

Retrospektywna ocena tolerancji leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów z rozpoznaniem depresji, z różnym genotypem CYP2D6

Retrospective assessment of the antidepressants tolerance in the group of patients with diagnosis of depression and different CYP2D6 genotype

Magdalena Grzesiak¹, Aleksander Beszłej¹, Arleta Lebioda²,
Anna Jonkisz², Tadeusz Dobosz², Andrzej Kiejna¹

¹ Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

² Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. B. Świątek

Summary

Aim: The majority of antidepressants undergo the oxidative biotransformation catalysed by cytochrome P-450, particularly by isoenzyme CYP2D6, whose activity is genetically determined. In many cases poor tolerance of antidepressants depends on CYP2D6 activity. The aim of the study was the evaluation of the relationship between the CYP2D6 genotype and the occurrence of side effects during antidepressive pharmacotherapy.

Method: Eighty nine patients were included into study. During the last episode of depression all included patients were treated with antidepressants, whose metabolism is catalysed mainly by CYP2D6. Based on medical records and patient interview the occurrence of side effects was evaluated. The genetic material was isolated from the patients' saliva. Genotyping of CYP2D6 was performed using the PCR techniques. The most frequent inactive alleles in the Caucasian population, *3 and *4 were identified. Alleles that were not identified as *3 or *4 were stated as active alleles *1.

Results: Based on retrospective analysis among patients treated with antidepressants during the last episode of depression 42 patients (47,2%) reported severe side effects. Comparing to the group of patients with wide type genotype (*1/ *1), in the group with the genotype including at least one inactive allele, side effects occurred significantly more frequently.

Conclusion: In this group, comparing to the group of patients with wide type genotype, severe side effects that required discontinuation of antidepressants also occurred significantly more frequently.

Słowa klucze: genotyp CYP2D6, leki przeciwdepresyjne, objawy niepożądane

Wstęp

Większość leków przeciwdepresyjnych metabolizowana jest torem oksydacji z udziałem enzymu CYP2D6 [1, 2, 3]. Aktywność enzymu wykazuje znaczące osobnicze i etniczne różnice, które w około 80% uwarunkowane są genetycznie [4]. Genetyczny polimorfizm CYP2D6 związany jest z występowaniem zmutowanych alleli, kodujących białko enzymatyczne o różnej aktywności. Częstość występowania zmutowanych alleli w danej populacji zależy od jej pochodzenia etnicznego. W populacji białej kaukaskiej najczęstszy allel *1 (tzw. allel dziki) warunkujący fenotyp szybkiej oksydacji występuje z częstością 33–36,4%. Najczęstsze allele niefunkcjonalne: *3, *4, *5 i *6 stanowią przeciętnie odpowiednio: 1,4%, 20,7%, 3,3% i 1% wszystkich alleli [5, 6, 7]. Genotyp z dwoma allelami niefunkcjonalnymi warunkuje fenotyp cechy wolnej oksydacji (fenotyp PM). Osoby z fenotypem PM stanowią 6–10% populacji kaukaskiej [8]. Genotyp z jednym allelem nieczynnym i jednym allelem o zmniejszonej aktywności, który warunkuje fenotyp cechy pośredniego metabolizmu (IM), występuje u około 15–35% populacji kaukaskiej. Występowanie duplikacji lub amplifikacji czynnego genu związane jest z tzw. ultraszybkim metabolizmem, czyli fenotypem UM (1–7% w populacji kaukaskiej). U osób z takim fenotypem stwierdza się zwiększoną aktywność CYP2D6 [5, 6]. Prawidłowy metabolizm z udziałem CYP2D6 warunkuje fenotypowi cechy szybkiej oksydacji (fenotyp EM). Fenotypowi temu odpowiada homozygotyczny genotyp z dwoma allelami typu dzikiego, czyli *1, lub genotyp heterozygotyczny z jednym allelem *1 i jednym allelem zmutowanym (nieczynnym lub o zmniejszonej aktywności) [8, 9].

Grupa populacji z fenotypem EM jest grupą bardzo zróżnicowaną i w zależności od rodzaju genotypu (homo- i heterozygotyczny) oraz konfiguracji określonych alleli wykazuje różną aktywność enzymatyczną CYP2D6 i różną podatność na działanie inhibitorów CYP2D6. Stąd też różna jest szybkość procesów metabolicznych katalizowanych przez ten enzym i różne parametry farmakokinetyczne leków ulegających biotransformacji przy udziale CYP2D6. Dla celów klinicznych nie można więc jednakowo traktować całej grupy z fenotypem EM, chociaż z definicji fenotyp EM określa prawidłową aktywność enzymu i prawidłowo („szybko”) przebiegające procesy metaboliczne. Szczególnej uwagi wymagają osoby z heterozygotycznym genotypem z jednym allelem nieaktywnym. Przynajmniej u części z nich można spodziewać się znacznie zredukowanej aktywności enzymu i wszystkich związanych z tym konsekwencji klinicznych (przede wszystkim zwiększonego ryzyka objawów niepożądanych) [4, 10, 11, 12, 13].

W wielu badaniach potwierdzono wyraźną zależność między polimorfizmem CYP2D6 a występowaniem objawów niepożądanych związanych z terapią lekami metabolizowanymi przy udziale CYP2D6, w tym także lekami przeciwdepresyjnymi [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Ta zależność jest szczególnie widoczna w przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), dla których CYP2D6 jest głównym enzymem katalizującym przemiany metaboliczne. Ponadto, TLPD charakteryzują się wąskim oknem terapeutycznym, stąd nawet niewielkie zmiany kinetyki mogą prowadzić do podwyższenia stężenia leku we krwi i przekroczenia poziomu bezpiecznego. U niektórych osób z fenotypem PM objawy niepożądane mogą wiązać się z nadwrażliwością na lek, bez istotnego wzrostu jego stężenia w surowicy [15, 19, 20].

Cel badania

Celem badania była ocena zależności między genotypem CYP2D6 a występowaniem objawów niepożądanych w trakcie terapii lekiem przeciwdepresyjnym u pacjentów z rozpoznaniem depresji. Na podstawie analizy retrospektywnej oceniano tolerancję leczenia przeciwdepresyjnego podczas ostatniego epizodu depresji.

Materiał i metoda

Badaniem objęto 89 pacjentów, w tym 67 kobiet (75,2%) i 22 mężczyzn (24,7%), w wieku od 24 do 77 lat (średnia 48,9 roku), z rozpoznaniem epizodu depresyjnego (F32), zaburzenia depresyjnego nawracającego (F33) i epizodu depresyjnego w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (F31), według kryteriów diagnostycznych ICD-10. Do badania włączono osoby, które podczas ostatniego epizodu depresji były leczone tymi lekami przeciwdepresyjnymi, które metabolizowane są głównie torem oksydacji z udziałem CYP2D6. Badaniem nie objęto pacjentów, u których jednocześnie z lekiem przeciwdepresyjnym podawano inne leki, o których wiadomo, że mogą wpływać na aktywność CYP2D6. U 14 osób (16%) stosowano jednocześnie pochodne benzodiazepiny; 2 osoby (2,2%) przyjmowały enalapril. Wszystkie osoby wyraziły pisemną zgodę na udział w badaniu, które zostało pozytywnie zaopiniowane przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej we Wrocławiu.

U wszystkich pacjentów włączonych do badania przeprowadzono badanie psychiatryczne. Na podstawie badania oraz dostępnej dokumentacji lekarskiej wypełniono formularz zawierający m.in. informacje dotyczące dotychczasowego przebiegu choroby oraz stosowanego leczenia przeciwdepresyjnego (skuteczności i tolerancji leków) w czasie poprzedniego epizodu depresji.

W badaniu genotypowania zastosowano metodę reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR). Oznaczano dwa najczęstsze w populacji rasy kaukaskiej allele niefunkcjonalne *3 i *4. Allele niezidentyfikowane jako *3 i *4 określano jako allele typu dzikiego (*1). Ocenia się, że do celów klinicznych identyfikacji osób wolno metabolizujących oznaczenie 2 nieczynnych mutacji CYP2D6 *3 i *4 pozwala określić fenotyp PM z dokładnością w granicach 92–95%, fenotyp EM – z dokładnością do 99% (bez uwzględnienia fenotypów IM i UM). Od wszystkich osób włączonych do badania pobierano próbkę śliny na arkusz papieru. Z wyschniętych plam śliny izolowano DNA, techniką chelexową wg Walsch i wsp. [21]. Reakcję PCR przeprowadzano za pomocą zestawu odczynników GeneAmp PCR Core Reagents /PE Biosystems/, używając samodzielnie skonstruowanych starterów o sekwencji: CYP2D6F 5'CTT ACC CGC ATC TCC CAC CCC CAG 3' CYP2D6R 5'CGC AGA AAG CCC GAC TCC TCC TCC 3'. Produkt PCR oczyszczano używając mikrosączków QIAQuick PCR Purification Kit /Qiagen/. Mutacje wykrywano za pomocą zestawu ABI PRISM SNaPshot ddNTP Primer Extension Kit /PE Biosystems/. Mutację allelu CYP2D6*3 wykrywano używając startera CYP2D6F, a mutację allelu CYP2D6*4 – stosując starter CYP2D6R.

Występowanie objawów niepożądanych w trakcie terapii lekami przeciwdepresyjnymi podczas ostatniego epizodu depresji oceniano na podstawie dokumentacji

lekarskiej oraz wywiadu z pacjentem.

Do analizy statystycznej danych uzyskanych na podstawie badań wykorzystano program komputerowy „Statistica”. Korzystano z testu χ^2 Pearsona oraz z testu dokładnego Fishera.

Wyniki

Tabela 1

Liczba i odsetek poszczególnych alleli i genotypów w badanej grupie

	Allel			Genotyp			
	*1	*3	*4	*1/*1	*1/*3	*1/*4	*3/*4
Liczba	150	4	24	61	4	20	4
%	84,3	2,2	13,5	68,5	4,5	22,5	4,5

Wyniki badania genotypowania przedstawiono w tabeli 1.

Do oceny statystycznej w badanej grupie wyróżniono osoby z genotypem typu dzikiego (*1/ *1) oraz osoby z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany (genotyp *1/ *3, *1/ *4 oraz *3/ *4). Ze względu na małą liczebność grupy z genotypem zawierającym dwa nieczynne allele (4 osoby), nie rozróżniano genotypu z jednym i z dwoma allelami zmutowanymi nieczynnymi. Taki podział zgodny jest z najnowszymi doniesieniami z piśmiennictwa, które wskazują, że zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w trakcie stosowania leków metabolizowanych torem oksydacji z udziałem CYP2D6, dotyczy nie tylko osób z genotypem z dwoma allelami zmutowanymi nieczynnymi (czyli z fenotypem PM), ale także osób z heterozygotycznym genotypem z jednym allelem zmutowanym (czyli tzw. heterozygotycznym fenotypem EM) [12, 13, 18, 22, 23].

Większość pacjentów (67%) w czasie leczenia ostatniego epizodu depresji przyjmowała trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylinę, imipraminę, dezypraminę lub klomipraminę; u 20% badanych stosowano selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI): fluoksetynę lub fluwoksaminę, u 7% – mianserynę, a u 6% – wenlafaksynę. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości stosowania poszczególnych leków między grupą pacjentów z genotypem typu dzikiego a grupą z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany nieczynny.

U 42 pacjentów (47,19%), leczonych lekami przeciwdepresyjnymi podczas ostatniego epizodu depresji, występowały nasilone objawy niepożądane. Objawy te wystąpiły u 20 osób z genotypem typu dzikiego (33% wszystkich osób z tym genotypem) oraz u 22 osób z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany (78% wszystkich osób z tym genotypem) (tabela 2).

Korzystając z testu χ^2 Pearsona (poziom istotności statystycznej $p = 0,00006$)

Tabela 2

Częstość występowania nasilonych objawów niepożądanych, podczas leczenia ostatniego epizodu depresji, w grupie osób z genotypem bez alleli zmutowanych oraz w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany

Rodzaj genotypu		Brak nasilonych objawów niepożądanych	Obecne nasilone objawy niepożądane	Razem
Bez alleli zmutowanych	Liczba pacjentów	41	20	61
	%kolumny	27,23	47,02	
	%wiersza	67,21	32,79	
	%całkowit	44,07	22,47	66,54
Z przynajmniej jednym allelem zmutowanym	Liczba pacjentów	0	28	28
	%kolumny	12,77	52,58	
	%wiersza	21,43	78,57	
	%całkowit	0,74	24,72	31,46
Razem	Liczba	41	48	89
	%całkowit	52,87	47,10	100,0

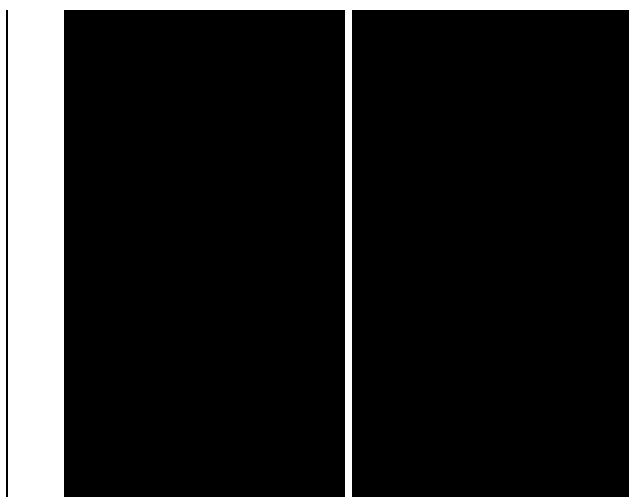
Legenda: genotyp bez alleli zmutowanych = genotyp *1/*1

genotyp z przynajmniej jednym allelem zmutowanym = genotyp *1/*3, *1/*4, *3/*4

oraz dokładnego testu Fishera ($p = 0,00008$) stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania nasilonych objawów niepożądanych w grupie osób z genotypem bez alleli zmutowanych i w grupie osób z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany nieczynny. W porównaniu z grupą pacjentów z genotypem bez alleli zmutowanych, w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany częściej występowały nasilone objawy niepożądane podczas leczenia ostatniego epizodu depresji (wykres 1).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w rodzaju stosowanych leków między grupą pacjentów, u których występowały objawy niepożądane, a grupą bez objawów niepożądanych (niezależnie od rodzaju genotypu). W grupie badanych, u których podczas ostatniego epizodu depresji wystąpiły objawy niepożądane, 67% pacjentów przyjmowało TLPD, 22% SSRI, a 11% inne leki przeciwdepresyjne (tj. mianserynę i wenlafaksynę). Wśród pacjentów, u których nie występowały objawy niepożądane, TLPD stosowało 66% osób, SSRI 18%, a inne leki – 16%.

U 25 pacjentów (28,41%) leczonych lekami przeciwdepresyjnymi podczas ostatniego epizodu depresji przynajmniej jedna kuracja została przerwana z powodu nasilonych objawów niepożądanych. W grupie pacjentów z genotypem typu dzikiego lek odstawiono u 12 osób (19,67% tej grupy); w grupie pacjentów z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany – u 13 osób (46,43% tej grupy). Korzystając z testu χ^2 Pearsona ($p = 0,00911$) oraz dokładnego testu Fishera ($p =$



Wykres 1 Porównanie liczby pacjentów z nasilonymi objawami niepożądanymi i bez nasilonych objawów niepożądanych w grupie z genotypem bez alleli zmutowanych oraz w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany

Legenda: 0 = brak nasilonych objawów niepożądanych

1 = obecne nasilone objawy niepożądane

MUTACJA: NIE = genotyp bez alleli zmutowanych

MUTACJA: TAK = genotyp z przynajmniej jednym allelem zmutowanym

0,01215) stwierdzono istotną statystycznie różnicę częstości przerwania leczenia przeciwdepresyjnego, podczas ostatniego epizodu depresji, z powodu nasilonych objawów niepożądanych w grupie osób z genotypem bez alleli zmutowanych oraz w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany nieczynny. W porównaniu z grupą osób z genotypem bez alleli zmutowanych, w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany podczas ostatniego epizodu depresji częściej występowały nasilone objawy niepożądane, które wymagały odstawienia leku przeciwdepresyjnego (wykres 2).

Omówienie wyników

W badanej grupie, na podstawie oceny retrospektywnej, analizy dokumentacji lekarskiej oraz wywiadu, u 42 pacjentów (47,19%) leczonych lekami przeciwdepresyjnymi potwierdzono występowanie nasilonych objawów niepożądanych podczas ostatniego epizodu depresji. W porównaniu z grupą pacjentów z genotypem typu dzikiego (*1/ *1) w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany częściej występowały nasilone objawy niepożądane. Objawy te wystąpiły u 20 osób z genotypem typu dzikiego (33% wszystkich osób z tym genotypem) oraz u 22 osób z genotypem z przynajmniej jednym allelem zmutowanym (78% wszystkich osób z tym genotypem). Różnice te są istotne statystycznie (p-value <0,05).

Doniesienia z piśmiennictwa potwierdzają, że u prawie połowy pacjentów leczo-

Wykres 2 Porównanie liczby pacjentów, u których podczas ostatniego epizodu depresji wystąpiły nasilone objawy niepożądane wymagające odstawienia leku, w grupie z genotypem bez alleli zmutowanych oraz w grupie z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany

Legenda: NIE = brak nasilonych objawów niepożądanych wymagających odstawienia leku
TAK = obecne nasilone objawy niepożądane wymagające odstawienia leku
MUTACJA: NIE = genotyp bez alleli zmutowanych
MUTACJA: TAK = genotyp z przynajmniej jednym allelem zmutowanym

nych lekami przeciwdepresyjnymi, u których występują nasilone objawy niepożądane, stwierdza się allele zmutowane odpowiedzialne za brak aktywności CYP2D6 [3, 4, 13, 14, 15, 16, 24, 25]. U osób z fenotypem PM i IM upośledzone są procesy biotransformacji leków metabolizowanych przy udziale CYP2D6; objawy niepożądane występujące u osób z takim fenotypem często związane są z wysokimi (nawet toksycznymi) stężeniami leków we krwi [14, 26, 27]. Nie zawsze jednak taka zależność jest obserwowana. U niektórych pacjentów z upośledzonym metabolizmem CYP2D6, mimo niskich stężeń leków, występują nasilone objawy niepożądane, podczas gdy u innych wysokie stężenia są dobrze tolerowane [15, 20, 22, 28]. U niektórych osób z fenotypem PM objawy niepożądane mogą wynikać z nadwrażliwości na lek, bez istotnego wzrostu jego stężenia w surowicy [15, 19, 20]. Istotne znaczenie mogą też mieć lokalne przemiany metaboliczne leków w mózgu, katalizowane przez CYP2D6 i inne enzymy cytochromu P-450 [27, 29, 30]. W przypadku niektórych leków przeciwdepresyjnych, u osób z fenotypem PM może być inny profil typowych dla danego leku objawów niepożądanych, np. u osób z fenotypem PM, u których paroksetyna osiąga wysokie stężenie we krwi, często występują nasilone objawy cholinolityczne [31]. Objawy pozapiramidowe występujące u niektórych pacjentów leczonych fluoksetyną mogą być także związane z brakiem aktywności CYP2D6 [32]. Zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas stosowania leków przeciwdepresyjnych wiąże się nie tylko z fenotypem PM (5–10% populacji kaukaskiej), ale także z heterozygotycznym fenotypem EM, uwarunkowanym przez genotyp z jednym allelem nieczynnym (około 35% populacji kaukaskiej) [33].

Analiza wyników potwierdziła również istotną statystycznie (p -value $< 0,05$) różnicę, dotyczącą częstości przerywania terapii przeciwdepresyjnej z powodu nasilonych

objawów niepożądanych, między grupą pacjentów z genotypem typu dzikiego a grupą z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany. W porównaniu z grupą osób z genotypem typu dzikiego, w grupie osób z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany częściej, podczas ostatniego epizodu depresji, występowały nasilone objawy niepożądane, które wymagały odstawienia leku. Podstawą analizy były jednak tylko informacje uzyskane na podstawie dokumentacji lekarskiej oraz wywiadu z pacjentem. W wielu przypadkach nie daje to możliwości dokładnego określenia przyczyny odstawienia leku (np. różnicowania objawów niepożądanych z nasileniem objawów depresyjnych). Bezpośrednia obserwacja pacjenta podczas kuracji pozwala precyzyjniej ocenić czynniki decydujące o przerwaniu leczenia. Doniesienia z piśmiennictwa potwierdzają, że u pacjentów z genotypem zawierającym jeden lub dwa allele niefunkcjonalne objawy niepożądane są często przyczyną odstawienia leku, zwraca się jednak uwagę, że leki metabolizowane torem oksydacji z udziałem CYP2D6 mogą być dobrze tolerowane przez pacjentów z upośledzonym metabolizmem CYP2D6, o ile są stosowane w odpowiednich, niższych od standardowych, dawkach [14, 27, 23, 34].

Uzyskane wyniki potwierdzają znaczenie genotypu CYP2D6 w praktyce klinicznej. Znajomość genotypu CYP2D6 pacjenta może być ważną wskazówką przy wyborze leku przeciwdepresyjnego oraz określeniu optymalnej dla pacjenta dawki. Określenie genotypu u pacjentów przyjmujących leki metabolizowane torem oksydacji z udziałem CYP2D6 pozwoliłoby zmniejszyć ryzyko wystąpienia poważnych objawów niepożądanych oraz uniknąć niekorzystnych interakcji lekowych w przypadku polifarmakoterapii. Może zatem zwiększyć bezpieczeństwo i tolerancję terapii oraz zmniejszyć jej koszty. Chou i wsp. [24] na podstawie rocznej obserwacji stwierdzili, że 45% pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie przyjmowało leki, których metabolizm związany był przede wszystkim z CYP2D6. W grupie pacjentów z fenotypem PM znacząco częściej występowały objawy niepożądane i dłuższy był okres hospitalizacji. Roczne koszty leczenia pacjentów z fenotypem PM i UM były średnio o około 4000–6000 dolarów wyższe niż koszty leczenia pozostałych pacjentów.

Wnioski

1. W badaniu potwierdzono istotną statystycznie zależność między rodzajem genotypu a występowaniem nasilonych objawów niepożądanych w trakcie kuracji przeciwdepresyjnej. Genotyp zawierający przynajmniej jeden allel zmutowany nieczynny zwiększa ryzyko wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych.
2. Na podstawie retrospektywnej analizy danych, wśród pacjentów z genotypem zawierającym przynajmniej jeden allel zmutowany nieczynny stwierdzono większy odsetek kuracji przerwanych z powodu nasilonych objawów niepożądanych niż w grupie z genotypem typu dzikiego.

Дізнання і висновки: вплив генотипу CYP2D6 на частоту побічних ефектів лікування антидепресивними препаратами

Nialdcrcl

Áiëürçinnâi rîncâld'đlîncâiúó d'đl'drdñîâ âi âdlë' êlînrâiëc-îñeîâi îâelîf d'îââldârlînn' îeñçâröçc â d'đcnónnâcë öcñîóđîeř Đ-450, îîîâlîîi ççîyîççer NÓĐ2D6, řeñçâiînnü çîñîđîâi îâñónelâelîf îrñelânnâlîîüê îâđřçîe. Âi êîîâçó ñeó-ř'ó d'êîóř' d'đlîncâiînnü rîncâld'đlîncâiúó êlëřđñîâ çřâçñen îñ řeñçâiînnë NÓĐ2D6.

Çřâřîçl: Çřâřîçlê îrñîi ùlê đřâîñü âüer îöliëř çřâçñçeiññë êlçâó ñeđ'îe âliññeđř NÓĐ2D6 ç đř'âelîçlê đřâi-îúó ñeđ'ñîeîâ âi âdlë' êl-îiç' d'đîncâiâld'đlîncâiúeç d'đl'drdñîeç.

Êlîñâ: Â çññelâiâřîçl âeçet-îîi 89 d'řöçlîñîâ, çîñîđîl âi âdlë' d'îñelâiîlâi yđ'ççîâr âld'đlîññeç âüeç êl-îîü ñřeçeç êlëřđñîârëç, çîñîđîl d'îââldâřeçñü îâelîó â.i. d'ónîlê îeñçâröçc ñ ó-řrñçlê NÓ-Đ2D6. Îř îñîâřîçc êlâçöçîñeîe âiëóelîñřöçc ç řîřelîññë-îñeçó âřîîúó d'đîâlâlîf îöliëř đř'âe' îüçón' đřâi-îúó ñeđ'ñîeîâ âi âdlë' êl-îiç' d'îñelâiîlâi yđ'ççîâr âld'đlîññeç. Âliññë-îñeçê êrñîdçře đřeó-îi çç ñeîîü. Â çññelâiâřîçc âliññeçđîâřîç' d'đeçelîlî êlîñâ öld'îñe đlřeöçc đřeçelđřçü (ĐÑR), Đđîâlâlîf îđ'đlâlêlîçl, -řîl âñlâi d'đcnónnââóîüçó â đř'öe' öçç çřâeřçñeîe đřñü îlóóîeçöçîüçđóüçl řeêlêç *3 ç *4. Îlçâlîñçöçöçđîâřîîüçl řeêlêç eřç *3 ç *4 îđ'đlâlêlîü eřç řeêlêç äççetâi ñeđ'ř (*1 *1). Â çññelâiâřîîe ädóđ'đl îř îñîâřîçc đlñđîñđ'leñçâiîâi řîřeççř ó 42 d'řöçlîñîâ (47,2%) êl-îîüó rîncâld'đlîncâiúeç d'đl'drdñîeç, đřîâñâldçâlîf đř'âelîçl ñ'çleüó đřâi-îúó ñeđ'ñîeîâ âi âdlë' d'îñelâiîlâi yđ'ççîâr âld'đlîññeç.

Âüâîü: Â ñđřâiîçl ñ ädóđ'đîe d'řöçlîñîâ ñ âliññeđ'îe „âççetâi ñeđ'ř" â ädóđ'đl êçö ñ âliññeđ'îe ñâldçröçc, öñ' âü îâiö eöñçđîâřîîóř řeêlêç, âi âdlë' d'îñelâiîlâi yđ'ççîâr âld'đlîññeç, ññřñçññë-îñeç äññâldîf -řîl đř'âe' eçñü ñ'çleüçl đřâi-îüçl ñeđ'ñîeîü, çîñîđîl ñđlâiâřeç îâññřâelîç' d'đl'drdñîeç.

Retrospektive Beurteilung der Toleranz bei der Behandlung mit antidepressiven Mitteln bei Patienten mit Depression, mit unterschiedlichem Genotyp CYP2D6

Zusammenfassung

Ziel: Die meisten antidepressiven Arzneimittel unterliegen einer Oxydation im Prozess der metabolischen Veränderungen bei der Anwesenheit des Zytochromes P-450, besonders des Isoenzymes CYP2D6, dessen Aktivität genetisch bedingt ist. In vielen Fällen hängt eine schlechte Toleranz der antidepressiven Mittel von der Aktivität von CYP2D6 ab. Das Ziel der Arbeit war die Beurteilung der Abhängigkeit zwischen der Art des Genotypes CYP2D6 und dem Auftreten der unerwünschten Symptome während der Therapie mit antidepressiven Arzneimitteln.

Methode: An der Forschung nahmen 89 Patienten teil, die während der letzten Depressionsepisode mit diesen antidepressiven Medikamenten behandelt wurden, die hauptsächlich auf dem Wege der Oxydation mit der Beteiligung von CYP2D6 metabolisiert werden. Aufgrund der ärztlichen Dokumentation und des Interviews mit dem Patienten beurteilte man das Auftreten der unerwünschten Symptome während der Behandlung der letzten Depressionsepisode. Das genetische Material wurde von der Speichelflüssigkeit ausgesondert. Bei dem Genotypieren wurde die Methode einer Kettenreaktion der Polymerase angewandt. Es wurden zwei nicht funktionelle Allelen *3 und *4 markiert, die am häufigsten in der kaukasischen Population auftreten. Allelen, die nicht als *3 und *4 identifiziert wurden, bezeichnete man als Allelen vom wilden Typ (*1).

Ergebnisse: In der untersuchten Gruppe bestätigte man aufgrund einer retrospektiven Beurteilung bei 42 Patienten (47,2%), die mit den antidepressiven Arzneimitteln behandelt wurden, das Auftreten der intensivierten unerwünschten Symptome während der letzten Depressionsepisode. Im Vergleich mit der Gruppe der Patienten mit dem Genotyp vom wilden Typ (*1/*1) traten in der Gruppe mit dem Genotyp, der mindestens eine mutierte Allele enthält, statistisch häufiger intensivierte unerwünschte Symptome auf.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich mit der Gruppe der Personen mit dem Genotyp vom wilden Typ traten in der Gruppe der Personen mit dem Genotyp, der mindestens eine mutierte Allele enthält, während der letzten Depressionsepisode häufiger intensivierte unerwünschte

Symptome auf, die einen Entzug des Medikaments erforderten.

L'estimation rétrospective de la tolérance des antidépresseurs des patients souffrant de la dépression et avec le génotype CYP2D6 différent

Résumé

Objectif: La plupart des médicaments antidépresseurs est soumise de l'oxydation catalysée par le cytochrome P-450 et surtout par l'isoenzyme CYP2D6, dont l'activité est déterminée génétiquement. Dans plusieurs cas l'intolérance des antidépresseurs dépend de l'activité de CYP2D6. Ce travail vise à estimer les corrélations du genre du génotype CYP2D6 et des symptômes défavorables pendant la thérapie des antidépresseurs.

Méthode: On examine 89 patients suivant au cours du dernier épisode dépressif la thérapie des antidépresseurs dont le métabolisme est catalysé par CYP2D6. Les effets défavorables sont analysés à l'aide des documents médicaux et l'enquête du patient. Le matériel génétique est isolé de la salive. Pour l'examen du génotype on utilise la méthode de la réaction de polymérase (PCR) et on identifie deux allèles les plus populaires de la population de Caucase? *3 et *4. Les allèles non identifiés *3 et *4 sont déterminés comme allèles du type actifs (*1).

Résultats: Dans ce groupe examiné, en basant sur l'analyse rétrospective, on confirme chez 42 patients (47,2%) les effets défavorables de la thérapie des antidépresseurs au cours du dernier épisode de la dépression. En comparaison avec le groupe du génotype (*1/*1) dans le groupe avec le génotype contenant un allèle inactif on note le plus souvent les effets défavorables.

Conclusion: dans le groupe avec le génotype contenant au moins un allèle inactif les effets défavorables de la thérapie des antidépresseurs se manifestent plus souvent et cela cause le changement du médicament.

Piśmiennictwo

1. Blardi P. *Farmacogenetica: Farmacokinetica ed implicazioni cliniche*. Receti Prog. Med. 1997; 88: 46–55.
2. Brose K. *Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug-drug interactions*. Nord. J. Psychiatry 1993; suppl. 30: 21–26.
3. Gram LF, Brose K. *Genetic polymorphism in drug oxidation: implication for the clinical use of tricyclic antidepressants*. W: Witmer CM, red. *Genetic polymorphism of drug metabolism in humans. Biological active intermediates*. New York: Plenum Press; 1990, s. 623–627.
4. Dahl M.-L., Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Lundqvist E, Sjoqvist F. *Molecular basis of drug oxidation polymorphism*. Nord. J. Psychiatry 1993; suppl 30, 27–31.
5. Gaedigk A, Gotschall R, Forbes N, Simon S, Kearnes G, Leeder S. *Optimization of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data*. Pharmacogen. 1999; 9: 669–682.
6. Murphy MP, Meaman M, Clark LS, Cayouette M, Benson L, Morris D, Polli J. *Prospective CYP2D6 genotyping as an exclusion criterion for enrollment of the phase III clinical trial*. Pharmacogen. 2000; 10: 583–590.
7. 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.
8. Bertilsson L. *Geographical/ interracial differences in polymorphic drug oxidation*. Clin. Pharmacokinet. 1995; 3: 192–209
9. Beszlej JA, Kiejna A. *Znaczenie dla psychiatrii badania genetycznego polimorfizmu utleniania leków*. Psychiatr. Pol 1995; 29, 1: 45–56.
10. Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. *10-hydroxylation of nortriptyline*

- in white persons with 0,1,2,3 and 13 functional CYP2D6.* Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 63: 444–452.
11. Dalen P, Dahl ML, Eichelbaum M, Bertilsson L, Wilkinson GR. *Disposition of debrisoquine in Caucasians differing CYP2D6-genotypes including those with multiple genes.* Pharmacogen. 1999; 9: 697–706.
 12. Haffen E, Vandel P, Broly F, Vandel S, Sechter D, Bizouard P, Bechtel PR. *Citalopram: an interaction study with clomipramine in a patient heterozygous for CYP2D6 genotype.* Pharmacopsychiatry 1999; 32: 232–234.
 13. Haffen E, Vandel P, Paintaud G, Broly F, Vandel S, Bonin B, Bizouard P, Sechter D, Bechtel PR. *Influence of CYP2D6*2 and CYP2D6*4 alleles on phenotype in polymedicated depressed inpatients: therapeutic consequences?* Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 55: 877–879.
 14. Bertilsson L, Dahl ML, Tybring G. *Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects.* Acta Psychiatr. Scand. 1997; 96, suppl. 391: 14–21.
 15. Chen S, Chou W-H, Blouin R, Mao Z, Humphries L, Meek C, Neil J, Martin W, Hays L, Wedlund P. *The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry.* Clin Pharmacol. Ther. 1996; 60: 522–534.
 16. Coutts RT. *Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping.* J. Psychiatr. Neurosci. 1994; 1: 30–34.
 17. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou W-H, Wedlund PJ. *Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital.* Am. J. Psychiatry 1998; 155: 1278–1280.
 18. Llerena A, Herraiz AG, Cobaleda J, Johansson I, Dahl M-L. *Debrisoquin and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and antidepressant agents.* Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 606–611.
 19. Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP. *Clinical pharmacokinetics of clomipramine.* Clin. Pharmacokinet. 1991; 20: 447–466.
 20. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Kunicki P. *Terapia monitorowana depresji.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1995; 2–3: 42–53.
 21. Walsch P, Metzger D, Higuchi R. *Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material.* Biotechn. 1991; 10: 506–513.
 22. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Androsiuk W, Dziklińska A, Kunicki PK. *Therapeutic drug monitoring in depression.* Pol. J. Pharmacol. 2000; 255–266.
 23. Balant-Gorgia AE, Balant LP, Garrone G. *High blood concentrations of imipramine or clomipramine and therapeutic failure: a case report study using drug monitoring data.* Ther. Drug Monit. 1989; 11: 415–420.
 24. 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: 246–251.
 25. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J, Skocilic Z. *CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy.* Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 38: 921–927.
 26. Preskorn SH. *Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring.* J. Clin. Psychiatry 1989; 50, suppl. 7: 32–42.
 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: 395–398.
 28. Terao T, Ohmori O, Shinkai T. *A puzzling case of seizure and visual hallucinations during clomipramine treatment with high dose but causing a low serum concentration.* Acta Psychiatr. Scand. 1999; 99: 388–392.
 29. Miksys S, Rao Y, Sellers EM, Mendis D, Tyndale RF. *Regional and cellular distribution of*

- CYP2D* subfamily members in rat brain. *Xenobiotica* 2000; 30: 547–564.
30. Voirol P, Jonzier-Pery M, Porchet F, Reymond MJ, Janzer RC, Bouras C, Strobel HW, Kosel M, Eap CB, Baumann P. *Cytochrome P-450 activities in human and brain microsomes*. *Brain Res.* 2000; 855: 235–243.
 31. Hiemke C, Hartter S. *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibition*. *Pharmacol. Ther.* 2000; 1; 11–28.
 32. Leo RJ. *Movement disorders associated with the selective serotonin reuptake inhibitors*. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57: 449–466.
 33. Linder MW, Prough RA, Valdes R. *Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency*. *Clin. Chem.* 1997; 2: 254–266.
 34. Kapitany T, Meszaros K, Aschauer HN, Lenzinger E, Schindler SD, Barnas Ch, Fuchs K, Sieghard W, Kasper S. *CYP2D6 genotypes and tardive dyskineza in schizophrenia*. *Homeostasis in Health and Disease*. C.I.N.P. Regional Conference Vienna 1995, 36, suppl. 1, część 2, s. 71.

Otrzymano: 11.01.2002

Zrecenzowano: 19.09.2002

Przyjęto do druku: 3.02.2003

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