
PŮVODNÍ PRÁCE

Význam CYP2D6 v terapii selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Pulkrábková L., Žourková A.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Práce je věnována vztahu mezi metabolickou aktivitou enzymů cytochromu P450 2D6 a léčbou selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). SSRI jsou metabolizovány především izoenzymy cytochromu P450 2D6. Geny pro enzymy CYP2D6 jsou polymorfni, z čehož plyne individuální rozdílnost v metabolické aktivitě na základě genotypu. SSRI jsou schopny inhibovat aktivitu izoenzymu CYP2D6, což může vést ke změně metabolického fenotypu, který nemusí odpovídat metabolickému genotypu jedince. Důsledkem je pak značná proměnlivost ve snášenlivosti a účinnosti terapie SSRI. Sdělení by chtělo upozornit na možné souvislosti mezi metabolickou aktivitou CYP2D6, genetickou výbavou a tolerancí terapie inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Klíčová slova : selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), cytochrom P450 2D6, metabolický genotyp, metabolický fenotyp, pomalý metabolizátor, extenzivní metabolizátor.

Summary

Pulkrábková L., Žourková A.: The Role CYP2D6 in the Treatment with Selective Inhibitors of Serotonin Reuptake

The relationship between metabolic activity of the isoenzymes of cytochrome P450 2D6 and the anti-depressant therapy (by SSRIs) is the main aim of this paper. The SSRIs are metabolised mainly by the CYP2D6.

The genes for the CYP2D6 enzymes are polymorphic and that caused interindividual differences in metabolic activity which is based on the genotype. SSRIs are potent inhibitors of the CYP2D6 activity and that fact may lead to the changes of the metabolic phenotype which may not correspond to metabolic genotype. The result is a great variability in tolerance and efficacy of SSRI therapy. There may be connections between metabolic activity, genotype and the tolerance of the SSRI therapy. **Key words :** selective inhibitors of serotonin reuptake (SSRI), cytochrom P450 2D6, metabolic phenotype, extensive metabolizer, poor metabolizer.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 5, pp. 239–245.

ÚVOD

Jedním z problémů farmakoterapie je velká interindividuální proměnlivost odpovědi na léky a nejednotný charakter vedlejších účinků. Významnými determinantami této proměnlivosti se ukázala být řada faktorů, které zahrnují chorobný stav, úroveň nutrice, současné užívání léků a jiných farmakologických látek, věk, pohlaví, ale také genetické a etnické vlivy.

Systematické studium metabolismu léků prodělalo v posledních letech velký rozvoj, který přinesl řadu poznatků enormního významu pro klinickou aplikaci v psychofarmakologii.

Zásadní význam pro udržení účinné hladiny léčiva v organismu má eliminace – biotransforma-

ce v játrech a exkrece ledvinami. Hlavním způsobem eliminace většiny psychotropik je metabolizace pomocí oxidativních enzymů systému cytochromu P450. Je tomu tak proto, že psychotropika jsou vysoce solubilní látky, která před vyloučením ledvinami vyžadují metabolickou přestavbu na látky více rozpustné ve vodě (biotransformace první fáze). Mnohé z nich navíc podléhají další přeměně konjugacími enzymy, nejčastěji glukuronidizací (biotransformace druhé fáze).

Sídlem izoenzymů cytochromu P450 jsou játra, byla však prokázána i značná metabolická aktivita ve střevech, v ledvinách, ale i v mozku [17].

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jsou antidepresiva různého chemického složení, které spojuje stejný mechanismus účinku – inhibice zpětného vychytávání sero-

toninu. Jednotlivá antidepresiva skupiny SSRI se mezi sebou naopak liší zbytkovou inhibicí zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu. Při dlouhodobém podávání dochází k normalizaci serotoninové transmise a vzájemným ovlivněním neuronů i k normalizaci aktivity noradrenalinových neuronů v locus coeruleus v mozku. Oproti klasickým preparátům SSRI ovlivňují jen metabolismus serotoninu, a proto jsou oproštěny od nežádoucích účinků způsobených jinými receptory či neurotransmitterovými systémy a od farmakodynamických interakcí.

SSRI jsou nejen účinnými a dobře snášenými antidepresivy, ale i jejich indikační spektrum je značně široké. Zahrnuje depresivní poruchu, obsedantně kompulzivní poruchu, panickou poruchu, sociální fobii, mentální bulimii, posttraumatickou stresovou poruchu, hypochondrickou poruchu, somatoformní vegetativní dysfunkci a somatoformní bolestivou poruchu.

SSRI jsou v dnešní době nejčastěji podáváná antidepresiva, jsou léky první volby při diagnóze depresivní porucha v ambulantní praxi. Preskripce SSRI není omezena pouze na psychiatry, ale postupně se rozšiřuje i na další specializace, např. neurology, internisty i praktické lékaře. Je tomu tak právě v důsledku vynikajícího profilu SSRI. Předností je velmi dobrá tolerance, malá toxicita při předávkování a z toho plynoucí i vysoká bezpečnost. SSRI nepotencují účinek alkoholu, mají benigní nežádoucí účinky a malý potenciál farmakodynamických interakcí. K nevýhodám patří pomalý nástup terapeutického efektu, serotoninové nežádoucí účinky (především gastrointestinální, poruchy sexuálních funkcí, insomnie, zvýšená tenze) a vysoký výskyt farmakokinetických interakcí [38].

Všechna SSRI jsou metabolizována v játrech, kde se oxidují různými izoenzymy cytochromu P450, stejně tak jako většina farmak. Pozornost je zaměřena především na cytochrom CYP2D6, který se účastní nejenom metabolizace antidepresiv, ale také antipsychotik, antiarytmik, opiátů, beta blokátorů. Protože se jedná o běžné podávané léky, je vhodné mít při jejich kombinacích základní vědomosti o způsobu jejich metabolizace. Znalost souvislostí nám může pomoci k účelné farmakoterapii [34].

Inhibice, indukce CYP 450

Cytochromy P450 mají nízkou a překrývající se specifitu. Jejich charakteristickým znakem je možnost regulace exprese endogenními nebo exogenními faktory, včetně farmak (tzn. inhibice nebo indukce).

Léky, které jsou substráty určitého izoenzymu CYP, mohou kompetitivně inhibovat přístup jiných substrátů k témuž enzymu, v důsledku čehož dochází k inhibici aktivity těchto cyto-

chromů s následnou sníženou metabolickou degradací jedné nebo více současně podávaných látek. To vede ke kumulaci aktivního podílu léku, což v klinice působí jako obdobný jev podávání vysokých dávek. Enzymová inhibice se rozvíjí poměrně rychle, někdy během 2-3 dnů, a to může vést k rychlému rozvoji nežádoucích účinků a toxicitě.

Enzymová indukce je jednou z možných příčin snížené odpovědi až nonrespondérství na farmakoterapii. V důsledku zvýšení aktivity cytochromů současně podávanými léky dochází k urychlené metabolické degradaci léků, a tím i k rychlému snižování aktivního podílu léčiva v plazmě a v celém organismu. To napodobuje jev při podávání léku. Enzymatická indukce potřebuje k plnému rozvoji několik dnů nebo dokonce týdnů.

Určité farmakum může být substrátem určitého izoenzymu, může a nemusí být jeho inhibitorem a také naopak. Řada farmak je metabolizována několika specifickými izoenzymy. Léky mohou také procházet vedlejší a hlavní metabolickou cestou zprostředkovanou různými enzymy.

Inhibice cytochromoxidázového systému antidepresiv ze skupiny SSRI, které jsou kompetitivními a reverzibilními inhibitory specifických izoenzymů P450 [28], byla určitým nečekaným nálezem a spolu s nežádoucími sexuálními poruchami v důsledku této medikace tvoří hlavní nežádoucí komplikace při podávání SSRI.

CYP1A2 je inhibován fluvoxaminem, fluoxetinem, norfluoxetinem. Sertralin a paroxetin jsou inhibitory CYP2D6, fluvoxamin, norfluoxetin a sertralin inhibují CYP3A4 [7].

Bezprostředním důsledkem inhibičních účinků antidepresiv z řad SSRI na izoenzymy CYP450 je zvýšení rizika farmakokinetických interakcí [7]. S důrazem na potřebu dlouhodobé léčby antidepresiv je důležité určit klinické dopady významnější inhibice specifických izoenzymů CYP během udržovací léčby antidepresiv s těmito účinky.

Genetický polymorfismus

Dalším faktorem proměnlivosti odpovědi na farmakoterapii jsou individuální a etnické rozdíly v metabolismu. Termín genetický polymorfismus se týká schopnosti jedince metabolizovat xenobiotika různým způsobem (rychlost, rozsah), a to v důsledku jeho genetické výbavy.

Alespoň u dvou izoenzymů CYP, CYP2D6, CYP2C19 byla zjištěna bi až tetramodální distribuce metabolických kapacit v různých populacích. Distribuce aktivit těchto důležitých enzymů je dána geneticky a může být vysledována až po mutace sekvence nukleových kyselin DNA vedoucích ke změnám bílkovinné struktury a aktivity enzymů. Mutace obvykle znamená, že určitá část populace může být označena za pomalé metabolizátory (PM) se sníženou rychlostí

metabolismu substrátu dotyčných enzymů. Odlišují se tak od extenzivních metabolizátorů (EM), kteří nemají tyto nedostatky a jejich metabolismus probíhá normální rychlostí. Existují i tzv. ultrarychlí metabolizátoři (UM), kteří rychle metabolizují, tzn. že potřebují větší množství léčiva k dosažení žádaného efektu. Děje se tak v důsledku zmnožení alel genu kódujících patřičný enzym. Jedinci s redukovanou enzymatickou aktivitou se nazývají středně rychlí metabolizátoři (IM).

V poslední době se pozornost upíná ke genotypizačním metodám, které přímo určují geneticky determinovanou metabolickou kapacitu CYP. Mezi genotypem a aktuálním fenotypem pacienta se často vyskytují diskrepance a stále panuje neshoda názorů o důležitosti genotypu ve fenotypické expresi metabolického statusu [8]. Zjištěný metabolický fenotyp totiž může být jen fenokopii vzniklou na základě lékových interakcí, zvláště inhibice na substrátové úrovni. Tato skutečnost má pak dalekosáhlé konsekvence v psychofarmakoterapii.

Genotypizace je metoda založená na alelově specifické polymerázové řetězové reakci pomocí leukocytární DNA. Stanovení fenotypu jedince – fenotypizace – obnáší podání sondážní látky (modelový substrát pro určitý izoenzym CYP, umožňující standardizaci individuálních a skupinových variací aktivity tohoto enzymu) a odběr krve a moči pro stanovení rychlosti metabolismu [15].

Výhodou genotypizace oproti fenotypizaci je možnost provést genotypizaci vzorku krve pacienta nezávisle na tom, zda je léčen psychotropními léky či ne. Ze současných genotypizačních CYP2D6 studií vyplývá, že extenzivní nebo pomalí metabolizátoři jsou relativní pojmy, které nemusí být mezi etnickými skupinami kvalitativně či kvantitativně srovnatelné. [26, 27].

Diverzita genotypu enzymů metabolizujících psychotropní látky může být evolučně adaptivní, protože substráty těchto enzymů jsou především xenobiotika. Podle Kalowa [17] pomáhá farmakologická proměnlivost při přežití populace vystavené náporu toxických chemikálií prostředí.

Cytochrom P450 2D6

CYP2D6 je jedním z primárních enzymových systémů účastnících se metabolismu xenobiotik v játrech. Aktivita CYP2D6 se nemění s věkem, ale může být mírně nižší u žen než u mužů [1].

Po stránce kvantitativní je CYP2D6 jeden z nejméně nápadných izoenzymových systémů lékového metabolismu v lidských játrech, kde tvoří pouze 1,5 % z celkového obsahu cytochromu P450. Patří však k nejdůležitějším, protože katalyzuje oxidace více než 50 léků, z nichž minimálně 23 je užíváno v psychofarmakologii. V podstatě

všechna nyní dostupná novější antidepresiva, včetně skupiny SSRI, jsou substráty tohoto cytochromu [6].

Izoenzym CYP2D6 je v malých koncentracích přítomen také v mozku, což může být vzhledem k jeho velké afinitě ke kokainu a stimulantům velice významné. Konverze kodeinu na morfin pomocí CYP2D6 může mít dalekosáhlejší význam v mozku než v játrech [18].

Izoenzym CYP2D6 nelze indukovat, lze pouze inhibovat jeho aktivitu. Podávání určitého inhibitoru izoenzymu CYP2D6 bude výrazně zpomalovat metabolismus a clearance jiných substrátů tohoto enzymu. [41].

Metabolický genotyp CYP2D6

U izoenzymu CYP2D6 byla v populaci nalezena velká interindividuální variabilita, tzn. genetický polymorfismus, který má značný vliv na jeho funkci [1]. U izoenzymů CYP2D6 existuje podstatný mezietnický rozdíl ve frekvenci genotypu pomalých metabolizátorů

Osoby s normální aktivitou CYP2D6 jsou označovány za extenzivní metabolizátory, EM. Tito jedinci tvoří 65–80 % bílé populace a substráty CYP2D6 metabolizují předpokládanou cestou. 7–11 % bílé populace je geneticky determinováno jako pomalí metabolizátoři, PM. Tito jedinci jsou ohroženi vyšším výskytem nežádoucích účinků léčby, protože mají zpomalené odbourávání látek metabolizovaných CYP2D6. Jedinci s redukovanou enzymatickou aktivitou CYP2D6 se nazývají středně rychlí metabolizátoři, IM, substráty CYP2D6 metabolizují pomaleji. Reprezentují 10–15 % bílé populace a v podstatě tvoří podskupinu PM a EM. Z pohledu dlouhodobé terapie jsou IM srovnatelní ve své terapeutické odpovědi s PM [9]. Skupina ultrarychlých metabolizátorů, UM, u nichž probíhá metabolizace mnohem rychleji a intenzivněji, je zastoupena v 5–10 % bílé populace. Metabolická kapacita jedince je především určena počtem plně funkčních alel v genomu [41].

Léky metabolizované CYP2D6 mají u pomalých metabolizátorů pomalejší clearance a jsou více závislé na alternativních cestách eliminace. Ve srovnání s jedinci, kteří enzym nepostrádají, mají osoby se sníženou anebo chybějící aktivitou CYP2D6 tendenci k primárně vyšším plazmatickým hladinám léků metabolizovaných CYP2D6 (např. paroxetin, fluoxetin, tricyklická antidepresiva), a tím i větší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků léčby a horší snášenlivost této medikace.

Klinické testy aktivity izoenzymů CYP2D6 mohou pomoci psychiatrům vyhnout se toxicitě léků nebo stanovit dávkovací schémata u pomalých metabolizátorů určitých izoenzymů CYP2D6. Stanovit aktivitu CYP2D6 je možné jednak fenotypizací (podáním testovací látky dextromethorfanu)

Tab. 1. Výskyt vedlejších účinků terapie u EM a PM CYP2D6 dle metabolického fenotypu.

Autor, rok	Počet pacientů	Léky	Výsledek
De Leon a spol., 1998	87	Psychotropika	PM=12 Vedlejší účinky 7 PM
Murphy a spol., 2003	241	Paroxetin	PM/IM=42 Žádný rozdíl ve VÚ mezi EM a PM
Rau a spol., 2004	28 s VÚ	Antidepresiva	PM=8
Groszader a spol., 2004	136	Antidepresiva	PM=6 Vedlejší účinky 5 PM

nebo genotypizací s užitím alelově specifické PCR s detekcí mutací.

Studie zabývající se predikcí snášenlivosti léčby substráty CYP2D6 u PM a EM na základě znalosti metabolického genotypu ukázaly nejednoznačné výsledky (tab. 1) [10,13, 32, 28].

Metabolický fenotyp CYP2D6

V poslední době je věnována velká pozornost genotypizačním metodám založeným na přesné identifikaci geneticky determinovaného stavu CYP2D6 (v genovém lokusu CYP2D6 bylo identifikováno 48 bodových mutací a přes 70 alel). Důležitým se jeví také aktuální metabolický fenotyp daného jedince, který se nemusí shodovat s jeho genotypem. Stanovený aktuální metabolický fenotyp totiž může být pouhou fenokopii vzniklou v důsledku interakcí mezi léky, především na úrovni substrátů [29].

Možnost enzymové inhibice a její důsledky jsou v literatuře již dlouho diskutovány.

Inhibice některými psychotropiky může být tak silná, že dochází ke konverzi metabolického fenotypu z extenzivního na pomalý [5].

Tento efekt je často zmiňován v souvislosti s inhibicí CYP2D6 antidepresivy ze skupiny SSRI. Je-li extenzivním metabolizátorem podáván lék, který silně inhibuje CYP2D6, může dojít k jejich fenotypické konverzi na pomalé metabolizátory [11, 34]. U většiny jedinců lze očekávat zánik rozdílů v metabolismu účinného inhibitoru CYP2D6 (např. paroxetinu, fluoxetinu, sertralinu) mezi extenzivními metabolizátory a pomalými metabolizátory, a to v důsledku konverze většiny jedinců na fenotypově pomalé metabolizátory [16]. Teoreticky tím dochází k vystavení většímu riziku vzniku nežádoucích vedlejších účinků. Tato inhibice je

reverzibilní, odezní po vysazení inhibující látky. Rychlost odeznění však záleží na eliminačním poločase preparátu [14, 30, 34].

Všechna antidepresiva ze skupiny SSRI jsou metabolizována CYP2D6. Z jednotlivých SSRI je jako nejsilnější inhibitor CYP2D6 popisován paroxetin [2, 30, 31], jako slabší je označován fluoxetin a jeho metabolit norfluoxetin. Nejslabším inhibitorem se zdá být sertralin, jehož působení je závislé na dávce.

Inhibice CYP 2D6 a bezpečnost léčby

Terapie silnými inhibitory CYP2D6 z řad SSRI – paroxetin, fluoxetin – může být zatížena četnými lékovými interakcemi, vedlejšími účinky medikace v důsledku zpomalení metabolismu a horší snášenlivostí léčby [20]. To má dalekosáhlé důsledky pro dlouhodobou psychiatrickou léčbu.

Následky inhibice CYP2D6 antidepresivy na bezpečnost léčby byly opakovaně zkoumány [4, 36], výsledky jsou však nejednoznačné (tab. 2) [33, 37, 40, 42].

Pouze Spina [34] objevil pozitivní korelaci mezi metabolickým fenotypem a incidencí nežádoucích účinků při terapii desipraminem v souboru 30 pacientů. Avšak Bondolfi [4] nenalezl rozdíly ve výskytu vedlejších účinků léčby u pomalých a extenzivních metabolizátorů v souboru 15 pacientů léčených kombinací fluoxetinu a risperdal. Ke stejným výsledkům dospěl i Vandel [40]. Ve skupině 25 pacientů léčených kombinací fluoxetinu a tricyklických antidepresiv neshledal rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků a ve snášenlivosti terapie mezi pomalými a extenzivními metabolizátory. Ve studii prováděné na našem pracovišti [42] byla objevena pozitivní korelace mezi incidencí sexuálních dysfunkcí a redukcí metabolické akti-

Tab. 2. Výskyt vedlejších účinků terapie u EM a PM CYP2D6 dle metabolického fenotypu.

Autor, rok	Počet pacientů	Léky	Vyšší výskyt vedlejších účinků
Vandel a spol., 1992	25	fluoxetin+ tricyklicka	Ne
Spina a spol., 1997	30	desipramin	Ano
Bondolfi a spol., 2002	15	fluoxetin+risperidon	Ne
Lam a spol., 2002	32 zdraví dobrovolníci	paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin	Ne
Žourková a spol., 2003	50	paroxetin	Ne (s výjimkou sexuálních dysfunkcí)

vity CYP2D6 ve skupině 50 pacientů dlouhodobě léčených paroxetinem. Lam [23] podával antidepresiva ze skupiny SSRI – paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin – skupině zdravých dobrovolníků a monitoroval jejich plazmatické koncentrace. Výsledkem byla pozitivní korelace mezi plazmatickou koncentrací léku a metabolickým fenotypem.

I když výsledky klinických pozorování jsou nejednoznačné, nesvědčí pro velké riziko podávání antidepresiv inhibujících CYP2D6. Je třeba si uvědomit, že počet zmiňovaných studií je velmi malý a byl prováděn na malém množství pacientů.

Inhibice CYP2D6 a rizika polyfarmakoterapie

Inhibice metabolismu SSRI, především paroxetinu, fluoxetinu, zvláště při monoterapii, nemusí být důvodem ke znepokojení vzhledem k nepřilíš vysoké toxicitě těchto přípravků. Pokud jsou souběžně podávány léky podléhající inhibici, je nezbytné, aby po zahajovací dávce bylo dávkování upraveno podle klinického účinku. Velmi vhodné by v tomto případě bylo stanovení metabolického fenotypu CYP2D6 (dextromethorfanový test) k případné predikci účinnosti další léčby a výskytu nežádoucích účinků.

Kombinace SSRI s jinými psychotropními i nepsychotropními léky jsou totiž v klinické praxi běžné, a to jak v léčbě psychických poruch koexistujících s interními onemocněními, tak u akutních stavů v průběhu dlouhodobé léčby psychických onemocnění. Při plánované kombinované léčbě farmaky, která jsou metabolizována CYP2D6, je nutno tyto kombinace pečlivě zvážit a v indikovaných případech raději změnit antidepresivum za takové, které CYP2D6 neinhibuje. Odeznění inhibice CYP2D6 je závislé na eliminačním poločase preparátu, v případě paroxetinu by inhibice měla odeznít do týdne po vysazení, u sertralinu v rozmezí 1-2 týdnů, u fluoxetinu do 5 týdnů [14, 22, 34].

Vyšetřit aktivitu CYP2D6 je doporučováno i v těch případech, kdy pacient léčený antidepresivem, ovlivňující tento cytochromový systém, reaguje na léčbu jinak, než je obecně předpokládáno. Pokud udává zvýšený výskyt vedlejších účinků léčby, tak v případě detekce zpomalení metabolismu by bylo vhodné snížení dávky léku. V případě nedostatečné odpovědi na léčbu by se mohlo jednat o ultrarychlé metabolizátory a ověření tohoto předpokladu fenotypizací by mohlo pomoci při úpravě dávek léku. V případě detekce fenotypu ultrarychlého metabolizátora, který neodpovídá na léčbu, jsou zvažovány farmakokinetické možnosti úpravy medikace [19].

Ve studii prováděné Lainem [22] byl stanoven genotyp ultrarychlého metabolizátora u pacientů neodpovídající na léčbu antidepresivem nortriptilinem v terapeutických dávkách, po sledované období. U těchto pacientů byly zjištěny velmi nízké plazmatické koncentrace nortriptilinu. Přidání

paroxetinu vedlo ke změně v plazmatických koncentracích, u čtyř pacientů došlo k terapeutické optimalizaci hladin nortriptilinu.

Paroxetin se tedy podle některých autorů [22] jeví výhodným a vhodným nástrojem zpomalení metabolické aktivity CYP2D6 u ultrarychlých metabolizátorů, a to inhibicí jejich metabolismu, což u UM znamená adekvátní způsob metabolizace léčiva.

DOPORUČENÍ PRO KLINICKOU PRAXI

Antidepresivní léčba je založena na výskytu jednotlivých příznaků u konkrétního pacienta, na charakteru jeho dalších onemocnění, na klinickém profilu medikace. Doposud schází adekvátní informace, které by nám pomohly předpovědět efekt terapie a její eventuální vedlejší příznaky. Tento nedostatek se stává obzvláště tíživým v dlouhodobé terapii antidepresivy v indikaci deprese. V současné době je totiž antidepresivní léčba cílena nejenom na zvládnutí akutního stavu, ale také na udržení remise, zabránění relapsu a recidivy onemocnění. K tomu je zapotřebí takové medikace, která by byla vysoce účinná, výborně snášená, s minimem nežádoucích účinků. Antidepresivum, které by bylo vhodné na všechny typy depresí u všech pacientů, které by mělo okamžitý a dlouhodobý efekt, jehož užívání by zajistilo plnou remisi a nebylo by zatíženo výskytem nežádoucích účinků, farmakokinetických a dynamických interakcí, doposud nebylo objeveno. SSRI splňují některé z výše uvedených „ideálních parametrů“, nicméně farmakokinetické interakce zprostředkované systémem enzymů cytochromu P 450 poněkud kazí jejich profil.

Pochopení úlohy izoenzymů CYP2D6 v psychiatrii a účinků SSRI na tyto izoenzymy je důležité pro optimální klinickou léčbu pacienta, protože :

1. Nabízí základ pro vysvětlení a předpověď určitých lékových interakcí.

2. Poskytuje návod k výběru látky pro některé skupiny pacientů.

3. Může vysvětlit případy nečekané toxicity nebo nedostatečné účinnosti [24].

Znalost genotypu pomalého metabolizátora může pomoci psychiatrům identifikovat pacienty, kteří nebudou dobře reagovat na doporučené terapeutické dávky. Přibližně 7 % bílé populace jsou pomalí metabolizátoři a tito pacienti s nedostatečnou, resp. nulovou aktivitou CYP2D6, budou potřebovat nižší než obvykle doporučené dávky substrátů CYP2D6, případně farmaka, která nejsou metabolizována CYP2D6 ([21]. Naopak ultrarychlí metabolizátoři budou potřebovat vyšší dávky léků, které jsou substráty CYP2D6. Genotyp pacienta by mohl poskytnout klinikovi hodnotné informace k potřebné individualizaci léčby.

Při výběru a podávání léků je třeba věnovat pozornost poměru užitku a rizika. Jako riziko je možné označit lékové interakce s možnými nežádoucími dopady. Znalost substrátů a inhibitorů izoenzymů CYP, stejně tak jako znalost existence pomalých a ultrarychlých metabolizátorů (genotyp, fenotyp) mohou pomoci předvídat farmakokinetické interakce, vyhnout se jim, a tak zlepšit racionální odpověď [25].

Stanovení metabolického fenotypu a podle výsledků úprava terapie by mohly zabránit nežádoucím komplikacím léčby a pomoci k případné predikci účinnosti další léčby. Dosavadní studie naznačují, že o aktuální snášenlivost léčby inhibitory CYP2D6 více vypovídá hodnota metabolického fenotypu než geneticky determinovaná kapacita CYP2D6.

ZÁVĚR

V budoucnosti by se léčba nemocného měla ubírat cestou „terapie šité na míru“, tzn. co největší

optimalizace, individualizace terapie. Znalost aktuálního fenotypu, ale i genotypu daného jedince, by k tomu mohla vést. Došlo by tak nejenom ke snížení rizika nežádoucích účinků, možných interakcí, ale i ke snížení finančních nákladů na léčbu, což je v dnešní době neustále zmiňovaný faktor. Výsledky prováděných studií jsou však značně rozporné, citované práce ukazují na rozdíly mezi znalostmi farmakogenetiky a klinickou aplikací těchto informací.

V současné době většina klinických farmakologů nepovažuje rutinní stanovení aktivity CYP2D6 za nezbytně nutné [35].

Pro klinickou praxi má stanovení aktivity CYP2D6 význam v následujících případech:

1. Při výrazných vedlejších účincích.
2. Nonrespondérství při dobré complianci.
3. Při plánování kombinace léčiv.
4. K dosažení rychlého nástupu žádaného efektu.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021622404.

LITERATURA

1. **Agúndez, J. A. G., Ledesma, M. C., Ladero, J. M. et al.:** Prevalence of CYP2D6 duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 57, 1995 pp. 265–269.
2. **Alderman, J., Greenblatt, D. J., Allison, J. et al.:** Desipramin pharmacokinetics with serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), paroxetine or sertraline. *Neuropsychopharmacology*, 10, 1994 (Suppl 3/ part 2), p. 263 S.
3. **Bertilsson, L., Henthorn, T. K., Sanz, E. et al.:** Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism : relationship to S – mephenytoin, but not debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 45, 1989 pp. 348–355.
4. **Bondolfi, G., Eap, C. B., Bertschy, G. et al.:** The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidon in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry*, 2002, pp. 50–56.
5. **Brosen, K., Hansen, J. G., Nielsen, K. K. et al.:** Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolisers of sparteine. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 44, 1993 pp. 349–355.
6. **Cozza, K. L., Armstrong, S. C.:** Cytochrome P450 system. *American Psychiatry Press*, 2001 pp. 1–2.
7. **Crewe, H. K., Lennard, M. S., Tucker, G. T. et al.:** The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P 4502D6 activity in human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34, 1992 pp. 262–265.
8. **Dahl, M. L., Bertilsson, L., Nordin, C.:** Steady state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxymetabolite relationship to the CYP2D6 genotyp. *Psychopharmacology*, 123, 1996 pp. 315–319.
9. **Dalén, P., Dahl, M. L., Ruiz, M. L. et al.:** Hydroxylation of nortriptyline in white person with 0,1,2,3 and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 63, 1998 pp. 444–452.
10. **De Leon, J., Barnhill, J., Rogers, T. et al.:** Pilot study of the cytochrome P4502D6 genotype in a psychiatric state hospital. *Am. J. Psychiatry*, 155, 1998 pp. 1278–1288.
11. **Ereshefsky, L.:** Drug – drug interactions involving antidepressant : focus on venlafaxine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 10, 1996 (Suppl 2), pp. 372–532.
12. **Gram, L. F., Hansen, M. G. J., Sindrup, S. H. et al.:** Citalopram interactions studies with levopromazine, imipramine, and lithium. *Ther Drug Monit.*, 15, 1993 pp. 18–24.
13. **Grasmader, K., Verholt, P. L., Rietschel, M.:** Impact of polymorphism of cytochrome P450 isoenzymes C19, 2C19 and 2D6 on plasma concentration and clinical effects of antidepressant : naturalistic clinical setting. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 60, 2004 pp. 329–336.
14. **van Harten, J.:** Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet*, 24, 1993 pp. 203–220.
15. **Heim, M., Meyer, U. A.:** Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allelespecific PCR amplification. *Lancet.*, 336, 1990, pp. 529–532.
16. **Jann, M. W., Carson, S. W., Grimsley, S. R. et al.:** Effects of sertraline upon imipramine pharmacodynamics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 57, 1995 p. 207.
17. **Kalow, W.:** Pharmacogenetics : its biology roots and the medical challenge. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 54, 1993 pp. 235–241.
18. **Kalow, W., Tyndale, R. F.:** Debrisoquine /sparteine monooxygenase and other P450s in brain. In : *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. Edited by Kalow W. New York: Pergamon Press, 1992 pp. 649–656.
19. **Kawanishi, C., Lundgren, S., Agren, H.:** Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: Ultrarapid metabolism of antidepressant as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 59, 2004 pp. 803–807.
20. **Kaye, C. M., Haddock, R. E., Langley, P. F., Mellows, G. et al.:** A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatr. Scand.*, 80, 1986, (Suppl. 350), pp. 60–75.

21. **Kiev, A., Feiger, A.:** A double blind comparison of fluvoxamine and aproxetine in the treatment of depressed outpatients. *J. Clin. Psychiatry*, 58, 1998, pp. 146-152.
22. **Laine, K., Tybring, G., Hartter, S. et al.:** Inhibition of cytochrome P450CYP2D6 activity with .paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizers phenotype as measured by nortriptiline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 70, 2001 pp. 327–335.
23. **Lam, Y. W., Gaedigk, A., Ereshefsky, L. et.al.:** CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors : Analysis achievable steady – state plasma concentration and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy*, 22, 2002 pp. 1001–1006.
24. **Lane, R. M.:** Pharmacokinetic drug interaction potential of selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. Clin. Pharmacol.*, 11, 1996 (Suppl 5), pp. 31–61.
25. **Lane, R. M., Baldwin, D., Preskorn, S. H.:** The SSRIs advantages , disadvantages and differences. *J. Psychopharmacol.*, 9, 1995 pp. 163–178.
26. **Lin, K. M., Poland, R. E.:** Ethnicity, culture, psychopharmacology. In: *Psycho Pharmacology. The fourth Generation of Progress.* Edited by Bloom, F. E., Kupfer, D. J., New York: Raven Press, 1995 pp. 1907–1917.
27. **Llerena, A., Edman, G., Gobaleta, J. et al.:** Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate product of the cytochrome P4502D6. *Acta Psychiatr. Scand.*, 87, 1993 pp. 23-28.
28. **Murphy, G. M, Kremer, Ch., Rodrigues, H. E. et al.:** Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am. J. Psychiatry*, 160, 2003 pp. 1830–1835.
29. **Nelson, D. R., Kamataki, T., Waxman, D. J. et al.:** The P 450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accessum numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. *DNA Cell. Biol.*, 12, 1993 pp. 1-51.
30. **Nemeroff, C. B., De Vane, C. L., Pollock, B. G.:** Newer antidepressant and cytochrome P450 systém. *Am. J. Psychiatry*, 153, 1996 pp. 311-320.
31. **Preskorn, S. H, Magnus, R. D.:** Inhibition of hepatic P 450 izoenzymes by serotonin selective reuptake inhibitors: in vitro and in vivo findings and their implications for patient care. *Psychopharmacol. Bull.*, 30, 1994, pp. 90-98.
32. **Rau, T., Wohlleben, G., Wuttke, H. et al.:** CYP2D6 genotype : impact on adverse effect and nonresponse during treatment with antidepressant – a pilot study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75, 2004 pp. 386–393.
33. **Richelson, E.:** Pharmacokinetic drug interaction of new antidepressant : a review of the effects on the metabolism of other drugs. *Mayo Clin. Proc.*, 72, 1997 pp. 835–847.
34. **Sindrup, S. H., Brosen, K., Gram, L. F.:** The relationship between paroxetine and spartein oxidation polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51, 1992 pp. 278–287.
35. **Slanař, O.:** Farmakogenetika v klinické praxi. *Farmakoterapie*, 2005, 3, s. 296-298.
36. **Spina , E., Gitto, C., Avenoso, A. et al.:** Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine : a prospective study. *Eur J. Clin. Pharmacol.*, 51, 1997 pp. 395–398.
37. **Spina, E., Pollicino, A. M., Avenoso, A. et al.:**Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects. *Ther Drug Monit.*, 15, 1993 pp. 243-246.
38. **Švestka, J.:** SSRI léky první volby. 1.vydání, Praha, Maxdorf, 1999.
39. **Thase, M. E.:** Long term nature of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60, 1999, (Suppl.14), pp. 3-9.
40. **Vandel, S., Bertschy, G., Bonin, B. et al.:** Tricyclic antidepressant plasma levels after fluoxetine addition. *Neuropsychobiology*, 25, 1992 pp. 202–207.
41. **Zanger, U. M., Raimundo, S., Eichelbaum, M.:** Cytochrome P450 2D6 : overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 369, 2004, pp. 23-37.
42. **Žourková, A.:** Effect of mirtazapine and paroxetine on residual symptoms of depressive disorders and their effect on P450 CYP2D6 activity. *Homeostasis Health Dis*, 41, 2001, pp. 242–249.
43. **Žourková, A., Hadašová, E., Pilařová, L. et al.:** Impact of phenotyping CYP2D6 in psychiatry. *Psychiatrie, Praha :TIGIS s.r.o*, 2004, (Suppl.4, 8), pp. 53-54.
44. **Žourková, A., Hadašová, E.:** Paroxetine – induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen. Physiol. Biophys*, 22, 2003, pp. 103-113.

Dodáno redakci: 30. 1. 2006

Po skončení recenzního řízení: 27. 3. 2006

*MUDr. Lucie Pulkrábková
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail:lpilarova@fnbrno.cz*