

Badanie aktywności CYP2D6 jako forma optymalizacji terapii lekami przeciwdepresyjnymi

Assessment of CYP2D6 activity as a form of optimizing antidepressant therapy

Monika Szewczuk-Bogusławska, Magdalena Grzesiak,
Jan Aleksander Beszłej, Andrzej Kiejna

Z Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

Summary

Cytochrome 2D6 catalyzes oxidation processes of many antidepressants (TCAs, SSRIs, maprotyline, mianserine, nefazodon, trazodon, venlafaxine). CYP2D6 is characterized by genetically determined polymorphism which may lead to serious clinical consequences. Based on CYP2D6 activity four phenotypes are distinguished: poor metabolism (PM), intermediate (IM), extensive (normal) EM and ultrarapid (UM). In case of PM and IM increased plasma concentration of a drug and adverse events or toxicity may appear. Decreased plasma level and lack of clinical effect may be connected with the ultrarapid phenotype.

CYP2D6 activity may be assessed by phenotyping or genotyping. Model drugs such as sparteine, debrisoquine, dextrometorhan and metoprolol are used in the phenotyping method. Based on the metabolic ratio of model drug the phenotype status is established. Genotyping consists in an assessment of genotype i.e. an identification of alleles coding the CYP2D6 protein. The environmental factors may modify the CYP2D6 activity and have influence on phenotyping but not genotyping results.

The knowledge of CYP2D6 phenotype is of special value when drugs characterized by a narrow therapeutic index are used and in polymedicated and older patients.

Słowa klucze: CYP2D6, fenotypowanie, genotypowanie,
leki przeciwdepresyjne, farmakogenetyka

Key words: CYP2D6, phenotyping, genotyping, antidepressants,
pharmacogenetics

Wstęp

Osobnicze różnice dotyczące właściwości farmakokinetycznych, skuteczności oraz występowania objawów niepożądanych leków przeciwdepresyjnych są częściowo związane z genetycznie uwarunkowanymi różnicami metabolizmu. Procesy utlenia-

nia leków przeciwdepresyjnych odbywają się przy udziale cytochromów, głównie cytochromu P450 2D6. Około 70% wszystkich cytochromów wątrobowych stanowią podgrupy CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C, CYP2D6, CYP2E1 oraz CYP3A. Enzymy CYP3A4 stanowią 25% wszystkich CYP i odgrywają bardzo ważną rolę w metabolizmie zarówno substancji endogennych, jak i egzogennych. Mimo że CYP2D6 stanowi jedynie 2%–6% wszystkich CYP, uczestniczy w metabolizmie wielu leków przeciwdepresyjnych (TLPD, SSRI, maprotyliny, mianseryny, nefazodonu, trazodonu, wenlafaksyny) i charakteryzuje się genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem [1]. W związku z osobniczymi różnicami utleniania przy udziale CYP2D6 wyróżnia się obecnie cztery odmienne fenotypowo grupy: szybko metabolizującą (EM) – 75–85% populacji rasy kaukaskiej, pośrednio (IM) – 10–35%, wolno (PM) – 5–10% oraz ultraszybko metabolizującą (UM) – 1–7% [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Fenotypy uwarunkowane są przez określony genotyp. Osoby posiadające dwa aktywne allele są klasyfikowane jako szybko metabolizujące (EM). Fenotypowi PM odpowiada homozygotyczny genotyp złożony z dwóch zmutowanych alleli kodujących nieaktywne białko enzymatyczne CYP2D6. Osoby należące do grupy IM mają genotyp złożony z jednego allelu o normalnej/prawidłowej lub zmniejszonej aktywności oraz allelu nieczynnego. Fenotypowi UM odpowiada genotyp o zwiększonej liczbie alleli kodujących białko enzymatyczne, tj. duplikacja lub amplifikacja allelu/genu [6, 7, 8, 9].

Skutkiem zmniejszonej aktywności enzymów lub jej braku może być wzrost stężenia leku metabolizowanego przez CYP2D6. Wzrost stężenia leku we krwi może prowadzić do nasilonych objawów niepożądanych lub toksycznych, mimo stosowania standardowych dawek leków przeciwdepresyjnych. Szczególnie niebezpieczeństwo wiąże się ze stosowaniem u osób wolno metabolizujących leków przeciwdepresyjnych o niskim indeksie terapeutycznym, czyli niewielkiej różnicy między stężeniem terapeutycznym a stężeniem toksycznym. Niski indeks terapeutyczny cechuje trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – TLPD. W przypadku osób ultraszybko metabolizujących stężenia leku mogą być bardzo niskie, nie osiągają zakresu terapeutycznego, w związku z czym lek nie wykazuje skuteczności terapeutycznej [10, 11, 12, 13].

Aktywność CYP2D6 można oznaczyć dwiema metodami: fenotypowaniem lub genotypowaniem. Do fenotypowania używa się substancji modelowych. Wartość wskaźnika metabolicznego (MR), tj. stosunek substancji macierzystej do jej utlenionych metabolitów wydalonych z moczem, określa fenotyp utlenienia. Do oznaczania szybkości oksydacji CYP2D6 używa się sparteiny, debryzochiny, dekstrometofanu oraz metoprololu [14]. Genotypowanie polega na oznaczeniu genotypu, tj. identyfikacji alleli kodujących białko enzymatyczne CYP2D6. Genotyp nie zmienia się w ciągu życia, można go oznaczyć w jednorazowym badaniu. Genetycznie uwarunkowaną aktywność mogą jednak modyfikować różne, zmieniające się w ciągu życia, czynniki, np.: wiek, dieta, choroby, stosowane równocześnie leki. Fenotypowanie jest metodą określającą aktualną w czasie badania szybkość utleniania.

Fenotypowanie

Jest metodą wprowadzoną do badań szybkości oksydacji w latach 70. Wymaga ona użycia substancji modelowej, w której utlenianiu uczestniczy CYP2D6. Na podstawie wartości wskaźnika metabolicznego – MR, określa się przynależność do jednej

z odmiennych fenotypowo grup. Substancja modelowa jest wartościowa wtedy, gdy mierzone w moczu metabolity powstają wyłącznie na drodze reakcji katalizowanych przez CYP2D6. Jako substancje modelowe stosuje się: sparteinę, debryzochinę, dekstrometorfan oraz metoprolol. Sparteina i debryzochina mają większą wartość niż dekstrometorfan, ponieważ ich metabolity mierzone we wskaźniku MR powstają wyłącznie przy udziale CYP2D6. Dekstrometorfan pojawia się w moczu osób wolno metabolizujących (PM), co świadczy o udziale innych enzymów w metabolizmie dekstrometofanu. Głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie sparteiny i debryzochiny jako substancji modelowych jest ich dostępność (sparteina nie jest obecnie produkowana jako lek). W niektórych krajach, np. w USA, ze względów prawnych substancja stosowana w badaniach testowych powinna być dostępna bez recepty. W związku z tym jedyną substancją modelową używaną w USA jest dekstrometorfan. W Polsce istnieje możliwość stosowania do badań testowych zarówno sparteiny, jak i debryzochiny.

Substancją najczęściej używaną przez badaczy celem identyfikacji osób pośrednio metabolizujących (IM), stosowaną do porównania z wynikami genotypowania, jest sparteina, której przedziały wartości MR dla tego fenotypu budzą najmniej wątpliwości [3, 4].

Tabela 1

Przedziały wartości wskaźników MR poszczególnych substancji modelowych dla różnych fenotypów

| | UM | EM | IM | PM | Referencje |
|-----------------|----------------|----------------------|----------------------|----------------|------------|
| Sparteina | $MR \leq 0,15$ | $0,15 < MR \leq 1,2$ | $1,2 < MR \leq 20$ | $MR \geq 20$ | 11, 13, 15 |
| Debryzochina | $MR \leq 0,2$ | $0,2 < MR \leq 1$ | $1 < MR \leq 12,6$ | $MR \geq 12,6$ | 6, 11 |
| Dekstrometorfan | BD | $MR \leq 0,01$ | $0,01 < MR \leq 0,3$ | $MR \geq 0,3$ | 11, 16 |
| Metoprolol | BD | BD | BD | $MR \geq 12,5$ | 17 |

BD – brak danych

Ograniczenia stosowania fenotypowania

Fenotypowanie jest metodą o dość skomplikowanym protokole, wymagającą współpracy pacjenta, co w przypadku pacjentów cierpiących na depresję może być przyczyną braku zgody na badanie lub rezygnacji w czasie trwania zbiórki moczu. Podstawowa trudność wiąże się z równoczesnym stosowaniem leków – substratów i/lub inhibitorów CYP2D6, skutkiem czego może być nieprawidłowy wynik, wskazujący na fenotyp wolny u osoby szybko metabolizującej. Zjawisko to nosi nazwę fenokopii [2]. Celem prawidłowej identyfikacji fenotypu niezbędne jest odstawienie wszystkich leków mogących modyfikować aktywność CYP2D6. Czas przerwy w leczeniu zależy od okresu półtrwania stosowanego wcześniej leku. W niektórych przypadkach, np.: fluoksetyny i jej metabolitu norfluoksetyny, jest to kilka tygodni. Wykonanie testu jest wówczas niemożliwe ze względów etycznych.

Genotypowanie

Genotypowanie jest metodą, która pozwala na identyfikację mutacji genowych, determinujących określony fenotyp. Gen kodujący CYP2D6 jest zlokalizowany w chromosomie 22. Dotychczas opisano 70 różnych alleli, z których 15 to allele kodujące nieaktywne enzymatycznie białko (www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm).

Początkowo do identyfikacji zmutowanych alleli CYP2D6 wykorzystywano dwustopniową analizę restrykcyjną DNA. Po raz pierwszy zastosowali ją Heim i Meyer badając mutacje *3 i *4 [15]. Obecnie stosuje się kilka różnych metod genotypowania CYP2D6. Wszystkie opierają się na reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Jest to technika, która pozwala na kopiowanie, w prostej reakcji enzymatycznej, z DNA specyficznych sekwencji, odpowiadających genom lub fragmentom genów. Polega ona na przeprowadzeniu wielu cykli syntezy DNA, z wykorzystaniem starterów ograniczających określony odcinek. Warunkiem tej syntezy jest znajomość sekwencji nukleotydów otaczających powielany fragment, który jest przedmiotem badania. Po powieleniu go DNA, jest poddawane analizie restrykcyjnej, poprzez trawienie enzymami restrykcyjnymi, które rozpoznają i trawią dane miejsce w badanym odcinku genu [16, 17, 18]. Do identyfikacji zmutowanych alleli stosuje się także analizę polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (RFLP). Technika ta pozwala identyfikować między innymi delecję całego genu (np. mutacje *5). Polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych spowodowany jest zmianami miejsc działania enzymów restrykcyjnych. W wyniku trawienia DNA enzymami restrykcyjnymi uzyskuje się fragmenty restrykcyjne o różnej długości, które rozdziela się metodą elektroforezy żelowej. Ponieważ różnice długości fragmentów są bardzo nieznaczne, do ich rozróżnienia wykorzystuje się metodę Southerna. Metoda RFLP ma wiele ograniczeń, m.in. wymaga dużej ilości DNA oraz znakowanej radioaktywnie sondy komplementarnej w metodzie Southerna [17, 18]. Dlatego w ostatnich latach do identyfikacji delecji genu wykorzystuje się zamiast RFLP technikę tzw. „długiego PCR” [19].

Genotypowanie pozwala z 99% pewnością określić fenotyp wolnego metabolizmu (PM) u osób rasy kaukaskiej, identyfikując najbardziej rozpowszechnione nieaktywne allele. Fenotypowi PM odpowiada genotyp złożony z dwóch nieaktywnych alleli [20, 21, 22]. Molekularne podłoże genetyczne fenotypu pośredniego metabolizmu (IM) budzi więcej wątpliwości. Znane są allele kodujące białko enzymatyczne o zmniejszonej aktywności, które w parze z allelem nieaktywnym lub allelem aktywnym tworzą genotyp, determinujący fenotyp IM [20]. Na podstawie genotypowania można określić jednak jedynie do 60% osób należących do tej grupy, prawdopodobnie ze względu na niezidentyfikowane jak dotąd allele kodujące CYP2D6 o zmniejszonej aktywności [4]. Trudności sprawia również identyfikacja fenotypu UM za pomocą genotypowania. Zwiększona liczba alleli (duplikacja lub amplifikacja) leżą u podłoża ok. 10–40% wszystkich fenotypów UM. Próby innego wyjaśnienia genetycznego podłoża UM są jak dotąd bezowocne [3, 23].

Z uwagi na znaczącą liczbę mutacji CYP2D6 oraz wysokie koszty genotypowania poszukuje się metody, która byłaby praktyczna klinicznie, czyli przy zachowanej wysokiej czułości i swoistości pozwalała na wykorzystanie badania genotypowania

w codziennej praktyce klinicznej (tj. powinna być prosta, szybka i tania). Aby ograniczyć koszty badań genotypowych, Hersberger i wsp. [24] proponują genotypowanie ograniczone do czterech alleli: *3, *4 i *6 wykrywanych w jednej próbie PCR z czterema starterami oraz allelu *5 identyfikowanego metodą RFLP. Ocenia się, że w ten sposób można zidentyfikować 93–97,5% wszystkich fenotypów PM w populacji kaukaskiej. Również Gaedigk i wsp. [21] proponują badanie tych czterech alleli jako wystarczające do celów klinicznych. Identyfikacja tylko 2 alleli *3 i *4 pozwala wykryć około 86% wszystkich PM. Natomiast rozszerzenie badania i oznaczenie 7 alleli: *2, *3, *4, *5, *6, *9 i *10 pozwala określić genotyp z dokładnością ponad 99%, identyfikując również niektóre fenotypy UM i IM [21, 25].

Badanie genotypowania, w odróżnieniu od procedury fenotypowania, jest mało uciążliwe dla pacjenta (materiał genetyczny izoluje się z niewielkiej próbki krwi lub śliny), nie wymaga podawania substancji modelowych, i co najważniejsze – eliminuje wszelkie wpływy czynników środowiskowych [18]. Ograniczeniem są wysokie koszty badania oraz istniejące wciąż wątpliwości dotyczące genetycznego podłoża niektórych form fenotypowych IM i UM.

Znaczenie kliniczne fenotypowania i genotypowania

Obie metody pozwalają określić aktywność metaboliczną CYP2D6. Genotypowanie dostarcza informacji o genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymu, nie pozwala jednak ocenić rzeczywistej aktywności CYP2D6 w danym momencie. W ciągu życia aktywność ta może ulegać zmianom na skutek hamującego lub indukującego działania różnych czynników. Informacji o aktualnych możliwościach metabolicznych enzymu dostarcza fenotypowanie.

Wiedza na temat aktualnej szybkości oksydacji stanowi wskazówkę co do ustalenia właściwej dawki leku. U pacjentów szpitali psychiatrycznych dwukrotnie częściej niż w populacji rasy kaukaskiej stwierdza się fenotyp PM. Jak potwierdzają badania, u osób tych częściej dochodzi do wystąpienia objawów niepożądanych i toksycznych, co w części przypadków skutkuje koniecznością przerwania terapii i zmianą leku [26, 27, 28]. Osoby o fenotypie PM leczone standardowymi dawkami leków przeciwdepresyjnych osiągają często stężenia przekraczające zakres terapeutyczny. W badaniu Spiny i wsp. [27] stężenie dezypraminy (100 mg dziennie) w przypadku pacjenta z fenotypem PM wynosiło 984 nmol/l, poziom leku powyżej zakresu terapeutycznego utrzymywał się mimo 50% redukcji dawki. Aby uniknąć niekorzystnych skutków leczenia, dawka leku powinna być zredukowana od początku terapii i w przypadku dezypraminy stanowić 20% standardowej dawki początkowej (50mg) [20].

Z drugiej strony ultraszybki metabolizm (UM) prowadzi do stężeń terapeutycznych poniżej zakresu terapeutycznego, co z kolei skutkuje nieefektywnym leczeniem, częstymi zmianami leków, rodzi także podejrzenie o brak współpracy pacjenta. W przypadku UM, zastosowanie dawek wyższych niż standardowe umożliwia osiągnięcie zakresu terapeutycznego. Aby poziom nortryptyliny mieścił się w zakresie terapeutycznym, u pacjentów ultraszybko metabolizujących niezbędne jest podanie 300–500 mg, a w niektórych przypadkach nawet wyższych, dawek leku [28, 29, 30].

Interakcje substratów CYP2D6

W przypadku równoczesnego stosowania leków, których utlenianie odbywa się tym samym torem metabolicznym, możliwe jest wystąpienie interakcji farmakokinetycznej. Mechanizm interakcji polega w większości przypadków na kompetencyjnym hamowaniu aktywności CYP (np.: fluoksetyna, chinidyna). Inhibicja enzymów trwa w tym przypadku do momentu całkowitej eliminacji leku z ustroju [31]. Inhibitorami CYP2D6 są: paroksetyna, fluoksetyna/norfluoksetyna, sertralina, citalopram, klomipramina, dezypramina, nortryptylina, imipramina, amitryptylina, flufenazyna, lewomepromazyna, perfenazyna, haloperidol, tiorydazyna, chinidyna, flekainid, propafenon, amiodaron, mibefradil, ritonavir, cymetydyna [32, 33, 34].

Podawanie wraz z silnym inhibitorem leków o niskim indeksie terapeutycznym może prowadzić do wystąpienia objawów toksycznych bądź nasilonych objawów niepożądanych.

Najsilniejszym inhibitorem CYP2D6 jest chinidyna, w której metabolizmie nie uczestniczy CYP2D6 [31]. Spośród wymienionych wyżej leków najsilniej aktywność CYP2D6 hamują paroksetyna i fluoksetyna. Jeppesen i wsp. [35] zauważyli, że siła hamowania aktywności CYP2D6 w przypadku wszystkich SSRI zależy od dawki leku.

Ze względu na czas trwania inhibicji, szczególne ryzyko wiąże się ze stosowaniem fluoksetyny, która podobnie jak jej metabolit norfluoksetyna ma długi okres półtrwania (1–4 dni fluoksetyna, 7–15 dni norfluoksetyna) [34]. W badaniu Bergstroma i wsp. [36] fluoksetyna w dawce 20 mg dołączona do dezypraminy w dawce 50 mg spowodowała 4-krotny wzrost stężenia dezypraminy w surowicy, a efekt ten utrzymywał się przez 3 tygodnie po przerwaniu terapii fluoksetyną. W przypadku fluoksetyny i jej metabolitu efekt hamowania CYP2D6 trwa do momentu ich eliminacji z ustroju.

Kolejnym poważnym skutkiem interakcji w przypadku podawania inhibitorów CYP2D6 może być brak efektu klinicznego bądź efekt niewielki, jeśli lek nie jest substancją aktywną farmakologicznie i wymaga uczynnienia na drodze utleniania. Dzieje się tak w przypadku kodeiny – hamowanie aktywności CYP2D6 powoduje osłabienie jej efektu przeciwbólowego. CYP2D6 ma bowiem znamienny wpływ na tworzenie morfiny, powstającej na drodze O-demetylacji przy jego udziale [31].

Inhibicja CYP2D6 wpływa na parametry kinetyki (stężenie w surowicy, klirens, okres półtrwania) stosowanych równocześnie leków przede wszystkim u EM i IM, u osób wolno metabolizujących (PM) nie zaobserwowano podobnych zmian [31, 33, 37]. Zastosowanie inhibitora CYP2D6 u UM może spowodować uzyskanie aktywności typowej dla EM, dzięki czemu stosowane leki osiągają zakres terapeutyczny. W badaniu Laine'a i wsp. [38] u 4 z 5 UM stężenie terapeutyczne nortryptyliny uzyskano dzięki równoczesnemu podaniu paroksetyny.

Nie stwierdzono, jak dotąd, aby leki powodowały indukcję CYP2D6 [31].

Podsumowanie

Znajomość aktywności metabolicznej CYP2D6 ma duże znaczenie w leczeniu depresji, zwłaszcza w przypadku stosowania leków o niskim indeksie terapeutycznym. U osób wolno i pośrednio metabolizujących zaleca się stosowanie zredukowanych dawek

TLPD, w związku ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych i/lub toksycznych. Kirchheiner i wsp. [20] proponują stosowanie TLPD w dawkach odpowiednio zmodyfikowanych w zależności od rodzaju fenotypu dawki dla różnych leków, przyjmując 150 mg jako dawkę standardową dla TLPD (tabela 2).

Proponowane dawki TLPD nie są zalecanymi standardami leczenia, jedynie

Tabela 2

| Lek | EM | IM | PM |
|---------------|-----|-----|-----|
| Amitrylina | 20% | 90% | 50% |
| Nomipramina | 20% | 90% | 60% |
| Cazypramina | 30% | 30% | 30% |
| Imipramina | 30% | 80% | 30% |
| Nortryptylina | 20% | 90% | 50% |

sugestiami wymagającymi dalszych badań klinicznych. W związku z rzadkim występowaniem fenotypu UM i ograniczonymi doświadczeniami w leczeniu trudno jest zaproponować dawkę dla poszczególnych leków. Kirchheiner i wsp. [20] oraz Bertilsson i wsp. [39] proponują ok. 300% dawki standardowej.

W przypadku zmienionego metabolizmu przy udziale CYP2D6 rosną koszty leczenia związane z dłuższą hospitalizacją, stosowaniem leków redukujących objawy niepożądane, częstymi zmianami leków. Ocenia się, że dodatkowe koszty leczenia w szpitalu psychiatrycznym pacjenta wolno lub ultraszybko metabolizującego sięgają 5000 dolarów rocznie [4]. W USA ok. milion pacjentów stosuje trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne. Na podstawie rozpowszechnienia fenotypu PM i UM (ok. 8%) oszacowano, że leczenie osób wolno i ultraszybko metabolizujących trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi powoduje wzrost kosztów terapii o 400 mln. dolarów rocznie. Koszt jednego testu genotypowania CYP2D6 ocenia się na 8-100 dolarów. Na podstawie dalszych obliczeń szacuje się, że zastosowanie genotypowania u miliona pacjentów spowoduje koszty od 8 do 100 mln dolarów, identyfikacja osób z wolnym lub ultraszybkim metabolizmem i unikanie leczenia substratami CYP2D6 może zatem przynieść oszczędność co najmniej 300 mln. dolarów [12].

W praktyce klinicznej warto oznaczyć fenotyp oksydacji u pacjentów, u których w przeszłości występowały różne trudności terapeutyczne: nasilone objawy niepożądane, toksyczne, brak efektu terapeutycznego, częste zmiany leków, wątpliwości co do stosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich. Fenotypowanie lub genotypowanie byłoby szczególnie istotne w przypadku stosowania leków o niskim indeksie terapeutycznym. Ze względu na duże bezpieczeństwo terapii lekami z grupy SSRI szczególne środki ostrożności (fenotypowanie/genotypowanie CYP2D6, terapia monitorowana) nie są powszechnie zalecane. Kazyistyczny przypadek śmierci 9-letniego chłopca o fenotypie PM, leczonego fluksetyną, oraz kilka innych doniesień o toksyczności SSRI u osób o tym typie metabolizmu, sugerują zachowanie dużej ostrożności także

Das Cytochrom 2D6 beteiligt sich an dem Metabolismus vieler antidepressiver Mittel (TLPD, SSRI, Maprotylin, Mianserin, Nefazodon, Trazodon, Wenflaxin). CYP2D6 charakterisiert sich mit dem genetisch bedingten Polymorphismus. Abhängig von der Schnelligkeit der Oxydationsprozesse unterscheidet man vier Phenotypgruppen: mit langsamem, mittlerem, schnellem und ultraschnellem Metabolismus. Der veränderte Metabolismus von CYP2D6 kann mit ernstesten klinischen Konsequenzen verbunden sein. Die Folge des langsamen und mittleren Phenotypes können Nebenwirkungen und/oder toxische Symptome und die Steigerung der Medikamentenkonzentration im Blutserum sein. Im Falle des ultraschnellen Metabolismus kann die Medikamentenkonzentration im Blutserum niedrig sein und den therapeutischen Bereich nicht erreichen, was die Ursache für Mangel an therapeutischer Wirkung sein kann.

Die Aktivität von CYP2D6 kann man mit zwei Methoden markieren: Phenotypieren und Genotypieren. Das Phenotypieren erfordert die Anwendung von Modellsubstanz, dh. Spartain, Debrizochin, Dextrometorfan oder Metoprolol. Den Phenotyp CYP2D6 bestimmt man aufgrund des Wertes des metabolischen Index (MR) der Modellsubstanz. Das Genotypieren beruht auf der Bestimmung des Genotypes, dh. auf der Identifizierung der das Enzymprotein CYP2D6 kodierenden Allelen. Das Wissen über den Genotyp erlaubt den Phenotyp CYP2D6 zu bestimmen. Auf die Ergebnisse des Phenotypierens können auch Milieufaktoren einen Einfluss haben, die oft die Aktivität von CYP2D6 modifizieren. Die Milieufaktoren haben keinen Einfluss auf das Ergebnis des Genotypierens. Das Wissen über den Phenotyp CYP2D6 erlaubt eine Optimierung und Individualisierung der Therapie, es hat auch eine besondere Bedeutung bei der Anwendung der Medikamente mit niedrigem therapeutischem Index bei den Patienten, bei denen Polypharmakotherapie angewandt wurde und bei den Personen im hohen Alter.

L'analyse de l'activité de CYP2D6 comme forme d'optimisation de la thérapie des médicaments antidépresseurs

Résumé

Le cytochrome 2D6 participe au métabolisme de plusieurs médicaments antidépresseurs (TLPD, SSRI, maprotyline, miansérine, nefadon, tradozon, venalafaxine). Le CYP2D6 se caractérise par le polymorphisme génétique. D'après la vitesse de l'oxydation on distingue 4 groupes de phénotypes: métabolisme lent (PM) – moyen (IM) – vite = normale (EM) – ultra-vite (UM). Le métabolisme changé de CYP2D6 cause de graves conséquences cliniques – le phénotype lent et moyen cause l'accroît de la concentration du médicament dans le sérum et les effets défavorables et/ou toxiques; le métabolisme ultra-vite cause l'abaissement de la concentration du médicament dans le sérum et le manque d'effet thérapeutique.

L'activité de CYP2D6 peut être mesurée à l'aide de deux méthodes – phénotypique et génotypique. La première – phénotypique – exige l'emploi de la substance modèle: sparteine, debrisoquine, dextrometorhan ou metoprolol. Le phénotype CYP2D6 est défini à la base de l'indice métabolique (MR) de la substance modèle. La seconde – génotypique – consiste à la détermination du génotype c'est-à-dire à l'identification des allèles codant la protéine enzymatique CYP2D6. La connaissance du génotype permet définir le phénotype CYP2D6. Les facteurs de l'environnement peuvent influencer sur les résultats de la méthode phénotypique car ils modifient souvent l'activité de CYP2D6. Ils n'influent pas sur les résultats de la seconde méthode.

La connaissance de CYP2D6 facilite l'optimisation et l'individualisation de la thérapie. Elle joue le rôle important surtout dans les cas des médicaments avec l'index thérapeutique peu élevé, dans la polipharmaco-thérapie et dans la thérapie des patients âgés.

Pismiennictwo

1. van der Weide J, Steijns LS. *Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and*

- impact on clinical pharmacology.* Ann. Clin. Biochem. 1999 36: 722–729.
2. Meyer UA. *Pharmacogenetics and adverse drug reactions.* Lancet 2000 11; 356 (9242): 1667–1671.
 3. Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stuvén T, Evert BO, Schwab M, Eichelbaum M. *Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6.* Pharmacogen. 2001; 11(7): 573–585.
 4. Raimundo S, Fischer J, Eichelbaum M, Griese EU, Schwab M, Zanger UM. *Elucidation of the genetic basis of the common 'intermediate metabolizer' phenotype for drug oxidation by CYP2D6.* Pharmacogen. 2000; 10(7): 577–581.
 5. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Åberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. *Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine.* Lancet 1993; 341(8836): 63.
 6. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. *Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274(1): 516–520.
 7. Bernal ML, Sinues B, Johansson I, McLellan RA, Wennerholm A, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L. *Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine.* Pharmacog. 1999; 9(5): 657–660.
 8. Steijns LS, Van Der Weide J. *Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication.* Clin Chem. 1998; 44(5): 914–917.
 9. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmoller J. *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages.* Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104(3): 173–192.
 10. Alvan G, Bertilsson L, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. *Moving toward genetic profiling in patient care: the scope and rationale of pharmacogenetic/ecogenetic investigation.* Drug Metab. Dispos. 2001; 29: 580–585.
 11. Linder MW, Prough RA, Valdes R jr. *Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency.* Clin. Chem. 1997; 43(2): 254–266.
 12. Steimer W, Potter JM. *Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs.* Clin. Chim. Acta 2002; 315(1-2): 137–155.
 13. Bergmann TK, Bathum L, Brosen K. *Duplication of CYP2D6 predicts high clearance of desipramine but high clearance does not predict duplication of CYP2D6.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 57(2): 123–127.
 14. Streetman DS, Bertino JS jr, Nafziger AN. *Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes.* Pharmacogen. 2000; 10(3): 187–216.
 15. Heim M, Meyer UA. *Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification.* Lancet 1990, 336: 529–532.
 16. Węgleński P, Fikus M.: *Rekombinowanie i klonowanie DNA.* W: Węgleński P, red. *Genetyka molekularna.* Warszawa: PWN; 1995, s. 156–190.
 17. Winter PC, Hickey GI, Fletcher HL. *Genetyka.* Warszawa: PWN; 2001.
 18. Zielińska E, Bodalski J. *Molekularne podstawy badań farmakogenetycznych.* Prob. Ter. Monitor. 1996; 4: 163–170.
 19. Steen VM, Andreassen OA, Daly AK, Tefre T, Borresen AL., Idle JR, Gulbrandsen AK. *Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6 (D) gene deletion allele by long-technology.* Pharmacogen. 1995; 5: 215–223.
 20. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjöqvist F, Spina E, Brockmoller J. *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first*

- step towards subpopulation-specific dosages.* Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104(3): 173–192.
21. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL, Leeder JS. *Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data.* Pharmacogen. 1999; 9(6): 669–682.
 22. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. *Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment.* Trends Pharmacol. Sc. 1999; 20(8): 342–349.
 23. Dahl ML. *Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing?* Clin Pharmacokinet. 2002; 41(7): 453–70.
 24. Hersberger M, Marti- Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. *Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4 and CYP2D5*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR.* Clin. Chem. 2000; 8: 1072–1077.
 25. Sachse Ch, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. *Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasians population: allele frequencies and phenotypic consequences.* Am. J. Hum. Genet. 1997; 60: 284–295.
 26. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ. *Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital.* Am. J. Psychiatry 1998; 155(9): 1278–1280.
 27. Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. *Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1997; 51(5): 395–398.
 28. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, de Boer A, Vranckx S, Drenth BF, de Zeeuw RA, de Leij LF, Jonkman JH. *Polymorphic drug metabolism (CYP2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003; 59(1): 57–64.
 29. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G. *Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects.* Acta Psychiatr. Scand. (suppl.) 1997; 391: 14–21.
 30. Dalen P, Dahl ML, Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. *10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes.* Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 63(4): 444–452.
 31. Lin JH, Lu AY. *Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications.* Clin. Pharmacokinet. 1998; 35(5): 361–390.
 32. Shin JG, Park JY, Kim MJ, Shon JH, Yoon YR, Cha IJ, Lee SS, Oh SW, Kim SW, Flockhart DA. *Inhibitory effects of tricyclic antidepressants (TCAs) on human cytochrome P450 enzymes in vitro: mechanism of drug interaction between TCAs and phenytoin.* Drug Metab. Dispos. 2002; 30(10): 1102–1107.
 33. Bertelsen KM, Venkatakrishnan K, Von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. *Apparent mechanism-based inhibition of human CYP2D6 in vitro by paroxetine: comparison with fluoxetine and quinidine.* Drug Metab. Dispos. 2003; 31(3): 289–293.
 34. Preskorn SH. *Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism.* Clin Pharmacokinet. 1997; 32, suppl. 1: 1–21.
 35. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Broesen K. *Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1996; 51(1): 73–8.
 36. Bergstrom RF, Peyton AL, Lemberger L. *Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction.* Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 51(3): 239–248. 47.
 37. Broesen K, Hansen JG, Nielsen KK, Sindrup SH, Gram LF. *Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolizers of sparteine.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1993; 44(4): 349–355.
 38. Laine K, Tybring G, Hartter S, Andersson K, Svensson JO, Widen J, Bertilsson L. *Inhibition of*

- cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test.* Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70(4): 327–335.
39. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G. *Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects.* Acta Psychiatr. Scand. (suppl.) 1997; 391: 14–21.
40. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. *Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness.* J. Clin. Psychopharmacol. 2000; 20(2): 246–51. 55.
41. Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. *Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency.* J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 2000; 10(1): 27–34.

Otrzymano: 29.08.2003

Zrecenzowano: 6.11.2003

Przyjęto do druku: 25.06.2004

Adres: Katedra i Klinika Psychiatrii AM
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10