

*Halina Matsumoto, Maria Radziwoń-Zaleska,
Michał Skalski, Paweł Kunicki*

Genetycznie uwarunkowany metabolizm leków psychotropowych

I Klinika Psychiatryczna AM w Warszawie
Zakład Biochemii Instytutu Kardiologii w Warszawie-Aninie

Streszczenie

Autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat genetycznie uwarunkowanego metabolizmu leków psychotropowych oraz jego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

Summary

The authors present the actual state of knowledge about genetically determined metabolism of psychotropic drugs and its influence on the efficacy and safety of pharmacotherapy.

Różnorodność działania farmakologicznego tego samego leku u poszczególnych ludzi może zależeć od wielu czynników: wieku, płci, stanu somatycznego, jednocześnie stosowanych innych leków. Może również wynikać z uwarunkowań genetycznych.

W ostatnich latach rozwinął się nowy dział farmakologii klinicznej – farmakogenetyka, która zajmuje się badaniami wpływu czynników dziedzicznych na działanie i losy leków w organizmie (12, 29). Genetycznie uwarunkowane osobnicze różnice kinetyki leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii (26).

Najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem losów leku w organizmie jest proces biotransformacji (27). W przypadku leków psychotropowych różnice biotransformacji o podłożu genetycznym dotyczą głównie procesów utleniania i acetylacji (4, 34, 39, 46).

Polimorfizm acetylacji

Acetylacja leków oraz innych związków o strukturze amin aromatycznych odbywa się przy udziale enzymu N-acetylotransferazy (NAT). Enzym ten występuje głównie w hepatocytach, a ponadto w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego śledziony, płuc i jelit (27–29).

Polimorfizm acetylacji odkryto pod koniec lat pięćdziesiątych. Stwierdzono wówczas, że stężenie izoniazydru (INH) oznaczane w surowicy po upływie

6 godzin od podania standardowej dawki leku p.o., wykazuje dużą zmienność międzyosobniczą i cechuje się rozkładem bimodalnym. Zaobserwowano również, że Amerykanie pochodzenia japońskiego znacznie częściej niż Amerykanie z populacji kaukaskiej, mieli bardzo niski poziom izoniazydu we krwi (34).

W zależności od szybkości metabolizowania INH (a potem innych leków modelowych) wyodrębniono w populacji ludzkiej dwie odmienne fenotypowo grupy: osoby cechujące się zdolnością do prawidłowej acetytacji (ang.: FA – Fast Acetylators) oraz osoby z upośledzonym, wolnym metabolizmem na drodze acetytacji (ang.: SA – Slow Acetylators). U osób szybko acetylujących (FA) okres półtrwania INH w porównaniu z osobami wolno acetylującymi (SA) jest 3–5 razy krótszy (odpowiednio: 45–80 min. i 140–200 min.), a przez nerki w postaci niezmienionej wydalą się dziesięciokrotnie mniej leku (odpowiednio: 3% i 30%) (28). Stwierdzono, że częstość występowania fenotypów acetytacji jest różna u poszczególnych ras i grup etnicznych (21, 28, 36) (tab. 1).

Tabela 1. Osoby z defektem acetytacji w populacjach orientalnej i kaukaskiej wg Orzechowskiej-Juzwenko i wsp., 1994 (30)

Populacja orientalna	%	Populacja kaukaska	%
Eskimosi	5	Włosi	49
Koreańczycy	11	Szwedzi	51–58
Japończycy	7–12	Ludność biała z USA	52–57
Ainowie	13	Brytyjczycy	53–62
Chińczycy	13	Norwegowie	56
Ludność Riukiu	15	Niemcy	57
Tajowie	18	Francuzi	59
Chińczycy z Singapuru	22	Kanadyjczycy	59–70
Chińczycy z Tajwanu	22	Czesi i Słowacy	60
Filipińczycy	28	Finowie	61–64
Chińczycy z Tajlandii	34	Polacy	62,2

Rozmieszczenie fenotypu wolnej acetytacji w populacji kaukaskiej waha się od 49 do 70%, a w populacji orientalnej od 5 do 34%. Znaczenie kliniczne polimorfizmu acetytacji jest bardzo istotne, choć niedoceniane (26, 29). Genetycznie uwarunkowany polimorfizm acetytacji wywiera wpływ na efekty terapii wielu leków, takich jak: acebutalol, aminoglutetymid, amrinon, kofeina, dapsone, hydralazyna, prokainamid, sulfametazyna, sulfadimidyna. Z leków psychotropowych genetycznie uwarunkowanej acetytacji ulegają: nieselektywne inhibitory MAO: iproniazyd, izokarboksazyd, fenelzyna, tranlycypramina oraz niektóre benzodwuzepiny: nitrazepam i klonazepam (28, 34, 36).

Okazało się, że skuteczność terapii wyżej wymienionymi lekami jest mniejsza u osób z prawidłową acetytacji: rzadziej występują u nich remisje, częściej oporność na leki. U osób z defektem acetytacji osiąga się wprawdzie lepsze wyniki leczenia, za to częściej występują toksyczne powikłania polekowe (21, 29).

Osoby z defektem acetylacji można rozpoznawać na podstawie niżej wymienionych badań:

1. Monitorowanie stężeń leków we krwi (TDM): poziomy leków są znacznie podwyższone mimo standardowych dawek (34).

2. Określenie fenotypu acetylacji: podaje się jeden z leków modelowych (INH, sulfadimidynę) i oblicza się odsetek zacetylowanego leku we krwi i w moczu (28).

3. Określanie genotypu acetylacji z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (ang.: polymerase chain reaction – PCR) oraz analizy polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (ang.: restriction fragment length polymorphism – RFLP) (23).

W ostatnich latach oznaczono sekwencję genu kodującego polimorficzną N-acetylotransferazę (NAT+₂), który jest zlokalizowany na chromosomie 8, oraz zidentyfikowano kilka mutacji punktowych odpowiedzialnych za dziedziczenie wolnego typu acetylacji (29).

Polimorfizm utleniania

Utlennianie jest jedną z głównych dróg przemiany leków, w tym także leków psychotropowych. Procesy utleniania przebiegają głównie przy udziale enzymów frakcji mikrosomalnej wątroby. Tworzą one tzw. układ wieloczynnościowy monoooksygenaz (ang.: mixed function oxidase – MFO), którego kluczowym składnikiem jest cytochrom P-450. Poznano kilkanaście izoenzymów cytochromu P-450, które biorą udział w utlenianiu wielu leków stosowanych w praktyce klinicznej (6, 22, 27). Każdy izoenzym kodowany jest przez inny gen (5, 34, 39). Tzw. genowa nadrodzina kodująca różne izoenzymy cytochromu P-450 została podzielona na rodziny i podrodziny w zależności od stopnia podobieństw w sekwencji aminokwasów między poszczególnymi izoenzymami (24).

Jak wynika z tabeli 2, leki psychotropowe mogą być utleniane przez różne izoenzymy cytochromu P-450: CYP1A2, CYP2C10, CYP2D6, CYP3A3, ale przejawiają szczególne powinowactwo do jednego z nich – CYP2D6. Zjawisko to nosi nazwę wybiórczego utleniania leku przez dany izoenzym. Np. imipramina, stosowana w dawkach terapeutycznych, utleniana jest głównie przez CYP2D6 i stanowi dla niego specyficzny substrat. Powstają w ten sposób hydroksypochoodne imipraminy i dezypraminy (2OH-IMI i 2OH-DMI). Imipramina jest jednocześnie N-demetylowana przez CYP1A2 i CYP2C10 (5) oraz CYP3A3 (22). Tak więc ten sam lek może być utleniany w różnych miejscach przez różne izoenzymy, co określa się mianem specyficzności regionalnej (3).

W procesie utleniania leków psychotropowych szczególna rola przypada izoenzymom CYP2D6 i CYP2C10, które przejawiają genetycznie uwarunkowany polimorfizm. Oznacza to, że ich aktywność cechuje się osobniczą zmiennością uwarunkowaną dziedzicznie, a w obrębie określonej populacji można wyróżnić 2 różne fenotypy utleniania: szybki i wolny (5, 22).

Tabela 2. Izoenzymy cytochromu P-450 a metabolizm leków wg Mendozy i wsp., 1991 (21), Relinga i Evansa, 1992 (34), Brønsena, 1993 (5) i von Moltke i wsp., 1994 (22)

CYP1A2	CYP2C10	CYP2D6		CYP3A3
amitryptylina imipramina klomipramina fluwoksamina kofeina fenacetyna paracetamol propranolol teofilina furafilina	mefenytolna imipramina klomipramina citalopram heksobarbital mefobarbital diazepam propranolol proguanil	<i>TLPD:</i> amitryptylina nortryptylina imipramina dezypramina klomipramina dezmetylo- klomipramina trimipramina <i>SI-5HT:</i> fluoksetyna norfluoksetyna N-dezmetylo- citalopram paroksetyna <i>Neuroleptyki:</i> chloropromazyna lewomepromazyna tiorydazyna perfenazyna lufenazyna klopentyksol haloperidol remoksypiryd	<i>Opiaty:</i> kodeina dekstrometorfan etylmorfina <i>Leki beta- adrenolityczne:</i> metoprolol timolol alprenolol bufarolol propranolol <i>Leki przeciw- nadcisnieniowe:</i> debrizochina <i>Leki przeciw- arytmiczne:</i> sparteina enkainid flekainid propafenon N-propyloaj- malina perheksylina	<i>Leki przeciw- arytmiczne:</i> lidokaina propafenon chinidyna <i>TLPD:</i> amitryptylina imipramina <i>Benzo-dwuzepiny:</i> triazolam midazolam alprazolam <i>Leki blokujące kanały wapniowe:</i> diltiazem nifedypina werapamil <i>Inne:</i> cyklosporyna kortyzol erytromycyna

TLPD = trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, SI-5HT = selektywne inhibitory wychwyty serotoniny
W tabeli wytuszczono leki modelowe stanowiące specyficzne substraty dla poszczególnych izoenzymów cytochromu P-450.

Polimorfizm utleniania (hydroksylacji) typu debryzochiny/sparteiny (D/S)

Polimorfizm utleniania typu D/S dotyczy aktywności izoenzymu CYP2D6. Został odkryty niezależnie przez dwie grupy badaczy: angielską i niemiecką, na podstawie osobniczych różnic w metabolizmie prototypowych leków sparteiny (Eichelbaum i wsp., 1979) (8) i debryzochiny (Mahgoub i wsp., 1977) (20). Jest, jak dotąd, najlepiej poznany i wydaje się być najbardziej istotny klinicznie (4, 10, 13, 26, 27, 33). Polimorfizm utleniania D/S dotyczy blisko 40 leków szeroko stosowanych w praktyce klinicznej (22, 29, 31, 34, 39, 45), takich, jak: leki przeciwaritmiczne klasy IC, leki beta adrenolityczne, przeciwnadcisnieniowe, oraz wiele leków psychotropowych: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwyty serotoniny (SI-5HT) oraz neuroleptyki (patrz tabela 2).

Do wykrycia genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania typu D/S stosowane są metody fenotypowania (5, 10, 27, 34) i genotypowania

(6, 11, 15, 34, 39, 46). Określenie fenotypu hydroksylacji polega na wyznaczeniu tzw. współczynnika metabolicznego (ang.: metabolic ratio – MR) w oparciu o pomiar ilości leku macierzystego i jego hydroksymetabolitów (18, 30) w 8-12-godzinnej (w przypadku debryzochiny) lub 6-12-godzinnej (w odniesieniu do sparteiny) zbiórce moczu, po jednorazowej, doustnej dawce debryzochiny (10-20 mg) (27, 32), bądź sparteiny (100 mg) (5, 27).

Wskaźnik metaboliczny oblicza się ze wzoru:

$$MR = \frac{\text{Ilość wydalonej z moczem substancji macierzystej}}{\text{Ilość wydalonych z moczem hydroksymetabolitów}}$$

W zależności od zdolności utleniania sparteiny lub debryzochiny do hydroksymetabolitów wyróżniono w populacji ludzkiej dwie odmienne fenotypowo grupy: osobników dobrze, w znacznym stopniu utleniających ww. leki, tzw. szybkich metabolizerów (ang.: extensive metabolizers = EM) oraz osoby źle, w minimalnym stopniu utleniające leki, tzw. wolnych metabolizerów (ang.: poor metabolizers = PM). Jako PM określani są osobnicy, u których współczynnik metaboliczny jest większy od 12,6 w przypadku debryzochiny i większy niż 20,0 w przypadku sparteiny (5, 26). W niektórych krajach z powodu niedostępności na rynku farmaceutycznym debryzochiny i sparteiny do fenotypowania pacjentów używa się metoprololu bądź dekstrameterfanu (34).

Częstość występowania fenotypów PM i EM badano w różnych populacjach i grupach etnicznych. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debryzochiny i sparteiny (D/S) w różnych grupach etnicznych wg Orzechowskiej-Juzwenko, 1994 (27), Orzechowskiej-Juzwenko i wsp., 1994 (30), i Kunickiego i wsp., 1995 (17)

Grupa etniczna	Lek testowy	Liczba badanych osób	Odsetek osób słabo utleniających (PM)
<i>Populacja kaukaska:</i>			
Anglicy	D	258	8,9
Kanadyjczycy	S	48	8,3
Niemcy	S	990	6,5
Duńczycy	S	301	7,3
Włosi	D	137	7,3
Polacy	S	160	8,8
	D	154	5,8
<i>Inni:</i>			
Japończycy	S	84	2,4
Chińczycy	D	269	0,7
Egipcjanie	D	72	1,4
Mieszkańcy Ghany	S	154	0,0
Mieszkańcy Arabii Saudyjskiej	D	102	1,0
Buszmeni	D	96	18,8
Grenlandczycy	S	185	3,2

Jak wynika z tabeli częstość występowania osób z defektem utleniania typu debryzochina/sparteina wśród ludności krajów europejskich, Ameryki Północnej i ludności innych krajów, należących do rasy kaukaskiej wynosi 5 do 10% (1, 21, 29). Jak wykazały badania przeprowadzone w Polsce przez dwie niezależne grupy badawcze, odsetek osób słabo utleniających mieści się w zakresie charakterystycznym dla rasy kaukaskiej i wynosi 8,8% w populacji polskiej z regionu Wrocławia, fenotypowanej przy użyciu sparteiny (30) oraz 5,8% w grupie 154 Polaków z Warszawy i Szczecina, których fenotypowano debryzochiną (17). Natomiast w populacjach nie należących do rasy kaukaskiej, jak Egipcjanie, Japończycy, Grenlandczycy, z wyjątkiem Buszmenów, częstość ta jest mniejsza i waha się od 0 do 3,2%. Interesujący wydaje się fakt, że wśród Indian Środkowoamerykańskich (plemię Ngabwe Guayami żyjące w Panamie) wyniki są zbliżone do rasy kaukaskiej: odsetek PM wynosi 5,2 (21).

Częstość występowania dwóch odmiennych fenotypów utleniania w różnych populacjach ma charakter bimodalny. Bertilsson i wsp. (3) porównali rozkład wartości MR w dwóch odmiennych populacjach: 1010 Szwedów i 690 Chińczyków. W przeciwieństwie do Szwedów, u Chińczyków bimodalność rozkładu nie jest wyraźna, a odsetek PM jest mniejszy od 1. Natomiast wartości współczynnika metabolicznego u osób szybko metabolizujących są przesunięte w kierunku wyższych wartości u Chińczyków, wskazując na mniejszą zdolność metaboliczną wątroby w zakresie utleniania typu D/S. Przeprowadzone niedawno badania genotypu utleniania u Chińczyków wykazały jego odmienność w stosunku do populacji kaukaskiej (3). W praktyce klinicznej oznacza to, że leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki mogą być wolniej metabolizowane w populacji orientalnej, co wykazano dla dezypraminy i halo-peridolu (6).

Badania rodzin wykazały, że fenotyp PM odpowiada homozygotycznemu genotypowi dwóch recesywnych genów warunkujących cechę „słabego utleniania”, natomiast fenotyp EM składa się z dwóch genotypów homozygotycznych bądź jednego hetero-, a drugiego homozygotycznego dominującego warunkującego cechę szybkiego utleniania (34).

Do wykrywania osób z defektem metabolizmu typu D/S coraz częściej stosuje się metody genotypowania (46). Wykazano, że genotypowanie z zastosowaniem analizy polimorfizmu długości łańcuchów restrykcyjnych (RFLP) pozwala na wykrycie 25% osób z upośledzonym metabolizmem w zakresie utleniania zidentyfikowanych wcześniej metodą fenotypowania (34). Zastosowanie metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) łącznie z RFLP zwiększa zgodność wyników genotypowania z fenotypowaniem do 92–99% (11).

Polimorfizm utleniania typu mefenytoiny

Polimorfizm utleniania typu mefenytoiny dotyczy izoenzymu CYP2C10. Został on odkryty 10 lat temu przez szwajcarskiego farmakologa Kupfera (Kupfer, Preising, 1984) (19).

Mefenytolina jest lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym w formie racematu. U większości osób S-mefenytolina jest bardzo szybko hydroksylowana i tylko około 0,3% dawki wydalane jest z moczem. Natomiast R-mefenytolina ulega wolnej demetylacji i około 3% przechodzi w niezmienionej formie do moczu. Około 3–6% osób z populacji kaukaskiej wykazuje genetyczny defekt hydroksylacji S-mefenytoiny, a w ich moczu wykrywa się oba izomery leku w jednakowych proporcjach (5, 27).

Fenotyp hydroksylacji S-mefenytoiny oznaczany jest na podstawie współczynnika metabolicznego, czyli molarnego stosunku testowej dawki S-mefenytoiny do 4-hydroksymefenytoiny wydalanej w czasie 8 godzin (34).

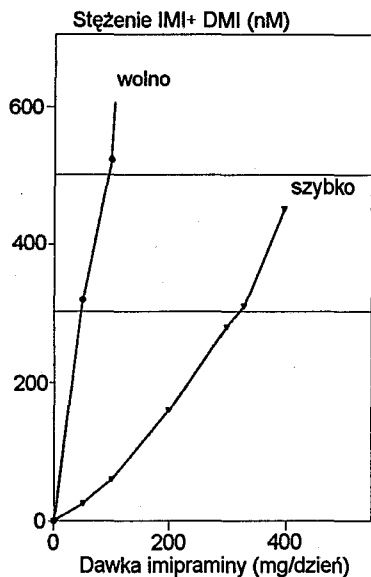
Badania populacyjne wykazały, że częstość występowania wolnego fenotypu hydroksylacji mefenytoiny jest znacznie większa u osobników rasy orientalnej: u Koreańczyków wynosi 12,6% (40), a u Japończyków 18–23% (21). Natomiast u Eskimosów waha się w granicach 5–21% (21).

Stwierdzono, że metabolizm niektórych leków przeciwdepresyjnych: imipraminy, klomipraminy i citalopramu zależy od utleniania typu S-mefenytoiny. Wykazano, że klirens osoczowy diazepam i nordiazepam u PM jest znacznie zmniejszony (40). Procesom utleniania tego typu podlegają również niektóre barbiturany: mefobarbital i heksobarbital (5, 34).

Polimorfizm utleniania typu mefenytoiny występuje niezależnie od polimorfizmu typu D/S (16).

Kliniczne znaczenie polimorfizmu utleniania leków psychotropowych

Procesy utleniania najczęściej stosowanych leków psychotropowych: przeciwdepresyjnych (TLPD i SI-5HT), neuroleptyków oraz leków uspokajająco-nasennych, zależą od genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu typu D/S i S-mefenytoiny. W praktyce klinicznej oznacza to, że podanie standardowych dawek tych leków osobom wolno metabolizującym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych (10, 25, 29, 43). Uwaga ta odnosi się szczególnie do trójcyklicznych leków antydepresyjnych cechujących się wąskim wskaźnikiem terapeutycznym (5, 10). Jest to o tyle groźne, że objawy niepożądane mogą być mylnie interpretowane jako nasilenie objawów depresji (26). Znane są przypadki chorych, którzy otrzymując przeciętne dawki TLPD uzyskali toksyczne stężenia tych leków we krwi (31, 46). Preskorn, w przeglądowej pracy opublikowanej niedawno w *J. Clin. Psychiatry* (31), przytacza przykłady pacjentów, którzy otrzymywali imipraminę i amitryptylinę w dawkach: 150–250 mg dziennie, a u których wystąpiła: arytmia, drgawki i majaczenie. U pacjentów tych stwierdzono wolny metabolizm typu D/S. Osoby z fenotypem (bądź genotypem) PM przejawiają nieliniową farmakokinetykę TLPD, mimo braku przedawkowania. Prowadzi to do toksycznej kumulacji i podwyższonych stężeń leków we krwi (35, 43). Stwierdzono, że biologiczny okres półtrwania $t_{0,5}$ dezypraminy u PM wynosi 97 godzin, podczas gdy u EM – 17 godzin (43) (ryc. 1).



Ryc. 1. Wykresy ilustrujące zmiany stężenia imipraminy + dezypraminy (IMI+DMI) w stanie stacjonarnym w zależności od dawki IMI u chorych szybko i wolno metabolizujących ten lek; za Szymurą-Oleksiak i wsp. 1993 (43)

metabolizowanych na torze oksydacji typu D/S, mimo maksymalnych zakresów dawek terapeutycznych, nie osiągają terapeutycznych stężeń leków we krwi. Wydaje się, że ultraszybki metabolizm może być jedną z ważnych przyczyn lekooporności, szczególnie gdy jest ona udokumentowana wywiadem rodzinnym (33).

Interakcje leków

Metabolizm oksydacyjny, poza uwarunkowaniami genetycznymi, może ulegać zmianom podczas równoczesnego stosowania innych leków lub pod wpływem czynników środowiskowych (5, 10).

Fakt, że różne leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki oraz niektóre benzodiazepiny często stosowane w praktyce klinicznej stanowią substraty dla uwarunkowanych dziedzicznie izoenzymów CYP2D6 i CYP2C10 (patrz tabela 2), może tłumaczyć niektóre interakcje farmakokinetyczne, które zachodzą w trakcie jednoczesnego podawania dwóch lub więcej leków psychotropowych (tab. 4).

Podczas łącznego stosowania TLPD z neuroleptykami u chorych z nasilonym lękiem lub zespołami depresyjno-urojeniowymi dochodzi do zahamowania hydroksylacji TLPD przez neuroleptyki i zwiększenia stężenia leków przeciwdepresyjnych we krwi o 50–100% lub więcej (10, 14, 35, 43). Wynika

U osoby z defektem utleniania poziom leku we krwi jest wyższy, mimo bardzo małej dawki imipraminy (25 mg), a u osoby z bardzo szybkim metabolizmem zbliżony poziom leku osiąga się stosując dawkę 400 mg.

Wyodrębnienie osób wolno metabolizujących leki przeciwdepresyjne przed rozpoczęciem terapii (np. metodą fenotypowania) mogłoby się przyczynić do prawidłowego ustalenia dawki początkowej leku oraz do objęcia chorych „zwiększonego ryzyka” monitorowaniem stężeń leku we krwi, zanim zaczną narastać objawy związane z toksyczną kumulacją leku (5, 10, 25, 26, 37).

Ostatnio Johansson i wsp. (15) opisali strukturę molekularną genu o zwiokrotnionej aktywności CYP2D6, który warunkuje ultraszybki metabolizm (UM) debryzochiny. U osób, u których wystąpiła tego typu mutacja genu współczynnik metaboliczny w teście hydroksylacji debryzochiny jest mniejszy niż 0,1 ($MR < 0,1$). Pacjenci (UM) leczeni standardowymi dawkami leków me-

Tabela 4. Interakcje leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami psychotropowymi wg Grama, 1993 (10) i Szymury-Oleksiak i wsp., 1993 (43)

Interakcje leków	Efekt
TLPD \longleftrightarrow neuroleptyki	zahamowanie metabolizmu TLPD* potęgowanie toksyczności podwyższenie poziomu TLPD we krwi
TLPD \longleftrightarrow SI-5HT	zahamowanie metabolizmu TLPD* podwyższenie poziomu TLPD we krwi
SI-5HT \longleftrightarrow neuroleptyki	zahamowanie metabolizmu* (neuroleptyków i/lub SI-5HT)
I-MAO \longleftrightarrow TLPD	powodowanie kardiotoxyczności i neurotoksyczności
I-MAO \longleftrightarrow SI-5HT	objawy ze strony o.u.n. (zespół serotoninowy)
Lit \longleftrightarrow SI-5HT	neurotoksyczność

* hamowanie procesu hydroksylacji, tzn. aktywności hydroksylazy sparteinowo-debryzochinowej uwarunkowanej genetycznie przez CYP2D6

TLPD = trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

SI-5HT = selektywne inhibitory wychwytu serotoniny

I-MAO = inhibitory monoaminooksydazy

z tego praktyczny wniosek o konieczności zmniejszenia dawki TLPD średnio o połowę w czasie skojarzonej z neuroleptykami farmakoterapii, a najlepiej pod kontrolą stężeń TLPD we krwi (43, 45).

Łączenie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z TLPD wymaga również ostrożności i monitorowania poziomów TLPD we krwi (31, 42, 44).

Baumann i wsp. (2) zestawili dane z lat 1988–1992 na temat ilości pacjentów z objawami niepożądanymi i podwyższonym poziomem TLPD we krwi w czasie leczenia skojarzonego fluoksetyną z TLPD. Spośród 13 pacjentów leczonych nortryptyliną i dezypraminą bądź nortryptyliną w dawkach 50–350 mg/dziennie, przed włączeniem fluoksetyny (20–60 mg/dziennie), u 9 pacjentów wystąpiły ciężkie objawy niepożądane: drgawki (n=1), zaburzenia świadomości (n=3), pogłębienie depresji (n=3), ośrodkowe i obwodowe objawy antycholinergiczne (n=2). U wszystkich 13 pacjentów poziom TLPD we krwi wzrósł 2-5-krotnie. U czterech pacjentów leczonych imipraminą bądź amitryptyliną (aminy II-rzędowe) stwierdzono również nasilone objawy uboczne: drgawki (n=1) i objawy antycholinergiczne (n=3).

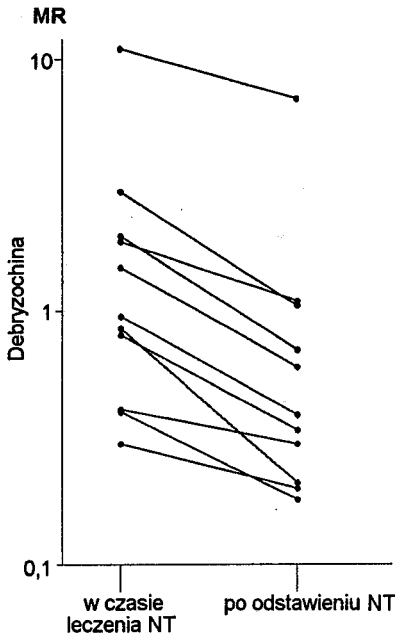
Łączenie fluwoksaminy z TLPD (zalecane przez niektórych (2) w leczeniu objawów negatywnych u schizofreników) wymaga również ostrożności. Spina i wsp. (41) opisali 4 pacjentów, u których wystąpiły drgawki i zaburzenia świadomości. Stwierdzono u nich dramatyczny wzrost stężeń TLPD po dodaniu do kuracji fluwoksaminy. Fluwoksamina hamuje metabolizm III-rzędowych amin poprzez hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C10 katalizującego N-demetylację. Proces ten zależy od oksydatywnego metabolizmu typu S-mefenytoiny (2, 5).

Tabela 5. Interakcje farmakokinetyczne w czasie skojarzonej terapii trójkcyjcznymi lekami przeciwdepresyjnymi z innymi lekami stosowanymi ze wskazań medycznych wg Grama, 1993 (10) i Szymury-Oleksiak i wsp., 1993 (43)

Leki	Mechanizm
Leki przeciwaritmiczne	zahamowanie procesu hydroksylacji TLPD i SI-5HT, wzrost stężenia TLPD we krwi, zahamowanie metabolizmu leków przeciwaritmicznych (i SI-5HT)
Leki beta-adrenolityczne	zahamowanie metabolizmu beta-blokerów (procesu hydroksylacji) i SI-5HT
Cymetydyna	obniżenie wątrobowego przepływu krwi i hamowanie enzymów mikrosomalnych
Metylofenidat	hamowanie procesu hydroksylacji
Hydrokortizon	hamowanie enzymatyczne
Rifampicyna Karbamazepina Fenobarbital Alprazolam Fenytoina	indukcja enzymów mikrosomalnych wątroby przyspieszenie metabolizmu leków przeciwdepresyjnych obniżenie poziomu TLPD we krwi

TLPD = trójkcyjczne leki przeciwdepresyjne

SI-5HT = selektywne inhibitory wychwytu serotoniny



Ryc. 2. Współczynnik metaboliczny MR w teście hydroksylacji debrizochiny w trakcie terapii nortryptyliną (NT) i po jej zakończeniu; wg Nordina i wsp. (25)

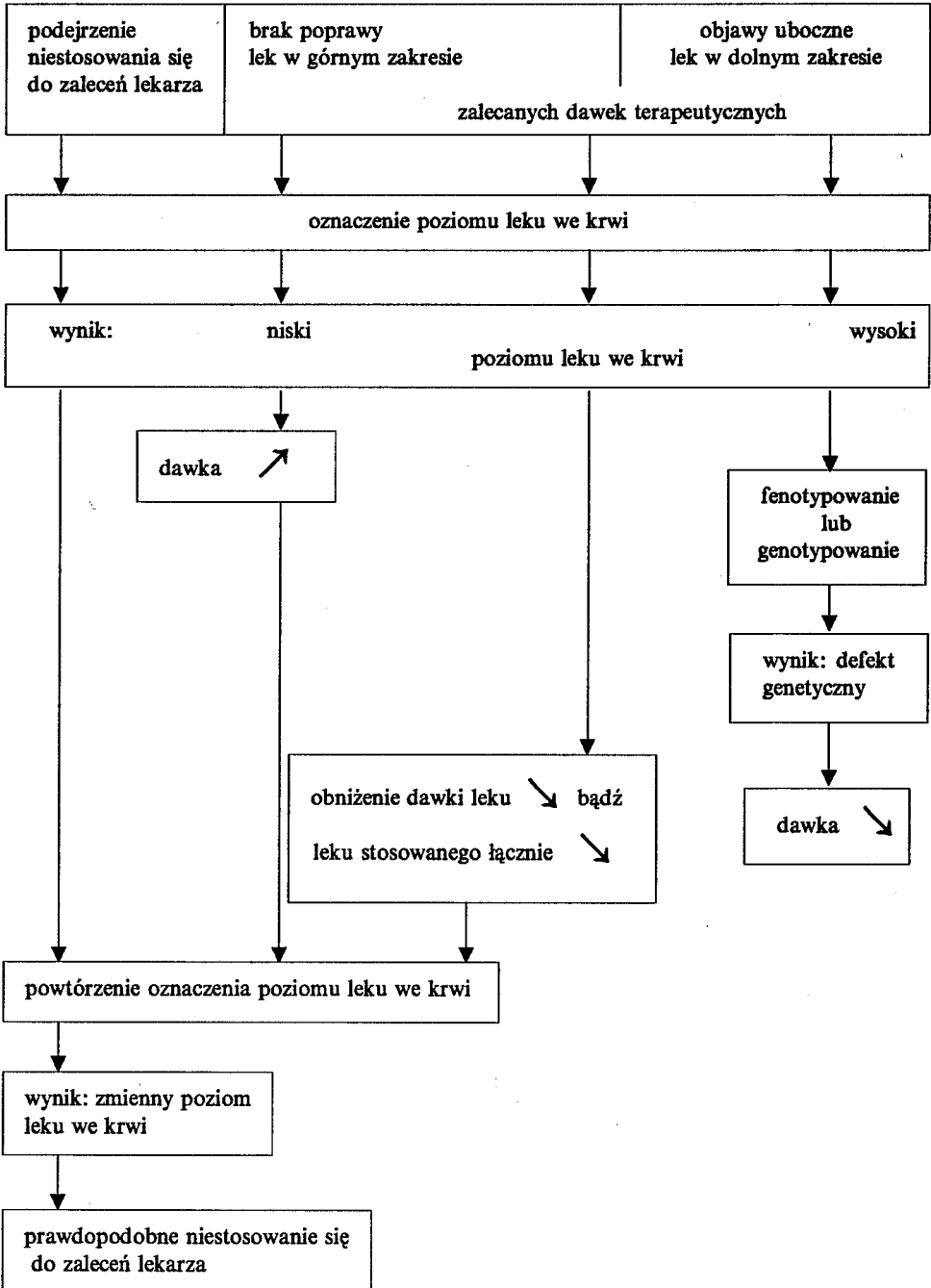
Ostatnio ukazała się interesująca praca Fleishakera i Hulsta (9), w której autorzy zwracają uwagę, że dołączenie fluwoksaminy do terapii alprazolamem (oba leki metabolizowane przez CYP2C10) powoduje wzrost poziomu alprazolamu we krwi o 100% oraz wydłużenie okresu półtrwania alprazolamu z 20 do 34 godzin.

Opisano również interakcję citalopramu z TLPD (38) oraz paroksetyny i sertraliny (31).

Kojarzenie leków przeciwdepresyjnych bądź neuroleptyków z innymi, szeroko stosowanymi w praktyce, lekami (antyarytmicznymi, beta-adrenolitycznymi, blokerami kanałów wapniowych) zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i zmian efektu terapeutycznego (10, 22, 31, 32, 43) (tab. 5).

Leki o dużym powinowactwie do tego samego izoenzymu hamują kompetycyjnie metabolizm związków o mniejszym powinowactwie (4, 5). Podczas przewlekłego

Ryc. 3 Zastosowanie metod terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi (TDM) oraz fenotypowania (lub genotypowania) izoenzymu CYP2D2 do optymalizacji farmakoterapii TLPD; wg Wenlunda, 1993 (46)



leczenia związkami o dużym powinowactwie do CYP2D6 osoby szybko metabolizujące zachowują się jak osoby z wolnym metabolizmem, a fenotypowanie chorych w tym okresie może dostarczać mylnych informacji (5, 7, 32).

Należy o tym pamiętać określając fenotyp hydroksylacji u osób leczonych jednym z kompetycyjnych inhibitorów tego samego izoenzymu P-450 (ryc. 2).

Trzeba wówczas odstawić lek na czas potrzebny do eliminacji leku z organizmu (5 okresów półtrwania $t_{0,5}$). Zwykle wystarczają 2 tygodnie (np. w przypadku TLPD). Niekiedy jednak okres ten powinien być jeszcze dłuższy (np. o 6 tygodni dla fluoksetyny). Tylko wtedy uzyskane wyniki będą prawdziwe. Ma to szczególne znaczenie przy wyznaczaniu fenotypu hydroksylacji u osób w wieku podeszłym leczonych często jednocześnie wieloma środkami farmakologicznymi (32).

Na rycinie 3 na przykładzie TLPD podsumowano wykorzystanie w praktyce klinicznej postępów wiedzy w dziedzinie farmakogenetyki oraz terapii monitorowanej stężeniem leku we krwi.

Piśmiennictwo

1. Alván G., Betchel P., Iselius L., Gundert-Remy U.: Hydroxylation polymorphism of debrisoquine and S-mephenytoine in European populations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1990, 39, 535–537.
2. Baumann P., Bertschy G.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of selective serotonin re-uptake inhibiting antidepressants (SSRIs) with other psychotropic drugs. *Nord. J. Psychiatry*, 1993, 47, Supp. 30, 13–19.
3. Bertilsson L., Lou Y-Q., Du Y-T., Liu Y., Kuang T-Y., Liao X-M., Wang K.Y., Reviriego J., Iselius L., Sjöquist F.: Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mephenytoine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51, 388–397.
4. Beszlej J.A., Kiejna A.: Znaczenie dla psychiatrii badania genetycznego polimorfizmu utleniania leków. *Psychiatr. Pol.*, 1995, 29, 45–56.
5. Brøsen K.: Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug – drug interaction. *Nord. J. Psychiatry*, 1993, 47, Supp. 30, 21–26.
6. Dahl M.L., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Lundquist E., Sjöquist F.: Molecular basis of drug oxidation polymorphism. *Nord. J. Psychiatry*, 1993, 47, Supp. 30, 27–31.
7. Derenne F., Joanne C., Vandel S., Bertschy G., Volmat R., Bechtel P.: Debrisoquine oxidative phenotyping and psychiatric drug treatment. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 36, 53–58.
8. Eichelbaum M., Spanbucker N., Steincke B., Dengler H.J.: Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1979, 16, 183–187.
9. Fleishaker J.C., Hulst L.K.: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 46, 35–39.
10. Gram L.F.: Risk factors in antidepressant therapy. *Nord. J. Psychiatry*, 1993, 47, Supp 30, 33–39.
11. Heim M., Meyer U.A.: Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet*, 1990, 336, 529–532.
12. Herman Z.S.: Podstawy farmakogenetyki. W: Chodera A., Herman Z.S. (red.): *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa, 1993, 106–109.

13. Jarema M.: Test hydroksylacji debryzochiny jako przykład nowych możliwości badawczych w psychofarmakologii. *Psychiatr. Pol.*, 1995, 29, 57–66.
14. Jerling M., Bertilsson L., Sjöquist F.: The use of therapeutic monitoring data to document kinetic drug interactions: an example with amitriptyline and nortriptyline. *Ther. Drug Monit.*, 1994, 16, 1–12.
15. Johansson I., Lunquist E., Bertilsson L., Dahl M.L., Sjöquist F., Ingelman-Sundberg M.: Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P-450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1993, 90, 11825–11829.
16. Koyama E., Kikuchi A., Echizen., Chiba K., Ishizaki T.: Simultaneous HPLC-ECD determination of imipramine desipramine, their 2-hydroxylated metabolites and imipramine N-oxide in human plasma and urine: preliminary application to oxidation pharmacogenetics. *Ther. Drug Monit.*, 1993, 3, 224–235.
17. Kunicki P.K., Sitkiewicz D., Pawlik A., Bielicka-Sulzyc W., Borowiecka E., Gawrońska-Szklarz B., Sterna R., Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M.: Debrisoquine hydroxylation in Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 47, 503–505.
18. Kunicki P.K., Filipek M., Podleśny J., Wawer Z., Sitkiewicz D.: Oznaczenie debryzochiny i 4-hydroksydebrizochiny w moczu dla określenia fenotypu hydroksylacji. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 1994, 5, 132–137.
19. Kùpfer A., Preising R.: Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug polymorphism in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1984, 26, 753–759.
20. Mahgoub A., Idle I.R., Dring L.G., Lancaster R., Smith R.L.: Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet*, 1977, 2, 584–586.
21. Mendoza R., Smith M.W., Poland R.E., Lin K.M., Strickland T.L.: Ethnic psychopharmacology: the Hispanic and Native American perspective. *Psychopharmacol. Bull.*, 1991, 27, 449–461.
22. von Moltke L., Greenblat D., Harmantz J., Shader R.: Cytochromes in psychopharmacology. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1994, 14, 1–4.
23. Mrozikiewicz P.M., Cascorbi I., Roots I., Mrozikiewicz A.: Genotypy polimorficznej aryloamino-N-acetylotransferazy (NAT2) w populacji polskiej. Streszczenia prac z konferencji naukowej: Niepożądane działania farmakoterapii – rola monitorowania stężeń leku. Poznań, 2 września, 1994, 25.
24. Nerbert D.W., Nelson D.R., Coon M.J.: The P-450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA, Cell Biol.*, 1991, 10, 1–14.
25. Nordin C., Siwers B., Benitez J., Bertilsson L.: Plasma concentration of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in depressed patients – relationship to the debrisoquine hydroxylation metabolic ratio. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1985, 19, 832–835.
26. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania leków. *Polski Tygodnik Lekarski*, 1992, XLLVII, 51.
27. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanych zmian metabolizmu leków. W: Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia monitorowana, Towarzystwo Terapii Monitorowanej*, Łódź, 1994, 56–66.
28. Orzechowska-Juzwenko K., Milejski P.: Polimorfizm acetylacji i hydrolizy leków uwarunkowany genetycznie. W: Adamska-Dyniewska H. (red.): *Terapia monitorowana, Towarzystwo Terapii Monitorowanej*, Łódź, 1994, 67–70.
29. Orzechowska-Juzwenko K., Mrozikiewicz A.: Farmakogenetyczne aspekty leczenia. *Materiały Konferencji Okrągłego Stołu. III Zjazd Towarzystwa Terapii Monitorowanej*, Łódź 13–14.11.1993. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 1994, 5, 36–41.
30. Orzechowska-Juzwenko K., Pawlik J., Niewiński P., Milejski P., Dembowski J., Turek J., Goździk A., Świebodziński L., Hora Z.: Genetically determined sparteine oxidation polymorphism in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 46, 481–483.
31. Prescorn S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54, suppl., 9, 14–34.

32. Pollock B.G., Perel J.M., Alteri L.P., Krishner M., Frasciczka A.L., Houk P.R., Reynolds C.F.: Debrisoquine hydroxylation in geriatric psychopharmacology. *Psychopharmacol. Bull.*, 1992, 28, 163–168.
33. O'Reilly R.L., Bogue L., Singh S.M.: Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigene family with affective disorder. *Biol. Psychiatry*, 1994, 36, 467–471.
34. Relling M.V., Evans W.E.: Genetic polymorphism of drug metabolism. W: Evans W.E., Schentag J.J., Jusko W.J. (red.): *Applied Pharmacokinetics*. Applied Therapeutic, Inc., Vancouver, 1992, 7.1–7.32.
35. Tacke U., Leinonen E., Lillisunde P., Seppala T., Arvela P., Pelkonen O., Vlitalo P.: Debrisoquine hydroxylation phenotypes of patients with high versus low to normal serum antidepressant concentration. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1992, 12, 262–267.
36. Siegmund W., Hanke W., Zschiesche M., Franke G., Biebler K.E., Wilke A.: N-acetylation and debrisoquine type oxidation polymorphism in Caucasians – with reference to age and sex. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, 1990, 28, 504–509.
37. Sindrup S.H., Brøsen K., Gram L.F., Hallas J., Skielbo E., Allen A., Allen G.D., Cooper S.M., Mellows G., Tasker T.C.G., Zussman B.D.: The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 51, 278–287.
38. Sindrup S.H., Brøsen K., Hansen M.G.J., Aaes-Jørgensen T., Overo K.B., Gram L.F.: Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphism. *Ther. Drug Monit.*, 1993, 15, 11–17.
39. Sjöquist F.: Pharmacogenetic factors in the metabolism of tricyclic antidepressants and some neuroleptics. W: Kalow W. (red.): *Pharmacogenetics of drug metabolism*. New York, Pergamon Press, 1992, 289–295.
40. Sohn D.R., Kusuka M., Ishizaki T., Shin S.G., Jang I.J., Shin J.G., Chiba K.: Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1992, 52, 160–169.
41. Spina E., Campo G.M., Avenoso A., Pollicino M.A., Caputti A.P.: Interaction between fluvoxamine and imipramine/desimipramine in four patients. *Ther. Drug Monit.*, 1992, 14, 194–196.
42. Święcicki Ł.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Leki Psychotropowe*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 1993, 1, 41–48.
43. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A., Wyska E., Zięba A.: Farmakokinetyka kliniczna trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych. Część I: Właściwości farmakokinetyczne. *Psychiatr. Pol.*, 1993, 27, 683–692.
44. Vandel S., Bertschy G., Bonin B., Nezelof S., Francois T.H., Vandel B., Sechter D., Bizouard P.: Tricyclic antidepressant plasma level after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology*, 1992, 25, 202–207.
45. De Vane C.L., Jarecke C.R.: Cyclic antidepressant. W: Evans W.E.: Schentag J.J., Jusko W.J. (red.): *Applied Pharmacokinetics*. Applied Therapeutic, Inc., Vancouver, 1992, 33. 1–33.47.
46. Wenlund P.J.: Analysis of samples from patients to determine deficiencies in cytochrom P-450 isoforms involved in the metabolism of psychotropic drugs. *Materiały sympozjum „Psychotropic drugs”*, 3 Kongres IC TDM-CT, Filadelfia, 1993, 1–17.