

# КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА ФАРМАКОГЕНЕТИЧНО ИЗСЛЕДВАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТКА С ДЕПРЕСИЯ

*Е. Иванова и В. Миланова*

*Клиника по психиатрия, Университетска многопрофилна болница за активно лечение „Александровска“ – София*

## A CLINICAL CASE OF A PHARMACOGENETIC TESTING IN A FEMALE PATIENT WITH DEPRESSION

*E. Ivanova and V. Milanova*

*Psychiatric Clinic, University Multiprofile Hospital for Active Treatment „Aleksandrovska“ – Sofia*

**Резюме.** Представяме клиничен случай на пациентка с депресивно разстройство с коморбидност – състояние след хистеректомия и артериална хипертония. Резултатите ѝ от фармакогенетично изследване – Gene Sight Psychotropic Test (USA), дават възможност за провеждането на индивидуална комплексна терапия.

**Ключови думи:** депресия, фармакогенетично изследване, терапия

**Abstract.** The clinical case of a female patient with depressive disorder with comorbidity – condition after hysterectomy, and arterial hypertension is presented. The patient underwent pharmacogenetic testing – GeneSight Psychotropic Test (USA), the results of which enabled performance of individual complex therapy.

**Key words:** depression, pharmacogenetic testing, therapy

### Увод

Депресията е психично разстройство с хроничен ход на протичане, рецидивиращо, с висок суициден риск и смъртност, често в коморбидност с метаболитни, ендокринни, сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и други, водещо до инвалидизация, семейна и социална дисфункция.

Гинекологичните заболявания, съпътствани от хормонални нарушения и/или оперативни интервенции, също могат да доведат до развитието на депресия, когнитивни дефицити и др. Редица изследователи посочват наличието на двупосочна връзка между депресията и артериалната хипертония (АХ). Разкрити са някои от патофизиологичните механизми – повишената активност по оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, повишеното кортизолово ниво, промените в

хемодинамиката, нарушенията във функцията на тромбоцитите и др.

В клиничната практика зачестяват пациентите с коморбидност. Това изисква предоставяне на комплексни медицински услуги и грижи и на терапия, съобразена с индивидуалните нужди – без нежелани взаимодействия между отделните групи медикаменти.

### Клиничен случай

Жена на 74 г. (Й.Х.) беше хоспитализирана за първи път в Клиника по психиатрия към УМБАЛ „Александровска“ по повод на персистираща тревожно-депресивна симптоматика. Пациентката беше с висше образование, създавала беше свое семейство и имаше две деца от брака. Към момента на хоспитализацията живееше сама (де-

цата ѝ живееха извън страната). Пенсионер по възраст бе от 1999 г. Вдовица – от 2007 г.

Дебютът на психичното разстройство е през 1996 г. с депресивна симптоматика, лекувана е с Anafranil (clomipramine – INN) до 100 mg дневно за период от 5-6 месеца. Отчетено е подобрене и приемът на психотропния медикамент е преустановен.

През 1998 г. на Й.Х. е извършена гинекологична операция – хистеректомия.

През 2001 г. следва ново влошаване с тревожно-депресивна симптоматика, като в амбулаторни условия е назначен прием на Fevarin (fluvoxamine maleate – INN) – 100 mg, и Rivotril (clonazepam – INN) – 2 mg, с временен ефект. При Й.Х. продължават да доминират депресивните симптоми, което налага замяната на 100 mg Fevarin с Hydiphen (clomipramine – INN) в дневна доза до 100 mg, след което е наблюдавано подобрене в състоянието ѝ.

През 2003 г. при пациентката е установена артериална хипертония (АХ) и ѝ е назначена терапия с  $\beta$ -блокери. Следва нов депресивен епизод с доминиране на прояви на тревожност и нарушения в съня. Назначена е терапия със Seroxat (paroxetine – INN) до 20 mg и Remirta (mirtazapine – INN) до 90 mg вечер, като е отчетено степенно подобрене. Пациентката продължава да споделя обаче за нарушения в съня, поради което към терапията ѝ са добавени: Melatonin до 8 mg, а впоследствие и Leronex (clozapine – INN) – 50 mg вечер.

При постъпването си в Клиниката Й.Х. сподели за наличието на тревожно-депресивни преживявания и нарушения в съня. Назначената ѝ амбулаторна терапия, включваше: Seroxat – 20 mg сутрин, Anafranil – 50 mg дневно и вечер, приемаше и: Leronex – 50 mg, Remirta – 90 mg, Melatonin – 8 mg, и Fluvoxol (flupentixol dihydrochloride – INN) до 1,5 mg. Стойностите на артериалното ѝ налягане при приемането в Клиниката бяха 150/90 mm Hg, като за лечение на АХ приемаше: Betablocada (metoprolol succinate – INN) до 100 mg и при хипертонични кризи ѝ беше препоръчан прием на Chlophazolin (clonidine hydrochloride – INN).

При приемането по долните крайници на Й.Х. имаше кръвонасядания с различна давност. Проведените лабораторни изследвания (ПКК и биохимия) и ЕКГ бяха в норма. Й.Х. беше консултирана с интернист, а допълнително назначените ѝ изследвания (фибриноген, протромбиново време и INR) бяха в референтни граници.

При Й.Х. беше проведена неврокогнитивна оценка със следните методики: памет – 10 думи

по Лурия, зрителна памет (Wechsler Memory Scale), конструктивно-пространствен праксис (Wechsler Adult Intelligence Scale), езекутивни функции и Tower of London. Обобщените данни от неврокогнитивната оценка разкриха наличието на понижено на когнитивните функции, предимно за конструктивно-пространствените умения и езекутивния контрол, и по-слаби нарушения на паметовите функции.

Й.Х. беше консултирана с невролог и диагностицирана с мозъчносъдова болест (МСБ), след което бе насочена за КАТ на главния мозък в планов порядък. Назначена ѝ беше терапия със Sermion (nicergoline – INN) до 30 mg дневно и Acutil (хранителна добавка съдържаща: рибено масло – 500 mg, омега-3 мастни киселини – 350 mg, докозахексаенова киселина – 250 mg, ейкозапентаенова киселина – 40 mg, екстракт от гинко билоба – 60 mg, фосфатидилсерин – 15 mg, вит. Е – 5 mg, вит. В<sub>9</sub> – 250  $\mu$ g, фолиева киселина – 25  $\mu$ g, и вит. В<sub>12</sub> – 5  $\mu$ g) по 2 капсули дневно за период от 1 месец, а след това 3 месеца – 1 капсула.

В Клиниката за психичните нарушения при пациентката беше проведена терапия с Xetanor (paroxetine – INN) до 40 mg, Lamictal (lamotrigine – INN) до 75 mg, Chlorprothixen (chlorprothixene hydrochloride – INN) до 30 mg дневно, Remirta – 60 mg вечер, и Rivotril – 0,5 mg, вечер. В хода на лечението беше преустановен приема на Rivotril. Пациентката споделя за напрежение през по-голямата част от деня и чести пробуждания през нощта. Направена бе промяна в терапията, като Lamictal (lamotrigine – INN) – 75 mg, и Chlorprothixen – 30 mg, бяха заменени със Setinin (quetiapine – INN) до 200 mg, като беше отчетено редуциране на споменатите оплаквания. Назначена беше препоръчителна поддържаща терапия с Xetanor – 40 mg, Setinin – 200 mg, и Remirta – 60 mg, вечер.

Чрез фармакогенетично изследване – Gene Sight Psychotropic Test Version 2.0 (Assurex Health, USA), бяха изследвани единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs) на SLC6CA4 (транспортен протеин) и CYP1A2 и CYP2C19 (монооксигенази).

В табл. 1 са представени част от резултатите на Gene Sight Psychotropic Results – CYP<sub>450</sub> Pharmacokinetic Drug Interaction за различни групи лекарствени препарати (отразена е информацията само за медикаменти, налични в България).

В табл. 2 са представени резултатите от Gene Sight Psychotropic Test за някои от изследваните антидепресанти и антипсихотици, като приемът

Таблица 1. Резултатите от Gene Sight Psychotropic Results – CYP<sub>450</sub> Pharmacokinetic Drug Interaction за различни групи медикаменти

	Amitriptyline	Aripiprazole	Citalopram	Clomipramine	Clozapine	Escitalopram	Fluoxetine	Haloperidol	Mirtazapine	Olanzapine	Paroxetine	Quetiapine	Risperidone	Sertraline	Trazodone	Venlafaxine
<b>Аналгетици</b>																
Diclofenac				↑	↑		↑									
Ibuprofen					↑				↑	↑				↑		
Indometacin					↑									↑		
<b>Антидепресанти</b>																
Clomipramine	↑	↑	↑		↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Fluoxetine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Fluvoxamine	↑		↑	↑	↑	↑			↑	↑				↑		
Paroxetine	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑
Sertraline	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑
<b>Антимикотични</b>																
Fluconazole	↑		↑		↑	↑				↑	↑	↑	↑	↑		↑
Ketoconazole	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
<b>Антихипертензивни</b>																
Amlodipine			↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑					
Nifedipine			↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑					
<b>Антипсихотици</b>																
Chlorpromazine	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Clozapine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Haloperidol	↑	↑	↑	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Thioridazine	↑	↑	↑	↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
<b>Антиулцерозни</b>																
Omeprazol	↑		↑		↑	↑										
<b>Други</b>																
Amiodarone	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Carbamazepine	↓		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓					
Ciprofloxacin			↑	↑	↑		↑	↑	↑	↑	↑					

Забележка: ↑ – може да увеличи серумните нива на медикаментите, включени в списъка на Gene Sight; ↓ – може да намали серумните нива на медикаментите, включени в списъка на Gene Sight.

на психотропните медикаменти е разделен в три групи: по предписание, внимателен и с повишено внимание, и често мониториране (информацията е за медикаменти, налични в България).

**Таблица 2.** Резултатите от Gene Sight Psychotropic Test за някои от изследваните антидепресанти и антипсихотици, и техния прием

Антидепресанти		
Прием по предписание	Внимателен прием	Прием с повишено внимание и често мониториране
Mirtazapine	Amitriptyline (1)	
	Citalopram (1,2)	
	Clomipramine (1)	
	Escitalopram (1,2)	
	Fluoxetine (1)	
	Fluvoxamine (1)	
	Paroxetine (1,2)	
	Sertraline (2)	
	Trazodone (1)	
	Venlafaxine (1)	
Антипсихотици		
Прием по предписание	Внимателен прием	Прием с повишено внимание и често мониториране
Chlorpromazine	Aripiprazole (1)	Clonazepam
Clozapine	Haloperidol (1)	бензодиазепини
Fluphenazine	Risperidone (1)	
Olanzapine	Thioridazine(1)	
Paliperidone		
Quetiapine		
Ziprasidone		

**Забележка:** (1) – серумното ниво може да е прекалено високо и да са необходими по-ниски дози от медикамента; (2) – генотипът може да повлияе върху механизма на действие на медикамента и да доведе до намаляване на неговата ефикасност.

## Обсъждане

Диагностицирането на депресията при възрастните лица често се затруднява поради успоредно съществуващите соматични заболявания и/или когнитивни нарушения, като често на преден план в клиничната картина са проявите на соматизация/хипохондрия и психомоторните прояви – ажитация или ретардация [2].

При пациентката беше поставена диагнозата: Рекурентно депресивно разстройство по МКБ – 10 (F33.1), като наличието на МСБ и АХ, резултатите от неврокогнитивното изследване и стационарното наблюдение, дават основание в диференциално диагностичен план да се обсъжда диагнозата – F06.3 – Органично разстройство на настроението.

При възрастните пациенти е необходимо да се търсят и анализират медицинските фактори, които могат също да предизвикват развитие на депресия, като заболявания на ЦНС, прием на централно действащи антихипертензивни медикаменти, бензодиазепини и др. Приеманият от Й.Х. Clonazepam за овладяване на хипертоничните кризи е препоръчително да се замени с друг антихипертензивен медикамент.

Пациентката имаше кръвонасяданията с различна давност по долните крайници. При приемането ѝ в отделението не бяха установени нарушения в резултатите от лабораторните изследвания. При изписването беше препоръчано проследяване стойностите на тромбоцитите, тъй като върху тях има разположени рецептори на някои невротрансмитери (серотонин, норепинефрин и др). Според някои изследователи при пациенти със ССЗ предпоставка за развитието на депресия са нарушения в транспорта на тези невротрансмитери и функциите на тромбоцитите [5].

Възрастта на Й.Х. предполага, както и след някои гинекологични интервенции, промени в стойностите на половите хормони. За осъществяване на антидепресивния ефект на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) влияние оказват естрогените [3], както и селективните модулатори на естрогенните рецептори [7]. При тази група пациенти е необходима индивидуална оценка за ползата/риска от провеждането на заместващо хормонално лечение.

Разстройството в настроението при Й.Х. беше лекувано предимно с антидепресанти от групата на SSRI, които изискваха според резултатите от Gene Sight Psychotropic Test – „внимателен прием” и проследяване от психиатър. В хода на стационарното лечение Й.Х. беше мотивирана да преустанови приема на Clonazepam. Това се потвърждаваше и от фармакогенетично изследване, където бе посочено, че приемът следва да става с повишено внимание и често мониториране. От друга страна, препоръката на фармацевтичната компания беше за прием *при необходимост* и в *ниски дози при възрастни пациенти*, а Й.Х. често повишаваше сама дневната си доза

в амбулаторни условия. Продължителният прием на Clonazepam от Й.Х. криеше рискове от развитието на зависимост, а преустановяването на приема му можеше да доведе до „обостряне“ на споделяните и доминиращи в клиничната картина прояви на тревожност и др.

Натрупаните познания в областта на фармакогенетиката дават възможност да се установят генетични фактори, водещи до промени във фармакокинетиката и фармакодинамиката на медикаментите. Вариабилността в гените, кодиращи лекарствометаболизиращи ензими и транспортери, повлиява на медикаментозните концентрации, техния ефект, токсичност и проявите на нежеланите лекарствени реакции [1, 4].

При Gene Sight Psychotropic Test (USA) се изследват SNPs на лекарствения транспортер (SLC6CA4) и лекарствометаболизиращи ензими (CYP1A2 и CYP2C19). SLC (solute carrier) транспортерите са отговорни за преминаването на медикаментите през биологичните мембрани, като са установени 43 семейства. Генът, кодиращ SLC6CA4, е разположен на 17 хромозома q11.1-q12 [8]. SNPs, повлияващ експресията на транспортерите или техния афинитет към субстанциите, може да промени резорбцията, елиминацията и техните концентрации в местата на действие, независимо от концентрацията на медикамента в кръвта.

Суперфамилията на цитохром P450 включва 10 фамилии, 20 субфамилии и 87 генетични варианти. Генът, кодиращ CYP1A, е разположен в 15 хромозома q22 и CYP2C19 - 10 хромозома q24.1-q13.2 [8]. Вариациите в кодиращите ензимите гени могат да премахнат, да намалят или увеличат експресията и активността на ензима. Седемте варианта (\*2-\*8) на CYP2C19 (мефенитоин хидроксилаза) са свързани с намалена ензимна активност, поради продукция на неактивен ензимен протеин. Установен е вариант на CYP2C19\*17, който обуславя ултрабърз метаболизиращ фенотип [6].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SNPs наброяват над 11 милиона варианта при човека и са в основата на индивидуалната предразположеност за развитието на определено заболяване. Установени са корелации между бионаличността на медикамента и генотипа, дозите на лекарството се определят според генетичния профил на пациента. SNPs имат значение за индивидуалния отговор към назначената терапия, изява на страничните ефекти, проявите на резистентност и др.

Анализът на SNPs в гените, кодиращи лекарствометаболизиращи ензими и транспортери, е иновативен подход на персонализираната медицина, чрез който се дава възможност, отчитайки индивидуалните генетични вариации, да се избере най-подходящата терапия за съответния пациент.

### Библиография

1. Вълчева-Кузманова С. Фармакогенетика и фармакогеномика: Генетични полиморфизми на лекарства – метаболизиращи ензими и на лекарствените транспортери, Мед. преглед, 2011, 47(1), 34-40.
2. Миланова В. Психиатрия. София, Мед. и физк., 2013 г.
3. Birhäuser M., Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? NCBI, 2002, 41:3-8.
4. Relling VM, Giacomini KM, Pharmacogenetics, The pharmacological basis of therapeutics, 11<sup>ed</sup>, L. Brinton, New York, 2006, 93-115.
5. Shinbo D, et al. Exaggerated serotonin – mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. Am J Cardiol., 2002, 89:331-333.
6. Sim SC, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to the proton pump inhibitors and antidepressants. Clin. Pharm. Ther., 2006, 79:103-113.
7. Soares CN, Prouty J, et al. Treatment of Menopause-related mood disturbances., CNS Spectrums, 2005, 10(6), 489- 497.
8. www.genecards.org

✉ Адрес за кореспонденция:  
Д-р Елена Иванова  
Клиника по психиатрия  
УМБАЛ „Александровска“  
бул. „Св. Г. Софийски“ № 1  
1430 София  
e-mail: helen\_aivan@abv.bg