

Kliniczne zastosowanie badań farmakogenetycznych w leczeniu depresji lekoopornej

Simon Kung, MD, Xiaofan Li, MD, PhD

- Badania farmakogenetyczne mogą być klinicznie przydatne przy wyborze leków w terapii depresji lekoopornej.
- Stan enzymów metabolizujących leki, wchodzących w skład cytochromu P450, może być wskazówką decydującą o tym, czy lekarz zastosuje leki metabolizowane z udziałem konkretnych szlaków metabolicznych oraz o wyborze zakresu dawek.
- Genotyp krótki/krótki genu transportera serotoniny był związany z niekorzystnymi reakcjami i słabszą odpowiedzią terapeutyczną na stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny. W przypadku pacjentów z takim genotypem lekarze mogą decydować się na stosowanie leków z innych grup.
- Dalsze badania i praktyka kliniczna pomogą określić przydatność badań farmakogenetycznych.

Streszczenie

Badania farmakogenetyczne są dostępne klinicznie i mogą być pomocne przy wyborze leków do terapii depresji lekoopornej (treatment-resistant depression, TRD). Do częstych testów należy oznaczanie genów enzymów cytochromu P450 (CYP) 2D6 i 2C19, genu transportera serotoniny i genu receptora serotoniny. Sformułowano praktyczne zalecenia dotyczące interwencji, poparte danymi z piśmiennictwa. Zidentyfikowanie osoby cechującej się wolnym metabolizmem CYP2D6 skutkowałoby zalecaniem mniejszych dawek leków metabolizowanych przez CYP2D6 lub unikaniem stosowania leków metabolizowanych przez CYP2D6. Wykrycie genotypu krótki/krótki (short/short) genu transportera serotoniny przemawia za niekorzystnymi reakcjami na stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), słabszą odpowiedzią terapeutyczną i dłuższym czasem do jej uzyskania. Może to wymagać stosowania leków innych niż SSRI. Badano wiele innych genotypów, uzyskując niejednoznaczne wyniki. Wykorzystywanie badań farmakogenetycznych może usprawnić proces wyboru leku i ograniczyć liczbę skojarzeń leków stosowanych w depresji lekoopornej (treatment-resistant depression, TRD). Kliniczną przydatność badań farmakogenetycznych określą dalsze badania i doświadczenia kliniczne.

Wprowadzenie

Depresja lekooporna (treatment-resistant depression, TRD) jest często spotykana w praktyce klinicznej. Rozpowszechnienie TRD mieści się między 15 a 80%, w zależności od definicji operacyjnych, badanych populacji i stosowanych metod badawczych.¹ Wyniki badania STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) sugerują, że w rzeczywistej praktyce klinicznej mniej więcej u 50% chorych z współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i obciążeniami somatycznymi, którzy spełniają kryteria dużej depresji (MDD), nie uzyskuje remisji nawet po czterech dokładnie monitorowanych kolejnych próbach leczenia.²

Najpowszechniej przyjęta definicja TRD wyewoluowała z ponad 15 historycznych definicji. Zgodnie z nią za TRD uważa się: „dużą depresję źle reagującą na co najmniej dwie odpowiednie pod względem stosowanej dawki i długości leczenia próby stosowania leków przeciwdepresyjnych z dwóch różnych grup.”³

Stopniowane modele TRD odzwierciedlają nasilenie oporności na leczenie, przez liczbę nieudanych prób leczenia i intensywność lub optymalizację każdej z prób.⁴

W TRD wykorzystuje się różne strategie postępowania, w tym psychoterapię, psychofarmakoterapię z wykorzystaniem strategii potencjalizacji oraz techniki stymulacji mózgu w postaci przeczaskowej stymulacji magnetycznej, stymulacji nerwu błędnego i terapii elektrowstrząsowej. Głęboka stymulacja mózgu i terapia magnetowstrząsowa są metodami eksperymentalnymi.⁵ Najczęstszą metodą postępowania w TRD jest terapia kolejnym lekiem przeciwdepresyjnym. Opracowano algorytm farmakoterapii.⁶

Biorąc pod uwagę, że w farmakoterapii TRD stosuje się metodę prób i błędów, cenne byłoby znalezienie sposobu, który pozwoliłby zmniejszyć liczbę prób koniecznych do uzyskania remisji. Przeprowadzono wiele badań dotyczących wykorzystywania badań genotypowych w przewidywaniu metaboli-

Dr Kung, assistant professor of psychiatry, consultant in psychiatry, dr Li, psychiatry resident, Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Simon Kung, MD, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905, Stany Zjednoczone; e-mail: kung.simon@mayo.edu

zmu leków (parametrów farmakokinetycznych) i określenia wariantów genu dla serotoniny (parametrów farmakodynamicznych) związanych z reakcją na leki. Obydwie strategie dostarczają informacji, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo zakończenia powodzeniem próby stosowania danego leku.

W artykule dokonano przeglądu obecnej wiedzy na temat badań farmakogenetycznych ukierunkowanych na przewidywanie niekorzystnych następstw działania leków przeciwdepresyjnych i reakcji na nie. Omówiono implikacje kliniczne dla leczenia pacjentów z MDD i TRD.

Farmakokinetyka

Enzymy cytochromu P450 (CYP) uczestniczą w metabolizmie większości leków, w tym przeciwdepresyjnych. Niektóre leki, takie jak kodeina i tamoksifen, są prolekami, wymagającymi aktywacji przez enzymy CYP. W metabolizmie leków przeciwdepresyjnych uczestniczy kilka izoenzymów CYP, przede wszystkim 2D6 i 2C19 oraz, w mniejszym stopniu, 2C9 i 1A2.⁷ Polimorfizm genów kodujących te enzymy jest przyczyną różnych stężeń leków we krwi u poszczególnych osób. Fenotypy przeważnie mieszczą się w zakresie od wolno metabolizującego („poor” metabolizer, PR) z niewielką aktywnością lub brakiem aktywności enzymów, przez średnio metabolizujących, z mniejszą niż przeciętnie aktywnością, do szybko i bardzo szybko metabolizujących (ultra-rapid metabolizer, UM) o znacznie większej aktywności enzymów. U chorych pochodzenia europejskiego rozkład szybkości metabolizmu dla enzymów CYP 2D6 wynosi ok. 10% PM i 2-3% UM. Rozkład fenotypów dla enzymów CYP2C19 w tej populacji wynosi ok. 3% PM i 4% UM. Polimorfizmy genów enzymów metabolizujących leki odgrywają rolę w różnicach w metabolizowaniu leków w różnych grupach etnicznych. Do 20% pacjentów pochodzenia azjatyckiego cechuje się wolnym metabolizmem (PM) CYP2C19.⁸ Ogólnie osoby z takim metabolizmem częściej doświadczają działań niepożądanych, zaś chorzy z bardzo szybkim metabolizmem rzadziej reagują na lek przeciwdepresyjny będącym substratem danego enzymu.

Od 2003 roku dostępny jest kliniczny test laboratoryjny dla genotypowania CYP2D6. Następnie dostępne stały się kliniczne testy laboratoryjne dla enzymów CYP2C19, 2C9 i 1A2. CYP3A4 jest ważnym enzymem również uczestniczącym w metabolizmie leków, jednak jego gen nie charakteryzuje się dużym polimorfizmem, który miałby znaczenie kliniczne.⁹

Obecnie problemem jest brak jednego standardu w przewidywaniu fenotypu na podstawie genotypu. Wskutek tego różne la-

boratoria przedstawiają różne interpretacje fenotypowe tego samego genotypu. Problem jest złożony, ponieważ różne laboratoria analizują różne zestawy alleli. Innym, mniej problematycznym, czynnikiem jest stałe odkrywanie nowych alleli.¹⁰

Zależności między stężeniami w osoczu, działaniami niepożądanymi i reakcją terapeutyczną

Wykazano konsekwencje genotypu CYP dla farmakokinetyki wielu leków przeciwdepresyjnych. Stwierdzono istotne korelacje między genotypem CYP2D6 a stężeniem w osoczu dezypraminy,¹¹ wenlafaksyny,^{12,13} nortryptyliny,¹⁴ doksepiny,¹⁵ imipraminy,¹⁶ paroksetyny,¹⁷ fluwoksaminy,¹⁸ fluoksetyny i paroksetyny¹⁹ oraz amitryptyliny i nortryptyliny.²⁰ Różnice w stężeniach leków we krwi nie natomiast są jednoznacznie skorelowane z występowaniem działań niepożądanych, ani z reakcją terapeutyczną.^{11,13,21-23}

Genotypy CYP2C19 były związane z metabolizmem imipraminy,²⁴ sertraliny,^{25,26} citalopramu/escitalopramu²⁷ i klomipraminy.²⁸ W badaniu porównującym genotypy 2D6, 2C19 i 2C9 stwierdzono istotny wpływ genotypu 2D6, mniejsze znaczenie genotypu 2C19 i brak wpływu genotypu 2C9 na stężenia w osoczu citalopramu, paroksetyny, fluwoksaminy i sertraliny.²⁹

W wielu badaniach wykazano, że chorzy cechujący się wolnym i pośrednim metabolizmem 2D6 częściej doświadczali działań niepożądanych leków przeciwdepresyjnych metabolizowanych przez CYP2D6.³⁰⁻³⁵ W niektórych doniesieniach ryzyko działań niepożądanych nie osiągnęło jednak poziomu istotności statystycznej.^{13,36-38} Te badania, które przyniosły negatywne wyniki, charakteryzowały problemy związane z zakresem genotypowania i wielkością badanej próby.

Doniesienia dotyczące zależności między genotypowaniem CYP2D6 a reakcją na leki przeciwdepresyjne są niejednoznaczne. W kilku badaniach genotyp odpowiadający UM był związany z brakiem reakcji na leki przeciwdepresyjne.^{17,31,39} Natomiast w badaniu retrospektywnym,⁴⁰ którym objęto 81 osób reagujących na leczenie i 197 osób niereagujących na leczenie, stan metabolizmu zależny od CYP2D6 nie był związany z reakcją na leczenie ani z częstością remisji.

Praktyczne zalecenia

Genotypowanie farmakokinetyczne pozwala na przybliżone oszacowanie działań niepożądanych i skuteczności leków u pacjentów o fenotypie PM lub UM. Jest przydatne przy wyborze dawek niektórych leków

przeciwdepresyjnych oraz dla zrozumienia i unikania interakcji lekowych. Ma to duże znaczenie ze względu na to, że 34% pacjentów ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej otrzymuje leki przeciwdepresyjne, a przy tym przyjmuje jednocześnie co najmniej 3 leki.⁴¹ Aktualny standard postępowania klinicznego przy stosowaniu trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) polega na dążeniu do uzyskania określonego wcześniej terapeutycznego stężenia leku w surowicy. W przypadku nowszych leków przeciwdepresyjnych lekarze czasami stopniowo zwiększają dawkę do czasu, aż chory odczuje poprawę lub wystąpią uciążliwe działania niepożądane. W wyniku takiego postępowania chorzy mogą otrzymywać dawki przekraczające zwykle stosowane i zalecane przez producenta. Ustalenie, że u pacjenta występuje bardzo szybki metabolizm, tłumaczy możliwość tolerowania większych niż zwykle zalecane dawek. Odwrotnie, lekarz powinien zachować większą ostrożność, stosując leki będące substratami konkretnych enzymów, jeżeli u danego pacjenta aktywność tych enzymów nie jest wystarczająca do metabolizowania leku.

Przeglądy farmakokinetyczne sugerowały zmniejszenie o ok. 50% dawki TLPD i risperidonu u pacjentów z wolno metabolizującym fenotypem CYP2D6 oraz stosowanie większych dawek TLPD u chorych z bardzo szybkim metabolizmem.⁴²⁻⁴⁵ Proponowano bardziej swoistą modyfikację dawek innych leków przeciwdepresyjnych: imipraminy, dezypraminy, nortryptyliny, klomipraminy, paroksetyny, wenlafaksyny, amitryptyliny, bupropionu, citalopramu, sertraliny i fluwoksaminy; a także leków przeciwpsychotycznych: perfenazyny, tiorydazyny, olanzapiny, aripiprazolu, haloperidolu i risperidonu.⁴⁴ W innym przeglądzie⁴¹ oszacowano ryzyko wchodzenia danego leku przeciwdepresyjnego w interakcje lekowe zależne od enzymów CYP2D6. Określono, że jest ono znaczne (>150%) dla paroksetyny i fluoksetyny, umiarkowane (50-150%) dla duloksetyny i nieznaczne (20-50%) dla wenlafaksyny, sertraliny, citalopramu i escitalopramu.

Na szczęście w przypadku nowszych leków przeciwdepresyjnych istotne klinicznie interakcje wynikające z hamowania CYP występują rzadziej.⁴⁶ Opracowywane są leki psychotropowe niemetabolizowane przez CYP2D6 (np. deswenlafaksyna).

Jest jeden lek psychotropowy, w przypadku którego FDA jednoznacznie zaleca wykonywanie badań genetycznych (gen *HLA-B*1502*). Wykazano, że u osób pochodzenia azjatyckiego z tym wariantem karbamazepina częściej powoduje zagrażające życiu reakcje skórne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona.⁴⁷

Farmakodynamika

Niezależnie od genów kodujących enzymy CYP, badano kilka genów związanych ze szlakami serotoninowymi, ze względu na ich potencjalną rolę w determinowaniu podatności na depresję, działań niepożądanych i reakcji na stosowanie leków psychotropowych. Do często badanych genów należy region promotora 5-HTTLPR genu transportera serotoniny (*SLC6A4*) i geny podtypów receptora serotoninowego 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}.

Niekorzystne działania leków psychotropowych

W kilku badaniach opisywano, że allel L 5-HTTLPR są związane z rzadszym występowaniem działań niepożądanych selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI).⁴⁸ W badaniu,⁴⁹ w którym porównywano lek z grupy SSRI, paroksetynę, z lekiem z innej grupy, mirtazapiną, okazało się, że pacjenci z allelami S 5-HTTLPR doświadczali bardziej nasilonych działań niepożądanych przy stosowaniu paroksetyny, natomiast lepiej tolerowali mirtazapinę. Opisywano możliwe interakcje allelu L 5-HTTLPR i doustnych środków antykoncepcyjnych związane z działaniami niepożądanymi na sferę seksualną.⁵⁰ Allele S 5-HTTLPR były również związane z rozwojem manii indukowanej lekami przeciwdepresyjnymi.⁵¹

Również geny receptorów serotoninowych 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C} były związane z działaniami niepożądanymi leków psychotropowych. Nasilenie działań niepożądanych podczas przyjmowania paroksetyny i objawów związanych z jej odstawieniem było związane z liczbą alleli C 5-HT_{2A}.³⁸ Różne polimorfizmy 5-HT_{2A} były również związane z mniejszym nasileniem działań niepożądanych SSRI, w tym ze strony przewodu pokarmowego⁵² lub ich większym nasileniem, np. dotyczących sfery seksualnej.⁵³ Opisywano, że polimorfizm 5-HT_{2C} chronił przed istotnym przyrostem masy ciała podczas przyjmowania leków przeciwpsychotycznych⁵⁴ oraz był związany z występowaniem późnych dyskinez, ale ta zależność nie była istotna.⁵⁵

Reakcja na leczenie

Na podstawie przeprowadzonej w 2007 roku metaanalizy dotyczącej 5-HTTLPR i leczenia SSRI relacjonowano, że allel L jest związany z lepszą reakcją na leczenie, niezależnie od różnic etnicznych. Pacjenci z genotypem S/S reagują na leczenie po okresie przekraczającym 4 tygodnie i mają trudności w osiągnięciu remisji.⁵⁶ Chociaż dane dotyczące wpływu SLC6A4 u Afroamerykanów i Latynosów są sprzeczne,^{57,58} oparta na badaniu STAR*D analiza danych wyłącznie dla

pacjentów pochodzenia innego niż latynoskie potwierdziła zależność między aktywnością SLC6A4 a osiąganiem remisji podczas leczenia citalopramem.⁵⁹

W różnych doniesieniach zwracano uwagę na różnice zależne od przynależności etnicznej i płci. W przeprowadzonym w 2009 roku badaniu,⁶⁰ które dotyczyło Amerykanów pochodzenia meksykańskiego, opisywano, że haplotyp SLC6A4 był związany z remisją w wyniku stosowania dezypraminy lub fluoksetyny. Koreańczycy z genotypem SLC6A4 S/S reagowali lepiej na mirtazapinę w porównaniu z osobami z genotypem L/L lub L/S.⁶¹ Chińczycy z genotypem L/L charakteryzowali się lepszą kliniczną reakcją na SSRI niż na leki hamujące jednocześnie wychwyty zwrotny serotoniny i noradrenaliny.⁶² Jeśli chodzi o płć, u kobiet w genotypem SLC6A4 S/S opisywano mniejszą skuteczność SSRI i leków przeciwdepresyjnych z grup innych niż SSRI.^{63,64}

Inne doniesienia dotyczące zależności między SLC6A4 a reakcją na leki przeciwdepresyjne są interesujące. Opisywano, że u chorych w podeszłym wieku SLC6A4 był związany ze stężeniem paroksetyny, wpływając w ten sposób na działanie przeciwdepresyjne.⁶⁵ W badaniu wykorzystującym obrazowanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej większa „zajętość” transportera serotoniny była związana z poprawą kliniczną podczas leczenia paroksetyną chorych z genotypem L/L.⁶⁶ U pacjentów z genotypem S/S augmentacja leczenia przeciwdepresyjnego przez dołączenie pindololu lub litu była związana z lepszą reakcją.^{67,68}

W odniesieniu do 5-HT_{2A} metaanaliza reakcji na stosowanie leków przeciwdepresyjnych wykazała związek między lepszą reakcją a specyficznym polimorfizmem, szczególnie u Azjatów.⁵² Na podstawie danych z badania STAR*D69 stwierdzono, że uczestnicy badania homozygotyczni pod względem allelu A 5-HT_{2A}, niedawno zidentyfikowanego wariantu (rs7997012), charakteryzowali się mniejszym o 18% bezwzględnym ryzykiem braku reakcji na leczenie w porównaniu z pacjentami heterozygotycznymi pod względem innego allelu. Allel A występował ponad sześciokrotnie częściej u białych niż u czarnoskórych uczestników badania, a u tych drugich leczenie było mniej skuteczne.

Praktyczne zalecenia

Farmakodynamiczny przegląd SLC6A4 sugeruje, że pacjenci z genotypem S/S nie reagują tak dobrze na leki przeciwdepresyjne z grupy SSRI i w większym stopniu są narażeni na działania niepożądane.^{48,52,70} Dlatego praktycznym sposobem postępowania jest stosowanie u chorych z genotypem S/S lub S/L SLC6A4 leków z innych grup niż SSRI.

Decyzyjny analityczny model wykonywania przed leczeniem testu w kierunku SLC6A4 prowadzi do wniosku, że wykonywanie takiego badania mogłoby przyczynić się do uzyskanie remisji na wcześniejszym etapie leczenia przez większą liczbę pacjentów.

Wiedza na temat alleli 5-HT_{2A} mogłaby sugerować zasadność wypróbowania citalopramu lub, jeżeli generalizacja jest możliwa, leku z grupy SSRI, u pacjentów homozygotycznych pod względem allelu A 5-HT_{2A}.⁶⁹ W przypadku podejmowania decyzji o tym, czy zastosować potencjalizację leczenia przeciwdepresyjnego lekiem przeciwpsychotycznym, wyniki dotyczące 5-HT_{2C} mogą przeterminać przeciwko dołączeniu tego leku, jeżeli pacjent posiada allel związany z większym przyrostem masy ciała podczas stosowania leków przeciwpsychotycznych.

Farmakogenomika z perspektywy TRD

TRD stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, ponieważ jest związana z częstszymi nawrotami, gorszą jakością życia, szkodliwymi konsekwencjami osobistymi i społeczno-ekonomicznymi oraz większym odsetkiem śmiertelności.^{72,73} W biopsychospołecznym modelu leczenia depresji biologicznym standardem opieki są próby leczenia farmakologicznego. Dostępnych jest wiele algorytmów, którymi można się posługiwać przy podejmowaniu tych prób.^{6,74} Na podstawie Texas Medication Algorithm Project (TMAP), przy założeniu, że każda adekwatna próba leczenia trwa w przybliżeniu 2 miesiące, a pacjent wypróbowuje co najmniej 3 leki z grupy SSRI i 3 leki z innych grup, można określić, że próby leczenia mogłyby trwać 12 miesięcy. W przypadku każdego leku przeciwdepresyjnego można zastosować potencjalizację dwoma różnymi lekami, np. lekiem normotymicznym i lekiem przeciwpsychotycznym, co powoduje wydłużenie próby stosowania każdego z leków o kilka dodatkowych miesięcy. W ten sposób można zauważyć, że chorzy nawet przez 4-5 lat mogą być poddawani próbom leczenia. Dzięki włączeniu wyników badań genotypowych do algorytmów takich jak TMAP, można będzie zredukować liczbę koniecznych prób leczenia.

Genotypowanie może również wyjaśniać niektóre z działań niepożądanych występujących podczas leczenia. Zobrazuje to przykład chorej na depresję 58-letniej kobiety rasy kaukaskiej, która nie zareagowała na citalopram i bupropion. Lekarz zdecydował się w następnej kolejności zastosować nortryptylinę, którą zwiększał do dawki terapeutycznej kontrolując stężenie w surowicy. Ponieważ objawy depresji nie ustępowały, lekarz dołączył fluoksetynę, opierając się na etapie 3 TMAP,

w którym zalecano połączenie SSRI i TLPD. Po dwóch tygodniach u pacjentki wystąpiła ospałość i zaburzenia równowagi. Chora przewróciła się i złamała nadgarstek. Oznaczono stężenie nortryptyliny w surowicy i okazało się, że osiągnęło ono poziom toksyczny. Odstawiono obydwa leki. Po dwóch tygodniach chora wróciła do stanu wyjściowego. Przeprowadzono badanie genotypowe, na podstawie którego stwierdzono, że chora cechuje się pośrednim metabolizmem CYP2D6. Opisaną sytuację można wytłumaczyć tym, że nortryptylina i fluoksetyna są metabolizowane przez CYP2D6, przy czym fluoksetyna jest silnym inhibitorem 2D6. Pośredni metabolizm w wyniku działania inhibitora enzymu zmienił się w wolny, co doprowadziło do zatrucia nortryptyliną i wystąpienia działań niepożądanych. Działania niepożądane są częstszą przyczyną zmian leków przeciwdepresyjnych, co prowadzi do większej liczby prób lekowych i postrzegania chorego jako „lekoopornego”. Zrozumienie i przewidywanie działań niepożądanych może poprawić doświadczenia pacjenta i współpracę w leczeniu, prowadząc do lepszych wyników leczenia.

Genotyp chorego jest tylko jednym z wielu złożonych czynników determinujących reakcję na leki przeciwdepresyjne. Do innych czynników należy dieta, spożycie kofeiny, używanie nikotyny, wiek, choroby somatyczne i jednocześnie przyjmowane leki. Należy ponadto zwrócić uwagę na psychologiczne i społeczne aspekty związane z chorobą pacjenta. Pomocne może być stosowanie psychoterapii, w tym terapii poznawczo-behawioralnej i terapii opartej na akceptacji i zaangażowaniu.^{75,76} Pacjenci, u których depresji towarzyszy niekorzystny kontekst społeczny, również charakteryzują się mniejszym odsetkiem remisji, co wskazuje na potrzebę interwencji społecznych.⁷⁷

Podsumowanie

Depresja może być trudna do leczenia, szczególnie że w jej patogeniezie współuczestniczą czynniki biopsychosocjalne. Z perspektywy biologicznej klinicyści dokonuje prób leczenia, które mogą zająć kilka lat, co jest uwarunkowane dużą liczbą dostępnych leków przeciwdepresyjnych oraz różnymi strategiami potencjalizacji. Zrozumiałe jest, że pacjenci przy takich zasadach leczenia czują się sfrustrowani i szukają metod, które pomogłyby w identyfikacji optymalnego leku lub połączenia leków do leczenia ich depresji.

Przeprowadzono wiele badań, w których próbowano określić, czy badania farmakogenetyczne mogą dostarczyć wystarczających informacji klinicznych, aby na ich podstawie dokonywać wyboru leków psychotropowych

i dzięki temu zmniejszyć liczbę dobierania leków metodą prób i błędów. W ramach badań farmakokinetycznych, szczególnie dotyczących CYP2D6 i CYP2C19, przy wyborze leków i dostosowywaniu dawek pomocne może być identyfikowanie osób z wolnym metabolizmem. W przypadku pacjentów zgłaszających wiele działań niepożądanych, badania te mogą potwierdzić, czy jest to zależne od typu metabolizmu. Wiele genów oceniano z perspektywy farmakodynamicznej, najczęściej geny transportera serotoniny i receptorów serotoninowych. Wydaje się, że pacjenci pochodzenia europejskiego z genotypem S/S lub S/L dla genu transportera serotoniny nie tolerują lub źle reagować reagują na SSRI, w porównaniu z pacjentami z genotypem L/L. Również poszczególne allele genu dla receptorów serotoninowych były związane z silniejszą lub słabszą reakcją na SSRI, a także występowaniem działań niepożądanych w trakcie ich stosowania.

Na reakcję danej osoby na leczenie przeciwdepresyjne wpływa nie tylko ograniczona liczba aktualnie badanych genów. Nową obiecującą strategią metodologiczną stanowią badania asocjacyjne całego genomu (genome-wide association studies, GWAS), w których analizowano cały genom, nie skupiając się na konkretnych hipotezach ani obszarach. W ostatnich GWAS stwierdzono związek między remisją a liczbą przewidywanych alleli „reakcji na leczenie” oraz potwierdzono, że reakcja na leki przeciwdepresyjne zależy od bardzo wielu wariantów genowych.^{78,79} Planowane są dalsze badania wyjaśniające dodatkowe kliniczne zastosowania badań farmakogenetycznych, na podstawie których będzie można opracować wskazówki terapeutyczne.

Piśmiennictwo

- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am.* 1996;19(2):179-200.
- Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(6):449-459.
- Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999;9(1-2):83-91.
- Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry.* 2007;52(1):46-54.
- Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression—advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry.* 2007;19(4):279-287.
- Trivedi MH, Fava M, Marangell LB, Osser DN, Shelton RC. Use of treatment algorithms for depression. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(9):1458-1465.
- Black JL 3rd, O’Kane DJ, Mrazek DA. The impact of CYP allelic variation on antidepressant metabolism: a review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2007;3(1):21-31.
- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics.* 2002;3(2):229-243.

- Lamba JK, Lin YS, Thummel K, et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics.* 2002;12(2):121-132.
- Gaedigk A, Bradford LD, Alander SW, Leeder JS. CYP2D6*36 gene arrangements within the cyp2d6 locus: association of CYP2D6*36 with poor metabolizer status. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(4):563-569.
- Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Perucca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;51(5):395-398.
- Veeffkind AH, Haffmans PM, Hoencamp E. Venlafaxine serum levels and CYP2D6 genotype. *Ther Drug Monit.* 2000;22(2):202-208.
- Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006;21(6):542-549.
- Murphy GM Jr, Pollock BG, Kirshner MA, et al. CYP2D6 genotyping with oligonucleotide microarrays and nortriptyline concentrations in geriatric depression. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5):737-743.
- Kirchheiner J, Henckel HB, Franke L, et al. Impact of the CYP2D6 ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(8):579-587.
- Schenk PW, van Fessem MA, Verploegh-Van Rij S, et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2008;13(6):597-605.
- Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit.* 2008;30(4):474-482.
- Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, et al. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. *Ther Drug Monit.* 2008;30(6):705-708.
- Charlier C, Broly F, Lhermitte M, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit.* 2003;25(6):738-742.
- Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem.* 2004;50(9):1623-1633.
- Kuhs H, Schlake HP, Rolf LH, Rudolf GA. Relationship between parameters of serotonin transport and antidepressant plasma levels or therapeutic response in depressive patients treated with paroxetine and amitriptyline. *Acta Psychiatr Scand.* 1992;85(5):364-369.
- Amsterdam JD, Fawcett J, Quitkin FM, et al. Fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations in major depression: a multicenter study. *Am J Psychiatry.* 1997;154(7):963-969.
- Beasley CM, Jr., Bosomworth JC, Wernicke JF. Fluoxetine: relationships among dose, response, adverse events, and plasma concentrations in the treatment of depression. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26(1):18-24.
- Schenk PW, van Vliet M, Mathot RA, et al. The CYP2C19*17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients. *Pharmacogenomics J.* Nov 3, 2009. [Epub ahead of print].
- Wang JH, Liu ZQ, Wang W, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70(1):42-47.
- Rudberg I, Hermann M, Refsum H, Molden E. Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(12):1181-1188.
- Jin Y, Pollock BG, Frank E, et al. Effect of age, weight, and CYP2C19 genotype on escitalopram exposure. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):62-72.

28. Yokono A, Morita S, Someya T, Hirokane G, Okawa M, Shimoda K. The effect of CYP2C19 and CYP2D6 genotypes on the metabolism of clomipramine in Japanese psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(6):549-555.
29. Grasmader K, Verwohlt PL, Rietschel M, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(5):329-336.
30. Chen S, Chou WH, Blouin RA, et al. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(5):522-534.
31. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(5):386-393.
32. Grzesiak M, Beszlej A, Lebioda A, Jonkisz A, Dobosz T, Kiejna A. Retrospective assessment of the antidepressants tolerance in the group of patients with diagnosis of depression and different CYP2D6 genotype [Polish]. *Psychiatr Pol*. 2003;37(3):433-444.
33. Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? *Pharmacogenomics J*. 2009;9(6):395-403.
34. McAlpine DE, O'Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(9):1065-1068.
35. Shams ME, Arneith B, Hiemke C, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31(5):493-502.
36. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, Luty SE, Kennedy MA. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(1):17-23.
37. Gillman PK. Re: no evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or nortriptyline. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(1):61-62.
38. Murphy GM, Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160(10):1830-1835.
39. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;59(11):803-807.
40. Serretti A, Calati R, Massat I, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24(5):250-256.
41. Preskorn SH FD. 2010 guide to psychiatric drug interactions. *Primary Psychiatry*. 2009;16(12):45-74.
42. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006;47(1):75-85.
43. de Leon J, Susce MT, Johnson M, et al. DNA microarray technology in the clinical environment: the AmpliChip CYP450 test for CYP2D6 and CYP2C19 genotyping. *CNS Spectr*. 2009;14(1):19-34.
44. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*. 2004;9(5):442-473.
45. Thuerauf N, Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(5):287-293.
46. DeVane CL. Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(8):1594-1604.
47. FDA News Release. December 12, 2007. Carbamazepine prescribing information to include recommendation of genetic test for patients with asian ancestry. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109038.htm. Accessed February 11, 2010.
48. Horstmann S, Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther*. 2009;124(1):57-73.
49. Murphy GM Jr, Hollander SB, Rodrigues HE, Kremer C, Schatzberg AF. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(11):1163-1169.
50. Bishop JR, Ellingrod VL, Akroush M, Moline J. The association of serotonin transporter genotypes and selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)-associated sexual side effects: possible relationship to oral contraceptives. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24(3):207-215.
51. Ferreira Ade A, Neves FS, da Rocha FF, et al. The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):267-272.
52. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Mol Psychiatry*. Nov 4, 2008. [Epub ahead of print].
53. Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, Schultz SK, Clayton AH. Serotonin 2A -1438 G/A and G-protein Beta3 subunit C825T polymorphisms in patients with depression and SSRI-associated sexual side-effects. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(10):2281-2288.
54. Reynolds GP, Zhang Z, Zhang X. Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT (2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):677-679.
55. Reynolds GP, Templeman LA, Zhang ZJ. The role of 5-HT2C receptor polymorphisms in the pharmacogenetics of antipsychotic drug treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(6):1021-1028.
56. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry*. 2007;12(3):247-257.
57. Kraft JB, Peters EJ, Slager SL, et al. Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample. *Biol Psychiatry*. 2007;61(6):734-742.
58. Hu XZ, Rush AJ, Charney D, et al. Association between a functional serotonin transporter promoter polymorphism and citalopram treatment in adult outpatients with major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):783-792.
59. Mrazek DA, Rush AJ, Biernacka JM, et al. SLC6A4 variation and citalopram response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(3):341-351.
60. Dong C, Wong ML, Licinio J. Sequence variations of ABCB1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4, CREB1, CRHR1 and NTRK2: association with major depression and antidepressant response in Mexican-Americans. *Mol Psychiatry*. 2009;14(12):1105-1118.
61. Kang RH, Wong ML, Choi MJ, Paik JW, Lee MS. Association study of the serotonin transporter promoter polymorphism and mirtazapine antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31(6):1317-1321.
62. Min W, Li T, Ma X, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009;205(3):409-417.
63. Smits KM, Smits LJ, Peeters FP, et al. The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients. *Psychiatr Genet*. 2008;18(4):184-190.
64. Gressier F, Bouaziz E, Verstuyft C, Hardy P, Becquemont L, Corruble E. 5-HTTLPR modulates antidepressant efficacy in depressed women. *Psychiatr Genet*. 2009;19(4):195-200.
65. Lotrich FE, Pollock BG, Kirshner M, Ferrell RF, Reynolds Iii CF. Serotonin transporter genotype interacts with paroxetine plasma levels to influence depression treatment response in geriatric patients. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(2):123-130.
66. Ruhe HG, Ooteman W, Booij J, et al. Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenomics*. 2009;19(1):67-76.
67. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(5):323-330.
68. Stamm TJ, Adli M, Kirchheiner J, et al. Serotonin transporter gene and response to lithium augmentation in depression. *Psychiatr Genet*. 2008;18(2):92-97.
69. McMahon FJ, Buerenich S, Charney D, et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. *Am J Hum Genet*. 2006;78(5):804-814.
70. Luddington NS, Mandadapu A, Husk M, El-Mallakh RS. Clinical implications of genetic variation in the serotonin transporter promoter region: a review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(3):93-102.
71. Smits KM, Smits LJ, Schouten JS, Peeters FP, Prins MH. Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model. *Clin Ther*. 2007;29(4):691-702.
72. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 suppl 16:26-31.
73. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, Donaldson C, Papadopoulos A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord*. 2009;116(1-2):4-11.
74. TMAP. Texas Medication Algorithm Project. Available at: www.dshs.state.tx.us/mhprograms/disclaimer.shtm. Accessed February 11, 2010.
75. Markowitz JC. Evidence-based psychotherapies for depression. *J Occup Environ Med*. 2008;50(4):437-440.
76. Pull CB. Current empirical status of acceptance and commitment therapy. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(1):55-60.
77. Brown GW, Harris TO, Kendrick T, et al. Antidepressants, social adversity and outcome of depression in general practice. *J Affect Disord*. 2010;121(3):239-246.
78. Sabbagh A, Darlu P. Data-mining methods as useful tools for predicting individual drug response: application to CYP2D6 data. *Hum Hered*. 2006;62(3):119-134.
79. Ising M, Lucae S, Binder EB, et al. A genome-wide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(9):966-975.