

УПОТРЕБА ЛЕКОВА КОД ЉУДИ РАЗЛИЧИТИХ РАСА

Припремила: Соња Стојиљковић

Извор: Medline, Pubmed

Етничке разлике код људи могу бити веома важне када је у питању одговор на лек. Тако се, на пример, припадници жуте расе разликују од беле, јер метаболишући етанол производе већу количину ацеталдехида, а пораст његове концентрације у плазми изазива црвенило коже и палпитације. Такође, жута раса је много осетљивија на кардиоваскуларно дејство пропранолола, док су особе црне расе мање осетљиве. Већином су ове разлике генетског порекла, али и фактори средине могу имати великог утицаја.

Данас је већ добро документовано да постоје значајне разлике у метаболизму код људи различитих раса, а нарочито велике варијације су код Афроамериканаца у односу на Азијате. Ипак, сматра се да су посебне потребе у фармацеутском третману ових група и даље занемарене и да им се не посвећује довољна пажња.



Фармакогенетичка истраживања у последњих неколико деценија показују значајне разлике између расних група у метаболизму, клиничкој ефикасности и испољавању нежељених ефеката многих клинички важних лекова. Највећи број студија рађен је за кардиоваскуларне лекове (диуретици, калцијумски блокатори, бета блокатори, АЦЕ инхибитори), као и за антидепресиве и антипсихотике, а у односу на Афроамериканце, Азијате и белу расу. У структурама гена природно се јавља полиморфизам. Производи одређених гена су ензими, протеински рецептори, или други протеини укључени у одговор на лек. Полиморфизам се јавља у свим људским генима, али само неки од њих значајно варирају међу различитим популацијама. Први пут је полиморфизам истражен на примеру изониазида, када је уведен као лек против туберкулозе. Примећено је да људи различитих раса немају исту брзину елиминације овог лека, па су подељени на „брзе“ и „споре“ ацетилаторе. Процент брзих и спорих ацетилатора варира код различитих раса. Тако су код беле расе 52 % до 62 % спори ацетилатори, а само 7 – 34% људи жуте расе су спори ацетилатори.

Полиморфизам аполипопротеина E, који је укључен у хомеостазу холестерола, утиче на ризик настајања Алцхајмерове болести и на одговор третманом такрином. Такрин је мање ефикасан код Афроамериканаца (20 – 30% популације) него код Азијата (5 – 10%).

Полиморфизам може утицати на активност лека мењајући његову фармакокинетику (процесе ресорпције, дистрибуције, метаболизма, екскреције) или фармакодинамику (утицај лека на организам). Клинички, то може бити повећање или смањење интензитета и трајања ефекта лека. Зато треба обратити пажњу на индивидуализацију терапије код специфичних група људи. Следеће препоруке би могле бити веома корисне:

- Треба ограничити праксу терапеутске супституције, односно замену једног агенса другим из исте групе; некада је потребно смањити дозу лека јер појединци не могу поднети стандардне дозе
- Лекари би требало да имају индивидуални приступ сваком пацијенту – да буду свесни атипичних реакција на лек и неочекиваних нежељених дејстава код пацијената различитих раса
- Фармацеутске компаније би требало да укључе значајан број људи различитих раса приликом спровођења клиничких студија

Већина лекова се биотрансформише у јетри и тако инактивише пре самог излучивања из организма. Биотрансформација најчешће обухвата процесе оксидације, метилације и ацетилације. Оксидација се дешава помоћу система ензима из групе цитохрома (CYP P450).

Најважнији је полиморфизам ензима из групе CYP 2D6, обзиром да се преко ове групе ензима метаболише велики број лекова, укључујући антиаритмике, антидепресиве, бета блокаторе, неуролептике и опиоидне лекове.

Циљна места за лекове често су хормонски или неуротрансмитерски рецептори, специфични ензими или јонски канали. Гени који координишу настајање ових рецептора подлежу полиморфизму. Пример су бета –адренергички рецептори и њихова осетљивост на бета-агонисте код особа са астмом.

Табела приказује у ком проценту различите етничке популације реагују варијабилно на метаболизам лекова преко ензима из групе цитохрома CYP 2D6.

Генетика CYP 2D6		
Генетички тип	CYP 2D6 активност	Етничке разлике
Спори метаболизери	Нема	Мексиканци 3 – 6% Афроамериканци 2 – 5% Азијати 10%
Брзи метаболизери	Нормална	Највећи број људи
Ультра брзи метаболизери	Висока	Финци и Данци 1% Американци (бели) 4% Грци 10% Португалци 10% Етиопљани 30%

Карактеристични примери расних разлика у одговору на лек:

- Упадљиво је да је опсег доза трицикличних антидепресива (десипрамин, тримипрамин) веома широк (од 25мг до 300мг). Овде ниске дозе представљају опрез од токсичности која се јавља код CYP 2D6 спорих метаболизера, који чине око 8% типичне беле популације. Препоручена ниска доза код ове субпопулације омогућује правилно дозирање, као и код других критичних група, као што су старије особе и адолесценти.
- Такође, код Азијата је повећана системска изложеност росувастатину, па је неопходна почетна доза 5мг, а доза од 40мг је контраиндикована.
- Забележено је да се Стивенс – Џонсонов синдром (токсична епидермална некролиза) индукован карбамазепином много чешће јавља код Кинеза него код белаца.
- Варфарин такође захтева пажљиво праћење дозе. Варијабилност у одговору на овај лек је процентуално прилично велика код беле расе, али је дозна варијабилност много већа код Афроамериканаца. Код Азијата су неопходна мање дозе овог лека.
- Клиренс нифедипина је већи код белаца него код црнаца