

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A CYP2D6 ENZIM FARMAKOGENETIKÁJA: KLINIKAI
JELENTOSÉG A PSZICHIÁTRIAI BETEGEK
ANTIPSZICHOTIKUS KEZELÉSÉBEN**

Berecz Roland

Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék
Universidad de Extremadura, Facultad de Medicina, Departamento de Psiquiatría y

Farmacología

2001

BEVEZETÉS

1. Citokróm P450 enzimek és a gyógyszermetabolizmus

A pszichiátriai gyógyszeres kezelésre adott válasz nagymértékben eltér az egyes betegekben ugyanazon gyógyszer egyforma adagjának a hatására. Ez a nagy egyedi különbség több tényezonek tulajdonítható: patofiziológiai, genetikai, környezeti eltérések mind szerepet játszhatnak. Azonban egy konzisztens tényező, ami szerepet játszik és nagy egyéni különbségeket okoz: a gyógyszerlebomlás, metabolizmus.

A pszichiátriai gyógyszeres terápiában alkalmazott gyógyszerek néhány kivételtől eltekintve (pl. lítium) lipoldékonyak és extenzív metabolizmuson esnek át a szervezetben. A gyógyszermetabolizmus egyedi különbségeit nagymértékben meghatározzák genetikai faktorok: 1959-ben egy új tudományág született, a farmakogenetika, amely a gyógyszermetabolizmus és gyógyszerválasz genetikailag meghatározott egyedi különbségeivel foglalkozik.

A gyógyszer sorsát a szervezetben *genetikai* és *környezeti* tényezők határozzák meg. A környezeti tényezők részben befolyásolhatóak, ilyenek például a táplálkozási szokások, éhezés, stressz, dohányzás, alkoholfogyasztás, kísérő betegségek, más gyógyszer együttes adása, másrészt nem befolyásolhatóak: életkor, nem, terhesség. Gyógyszeres kezeléskor ezen tényezőkre mindig figyelemmel kell lennünk, mert a gyógyszerhatást befolyásolhatják.

A gyógyszermetabolizáció legfontosabb helye a máj, azonban sok esetben más szervek is részt vesznek a folyamatban (tüdő, bélfal, vese, illetve az agy). A metabolizmus első lépése a lipofil szer vízoldékonyabbá válása, ezeket az ún. I. fázis reakciókat katalizáló enzimek legtöbbször a citokróm P450 családba tartozik.

A szervezetben a citokróm enzimek öröklődése monogénes meghatározottságú, azaz minden P450 enzimet külön gén kódol. A P450 géneket az általuk kódolt izoenzimek (enzimváltozatok) hasonlósága alapján osztjuk fel családokra, illetve alcsaládokra. Ennek

megfelelően a citokróm P450 enzimeket a CYP (citokróm P) névvel illetjük, melyet arab számmal követ a *család* megjelölése. Nyolc különböző enzimcsalád ismert jelenleg az emberben, ebből a gyógyszermetabolizáló enzimek az 1., 2. és 3-as családba tartoznak (CYP1, CYP2, CYP3). A gyógyszermetabolizáló enzimeket a családon belüli hasonlóság alapján alcsaládokra osztjuk, amelyet nagybetűvel jelzünk (A,B,C,D, - pl. CYP2D) Az 55%-nál nagyobb homológiájú enzimeket azonos alcsaládba tartozó gének kódolják, amelyeket arab számmal jelölünk (1,2,3 és így tovább), így tudunk pontosan jelölni egy adott enzimet: pl. CYP2D6.

Az enzimek aktivitásának vizsgálatára, a fenotípus meghatározására az ún. fenotipizálást használjuk. Az enzim aktivitását a metabolikus rátával fejezzük ki (MR). A metabolikus rátát egy próbaszer, (pl. debrisoquin) egyszeri adagja után a gyűjtött vizeletben mért eredeti gyógyszer/metabolit arányából számoljuk ki.

A CYP enzimek közül több esetében igazolódott genetikai polimorfizmus, mint a CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Genetikai polimorfizmus esetén a populáció egyedeinek egy részénél az enzim aktivitása eltér az átlagostól, vagy lassúbb, vagy gyorsabb lesz.

A citokróm enzimek közül a mai ismeretünk szerint a CYP2D6 enzim bontja a legtöbb pszichofarmakont. A CYP2D6 enzim aktivitásának az eloszlása az európai populációban kétszűcsű, az egyedek 5-10%-nak magas MR-értékei vannak, azaz a beadott gyógyszer főleg változatlan formában ürül. Az egyedek ezen csoportját lassú, vagy rossz metabolizálóknak nevezzük. ("poor metabolizers" = PM), míg a többi egyedet gyors, vagy extenzív metabolizálóknak ("extensive metabolizers" = EM)

2. A gyógyszermetabolizáló enzimek aktivitását befolyásoló tényezők: gátló és indukáló hatások

A CYP enzimek aktivitását a genetikai meghatározottságon kívül a környezetből a szervezetbe jutott anyagok (xenobiotikumok), sőt maguk a gyógyszerek is befolyásolják. Ez mind gátlás, mind indukció, azaz enzimaktivitás növekedés formájában is jelentkezhet. A beteg *aktuális* gyógyszerlebontási képessége (enzimaktivitás) tehát a CYP enzimek öröklött aktivitásának és a külső tényezők (gyógyszerek, táplálkozás, diéta, alkohol, dohányzás stb.) hatásának eredője lesz.

A gyógyszerek enzimgátló hatása kétféle formában jelentkezhet:

1. Kompetitív gátlásként, ami az enzim szubsztrátkötő-helyén meggátolja más gyógyszer metabolizmusát (pl. tioridazin)
2. Ritkább esetben a saját metabolizmusától függetlenül gátolhatja valamelyik CYP enzim aktivitását (pl. a kinidin a CYP2D6 enzim igen erős gátlója, de a CYP3A4 enzim metabolizálja)

Az CYP enzimek eltérő mértékben indukálhatóak (jelentős mértékben: CYP1A2, alig: CYP2D6). Az indukciót mind gyógyszerek (karbamazepin), mind más környezeti tényezők is okozhatják (pl. dohányzás).

3. A citokróm P450 enzimek szerepe az antipszichotikumok metabolizmusában

Az értekezés a CYP2D6 enzim hatását vizsgálja az antipszichotikumok metabolizmusára, ezen belül két típusos szer: a tioridazin és haloperidol, valamint egy atípusos szer: a risperidon metabolizmusára. A gyógyszerek kiválasztásának alapja a széleskörű felhasználás, valamint korábbi vizsgálatok eredménye volt, amely a CYP2D6 jelentős szerepre utalt a fenti szerek metabolizmusában.

3.1. Tioridazin

A tioridazin a szervezetben szulfoxidációval metabolizálódik, előbb tioridazin-szulfoxiddá (mesoridazin), majd tioridazin-szulfonná (sulforidazin) alakul. A metabolizmus egy másik lehetősége a tioridazinból a tioridazin-ring-szulfoxid kialakulása. A mesoridazin és sulforidazin farmakológiailag egyaránt aktív, a mesoridazin néhány országban gyógyszerként is forgalomban van. A tioridazin-ring-szulfoxidot a kezelés során megfigyelhető kardiovaszkuláris mellékhatásokért tették felelőssé.

A tioridazin a CYP2D6 enzim igen erős inhibitora. In vivo vizsgálatokban általában a kezelt betegek 70% fenotípusosan PM-mé válik, azaz fenotípus konverzió jön létre. A PM-ekben a tioridazin szérumszükségletkoncentrációja 2,5-szer magasabb volt, mint az EM-ekben, a féléletido pedig kétszer hosszabb.

3.2. Haloperidol

A haloperidol metabolizmusa részben oxidatív N-dealkilálással történik, az így képződött p-fluorobenzoyl-propionic savnak (FBPA) és 4-(4-klorofenil)-4-hidroxipiperidinnek nincs antipszichotikus hatása. A másik lehetőség, amikor az ubikviter keton-reduktáz enzim segítségével redukált haloperidol keletkezik, amely a szervezetben visszaalakulhat haloperidollá. Mind in vitro mind in vivo vizsgálatok szerint, a haloperidol gátolja a CYP2D6 enzimet, de ez a gátlás gyengébb, mint a tioridaziné. CYP2D6 PM-ekben a haloperidol féléletideje kétszer hosszabb, mint EM-ekben. Irodalmi adatok alapján a dohányzás befolyásolja a haloperidol plazma clearance-t.

3.3. Risperidon

Az emberi szervezetben elsősorban a máj citokrómszisztémáján keresztül a farmakológiailag ugyancsak aktív 9-hidroxi-risperidonná (9-OH-risperidon) metabolizálódik, emellett kisebb

mértékben N-dealkiláció és 7-hidroxiláció is lezajlik. *In vitro* a risperidon hidroxilációját 9-OH-risperidonná a CYP2D6 enzim katalizálja. Lassú metabolizálókban a risperidon féléletideje a plazmában több mint hétszer hosszabb a gyors metabolizálókkal összehasonlítva. Ennek ellenére feltételezhetően ennek nincs különösebb klinikai jelentősége, hisz a farmakológiailag aktív anyavegyület és metabolit összkoncentrációja független a metabolizátor fenotípustól.

4. A genetikai polimorfizmus klinikai következményei

- Lassú metabolizálók (PM-ek)

A lassú metabolizáló egyedekben (PM-ek) magasabb plazma koncentráció alakulhat ki egy adott gyógyszer ugyanakkora adagjának hatására, ami mellékhatások kialakulásához, illetve a vártnál magasabb gyógyszer szinthez, intoxikációhoz vezethet. A mellékhatások és intoxikációk kialakulásának valószínűsége nagyobb a csökkent metabolizáló kapacitás miatt a meghatározott terápiás koncentrációtartományú (terápiás ablak) gyógyszerek esetében, mint például a triciklikus antidepresszívumoknál. A PM személyek kiszűrése a terápia előtt, illetve váratlan mellékhatás esetén elősegítheti, hogy a gyógyszeradagokat ilyen személyekben célzottan válasszuk meg.

- Ultragyors metabolizálók

Ezekben az egyedekben a CYP2D6 által metabolizált gyógyszerek általánosan ajánlott dózisa a hatásosnál alacsonyabb plazma koncentrációhoz és így "ál-non-responderség"-hez vezetnek. Az ilyen betegekben az optimális terápiás koncentrációt csak magas, sokszor maximális dózisonál is nagyobb adaggal lehet elérni. Az ultragyors metabolizálók felismerése segít eldönteni, hogy a terápiás hatástalanságot, illetve az alacsony plazma gyógyszer szintet a rossz compliance, farmakodinamikai, vagy farmakogenetikai tényezők magyarázzák és segít a terápia megfelelő megválasztásában.

-Gyógyszerinterakciók

Citokróm enzim mediálta farmakokinetikai interakció léphet fel, amikor együttesen alkalmazott szerek lebomlásában legalább egy közös lépés van (ugyanaz a citokróm enzim végzi), amely az egyik, vagy mindegyik szer eliminációjának limitáló faktorává válik. A gyógyszerek az enzim kötohelyéért versenyeznek és így lebomlásuk lassul. Ennek következtében csökkenhet az elimináció, a plazma koncentráció megemelkedhet, megnövekedhet a felezési idő, gyógyszer akkumuláció és fokozott toxicitás léphet fel. Interakció léphet fel akkor is, amikor valamely citokróm enzim induktorát adjuk egy másik gyógyszerrel, amelynek lebomlása fokozott lesz és így a kívánt terápiás hatás elmarad.

4.1. Mellékhatások: QTc intervallum megnyúlása tioridazine kezelés alatt

A nem aritmogén szerek kardiális mellékhatást okozó hatása az utóbbi időben a figyelem középpontjába került. Irodalmi adatok alapján kapcsolat állhat fenn a torsade-de-pointes típusú aritmia, a váratlan halál és az antipszichotikus kezelés között. Egyes adatok alapján a tioridazin is kapcsolatba hozható ezekkel a hatásokkal, mind *in vitro*, mind állatkísérletes adatok, mind esetleírások alapján.

Szisztematikus vizsgálatok alapján a tioridazin dózis és a QTc intervallum hossza között kapcsolat áll fenn. A dózis-hatás összefüggés igazolódott kilenc egészséges önkéntesen is, azonban a plazma koncentráció és a QT intervallum hossza között nem találtak összefüggést.

A CYP2D6 enzim meghatározza a tioridazin plazmakoncentrációját, így az enzim aktivitása kapcsolatban állhat a kardiális mellékhatásokkal.

4.2. Klozapin megvonási tünetek

Megvonási tünetek az antipszichotikumok alkalmazásánál általában enyhék. Azonban klozapin kezelést követően kifejezett megvonási tüneteket lehet észlelni, mint (1) szomatikus tünetek – izzadás, hányinger, hányás, hasmenés; (2) extrapiramidális tünetek – disztónia, diszkinézia, akatízia; (3) pszichés tünetek – álmatlanság, nyugtalanság, agitáció, szorongás, téveseszmék, dezorganizált gondolkodás, hallucinációk. A tünetek kezdete és súlyossága alapján ez a tünetcsoport eltér a klasszikus szerek megvonásától. A pszichotikus tünetek általában két héten belül jelentkeznek ezért tekintjük inkább megvonásnak és nem relapszusnak. A klasszikus szerek esetében két héten belül csak a betegek 5%-ban alakulnak ki ezek a tünetek. A klozapin megvonási tünetek oka nem ismert, farmakokinetikai tényezők szerepét nem lehet kizárni.

CÉLKITUZÉS

A vizsgálatok célja volt a CYP2D6 enzim polimorfizmusának és a környezeti tényezők (dózis-függo gátlás, konkomittáns kezelés, dohányzás) hatásának vizsgálata az antipszichotikus szerek plazmakoncentrációjára és ennek klinikai jelentőségére

Részletes célok:

- 1) Egyszerű, megbízható HPLC módszerek kifejlesztése két típusos szer (tioridazin, haloperidol) és két atípusos szer (risperidon, klozapin) vizsgálatára.
- 2) A tioridazin, haloperidol és risperidon dózisfüggo CYP2D6 enzimgátlásának vizsgálata.
- 3) A CYP2D6 enzim aktivitásának és a plazmakoncentrációk kapcsolatának vizsgálata.
- 4) A gyógyszer/metabolit ráták vizsgálata a CYP2D6 enzim aktivitásának meghatározására.

- 5) A dohányzás hatásának vizsgálata a fenti antipszichotikumokra.
- 6) A risperidon és konkomitáns kezelés interakciós vizsgálata.
- 7) A vizsgált szerek plazmakoncentrációjának, a debrisoquin MR és az extrapiramidális mellékhatások kapcsolatának vizsgálata.
- 8) A tioridazine plazmakoncentrációjának és a CYP2D6 enzim aktivitásának kapcsolata a QTc intervallumra betegeknél.
- 9) A klozapin plazmakoncentráció mérés hasznosságának vizsgálata klinikailag jelentős mellékhatás (klozapin megvonási tünetek) esetén.

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

1. A vizsgálatok általános felépítése

A vizsgálatokban a következő paramétereket határoztuk meg: a) a gyógyszerek és metabolitjaik plazmakoncentrációja, b) CYP2D6 fenotípusokat debrisoquinnal, c) egyes vizsgálatokban a CYP2D6 genotípusok, d) a mellékhatások klinikai értékelése és egyes esetekben a QTc intervallum meghatározása EKG segítségével. A plazmakoncentráció monitorozás jelentőségét az atípusos antipszichotikum, a klozapin esetében vizsgáltuk. A vizsgálatok elrendezése a következő volt:

I. Vizsgálat: A CYP2D6 enzimaktivitás vizsgálata 65, tioridazin monoterápiás kezelés alatt álló betegen.

II. Vizsgálat: A tioridazin adag hatása a CYP2D6 enzim aktivitására pszichiátriai betegeknél – az I. Vizsgálat betegpopulációjának egy csoportjában, 16 betegen.

III. Vizsgálat: A tioridazin terápiás gyógyszer szint monitorozása a CYP2D6 enzim aktivitásának meghatározásához – 27 tioridazin monoterápiás kezelés alatt álló betegen.

IV. Vizsgálat: A CYP2D6 enzimaktivitás és a dohányzás hatása a haloperidol plazmakoncentrációjára – 27 haloperidol monoterápiás kezelés alatt álló betegen.

V. Vizsgálat: A risperidon és metabolitjának plazma koncentrációja és a CYP2D6 enzim aktivitás vizsgálata 43 risperidont szedő pszichiátriai betegen.

VI. Vizsgálat: A QTc intervallum hosszabbodás és a tioridazin dózisa, plazmakoncentrációja, valamint a CYP2D6 enzim aktivitása az I. Vizsgálatba bevont betegpopulációban.

VII. Vizsgálat Klozapin megvonási tünetek szkizofrén betegen sertindol kezelésre váltás után – esetismertetés.

1.1. CYP2D6 fenotipizálás

A CYP2D6 fenotípust debrisoquin tesztgyógyszer segítségével állapítottuk meg. Tíz mg egyszeri debrisoquin adag után a vizeletet gyűjtöttük a következő nyolc órán át. A debrisoquint és metabolitját, a 4-hidroxi-debrisoquint Lennard eredeti módszere alapján határoztuk meg. A debrisoquin oxidációs fenotípust a vizelet metabolikus rátából határoztuk meg. A 12.6-nál nagyobb rátával rendelkezőket tekintettük lassú metabolizálóknak (PM-ek).

1.2. CYP2D6 genotipizálás

A CYP2D6 genotípust az Extramadrui Egyetem Molekuláris Biológiai és Genetikai Intézetével kollaborációban vizsgáltuk. A CYP2D6 *3, *4, *5, és *6 variánsokat allél-specifikus PCR módszerrel határoztuk meg.

1.3. Az antipszichotikumok és metabolitjaik plazmakoncentrációja

A reggeli gyógyszer bevétele előtt 10 ml vénás vért vettünk a betegektől, majd centrifugálás után –20 °C-on tároltuk a gyógyszer szint mérésig.

A tioridazin és metabolitjainak, a mesoridazin és sulforidazin koncentrációját saját fejlesztésű magasnyomású folyadékkromatográfiás, UV detektoros módszer (HPLC-UV) segítségével határoztuk meg.

A haloperidol plazmakoncentrációját korábban közölt HPLC-UV módszer kis változtatásával mértük.

A risperidon és 9-hidroxi-risperidon plazmakoncentrációját HPLC-UV módszer segítségével határoztuk meg korábban közölt módszer módosításával.

A klozapin és metabolitjának, az N-desmetil-klozapinnak a plazmakoncentrációját saját fejlesztésű HPLC-UV módszerrel határoztuk meg.

1.4. A betegek klinikai vizsgálata

A betegek klinikai értékelése a következőket foglalta magába:

- a. Anamnézis, részletes belgyógyászati, neurológiai és pszichés vizsgálat.
- b. A vizsgálat előtt, illetve után két nappal ionok, enzimek és hematológiai paraméterek laboratóriumi vizsgálata.
- c. Az antipszichotikumok mellékhatásait az Utvalg for Kliniske Undersogelser (UKU) skála segítségével vizsgáltuk.
- d. A vérvétel napján rutin EKG végzése.

EREDMÉNYEK

1. Az antipszichotikumok és metabolitjaik plazmakoncentrációjának meghatározása

Mind a négy antipszichotikum esetében specifikus és szenzitív vizsgálati módszert sikerült beállítanunk.

2. Az antipszichotikus kezelés hatása a debrisoquin fenotípusokra.

Korábban igazoltuk a tioridazin gátló hatását a CYP2D6 enzim aktivitására. A tioridazin, haloperidol és risperidon hatását összehasonlítva megállapíthatjuk, hogy a PM fenotípus aránya a 81,5% volt a tioridazinnal és 15% a haloperidollal kezelt betegcsoportban

összehasonlítva az egészséges önkéntesekben talált 5,4%-os gyakorisággal. A risperidonnal kezelték körében nem találtuk PM fenotípusú személyt.

3. Az antipszichotikus szer adagja és a CYP2D6 fenotípus

A nagy interindividuílis különbségek ellenére a haloperidol adagja korrelált a debrisoquin MR-val ($p < 0,04$). A risperidont szedő betegeknél ($n=27$) nem találtuk ilyen kapcsolatot. Korábban kimutattuk, hogy a tioridazin esetében az adag korrelál a debrisoquin MR-val ($p < 0,001$).

3.1. A tioridazin adagjának változása és a debrisoquin MR.

A debrisoquin MR az adag csökkentésével párhuzamosan csökkent. Az eredeti adagok mellett 14 beteg (87,5%) volt fenotípusosan PM. Tíz betegnél a tioridazin elhagyása után két beteg maradt fenotípusosan PM, ezek a betegek genotípusosan is PM-ek voltak (*CYP2D6* *4/*4).

4. Az antipszichotikumok plazmakoncentrációjának variabilitása

A dózis-korrigált steady-state plazmakoncentrációk nagy egyedi különbséget mutattak, 23-szoros eltérést a tioridazin, 8-szoros eltérést a haloperidol és több mint 50-szeres különbséget a risperidon esetében.

4.1. Az antipszichotikumok adagja és a plazmakoncentráció kapcsolata.

A tioridazin plazmakoncentrációja korrelált a napi adaggal ($r=0,6$, $p < 0,001$), ugyanezt találtuk a haloperidollal kapcsolatban ($r=0,8$, $p < 0,001$), míg a risperidon esetében ez a kapcsolat jóval gyengébb volt ($r=0,37$, $p=0,02$).

4.2. A CYP2D6 enzim aktivitás és az antipszichotikumok plazmakoncentrációja

Korábban megállapítottuk, hogy a tioridazin plazmakoncentrációja korrelál a debrisoquin MR-val, ami nem áll fenn a metabolitokra. A debrisoquin MR és a haloperidol plazmakoncentrációjának kapcsolata gyengébb volt, de szignifikáns ($r=0,38$, $p<0,05$). A risperidon plazmakoncentrációja is korrelált a debrisoquin MR-val ($r=0,63$, $p<0,001$), míg a 9-hidroxi-risperidon nem.

5. A debrisoquin MR és a gyógyszer/metabolit ráta kapcsolata.

A debrisoquin MR szignifikánsan korrelált a tioridazin/mesoridazin rátával ($r=0,6$, $p<0,001$), és a risperidone/9-hidroxi-risperidon rátával.

6. A dohányzás hatása az antipszichotikumok eliminációjára

A tioridazin dózis korigált plazmakoncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt dohányzó, mint nem dohányzó betegekben. A debrisoquin MR-ban nem volt különbség a két betegcsoport között. A haloperidol és risperidon plazmakoncentrációjában nem volt szignifikáns különbség dohányzó és nem dohányzó betegek között.

7. A konkomitáns gyógyszeres kezelés hatása az antipszichotikus gyógyszerek eliminációjára

A CYP2D6 enzim ismert potens gátlószerei szignifikáns hatást gyakoroltak a risperidon és metabolitjának plazmakoncentrációjára. A dózis korigált risperidon plazmakoncentráció majdnem hatszor magasabb volt a konkomitáns gyógyszeres kezelést szedő betegekben, mint a monoterápiás betegcsoportban ($p<0,01$).

8.1. Extrapiramidális mellékhatások

Nem találtuk korrelációt a plazmakoncentrációk, a CYP2D6 enzim aktivitás és az extrapiramidális mellékhatások jelentkezése között. A risperidon betegcsoportban azonban az egyetlen beteg, aki ilyen mellékhatásokat mutatott, a legmagasabb debrisoquin MR-val és risperidon/9-hidroxi-risperidone rátával rendelkezett.

8.2. QTc változások tioridazin monoterápia során

420 msec feletti QTc intervallumot - amit a fiziológias felső határnak tekinthetünk - a tioridazinnal kezelt betegek 54%-ban találtunk. A tioridazin napi dózisa ($p < 0,05$) és plazma koncentrációja ($p < 0,05$) korrelált a QTc intervallummal. A debrisoquin MR is szignifikánsan korrelált a QTc-vel ($p < 0,01$).

8.3. Klozapin plazmakoncentráció és megvonási tünetek

A klozapin megvonási tünetekben szenvedő betegtől több alkalommal vettük mintát plazmakoncentráció meghatározására. A klozapin és metabolitjának plazma koncentrációi 76 ng/ml és 56 ng/ml volt 100 mg/nap klozapin dózissnál, és 100 ng/ml és 78 ng/ml 175 mg/nap koncentrációnál.

MEGBESZÉLÉS

A dolgozat eredményei megerősítik a citokróm enzimek fontos szerepét az antipszichotikumok metabolizmusában.

1. HPLC módszerek az antipszichotikumok plazmakoncentrációjának meghatározására

Új HPLC módszereket fejlesztettünk ki a tioridazin, risperidon és klozapin (és metabolitjaik) plazmakoncentráció mérésére. Az új módszerek legfontosabb elonye, hogy könnyen adaptálhatóak a leggyakrabban használt pszichofarmakonok plazmakoncentráció meghatározására. Így ezek a módszerek alkalmasak a klinikai gyakorlatban az antipszichotikus szerek terápiás plazmakoncentráció monitorozására.

2. Az antipszichotikumok CYP2D6 enzim aktivitás gátlása pszichiátriai betegekben

A vizsgálataink bizonyították, hogy a tioridazin, haloperidol és risperidon eltéro mértékben gátolják a CYP2D6 enzim aktivitását. Igazoltuk tioridazin korábban leírt eros gátlását a CYP2D6 enzimre. Ez a gátlás dóziszfüggőnek bizonyult, hiszen a dózis csökkentésével a gátlás mértéke is csökkent, továbbá azokban a betegekben, ahol a gyógyszert elhagytuk a gátlás megszunt. A haloperidol is dóziszfüggően gátolta CYP2D6 enzimet, bár ez a gátlás nem volt olyan kifejezett, mint a tioridazin esetében. A risperidon nem fejtett ki gátló hatást a CYP2D6 enzimre.

3. A plazma koncentráció és a CYP2D6 enzim aktivitása

A vizsgálatunk igazolta a CYP2D6 enzim aktivitás és a tioridazin plazmakoncentrációja közötti kapcsolatot. A CYP2D6 enzim kis mértékben, de statisztikailag szignifikánsan befolyásolja a haloperidol plazmakoncentrációját. A risperidon 9-hidroxi-risperidon átalakulásban a CYP2D6 enzim alapvető szerepet játszik. A risperidon/9-hidroxi-risperidon ráta szorosán korrelált a debrisoquin MR-val.

4. A debrisoquin MR és a gyógyszer/metabolit ráta kapcsolata

A tioridazin/mesoridazin ráta szignifikánsan korrelált a debrisoquin MR-val. Ez jelzi, hogy a CYP2D6 enzim aktivitása megbecsülhető a tioridazin plazmakoncentráció monitorozásból. A risperidon/9-hidoxi-risperidon ráta hasonlóan szoros kapcsolata jelzi, hogy a risperidon esetében is a gyógyszer szint meghatározás alternatívája lehet a debrisoquin fenotipizálásnak a CYP2D6 enzim aktivitásának meghatározásában. Ez különösen fontos lehet farmakokinetikai interakciók esetén, vagy váratlan mellékhatás jelentkezésekor.

5. A dohányzás hatása az antipszichotikumok eliminációjára

A dózis korigált tioridazin plazmakoncentrációk alacsonyabbak voltak dohányzókban, mint nem dohányzókban. Ez a dohányzás által indukálható enzim részvételét feltételezi a tioridazin lebontásában, azonban a CYP2D6 enzim nem indukálható a dohányzás által. Korábban kimutattuk, hogy a fluvoxamin konkómittáns kezelés növeli a tioridazin plazmaszintjét. Mivel a fluvoxamin ismert CYP1A2 enzimgátló és a CYP1A2 enzim indukálható a dohányzás által az eredményeink alapján a CYP2D6 enzim mellett a CYP1A2 enzim is részt vesz a tioridazine metabolizmusában.

A haloperidol esetében nem sikerült igazolni a korábbi megfigyeléseket a dohányzás szerepéről a gyógyszer lebomlásában. A risperidon esetében a dohányzás nem befolyásolta a gyógyszer lebomlását.

6. Gyógyszerinterakciók és CYP2D6 enzimaktivitás

A vizsgálatunk eredményei alapján a konkómittáns kezelés befolyásolja a risperidon plazmakoncentrációját. Ezek alapján a klinikai gyakorlatban váratlan mellékhatások, vagy terápiás hatástalanság jelentkezhet, ha a risperidon mellé új szert állítunk be a beteg terápiájába.

7. QTc intervallum tioridazinnal kezelt betegekben.

A vizsgálatunk alapján a CYP2D6 enzime aktivitása, a tioridazin adagja és plazmakoncentrációja befolyásolja a QTc intervallumot. Eredményeink alapján a betegek 54%-nak volt hosszabb a QTc intervalluma 420 msec-nál, a fiziológias felső értéknél, annak ellenére, hogy a tioridazin adagja a klinikailag elfogadott tartományba esett (átlagban 167 mg/nap). Ezek alapján a tioridazin kezelés alatt álló betegekben az aritmiák kialakulásának lehetősége fokozott.

A QTc intervallum hossza a tioridazin plazmakoncentrációjával korrelált, míg a mesoridazin és szulforidazin koncentrációjával nem. Ez alátámasztja a korábbi vizsgálatok eredményét, hogy a kardiotoxikus hatás feltételezhetően a tioridazinból közvetlenül képződő tioridazin-ring-szulfoxidhoz köthető.

Mind a debrisoquin MR, mind a tioridazin/mesoridazin ráta korrelált a QTc intervallummal. Ez alapján a CYP2D6 PM személyekben a kardiotoxicitás fokozott lehet. A lassú metabolizmus azonban a gátlás következménye is lehet, így a konkomittáns kezelés is a CYP2D6 enzim inhibitoraival fokozhatja az aritmiák kialakulásának kockázatát. A tioridazin/mesoridazin ráta meghatározása a plazmakoncentráció méréséből segíthet ennek a kockázatnak a felmérésében.

8. Klozapin megvonási tünetek

A klozapin plazmakoncentráció változás és a klinikai tünetek megjelenése közti kapcsolat igazolta, hogy a tünetek kialakulása a klozapin adagjának csökkentéséhez köthető. Az eredményeink azt is igazolták, hogy a klozapin megvonási tünetek megszűnése a klozapin adagjának visszaállítása után az antipszichotikus hatáshoz szükséges antipszichotikum koncentrációnál alacsonyabb szint mellett következett be.

KÖVETKEZTETÉSEK

A CYP2D6 enzim fontos tényezonek igazolódott a vizsgált antipszichotikumok metabolizmusában. A genetikailag meghatározott enzimaktivitás mellett a környezeti tényezok (adag, konkomittáns kezelés, dohányzás) befolyásolják az enzim aktivitását. Az aktivitás változásoknak klinikai következményei is vannak.

Részletes következtetések:

1. Az antipszichotikumok plazmakoncentrációjának mérésére kifejlesztett HPLC módszerek hatékony és megbízható módszerek bizonyultak a gyógyszerek és metabolitjaik plazmaszint mérésére.
2. Klinikailag használt adagok mellett a tioridazin és a haloperidol dózis függően gátolja a CYP2D6 enzimet, a risperidon esetében ilyen hatást nem találtunk.
3. A CYP2D6 enzim aktivitás befolyásolja a tioridazin, haloperidol és risperidon plazmakoncentrációját. Ez a hatás a három gyógyszerre eltéro mértéku.
4. A tioridazin/mesoridazin és a risperidon/9-hidroxi-risperidon ráta klinikailag információt nyújthat a CYP2D6 enzim aktivitásáról.
5. A dohányzás erosen csökkentette a tioridazin plazmakoncentrációját; a haloperidol esetében ez a hatás nem szignifikáns, míg a risperidon esetében nem találtunk ilyen hatást.
6. Konkomittáns kezelés befolyásolja a risperidon lebomlását. A CYP2D6 eros inhibitorokkal folytatott párhuzamos kezelés esetén risperidon plazmakoncentrációja jelentosen megváltozik.
7. Az extrapiramidális mellékhatások megjelenése kapcsolatban állhat a risperidon plazmakoncentrációjával.
8. A tioridazin QTc intervallum növelo hatása kapcsolatban áll a gyógyszer adagjával, plazmakoncentrációjával és a CYP2D6 enzim aktivitásával.

9. Farmakokinetikai vizsgálatok segítséget nyújthatnak klinikailag jelentős mellékhatások vizsgálatában. Egy ilyen tényezőt igazoltunk a klozapin megvonási tünetek esetében.

IRODALOM

1. Berecz R, Degrell I. Pszichofarmakogenetika I. Elméleti alapok. *Psychiat Hung* 1998; **13**: 181-192.
2. Berecz R, Degrell I. Pszichofarmakogenetika II. Az ismeretek alkalmazása a gyógyításban. *Psychiat Hung* 1998; **13**: 285-298.
3. Berecz R, LLerena A, De La Rubia A, Benítez J. CYP2D6 polymorphism in psychiatric patients during haloperidol monotherapy. In: Clinical pharmacology in psychiatry: finding the right dose of psychotropic drugs. Balant LP, Benítez J, Dahl SG, Gram LF, Pinder RM, Potter WZ (eds.). European Communities, Luxembourg, pp. 279-283, 1998.
4. LLerena A, De La Rubia A, Berecz R, Benítez J. CYP2D6 polymorphism among patients treated with thioridazine. In: Clinical pharmacology in psychiatry: finding the right dose of psychotropic drugs. Balant LP, Benítez J, Dahl SG, Gram LF, Pinder RM, Potter WZ (eds.). European Communities, Luxembourg, pp. 285-289, 1998.
5. Berecz R, LLerena A, Kellermann M, De la Rubia A, Norberto M-J, Degrell I. Risperidon és metabolitjának plazmaszintje pszichiátriai betegekben – előzetes adatok. *Neuropsychopharmacol Hung* 1999; **1**: 23-26.
6. Carillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, LLerena A, Agúndez JAG, Berecz R, Duran M, Benítez J. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; **19**: 494-499.

7. Berecz R, Glaub T, Kellermann M, De la Rubia A, LLerena A, Degrell I. Clozapine withdrawal symptoms in a schizophrenic patient after change to sertindole. *Pharmacopsychiatry* 2000; **33**: 42-44.
8. LLerena A, Berecz R, De la Rubia A, Norberto M-J, Benítez J. The use of thioridazine/mesoridazine ratio as a marker for CYP2D6 enzyme activity. *Ther Drug Monit* 2000; **22**: 397-401.
9. LLerena A, Berecz R, Norberto M-J, De la Rubia A. Determination of clozapine and its N-desmethyl metabolite by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromat B* 2001; **755**: 349-354.
10. Berecz R, Norberto M-J, Glaub T, De La Rubia A, Degrell I, LLerena A. Relationship between clozapine plasma levels and withdrawal symptoms in a schizophrenic patient. *Pharmacopsychiatry* 2001. Submitted.
11. LLerena A, Berecz R, De la Rubia A, Fernández-Salguero P, Dorado P, Martinez M. Effect of dose changes of thioridazine on CYP2D6 enzyme activity in psychiatric patients. *Ther Drug Monit* 2001. Submitted.
12. Berecz R, De la Rubia A, Martínez M, Kellermann M, Degrell I, LLerena A. The influence of CYP2D6 enzyme activity on risperidon and 9-hydroxy-risperidone plasma levels in psychiatric patients. *Pharmacopsychiatry* 2001. Submitted.
13. LLerena A, Berecz R, De La Rubia M. QTc interval lengthening is related to the dose and plasma concentration of thioridazine and CYP2D6 activity. *J Psychopharmacol* 2001. Submitted.

Egyéb publikációk:

1. Berecz R, LLerena A, Benítez J. Interaction between prajmaline and metoprolol: a possible explanation on pharmacogenetic bases (Interakció prajmalin és metoprolol között: egy lehetséges farmakogenetikai magyarázat). Levelek a Szerkesztőhöz. *Orv Hetilap* 1997; **138**: 1097-1098.
2. Kiivet RA, Dahl ML, LLerena A, Maimets M, Wettermark B, Berecz R. Antibiotic use in university hospitals in three countries. *Scand J Inf Dis* 1998; **30**: 277-280.
3. Berecz R, Degrell I. Pszichofarmakogenetika: miért fontos a háziorvosi gyakorlatban? *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2000; **5**: 90-93.
4. Berecz R, Kellermann M, Glaub T, Degrell I. Olanzapin intoxikáció – esetismertetés. *Psychiat Hung* 2000; **2**: 176-178.
5. Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Számítógépes neurokognitív vizsgálati programcsomag (CANTAB) magyarországi validálása. *Psychiat Hung* 2001; **16**: 121-130.
6. Berecz R. Pszichofarmakogenetika. In: A pszichiátia magyar kézikönyve. Füredi J, Német A, Tariska P (eds.). Medicina, Budapest, pp 72-78, 2001.
7. Glaub T, Berecz R, Emri M, Márián T, Bartók E, Degrell I, Trón L. Auditoros eseményhez kötött potenciál és PET: lehetőség a kogníció folyamatának komplex megközelítésére. *Orv Hetilap* 2001. In press.

A dolgozat angol nyelven készült.