

Фармакогенетика у терапији бола

проф. др Наташа Ђорђевић
Катедра за фармакологију и токсикологију
Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

Семинар „ТЕРАПИЈА БОЛА“, 25. 1 2020, ФМН

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

"This project has been funded with support from the European Commission. This publication reflects the views only of the author, and the Commission cannot be held responsible for any use which may be made of the information contained therein"

Фармакогенетика

- Дефиниција: Фармакогенетика је наука која проучава интер-индивидуалне разлике у реакцији на лекове условљене наследним фактором.
- Циљ: персонализација терапије, тј. прилагођавање начина лечења сваком појединачном болеснику на основу његових индивидуалних карактеристика
 - из перспективе фармакогенетике, интер-индивидуалне разлике од значаја за постизање терапијског циља медикаментима односе се на присуство или одсуство варијација гена укључених у диспозицију лекова и остваривање њихових ефеката

Фармакогенетика

- ОСНОВНИ ПОЈМОВИ -

- Ген је део ДНК који даје генетску информацију
- Генотип представља комбинацију гена хомологих хромозома која дефинише одређену особину
 - процес утврђивања генотипа назива се генотипизација
 - генотип се током живота најчешће не мења, па једном спроведена анализа вреди током целог живота пацијента
- Фенотип представља експримирани генотип у интеракцији са факторима средине
 - процес утврђивања фенотипа назива се фенотипизација
 - фенотип се мења током живота, па се анализа мора понављати

Фармакогенетика

- ОСНОВНИ ПОЈМОВИ -

- Генске варијације су измене на нивоу гена, које укључују:
 - Генски полиморфизам
 - присуство више варијантних форми (алела) истог гена у општој популацији, са учесталошћу од најмање 1%
 - наслеђују се и нормално су присутне и код здравих и код болесних
 - укупни ефекат је често неутралан или повољан и не доводи директно до развоја болести
 - Генске мутације
 - настају спонтано или под утицајем одређених мутагених фактора
 - знатно су ређе од полиморфизама
 - наслеђују се само ако настану у гаметима
 - зависно од врсте промене у ДНК, мутације могу, али не морају, довести до развоја болести

Фармакогенетика у пракси - услови за примену -

- Научно доказана значајна асоцијација између одређене генске варијације (генотипа) и одређене реакције на терапију (фенотипа)
- Доступан фармакогенетски тест, који мора бити:
 - аналитички валидан
 - клинички валидан
 - клинички значајан
 - исправно интерпретиран

Фармакогенетика у пракси

- карактеристике лекова кандидата -

- Мала терапијска ширина и/или активан метаболит
- Значајне интер-индивидуалне разлике у одговору на лек
- Диспозиција зависна од полиморфних протеина
- Могући нежељени ефекти превише озбиљни
- Одговор на терапију и/или нежељени ефекти одложени или их је превише тешко пратити
- Болест која се лечи је превише озбиљна да би се ризиковао период субдозирања
 - резултати фармакогенетског теста често од користи у индивидуализацији терапије различитим лековима током целог живота пацијента

Фармакогенетика у пракси (и терапија бола)

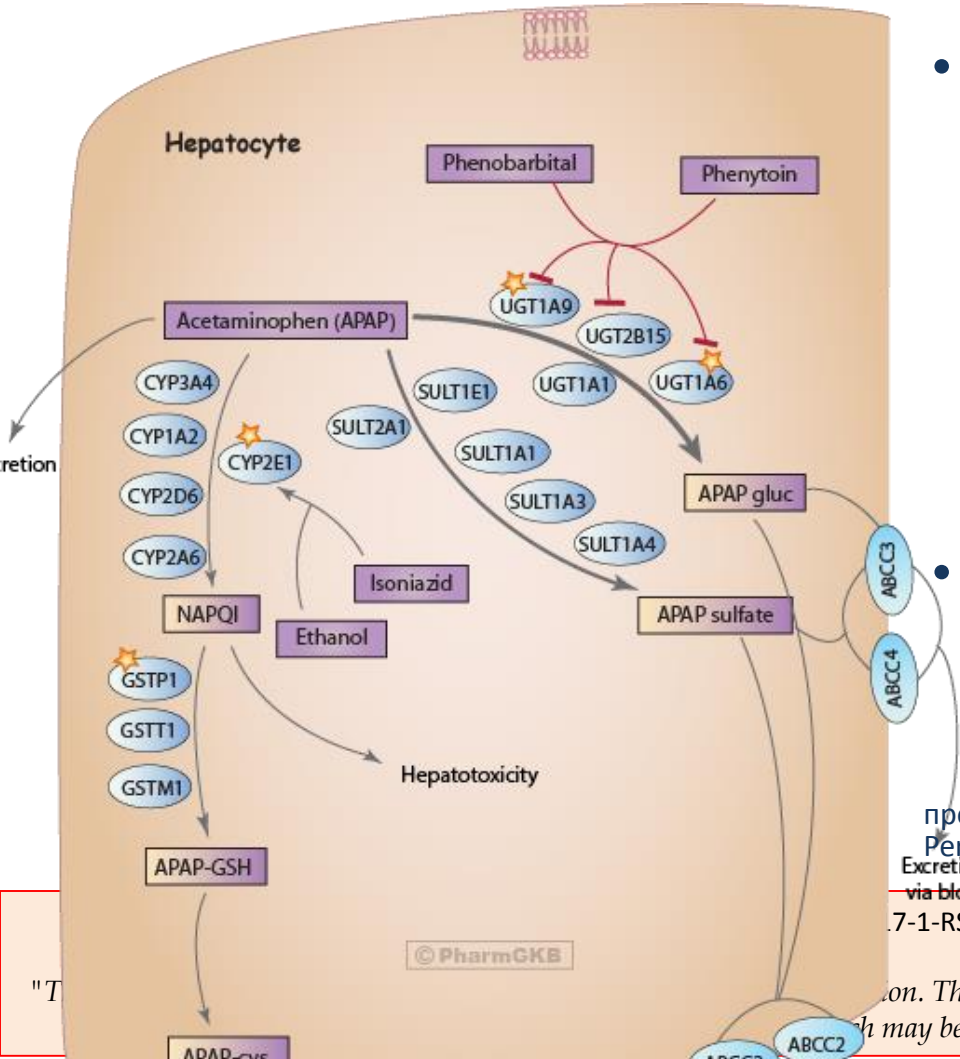
- Тренутно, фармакогенетска информација налази се у сажетку о карактеристикама 369 различитих лекова
 - 321 лек који је одобрила FDA и 134 лека која је одобрила ЕМА
- од тога преко 20 припада аналгетицима, укључујући:
 - не-опиоиде: парацетамол, флурбипрофен, пироксикам
 - опиоиде: кодеин, трамадол
 - адјувантне аналгетике: амитриптилин, имипрамин, дулоксетин, флуоксетин, карбамазепин, фенитоин, валпроичну киселину, лидокаин ...
- за многе фармакогенетско тестирање обавезно
 - укључујући карбамазепин и валпроичну киселину

Фармакогенетика у пракси (и терапија бола)

- Тренутно, фармакогенетска информација налази се у клиничким водичима за примену 100 различитих лекова
 - 47 CPIC водича и 93 DPWG водича
 - препоруке засноване на генотипизацији 20-так гена
- од тога преко 10 припада аналгетицима, укључујући:
 - опиоиде: кодеин, трамадол
 - адјувантне аналгетике: амитриптилин, десипрамин, доксепин, дулоксетин, флуоксетин, венлафаксин, сертралин, карбамазепин, фенитоин ...

Фармакогенетика у терапији бола

- пример не-опиоида: парацетамол -



- Фармакокинетика

- UGT1A6*2a тј. rs2070959 (541A>G, MAF (G): 31%) и rs1105879 (552T>C, MAF (C): 33%) - повећан клиренс
- SULT1A1 rs9282861 (638G>A, MAF (T): 24%) и UGT2B15 rs1902023 (253T>G, MAF(G): 49%) - одсуство аналгетског ефекта

- Фармакодинамика

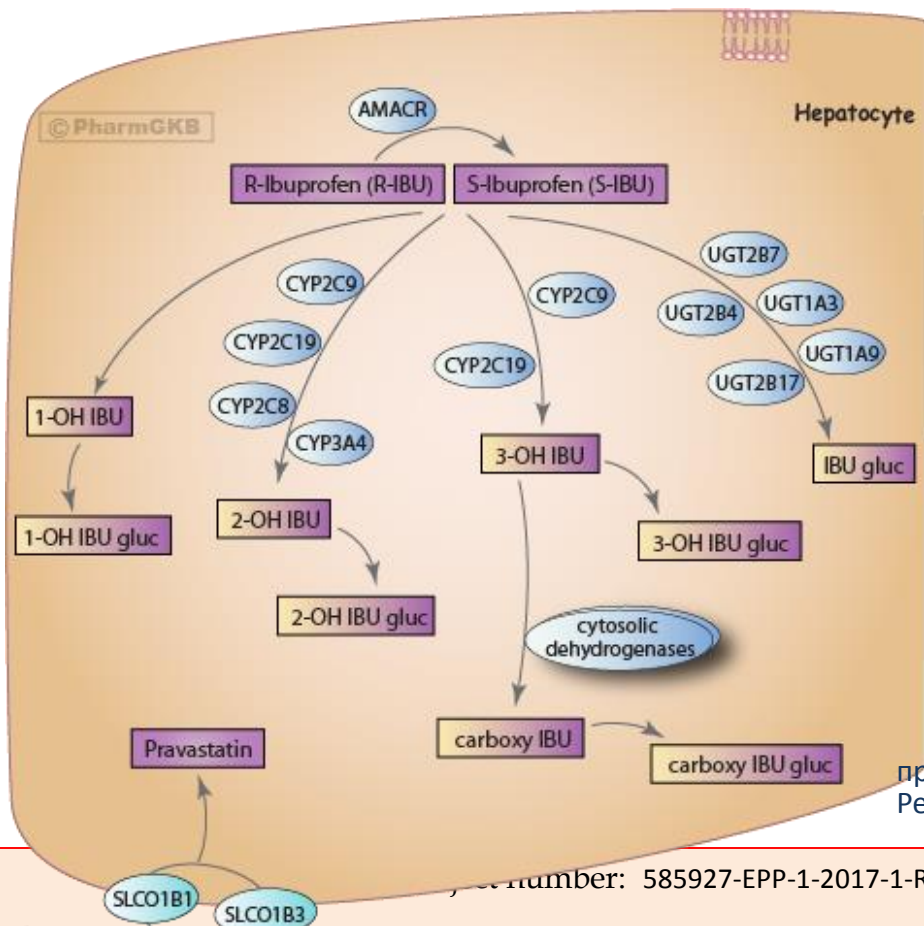
- у одсуству TRPV1 rs224534 (1493G>A, MAF(A): 37%) жељени ефекат терапије изостаје

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Excretion via blood
7-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Фармакогенетика у терапији бола

- пример не-опиоида: НСАИЛ ибупрофен -



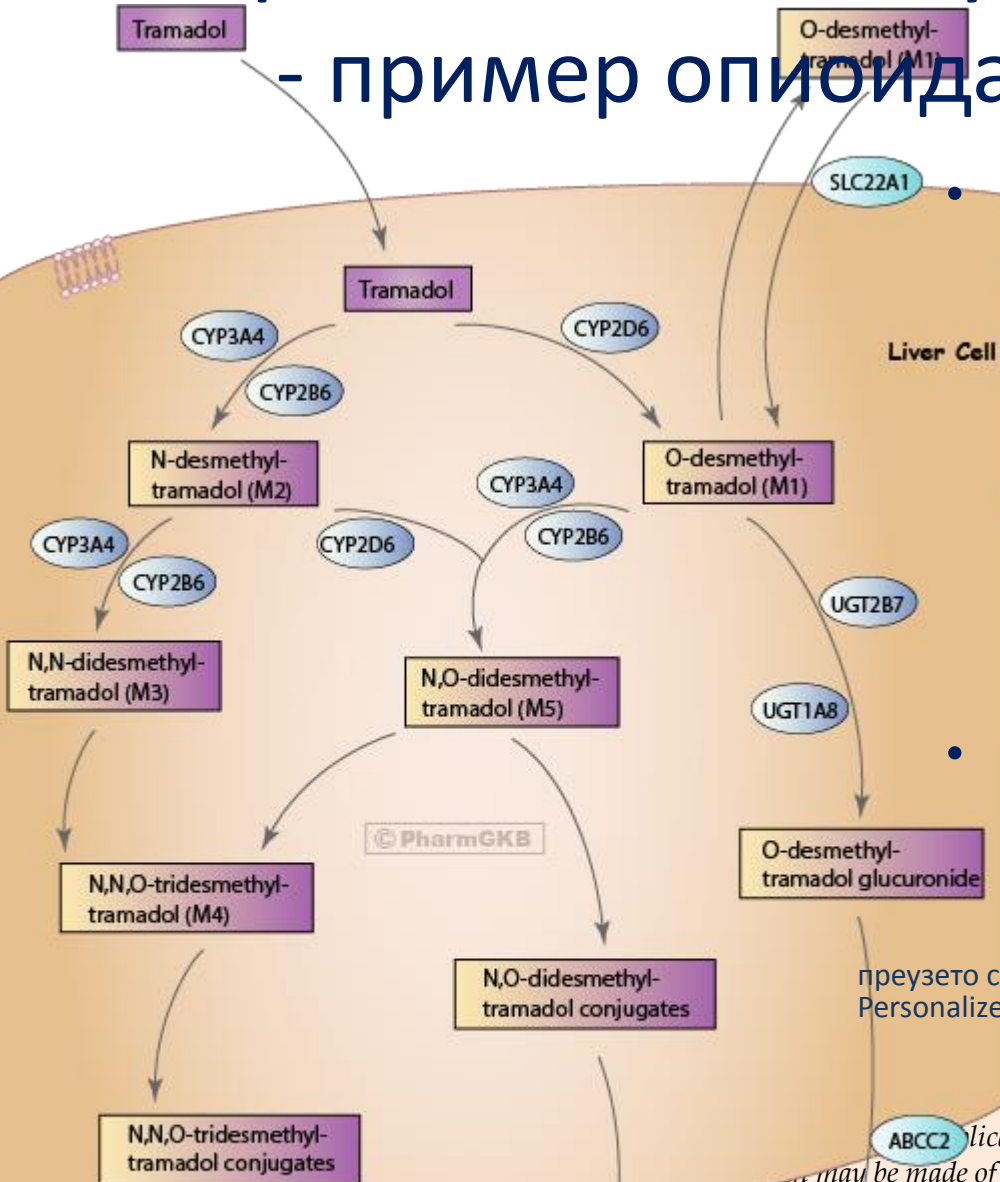
- Фармакокинетика
 - CYP2C8*3 (rs11572080 (321G>A, MAF(T): 12%) - успорен клиренс и мања потребна доза; мањи број нежељених ефеката
 - CYP2C8*4 (rs1058930, 11041C>G, MAF(C): 6%) – мање нежељених ефеката
- Фармакодинамика
 - PTGS2 568CC (rs20417, 568C>T/G, MAF (G): 15%) - слабији одговор

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Фармакогенетика у терапији бола

- пример опиоида: трамадол -



Фармакокинетика

- CYP2D6 PM (*3, *4, *5, *6, *10...) – смањено стварање активног метаболита
- CYP2D6 UM (*1xN, *2xN...) – повећано стварање активног метаболита
- MDR1 3435T<C (rs1045642, MAF(C): 48%) и 2677G<A<T (rs2032582, MAF(A):41%, (T):2%) – повећана концентрација трамадола у мозгу

Фармакодинамика

- OPRM1 A118G (rs1799971, MAF(G):16%) – смањена реактивност рецептора

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Фармакогенетика у терапији бола

- пример опиоида: трамадол -

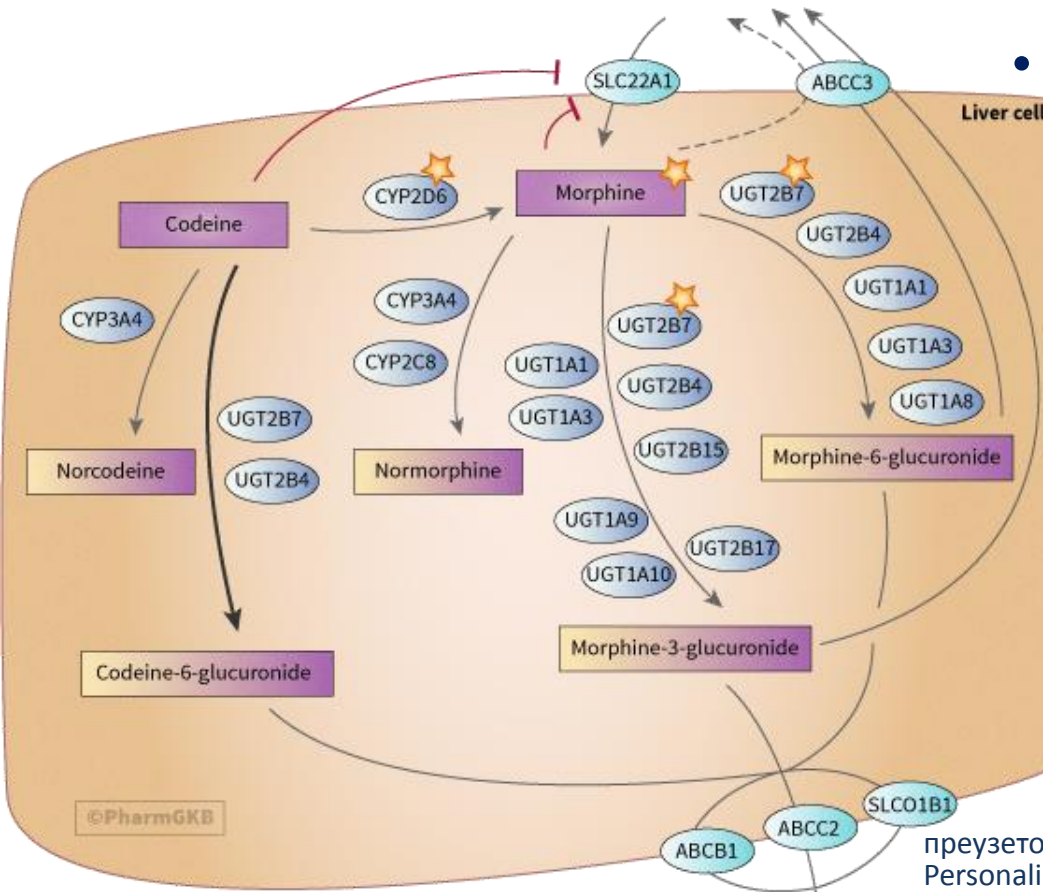
Фенотип*	Препорука**
CYP2D6 UM (око 2%)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Применити алтернативни опиоид (кодеин контраиндикуван!) 2. Применити 40% стандардне дозе, пратити нежељене ефекте
CYP2D6 IM (око 11%)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пратити ниво аналгезије 2. У случају редукције ефекта <ol style="list-style-type: none"> a. повећати дозу b. применити алтернативни опиоид (не кодеин!)
CYP2D6 PM (око 26%)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пратити ниво аналгезије 2. У случају редукције ефекта <ol style="list-style-type: none"> a. повећати дозу b. применити алтернативни опиоид (не кодеин!)

* Nofziger C, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. Clin Pharmacol Ther. 2020;107(1):154-170.

** Swen JJ, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):662-73.

Фармакогенетика у терапији бола

- пример опиоида: кодеин -



• Фармакокинетика

- CYP2D6 PM (*3, *4, *5, *6, *10...) – смањено стварање активног метаболита
- CYP2D6 UM (*1xN, *2xN...) – повећано стварање активног метаболита
- UGT2B7*2_rs7439366 (802C>T, MAF(T): 49%) – потребна већа доза

Фармакодинамика

- OPRM1 A118G (rs1799971, MAF(G):16%) – потребна већа доза

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Фармакогенетика у терапији бола

- пример опиоида: кодеин-

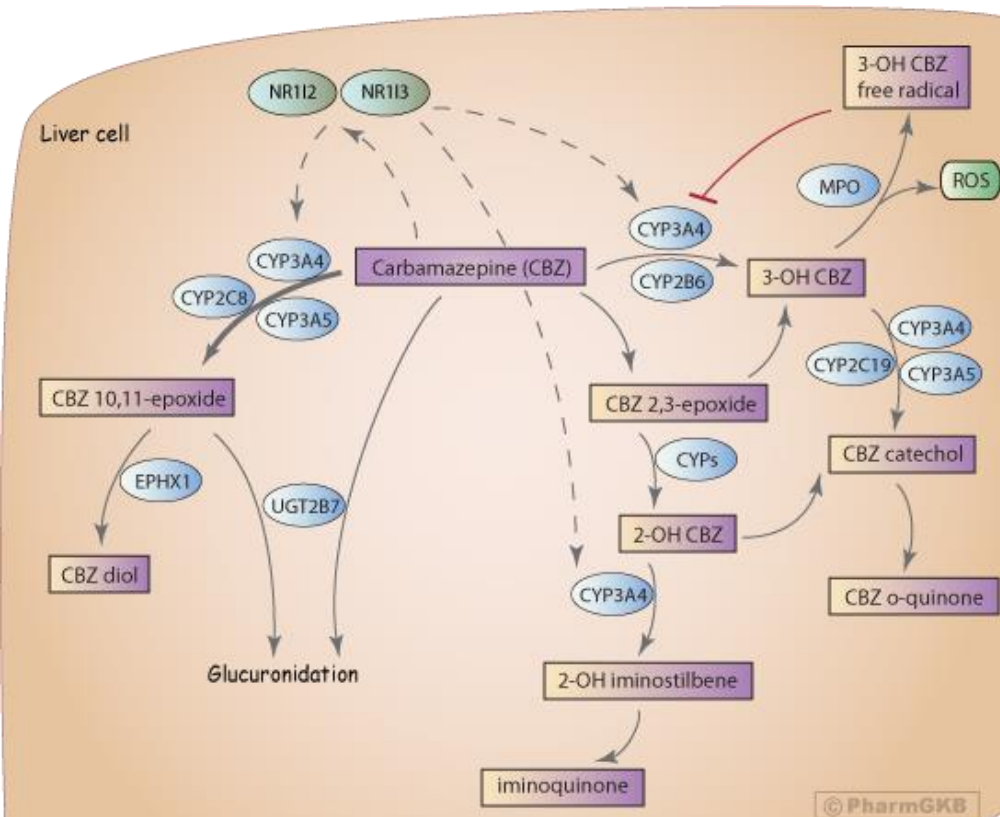
Фенотип*	Препорука**
CYP2D6 UM (око 2%)	1. Применити алтернативни опиоид (не трамадол, хидрокодон или оксикодон)
CYP2D6 IM (око 11%)	1. Пратити ниво аналгезије а. у случају редукције ефекта применити алтернативни опиоид (не трамадол, хидрокодон или оксикодон)
CYP2D6 PM (око 26%)	1. Применити алтернативни опиоид (не трамадол, хидрокодон или оксикодон)

* Nofziger C, et al. PharmVar GeneFocus: CYP2D6. Clin Pharmacol Ther. 2020;107(1):154-170.

** Crews KR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. Clin Pharmacol Ther. 2014 Apr;95(4):376-82.

Фармакогенетика у терапији бола

- пример ко-аналгетика: карбамазепин -



Фармакокинетика

- ABCC2 rs2273697 (1249G>A, MAF(A):20%) – повећан клиренс
- ABCB1 rs2032582 2677G<A<T (rs2032582, MAF(A):41%, (T):2%) – епилепсија резистентна на лек

Фармакодинамика

- SCN2A rs17183814 (56G>A, MAF(A):6%) – одсуство одговора на терапију

Имунолошке реакције

- HLA-B*15:02 -повећан ризик од SJS/TEN
- HLA-A*31:01 - повећан ризик од макулопапуларног егзантема, еозинофилије и SJS/TEN синдрома

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Фармакогенетика у терапији бола - пример ко-аналгетика: карбамазепин -

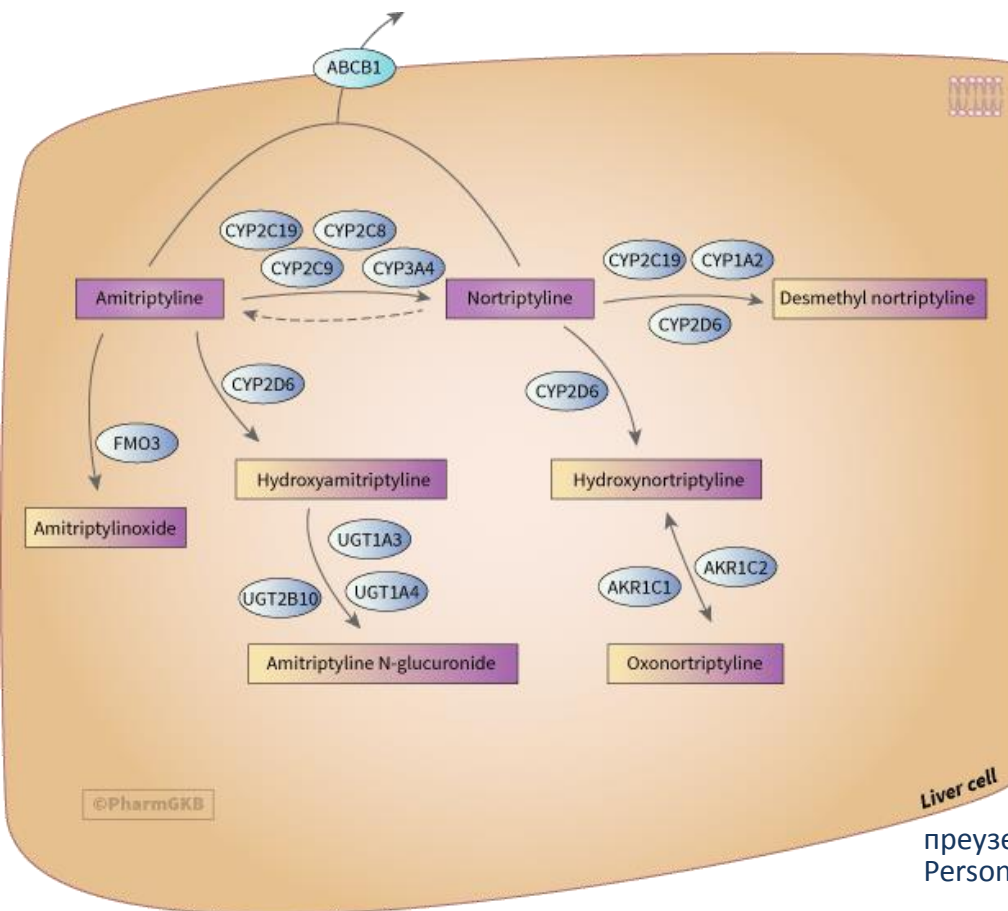
Генотип	Препорука*
HLA-B*15:02	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ако пацијент није до сада узимао карбамазепин, не уводити га у терапију 2. Ако је пацијент узимао карбамазепин дуже од 3 месеца без појаве кожних реакција, наставити примену уз појачан надзор
HLA-A*31:01	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ако пацијент није узимао карбамазепин, а доступан је алтернативни лек**, не примењивати карбамазепин <ol style="list-style-type: none"> a) ако нема алтернативе, применити карбамазепин уз појачани мониторинг, прекинути ако се појаве било какве кожне реакције 2. Ако је пацијент узимао карбамазепин дуже од 3 месеца без појаве кожних реакција, наставити примену уз појачан надзор

* Phillips EJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and Oxcarbazepine: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(4):574-581.

** али не ароматични антиконвулзиви, као што су оксарбазепин, ламотригин, фенитоин, фенобарбитал

Фармакогенетика у терапији бола

- пример ко-аналгетика: amitriptilin -



Фармакокинетика

- CYP2D6 PM – повећан ризик од нежељених ефеката
- CYP2D6 UM – убрзан метаболизам
- CYP2C19*2 (681G>A/C, rs4244285, MAF(A):15%) – повећана концентрација лека
- CYP2C19*17 (-806C>T, rs12248560, MAF(T):22%) – повећан ниво нортриптилина

Фармакодинамика

- SLC6A4 (5-HTTLPR) VNTR L-allele – ефикаснија терапија

преузето са: M. Whirl-Carrillo, et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. Clin Pharm Ther 2012; 92(4): 414-7.

Фармакогенетика у терапији бола

- пример ко-аналгетика: амитриптилин -

Фенотип	CYP2D6 UM	CYP2D6 EM	CYP2D6 IM	CYP2D6 PM
CYP2C19 UM	Избећи примену амитриптилина	Размотрити алтернативу коју не метаболише 2C19	Размотрити алтернативу коју не метаболише 2C19	Избећи примену амитриптилина
CYP2C19 EM	Избећи примену; ако је неопходно, титрирати до веће дозе	Применити у стандардној дози	Смањити почетну дозу за 25%	Избећи примену; ако је неопходно, смањити почетну дозу за 50%
CYP2C19 IM	Избећи примену амитриптилина	Применити у стандардној дози	Смањити почетну дозу за 25%	Избећи примену; ако је неопходно, смањити почетну дозу за 50%
CYP2C19 PM	Избећи примену амитриптилина	Избећи примену; ако је неопходно, смањити почетну дозу за 50%	Избећи примену амитриптилина	Избећи примену амитриптилина

Hicks JK, et al. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):37-44.

Project number: 585927-EPP-1-2017-1-RS-EPPKA2-CBHE-JP (2017 – 3109 / 001 – 001)

Фармакогенетика у терапији бола

- закључак -

- Код терапије лековима који задовољавају критеријуме, препоручује се за рутинску примену као ефикаснија и безбеднија алтернатива класичним "one drug/dose fits all" и "trial and error" приступима, али и:
 - обавезује на придржавање основних постулата етике
 - право на одлучивање и приватност, добробит пацијента и праведност
 - ограничена је утицајем других фактора
 - и не-генетских и генетских
 - захтева приступ фармакогенетском тестирању
 - аналитички и клинички валидно, клинички значајно и исправно интерпретирано