

Ostry zespół dyskinetyczny w trakcie leczenia chloropromazyną u pacjentki z fenotypem wolnej oksydacji w obecności CYP2D6

Acute dyskinetic syndrome during chlorpromazine treatment of a female patient with CYP2D6 poor metabolism phenotype

Jan Aleksander Beszłej¹, Magdalena Grzesiak¹, Piotr Milejski²

¹ Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

² Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. A. Wiela-Hojeńska

Summary

The authors describe the case of a female patient with the diagnosis of schizophrenia and the CYP2D6 poor metaboliser phenotype (PM phenotype), who experienced severe extrapyramidal side effects, including acute dystonia, while being treated with chlorpromazine at 100mg per day (in the third day of therapy). The CYP2D6 phenotype was determined using the sparteine test before and after 3 days of treatment. Metabolic ratio increased 12 times during treatment, from initial 30 to 355. The authors conclude that CYP2D6 poor phenotype leading to slow chlorpromazine metabolism, which was further inhibited by chlorpromazine during treatment (as chlorpromazine is a strong CYP2D6 enzyme inhibitor) had significant importance on the occurrence of acute extrapyramidal side effects. Most likely the antidopaminergic influence of the drug on the CNS was much more marked due to an inhibition of chlorpromazine metabolism leading probably to an increase of the chlorpromazine blood level.

Słowa klucze: polimorfizm CYP2D6, zespół pozapiramidowy, chloropromazyna

Key words: CYP2D6 polymorphism, extrapyramidal syndrome, chlorpromazine

Wprowadzenie

Efekt stosowania leków przeciwpsychotycznych zależy od wielu czynników, przede wszystkim od ich właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Działanie przeciwpsychotyczne neuroleptyków jest związane głównie z ich wpływem na receptory dopaminowe w ośrodkowym układzie nerwowym, znajdujące się zwłaszcza w drogach mezokortykolimbicznych. Natomiast najczęstsze działanie niepożądane klasycznych leków przeciwpsychotycznych łączy się z wpływem na dopaminergiczny szlak nigrostrialny (objawy pozapiramidowe) oraz na szlak guzkowo-lejkowy (wzmoczenie wydzielania prolaktyny).

Oprócz mechanizmu działania leku, istotne znaczenie na występowanie objawów niepożądanych mają także procesy farmakokinetyczne, w tym biotransformacja leków [1]. Biotransformacja obejmuje szereg złożonych reakcji, w których najważniejsze są procesy utleniania [2]. Za proces utleniania leków odpowiedzialny jest wielofunkcyjny układ oksydaz frakcji mikrosomalnej wątroby, którego najważniejszym składnikiem jest cytochrom P-450 [3]. Wśród izoenzymów cytochromu P-450 szczególne kliniczne znaczenie ma izoenzym CYP2D6, który cechuje się genetycznie uwarunkowanym polimorfizmem. Oznacza to, że aktywność tego enzymu jest zróżnicowana indywidualnie i etnicznie. Jedną z metod oznaczania aktywności enzymu jest ocena szybkości utleniania substancji modelowej, np. sparteiny lub debrizochiny [4, 5, 6]. W tym celu wykonuje się tzw. test sparteinowy. Wynikiem tego testu jest współczynnik metaboliczny, który wyraża stosunek ilości sparteiny wydalanej z moczem w postaci niezmienionej do ilości hydroksymetabolitów sparteiny. Na podstawie wartości współczynników metabolicznych (MR) w populacji można wyróżnić cztery fenotypowo odmienne grupy: fenotyp wolnej (PM), pośredniej (IM), szybkiej (EM) i ultraszybkiej (UM) oksydacji [7, 8, 9]. Zakresy wartości współczynników metabolicznych mieszczą się w następujących granicach: fenotyp PM – $MR > 20$; fenotyp IM – $1,2 < MR < 20$; fenotyp EM – $0,15 < MR < 1,2$; fenotyp UM – $MR < 0,15$ [5, 10, 11]. Stosowanie w grupie pacjentów z fenotypem PM leków metabolizowanych z udziałem CYP2D6 w ogólnie zalecanych standardowych dawkach może prowadzić do podwyższenia stężenia leku we krwi, nawet do poziomu toksycznego [5, 8, 9]. W tej grupie pacjentów istnieje wyższe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w trakcie stosowania wielu leków, w tym także leków przeciwpsychotycznych [12, 13, 14, 15]. Osoby z fenotypem PM stanowią 6–10% populacji kaukaskiej, fenotyp IM występuje u około 15–35% populacji, natomiast osoby o tzw. ultraszybkim metabolizmie, czyli z fenotypem UM, stanowią 1–7% populacji kaukaskiej [7, 8, 9]. Chloropromazyna jest intensywnie metabolizowana, zarówno w pierwszej, jak i drugiej fazie reakcji biochemicznych, do licznych (około 150) metabolitów [16]. Najważniejszymi drogami metabolicznymi są reakcje utleniania atomów węgla, siarki (S-oksydacja do sulfotlenków i sulfonów), azotu łańcucha aromatycznego oraz reakcje utleniania łańcucha bocznego. Ponadto, w pierwszej fazie chloropromazyna ulega N-dezalkilacji w łańcuchu bocznym i zachodzi hydroksylacja atomów węgla pierścienia aromatycznego w pozycjach 2 i 7 [10]. Reakcje te są w znaczącym stopniu katalizowane przez CYP2D6. Faza druga to przede wszystkim reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym w miejscach przyłączenia grup hydroksylowych [10]. Chloropromazyna jest też silnym inhibitorem enzymu CYP2D6 [7].

Chociaż chloropromazyna jest pierwszym i przez wiele lat była najczęściej stosowanym lekiem przeciwpsychotycznym, to dane dotyczące osobniczo zróżnicowanego metabolizmu tego leku oparte są jedynie na wynikach badań *in vitro* [17].

Opis przypadku

Pacjentka lat 20, panna, studentka, wcześniej nie leczona psychiatrycznie, przyjęta po raz pierwszy do kliniki psychiatrii. Poważnie somatycznie nie chorowała. Ponad 6 miesięcy przed przyjęciem do kliniki psychiatrii wystąpiły u niej objawy schizofrenii

paranoidalnej, które stopniowo nasilały się. Rozpoznanie spełniało kryteria diagnostyczne zarówno ICD-10, jak i DSM-IV. W badaniu fizykalnym oraz neurologicznym nie stwierdzono żadnych odchyłeń od normy (w Skali Zaburzeń Pozapiramidowych Simpsona i Angusa 0 pkt). Także wyniki badań laboratoryjnych (morfologia krwi, AST, ALT, GGTP, poziom bilirubiny, mocznika, kreatyniny) były w granicach normy. Zapis EEG był prawidłowy. Pacjentka nie zażywała wcześniej żadnych leków psychotropowych ani innych leków w ostatnich trzech miesiącach, które mogłyby wpłynąć na szybkość oksydacji. Wyraziła zgodę na wykonanie testu sparteinowego. Zawartość sparteiny i jej metabolitów w moczu określono za pomocą chromatografu gazowego metodą Eichelbauma [5]. Wartość współczynnika metabolicznego sparteiny wyniosła 30, co świadczyło o wolnym fenotypie oksydacji (poor metaboliser – PM).

U pacjentki zastosowano w leczeniu chloropromazynę (preparat Fenactil w tabletkach). Leczenie rozpoczęto od dawki 50 mg (dwa razy dziennie 25 mg). W drugiej dobie leczenia dawkę podniesiono do 100 mg (dwa razy dziennie po 50 mg), nie obserwując żadnych objawów niepożądanych. W trzeciej dobie leczenia, po podaniu dawki porannej leku 50 mg, wystąpiły objawy ostrego zespołu dyskinetycznego: napady wejrzeniowe z silnym skurczem mięśni karku, utrudnione polykanie, trudności w artykulacji, sztywność języka, drobnofaliste drżenia mięśniowe rąk, dużego stopnia niepokój psychoruchowy. Nie podano wieczornej dawki leku. Następnego dnia z rana utrzymywały się: zwiększone napięcie mięśni karku, trudności w polykaniu i artykulacji, ale o wyraźnie mniejszej intensywności, drżenia mięśniowe rąk, zaznaczona hipokineza, szczególnie mięśni twarzy. Nasilenie objawów pozapiramidowych oceniano na podstawie Skali Objawów Pozapiramidowych Simpsona i Angusa – suma punktów wyniosła 9. Wykonano badania laboratoryjne – wyniki badań nadal pozostały w granicach normy. Powtórne badanie EEG także wykazało zapis prawidłowy. Powtórzono także test sparteinowy i odnotowano wyraźny wzrost wartości współczynnika metabolicznego sparteiny, z 30 przed leczeniem do 355. Wynik ten świadczy o zahamowaniu procesu oksydacji, przebiegającym z udziałem enzymu CYP2D6.

Po odstawieniu chloropromazyny, w ciągu następnego tygodnia wycofały się objawy zespołu pozapiramidowego (w skali Simpsona i Angusa 0 punktów). Do dalszego leczenia przeciwpsychotycznego włączono olanzapinę, której stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia niepożądanych objawów pozapiramidowych, a jej metabolizm przebiega torem oksydacji głównie w obecności CYP1A2; w niewielkim stopniu bierze w nim udział CYP2D6. Uzyskano znaczącą poprawę, stopniowo zwiększając dawkę do 10 mg pro die. Nie wystąpiły objawy pozapiramidowe. Zalecono kontynuację terapii olanzapiną.

Omówienie

Pacjentka była jedną z 40 osób z rozpoznaniem schizofrenii włączonych do badania fenotypu oksydacji sparteiny. Do grupy tej kwalifikowano osoby, które przed włączeniem do badania nie były wcześniej leczone neuroleptykami (neuroleptic-naive patients). W badanej grupie zidentyfikowano 5 osób z fenotypem PM (11,4%), co nie

różni się statystycznie od częstości występowania tego fenotypu w populacji ogólnej rasy kaukaskiej. Wszyscy pacjenci byli leczeni chlorpromazyną. Także u pozostałych pacjentów z fenotypem PM występowały nasilone objawy pozapiramidowe.

Niewątpliwie, występowanie objawów pozapiramidowych było związane z fenotypem PM warunkującym wolniejszy metabolizm chlorpromazyny, której procesy biotransformacji przebiegają z istotnym udziałem enzymu CYP2D6. Leczenie chlorpromazyną zahamowało wyjściowo już wolny proces oksydacji, o czym świadczy duży, dwunastokrotny wzrost wartości MR w teście sparteinowym (z 30 na 355).

Fenotyp PM wiąże się ze wzrostem stężenia substancji czynnej leku w surowicy krwi, na co wskazują wyniki wielu badań [14, 18, 19, 20], a wzrost stężenia leku wiąże się często ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych [6, 13, 14].

Podobna sytuacja może wystąpić w trakcie stosowania innych neuroleptyków, metabolizowanych z udziałem CYP2D6, takich jak np. haloperidol, perfenazyna, risperidon, tiorydazyna, zuclopentiksol [4, 14, 20–24]. Niektóre z nich, podobnie jak chlorpromazyna są także inhibitorami CYP2D6 (haloperidol, perfenazyna, tiorydazyna).

Niektóre badania nad przyczynami występowania neurologicznych objawów niepożądanych, w tym zespołu pozapiramidowego, skupiały się głównie na wpływie leków neuroleptycznych na OUN, a dokładnie efekcie dopaminolitycznym w układzie nigrostriatalnym [25]. Naszym zdaniem, w opisanym przypadku objawy pozapiramidowe, które wystąpiły po tak krótkim czasie leczenia i w tak nasilonej formie, związane były w znaczącym stopniu z upośledzonym metabolizmem chlorpromazyny. Już przed rozpoczęciem leczenia u pacjentki stwierdzono fenotyp PM, wiążący się z mniejszą aktywnością enzymu CYP2D6 biorącego udział w biotransformacji chlorpromazyny. Po podaniu leku proces ten uległ dalszemu znaczącemu zwolnieniu. Konsekwencją tego było prawdopodobnie silniejsze działanie dopaminolityczne w OUN.

Reggiani i wsp. [26] sugerują, że zwiększone ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych związane z polimorfizmem CYP2D6 wynika nie tylko ze zmienionej farmakokinetyki leku, ale może też być związane z udziałem CYP2D6, występującego w mózgu, w przemianach dopaminy i innych neuroprzekaźników. Inni autorzy także zwracają uwagę na potencjalne znaczenie przemian metabolicznych leków neuroleptycznych w mózgu, katalizowanych przez enzymy cytochromu P-450 [27, 28].

Informacje dotyczące różnicy w szybkości metabolizmu leków przeciwpsychotycznych mogą być bardzo istotne w praktyce klinicznej, przy doborze leku i jego dawki, szczególnie u pacjentów, u których występują nasilone objawy niepożądane lub brak jest zadowalającego efektu leczenia przeciwpsychotycznego [16, 29]. Aktywność enzymatyczna CYP2D6 i innych enzymów cytochromu P-450, uczestniczących w biotransformacji leków psychotropowych, jest coraz częściej oznaczana u pacjentów. Oprócz metody fenotypowania, opisanego powyżej, która pozwala na ocenę aktualnego stanu aktywności enzymu, stosowana jest też metoda genotypowania, która jest mniej uciążliwa dla pacjenta i dostarcza informacji o genach warunkujących syntezę enzymów o różnej aktywności i różnej ilości.

Острый дискинетический синдром во время лечения хлорпромазином у пациентки с фенотипом свободной оксидации при наличии СУР 2D6

Содержание

Авторы описывают наблюдение над пациенткой, больной шизофренией, с фенотипом PM (свободной оксидации при наличии СУР2D6), у которой на 3 день лечения хлорпромазином появились тяжелые экстрапирамидные симптомы. Во время лечения метаболический коэффициент спартеина увеличился в 12 раз. В результате процесс оксидации хлорпромазина был медленный, и повидимому, была также более высокая концентрация лекарства в крови, приводящее к более сильному допаминэргическому эффекту действия лекарства в nigrostriальной системе.

Akutes dyskinetisches Syndrom während der Behandlung mit Chlorpromasin bei Patientin mit dem Phenotyp der langsamen Oxidation von CYP2D6

Zusammenfassung

Die Autoren beschreiben den Fall einer Patientin mit der Diagnose Schizophrenie, vom Phenotyp PM (langsame Oxidation von CYP2D6), bei der am 3. Tag der Behandlung mit Chlorpromasin intensivizierte außerpyramidale Symptome auftraten. Während der Behandlung stieg der metabolische Index von Spartein 12-mal. Die Folge war ein langsamerer Verlauf der Oxidation von Chlorpromasin und wahrscheinlich eine höhere Konzentration des Medikaments im Blut, die zur stärkeren dopaminolitischen Wirkung des Medikaments im nigrostrialen System führte.

Le syndrome de dyskinésie aiguë pendant la thérapie de chlorpromazine d'une patiente avec le phénotype de l'oxydation médiocre en présence de CYP2D6

Résumé

Les auteurs décrivent le cas d'une patiente diagnostiquée : schizophrénie, avec le phénotype PM (CYP2D6) chez laquelle on note les forts effets extra pyramidaux après 3 jours de la thérapie de chlorpromazine. Durant cette thérapie le coefficient du métabolisme de la spartéine de cette patiente augmente 12 fois. En conséquence l'oxydation de chlorpromazine devient plus lente et la concentration de ce médicament dans le sang devient plus élevée en causant l'effet extra pyramidal plus aigu dans le système nigrostrial.

Piśmiennictwo

1. Beszlej JA, Kiejna A. *Znaczenie kliniczne biotransformacji neuroleptyków*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1999; 3: 59–68.
2. Orzechowska-Juzwenko K. *Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu utleniania leków*. Pol. Tyg. Lek. 1992; 51–52.
3. Kubikowski P, Kostowski W. *Biotransformacja leków w organizmie*. W: Kostowski W, Kubikowski P, red. *Farmakologia. Podstawy farmakologii i farmakoterapii klinicznej*. Warszawa: PZWL; 1991, s. 39–43.
4. Brosen K. *Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug-drug interaction*. Nordic J. Psychiatry 1993; 47, suppl. 30: 21–26.
5. Echelbaum M, Spannbucker N, Steincke B, Dengler HJ. *Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 183–187.
6. Jarema M. *Debrisoquine hydroxylation test as an example of new possibilities of research in psychopharmacology*. Psychiatr. Pol. 1995; 29 (1): 57–66.

7. Llerena A, Herraiz AG, Cobaleda J, Johansson I, Dahl M-L. *Debrisoquin and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and antidepressant agents*. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 606–611.
8. Bertilsson L. *Geographical/ interracial differences in polymorphic drug oxidation*. Clin. Pharmacokinet. 1995; 3: 192–209.
9. Raimundo S, Fischer J, Eichelbaum M, Griese EU, Schwab M, Zanger U. *Elucidation of the genetic basis of the common intermediate metabolizer phenotype for the drug oxidation by CYP2D6*. Pharmacogen. 2000; 10: 577–581.
10. Dahl SG, Kollman PA, Rao SN, Singh UC. *Structural changes by sulfoxidation of phenothiazine drugs*. J. Comput. Aided. Mol. Des. 1992; 6 (3): 207–22.
11. Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stuvén T, Evert BO, Schwab M, Eichelbaum M. *Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6*. Pharmacogen. 2001; 11 (7): 573–585.
12. Cascorbi I. *Pharmacogenetics of cytochrome p450 2D6: genetic background and clinical implication*. Eur. J. Clin. Invest. 2003; 33, suppl. 2: 17–22.
13. Schillevoort I, de Boer A, van der Weide J, Steijns LS, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. *Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study*. Pharmacogen. 2002; 12: 235–240.
14. Jaanson P, Marandi T, Kiiwet RA, Vasar V, Vaan S, Svensson Jo, Dahl ML. *Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype*. Psychopharmacol. 2002; 162: 67–73.
15. Meyer UA. *Pharmacogenetics and adverse drug reactions*. Lancet 2000; 356 (9242): 1667–1671.
16. Dahl SG, Hjorth M, Hough E. *Chlorpromazine, methotrimeprazine and metabolites. Structural changes accompanying the loss of neuroleptic potency by ring sulfoxidation*. Mol. Pharmacol. 1982; 21: 409–414.
17. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licino J, Roots I, Brockmoller J. *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*. Molec. Psychiatry 2004; 9: 442–473.
18. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I. *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages*. Acta Psychiatr. Scand. 2001; 104: 173–192.
19. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. *CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline and venlafaxine in a cross-over study: interindividual variability and plasma concentration correlations*. J. Clin. Pharmacol. 2000; 40: 58–66.
20. Linnet K, Wilborg O. *Steady-state serum concentrations of perphenazine in relation to CYP2D6 genetic polymorphism*. Clin. Pharmacol. Ther. 1996; 60: 41–47.
21. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. *The CYP2D6 phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation*. J. Clin. Psychiatry 2005; 66: 15–27.
22. Kidron R, Averbuch I, Klein E. *Carbamazepine induced reduction of blood levels of haloperidol in chronic schizophrenia*. Biol. Psychiatry 1985; 20: 219–222.
23. Balant-Gorgia AE, Balant LP, Genet C, Dayer P, Aeschlimann JM, Garrone G. *Importance of oxidative polymorphism and levopromazine treatment on the steady-state blood concentrations of clomipramine and its major metabolites*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1986; 31: 449–455.
24. Spina E, Campo CM, Caputi A, Beniez J. *Debrisoquine oxidation in an Italian population. A study in healthy subjects and schizophrenic patients*. Pharmacol. Res. 1992; 25: 43–49.

25. Welbel L, Rzewuska M: *Leki neuroleptyczne*. W: Kostowski W, Pużyński S, red. *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1996, s. 307–389.
26. Reggiani K, Vandel P, Haffen E, Sechter D, Bizounard P, Vandel S. *Extrapyramidal side effects of neuroleptic and antidepressant treatment: assesment of potential risk factors through CYP2D6 genetic polymorphism*. *Encephale* 2000; 1: 62–67.
27. Miksys S, Rao Y, Sellers EM, Mendis D, Tyndale RF. *Regional and cellular distribution of CYP2D subfamily members in rat brain*. *Xenobiot*. 2000; 30: 547–564.
28. Siegle I, Fritz P, Eckhardt K, Zanger UM, Eichelbaum M. *Cellular localization and regional distribution of CYP2D6 mRNA and protein expression in human brain*. *Pharmacogen*. 2001; 11: 237–245.
29. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. *Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness*. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2000; 20: 246–251.

Adres: Jan Aleksander Beszlej
Katedra i Klinika Psychiatrii
Akademii Medycznej
50-367 Wrocław, ul. Pasteura 10

Otrzymano: 12.12.2006
Zrecenzowano: 22.01.2007
Przyjęto do druku: 26.03.2007