

Koszewska I.<sup>1</sup>, Bidziński A.<sup>2</sup>, Turzyńska D.<sup>2</sup>, Kalinowski A.<sup>1</sup>, Świącicki Ł.<sup>1</sup>,  
 Dąbrowski M.<sup>1</sup>, Torbiński J.<sup>1</sup>, Burna-Drażkovic E.<sup>1</sup>, Fornal S.<sup>1</sup>,  
 Grądzka D.<sup>1</sup>, Namysłowska M.<sup>1</sup>, Pużyński S.<sup>1</sup>, Płaźnik A.<sup>2</sup>

## Przydatność testu z debrizochiną w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa kuracji lekiem przeciwdepresyjnym

*The usefulness of the debrisoquine test in evaluating the efficacy and safety of treatment with antidepressants*

<sup>1</sup> II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

<sup>2</sup> Zakład Neurochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

### Streszczenie

Współczynnik metaboliczny debrizochiny (MR) wyznaczono dla 102 osób hospitalizowanych z powodu depresji. Nie stwierdzono zależności tego współczynnika z płcią, wiekiem ani rodzajem rozpoznania (choroba afektywna jednobiegunowa, dwubiegunowa, pierwszy epizod depresji), jak również obciążeniem genetycznym chorobą afektywną. Do dalszych badań zakwalifikowano 77 chorych, poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi metabolizowanymi głównie lub w znacznej części przez cytochrom CYP2D6. Nie stwierdzono, by objawy niepożądane występowały znacząco częściej u osób o skrajnie wolnym typie metabolizmu (PM;  $MR > 12,6$ ), ani też w tzw. „grupie podwyższonego ryzyka” (IM;  $4 < MR < 12,6$ ). Stwierdzono natomiast statystycznie nieznamienne, ale wyraźnie zauważalną tendencję zbieżności zalecanych dawek z metabolicznym profilem pacjenta tj. osobom z niskim współczynnikiem MR zalecano dawki wyższe a osobom wolno metabolizującym niższe. Skuteczność leczenia przeciwdepresyjnego była podobna we wszystkich przedziałach wartości MR, ale z oceny klinicznej wynika, że stosunkowo najtrudniejszą w leczeniu była wąska grupa (6 osób) o skrajnie wolnym typie metabolizmu. Przydatność testu debrizochinowego w codziennej praktyce klinicznej wiąże się więc głównie z możliwością wyodrębnienia tych chorych i zmodyfikowania leczenia.

### Summary

The metabolic ratio coefficient of debrisoquine (MR) was determined in 102 persons hospitalised with depression. No relations were found between the value of this coefficient and such patients' characteristics as age, gender, diagnosis type (unipolar, bipolar, first episode depression), and the family history of affective disorders. Further analyses were done on a group of 77 patients, who were subsequently treated with antidepressive drugs that are known to be metabolised chiefly, or to a large extent, by CYP2D6. The undesirable side effects of treatment were not found to be significantly more frequent in the group of poor metabolisers ( $MR > 12.6$ ), nor in the group of "increased risk" (intermediate metabolisers;  $4 < MR < 12.6$ ). A statistically insignificant but clearly visible tendency was found, however, for the prescribed dosages to follow the metabolic profile of patients, i.e. patients with low MR values were given higher doses of drugs while the persons with higher MR values were given lower doses. The efficacy of antidepressive treatment was similar in all of the MR value brackets but the clinical evaluation revealed that the narrow group (6 persons) of poor metabolisers posed relatively more therapeutic problems than others did. The usefulness of the debrisoquine test in everyday clinical practice rests therefore in the possibility of defining this group, and modifying its treatment.

---

**Słowa kluczowe:** CYP2D6; leki przeciwdepresyjne; tolerancja; skuteczność  
**Key words:** CYP2D6; antidepressants; tolerance; efficacy

---

## Wstęp

Skuteczność i tolerancja leków przeciwdepresyjnych uwarunkowana jest wieloma czynnikami. Stale poszukuje się cech prognozujących powodzenie kuracji. Jednym z niedawno jeszcze badanych czynników, z którym wiązano wiele nadziei, było właściwe stężenie leku przeciwdepresyjnego we krwi. Okazało się jednak, że przy stosowaniu tych samych dawek leków poziomy leków we krwi u przyjmujących były zróżnicowane. Przyjmuje się dziś, że istotną rolę prognostyczną mogą pełnić czynniki genetyczne. Odmienny metabolizm leków wiąże się bowiem z genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem szybkości oksydacji leków przeciwdepresyjnych. Sądzi się, że w około 80% różnice te uwarunkowane są genetycznie: osobniczo a także etnicznie (14). Przyczyny tych różnic mogą być także spowodowane wpływem leków (5, 11, 19), czynnikami środowiskowymi, stanem fizjologicznym czy chorobami somatycznymi (7). Nie obserwowano natomiast różnej aktywności układu enzymatycznego odpowiedzialnego za oksydację, związanego z wiekiem, płcią czy dietą (13).

Metabolizm większości leków przeciwdepresyjnych (trójpierścieniowych, maprotyliny, leków z grupy inhibitorów wychwytu serotoniny, wenlafaksyny, mianseryny i mirtazapiny) zależy głównie od funkcji enzymów wątrobowych z grupy CYP2D6 (19). Niektóre leki, zwłaszcza fluoksetyna i paroksetyna oraz ich metabolity mają także właściwości silnie hamujące układ enzymów 2D6 (5, 11, 12, 19). Dotąd nie są poznane czynniki indukujące tę grupę enzymów (18).

W celu określenia genotypu i fenotypu opracowano odpowiednie testy diagnostyczne. Genotypowanie odbywa się przy pomocy technik biologii molekularnej (ang. PCR – *polimerase chain reaction*) i których czułość przekracza 99%. Badanie to wystarczy zrobić jeden raz w życiu, a koszt badania – jak podaje Kirchheiner i wsp. (9) jest mniejszy niż jeden dzień pobytu pacjenta w szpitalu psychiatrycznym. Natomiast fenotypowanie określane jest przy pomocy testów biochemicznych. Wysoce specyficznym testem dla układu 2D6 jest test z debrizochiną. Test ten polega na pomiarze ilości debrizochiny (jako leku modelowego metabolizowanego przy udziale 2D6) i jej metabolitu (4-hydroksydebrizochiny) w ośmiodzinnej zbiórce moczu po zażyciu leku (10 mg jednorazowo) i określeniu wskaźnika MR (stosunek leku do metabolitu). Rozkład czynnika MR w obrębie rasy białej jest bimodalny (1, 2). Osoby, które uzyskują wynik MR pomiędzy 0,01–12,6 klasyfikowane są jako szybko, czyli normalnie metabolizujący leki (ang. EM – *extensive metabolizing*). Fenotyp cechy szybkiej (EM) dotyczy 90–95% rasy kaukaskiej. Wynik MR wyższy od 12,6 świadczy o braku enzymu lub jego powolnej szybkości działania i dotyczy 6–10% rasy kaukaskiej (ang. PM – *poor metabolizing*). Wyodrębnia się jeszcze fenotyp (u 1–2% rasy białej) ultra szybkiej przemiany leków (ang. UM – *ultra rapid metabolizing*). Osoby te posiadają zdu-

plikowaną formę genu kodującego enzym 2D6. Ostatnio podnosi się coraz częściej niejednorodność genotypową grupy osób EM (szybko metabolizujących leki) i z tego powodu wyodrębnia się w jej zakresie fenotyp o pośrednim tempie oksydacji (ang. IM – *intermediate metabolizing*), co stanowi 15–35% populacji rasy białej (13). Osobnicy IM posiadają przynajmniej jeden allel zmutowany (heterozygoty) upodabniający ich do grupy PM (dwa allele zmutowane). Pozostali w obrębie EM to osobnicy, których genotyp ma charakter homozygoty z dwoma allelami typu dzikiego. Na celowość wydzielenia podgrupy w zakresie EM wskazywał także Kunicki i wsp. (10), uznając, że osoby u których wskaźnik MR był większy od 4 stanowią grupę podwyższonego ryzyka wystąpienia objawów niepożądanych, co stanowi 10% naszej populacji. Nadal trudno ustalić jednoznacznie wartość graniczną MR, gdyż wyniki MR u EM i IM zachodzą na siebie nawzajem. Dane te świadczą, że grupy EM o tak dużej rozpiętości MR (0,01–12,6) i dwóch typach genetycznych nie można traktować jednakowo do celów klinicznych.

Z klinicznego punktu widzenia ważne jest wyodrębnienie osób z fenotypem skrajnym UM oraz powolnym (IM i PM), zwłaszcza ze względu na bezpieczeństwo kuracji (13). Uważa się, że określenie metabolicznego fenotypu przed rozpoczęciem leczenia pozwoliłoby na optymalizację kuracji (4, 18) i indywidualizację dobowej dawki leku (9). Osobnicy PM powinni mieć zalecane małe dawki leków, gdyż przy dawkach standardowych poziom leku we krwi wzrasta do toksycznego, co może powodować wystąpienie objawów niepożądanych lub powikłań (1, 19). Natomiast osoby UM powinny otrzymywać dawki większe od standardowych, gdyż przy szybkim metabolizmie mogą nie uzyskiwać terapeutycznych stężeń leku we krwi, co powodować może w efekcie nieskuteczność kuracji (1). Nie mniej jednak ze stosowaniem dawek większych wiąże się także ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, zwłaszcza wtedy, gdy przemiana metabolitu leków odbywa się przy udziale enzymów innych niż 2D6 np. 3A3/4, co spowoduje wzrost ich stężenia. Polimorfizm genetyczny 2D6 nie pokrywa się z innymi grupami enzymów wątrobowych (14).

Większość autorów jest zgodna, że terapia monitorowana zwiększa bezpieczeństwo i skuteczność leczenia (1, 2, 4, 15, 16, 20), skraca długość leczenia, a także obniża koszty (3). Chou i wsp. (3) wykazali, że długość hospitalizacji osób z depresją leczonych lekami zależnymi od 2D6 jest najdłuższa u UM i PM, a koszt leczenia większy o 4–6 tys. \$. Steiner i wsp. zwracają uwagę, że monitorowanie przyczynia się też do lepszej współpracy z pacjentem i zmniejsza ryzyko przerwania kuracji (19). Kirchheiner i wsp. zalecają, aby u osób PM stosować dawki leków trójpierścieniowych zmniejszone o połowę w stosunku do standardowych podawanych osobom z fenotypem normalnym EM, w przypadku zaś leków z grupy inhibitorów wychwyty serotoniny różnica ta może być mniejsza (9). Znajomość fenotypu danego chorego, a z drugiej strony znajomość cech farmakologicznych leku, który ma być zastosowany, może mieć wobec tego duże znaczenie dla powodzenia terapeutycznego.

Celem niniejszej pracy było ustalenie, czy zachodzi związek między typem metabolizowania leków przeciwdepresyjnych ocenionych testem z deprizochiną

a skutecznością oraz tolerancją leków, tym samym określenie przydatności tego testu w praktyce klinicznej, w identyfikacji chorych o większym ryzyku powikłań polekowych oraz czy jest możliwe ustalenie właściwej dawki leków w celu poprawy bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii.

## Material i metoda

Badanie przeprowadzono u 102 chorych (56 kobiet i 21 mężczyzn) hospitalizowanych z powodu depresji (wg ICD-10) w Oddziale Chorób Afektywnych II Kliniki Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w latach 2001–2003. Chorzy ci nie przyjmowali leków przeciwdepresyjnych ani neuroleptycznych co najmniej 3 dni przed badaniem. Wszyscy chorzy wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu, w tym na wykonanie testu z deprizochiną. Chorzy byli leczeni według przyjętych zasad terapii zespołu depresyjnego, dobór leku oraz dawki lekarz prowadzący uzależniał od stanu klinicznego, w tym także ewentualnych przeciwwskazań.

Przed rozpoczęciem kuracji oraz w jej toku, co 7 dni, oceniano nasilenie depresji za pomocą skali Depresji Hamiltona, Skali Ogólnej Oceny Klinicznej (CGI) i Ogólnej Oceny Klinicznej Poprawy (CGI Improvement). W kolejnych dniach oceny lekarz dokumentował tolerancję leku odnotowując występujące objawy niepożądane wg załączonej do arkusza oceny listy: senność, sedacja, bezsenność, niepokój, lęk, drżenie, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia akomodacji, suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, bóle głowy, spadek ciśnienia tętniczego krwi, inne. Tolerancję leku oceniano za dobrą, gdy pacjent nie zgłaszał żadnych objawów niepożądanych, ani lekarz takich nie obserwował. Sytuację, gdy stwierdzono jakiegokolwiek objawy niepożądane charakterystyczne dla danego leku przeciwdepresyjnego (nawet w stopniu niewielkim), określano jako ogólnie „występowanie objawów niepożądanych”. Za lekooporność przyjęto nieskuteczność dwóch kolejnych kuracji lekiem przeciwdepresyjnym.

W toku ocenianej kuracji przeciwdepresyjnej u 5 osób stosowano perazyne w dawce do 125 mg/d oraz chlorprotiksen do 45 mg/d, leki uspokajające z grupy benzodiazepin, hydroksyzynę, 3 osoby przyjmowały hormony: diabetol, cykloprogynoma, metizol, 1 osoba – atenolol.

Obserwację kończono po 6 tygodniach lub wcześniej, gdy zachodziła taka potrzeba (zmiana kuracji lub wypis ze szpitala). Za wskaźnik skutecznej poprawy przyjęto redukcję liczby punktów skali HAMD w stosunku do stanu wyjściowego o co najmniej 50%.

U 96 chorych podjęto leczenie farmakologiczne przy pomocy leków przeciwdepresyjnych. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano 77 osób, u których stosowano leki są metabolizowane przy udziale enzymów CYP2D6. Ze względu na stosowanie leków przeciwdepresyjnych z różnych grup chemicznych i związaną z tym trudność porównania dawek leków, przeprowadzono kategoryzację dawek na: małe, średnie i duże według poniższego schematu (tabela 1).

Tabela 1. Zakresy stosowanych dawek leków przeciwdepresyjnych

Lek	Dawka (max mg/dobę)		
	Mała	Średnia	Duża
<i>Leki trójpierścieniowe:</i>			
Amitriptylina	< 100	100–200	≥ 200
Dezipramina	< 100	100–200	≥ 200
Dibenzepina	< 240	240–480	≥ 480
Doksepina	< 100	100–200	≥ 200
Imipramina	< 100	100–200	≥ 200
Opipramol	50	50–150	≥ 150
Klomipramina	< 100	100–200	≥ 200
<i>Inne leki przeciwdepresyjne:</i>			
Citalopram	< 20	20–40	≥ 40
Fluoksetyna	< 20	20–40	≥ 40
Fluwoksamina	< 100	100–200	≥ 200
Maprotylina	< 100	100–200	≥ 200
Mianseryna	< 30	30–60	≥ 60
Mirtazapina	< 30	30–45	≥ 45
Paroksetyna	< 20	20–40	≥ 40
Wenlafaksyna	< 100	100–225	≥ 225

Współczynnik metaboliczny debrizochiny (MR) został wyznaczony przy zastosowaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej w Zakładzie Biochemii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie. MR dla debrizochiny wyznaczano ze stosunku stężenia związku macierzystego do jego metabolitu (4-OH debryzochiny) w ośmiogodzinnej zbiorce moczu po podaniu doustnym 10 mg debrizochiny.

Do statystycznej analizy wyników użyto programu komputerowego Statistica stosując test ANOVA, test t lub chi *kwadrat*.

## Wyniki

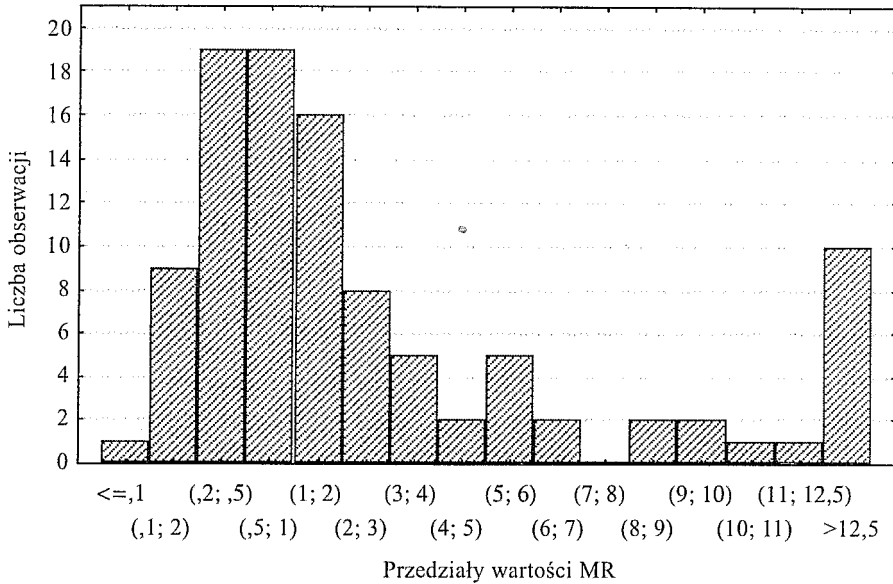
W badanej grupie 102 chorych z depresją stwierdzono, że częstość występowania osób „wolno metabolizujących” leki wynosi 7,8% (8 osób). Jedna osoba uzyskała wynik przyjęty jako „ultra szybko metabolizujący” (0,98%). U pozostałych 93 osób (91,2%) wynik MR mieścił się w przedziale 0,1–12,6, co odpowiada typowi „szybko”, czyli normalnie metabolizującemu.

Rozkład wartości współczynnika MR w badanej grupie przedstawia rycina 1.

Do dalszych badań zakwalifikowano 77 osób, u których zastosowano leki metabolizowane przy udziale enzymów CYP2D6. Charakterystykę badanych oraz cechy depresji zawiera tabela 2. Dane o zastosowanych lekach przeciwdepresyjnych przedstawia tabela 3.

Do analizy nie włączono chorych leczonych milnacipranem (5 osób), moklobemidem (5 osób), reboksetyną (6 osób), tianeptyną (1 osoba) oraz sertralina (2 osoby).

Histogram wartości MR w całej zbadaanej grupie



Rycina 1. Rozkład wartości współczynnika MR dla debrizochiny

Kuracja przeciwdepresyjna u 77 osób leczonych przy pomocy leków, których metabolizm przebiegał przy udziale enzymu CYP2D6 obserwowana była przez średnio 28,2 dni. Najczęściej (u 68,8% leczonych) obserwację zakończono z powodu poprawy stanu psychicznego umożliwiającej wypis pacjenta z oddziału. U 44 osób (57,2%) uzyskano pozytywną reakcję na lek, tj. poprawę w zakresie

Tabela 2. Podstawowe dane kliniczne badanych chorych

Cecha kliniczna	Liczba badanych n = 77
Płeć	56 kobiet i 21 mężczyzn
Wiek badanych (średnia $\pm$ SD)	52,8 $\pm$ 12,2 lat
Długość choroby (średnia $\pm$ SD)	11,6 $\pm$ 11,2 lat
Rozpoznanie	Pierwszy epizod depresyjny – 23 osoby Zaburzenia afektywne dwubiegunowe – 36 osoby Nawracające zaburzenia depresyjne – 18 osób
Długość epizodu depresyjnego (średnia $\pm$ SD)	11,0 $\pm$ 14,4 m-cy
Obciążenie genetyczne	21 osób
Lekooporność w przeszłości	28 osób
Lekooporność w badanej fazie	35 osób
Głębokość epizodu depresyjnego (średnia $\pm$ SD)	24,5 $\pm$ 6,6 pkt w HAMD

Tabela 3. Zastosowane leki przeciwdepresyjne

Lek	Liczba osób	Lek	Liczba osób
<i>Leki trójpierścieniowe:</i>		<i>Inne leki przeciwdepresyjne:</i>	
Amitriptylina	3	Citalopram	8
Dezypamina	7	Fluoksetyna	4
Dibenzepina	1	Fluwoksamina	8
Doksepina	1	Maprotylina	1
Imipramina	4	Mianseryna	2
Opipramol	1	Mirtazapina	3
Klomipramina	17	Paroksetyna	4
		Wenlafaksyna	13

redukcji punktów w Skali Depresji Hamiltona większą niż 50%. U 18osób (23,4%) kuracja została przerwana z powodu nieskuteczności.

Blizsze dane na temat prowadzonej kuracji: długości oceny, tolerancji i skuteczności zawiera tabela 4.

Tabela 4. Długość prowadzonej kuracji, stosowane dawki oraz przyczyny zakończenia obserwacji

Obserwowana kuracja	Liczba osób n = 77	Odsetek
Długość oceny (średnia ± SD):	28,2 ± 14,4 dni	
do 14 dni	17	22,1%
15–42 dni	52	67,6%
powyżej 42 dni	8	10,3%
Przyczyny zakończenia kuracji:		
wypis	53	68,8%
zmiana leczenia z powodu braku skuteczności	18	23,4%
zmiana leczenia z powodu złej tolerancji	6	7,8%
Stosowane dawki		
duże	32	41,5%
średnie	35	45,5%
małe	10	13,0%
Tolerancja		
Dobra	43	55,8%
Zła	34	44,2%
Średnia pkt HAMD w dniu końcowym wskaźnik poprawy (wg HAMD)	14,7 ± 8,5	
< 50%	33	42,8%
≥ 50%	44	57,2%
Wskaźnik MR		
< 0,01 (UM)	1	1,3%
0,01–12,6 (EM)	70	90,9%
4–12,6 (IM)	13	16,9%
> 12,6 (PM)	6	7,8%

U znacznej większości osób (90%) analizowana kuracja była kolejną w obecnym epizodzie depresyjnym. Wśród 16 osób leczonych wcześniej fluoksetyną lub paroksetyną, 9 chorych (tj. 56,2%) miało wskaźnik MR większy od 4, co stanowi 47,4% osób w całej tej grupie (IM + PM).

Wprawdzie różnice wartości wskaźnika MR u osób, u których stosowano różne dawki leków nie osiągają istotności statystycznej, ale daje się zauważyć, że te osoby, u których stosowano dawki duże wskaźnik MR był niższy (mediana 0,7) niż u tych, u których stosowano dawki średnie (mediana 1,3). Najwyższym wskaźnikiem MR odznaczały się te osoby, którym lekarz zalecał małe dawki leków przeciwdepresyjnych (mediana 2,8).

Zestawienia wybranych danych dotyczących 6 osób wolno metabolizujących leki (PM) oraz 1 osoby ultra szybko metabolizującej (UM) zawiera tabela 5.

Tabela 5. Wybrane dane kliniczne osób wolno metabolizujących leki (PM) oraz ultra szybko (UM)

Płeć	Fenotyp	Wiek	Diagnoza	Dawka	Lekooporność w przeszłości/ w badanym epizodzie	Wskaźnik poprawy (MADRS)	Zakończenie kuracji	Tolerancja
K	PM	45	E	Ś	N/n	24%	Wypis	Zła
K	PM	47	E	Ś	N/n	41%	Wypis	Zła
K	PM	52	E	Ś	N/n	83%	Wypis	Zła
M	PM	29	D	D	N/T	14%	Zmiana kuracji z powodu nieskuteczności	Dobra
M	PM	37	D	D	N/n	8%	Zmiana kuracji z powodu nieskuteczności	Dobra
M	PM	47	N	Ś	N/n	66%	Wypis	Dobra
K	UM	68	D	D	T/n	78,9%	Wypis	Zła

Płeć: K – kobieta, M – mężczyzna

Dg: diagnoza: c – epizod depresyjny, d – zab. dwubiegunowe, n – zab. depresyjne nawracające

Dawka leku: d – duża, ś – średnia, m – mała

Lekooporność: t – tak, n – nie

Spśród 6 osób, u których stwierdzono fenotyp wolno metabolizujący leki jedynie u jednej uzyskano pozytywny wynik kuracji (poprawa 66% wg HAMD) przy dobrej tolerancji leku. U osób, u których stosowano duże dawki leku miały kuracje przerwano z powodu nieskuteczności, przy dobrej tolerancji. Objawy niepożądane wystąpiły u trzech pozostałych, wszyscy przyjmowali średnie dawki leku. U jednej osoby wcześniej już w badanej depresji wystąpiła lekooporność.

U większości osób (55,8% leczonych) tolerancja kuracji była dobra, u pozostałych obserwowano objawy niepożądane związane ze stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym. U 7,8% osób kuracja została przerwana z powodu nietolerancji leku. Przyjmując arbitralnie wartość  $MR > 4$  jako kryterium metabolizowania leków w stopniu na tyle wolnym, aby istotnie wpływał na tolerancję kuracji (grupa



Tabela 6. Cechy kliniczne osób szybko metabolizujących leki oraz grupa podwyższonego ryzyka

	UM N = 1	EM N = 57	IM N = 13	PM N = 6
Wskaźnik metaboliczny debrizochiny (średnia ± SD)	< 0,1 0,08	0,1–4 1,0 ± 0,9	4–12,6 7,7 ± 2,1	≥ 12,6 51,8 ± 22,3
Płeć				
Kobiety	1	43	10	3
Mężczyźni	–	14	3	3
Wiek (lata)				
< 45 lat		10	1	2
≥ 45 lat	1	47	12	4
Długość choroby (lata)				
Do 3 lat		16	3	2
3–10 lat		18	1	2
≥ 10 lat	1	23	9	2
Rozpoznanie				
Pierwszy epizod depresyjny	–	19	1	3
Zaburzenia dwubiegunowe	1	24	9	2
Nawracające zaburzenia depresyjne	–	14	3	1
Długość depresji (m-ce) (średnia ± SD)	5,0	12,8 ± 15,8	4,5 ± 4,6	9,5 ± 13,2
Lekooporność w przeszłości				
Tak	1	21	6	–
Nie	–	17	6	3
Nie dotyczy		19	1	3
Obciążenie genetyczne				
Tak	–	14	5	2
Nie	1	43	8	4

podwyższonego ryzyka) przeprowadzono analizę kilku cech klinicznych w wyodrębnionych na podstawie wyniku MR grupach chorych (tabela 6) a także dotyczących ocenianej kuracji (tabela 7).

W zakresie porównywanych wyników terapii nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zależności od współczynnika MR.

Dobrą tolerancję leku stwierdzono u 43 osób, natomiast u pozostałych występowały objawy niepożądane. Najczęściej obserwowano niepokój lub lęk (11 osób), bóle i zawroty głowy (8 osób), senność, sedacja (10 osób), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (10 osób), objawy pozapiramidowe (8 osób), suchość w jamie ustnej (6 osób), zmiany ciśnienia tętniczego krwi (6 osób) oraz inne (9 osób). Jedyne w dwóch przypadkach zmniejszono dawkę leku z powodu działań niepożądanych i tylko u 6 osób (7,8%) objawy niepożądane były przyczyną przerwania kuracji.

Okazało się, że w przypadku występowania objawów niepożądanych lekarz częściej (73,6%) zalecał małe lub średnie dawki leków przeciwdepresyjnych aniżeli u osób dobrze tolerujących leki (tabela 8). W przypadku dobrej tolerancji – aż 53,5% leczonych otrzymywało dawki duże leków ( $p = 0,031$ ).

Tabela 7. Cechy ocenianej depresji oraz kuracji lekiem przeciwdepresyjnym

	UM N = 1	EM N = 57	IM N = 13	IM N = 6
Nasilenie depresji (skala HAMD w dniu 0) (średnia ± SD)	19	24,9 ± 7,0	22,1 ± 3,5	26,2 ± 7,5
Długość kuracji (dni) (średnia ± SD)	52	27,9 ± 14,8	30,0 ± 14,2	23,7 ± 9,0
Stosowana dawka lpd:				
Duża	1	24	5	2
Średnia	–	26	5	4
Mała /	–	7	3	–
Lekooporność w obecnej depresji				
Tak	–	27	7	1
Nie	1	30	6	5
Zakończenie kuracji				
Wypis do domu	1	39	9	4
Zmiana leczenia z powodu braku skuteczności	–	13	2	2
Zmiana leczenia z powodu złej tolerancji	–	5	2	–
Wsk. poprawy (wg HAMD) (średnia ± SD)	4,0	15,4 ± 8,8	13,0 ± 7,2	13,3 ± 7,6
< 50%	–	25	5	3
≥ 50%	1	32	8	3
Tolerancja				
Dobra	–	32	8	3
Zła	1	25	5	3

Tabela 8. Skuteczność i tolerancja kuracji a stosowane dawki leków przeciwdepresyjnych

Lek	Liczba osób (odsetek)		
	Dawka (max mg/dobę)		
	Duża N = 32	Średnia N = 35	Mała N = 10
Przyczyny zakończenia kuracji:			
wypis	18 (34%)	29 (54,7%)	6 (11,3%)
zmiana leczenia z powodu nieskuteczności	13 (72,2%)	4 (22,2%)	1 (5,6%)
zmiana leczenia z powodu złej tolerancji	1 (16,7%)	2 (33,3%)	3 (50%) *1
Tolerancja			
Dobra	23 (53,5%)	14 (32,5%)	6 (14%)
Zła	9 (26,4%)	21 (61,8%)	4 (11,8%) *2

\*1 p&lt;0,001

\*2 p=0,031

Tabela 9. Wskaźnik MR (mediana) a stosowane dawki leków przeciwdepresyjnych

Lek	Wskaźnik MR		
	Dawka (max mg/dobę)		
	Duża N = 32	Średnia N = 35	Mała N = 10
Przyczyny zakończenia kuracji:			
wypis	0,283	0,599	5,2
zmiana leczenia z powodu nieskuteczności	1,02	0,265	2,7
zmiana leczenia z powodu złej tolerancji	0,483	0,340	1,7
Tolerancja			
Dobra	0,76	1,05	4,6
Zła	0,63	1,66	2,9

Stwierdzono także, że różnice w stosowanej dawki nie wiązały się z głębokością depresji ani występowaniem lekooporności w ocenianej fazie choroby przed podjęciem leczenia.

Nie stwierdzono natomiast związku między wynikiem wielkością wskaźnika MR a efektem stosowania różnych dawek leków w zakresie skuteczności i tolerancji (tabela 9).

## Omówienie wyników

Jednoznaczna interpretacja wyników jest trudna, ponieważ u badanych dla określenia fenotypu stosowano jedynie test z debrizochiną. Wiadomo, że rozkład wyników jest bimodalny, a pomiędzy 0,01–2 mieści się ponad 50% wyników, choć grupa szybko, normalnie metabolizujących mieści się w dużym przedziale 0,01–12,6. Przyjęty arbitralnie wynik MR = 4 na podstawie badania Kunickiego i wsp. (10) też nie jest równoznaczny z wyodrębnieniem genotypu heterozygotycznego i homozygotycznego w obrębie tej grupy, bowiem wartości współczynnika MR dla tych osób mogą zachodzić na siebie (13). Drugim ograniczeniem jest przeprowadzenie pomiaru MR jedynie na początku kuracji i w związku z tym niemożność wykluczenia wpływu leków hamujących CYP2D6 (paroksetyna i fluoksetyna oraz ich metabolity) (5, 18). Brak jest danych jak długo takie zahamowanie enzymów utrzymuje się trwa, wiadomo, że w przypadku fluoksetyny może to być kilka tygodni. Zagadnienie to wymaga osobnych badań. W naszych badaniach test z debrizochina był wykonywany po 3-dniowym okresie wolnym od leków.

Z przeprowadzonych badań wynika, że wśród 102 chorych hospitalizowanych z powodu depresji, przeważa fenotyp EM, czyli szybko metabolizujących leki (90,9%), u jednej fenotyp ultra szybkiego metabolizowania, u 8 osób (7,8%) – powolnego. Rozkład częstości jest podobny do opisywanego w populacji rasy kaukaskiej (1, 2). Nie stwierdzono częstszego występowania cechy UM czy PM w grupie badanych chorych z depresją, na co zwracał uwagę Steiner i Potter (20).

Ponad 80% leczonych z powodu depresji w warunkach szpitalnych otrzymywało leki przeciwdepresyjne, które ulegają biotransformacji przy udziale grupy enzymów CYP2D6 (leki trójpierścieniowe – 34 osób, SI-5HT – 24 osób, inne – 19 osób).

U 7,8% z tych chorych (6 z 77) stwierdzono fenotyp cechy wolnego metabolizowania leków, u jednej – fenotyp UM. U 3 z osób wolno metabolizujących wystąpiły objawy niepożądane przy średniej dawce leków, u pozostałych tolerancja była dobra mimo dużej dawki, u 2 osób kuracja została przerwana z powodu nieskuteczności, mimo zastosowania dużej dawki. Potwierdzono, że osoby ze skrajnym fenotypem (UM i PM) należą do chorych „trudno leczących się” – cechuje ich występowanie lekooporności, zmiany kuracji z powodu nieskuteczności czy nietolerancji, objawów niepożądanych mimo standardowych dawek leków. Można uznać, że w praktyce klinicznej nietolerancja mimo standardowych dawek, może nasuwać podejrzenie istnienia „niewydolności” układów enzymów 2D6. Propozycją dla tych chorych mogą stanowić wówczas leki przeciwdepresyjne metabolizowane przez inny układ enzymów. Przydatność testu z debrizochiną w codziennej praktyce klinicznej wiąże się głównie z możliwością wyodrębnienia tych chorych i zmodyfikowania leczenia. Dotyczy to zwłaszcza chorych hospitalizowanych.

Zwraca uwagę, że aż u 56,2% osób leczonych wcześniej w obecnym epizodzie fluoksetyną lub paroksetyną (leki oraz metabolity silnie hamują enzym CYP2D6) stwierdzono wysoki wskaźnik MR (twiększy od 4). Świadczyć to może o hamującym wpływie tych leków na CYP2D6, co w konsekwencji może wiązać się z utrudnieniem eliminacji innych leków przeciwdepresyjnych metabolizowanych również przy udziale 2D6. Na zjawisko takie wskazywał Derenna i wsp. (5), który sugeruje, że wynik testu z debrizochiną może być przesunięty w prawo u pacjentów leczonych wcześniej lekiem przeciwdepresyjnym lub neuroleptykiem. Także Laine i wsp. (11) wykazywali przesunięcie wyniku MR w prawo (z UM do EM) u wszystkich pięciu osób leczonych paroksetyną. Solai i wsp. (19) obserwowali, że u 19 chorych (59,4%) leczonych paroksetyną wynik MR przesunął się z kategorii EM do PM.

Badania nasze miały charakter „naturalistyczny”: dobór leku, wielkość dawki uwarunkowane były stanem klinicznym danych, lekarz zazwyczaj nie znał wyniku testu przynajmniej w pierwszym okresie kuracji. Wyniki naszego badania nie wykazały związku między fenotypem określonym na podstawie testu z debrizochiną a płcią, wiekiem, długością choroby, długością depresji, typem zaburzeń afektywnych, lekoopornością w przeszłości i w badanym epizodzie. Wprawdzie nie uzyskano wyników istotnych statystycznie, ale stwierdzono, że w grupach osób leczonych dużymi dawkami wskaźnik MR był niższy (mediana 0,7) niż u leczonych średnimi i małymi dawkami (odpowiednio 1,3 i 2,8).

Stwierdzono natomiast, że lekarze częściej zalecali duże dawki leków w przypadku dobrej tolerancji, przy występowaniu objawów niepożądanych stosowane dawki leków były niższe. Tak więc na stosowane dawki leku w praktyce klinicznej ma wpływ monitorowanie bezpieczeństwa kuracji, nie zaś głębokość depresji ani stwierdzona wcześniej lekooporność. Wyniki badań potwierdzają pośrednio, że objawy niepożądane, które pojawiają się już w pierwszych dniach kuracji pod-

czas stosowania dawek małych czy średnich mogą wiązać się z wolnym typem biotransformacji przy udziale CYP2D5. Nie potwierdzono natomiast istotnego związku między skutecznością terapii a wynikami testu z debrizochiną zarówno między podgrupami EM, a także grupami „skrajnymi”, co może jednak wiązać się z małą liczebnością badanych. Wskazane byłoby dalsze kontynuowanie badań, z możliwością dwukrotnego pomiaru MR, zwłaszcza u osób leczonych lekami hamującymi układ 2D6.

## Wnioski

1. Badania nie potwierdziły istotnego związku między wynikiem testu z debrizochiną u chorych leczonych lekami przeciwdepresyjnymi metabolizowanymi przy udziale CYP2D6 a skutecznością i tolerancją terapii.
2. Wykazano, że na dobór dawki leku nie wpływa głębokość depresji ani stwierdzona lekooporność, ale tolerancja leków przeciwdepresyjnych.
3. U osób wcześniej leczonych fluoksetyną lub paroksetyną w badanej depresji obserwowano przesunięcie wskaźnika MR w prawo.
4. Osoby wolno oraz bardzo szybko metabolizujące leki przeciwdepresyjne stanowią grupę szczególnie narażonych na niepowodzenie kuracji. Przydatność testu z debrizochiną w codziennej praktyce klinicznej wiąże się głównie z możliwością wyodrębnienia tych chorych i modyfikowania leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Bertilsson L., Dahl M-L., Tybring G.: Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1997, 96 (suppl. 391), 14–21.
2. Broly F., Gaedigk A., Heim M., Eichelbaum M., Morike K., Meyer U.A.: Debrisoquine/sparteine hydroxylation genotype and phenotype: analysis of common mutations and alleles of CYP2D6 in an European population. *DNA Cell Biol.*, 1991, 10, 545–558.
3. Chou-Harnd W. H., Feng-Xiang Y., De Leon J., Barnhill J., Rogers Th., Cronin M., Pho M., Xiao V., Ryder Th., Liu W. W., Teiling C., Wedlund P. J.: 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, 246–251.
4. Dahl. M.L., Sjoqvist F.: Pharmacogenetics methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. *Ther. Drug Monit.* 2000, 22, 114–117.
5. Derenne F., Joanne C., Vandel S., Bertschy G., Volmat R., Reichtel P.: Debrisoquine oxidative phenotyping and psychiatric drug treatment. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1989, 36 (1), 53–58.
6. Greenblatt D. J., von Moltke L. L., Harmatz J. S., Shader R. I.: Drug interaction with newer antidepressants: role of human cytochrome P450. *J. Clin. Psychiatry* 1998, 59, suppl. 15, 19–27.
7. Grzesiak M., Beszlej A., Lebiada A., Jonkisz A., Dobosz T., Kiejna A.: Retrospektywna ocena tolerancji leczenia lekami przeciwdepresyjnymi u pacjentów z rozpoznaniem depresji, z różnym genotypem CYP2D6. *Psychiatr. Pol.* 2003, XXXVII, 3, 419–431.
8. Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., McLellan R. A.: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *TIPS*, 1999, 20, 342–349.

9. Kirchheiner J., Brßen K., Dahl M.L., Gram L.F., Kasper S., Roots I., Sjöquist F., Spina E., Brockmöller J.: CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr. Scand.*, 2001, 104, 173–192.
10. Kunicki P.K., Sitkiewicz D., Pawlik A., Bielicka-Sulżyc V., Borowiecka E., Gawrońska-Szklarz B., Sterna R., Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M.: Debrisoquine hydroxylation in a Polish population. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1995, 47, 503–505.
11. Laine K., Tybring G., Harttner S., Andersson K., Svensson J. O., Widen J., Bertilsson L.: Inhibition of cytochrome P450 2D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquine test. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002, 70, 327–335.
12. Lindsey DeVane C.: Clinical implication of dose-dependent cytochrome P450 drug-drug interaction with antidepressants. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 1998, 13, 329–336.
13. Linder M.W., Prough R.A., Valdes R.: Genetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin.Chem.* 1997, 2, 254–266.
14. Mesimirembwa C. M., Hasler J.: Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in African populations: implication for the use of neuroleptics and antidepressants. *Brain Res. Bull.*, 1997, 5, 561–571.
15. Nemeroff Ch. B., DeVane C. L. Pollock B. G.: Newer antidepressants and the cytochrom P450. *Am. J. Psychiatry*, 1996, 153, 311–320.
16. Radziwoń-Zaleska M., Matsumoto H., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Androsiuk W., Wakarow A., Wilkowska J., Matoszko D., Kuczyńska J., Goluch J: Terapia monitorowana w depresji – nowe perspektywy. *Psychiatr. Pol.* 2002, XXXVI, 6, supl., 71–80..
17. Radziwoń-Zaleska M., Matsumoto H., Skalski M., Androsiuk W., Dziklińska A., Kunicki P.K.: Therapeutic drug monitoring in depression. *Pol. J. Pharmacol.*, 2000, 52, 255–266.
18. Serretti A., Lilli R., Smeraldi E.: Pharmacogenetics in affective disorders. *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 438, 117–128.
19. Solai L.K., Pollock B. G., Mulsant B. H., Frye R. F., Miller M. D., Sweet R. A., Kirshner M., Sorisio D., Begley A., Reynolds C. F.: Effect of nortriptyline and paroxetine on CYP2D6 activity in depressed elderly patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002, 22, 5, 481–486.
20. Steimer W., Muller B., Leucht S., Kissling W.: Pharmacogenetics: a new diagnostic tool in the management of antidepressive drug therapy. *Clin. Chimica Acta*, 2001, 308, 33–41.
21. Steimer W., Potter J.: Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin. Chimica Acta*, 2002, 315, 137–155