

Niepowodzenia w leczeniu zespołu depresyjnego u pacjentki z powolnym genotypem hydroksylacji: opis przypadku

Failure in depressive syndrome treatment in a female patient with slow hydroxylation genotype: a case study

AGATA OSTAPOWICZ, JAN HORODNICKI

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

STRESZCZENIE. Autorzy opisują przebieg leczenia zespołu depresyjnego amitryptyliną u pacjentki, u której stwierdzono uwarunkowany genetycznie, powolny typ hydroksylacji leku.

SUMMARY. The paper presents the course of depressive syndrome treatment with amitryptiline in a patient in whom the genetically determined slow type of the drug hydroxylation was found.

Słowa kluczowe: depresja / powolny typ hydroksylacji / lekooporność / opis przypadku
Key words: depression / slow hydroxylation type / drug-resistance / case study

Coraz liczniejsze dane z piśmiennictwa zawierają powtarzające się informacje o narastającym problemie nieskuteczności terapii biologicznej, zwłaszcza lekami przeciwdepresyjnymi u znacznej liczby chorych z depresjami typu endogennego [25, 26]. Odsetek chorych nie reagujących na dwie kolejne, poprawnie przeprowadzone kuracje przeciwdepresyjne (właściwy lek, właściwa dawka, dostatecznie długi okres stosowania), sięga 20-30% [25].

Od wielu lat podejmowane są próby określenia czynników, które idą w parze lub warunkują skuteczny wynik leczenia depresji lub determinują zjawisko lekooporności.

W przypadku trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych TLPD do zwiększenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tych leków przyczynia się monitorowanie ich farmakokinetyki w surowicy oraz określenie genotypu hydroksylacji leczonego pacjenta [1, 2, 4, 25, 26].

Genotyp hydroksylacji warunkuje polimorfizm utleniania TLPD, będący jedną z głównych przyczyn dużych międzyosobni-

czych różnic w szybkości eliminacji tych leków. Na przykład, biologiczny okres półtrwania dezypraminy u chorych wolno i szybko metabolizujących ten lek, wynosi odpowiednio 97 h i 17 h [26]. Oznacza to, że podanie standardowych dawek TLPD chorym z wolnym metabolizmem, stwarza niebezpieczeństwo znacznego przedawkowania leku.

Poza tym, w mniejszym stopniu kinetykę TLPD zmieniają inne czynniki, wpływając w konsekwencji na stężenie tych leków we krwi. Z klinicznego punktu widzenia, poza genotypem hydroksylacji, istotne znaczenie mają: wiek pacjenta, choroby wątroby, choroby nerek, spożywanie alkoholu oraz alkalinizacja lub zakwaszenie moczu.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka K.R., lat 31, przebywała w Klinice Psychiatrii PAM od 6.09.1996 r. do 24.01. 1997 r., z rozpoznaniem: zespół depresyjny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Z wywiadu wiadomo, że dolegliwości trwały od 4 lat, w tym okresie przeżyła dwa epizody depresyjne i jeden maniakalny. Do Kliniki Psychiatrii PAM trafiła po próbie samobójczej. W stanie psychicznym stwierdzono nastrój depresyjny, obwinianie się, myśli samobójcze, wczesne budzenie się, spadek zainteresowań rodziną, dziećmi, nasilenie niepokoju oraz wyraźny spadek masy ciała. W skali HMDR uzyskała 29 pkt., w skali MADRS – 28 pkt. i została zakwalifikowana do leczenia amitryptyliną.

Przed rozpoczęciem leczenia wykonano badania pracowniane wykluczające niewydolność wątroby i nerek oraz badanie genotypu hydroksylacji metodą PCR.

Początkowo podano 100 mg/die amitryptyliny zwiększając dawkę w piątej dobie do 150 mg/die, w dziewiątej dobie do 175 mg/die i wreszcie w czternastej dobie do 200 mg/die. Następnie z powodu złej tolerancji leczenia, dawkę ponownie obniżono do 100 mg/die, zwiększając ją w następnej dobie do 150 mg/die. W dwudziestej pierwszej dobie leczenia przy podawanej dawce 150 mg/die i dawce globalnej 3435 mg wystąpiło u pacjentki powikłanie pod postacią zespołu majaczeniowego.

Już od godzin popołudniowych była niespokojna, załęczniona, w nocy halucynowała wzrokowo, była całkowicie zdezorientowana. Odstawiono amitryptylinę i w sposób rutynowy opanowano zespół majaczeniowy. Oznaczony poziom amitryptyliny w surowicy krwi, w krytycznym dniu, wynosił 597 µg/ml. Kontrolowany, po 3 tygodniach od odstawienia leku, poziom amitryptyliny wynosił jeszcze 146,89 µg/ml.

Poprawę stanu psychicznego uzyskano dopiero po 35 tygodniach leczenia mianseryną. Badania genotypowe ujawniły, że pacjentka należy do populacji osób wolno metabolizujących TLPD.

Mała aktywność hydroksylazy była w tym przypadku spowodowana występowaniem zmutowanego allele B, w DNA kodującym enzym CYP2D6. Mutacja ta spowodowana jest zamianą guaniny na adeninę

w intronie 3, co prowadzi do przesunięcia miejsca połączenia egzonów i wytworzenia niefunkcjonalnego białka, które jest degradowane w komórce. CYP2D6 stanowi 76% spośród wszystkich zmutowanych alleli [2, 7, 9, 16], a częstość jego występowania ocenia się w populacji kaukaskiej na 21% [16, 17, 19].

KOMENTARZ

Konsekwencją zmian farmakokinetyki TLPD są duże międzyosobnicze różnice stężeń tych leków, obserwowane po podaniu zwyczajowych dawek, będące przyczyną braku korelacji pomiędzy podawaną dawką a stężeniem leku we krwi. Dlatego trudno przewidzieć efekt kliniczny, biorąc pod uwagę jedynie wielkość zwyczajowo stosowanych dawek omawianych leków [24, 25]. Zamiast oczekiwanej skuteczności leczenia może dojść do występowania efektów niepożądanych i toksyczności leku. Chociaż monitorowanie stężenia leku nie stanowi rutynowego postępowania w leczeniu depresji, to, jak wykazano na przykładzie, może zapobiec występowaniu nasilonych objawów niepożądanych lub toksycznych, a także może zwiększyć skuteczność leczenia poprzez odpowiednie skorygowanie dawkowania, znacznie wcześniejsze niż na podstawie jedynie obserwacji klinicznych [5, 13, 18, 24, 25, 26].

Określenie genotypu CYP2D6 przed rozpoczęciem terapii lekiem, który jest utleniany z różną szybkością, może być wykorzystane do ustalenia indywidualnych dawek u osób z fenotypem PM, czyli chorych o wzmożonym ryzyku powikłań.

Wykorzystanie metody PCR i trawienia enzymami restrykcyjnymi do określenia fenotypu szybkości reakcji metabolicznych u badanej osoby, ma przewagę nad badaniami farmakokinetycznymi, gdyż opiera się na pobieraniu niewielkiej próbki krwi do izolowania DNA i nie wymaga podawania leków wskaźnikowych, a tym samym eliminuje

wszelkie wpływy środowiskowe, które mają znaczenie w ocenie farmakokinetyki (choroby, interakcje leków, wpływ diety) [19].

Oprócz allele B znamy obecnie co najmniej 8 alleli, których obecność warunkuje fenotyp wolnego utleniania, tzw. allele A, B, C, CH, D, E, G oraz T [2, 7, 9, 16, 17, 19, 21]. Do najczęściej występujących alleli należy allel CYP2D6B (76% spośród wszystkich zmutowanych alleli). Drugi zmutowany allel CYP2D6A stanowi 5% i występuje rzadziej w populacji kaukaskiej. Pozostałe allele CH, E, G i T pojawiają się stosunkowo rzadko [14, 19]. Mimo, że liczba alleli CYP2D6 wydaje się duża, to przy założeniu wykrywania najczęściej występujących w danej populacji genotypów, możliwe jest badanie ich w codziennej praktyce.

Jednorazowe badania genotypowe mają istotne znaczenie nie tylko w psychofarmakoterapii, ale w stosowaniu wielu leków w innych specjalnościach, gdy eliminacja zależna jest od aktywności izoenzymu CYP2D6.

Tak więc z powyższej dyskusji można wyprowadzić dwa wnioski:

1. Badanie mutacji genowych izoenzymów oksygenaz wątrobowych może być wskaźnikiem dla indywidualnego dawkowania wielu leków psychotropowych i innych.
2. Koszty wdrożenia badań farmakogenetycznych do rutynowej praktyki okazać się mogą wielokrotnie niższe niż koszty przedłużających się hospitalizacji nawrotów w związku z nieskutecznym leczeniem lub leczeniem toksycznych powikłań.

PIŚMIENNICTWO

1. Agundez J.A., Martinez C., Ladero J. i wsp.: Debrisoquin oxidation genotype and susceptibility to lung cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994, 55, 10–14.
2. Agundez J., Ladesma H., Ladero J. i wsp.: Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in white population. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 57, 265–269.
3. Blum M., Grant D.M., Mc Bride W. i wsp.: Human arylamine N-acetyltransferase genes: isolation, chromosomal localization, and functional expression. *DNA Cell Biol.* 1990, 9, 193–203.
4. Bronsen K., Gram L.F.: Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 36, 537–547.
5. Dahl M.L., Johansson J., Bertilsson L. i wsp.: Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 274, 516–520.
6. Dahl M.L., Yue Q.Y., Roh H.K. i wsp.: Genetic analysis of the CYP2D6 focus in relation to debrisoquine hydroxylation capacity in Korean, Japanese and Chinese subjects. *Pharmacogenetics* 1995, 5, 159–164.
7. Daly A.K., Armstrong M., Monkman S.C. i wsp.: Genetic and metabolic criteria for the assignment of debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P4502D6) phenotypes. *Pharmacogenetics* 1991, 1, 33–41.
8. Evert B., Griese E., Eichelbaum M.: A missense mutation in exon 6 of the CYP2D6 gene leading to a histidine 324 to proline exchange is associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1994, 350, 434–439.
9. Gaedigk A., Blum M., Gaedigk R. i wsp.: Deletion of the entire cytochrome P450 CYP2D6 gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* 1991, 48, 943–950.
10. Gail M.D.: Genetic differences in drug disposition. *J. Clin. Pharmacol.* 1994, 34, 881–897.
11. Gough A., Smith C., Howell S. i wsp.: Localization of the CYP2D6 gene locus to human chromosome 22Q 13.1. by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis. *Genomics* 1993, 15, 430–432.
12. Graf T., Broly F., Hoffmann F. i wsp.: Prediction of phenotype for acetylation and for debrisoquine hydroxylation by DNA-tests in healthy human volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992, 43, 399–403.
13. Grant D.M., Blum M., Meyer U.A.: Monomorphic and polymorphic human arylamine N-acetyltransferases: a comparison of liver iso-

- zymes and expressed products of two cloned genes. *Mol. Pharmacol.* 1991, 39, 184–191.
14. Heim M., Meyer U.A.: Genotyping poor metabolisers of debrisoquine by allele specific PCR amplification. *Lancet* 1990, 336, 529–532.
 15. Johansson J., Lundqvist E., Bertilsson L. i wsp.: Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D6 – locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 11820–11825.
 16. Johansson J., Oscarson M., Yue Q.Y. i wsp.: Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D6 locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation. *Mol. Pharmacol.* 1994, 46, 452–459.
 17. Kagimoto M., Heim M., Kagimoto K. i wsp.: Multiple mutations of the human cytochrome P4502D6 gene (CYP2D6) in poor metabolisere of debrisoquine. *J. Biol. Chem.* 1990, 265, 17209–17214.
 18. Kanajiri K., Watanabe J., Eguchi M., Hayaishi S.: Genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes and leng cancer susceptibility. *Pharmacogenetics* 1995, 5, 570–573.
 19. Meyer U.A.: The molecular basis of genetic polymorphism of drug metabolism. *J. Pharm. Pharmacol.* 1994, 46, 409–415.
 20. Penman B.W., Reece J., Smith T. i wsp.: Characterization of a human cell expressing high levels of c. DNA-derived CYP2D6. *Pharmacogenetics* 1993, 3, 28–39.
 21. Saxena R., Shaw G.L., Relling M.V., Frame J.N. i wsp.: Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 1994, 3, 923–926.
 22. Smith C., Gough A., Leigh P. i wsp.: Debrisoquine hydroxylase gene polymorphism and susceptibility to Parkinson's disease. *Lancet* 1992, 339, 1375–1377.
 23. Smith C., Moss J., Gough A. i wsp.: Molecular genetic analysis of the cytochrome P450-debrisoquine hydroxylase locus and association with cancer susceptibility. *Environmental Health Perspectives* 1992, 98, 107–112.
 24. Strucker J., Cosme J., Laurent Ph. i wsp.: CYP2D6 phenotype and lung cancer risk according to histologic type and tobacco exposure. *Carcinogenesis* 1995, 16, 2759–2764.
 25. Święcicki Ł., Bogdanowicz E., Pużyński S. i wsp.: Lekooporność w depresjach endogenych. *Psychiatr. Pol.* 1993, 27, 6, 673–682.
 26. Zięba A., Wyska E. i wsp.: Farmakokinetyka kliniczna trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. *Psychiatr. Pol.* 1993, 27, 6, 683–692.

*Adres: Dr Agata Ostapowicz, Katedra i Klinika Psychiatrii PAM,
ul. Broniewskiego 26, 71-460 Szczecin*