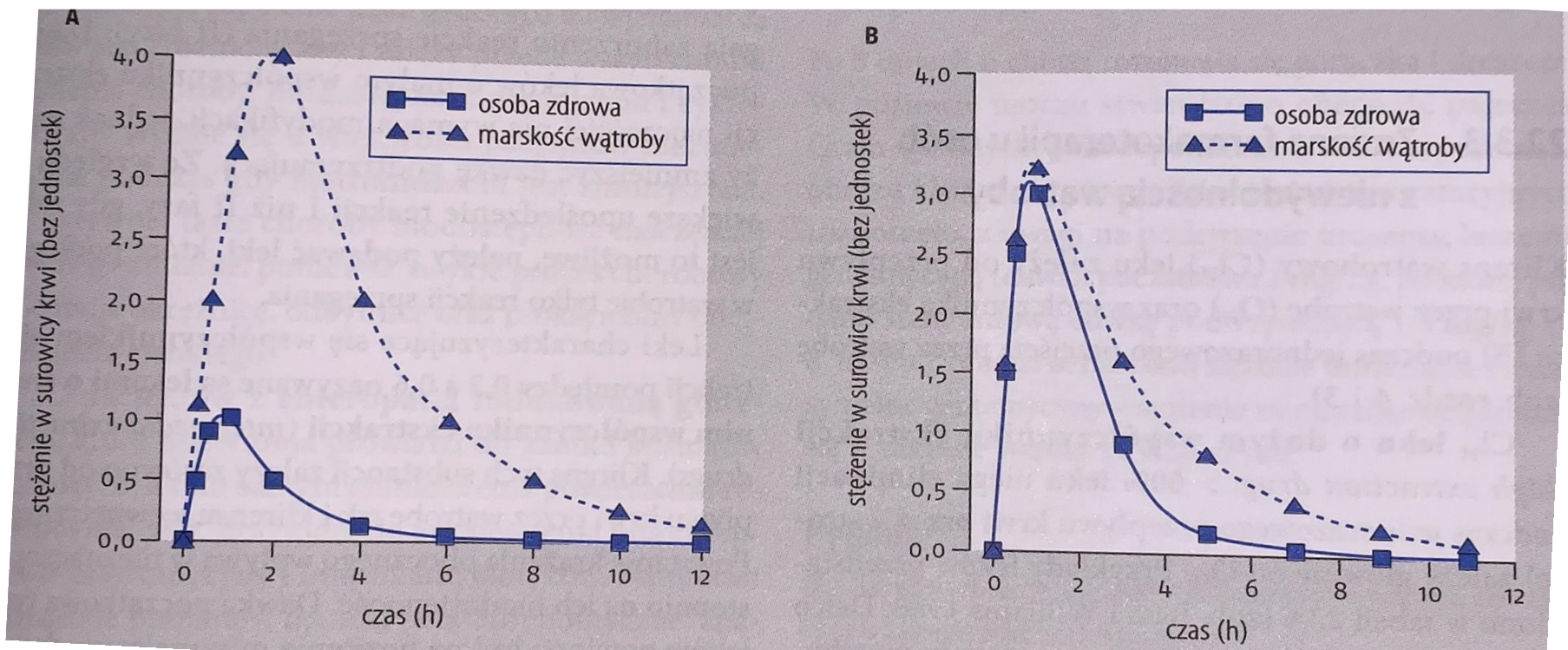


Schorzenia wątroby

- marskość wątroby
- przewlekłe aktywne zapalenie wątroby
- toksyczne i spowodowane głodem uszkodzenie wątroby
- ostre wirusowe zapalenie wątroby
- żółtaczka mechaniczna
- cholestaza



Wpływ marskości wątroby na farmakokinetykę leków w zależności do współczynnika ekstrakcji (ϵ)

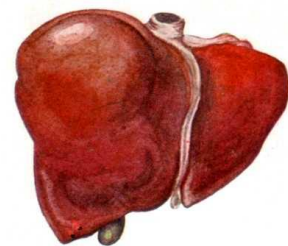


A - leki o dużym ϵ

B - leki o małym ϵ

Schorzenia wątroby - efekty

1. **Upośledzony metabolizm leków.**
2. **Zmniejszone wydalanie leków do żółci**
(np. ryfampicyna, kwas fusydowy).
3. **Hipoalbuminemia** silniejsze działanie leków o znacznym powinowactwie do białek krwi
(np. fenytoina, diazepam, propranolol, chinidyna, tiopental).



Zmiany klirensu wątrobowego

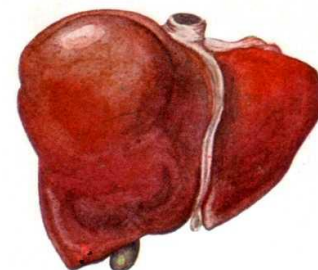
❑ **Zmniejszony klirens wątrobowy:**

- *marskość wątroby*: teofilina, diazepam,
- *zapalenie wątroby*: diazepam

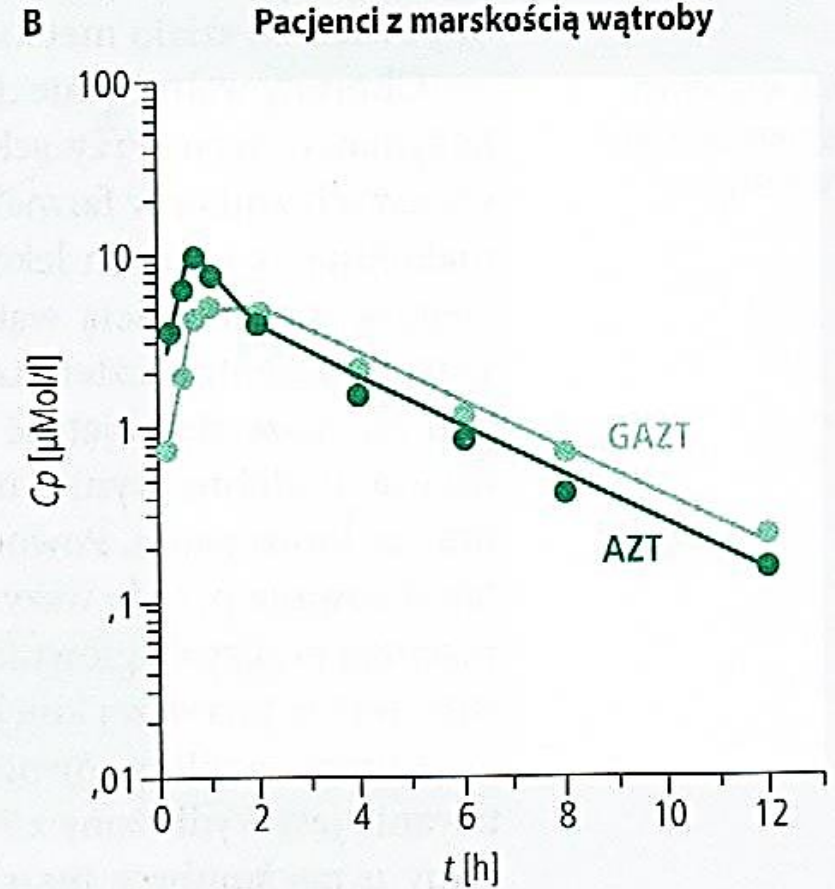
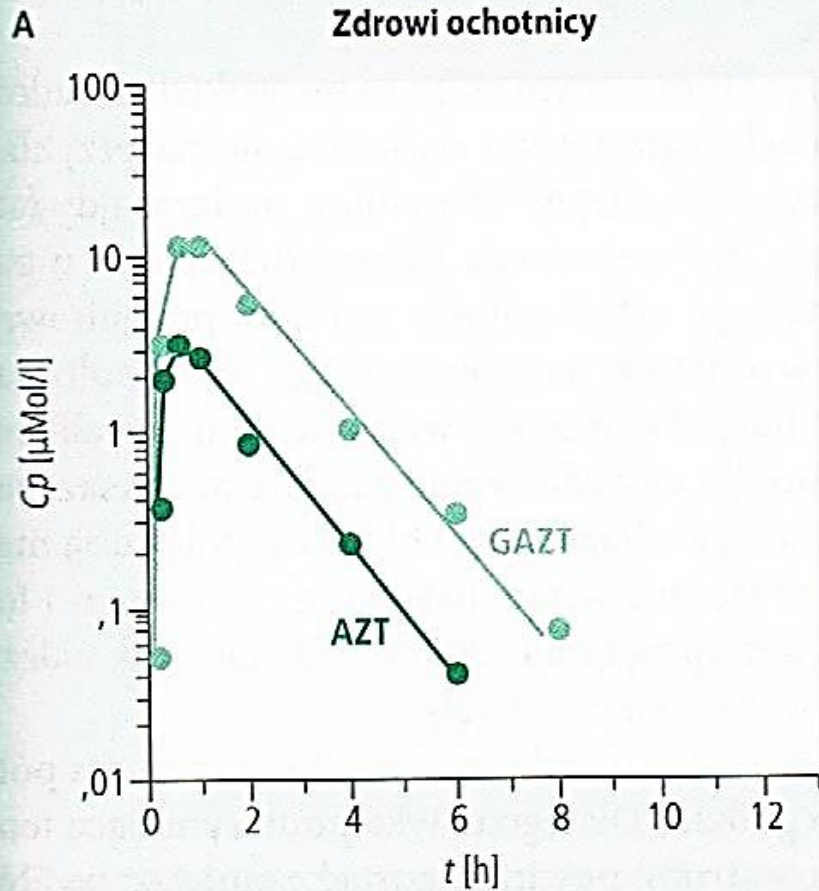
❑ **Nie zmieniony klirens wątrobowy**

- warfaryny, fenytoiny, tolbutamidu.

W stanach patologicznych wątroby niektóre szlaki metaboliczne, np. glukuronizacja zasadniczo się nie zmieniają.



200 g zydowudyny – podanie doustne



- **AZT - zydowudyna**
- **GAZT – glukuronid zydowudyny**

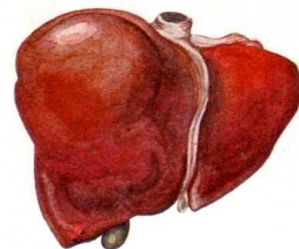
Zmiany przepływu krwi w marskości wątroby polegające na ominięciu komórek metabolizujących leki



zmiany w procesie pierwszego przejścia

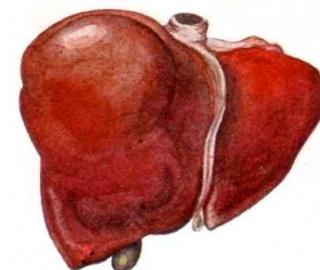


wzrost dostępności biologicznej
labetalolu, propranololu



W cholestazie wątrobowej (zastój żółci) oraz w żółtaczce mechanicznej **kumulacji** mogą ulegać leki w znacznym stopniu **wydalane z żółcią**, takie jak np.:

- ryfampicyna
- ampicylina
- tetracykliny
- winkrystyna
- winblastyna
- doksorubicyna
- daunorubicyna

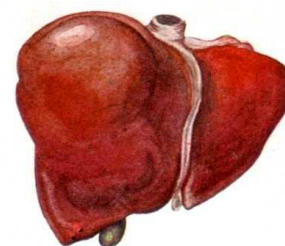


**W chorobach wątroby i jelita grubego,
w następstwie zaburzeń wydzielania i transportu
żółci**

**(mającej właściwości zmniejszania napięcia powierzchniowego,
właściwości depolaryzujące i destabilizujące)**

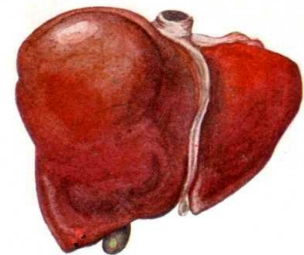


**może zostać zakłócony proces wchłaniania
leków i witamin (A, D, E, K) rozpuszczalnych
w tłuszczach**



Dawkowania leków w niewydolności wątroby – ogólne wytyczne

- ❑ Rozpoczynanie leczenia od małych dawek, następnie modyfikacja w zależności od reakcji chorego
- ❑ **Zmniejszenie dawki i/lub wydłużenie odstępów** między kolejnymi podaniami leków, których metabolizm w chorobach wątroby może ulec upośledzeniu.



ZASTANÓW SIĘ:



**U chorych z niewydolnością wątroby
dawkę leku, który jest w postaci proleku, należy:**

- a) zmniejszyć**
- b) zwiększyć**

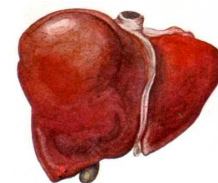
Kliniczna ocena funkcji wątroby - klasyfikacja Childa-Pugha

Tabela. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh) niewydolności wątroby

| Oceniany parametr | Punkty wg stopnia nieprawidłowości | | |
|---|------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| encefalopatia | nie ma | stopień 1–2 | stopień 3–4 |
| wodobrzusze | nie ma | umiarkowane | napięte |
| bilirubina (mg/dl [$\mu\text{mol/l}$]) w PBC | <2 (<35) <4 (<70) | 2–3 (35–50) 4–10 (70–170) | >3 (>50) >10 (>170) |
| albumina (g/dl) | >3,5 | 2,8–3,5 | <2,8 |
| czas protrombinowy (w s ponad normę) | 1–4 | 5–10 | >10 |
| punktacja ogółem | 5–6 | 7–9 | 10–15 |
| wynik w skali Childa | A | B | C |

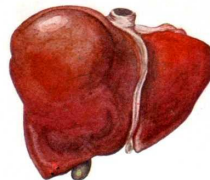
marskość wątroby wyrównana: chorzy w klasie A, nie ma wskazań do przeszczepienia

marskość wątroby niewyrównana: chorzy w klasach B i C, wskazania do przeszczepienia
PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych



Interpretacja wyniku klasyfikacji Child-Pugh'a

- Prawidłowa czynność wątroby – każdy z testów oceniony jest na 1 punkt a ich suma = **5 punktów**
- Niewydolność wątroby średniego stopnia („skompensowana”) – **suma punktów = 8-9** → należy **zmniejszyć o około 25% dawkę leku** metabolizowanego głównie w wątrobie
- Niewydolność wątroby ciężkiego stopnia („zdekompensowana”) – **suma punktów = 10-15** → należy **zmniejszyć o około 50% dawkę leku** metabolizowanego głównie w wątrobie



Opis przypadku

62-letnia chora na padaczkę, leczona **karbamazepiną**. Stwierdzone objawy:

- niewydolność wątroby, wyrażona wodobrzuszem niewielkiego stopnia
- zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy do 4,0 mg/dl
- zmniejszenie stężenia albumin do 1,0 g/dl
- wydłużenie czasu protrombinowego do 12 s powyżej normy



ZASTANÓW SIĘ:

Do jakiego odsetka dawki standardowej należy zmniejszyć dawkowanie karbamazepiny u tej chorej?

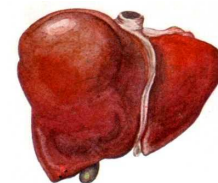
Kliniczna ocena funkcji wątroby - klasyfikacja Childa-Pugha

Tabela. Klasyfikacja Childa (zmodyfikowana przez Pugh) niewydolności wątroby

| Oceniany parametr | Punkty wg stopnia nieprawidłowości | | |
|---|------------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| encefalopatia | nie ma | stopień 1–2 | stopień 3–4 |
| wodobrzusze | nie ma | umiarkowane | napięte |
| bilirubina (mg/dl [$\mu\text{mol/l}$]) w PBC | <2 (<35) <4 (<70) | 2–3 (35–50) 4–10 (70–170) | >3 (>50) >10 (>170) |
| albumina (g/dl) | >3,5 | 2,8–3,5 | <2,8 |
| czas protrombinowy (w s ponad normę) | 1–4 | 5–10 | >10 |
| punktacja ogółem | 5–6 | 7–9 | 10–15 |
| wynik w skali Childa | A | B | C |

marskość wątroby wyrównana: chorzy w klasie A, nie ma wskazań do przeszczepienia

marskość wątroby niewyrównana: chorzy w klasach B i C, wskazania do przeszczepienia
PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych



Opis przypadku c.d.

Stosujemy skalę Child-Pugh'a

Oceniamy według skali:

- niewydolność wątroby, wyrażona wodobrzuszem niewielkiego stopnia = **2 pkt.**
- encefalopatia wątrobowa – brak = **1 pkt.**
- zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy do 4,0 mg/dl = **3 pkt.**
- zmniejszenie stężenia albumin do 1,0 g/dl = **3 pkt.**
- wydłużenie czasu protrombinowego do 12 s powyżej normy = **3 pkt.**

Łącznie: 12 pkt.

Należy zmniejszyć dawkę karbamazepiny o 50%



Stopień zmniejszenia dawek leków u chorych z marskością wątroby

Mały współczynnik ekstrakcji:

- Biodostępność niezmienną, klirens zmniejszony
- Dawka początkowa nie wymaga modyfikacji
- Dawka podtrzymująca zmniejszona o połowę

Średni współczynnik ekstrakcji:

- Biodostępność zwykle nie jest istotnie zmieniona, klirens zmniejszony
- Dawka początkowa na poziomie dawek minimalnych
- Dawka podtrzymująca zmniejszona o połowę

Duży współczynnik ekstrakcji:

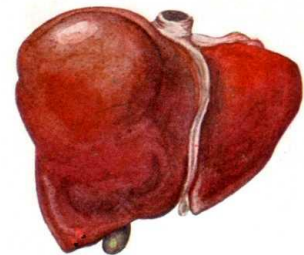
- Biodostępność zwiększona, klirens zmniejszony
- Podanie doustne: dawka początkowa i podtrzymująca zmniejszone
- Podanie pozajelitowe: dawka początkowa niezmienną, dawka podtrzymująca zmniejszona

ZASTANÓW SIĘ:



Dawkę lidokainy, która ma wysoki współczynnik ekstrakcji wątrobowej (\mathcal{E}), w niewydolności wątroby należy:

- a) zmniejszyć**
- b) zwiększyć**



Opis przypadku

Pacjent z poalkoholową marskością wątroby został przyjęty na oddział ratunkowy z powodu niepokoju i napadu drgawkowego. Pacjentowi zaczęto podawać co godzinę doustnie **diazepam**, aż do momentu uzyskania całkowitej sedacji (całkowita podana dawka diazepamu w ciągu pierwszych 24h wyniosła 550 mg), jednak pacjent zapadł w **sen przypominający śpiączkę**, z którego udało się go wybudzić dopiero po podaniu flumazenilu*. Po 5 dniach pacjent odzyskał pełną świadomość.

ZASTANÓW SIĘ:



Jaka była przyczyna rozwoju śpiączki?

**konkurencyjny antagonist receptor bezodiazepinowy, odwraca działanie benzodiazepin, stosowany jako odtrutka po przedawkowaniu benzodiazepin.*

Opis przypadku c.d.

- Biologiczny okres półtrwania **diazepamu** u chorych z marskością wątroby jest dłuższy niż u osób zdrowych.
- Poza tym pacjenci z marskością wątroby silniej reagują na działanie uspakajające benzodiazepin (upośledzony metabolizm) i mogą osiągać stan, który klinicznie nie jest możliwy do odróżnienia od encefalopatii wątrobowej.
- Zastosowanie **flumazenilu** pozwala na wykluczenie encefalopatii.



Opis przypadku c.d.

ZASTANÓW SIĘ:



**Czy dawkowanie diazepamu
było prawidłowe?**

Opis przypadku c.d.

- Diazepam jest lekiem metabolizowanym głównie w wyniku reakcji I fazy (utleniania)
- Procesy I fazy są szczególnie upośledzone w niewydolności wątroby
- Zastosowano niewłaściwą dawkę diazepam. Z powodu zaburzonej w marskości wątroby farmakokinetyki i farmakodynamiki benzodiazepin, długość i siła ich działania znacznie się zwiększa.



Opis przypadku c.d.

CZY PAMIĘTASZ?



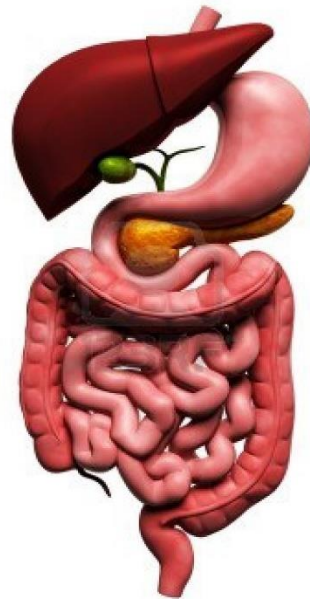
**Które benzodiazepiny będą
metabolizowane głównie w wyniku
reakcji II fazy (na drodze sprzęgania)?**

Opis przypadku c.d.

- W przypadku niewydolności wątroby należy podawać benzodiazepiny krótkodziałające, głównie metabolizowane na drodze sprzężania z kwasem glukuronowym (np. **lorazepam** lub **oksazepam**).
- Ich farmakokinetyka nie jest zmieniona, dzięki czemu uzyskuje się właściwy efekt farmakodynamiczny.



Schorzenia przewodu pokarmowego



Schorzenia przewodu pokarmowego

- Achalazja przełyku
- Rozlany kurcz przełyku
- Zwężenie odźwiernika
- Biegunka dysmotoryczna
- Zaparcia
- Autoimmunologiczne zapalenie błony sluzowej żołądka
- Hiperacidoza
- Cholestaza
- Gastrektomia
- Zespół złego wchłaniania
- Nieswoiste zapalne choroby jelit (choroba Lesniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego)
- Zaburzenie ukrwienia jelit



Schorzenia przewodu pokarmowego zakłócają przede wszystkim proces wchłaniania!

Czynniki chorobowe upośledzają proces wchłaniania leków głównie poprzez zmianę:

- pH treści pokarmowej
- czynności motorycznej przewodu pokarmowego
- powierzchni wchłaniania
- unaczynnienia miejsca wchłaniania

Miana czynności motorycznej

zwężenie odźwiernika
zwolnione opróżnianie żołądka
zwolniony pasaż jelitowy

przyspieszenie pasażu
jelitowego w stanach
zapalnych przewodu
pokarmowego, w biegunkach

Upośledzenie wchłaniania

•leków ulegających w większym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia w ścianie jelita
•przebywających dłużej w przewodzie pokarmowym (lewodopa, chlorpromazyna)

•doustnych środków antykoncepcyjnych,
•digoksyny
•innych leków, których postać wymaga odpowiednio dłuższego przebywania w przewodzie pokarmowym aby zostały rozpuszczone i wchłonięte

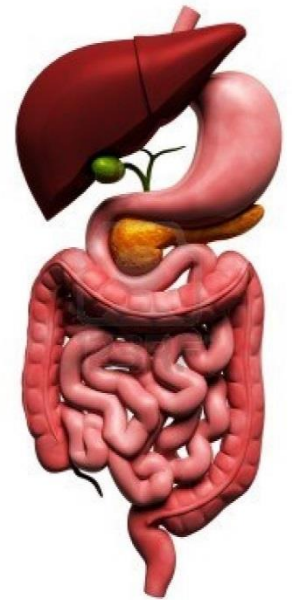
Zaburzenia ukrwienia przewodu pokarmowego

- we wstrząsie kardiogennym
- w zawale serca
- w zastoinowej niewydolności krążenia z powodu zmniejszenia przepływu trzewnego



znaczne upośledzenie wchłaniania:

- chinidyny
- prokainamidu
- digoksyny
- hydrochlorotiazydu



➔ stąd zalecane jest podawanie tych leków dożylnie

OTYŁOŚĆ – EPIDEMIA XXI WIEKU

- **Otyłość - w ciągu ostatnich lat jest poważnym problemem medycznym, społecznym i ekonomicznym**
- **Otyłość to stan patologicznego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, prowadzący do upośledzenia procesów fizjologicznych organizmu oraz wzrostu ryzyka chorobowości i śmiertelności**
- **Na Międzynarodowej Liście Chorób i Problemów Zdrowotnych Organizacji Zdrowia (WHO) otyłość znalazła się dopiero w 1966 r., oznaczona kodem E66.**
- **Bardzo szybko została uznana za chorobę cywilizacyjną – jedną z najgroźniejszych i niezwykle skomplikowanych, od 1975 r. wzrosła prawie trzykrotnie**
- **Uznawana obecnie za chorobę przewlekłą XXI wieku**

**Nadmierna masa ciała najczęściej
spowodowana jest dodatnim
bilansem energetycznym**

80% Polaków chorujących na otyłość kojarzy otyłość z defektem kosmetycznym, a nie myśli o niej w kategoriach medycznych.

Sformułowanie „choroba otyłościowa” zostało wprowadzone do ogólnego przekazu o otyłości, by podkreślić, że otyłość jest chorobą.

U pacjentów z prawidłową masą ciała istnieje proporcjonalna zależność między masą ciała a ilością całkowitej wody w organizmie.

Idealna masa ciała IBW (*Ideal body weight*)

Zależy od :

- Płci
- Wzrostu

Można ją obliczyć z równania:

IBW dla kobiet:

Masa ciała należna (kg) = [wzrost(cm) – 100] – 10% tej wartości

IBW dla mężczyzn:

Masa ciała należna (kg) = [wzrost(cm) – 100] – 5% tej wartości

**Zmiana dawki początkowej konieczna jest wtedy gdy
IBW zostało przekroczone o 50 %**

Zmiany patofizjologiczne w otyłości

- więcej tkanki tłuszczowej
- mniej mięśni
- mniej wody
- rośnie rzut serca
- wzrasta całkowita objętość krwi
- wyższa filtracja kłębuszkowa



**przepływ krwi/gram tkanki tłuszczowej jest mniejszy
niż u pacjentów nie otyłych**

Zmiany dystrybucji i eliminacji leków

Kumulacja leków w tkance tłuszczowej

Słabe ukrwienie tkanki tłuszczowej czyni ją stabilnym magazynem leków lipofilnych (np. tiopental)

- spadek aktywności terapeutycznej leku**
- przedłużenie aktywności w wyniku stałego uwalniania z tkanki tłuszczowej**

ZASTANÓW SIĘ:



Do czego może doprowadzić głodówka i nagły spadek masy ciała w czasie stosowania leków wysoce lipofilnych?

Nagły spadek masy ciała i postępująca lipoliza tkanki tłuszczowej (np. w głodówce) może spowodować znaczący wzrost stężenia leku i prowadzić do zatrucia.



Dystrybucja leków w otyłości

Substancje lipofilne

- ❑ Łatwo gromadzą się w tkance tłuszczowej
- ❑ Zwiększona objętość dystrybucji
- ❑ Zwiększony okres półtrwania

Np. diazepam, werapamil, karbamazepina

Substancje hydrofilne

- ❑ Objętość dystrybucji i okres półtrwania podobny u osób otyłych i nieotyłych

Digoksyna - lek o małym powinowactwie do tkanki tłuszczowej

- ❑ Objętość dystrybucji, klirens całkowity i okres półtrwania pozostają niezmiennie w stosunku do osób z prawidłową masą ciała**
- ❑ Otyli pacjenci powinni dostawać taką samą dawkę digoksyny (początkową i podtrzymującą) jak pacjenci z prawidłową masą ciała**
- ❑ Jeśli dawka przeliczana jest na kilogram masy ciała – należy uwzględnić idealną (IBW) a nie rzeczywistą masę ciała**

Aminoglikozydy - dystrybucja zachodzi w tkankach beztłuszczowych, a tylko częściowo w tłuszczowej

- ❑ Objętość dystrybucji większa u pacjentów otyłych (wzrost nieproporcjonalny w stosunku do masy ciała)**
- ❑ Dystrybucja w nadmiarowej masie ciała zachodzi w 40% w stosunku do normalnej masy ciała**
- ❑ Dawka leku powinna opierać się na idealnej masie ciała powiększonej o 40% nadwagi (dawka o 40% większa niż u osób z prawidłową masą ciała)**

Diazepam - lek wysoce lipofilny o znacznej dystrybucji w tkance tłuszczowej

- ❑ Znacznie zwiększona objętość dystrybucji u pacjentów z nadwagą**
- ❑ Duża lipofilność- szybsza dystrybucja w tkance tłuszczowej**
- ❑ Powinien być podawany w dawce inicjującej ustalonej na podstawie całkowitej masy ciała**

Metabolizm

W otyłości zmieniony metabolizm wynika:

- Z częstych chorób wątroby**
- Ze zmniejszonego przepływu krwi przez wątrobę**



Wydalanie leków w otyłości

Wydalanie przez nerki

- Zwiększona liczba nefronów i masa nerek
- Zwiększona filtracja kłębuszkowa
- Zwiększony klirens kreatyniny

Wydalanie z żółcią

- Pogorszenie eliminacji z żółcią
- Częstymi powikłaniami nadwagi są kamienie żółciowe oraz zapalenie trzustki

Podsumowanie

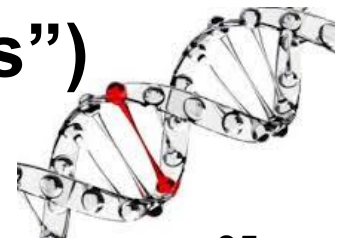
- ❑ W otyłości może dochodzić do znaczących zmian farmakokinetyki leków.
- ❑ Zmiany te wymuszają indywidualne traktowanie pacjenta i modyfikację standardowego schematu dawkowania.
- ❑ Zmiany farmakokinetyki leków u pacjentów otyłych dotyczą procesów dystrybucji i eliminacji substancji leczniczej.
- ❑ Brak jest danych mówiących o wpływie otyłości na proces wchłaniania leku w przewodzie pokarmowym.

WPŁYW GENOTYPU NA DZIAŁANIE LEKÓW



FARMAKOGENETYKA

- Jest działem farmakologii klinicznej, zajmującym się wpływem genotypu i fenotypu człowieka na działanie i losy leków w organizmie
- Pomaga znaleźć przyczynę nieprzewidzianej odpowiedzi pacjenta na lek (pozwala rozwikłać „zagadki kliniczne” w przypadku „non-responders” i „toxic-responders”)



GŁÓWNY CEL FARMAKOGENETYKI

- **Zapewnienie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków – określenie typu farmakoterapii i dawkowania**
- **Określenie odmienności genetycznych pacjenta, które wykluczają skuteczność określonych leków**
- **Wspomaganie terapii monitorowanej = „terapia monitorowana wspomagana farmakogenetycznie”**



FARMAKOGENETYKA A FARMAKOGENOMIKA

Od kilku lat termin „farmakogenetyka” jest wypierany przez nowy termin „farmakogenomika”

- **Farmakogenetyka rozpoczynała od nietypowej reakcji na lek, aby przez badanie fenotypu dotrzeć do odpowiedzialnej za tę reakcję mutacji genu**
- **Farmakogenomika jest próbą odwrócenia podejścia do problemu odmienności osobniczych, zajmuje się przesiewowymi badaniami setek mutacji w całych populacjach**



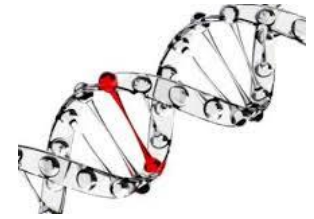
Genotyp – zespół genów danego osobnika

Fenotyp – zespół wszystkich dostrzegalnych cech organizmu będący wynikiem współdziałania czynników dziedzicznych oraz warunków środowiska

Polimorfizm – występowanie dwu lub większej liczby fenotypowo różnych form osobników w obrębie tego samego gatunku oraz obecnością więcej niż jednego *allelu* danego *locus* w populacji



Genetyczny polimorfizm



Farmakokinetyka:

- **Wchłanianie**
- **Dystrybucja**
- **Metabolizm**
- **Wydalenie**

Farmakodynamika:

- **Receptory** (np. receptor rianodynowy RYR1 – niekontrolowany napływ do komórki jonów Ca^{2+} , aktywne wypompowywanie, wzrost temperatury, → hipertermia złośliwa, wprowadzenie leku regulującego receptor – dantrolenu, zmniejszyło śmiertelność hipertermii z 80 do 20%)
- **Kanały jonowe** (np. kanały sodowe, potasowe)
- **Enzymy** (np. ACE, dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa)
- **System immunologiczny**
(np. białko MHC - główny układ zgodności tkankowej)

Najczęstsze mutacje:

- **SNP (ang. *single-nucleotide polymorphism*)** – zamiana jednej z zasad np. guanina → tymina
- **Delecja (utrata nukleotydu)**
- **Insercja (wstawienie nukleotydu)**
- **Amplifikacja (zwielokrotnienie kopii genów)**
- **Translokacja (przeniesienie fragmentu genu, zespołu genów lub ramienia chromosomu)**

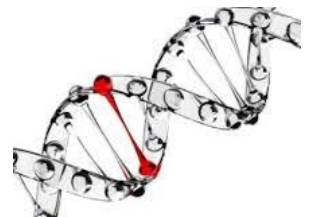


Mutacje pojedynczego nukleotydu

(Single-Nucleotide Polymorphism – SNP)

Skutki:

- Zamiana jednej zasady na inną powoduje powstanie innego aminokwasu → białka, o odmiennych właściwościach (np. brak wiązania receptora z lekiem)



SNP w genach kodujących

(*Single-Nucleotide Polymorphism – SNP*)

- **Enzymy metabolizujące** (m.in. CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4, N-acetylotransferazy, S-transferazy glutationowej, glukuronylotransferazy) → wpływ na metabolizm leków
- Białka transportowe (min. **glikoproteina P**) → wpływ na kumulację leków w komórce, wystąpienie działań niepożądanych
- **Białka receptorowe** → zmiana powinowactwa oddziaływania leków, interakcje między lekami



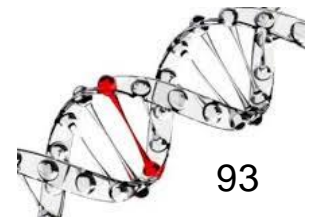
Odmiennność genetyczna



**Odmiennność fenotypowa
(polimorfizmy)**



**Odmienna siła, czas działania leków,
wystąpienie lub brak efektów
toksycznych i niepożądanych
działań**



RÓŻNICE GENETYCZNE A FARMAKOKINETYKA LEKÓW

- **wchłanianie**
- **dystrybucja**
- **metabolizm**
- **wydalanie**

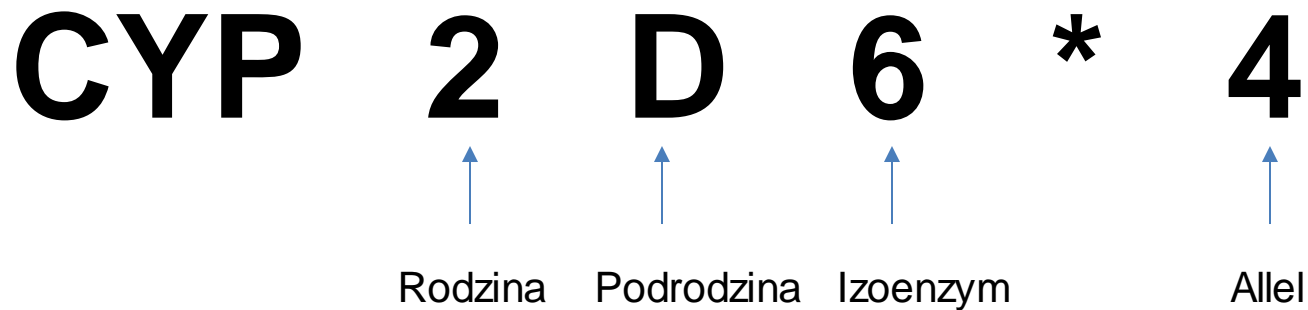


METABOLIZM:



- ❖ **reakcje I fazy** (utleniania, redukcji, hydrolizy) – prowadzą do powstania związków bardziej polarnych, **zachodzą głównie przy udziale enzymów cytochromu P450**
- ❖ **reakcje II fazy** (sprzężanie ze związkami endogennymi) – prowadzą do powstania związków zazwyczaj nieaktywnych, przygotowanych do wydalenia z organizmu z moczem lub żółcią, zachodzą głównie przy udziale UDP-glukuronylotransferazy, metylotransferazy i N-acetylotransferazy (NAT1/2)

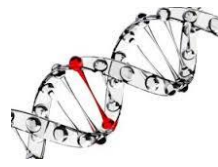
Nomenklatura enzymów cytochromu P450



METABOLIZM:



**Różnice genetyczne w metabolizmie
leków wynikają głównie
z dużej zmienności osobniczej
izoenzymów cytochromu P-450**



PRZYKŁADY ENZYMÓW POLIMORFICZNYCH

- **CYP2D6**
- **CYP2C9**
- **CYP2C19**
- **N-acetylotransferaza (NAT1/2)**
- **S-metylotransferaza (TPMT)**
- **S-transferaza glutationowa**
- **Urydynodifosforan glukuronozylotransferazy 1A1 (UGT1A1)**

Co powinniśmy zrobić?

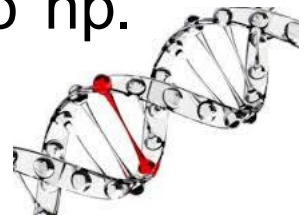
Genotypowanie — sprawdzanie za pomocą technik molekularnych (np. real-time PCR) :

1. sekwencji nukleotydowej określonych rejonów DNA (genów lub ich fragmentów),
2. zmian w tych rejonach (mutacji, polimorfizmów) w celu identyfikowania poszczególnych genotypów (np. badanie genów kodujących izoenzymy cytochromu P450)



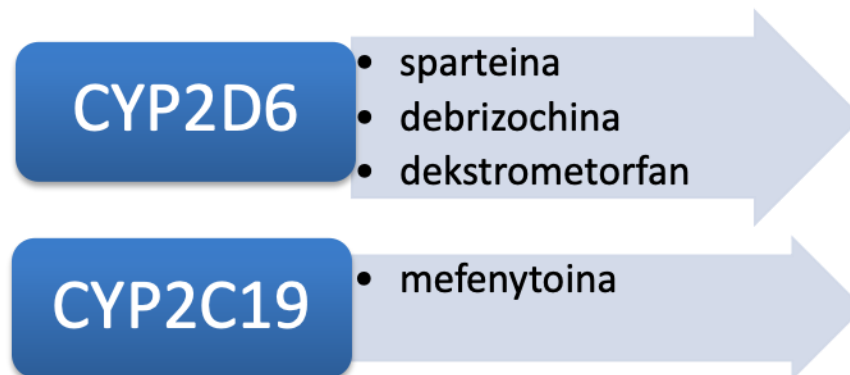
WSKAZANIA DO OKREŚLENIA GENOTYPU METABOLIZMU LEKU

- Leki stosowane w formie proleku lub których metabolit ma istotne znaczenie farmakologiczne/terapeutyczne np. kodeina, klopidoogrel
- Leki o małej wartości indeksu terapeutycznego lub o dużej farmakokinetycznej zmienności, a także takie, których główna droga metabolizmu zależy od polimorficznego enzymu
- Leki mające możliwość alternatywnego metabolizmu prowadzącego do powstania związku toksycznego np. fenacetyna



Fenotypowanie – ocena fenotypu **na podstawie podania substancji modelowych**, których metabolizm przebiega szlakiem zależnym od danego izoenzymu cyt. P450

Po obliczeniu współczynnika metabolicznego, można wnioskować o wolnym (PM), szybkim (EM) lub ultraszybkim (UM) metabolizmie.



FENOTYPOWANIE CYP2D6



Określenie fenotypu CYP2D6 przeprowadza się przez:

1. doustne podanie leku (np. debryzochiny lub dekstrometorfanu),
2. pobranie moczu w określonym przedziale czasu (od 4 do 24 godzin),
3. oznaczenie stężeń powstałych metabolitów i leku macierzystego
4. obliczenia współczynnika metabolicznego.

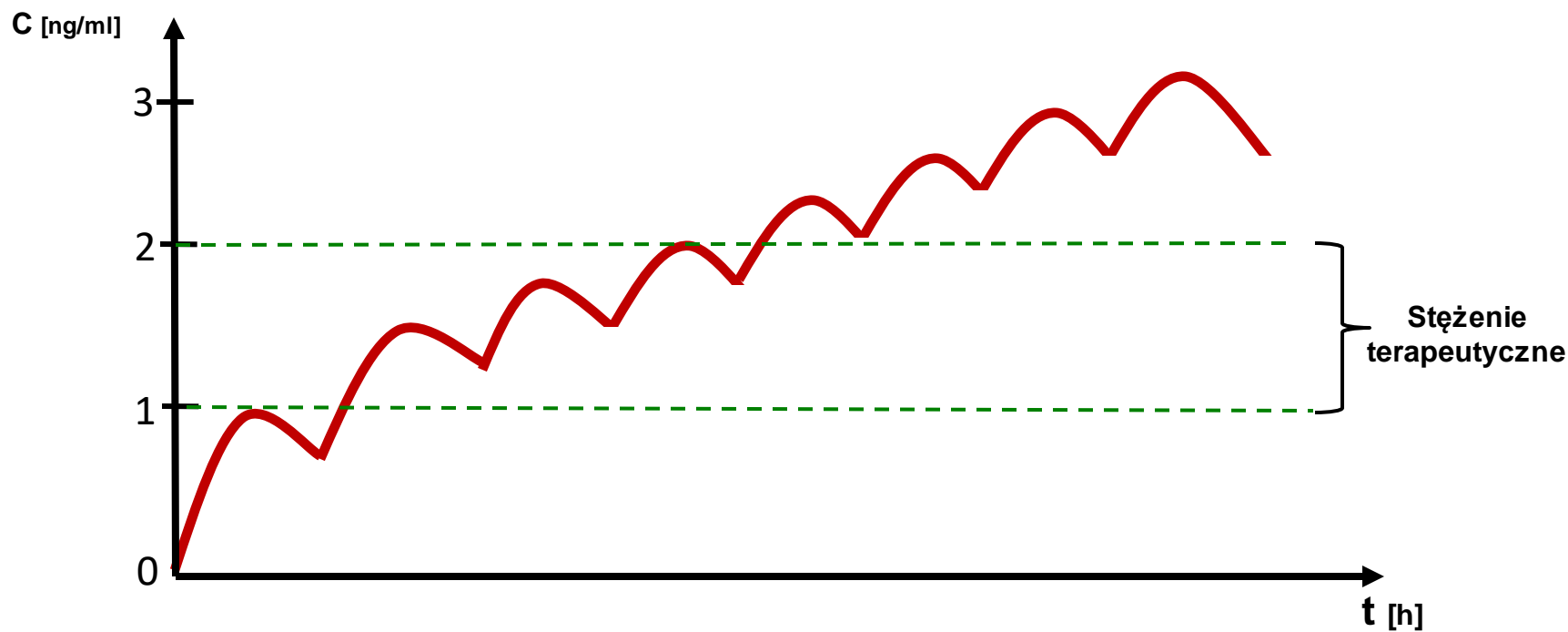
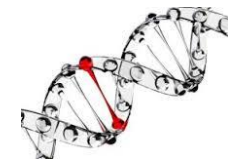
Stosuje się w tym celu molowy stosunek ilości leku macierzystego do ilości jego metabolitu.

Polimorfizm CYP2D6

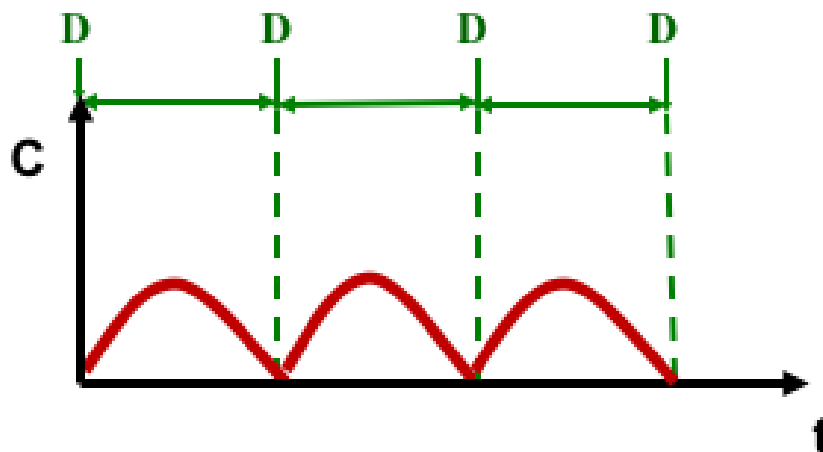
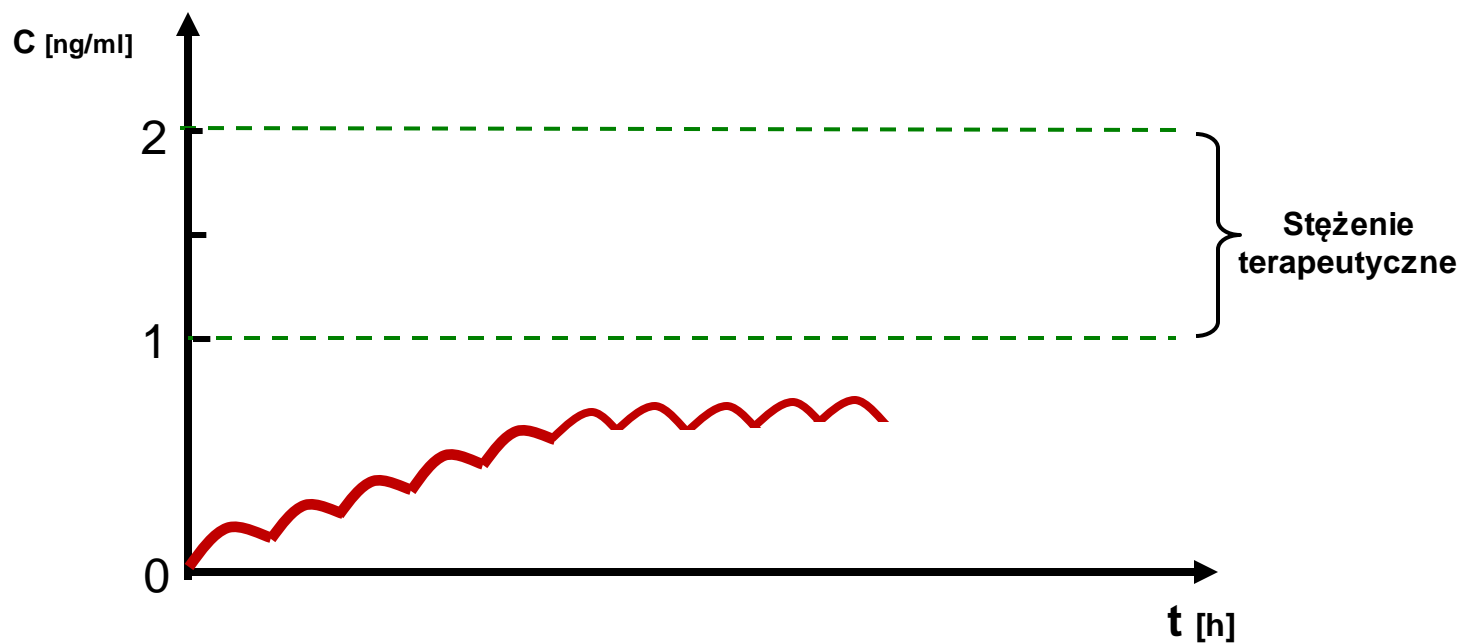


- **PM stanowią niewielki odsetek populacji.**
- Osoby te bardzo powoli inaktywują debryzochinę, dlatego podczas standardowego dawkowania tego związku bardziej nasilone są u nich efekty farmakologiczne, jak i działania niepożądane.
 - Ilość metabolitu w moczu wynosi u nich mniej niż 10 % leku macierzystego (współczynnik metaboliczny >10).
- **EM** dobrze tolerują ten lek.
 - Wydalają w przybliżeniu równe ilości substancji macierzystej i metabolitu (współczynnik metaboliczny ok. 1).

PM – możliwe konsekwencje



UM – możliwe konsekwencje



Wybrane substraty CYP2D6



| Klasa substancji | Przykłady |
|---|---|
| Leki blokujące receptory β -adrenergiczne | alprenolol, bupranolol karwedilol, metoprolol, tymolol |
| Leki antyarytmiczne | flekainid, meksyletyna, propafenon, N-propylo- ajmalina |
| Leki przeciwdepresyjne | amitryptylina, fluoksetyna, fluwoksamina, dezipramina, imipramina |
| Neuroleptyki | haloperidol, prometazyna, tiorydazyna |
| Opioidy | kodeina, dekstrometorfan, dihydrokodeina, tramadol |
| Pozostałe | tropisetron |

Leki przeciwdepresyjne a CYP2D6



- **Amitryptylina jest demetylowana do również aktywnej farmakologicznie nortryptyliny a następnie oba związki metabolizowane są przy udziale CYP2D6.**

Nie stwierdzono istotnych różnic w działaniu przeciwdepresyjnym między EM a PM.

- **Metabolizm imipraminy do dezypraminy nie jest katalizowany przez CYP2D6, natomiast bierze on udział przy hydroksylacji obu związków.**

W przypadku imipraminy należy zmniejszyćienne dawki leku u PM (-30%) w stosunku do EM.

Beta-blokery a CYP2D6



- Często są związkami chiralnymi, a poszczególne enancjomery mogą być metabolizowane przez CYP2D6 stereoselektywnie.



Metoprolol - CYP2D6

- **Metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 do alfa-hydroksymetoprololu o znikomej aktywności- dotyczy tylko 10% metabolizmu więc ma niewielkie znaczenie kliniczne.**
- **U PM O-demetylacja S(-)-metoprololu zachodzi szybciej niż R(+)-metoprololu.**
- **U EM CYP2D6 stereoselektywnie katalizuje O-demetylację R(+)-enancjomeru, podczas gdy alfa-hydroksylacja nie jest stereoselektywna.**
- **Klinicznie EM wykazują tendencję do szybszej eliminacji R(+)-metoprololu niż S(-)-metoprololu.**



Tymolol - CYP2D6

- Jest podawany jako enancjomer S, dlatego stereoselektywny metabolizm nie odgrywa tutaj żadnej roli.
- Wiadomo jednak, że u PM występuje silniejsze zablokowanie receptorów β niż u EM.



Polimorfizm CYP2C9

Substratami CYP2C9 są:

- fenytoina
- diklofenak
- losartan
- **warfaryna**
- **acenokumarol**

CYP2C9 jest hamowany przez:

- amiodaron
- izoniazyd
- **flukonazol**



Warfaryna - CYP2C9

- wąski indeks terapeutyczny
- interakcje z innymi lekami
- interakcje z pożywieniem

Nawet jeśli prowadzi się terapię zindywidualizowaną, uwzględniając wiek i masę ciała pacjenta, u ok. 7-17 % leczonych dochodzi do wystąpienia ciężkich krwawień.

Na różnice w tolerancji warfaryny przez poszczególnych pacjentów w 15% ma wpływ polimorfizm genu CYP2C9.



Okolo 20% Europejczyków ma co najmniej jeden różny allel CYP2C9.

Pacjenci ci wolniej osiągają wartość czasu protrombinowego (INR) i są narażeni na zwiększone ryzyko krwawienia.

Dlatego można im podać mniejszą dawkę warfaryny, aby uzyskać i utrzymać terapeutyczne wartości INR.



Polimorfizm CYP2C19

Substratami CYP2C19 są:

- **klopidogrel**
- omeprazol, lansoprazol, pantoprazol
- citalopram, escitalopram, sertralina
- fenytoina
- diazepam
- cyklofosfamid

Klopidogrel - CYP2C19



- Wyniki badań klinicznych wskazują, że 5-10% pacjentów stosujących profilaktykę powikłań zakrzepowych w miażdżycy i migotaniu przedsionków nie odpowiada na terapię **klopidogrelem** („*non-responders*”), a **20-40% wykazuje niepełne działanie leku**
- Klopidogrel jest prolekiem
- Polimorfizm CYP2C19*2, CYP2C19*3 → zmniejszona aktywność enzymu (**PM**) → większa reaktywność płytek
- Częściej polimorfizm CYP2C19*17 (43% Polaków) → zwiększona aktywność enzymu (**UM**) → mniejsza reaktywność płytek

Klopidogrel - CYP2C19



ZASTANÓW SIĘ:



Konsekwencją polimorfizmu CYP2C19*2, CYP2C19*3 → zmniejszona aktywność enzymu (PM) u pacjenta stosującego klopidogrel może być:

- a) zdarzenie zakrzepowo-zatorowe**
- b) krwotok**

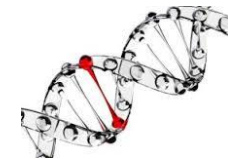
Klopidogrel - CYP2C19



Pamiętaj:

- Klopidogrel jest prolekiem!
- U pacjentów z polimorfizmem CYP2C19 jako alternatywę do stosowania klopidogrelu można rozważyć **prasugrel** lub **tikagrelor** (**metabolizm niezależny od CYP2C19**).

Omeprazol, pantoprazol - CYP2C19



- **Nieskuteczność terapii przeciwrzodowej, przeciwrefluksowej, eradykacji *Helicobacter pylori* może być spowodowana polimorfizmem CYP2C19**
- **Polimorfizm CYP2C19 → ultraszybki metabolizm
→ brak skuteczności pantoprazolu i omeprazolu**
- **U pacjentów z polimorfizmem CYP2C19 jako alternatywę można uwzględnić **esomeprazol** i **rabeprazol** (metabolizm niezależny od CYP2C19).**



N-acetylotransferaza (NAT1/2)

- W wielu badaniach dowiedziono skrajnych różnic o podłożu genetycznym w zakresie acetylacji leków. Na ich podstawie wyróżniono 2 populacje:
 - wolno acetylująca (NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7)
 - szybko acetylująca (NAT2*4)
- Częstość występowania tych dwóch fenotypów wiąże się z rejonem geograficznym.
 - Eskimosi i Azjaci są ludźmi przeważnie szybko acetylującymi,
 - mieszkańcy basenu morza Śródziemnego na ogół należą do drugiej grupy.

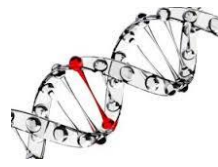


N-acetylotransferaza

Przykłady leków:

- izoniazyd
- nitrazepam
- prokainamid
- hydralazyna

Działania niepożądane częściej występują u osób wolno acetylujących, z kolei niepowodzenie leczenia jest bardziej powszechne wśród osób szybko acetylujących.



Polimorfizm a wydalanie przez nerki

- W niewielkim stopniu zależy od predyspozycji genetycznych
- **Wyjątek:** wrodzona produkcja zasadowego moczu, która zapobiega kanalikowemu zwrotnemu wchłanianiu słabych kwasów