

Farmakogenetyka w terapii antykoagulantami doustnymi

dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Klinika Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Lublin



Leczenie antykoagulantami doustnymi jest koniecznością w codziennej praktyce kardiologicznej. Ze względu na groźbę wystąpienia powikłań w postaci krwawień, które mogą nawet zagrażać życiu chorego, następuje ono wielu istotnych problemów. Szczególnie trudne są pierwsze dni terapii, w czasie

których należy dobrać odpowiednią dla chorego dawkę, tak aby po kilku dniach uzyskać podwyższenie wskaźnika INR, a następnie utrzymać go na pożądanym poziomie. Obserwujemy nieprzewidywalne reakcje poszczególnych osób na pierwsze dawki acenokumarolu, który jest jedynym doustnym antykoagulantem stosowanym w Polsce, podobno zresztą jak na Węgrzech, gdzie powstała przedstawiona praca. U niektórych osób już 1–2 mg leku powoduje znaczne podwyższenie wskaźnika INR, podczas gdy u innych wymagane jest stopniowe zwiększanie dawki do 6–8 mg, a czasem nawet więcej.

Wiele wskazuje na to, że za zmienność odpowiedzi na pierwsze dawki leku i wysokość dawki podtrzymującej odpowiedzialne są czynniki genetyczne. Oczywiście, poza wpływem genów, odpowiedź tę warunkują również czynniki środowiskowe, masa ciała, stan wydolności nerek czy wiek chorego. Nie należy zapominać, że o zmienności decyduje także równoczesne stosowanie innych leków, a także sam rodzaj preparatu acenokumarolu (wzajemne proporcje prawo- i lewoskrętnego enancjomeru). Ważne jest też równomierne rozproszanie substancji czynnej w tabletkę, co jest szczególnie istotne w przypadku konieczności dzielenia tabletki (najszerzej dostępny w Polsce preparat acenokumarolu produkowany był do niedawna wyłącznie w postaci tabletek 4 mg, których podział sprawia trudności chorym). Wprowadzona ostatnio przez polskiego producenta postać tabletek w dawce 1 mg powinna pomóc je przetrwać, jednak bywa dość częstą przyczyną pomyłek w dawkowaniu. Trudno jest zmienić przyzwyczajenia chorych.

Farmakogenetyka zajmuje się badaniem zależności od genów zmienności odpowiedzi organizmu na lek. Te odrębności mogą dotyczyć farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Za odrębności farmakokinetyczne odpowiedzialne są polimorfizmy genów kodujących biał-

ka zaangażowane we wchłanianie, transport, metabolizm i wydalanie leków. Natomiast polimorfizmy genów kodujących białka stanowiące punkt uchwytu (np. receptory, enzymy) odpowiadają za odrębności farmakodynamiczne.

Na farmakokinetykę antagonistów witaminy K wpływa gen układu cytochromu P450 (CYP2C9) biorący udział w metabolizmie (hydroksylacji) acenokumarolu i warfaryny.

Prezentowana praca jest typowym badaniem farmakogenetycznym, którego celem jest ocena wpływu polimorfizmu genetycznego genu CYP2C9, związanego z różnym tempem metabolizmu acenokumarolu i warfaryny, na wysokość dawki terapeutycznej oraz występowanie powikłań krwotocznych.

Obecność allelu CYP2C9*2 i CYP2C9*3 istotnie zmniejsza efekt pierwszego przejścia przez wątrobę polegający na hydroksylacji acenokumarolu i sprawia, że mniejsza dawka leku jest skuteczna. Większość dotychczas publikowanych badań dotyczyła warfaryny, na której metabolizm polimorfizm genu CYP2C9 ma znacznie większy wpływ niż w przypadku acenokumarolu.

Cytowani w pracy Morin i wsp. są sceptyczni. Szacują, że tylko 14% zmienności odpowiedzi terapeutycznej uwarunkowanych jest genetycznie. Codzienna obserwacja leczenia antykoagulantami doustnymi wydaje się jednak wskazywać, że ten udział może być znacznie większy.

Genetycznie uwarunkowana zmienność reakcji na acenokumarol dotyczy nie tylko farmakokinetyki, ale również farmakodynamiki. Polimorfizmy genów: kompleksu reduktazy epoksydu witaminy K (VKORC1) oraz genu czynnika XIII (FXIII Val34Leu) istotnie wpływają na skuteczność działania antykoagulantów doustnych, antagonistów witaminy K. Oblicza się, że wpływający na farmakokinetykę polimorfizm genu CYP2C9 oraz zmieniający farmakodynamikę polimorfizm genu VKORC1 łącznie odpowiadają za 50% zmienności odpowiedzi terapeutycznej na warfarynę.

Z praktycznego punktu widzenia należy wspomnieć, że polimorfizm genu CYP2C9 wpływa na interakcję powszechnie stosowanych leków kardiologicznych. Amiodaron jest również metabolizowany przez enzym CYP2C9 i hamuje hydroksylację acenokumarolu. Równoczesne stosowanie tych dwóch leków u nosicieli wa-

riantów CYP2C9*2 i CYP2C9*3 może nasilać antykoagulatoryjne działanie acenokumarolu. Praca prezentowana na łamach *Kardiologii Polskiej* dotyczy zagadnienia farmakogenetyki i jej zastosowań praktycznych. Dostępna literatura na ten temat jest stosunkowo uboga, a prace z tej dziedziny cieszą się dużym zainteresowaniem.

Trudno dziś jednoznacznie określić, jaka będzie przydatność badań genetycznych w praktycznej farmakoterapii antagonistami witaminy K. Podkreśla się konieczność przeprowadzenia starannie zaprojektowanych farmakogenetycznych badań prospektywnych z dokładniejszym uwzględnieniem pozagenetycznych czynników istotnie wpływających na metabolizm i działanie acenokumarolu, takich jak wiek, wydolność nerek oraz inne stosowane równocześnie leki.

Być może do czasu uzyskania odpowiedzi na to pytanie antagonistów witaminy K zastąpią doustne inhibitory trombiny.

Piśmiennictwo

1. Abernethy DR, Flockhart DA. Molecular basis of cardiovascular drug metabolism: implications for predicting clinically important drug interactions. *Circulation* 2000; 101: 1749-53.
2. Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, et al. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Med* 2005; 2: e312.
3. Roden DM. Cardiovascular pharmacogenomics. *Circulation* 2003; 108: 3071-4.
4. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1227-46.
5. Undas A, Brzezinska-Kolarz B, Brummel-Ziedins K, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and gamma-chain cross-linking at the site of microvascular injury in healthy and coumadin-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2015-21.