

## Genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania leków przeciwdepresyjnych

*Genetic polymorphism in antidepressant drugs oxidation*

HALINA MATSUMOTO, MARIA RADZIWOŃ-ZALESKA, MICHAŁ SKALSKI

*Z I Kliniki Psychiatrycznej AM w Warszawie*

**STRESZCZENIE.** Autorzy przedstawiają aktualny stan wiedzy na temat genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania leków przeciwdepresyjnych oraz jego wpływu na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii.

**SUMMARY.** The authors present an overview of the state-of-the-art knowledge about genetic polymorphism in antidepressants oxidation and its effect on the efficacy and safety of pharmacotherapy.

---

**Słowa kluczowe:** leki przeciwdepresyjne / polimorfizm genetyczny utleniania / znaczenie kliniczne

**Key words:** antidepressant drugs / genetic polymorphism in oxidation / clinical significance

---

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. Genetycznie uwarunkowane osobnicze różnice kinetyki leków mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii. Przeprowadzone dotychczas badania wskazują, że najczęściej modyfikowanym genetycznie etapem losów leku w organizmie jest proces biotransformacji. Różnice biotransformacji o podłożu genetycznym dotyczą szczególnie leków metabolizowanych drogą utleniania, hydroksylacji i acetylacji. Stwierdzono, że enzymopatie genetyczne są najczęściej ilościowe i wyrażają się brakiem lub niedoborem enzymu, natomiast rzadko mają charakter jakościowy, spowodowany zaburzeniami w syntezie enzymu [8, 16, 19].

Utlenianie jest jedną z głównych dróg przemiany leków, w tym także leków przeciwdepresyjnych. Procesy utleniania przebiegają głównie przy udziale enzymów frakcji mikrosomalnej wątroby. Tworzą one tzw. układ wieloczynnościowy monooksygenaz (*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 [4, 14, 16]. Każdy izoenzym kodowany jest przez inny gen [3, 19]. Tzw. genowa superrodzina kodująca różne izoenzymy cytochromu P-450 została podzielona na rodziny i podrodziny w zależności od stopnia podobieństw w sekwencji aminokwasów między poszczególnymi izoenzymami [15].

Jak wynika z tablicy 1, leki przeciwdepresyjne 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 hydroksypochodne imipraminy i dezypraminy (2OH-IMI i 2OH-DMI). Imipramina jest jednocześnie N-demetylowana przez CYP1A2 i CYP2C10 [3] oraz CYP3A3 [14]. 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 przeciwdepresyjnych 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 [3, 19].

### POLIMORFIZM UTLENIANIA (HYDROKSYLACJI) TYPU DEBRIZOCHINY/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 [5] i debrizochiny [12]. Jest, jak dotąd, najlepiej poznany i wydaje się być najbardziej klinicznie istotny [16]. Polimorfizm utleniania D/S dotyczy blisko 40 leków szeroko stosowanych w praktyce klinicznej [1,3,13,14,18,19], takich jak: leki prze-

Tablica 1. Izoenzymy cytochromu P-450 a metabolizm leków według Mendozoy i wsp., 1991 (13), Relinga i Evansa, 1992 (19), Brosena, 1993 (3) i von Moltke i wsp., 1994 (14)

CYP1A2	CYP2C10	CYP2D6		CYP3A3
amitryptylina imipramina klomipramina fluwoksamina' kofeina fenacetyna paracetamol' propranolol teofilina furafilina	<u>mefenytolna</u> imipramina klomipramina citalopram heksobarbital mefobarbital diazepam propranolol proguanil	TLPD: amitryptylina nortryptylina imipramina dezypramina klomipramina dezmetylo-klomipramina trimipramina  SI-5HT: fluoksetyna norfluoksetyna N-dezmetylo-citalopram paroksetyna  Neuroleptyki: chloropromazyna lewomepromazyna tiorydazyna perfenazyna flu fenazyna klopentyksol haloperidol remoksypryd	Opiaty: kodeina <u>dekstrometorfan</u> etylomorfina  Leki beta-adrenolityczne: <u>metoprolol</u> timolol alprenolol bufarolol propranolol  Leki przeciwnadciśnieniowe: debrizochina  Leki przeciwarytmiczne: <u>sparteina</u> enkainid flekainid propafenon N-propyloajmalina perheksyliina	Leki przeciwarytmiczne: lidokaina propafenon chinidyna  TLPD: amitryptylina imipramina  Benzodwuzepiny: triazolam midazolam alprazolam  Leki blokujące kanały wapniowe: diltiazem nifedypina werapamil  Inne: cyklosporyna kortyzol erytromycyna

TLPD - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

SI-5HT - selektywne inhibitory wychwyty serotoniny

Podkreślono leki modelowe, stanowiące specyficzne substraty dla poszczególnych izoenzymów cytochromu P-450.

ciwarytyniczne klasy 1C, leki beta-adrenolityczne, przeciwnadciśnieniowe oraz wiele leków psychotropowych: trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), selektywne inhibitory wychwytu serotoniny (SI-5HT) oraz neuroleptyki (tabl. 1).

Do wykrycia genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania typu D/S stosowane są metody fenotypowania [3, 16, 19] i genotypowania [7, 18, 19]. Określenie fenotypu hydroksylacji polega na wyznaczeniu tzw. współczynnika metabolicznego (*metabolic ratio* - MR) w oparciu o pomiar ilości leku macierzystego i jego hydroksymetabolitów w 8 godzinnej (w przypadku debrizochiny) lub 6-12 godzinnej (w odniesieniu do sparteiny) zbiórce moczu, po jednorazowej, doustnej dawce debrizochiny (10 mg) [18], bądź sparteiny (100 mg) [3].

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 debrizochiny do hydroksymetabolitów wyróżniono w populacji ludzkiej dwie odmienne fenotypowo grupy: osobników dobrze, w znacznym stopniu utleniających wyżej wymienione leki, (*extensive metabolizers* - EM) oraz osoby źle, w minimalnym stopniu utleniające leki, (*poor metabolizers* - PM). Jako PM określani są osobnicy, u których współczynnik metaboliczny jest większy od 12,6 w przypadku debrizochiny i większy niż 20,0 w przypadku sparteiny [16]. W niektórych krajach, z powodu niedostępności na rynku farmaceutycznym debrizochiny i sparteiny, do fenotypowania pacjentów używa się metoprololu bądź dekstrametorfanu [19].

Częstość występowania fenotypów PM i EM badano w różnych populacjach i grupach etnicznych. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabelicy 2.

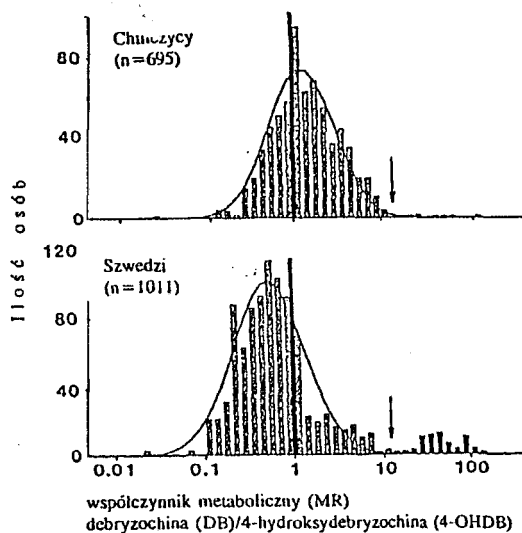
Jak wynika z tabelicy 2 częstość występowania osób z defektem utleniania typu debrizochina/sparteina wśród ludności krajów euro-

Tablica 2. Genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debrizochiny i sparteiny (D/S) w różnych grupach etnicznych według Orzechowskiej-Juzwenko, 1994 (16) i Kunickiego i wsp., 1994 (10)

Grupa etniczna	Lek testowy	Liczba badanych osób	Odsetek osób słabo utleniających (PM)
Populacja kaukaska:	D	258	8,9
Anglicy	S	48	8,3
Kanadyjczycy	S	990	6,5
Niemcy	S	301	7,3
Duńńczycy	D	137	7,3
Włosi			
Polacy	S	91	
	D	154	
Inni:			
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
	D	96	18,8
Buszmeni	S	185	3,2
Grenlandczycy			

pejskich, Ameryki Północnej i ludności innych krajów, należących do rasy kaukaskiej wynosi od 5% do 10%. 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 [16] oraz 5.8% w grupie 154 Polaków z Warszawy i Szczecina, których fenotypowano debrizochiną [10]. 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 [13].

Częstość występowania dwóch odmiennych fenotypów utleniania w różnych populacjach ma charakter bimodalny.



Rysunek 1. Rozkład współczynnika metabolicznego: DB/4-OHDB w populacji Chińczyków i Szwedów ( $n=1011$ ) według Bertilsona i wsp., 1992 (2). Strzałka wskazuje  $MR=12,6$

Bertilsson i wsp. [2] 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 prawidłowo utleniających leki 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 [2]. W praktyce klinicznej oznacza to, że leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki mogą być wolniej metabolizowane w populacji orientalnej, co wykazano dla dezypraminy i haloperidolu [4].

Badania rodzin wykazały, że 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 [19].

Do wykrywania osób z defektem utleniania typu D/S coraz częściej stosuje się metody genotypowania [27]. Wykazano, że genotypowanie z zastosowaniem analizy polimorfizmu długości łańcuchów restrykcyjnych (RFLP) pozwala na wykrycie 25% osób wolno metabolizujących zidentyfikowanych metodą fenotypowania [19]. Zastosowanie łącznie z RFLP metody łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) zwiększa zgodność wyników genotypowania z fenotypowaniem do 92-99% [7].

## POLIMORFIZM UTLENIANIA TYPU MEFENYTOINY

Polimorfizm utleniania typu mefenytoiny dotyczy izoenzymu CYP2C10. Został on odkryty 10 lat temu przez szwajcarskiego farmakologa Kūpfera (Kūpfer, Preising, 1984) [11].

Mefenytoina jest lekiem przeciwpadaczkowym stosowanym w formie racematu. U wię-

kszości osób S-mefenytoina jest bardzo szybko hydroksylowana i tylko około 0.3% dawki wydalane są z moczem. Natomiast R-mefenytoina 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.

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 [19].

Badania populacyjne wykazały, że częstość występowania wolnego fenotypu hydroksylacji mefenytoiny jest znacznie większa u osobników rasy orientalnej i u Japończyków wynosi 18-23%. Natomiast u Eskimosów waha się w granicach 5-21%.

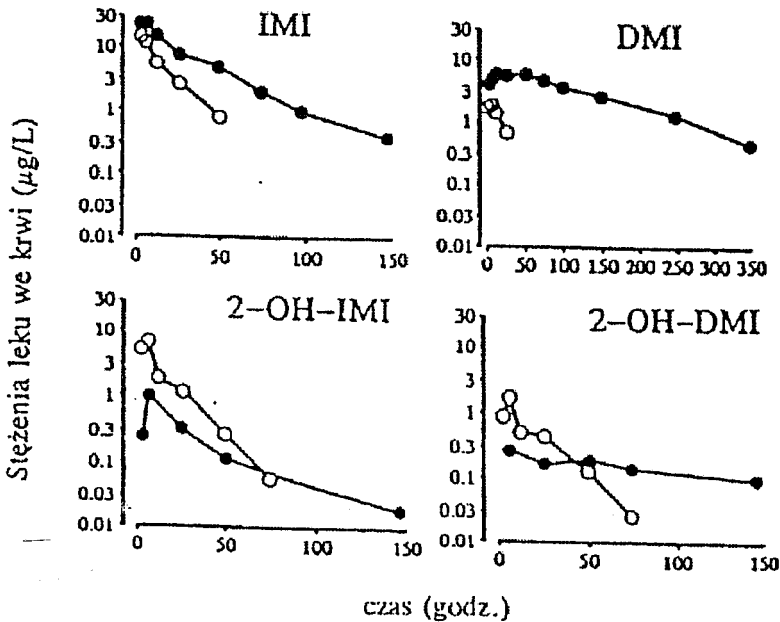
Stwierdzono, że metabolizm niektórych leków przeciwdepresyjnych: imipraminy, klomi-

praminy i citalopramu zależy od utleniania typu S-mefenytoiny. Wykazano, że klirens osoczowy diazepam i nordiazepam u PM jest znacznie mniejszony [za 16]. Procesom utleniania tego typu podlegają również niektóre barbiturany: mefobarbital i heksobarbital [3, 19].

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

## KLINICZNE ZNACZENIE POLIMORFIZMU UTLENIANIA

Procesy utleniania najczęściej stosowanych leków przeciwdepresyjnych: TLPD i SI-5HT 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 [16, 17, 24]. Uwaga ta odnosi się szczególnie do trójcykli-



Rysunek 2. Zmiany stężeń imipraminy (IMI), dezypraminy (DMI) oraz ich hydroksymetabolitów (2OH-IMI, 2OH-DMI) obserwowane w osoczu osoby szybko - EM (●) i wolno - PM (○) metabolizującego typu debrizochiny i sparteiny (D/S) po doustnej dawce testowej 25 mg imipraminy, według Koyamy i wsp., 1993 (9)

cznych leków antydepresyjnych cechujących się wąskim wskaźnikiem terapeutycznym [3]. Jest to o tyle groźne, że objawy niepożądane mogą być mylnie interpretowane jako nasilenie objawów depresji [16]. Znane są przypadki chorych, którzy otrzymując przeciętne dawki TLPD uzyskali toksyczne stężenia tych leków we krwi [17, 26]. Preskorn, w przeglądowej pracy opublikowanej niedawno [17], przytacza przykłady pacjentów, którzy otrzymywali imipraminę i amitryptylinę w dawkach: 150-250 mg dziennie, a u których wystąpiła: arytmia, drgawki i majaczenie. Należeli oni do osób z defektem utleniania typu D/S. Osoby te, mimo braku przedawkowania, przejawiają nieliniową farmakokinetykę TLPD. Prowadzi to do toksycznej kumulacji i podwyższonych stężeń leków we krwi [20]. Stwierdzono, że biologiczny okres półtrwania dezypraminy u PM wynosi 97 godzin, podczas gdy u EM - 17 godzin [24].

Rysunek 2 ilustruje losy imipraminy i jej głównego metabolitu dezypraminy po podaniu jednorazowej testowej dawki 25 mg imipraminy osobie utleniającej leki wolno (PM) lub

szybko (EM). U osoby z defektem utleniania poziom leku we krwi jest wyższy, a czas eliminacji wydłużony.

Powyższe przykłady wskazują, że 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 [3, 6, 16].

### Interakcje leków

Metabolizm oksydacyjny, poza uwarunkowaniami genetycznymi, może ulegać zmianom podczas równoczesnego stosowania innych leków lub pod wpływem czynników środowiskowych [3, 6].

Fakt, że różne leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki często stosowane w praktyce klinicznej stanowią substraty dla uwarunkowanych dziedzicznie izoenzymów CYP2D6

Tablica 3. *Interakcje leków przeciwdepresyjnych z innymi lekami psychotropowymi według Grama, 1993 (6) i Oleksiak-Szymury i wsp., 1993 (24)*

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

\* Hamowanie procesu hydroksylacji, tzn. aktywności hydroksylazy sparteinowo-debrizochinowej uwarunkowanej genetycznie przez CYP2D6

TLPD - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

SI-5HT - selektywne inhibitory wychwytu serotoniny

I-MAO - inhibitory monoaminooksydazy

Tablica 4. Interakcje farmakokinetyczne pomiędzy fluoksetyną i trójcyklicznymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD) według Baumanna i Bratschy, 1993 (1)

Źródło	Liczba pacjentów	Liczba pacjentów z objawami niepożądanymi	TLPD	Liczba pacjentów z podwyższonym poziomem TLPD we krwi
Bell i Cole, 1988	1	1		
Vaughan, 1988	1	1	DMI	1/1
Downs i wsp., 1989	1	1	NT	1/1
Aranow i wsp., 1989	2	2	NT, DMI	2/2
Eisen i wsp., 1989	3	1	NT (2), DMI	3/3
Schrami i wsp., 1989	1	1	DMI	1/1
DeMasao i Hunter, 1990	1	-	NT	1/1
Preskorn i wsp., 1990	1	-	DMI	1/1
Kahn, 1990	1	1	DMI	1/1
Westermeyer, 1991	1	1	NT	1/1
	2	2	DMI	2/2
aminy trzeciorzędowe				
Aranow i wsp., 1989	1	1	IMI	1/1
Preskorn i wsp., 1990	1	1	IMI	1/1
Westermeyer, 1991	1	1	IMI	1/1
Müller i wsp., 1991	1	1	AMI	1/1
Vandel i wsp., 1992	11	-	AMI (4) CLOMI (4) IMI (3)	7/11

IMI - imipramina  
 AMI - amitryptylina  
 CLOMI - klomipramina  
 DMI - dezypramina

i CYP2C10 (patrz tabl. 1), może tłumaczyć niektóre interakcje farmakokinetyczne, które mogą wystąpić w trakcie jednoczesnego podawania dwóch lub więcej leków psychotropowych.

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 [6, 20, 24]. Wynika z tego praktyczny wniosek o konieczności zmniejszenia dawki TLPD w czasie skojarzonej z neuroleptykami far-

makoterapii średnio o połowę - najlepiej pod kontrolą stężeń TLPD we krwi [24, 26].

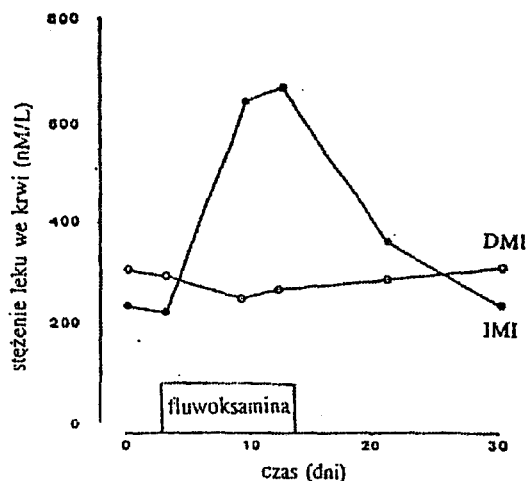
Łączenie selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny z TLPD wymaga również ostrożności i monitorowania poziomów TLPD we krwi [17, 23, 25].

W tablicy 4 zestawiono 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, po włączeniu fluoksetyny (20-60 mg/dziennie), u 9 pacjen-

tów 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 [1] w leczeniu objawów negatywnych u schizofreników) wymaga również ostrożności. Spina i wsp. [22] opisali 4 pacjentów, u których wystąpiły drgawki i zaburzenia świadomości. Wykres stężeń imipraminy i dezypraminy u jednego z nich ilustruje rysunek 3.

Dotyczy on 63-letniej kobiety z rozpoznaniem dużej (*major*) depresji, którą przed podaniem fluwoksaminy leczono przez 3 tygodnie imipraminą (100 mg/dziennie). Uzyskano tylko częściową poprawę - objawów niepożądanych



Rysunek 3. Stężenie imipraminy (•) i dezypraminy (o) u pacjenta leczonego imipraminą w dawce 100 mg/dziennie przez, w czasie i po odstawieniu fluwoksaminy (100 mg/dziennie)

nie było. Dodano fluwoksaminę w dawce 100 mg/dziennie i po kilku dniach wystąpiło drżenie, suchość w ustach, zaparcia i zaburzenia

Tablica 5. Interakcje farmakokinetyczne w czasie skojarzonej terapii trójprzścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi z innymi lekami stosowanymi ze wskazań medycznych według Grama, 1993 (6) i Oleksiak-Szymury i wsp., 1993 (24)

Leki	Mechanizm
Leki przeciwartmyczne	zahamowanie procesu hydroksylacji TLPD i SI-5HT wzrost stężenia TLPD we krwi zahamowanie metabolizmu leków przeciwartmicznych (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 - trójcykliczne leki przeciwdepresyjne

SI-5HT - selektywne inhibitory wychwyty serotoniny



świadomości. W tydzień po odstawieniu fluwoksaminy wszystkie objawy ustąpiły. Po podaniu fluwoksaminy wystąpił dramatyczny wzrost stężenia imipraminy, natomiast poziom dezypraminy nie uległ zasadniczym zmianom. Fluwoksamina hamuje metabolizm III-rzędowych amin przez hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C10 katalizującego N-demetylację. Proces ten zależy od oksydacyjnego metabolizmu typu S-mefenytoiny [1, 3].

Opisano również interakcję citalopramu z TLPD [21] oraz paroksetyny i sertraliny [17].

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 [6, 14, 17, 18, 24].

Leki o dużym powinowactwie do tego samego izoenzymu hamują kompetycyjnie metabolizm związków o mniejszym powinowactwie [3]. Podczas przewlekłego leczenia związkami o dużym powinowactwie do CYP2D6 osoby szybko mmetabolizujące zachowują się jak wolno metabolizujące, a fenotypowanie chorych w tym okresie może dostarczać mylnych informacji [3, 6, 16].

Należy o tym pamiętać określając fenotyp hydroksylacji u osób leczonych jednym z kompetycyjnych inhibitorów tego samego izoenzymu P-450. Trzeba wówczas odstawić lek na czas potrzebny do eliminacji leku z organizmu (5 okresów półtrwania). Zwykle wystarczają 2 tygodnie (np. w przypadku TLPD). Niekiedy jednak okres ten powinien być jeszcze dłuższy (np. 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 [18].

## PIŚMIENNICTWO

1. Baumann P., Bertschy G.: Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of selective serotonin re-uptake in-

- hibiting antidepressants (SSRIs) with other psychotropic drugs. *Nord. J. Psychiat.* 1993, 47, suppl. 30, 13-19.
2. Bertilsson L., Lou Y-Q., Du Y-L., 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-mephenytoin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992, 51, 388-397.
3. Brosen K.: Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug - drug interaction. *Nord. J. Psychiat.* 1993, 47, suppl. 30, 21-26.
4. Dahl M.L., Bertilsson L., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Lundquist E., Sjöquist F.: Molecular basis of drug oxidation polymorphism. *Nord. J. Psychiat.* 1993, 47, suppl. 30, 27-31.
5. 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.
6. Gram L.F.: Risk factors in antidepressant therapy. *Nord. J. Psychiat.* 1993, 47, suppl. 30, 33-39.
7. Heim M., Meyer U.A.: Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele - specific PCR amplification. *Lancet* 1990, 336, 529-532.
8. Herman Z.S.: Podstawy farmakogenetyki. W: Chodera A., Herman Z.S. (Red.): *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 1993, 106-109.
9. 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.
10. 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.* Praca przyjęta do druku.
11. Küpfer A., Preisling R.: Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug polymorphism in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1984, 26, 753-759.
12. Mahgoub A., Idle I.R., Dring L.G., Lancaster R., Smith R.L.: Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977, 2, 584-586.
13. 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.
14. von Moltke L., Greenblatt D., Harmantz J., Shader R.: Cytochromes in psychopharmacology. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994, 14, 1-4.
15. 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.

16. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanych zmian metabolizmu leków. W: Adamska-Dyniewska H. (Red.): *Terapia monitorowana*. Towarzystwo Terapii Monitorowanej, Łódź 1994, 56-70.
17. Prescorn S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J. Clin. Psychiat.* 1993, 54, suppl. 9, 14-34.
18. 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.
19. 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.
20. Tacke U., Leinonen E., Lillisunde P., Seppala T., Arvela P., Pelkonen O., Vltalo P.: Debrisoquine hydroxylation phenotypes of patients with high versus low to normal serum antidepressant concentration. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992, 12, 262-267.
21. Sindrup S.H., Brosen K., Hansen M.G.J., Aaes-Jorgensen 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.
22. 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.
23. Świącicki Ł.: Interakcje selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny. *Leki Psychotropowe*. Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa 1993, 1, 41-48.
24. Szymura-Oleksiak J., Wasieczko A., Wyska E., Zięba A.: Farmakokinetyka kliniczna trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Część I: Właściwości farmakokinetyczne. *Psychiat. Pol.* 1993, 27, 683-692.
25. Vandel S., Bertschy G., Bonin B., Nezelof S., Francois T.H., Vandel B., Sechter D., Bizouard P.: Tricyclic antidepressant plasma level after fluoxetine addition. *Neuropsychobiol.* 1992, 25, 202-207.
26. 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.
27. 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.

*Adres: Dr Halina Matsumoto, I Klinika Psychiatryczna AM,  
ul. Nowowiejska 27, 00-665 Warszawa*