

ABSTRAKT

Úvod: Enzym cytochrom P450 2D6 (CYP2D6) se podílí na metabolismu kolem 25% běžně používaných léčiv. Vykazuje velkou interindividuální variabilitu vlivem genetických faktorů i faktorů prostředí. Je proto snaha měřit aktivitu tohoto enzymu. Samotné stanovení genotypu nám však neumožňuje stanovit aktuální aktivitu enzymu, stanovení fenotypu na druhé straně zohledňuje i negenetické faktory. Beta-blokátor metoprolol podléhá extenzivní presystémové eliminaci prostřednictvím enzymu CYP2D6, který se podílí ze 70 - 80 % na jeho metabolismu. Metoprolol se proto užívá jako jedna ze substrátových látek pro CYP2D6. Metabolický poměr metoprololu k jeho metabolitu α -hydroxymetoprololu v plazmě za 3 hodiny po užití metoprololu slouží k určení metabolické aktivity.

Cíl: Porovnat metabolickou aktivitu CYP2D6 po jednorázovém a opakovaném užití metoprololu. Dále zjistit vliv aktivity enzymu CYP2D6 na farmakokinetiku a farmakodynamiku metoprololu u pacientů na dlouhodobé terapii metoprololem.

Metoda: Do první části práce bylo zařazeno 13 dospělých pacientů s hypertenzí, kterým bylo indikováno nasazení metoprololu. Krevní odběry na hladinu metoprololu byly provedeny po užití první dávky a pak v odstupu nejméně 2 týdnů k zajištění ustálené koncentrace. Vliv CYP2D6 aktivity na dispozici metoprololu při dlouhodobém užívání byl následně sledován na souboru 49 pacientů. Sérové hladiny metoprololu, jeho metabolitu α -hydroxymetoprololu a klidová srdeční frekvence byly měřeny před, za 1, 3 a 4 hod po užití léku. Hladiny metoprolol a metabolitu byly měřeny pomocí HPLC s fluorescenční detekcí. Ke stanovení fenotypu CYP2D6 byl použit metabolický poměr (MR) metoprolol/ α -hydroxymetoprolol za 3 hod po užití dávky. Současně byly pacienti podrobeni genetickému testování na stanovení 3 alelických variant P450 2D6 *3, *4 a *6.

Výsledky: Pozorovaly jsme významnou korelaci ($r_s = 0.8418$, $P = 0.0003$) mezi MR metoprolol/ α -hydroxymetoprolol po první dávce metoprololu a v ustáleném stavu. Všichni pacienti byli v obou odběrech zařazeni do stejné fenotypové skupiny (EMs) i přes signifikantní rozdíl mezi MR metoprololu/ α -hydroxymetoprololu mezi skupinami (medián 0.59 versus 0.81, $P = 0.0266$).

U pacientů s nižší metabolickou aktivitou enzymu CYP2D6 byly pozorovány signifikantně vyšší normalizované sérové hladiny metoprololu, normalizované AUC_{0-4} metoprololu a nižší orální clearance metoprololu. V této skupině pacientů byl pozorován

trend k nižší klidové srdeční frekvenci před užitím metoprololu. Rozdíly v dispozici metoprololu byly více zvýrazněny pokud byly pacienti zařazeni do skupin dle fenotypické aktivity CYP2D6 než aktivity stanovené pomocí genotypu. Tří z pacientů byly zařazeni do skupiny pomalých metabolizátorů na základě stanovení fenotypu, avšak pouze jeden z nich byl pomalým metabolizátorem také na základě genotypu.

Kasuistika popisuje případ 66 roční polymorbidní pacientky na dlouhodobé terapii metoprolelem v kombinaci s propafenonem. Pacientka se opakovaně stěžovala na zvýšenou únavu a dušnost při námaze. Stanovení fenotypu odhalilo status pomalého metabolizátora s MR metoprolol/ α -hydroxymetoprolol 104.3, genotyp detekoval status intermediárního metabolizátora CYP2D6*4/*9. Po snížení dávky metoprololu na polovinu (100mg denně) se zlepšil klinický stav pacientky. Po vysazení propafenonu došlo k poklesu MR metoprolol/ α -hydroxymetoprolol na 1.4 a tedy ke změně fenotypu na extenzivního metabolizátora .

Závěr: Stanovení MR metoprolol/ α -hydroxymetoprolol v ustáleném stavu je vhodnou alternativou metoprolol/ α -hydroxymetoprolol MR after a single dose.

Significant variations exist in metoprolol disposition in hypertensive patients. Both genotyping and phenotyping provides a valuable method in determining enzymatic activity and in optimising metoprolol therapy.

Co-administration of propafenone to metoprolol may result in elevation of metoprolol serum concentration even with impact on patient's clinical condition. Therapeutic drug monitoring could serve as a valuable tool in clarifying patient's condition.