



Badanie aktywności CYP2D6 u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi

Studies on the role of the CYP2D6 activity in depressed patients

MONIKA SZEWCZUK-BOGUSŁAWSKA¹, ANDRZEJ KIEJNA¹,
JAN ALEKSANDER BESZŁEJ¹, MAGDALENA GRZESIAK¹,
KRYSTYNA ORZECZOWSKA-JUZWENKO², PIOTR MILEJSKI²

Z: 1. Katedry i Kliniki Psychiatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
2. Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE. *Cel.* Cytochrom 2D6 uczestniczy w metabolizmie większości leków przeciwdepresyjnych. Aktywność cytochromu 2D6 jest uwarunkowana genetycznie. Obecnie wyróżnia się cztery odmienne fenotypowo grupy: ultraszybkiego (UM), szybkiego (EM), pośredniego (IM) i wolnego metabolizmu (PM). Następstwem konsekwencji klinicznych zmienionej aktywności CYP2D6 mogą być: wystąpienie nasilonych objawów niepożądanych, brak efektu terapeutycznego skutkujące niepowodzeniem terapii i prowadzące często do potrzeby hospitalizacji. Są doniesienia o częstszym występowaniu fenotypu PM wśród pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z powodu zaburzeń psychicznych w porównaniu do grupy populacyjnej. Celem badania było porównanie częstości występowania poszczególnych fenotypów CYP2D6 w grupie pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych i w grupie populacyjnej. *Metoda.* Do badania zakwalifikowano 52 pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie, u których rozpoznano zaburzenia depresyjne zgodnie z kryteriami ICD-10 i DSM-IV – dużej depresji). 160 zdrowych ochotników stanowiło grupę populacyjną. Aktywność CYP2D6 określono metodą fenotypowania z użyciem sparteiny. Po doustnym zażyciu sparteiny prowadzono 6-godzinną zbiórkę moczu. Na podstawie wartości wskaźnika metabolicznego (MR)sparteiny (czyli stosunku ilości niezmetabolizowanej sparteiny wydalanej z moczem do ilości jej hydroksymetabolitów), określono fenotyp oksydacji CYP2D6. *Wyniki.* W teście dokładnym Fishera nie stwierdzono istotnej statycznie różnicy w częstości występowania poszczególnych fenotypów CYP2D6 pomiędzy grupą populacyjną a grupą pacjentów ($p=0,502$). W grupie obejmującej fenotyp EM i IM stwierdzono istotnie statycznie wyższą wartość wskaźnika MR sparteiny w grupie pacjentów (średnia 2,74) w porównaniu do grupy populacyjnej (średnia 1,75). *Wnioski.* Grupa pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych, hospitalizowanych psychiatrycznie, nie różni się pod względem częstości występowania fenotypów CYP2D6 od grupy populacyjnej. Aktywność CYP2D6 (fenotyp EM i IM) w grupie pacjentów jest niższa niż w grupie populacyjnej.

SUMMARY. *Aim.* Cytochrome 2D6 is involved in oxidation processes of many antidepressant drugs. The CYP2D6 activity is characterized by genetically determined polymorphism. Four phenotypes can be distinguished: ultrarapid (UM), extensive (EM), intermediate (IM) and poor metabolism (PM). Clinical consequences of PM, IM and UM phenotypes may lead to therapeutic failure and the need for hospitalization. In contrast to the healthy population, there are data on the higher rate of PM in hospitalized psychiatric patients. Thus, the aim of this study was to compare the frequency of different CYP2D6 phenotypes in both hospitalized depressed patients and the healthy population. *Method.* 52 patients diagnosed with depression according to the ICD-10 and DSM-IV criteria were included in the study. The healthy population consisted of 160 volunteers. CYP2D6 activity was assessed by the phenotyping method. Sparteine was used as a model drug. Each of the patients ingested one tablet containing 100 mg of sparteine sulfate. Urine excreted during the following 6 h was collected. Sparteine and its metabolites (2- and 5-dehydrosparteine) were measured in urine. The metabolic ratio was calculated as the percentage of the dose excreted as sparteine divided by

the percentage of the dose excreted as 2- and 5-dehydrosparteine. Based on MR value, the CYP2D6 phenotype was estimated. **Results.** There was no statistically significant difference between the frequency of CYP2D6 phenotypes in depressed patients and controls (Fisher exact test $p=0,502$). A comparison of sparteine MR values in EM and IM shows statistically significant higher values (median 2,74) in depressed patients than in controls (median 1,75). **Conclusions.** The frequency of different CYP2D6 phenotypes does not differ in hospitalized depressed patients in comparison with the healthy population. The CYP2D6 activity in EM and IM is lower in depressed patients than in controls.

Słowa kluczowe: CYP2D6 / depresja / test sparteinowy

Key words: CYP2D6 / depression / sparteine test

Cytochrom 2D6 jest jednym z izoenzymów cytochromu P-450. Uczestniczy w procesach przemian metabolicznych wielu leków; uważa się, że 25% wszystkich leków oraz 50% leków psychotropowych to substraty CYP2D6. Katalizuje procesy oksydacji większości leków przeciwdepresyjnych (SSRI, TLPD, wenlafaksyny, trazodonu, mianseryny). CYP2D6 cechuje się genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem, którego następstwem są znaczące osobnicze różnice szybkości procesów oksydacji. Obecnie wyróżnia się cztery grupy fenotypowe CYP2D6: EM (szybkiego, prawidłowego metabolizmu) – występująca u 75–85% osób rasy kaukaskiej, IM (pośredniego metabolizmu) – od 10 do 35%, PM (wolnego metabolizmu) – 5–10% oraz UM (ultraszybkiego metabolizmu) – od 1 do 10% osób rasy kaukaskiej [1, 2, 3]. Zmiany właściwości farmakokinetycznych leku związane z genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem CYP2D6 mogą dotyczyć ok. 30–40% osób rasy kaukaskiej.

W przypadku fenotypu PM i IM skutkiem zmniejszonej aktywności enzymów lub jej braku może być wzrost stężenia leku metabolizowanego przez CYP2D6. Wzrost stężenia leku we krwi może prowadzić do nasilonych objawów niepożądanych lub toksycznych, mimo stosowania standardowych dawek leków przeciwdepresyjnych. Szczególne niebezpieczeństwo wiąże się ze stosowaniem u osób wolno metabolizujących leków przeciwdepresyjnych o niskim indeksie terapeutycznym – istnieje niewielka różnica między stężeniem terapeutycznym a stężeniem toksycznym. W przypadku osób ultraszybko

metabolizujących stężenia leku mogą być bardzo niskie, nie osiągając zakresu terapeutycznego, w związku z czym lek nie wykazuje skuteczności terapeutycznej [4, 5]. Następstwem konsekwencji klinicznych zmienionego metabolizmu CYP2D6 może być niepowodzenie terapii prowadzące często do potrzeby hospitalizacji. Wśród pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie fenotyp PM związany z ryzykiem objawów niepożądanych i toksycznych stwierdza się dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej [6]. Ponadto, w jednym z badań stwierdzono, że aktywność CYP2D6 w grupie fenotypowej EM i IM, u pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych jest niższa niż w grupie populacyjnej [7].

CEL

Celem pracy było porównanie aktywności CYP2D6 w grupie pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych i w grupie populacyjnej. Porównano częstość występowania poszczególnych fenotypów CYP2D6 w obu badanych grupach. Analizowano także szybkość oksydacji w grupach fenotypowych EM i IM.

BADANI

Do badania zakwalifikowano 52 pacjentów – 34 kobiety (65,4%) i 18 mężczyzn (34,6%), w wieku 26–69 lat (średnia $51,52 \pm 9,67$ lat). U pacjentów rozpoznano, zgodnie z kryteria-

mi klasyfikacji ICD-10, epizod depresyjny (F.32) – u 10 osób, zaburzenia depresyjne nawracające (F.33) – u 22 osób oraz epizod depresyjny w przebiegu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych (F.31) – u 2 osób. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu. Uzyskano akceptację Komisji Bioetycznej przy Akademii Medycznej we Wrocławiu na przeprowadzenie badania.

Grupę populacyjną stanowiło 160 osób (zdrowi ochotnicy) z rejonu Wrocławia, w wieku 18–73 lata (średnia 40,8 lat), w tym 86 mężczyzn (54%) oraz 74 kobiety (46%). Badanie grupy populacyjnej zostało przeprowadzone w 1993 r. w Klinice Farmakologii Klinicznej we Wrocławiu.

METODA

Po przyjęciu przez pacjenta jednorazowej dawki 100 mg siarczanu sparteiny przeprowadzano 6-godzinną zbiórkę moczu. Po oznaczeniu objętości wydalonego moczu pobierano próbkę 50 ml moczu, którą zamrażano w temp. -20°C do czasu analizy. Zawartość sparteiny (SP) i jej metabolitów 2- i 5-dehydroksysparteiny (DHS) w moczu oznaczano przy użyciu metody gazowej chromatografii opracowanej przez Eichelbauma. Fenotyp oksydacji oznaczano na podstawie wartości wskaźnika MR sparteiny, tj. ilorazu:

$$\frac{\% \text{ dawki wydalonej z moczem sparteiny}}{\% \text{ dawki wydalonych z moczem 2- i 5-dehydroksysparteiny}}$$

% dawki wydalonych z moczem 2- i 5-dehydroksysparteiny

W zależności od wartości wskaźnika MR określano fenotyp oksydacji:

- ultraszybko metabolizujący (UM) – $\text{MR} \leq 0,15$,
- szybko metabolizujący (EM) – $0,15 < \text{MR} \leq 1,2$,
- pośrednio metabolizujący (IM) – $1,2 < \text{MR} < 20$,
- wolno metabolizujący (PM) – $\text{MR} \geq 20$.

Badanie poprzedzone było 3-dniowym okresem *wash-out*. W przypadku stosowania substratów CYP2D6 czas trwania okresu *wash-out* zależał od stosowanych wcześniej leków (w zależności od okresu półtrwania leku).

Dane uzyskane na podstawie badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem pakietu SPSS dla Windows, wersja 10.1.

WYNIKI

W grupie populacyjnej wartości MR wahały się od 0,14 do 447,85. W grupie populacyjnej fenotyp PM stwierdzono u 8,8%. Fenotyp UM stwierdzono u jednej osoby (0,6%), u której wartość MR była mniejsza od 0,15. W grupie pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych wartości MR wahały się od 0,29 do 454,60. W grupie tej nie stwierdzono fenotypu UM, częstość występowania fenotypu wyniosła PM 5,8%. Liczbę i odsetki poszczególnych fenotypów w grupie populacyjnej i w grupie pacjentów przedstawia tabl. 1.

Tablica 1. Liczba i odsetek poszczególnych fenotypów w grupie populacyjnej i w grupie pacjentów

Grupa		Fenotyp				Razem
		ultraszybki metabolizm	szybki (prawidłowy) metabolizm	pośredni metabolizm	wolny metabolizm	
Grupa populacyjna	N	1	81	64	14	160
	%	0,6%	50,6%	40,0%	8,8%	100,0%
Grupa pacjentów	N	0	22	27	3	52
	%	0%	42,3%	51,9%	5,8%	100,0%

N – liczba przypadków

Na podstawie testu dokładnego Fishera nie stwierdzono różnic statystycznych ($p=0,502$) między częstością występowania poszczególnych fenotypów CYP2D6 w grupie hospitalizowanych pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych a grupą populacyjną.

Porównanie wartości wskaźnika MR grupy populacyjnej z grupą pacjentów, niezależnie od fenotypu oksydacji, testem Manna-Whitneya, przy wykorzystaniu rozkładów dokładnych, nie wykazało różnic statystycznych ($Z=-1,49$, $p=0,136$).

Stwierdzono natomiast istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami MR w podgrupie osób z fenotypem EM i IM między badanymi grupami. W teście Manna-Whitneya potwierdzono, iż wartość MR w grupie pacjentów jest istotnie statystycznie wyższa niż w grupie populacyjnej – istotność dokładna jednostronna $p=0,027$.

Statystyki opisowe wskaźnika MR (średnia, mediana, odchylenie standardowe, wartość minimalna i maksymalna) dla grupy populacyjnej i grupy pacjentów, z fenotypem EM i IM zawiera tabl. 2.

Tablica 2. Wartości wskaźnika MR w grupie populacyjnej i w grupie pacjentów (fenotyp EM i IM) – statystyki opisowe

Wyszczególnienie	Grupa populacyjna	Grupa chorych
N	145	49
Średnia	1,7506	2,7433
Mediana	1,0800	1,4700
Odchylenie standardowe	2,23268	3,14017
Minimum	0,22	0,29
Maksimum	14,82	15,22
Percentyle	25	0,6400
	50	1,0800
	75	1,8200
		4,0250

W analizie wartości wskaźnika MR w zależności od płci nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami zarówno w grupie populacyjnej, jak i w grupie pacjentów z rozpoznaniem

zaburzeń depresyjnych. W teście Manna-Whitneya ($p=0,04$) stwierdzono natomiast istotną statystycznie wyższą wartość wskaźnika MR sparteiny w grupie pacjentek (średnia 24,83) w porównaniu do kobiet z grupy populacyjnej (średnia 11,21).

OMÓWIENIE

W badanej grupie pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych częstość występowania fenotypu PM wyniosła 5,8%, w grupie populacyjnej zaś 8,8%. Mimo odsetkowych różnic w rozkładzie fenotypów nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy oboma grupami. Wyniki badania de Leona i wsp. [6] wskazują natomiast na dwukrotnie częstsze występowanie fenotypu PM w grupie pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie w porównaniu do grupy populacyjnej (14% vs 7%). Sugeruje się zatem, że wolny metabolizm CYP2D6 pozostaje w związku z ryzykiem hospitalizacji psychiatrycznej. W doniesieniu de Leona i wsp. grupę badaną stanowili pacjenci z różnymi rozpoznaniami psychiatrycznymi, zaburzenia nastroju stanowiły 41% rozpoznań. Autorzy badania nie porównywali częstości występowania fenotypu PM w różnych grupach diagnostycznych, brak zatem danych na temat częstości występowania wolnego metabolizmu w grupie pacjentów z rozpoznaniem zaburzeń nastroju.

Wynik uzyskany metodą fenotypowania w badaniach własnych nie potwierdza różnic w częstości występowania fenotypu PM pomiędzy grupą pacjentów a grupą populacyjną. Podobny wynik uzyskała Hadasova i wsp. [7]; w badaniu z użyciem debryzochiny nie stwierdzono zwiększonego odsetka fenotypu PM wśród pacjentów z rozpoznaniem depresji (5,9%) w porównaniu do grupy kontrolnej (8,7%). Wyniki badań przeprowadzonych przez Topic i wsp. [8] metodą genotypowania także nie potwierdzają częstszego występowania fenotypu wolnego metabolizmu w grupie pacjentów z rozpoznaniem depresji.

Wyniki badań własnych nie potwierdzają zatem sugerowanego przez de Leona związku między fenotypem wolnego metabolizmu CYP2D6 a zwiększonym ryzykiem hospitalizacji psychiatrycznych. Porównywane badania różnią się metodologicznie: w badaniu de Leona kryterium włączenia do badania była hospitalizacja psychiatryczna, zaś w badaniu własnym nie tylko pobyt w szpitalu, ale także diagnoza zaburzeń depresyjnych. Różnica ta wydaje się ważna zwłaszcza w świetle badań Topic i wsp., który stwierdza znaczące, istotne statystycznie różnice rozpowszechnienia fenotypów CYP2D6 między grupą pacjentów z rozpoznaniem schizofrenii a grupą kontrolną [8]. Fakt ten może częściowo wyjaśniać różnice uzyskanych wyników. Cechą wspólną badań de Leona i badań własnych jest niewielka liczebność badanych grup. De Leon i wsp. uważają, że aby potwierdzić uzyskany wynik należałoby zwiększyć badaną grupę do 300–500 pacjentów.

W badaniu własnym stwierdzono różnice wartości wskaźnika MR w grupie pacjentów z rozpoznaniem depresji w porównaniu do grupy populacyjnej (dotyczy fenotypu szybkiego i pośredniego metabolizmu). Średnia wartość wskaźnika MR (2,74) była statystycznie istotnie wyższa w grupie pacjentów, co wskazywałoby na mniejszą aktywność CYP2D6 w porównaniu do grupy populacyjnej (średnia wartość MR wyniosła 1,75). Jakkolwiek wynik ten jest zgodny z wynikami Hadasowej i wsp. [7], trudno wyjaśnić różnicę aktywności CYP2D6 w grupie fenotypów EM i IM pomiędzy osobami z rozpoznaniem zaburzeń depresyjnych a grupą populacyjną. Nie można wykluczyć wpływu czynników hamujących aktywność CYP2D6, np. nie zidentyfikowanych w wywiadzie leków stosowanych przed włączeniem do badania o stosunkowo długim okresie półtrwania.

Również inne czynniki, np. wiek, płeć mogą zmieniać aktywność CYP2D6. Labbe i wsp. [9] na podstawie badań przeprowadzonych metodą fenotypowania deksametozanem i metoprololem stwierdzają istotne statystycznie różnice wartości wskaźnika MR

między grupą kobiet w wieku przedmiesiączkowym a podobną wiekowo grupą mężczyzn. Aktywność CYP2D6 okazała się wyższa w grupie kobiet w tym badaniu, jak również w doniesieniu innych autorów [10].

W badaniu własnym istnieją pewne różnice pomiędzy porównywanymi grupami: średnia wieku w grupie pacjentów wyniosła 51,5 lata, odsetek kobiet 65,4%, a w grupie populacyjnej średnia wieku 40,8 lat, odsetek kobiet 46%. Zarówno w grupie pacjentów, jak i w grupie populacyjnej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic wartości MR pomiędzy kobietami a mężczyznami. Ze względu na małą liczebność grupy nie wykonano jednak analizy w grupach wiekowych, tj. sugerowanego przez Labbe i wsp. podziału na kobiety w wieku premenopauzalnym i mężczyzn w tym samym wieku. Porównano także grupę kobiet: stwierdzono istotną statystycznie wyższą wartość wskaźnika MR w grupie badanej niż w grupie populacyjnej (istotność dokładna jednostronna $p=0,04$). Nie potwierdzono tej różnicy w przypadku mężczyzn. W badaniu nie przeprowadzono analizy związku pomiędzy wiekiem a wartością wskaźnika MR w grupie populacyjnej, przede wszystkim ze względu na brak informacji medycznych dotyczących osób z grupy populacyjnej, uniemożliwiających podział grupy kobiet na wiek pre- i postmenopauzalny.

Na podstawie powyższych wyników i danych z literatury nie można zatem wykluczyć wpływu omawianych czynników na różnicę wartości MR pomiędzy grupami.

Z drugiej jednak strony wyższa wartość wskaźnika MR w grupie pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z zaburzeniami depresyjnymi, może wynikać z trudności terapeutycznych występujących podczas terapii związanych z niższą aktywnością CYP2D6, które skutkują potrzebą leczenia szpitalnego.

WNIOSKI

1. Grupa pacjentów hospitalizowanych psychiatrycznie z rozpoznaniem zaburzeń

- depresyjnych nie różni się pod względem częstości występowania poszczególnych fenotypów CYP2D6 od grupy populacyjnej.
2. Aktywność CYP2D6 w grupie pacjentów z fenotypem EM i IM jest niższa niż w grupie populacyjnej.
 3. Aktywność CYP2D6 w grupie kobiet jest niższa u pacjentek z zaburzeniami depresyjnymi hospitalizowanych psychiatrycznie, w porównaniu do kobiet z grupy populacyjnej.

PIŚMIENNICTWO

1. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (1): 516–20.
2. Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43 (2): 254–66.
3. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356 (9242): 1667–71.
4. Steimer W, Potter JM. Pharmacogenetic screening and therapeutic drugs. *Clin Chim Acta* 2002; 315 (1–2): 137–55.
5. Alvan G, Bertilsson L, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. Moving toward genetic profiling in patient care: the scope and rationale of pharmacogenetic/ecogenetic investigation. *Drug Metab Dispos* 2001; 29 (4 Pt 2): 580–5.
6. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou WH, Wedlund PJ. Pilot study of the cytochrome P450-2D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (9): 1278–80.
7. Hadasova E, Franke G, Zschiesche M, Ceskova E, Zelenkova O, Siegmund W. Debrisoquine 4-hydroxylation and sulphamethazine N-acetylation in patients with schizophrenia and major depression. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41 (5): 428–31.
8. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J, Skocilic Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38 (9): 921–7.
9. Labbe L, Sirois C, Pilote S, Arseneault M, Robitaille NM, Turgeon J, Hamelin BA. Effect of gender, sex hormones, time variables and physiological urinary pH on apparent CYP2D6 activity as assessed by metabolic ratios of marker substrates. *Pharmacogenetics* 2000; 10 (5): 425–38.
10. Hagg S, Spigset O, Dahlqvist R. Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51 (2): 169–73.

Adres: Dr Monika Szewczuk-Bogusławska, Katedra i Klinika Psychiatrii Akademii Medycznej, ul. Pasteura 10, 53-167 Wrocław, e-mail: msbog@psych.am.wroc.pl