

Znaczenie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu CYP2D6 w psychofarmakoterapii; zależność między genotypem CYP2D6 a fenotypem

The relevance of genetically determined polymorphism CYP2D6 in psychopharmacology; the relationship between genotype and phe- notype

Magdalena Grzesiak, Aleksander Beszlej

Z Katedry i Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu

Summary: Based on literature review the paper presents some clinical aspects of the genetically determined polymorphism of the CYP2D6. One of the main biotransformation processes of psychotropic drugs is oxidation catalysed by enzymes of cytochrome P-450. CYP2D6 is an isoenzyme of cytochrome P-450. Its activity is determined genetically and is characterised by interindividual variability. Genetically determined polymorphism of CYP2D6 is related to mutated alleles that code enzymatic proteins with different activity. Based on individual ability to oxidise drugs by CYP2D6 in population there are four phenotypically different groups: extensive (EM), ultra-rapid (UM), intermediate (IM) and poor metabolizers (PM). Each phenotype is determined by a given genotype. About 6- 10% of the Caucasian population is known as PM phenotype. Drugs used in standard doses in this group may reach a markedly higher level in blood, even a toxic level. Compared to the group with EM phenotype persons with PM or IM phenotype are more likely to suffer from side effects that are related to impaired metabolic pathways that are catalized by CYP2D6. In the group with UM phenotype (1-7% of population) metabolism is very rapid, thus they need higher doses of psychotropic drugs to reach therapeutic blood level of drug.

Słowa kluczowe: polimorfizm CYP2D6, psychofarmakoterapia

Key words: polymorphism of the CYP2D6, psychopharmacotherapy

Miejsce izoenzymu CYP2D6 w procesach biotransformacji leków

Jednym z najważniejszych procesów biotransformacji leków jest utlenianie. Procesy te katalizowane są przez układ monoooksygenaz, którego głównym składnikiem jest cytochrom P-450. Jednym z izoenzymów cytochromu P-450 jest CYP2D6. CYP2D6 znajduje się m.in. w komórkach wątroby, jelit, mózgu i nerek. Chociaż stanowi zaledwie 1–2% wszystkich enzymów mikrosomalnych cytochromu P-450, ma ogromne

znaczenie kliniczne, uczestniczy bowiem w procesach biotransformacji około 25% powszechnie używanych leków, w tym wielu leków psychotropowych [1, 2]. Do leków metabolizowanych z udziałem CYP2D6 należą m.in. [3, 4, 5, 6]:

Leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, nortryptylina, imipramina, dezypramina, doksepina, klomipramina, maprotylina, fluoksetyna, fluwoksamina, citalopram, paroksetyna, mianseryna, mirtazapina, wenlafaksyna, nefazodon

Neuroleptyki: chloropromazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, perfenazyna, flufenazyna, zuklopentksol, haloperidol, risperidon, olanzapina

Leki beta-adrenolityczne: alprenolol, metoprolol, propranolol, tymolol, bufarolol

Leki przeciwarytmiczne: encainid, flekainid, propafenon, meksyletyna

Opiaty: morfina, kodeina, metadon, oksykodon, dekstrometorfan, etylomorfina, hydrokodon

Inne: fenacetyna, deksfenfluramina, amfetamina, tramadol, ondansetron, nikotyna

Właściwości leków metabolizowanych z udziałem CYP2D6

Leki metabolizowane z udziałem CYP2D6 wykazują pewne wspólne cechy strukturalne i właściwości fizyczne. Wszystkie są substancjami lipofilnymi i wszystkie są silnymi organicznymi zasadami, które mają płaski, zwykle aromatyczny, system pierścieni, co łącznie z dodatnio naładowanym atomem azotu jest niezbędne do odpowiedniego umieszczenia substancji dokładnie w aktywnym miejscu białkowej części enzymu, w którym zachodzą procesy oksydacyjne [6].

Wiele leków, które są utleniane z udziałem CYP2D6, jest jednocześnie silnymi inhibitorami tego enzymu, m.in.: fluoksetyna i jej metabolit norfluoksetyna, paroksetyna, haloperidol, tiorydazyna, chloropromazyna. Inne inhibitory to difenhydramina, chinidyna, metoclopramid, cymetydyna, amiodaron, moklobemid, ranitydyna [3, 5, 7]. Sprzeczne są informacje dotyczące istnienia substancji indukujących CYP2D6. Większość autorów [5, 6, 8, 9, 10] uważa, że nie ma takich substancji; Bazire wymienia jednak karbamazepinę, fenytoinę, rifampicynę i ritonawir jako substancje o bardzo słabych właściwościach indukujących CYP2D6 [za 3].

Genetyczny polimorfizm CYP2D6

Aktywność enzymu wykazuje znaczące osobnicze i etniczne różnice, które w prawie 80% uwarunkowane są genetycznie [11]. Gen kodujący enzym CYP2D6 (oznaczany również jako CYP2D6) jest zlokalizowany w chromosomie 22 razem z dwoma pseudogenami CYP2D7 i CYP2D8 [12, 13]. Gen CYP2D6 cechuje się znacznym polimorfizmem. Dotychczas opisano ponad 50 alleli, z czego 10 alleli wiąże się z brakiem enzymu lub syntezą enzymu nieaktywnego [9, 14, 15]. Pozostałe allele kodują enzym o prawidłowej, zwiększonej lub w różnym stopniu zmniejszonej aktywności katalitycznej. W populacji rasy białej kaukaskiej najczęstszym allelem jest allel *1 (tzw. allel dziki) warunkujący prawidłową aktywność enzymu; występuje z częstością 33–36,4%. Allele kodujące nieznacznie (*2) lub umiarkowanie zmniejszoną aktywność (*9 i *10) występują z częstością odpowiednio około 33%, 2% i 1,5% [15, 16].

Najczęstsze allele niefunkcjonalne: *3, *4, *5 i *6 stanowią przeciętnie odpowiednio: 1,4%, 20,7%, 3,3% i 1% wszystkich alleli [15]. Allele te rzadziej występują w populacji hiszpańskiej [10]. Pozostałe allele: *7, *8, *11, *12, *15, *14, *15, *16, *17, *18 nie występują w populacji kaukaskiej albo występują z częstotliwością mniejszą niż 0,1% [15].

Na podstawie osobniczej zdolności utleniania w obecności CYP2D6 w populacji wyróżnia się cztery fenotypowo odmienne grupy osób: o fenotypie cechy szybkiego (EM), ultraszybkiego (UM), pośredniego (IM) oraz wolnego (PM) utleniania w obecności CYP2D6 [1, 16, 17, 18]. Poszczególne fenotypy warunkuje określony genotyp.

Genetycznie uwarunkowane różnice osobnicze metabolizmu leków mogą w znaczący sposób wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo terapii, szczególnie w przypadku leków o wąskim oknie terapeutycznym (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) [17]. Następstwem zmienionego metabolizmu są osobnicze różnice stężenia niektórych leków w surowicy krwi, mimo stosowania takiej samej dawki. Z tego powodu u niektórych chorych ta sama standardowa dawka leku jest nieskuteczna, a u innych występują nasilone objawy niepożądane.

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm CYP2D6 można określić za pomocą metod fenotypowania lub genotypowania. Fenotyp określa się oznaczając tzw. współczynnik metaboliczny MR substancji modelowej (ang. metabolic ratio). MR jest to stosunek ilości wydalonej z moczem substancji macierzystej do ilości wydalonych metabolitów (hydroksymetabolitów) [19]. Do oceny fenotypu utleniania z udziałem CYP2D6 może być stosowany test sparteinowy, debryzochinowy lub deksstrometorfanowy [19, 20, 21, 22]. Sparteina, debryzochina i deksstrometorfan są substratami CYP2D6, które wykorzystywane są jako substancje testowe. W badaniu fenotypowania podaje się doustnie określoną ilość substancji testowej i następnie oznacza się ilość wydalonej substancji i jej hydroksymetabolitu w 6–12-godzinnej zbiorce moczu. Na podstawie uzyskanych wyników oblicza się współczynnik metaboliczny MR [19]. Jest to metoda prosta, bezpieczna i tania, może jednak stwarzać pewne trudności, ponieważ nie może być stosowana, gdy pacjent przyjmuje leki, które są metabolizowane przez CYP2D6 lub które są jego inhibitorami albo induktorami. Jeżeli tego typu leki były stosowane, przed wykonaniem testu wymagany jest odpowiednio długi okres wash-out, obecność bowiem leku we krwi może zafałszować wyniki. Ponadto, związana z testem kilkugodzinna zbiórka moczu może być kłopotliwa dla niektórych pacjentów lub wręcz niemożliwa w przypadku pacjentów nie współpracujących [19, 21, 23]. Genotypowanie jest metodą, która pozwala na identyfikację mutacji genowych, determinujących dany fenotyp. Podstawową metodą stosowaną w tych badaniach jest technika łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR). Procedura pobierania materiału badawczego jest prosta (źródłem materiału genetycznego może być np. krew lub ślina pacjenta), a badanie może być wykonane na każdym etapie leczenia. Stosowane równocześnie leki nie mają wpływu na wynik badania.

Fenotyp cechy szybkiego utleniania w obecności CYP2D6 (EM)

Fenotypowi EM (warunkującemu szybki, czyli „prawidłowy” metabolizm) odpowiada homozygotyczny genotyp z dwoma allelami typu dzikiego (allele *1) lub heterozygotyczny genotyp z jednym allelem *1 i jednym allelem zmutowanym (nieczynnym lub o zmniejszonej aktywności) [23, 24]. Ponieważ początkowo stosowane metody fenotypowania nie pozwalały na różnicowanie między genotypem hetero- i homozygotycznym, oba rodzaje genotypu łączono z fenotypem EM [16]. Uznano, że jedynie homozygotyczny genotyp z dwoma allelami zmutowanymi nieczynnymi, któremu odpowiada fenotyp PM, ma znaczenie kliniczne, jest on bowiem związany z brakiem aktywności enzymu. Podejście to jednak zmienia się od kilku lat wraz z rozwojem metod fenotypowania i genotypowania. Zwraca się uwagę, że w grupie osób z fenotypem EM wartość współczynnika metabolicznego MR debrizochiny/sparteiny wykazuje znaczące, nawet 1000-krotne różnice; w przypadku debrizochiny MR waha się od 0,01 do 12,6 [11, 21, 25]; w przypadku sparteiny od 0,2 do 20,0 [19]. Różnice te są bardzo wyraźne między dwiema grupami: z genotypem homozygotycznym *1/*1 i heterozygotycznym z jednym allelem zmutowanym nieczynnym. Niestety, w niektórych zakresach wartości MR mogą zachodzić na siebie w obu grupach, co nadal utrudnia wyznaczenie dokładnej wartości granicznej wyróżniającej te grupy i właściwą interpretację uzyskanych wyników [10, 26]. Często sprzeczne wyniki w badaniach zależności między fenotypem określonym przez MR substancji modelowej a heterozygotycznym genotypem z jednym allelem nieaktywnym mogą być też związane z wyborem substancji modelowej. Uważa się, że sparteina i debrizochina mają większą wartość różnicującą aktywność CYP2D6 niż dekstrometorfan, ale nie mogą być jednak stosowane w niektórych krajach (m.in. w USA) [27].

Różnice w aktywności CYP2D6 u osób z fenotypem EM z genotypem homo- i heterozygotycznym

Ponieważ osoby z fenotypem EM, określonym przez heterozygotyczny genotyp z jednym allelem nieaktywnym, wykazują znacząco wyższe wartości MR, w porównaniu z osobami z fenotypem EM i homozygotycznym genotypem typu dzikiego (co potwierdzają wyniki wielu badań) [3, 15, 26, 28, 11, 1, 29, 30], Dalen i wsp. proponują wyróżnić w grupie z fenotypem EM podgrupę z „pośrednim” szybkim typem utleniania [1]. Niektórzy autorzy, wyróżniając fenotyp EM uwarunkowany heterozygotycznym genotypem, używają określenia heterozygotyczny fenotyp EM (HEM) [31]. Podgrupa ta, podobnie jak grupa z fenotypem PM, narażona jest na większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych podczas kuracji standardowymi dawkami leków metabolizowanych z udziałem CYP2D6 [16, 1]. U osób tych lek podawany w dawkach standardowych może osiągać wyższe niż przeciętne stężenie w surowicy krwi; większe jest też ryzyko wystąpienia interakcji lekowych związanych z inhibicją CYP2D6 [11, 32, 33]. Aktywność metaboliczna CYP2D6 u tych osób stanowi zaledwie połowę aktywności wykazywanej przez osoby z takim samym fenotypem, ale genotypem homozygotycznym typu dzikiego [10, 29].

Niezależnie od odmiennych opinii dotyczących zależności między genotypem a fenotypem IM czy HEM, większość autorów jest zgodna, że ze względów klinicznych

w grupie osób z fenotypem EM odmiennie należy traktować osoby z genotypem typu dzikiego i osoby, w których genotypie jest jeden allel nieczynny. Między tymi grupami stwierdza się istotne różnice dotyczące aktywności enzymatycznej CYP2D6, a tym samym znaczące różnice w kinetyce leków metabolizowanych z udziałem tego enzymu [15, 16, 24, 26, 1, 29, 30, 32, 34]. W porównaniu z grupą EM homozygotyczną rozkład wartości MR jest w grupie EM heterozygotycznej wyraźnie przesunięty w kierunku wyższych wartości, co świadczy o mniejszej aktywności CYP2D6 [26, 1, 35].

Dalen i wsp. zaobserwowali znacznie większe różnice w kinetyce nortryptyliny wśród osób z fenotypem EM odmiennych genotypowo (grupa z genotypem *1/*1 i grupa z genotypem *1/allel nieaktywny) niż między grupą osób z fenotypem PM a grupą z fenotypem EM i heterozygotycznym genotypem *1/allel nieaktywny. Parametry farmakokinetyczne nortryptyliny (stężenie w surowicy krwi, okres półtrwania, klirens) u heterozygotycznych osób z fenotypem EM były bardzo zbliżone do tych, które charakteryzowały grupę z fenotypem PM. Przykładowo, po podaniu doustnym 25 mg nortryptyliny stężenie w surowicy krwi po 24 godzinach wynosiło (średnio): 24 ng/mL u osób EM z genotypem typu dzikiego (czyli 2 allele aktywne), 41 ng/mL u osób z EM z genotypem heterozygotycznym (tylko jeden allel aktywny) oraz 43 ng/mL u osób z fenotypem PM (brak aktywnego allelu); średni okres półtrwania nortryptyliny wynosił w tych grupach odpowiednio (w godzinach): 20,6, 47,5 oraz 54,5 [26]. Podobne różnice między osobami z heterozygotycznym i homozygotycznym fenotypem EM obserwowano oceniając metabolizm imipraminy i desypraminy [22, 29]. Różnice aktywności metabolicznej CYP2D6 w zależności od liczby funkcjonalnych i niefunkcjonalnych alleli potwierdzono w wielu innych badaniach [15, 28, 1, 33, 36]. Haffen i wsp. [32] badając fenotyp pacjentów z genotypem *1/*4 i *1/*2 leczonych lekami psychotropowymi stwierdzili wyraźnie większą wrażliwość CYP2D6 na hamujący efekt substratów o właściwościach inhibitorów CYP2D6 w grupie z genotypem *1/*4 w porównaniu z grupą o genotypie *1/*2. Zauważyli też, że obecność nieaktywnego allelu *4, która prowadzi do zahamowania ekspresji lub aktywności enzymu, może stwarzać większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych związanych ze wzrostem stężenia leku w surowicy krwi niż allel *2, który jest allelem kodującym enzym o nieznacznie zmniejszonej aktywności.

Reasumując, można stwierdzić, że grupa populacji z fenotypem EM jest grupą bardzo zróżnicowaną i w zależności od rodzaju genotypu (homo- czy heterozygotyczny) oraz konfiguracji określonych alleli wykazuje różną aktywność enzymatyczną CYP2D6 i różną podatność na działanie inhibitorów CYP2D6. Stąd też różna jest szybkość procesów metabolicznych katalizowanych przez ten enzym i różne parametry farmakokinetyczne leków ulegających biotransformacji z udziałem CYP2D6. Ze względów klinicznych nie można więc jednakowo traktować całej grupy z fenotypem EM, chociaż z definicji fenotyp EM określa prawidłową aktywność enzymu i prawidłowo („szybko”) przebiegające procesy metaboliczne. Szczególnej uwagi wymagają osoby z heterozygotycznym genotypem z jednym allelem nieaktywnym. Przynajmniej u części z nich można spodziewać się znacznie zredukowanej aktywności enzymu i wszystkich związanych z tym konsekwencji klinicznych (przede wszystkim zwiększonego ryzyka objawów niepożądanych).

Fenotyp cechy pośredniego utleniania w obecności CYP2D6 (IM)

Częstość występowania fenotypu IM w populacji rasy kaukaskiej szacuje się na ok. 15 – 35% [16, 18]. Fenotyp IM określają wartości MR dla debrizochiny od 4 do 8 [21], dla sparteiny od 1,2 do 20 [37, 38]. Fenotyp ten został stosunkowo niedawno wyodrębniony i wciąż budzi wiele kontrowersji. Trudności sprawia ustalenie rodzaju genotypu, który warunkuje fenotyp IM; zdania autorów są podzielone. Niektórzy badacze uważają, że o fenotypie IM decyduje heterozygotyczny genotyp z jednym allelem typu dzikiego i jednym allelem zmutowanym nieczynnym, chociaż taki genotyp dotychczas łączono z fenotypem EM [16, 31, 34, 5, 39]. Podobny pogląd wyrażają Linder i wsp. [16]. Wskazują, że osoby, które są genotypowo heterozygotami z jednym zmutowanym allelem nieaktywnym, mogą prezentować fenotyp IM. Taki genotyp wykazuje około 35% osób rasy kaukaskiej [16]. Część autorów łączy jednak fenotyp IM wyłącznie z występowaniem tzw. alleli IM (tj. alleli kodujących enzym o zmniejszonej aktywności): *2, *9 i *10, a dokładnie z heterozygotycznym genotypem z jednym allelem nieaktywnym (najczęściej allelem *4) i allelem warunkującym zmniejszoną aktywność enzymu: *2, *9, *10 [11, 4, 40]. W populacjach rasy czarnej pośredni typ metabolizmu związany jest przede wszystkim z występowaniem allelu *17 o znacznie zredukowanej aktywności, który identyfikuje się u około jednej trzeciej Afrykanów i Afroamerykanów [27, 41, 42]. Allele typu IM, czyli *2, *9 i *10, występują rzeczywiście znacznie częściej w grupie osób z fenotypem IM niż w grupach z innym fenotypem, ale genotypy z jednym allelem IM i jednym allelem PM spotyka się jednak stosunkowo rzadko w populacji rasy kaukaskiej, mogą więc warunkować tylko pewien odsetek występujących fenotypów IM [43]. Problem zależności między fenotypem IM a genotypem wyjaśnili częściowo Raimundo i wsp. [18]. Najnowsze wyniki badań wskazują, że zagadnienie fenotypu IM oraz zależności fenotyp–genotyp CYP2D6 jest dużo bardziej złożone niż początkowo się wydawało i nie sprowadza się wyłącznie do kwestii wyróżnienia określonych alleli czy genotypów, które warunkowałyby taki fenotyp. Raimundo i wsp. [18] stwierdzili mianowicie, że fenotyp IM związany jest z polimorficzną mutacją charakteryzującą niektóre allele *2, czego efektem jest występowanie dwóch form tego samego allelu, o wysokiej i niskiej aktywności. Genotyp typu allel *2 o niskiej aktywności/ allel nieczynny warunkuje fenotyp IM. Mutacja, która decyduje o niskiej aktywności allelu *2 to mutacja 1496C>G, która prawdopodobnie związana jest z regulacją transkrypcji genu CYP2D6. Szacuje się, że występuje u około 20% populacji kaukaskiej i pozwala zidentyfikować około 50–60% wszystkich osób z fenotypem IM [18]. U osób z fenotypem IM, podobnie jak z fenotypem PM, znacznie częściej niż u osób z fenotypem EM występują nasilone objawy niepożądane, związane z upośledzonym metabolizmem leku [6, 16, 24, 1, 32, 44].

Fenotyp cechy ultraszybkiego utleniania z udziałem CYP2D6 (UM)

Fenotyp UM charakteryzuje się niezwykle wysoką aktywnością enzymu CYP2D6. Taki fenotyp wiąże się z duplikacją lub amplifikacją czynnego genu [45]. Fenotyp UM określa wartość MR dla debrizochiny niższą od 0,1 oraz MR dla sparteiny poniżej 0,2 [1, 38]. Metodą genotypowania można potwierdzić jedynie do 30% fenotypów UM. Badania Lovliego i wsp. [9] wskazują, że być może część fenotypów UM wiąże się z występowaniem aktywnego allelu *35. Stwierdza się istotną zależność między liczbą kopii funkcjonalnego genu a wartością współczynnika metabolicznego MR;

im więcej czynnych kopii, tym większa ekspresja genu, a tym samym bardzo szybki metabolizm leku [26, 28, 1]. U osób z jednym funkcjonalnym genem MR debrizochiny wynosi średnio 4,06–4,39, przy dwóch funkcjonalnych genach – 0,43–0,52, przy trzech i czterech – 0,07–0,08, a przy 13 kopiach – 0,01 [26, 1]. Zdublikowane geny CYP2D6 występują u 1%–7% populacji białej kaukaskiej [28, 45, 46]; w populacji rasy czarnej występują z częstością od prawie 0% (Zimbabwe) do 29% (Etiopia) [45, 8]. Wysokim odsetkiem występowania zdublikowanych genów CYP2D6 charakteryzują się też populacje w krajach arabskich (do 20% w Arabii Saudyjskiej) [1, 47].

U osób z fenotypem UM można oczekiwać wzmożonych przemian leku metabolizowanego z udziałem CYP2D6 i tym samym niskich jego stężeń w surowicy krwi, zwykle znacznie poniżej poziomu terapeutycznego. Fenotyp UM może być zatem przyczyną braku efektu terapeutycznego przy stosowaniu standardowych dawek leku [45, 48]. Z drugiej strony, w przypadku gdy w wyniku procesów metabolicznych katalizowanych przez CYP2D6 powstają metabolity aktywne farmakologicznie, należy liczyć się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych lub nawet objawów toksycznych [26]. Podobne ryzyko może pojawić się przy próbie leczenia pacjentów z fenotypem UM wyższymi od standardowych dawkami leków (które zapewniłyby odpowiednie stężenie terapeutyczne leku w surowicy krwi); jeżeli procesy biotransformacji leku obejmują także inne, alternatywne szlaki metaboliczne, może to prowadzić do kumulacji czynnych metabolitów i związanych z tym działań niepożądanych [16, 45]. Część pacjentów z fenotypem UM jest błędnie uznawana za pacjentów lekoopornych. Pacjenci ci wymagają znacznie wyższych dawek leków. W niektórych przypadkach, aby osiągnąć stężenie terapeutyczne, stosuje się dawki nawet 3–4 razy wyższe od zwykle stosowanych dawek standardowych [48]. Stosowanie wyższych dawek prowadzi jednak nie tylko do wzrostu stężenia leku, który osiąga wymagany poziom terapeutyczny; ze wzrostem dawki wiąże się też wzrost stężenia niektórych metabolitów. Może to zwiększać ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, związanych z właściwościami farmakologicznymi tych metabolitów [16]. Przykładowo, podanie pacjentom z fenotypem UM odpowiednio wyższej dawki imipraminy, potrzebnej do uzyskania poziomu terapeutycznego leku, daje około 3-krotny wzrost stężenia hydroksyimipraminy, która ma bardzo silne działanie kardiotoksyczne [49, 50]. Dlatego część autorów zaleca raczej leczenie skojarzone z lekiem o silnych właściwościach hamujących (np. w terapii lekiem przeciwdepresyjnym dołączenie paroksetyny w dawce 20–40 mg/dz) niż stosowanie bardzo wysokich dawek leku metabolizowanego z udziałem CYP2D6 [51].

Fenotyp cechy wolnego utleniania w obecności CYP2D6 (PM)

Fenotyp PM określa wartość MR sparteiny powyżej 20 [19] oraz powyżej 12,6, gdy używa się debrizochiny [21, 30]. Występuje z częstością 5–10% w populacji rasy kaukaskiej Ameryki Północnej i Europy, w populacji orientalnej natomiast z częstością około 1%. W porównaniu z populacją kaukaską, rasa orientalna różni się także rozkładem wartości współczynnika MR u osób z fenotypem EM – rozkład ten jest wyraźnie przesunięty w kierunku wyższych wartości, co wskazuje na niższą przeciętną aktywność CYP2D6 [1, 11, 3, 52, 53, 54, 6]. Podobne przesunięcie obserwuje się w populacji

rasy czarnej, w której osoby z fenotypem PM stanowią przeciętnie około 2% populacji [1, 43, 55, 56]; jednakże wyniki określające częstość występowania poszczególnych fenotypów w różnych populacjach rasy czarnej są bardzo zróżnicowane (występowanie PM ocenia się od 0 do 19%) i często niejednoznaczne [41, 43, 8, 57].

Fenotyp PM budzi najmniej wątpliwości; określony jest przez genotyp z dwoma allelami niefunkcjonalnymi. W populacji kaukaskiej najczęstszym nieaktywnym allelem warunkującym ten fenotyp jest allel *4, który stanowi 70% wszystkich nieaktywnych alleli [16]. U osób z fenotypem PM istnieje ryzyko, że podawane w dawkach standardowych leki osiągną znacznie podwyższone stężenie w surowicy krwi, nawet przekraczające poziom toksyczny, co może prowadzić do wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych lub toksycznych [16]. Zahamowanie procesów metabolicznych katalizowanych przez CYP2D6 może w niektórych przypadkach uruchomić inne, alternatywne szlaki metaboliczne, na drodze których mogą powstawać metabolity o trudnych do przewidzenia właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych. Te niekiedy nie do końca poznane metabolity również mogą być przyczyną pojawienia się objawów toksycznych [58]. W przypadku, gdy działanie farmakologiczne leku związane jest głównie z właściwościami aktywnych metabolitów powstających w procesach biotransformacji, u osób z fenotypem PM nie ujawnia się w pełni to działanie i lek w efekcie może być nieskuteczny. Przykładem jest kodeina, która u osób z PM nie wykazuje działania przeciwbólowego, zahamowany bowiem jest tor przemian prowadzący do powstania morfiny, z którą wiąże się działanie przeciwbólowe kodeiny [59].

Istnieje silny związek między rodzajem genotypu a parametrami kinetycznymi leków metabolizowanych z udziałem CYP2D6 (m.in. stężeniem w surowicy krwi, klirensiem całkowitym, okresem półtrwania). Okres półtrwania dezypraminy wydłuża się z 17–21 godzin u osób z fenotypem EM do 97 godzin w przypadku fenotypu PM, a całkowity klirens (w l/min) zmniejsza się z 1,64 (EM) do 0,19 (PM) [60]. U osób z fenotypem PM farmakokinetyka TLPD ma charakter nieliniowy [17]. Stężenie w surowicy krwi trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych wykazuje znaczące, nawet 30-krotne różnice osobnicze, przy tych samych dawkach leku [6, 29]. Różnice są tym większe, im bardziej procesy biotransformacji leku zależne są od reakcji katalizowanych przez CYP2D6. Wśród pacjentów, u których stwierdzono wysokie stężenie TLPD w surowicy krwi, znacznie częściej występuje fenotyp PM niż w grupie z niskimi stężeniami [61]. U osób z fenotypem PM dochodzi do wysycenia enzymu przy znacznie niższym stężeniu dezypraminy, co zwiększa istotnie ryzyko pojawienia się interakcji lekowych w przypadku stosowania innych leków metabolizowanych torem oksydacji z udziałem CYP2D6 (np. pochodnych fenotiazyny) [2]. Stwierdzono, że wśród pacjentów z fenotypem PM leczonych neuroleptykami znacznie częściej niż w grupie z fenotypem EM występują objawy pozapiramidowe i nadmierna sedacja [57, 62, 4, 40, 63]. Wielu autorów zwraca uwagę, że nie zawsze występowanie objawów niepożądanych jest konsekwencją podwyższonego stężenia leku we krwi. U niektórych osób z fenotypem PM objawy niepożądane mogą wiązać się z nadwrażliwością na lek, bez istotnego wzrostu stężenia leku w surowicy [64, 65, 66]. Reggiani sugeruje, że zwiększone ryzyko wystąpienia objawów pozapiramidowych, związane

z polimorfizmem CYP2D6, wynika nie tylko ze zmienionej farmakokinetyki leku, ale również z udziału CYP2D6, występującego w mózgu, w przemianach dopaminy i innych neuroprzekazników. Inni autorzy zwracają uwagę na potencjalne znaczenie lokalnych przemian metabolicznych leków neuroleptycznych i przeciwdepresyjnych w mózgu, katalizowanych przez enzymy cytochromu P-450 [67, 68].

W wielu badaniach potwierdzono wyraźną zależność między polimorfizmem CYP2D6 a występowaniem objawów niepożądanych związanych z terapią lekami przeciwdepresyjnymi [6, 32, 33, 35, 39, 66, 69]. Ta zależność jest szczególnie widoczna w przypadku TLPD, dla których CYP2D6 jest głównym enzymem katalizującym przemiany metaboliczne. Ponadto, TLPD charakteryzują się wąskim oknem terapeutycznym, stąd nawet niewielkie zmiany kinetyki mogą prowadzić do podwyższenia stężenia leku we krwi i przekroczenia poziomu bezpiecznego. Bluhm i wsp. [70] opisują przypadek pacjenta, u którego w trakcie podawania dezypraminy wystąpiły nasilone objawy świadczące o niedokrwieniu mięśnia sercowego, potwierdzone w badaniu EKG. Przy dawce 250 mg/dz stężenie leku we krwi osiągnęło poziom toksyczny 764 ng/mL. Ocena fenotypu cechy utleniania z udziałem CYP2D6 i CYP2C19 wykazała, że pacjent w obu przypadkach miał fenotyp PM. Odstawienie leku spowodowało wycofanie się zmian. W przypadku niektórych leków przeciwdepresyjnych u osób z fenotypem PM może być inny profil typowych dla danego leku objawów niepożądanych [52]. Zwiększone ryzyko wystąpienia objawów kardi toksycznych stwierdzono u pacjentów z fenotypem PM leczonych wysokimi dawkami wenlafaksyny, która u osób z EM nie wykazuje działania kardi toksycznego [49]. Także objawy pozapiramidowe występujące u niektórych pacjentów leczonych fluoksetyną mogą być związane z brakiem aktywności CYP2D6 [71]. Wśród pacjentów z PM leczonych lekami przeciwdepresyjnymi można wyróżnić grupę, w której mimo wysokich stężeń leków przeciwdepresyjnych, powyżej okna terapeutycznego, nie występują objawy niepożądane. Nie obserwuje się jednak też poprawy klinicznej. Efekt terapeutyczny jest widoczny dopiero po zmniejszeniu dawki leku [72].

Kliniczne znaczenie genetycznie uwarunkowanego polimorfizmu CYP2D6

Genetycznie uwarunkowany polimorfizm CYP2D6 ma istotne znaczenie w praktyce klinicznej. Zróżnicowana aktywność CYP2D6 wiąże się ze zmienioną farmakokinetyką leków metabolizowanych torem oksydacji z udziałem tego enzymu. 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 [16, 17]. U osób z fenotypem PM oraz IM znacznie częściej niż u osób z fenotypem EM występują nasilone objawy niepożądane, związane z upośledzonym metabolizmem leku [16, 24, 1, 32, 44]. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych można zmniejszyć stosując odpowiednio niższe dawki leków. Kirchheiner i wsp. [73], na podstawie analizy dostępnych badań dotyczących farmakokinetyki leków przeciwdepresyjnych stosowanych u pacjentów z różnym fenotypem CYP2D6, przedstawiają propozycje dawkowania leku w zależności od rodzaju fenotypu. U osób z fenotypem PM proponują stosowanie leków przeciwdepresyjnych metabolizowanych torem oksydacji z udziałem CYP2D6 w dawkach znacznie niższych od standardowych, przykładowo: wenlafaksyna – 20%

des genetisch bedingten Polymorphismus' CYP2D6 beschrieben. Einer der wichtigsten Mechanismen der Biotransformation der psychotropen Arzneimittel ist die Oxydation mit Hilfe der Enzyme des Zytochroms P-450. Einer der Isoenzyme des Zytochroms P450 ist CYP2D6. Die Aktivität von CYP2D6 ist genetisch bedingt und charakterisiert sich mit der personalen Variablen. Der genetische Polymorphismus von CYP2D6 ist mit dem Auftreten der mutierten Allelen verbunden, die das enzymatische Protein vom unterschiedlichen Wert kodieren. Aufgrund der personalen Fähigkeit der Oxydation in der Anwesenheit von CYP2D6 sondert man vier unterschiedliche Phänotypen aus: Personen mit schnellem, ultraschnellem, mittlerem und langsamen Metabolismus. Einzelne Phänotypen sind vom bestimmten Genotyp bedingt. Die Personen mit dem langsamen Metabolismus bilden 6–10% der Personen; mit dem mittleren ca. 15–35%. Die Anwendung der metabolisierten Medikamente mit Hilfe von CYP2D6 in der standarden Dosis in der Gruppe der Patienten mit langsamen Metabolismus kann zur Erhöhung der Konzentration des Medikaments im Blut führen, sogar zur toxischen Konzentration. Bei den Personen mit dem langsamen und mittleren Metabolismus treten viel häufiger die intensierten unerwünschten Symptome auf als bei den Personen mit dem schnellen Metabolismus. In der Gruppe der Personen mit dem ultraschnellen Metabolismus (1–7% der Personen), bei denen eine höhere Aktivität von CYP2D6 auftritt, muss eine höhere Dosisanpassung der Medikamente erfolgen, damit im Blut die therapeutische Konzentration erreicht wird.

L'importance du polymorphisme CYP2D6 déterminé génétiquement dans la psychopharmacothérapie; relation du génotype CYP2D6 et du phénotype

Résumé

En basant sur la revue de littérature en question les auteurs présentent certains aspects cliniques du polymorphisme CYP2D6 déterminé génétiquement. Un des mécanismes les plus importants de la biotransformation des psychotropes est l'oxydation catalysée avec les enzymes de cytochrome P-450. Le CYP2D6 est un des isoenzymes de cytochrome P-450. L'activité de CYP2D6 est déterminée génétiquement et elle dépend de l'individu. Le polymorphisme CYP2D6 est lié avec les mutations des allèles qui codent les protéines enzymatiques de diverse activité. Selon la capacité individuelle d'oxydation en présence de CYP2D6 on distingue 4 groupe de phénotypes: personnes avec le métabolisme: extensif (EM), ultra-rapide (UM), intermédiaire (IM), lent (PM). Ces phénotypes sont déterminés par les génotypes. Les personnes avec le phénotypes PM constituent 6–10% de la population de Caucase, on trouve le type IM chez 15–35% de la population. Dans le groupe de PM les médicaments métabolisés à l'aide de CYP2D6 dans les doses standardisées peut causer l'accroissement de la concentration du médicament dans le sang et ce niveau peut être même toxique. Les effets défavorables, liés avec le métabolisme endommagé du médicament, on trouve le plus souvent chez les personnes du type PM et IM. Dans le groupe du type UM (1–7% de population de Caucase) où on note plus grande activité de CYP2D6 il est nécessaire d'augmenter les doses des médicaments pour obtenir la concentration thérapeutique.

Piśmiennictwo

1. Dalen P, Dahl ML, Eichelbaum M, Bertilsson L, Wilkinson GR. *Disposition of debrisoquine in Caucasians different CYP2D6-genotypes including those with multiple genes*. Pharmacogen. 1999; 9: 697–706.
2. Ereshefsky L, Tran-Johnson T, Davis CM, LeRoy A. *Pharmacokinetic factors affecting anti-depressant drug clearance and clinical effect: evaluation of doxepin and imipramine-new data and review*. Clin. Chem. 1988; 34: 863–880.
3. Llerena A, Cabaleta J, Martinez C, Benitez J. *Interethnic differences in drug metabolism: in-*

- fluence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype.* Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1996; 21, 2: 129–138.
4. Otani K, Aoshima T. *Pharmacogenetics of classical and new antipsychotic drugs.* Ther. Drug Monit. 2000; 1: 118–121.
 5. Jarema J. *Test hydroksylacji debryzochini jako przykład nowych możliwości badawczych w psychofarmakologii.* Psychiatr. Pol. 1995; 29: 57–66.
 6. Yue QY, Zhong ZH, Tybring G, Dalen P, Dahl ML, Bertilsson L, Sjoqvist F. *Pharmacokinetics of its 10-hydroxy metabolite in Chinese subjects of different CYP2D6 genotypes.* Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 64: 384–390.
 7. Nemeroff ChB, DeVane CL, Pollock BG. *Newer antidepressants and the cytochrome P450 system.* Am. J. Psychiatry 1996; 153, 3: 311–320.
 8. Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodriques F. *Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996; 278: 441–446.
 9. Lovlie R, Daly AK, Matre GE, Molven A, Steen VM. *Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism?* Pharmacogen. 2001;11(1):45–55.
 10. Agundez JA, Martinez C, Ledesma M, Ladona MG, Ladero JM, Benitez J. *Genetic basis for differences in debrisoquin polymorphism between a Spanish and other white populations.* Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 55: 412–417.
 11. Dahl ML, Johansson I, Palmertz-Porsmyr M, Ingelman-Sundberg M, Sjoqvist F. *Analysis of the CYP2D6 gene in relation to debrisoquin and desipramine hydroxylation in a Swedish population.* Clin. Pharmacol. Ther. 1992; 61: 12–17.
 12. Heim M, Meyer UA. *Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification.* Lancet 1990; 336: 529–532
 13. Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA. *Multiple mutations of the human cytochrome P450IID6 gene (CYP2D6) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of the individual mutations by expression of chimeric genes.* Biol. Chem. 1990; 28: 17209–17214.
 14. Oscarson M. *CYP2D6 allele nomenclature.* <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>
 15. Sachse Ch, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. *Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasians population: allele frequencies and phenotypic consequences.* Am. J. Hum. Genet. 1997, 60, 284-295
 16. Linder MW, Prough RA, Valdes R. *Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency.* Clin. Chem. 1997; 2: 254–266.
 17. Matsumoto H, Radziwoń-Zaleska M, Skalski M, Kunicki P. *Genetycznie uwarunkowany metabolizm leków psychotropowych.* Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 1995; 2-3: 3–16.
 18. 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.
 19. Orzechowska-Juzwenko K, Pawlik J, Niewiński P, Milejski P, Dembowski J, Turek J, Goździk A, Świebodzki L, Hora Z. *Genetically determined sparteine oxidation polymorphism in a Polish population.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1994; 46: 481–483.
 20. Gonzalez F, Idle JR. *Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential.* Clin. Pharmacokinet. 1994; 26: 59–70.
 21. Kunicki PK, Sitkiewicz D, Pawlik A, Bielicka-Sulzyc, Borowiecka E, Gawrońska-Szklarz B, Sterna R, Matsumoto H. *Debrisoquine hydroxylation in a Polish population.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995; 47: 503–505.
 22. Madsen H, Kramer Nielsen K, Brosen K. *Imipramine metabolism in relation to the sparteine and mephenytoin oxidation polymorphism – a population study.* Brit. J. Clin. Pharmacol. 1995;

- 39: 433–439.
23. Beszłej JA, Kiejna A. *Znaczenie dla psychiatrii badania genetycznego polimorfizmu utleniania leków*. Psychiatr. Pol. 1995; 29: 1: 45–56.
 24. Brosen K. *Isozyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug- drug interactions*. Nord. J. Psychiatry 1993; supl. 30: 21–26.
 25. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Androsiuk W, Dziklińska A, Kunicki PK. *Therapeutic drug monitoring in depression*. Pol. J. Pharmacol. 2000; 255–266.
 26. Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. *10-hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0,1,2,3 and 13 functional CYP2D6*. Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 63: 444–452.
 27. Gaedigk A, Gotschall R, Forbes N, Simon S, Kearnes G, Leeder S. *Optimization of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data*. Pharmacogen. 1999; 9: 669–682.
 28. Agundez JA, Ledesma M, Ladero J, Benitez J. *Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population*. Clin. Pharmacol. Ther. 1995; 57: 265–269.
 29. Musa MN, Miescke KJ. *Pharmacogenetics of desipramine metabolism*. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 1994; 32: 126–130.
 30. Price-Evans DA, Mauhgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith R. *A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population*. J. Med. Genet. 1980; 17: 102–103.
 31. Grzybowska E, Butkiewicz D, Motykiewicz G, Chorąży M. *The effect of the genetic polymorphism of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1 and GSTP1 on aromatic DNA adduct levels in the population of healthy women*. Mutat. Res. 2000; 494: 271–277.
 32. Haffen E, Vandel P, Paintaud G, Broly F, Vandel S, Bonin B, Bizouard P, Sechter D. *Influence of CYP2D6*2 and CYP2D6*4 alleles on phenotype in polymedicated depressed inpatients: therapeutic consequences?* Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 55: 877–879.
 33. Vandel P, Haffen E, Broly F, Vandel S, Sechter D, Bizouard P, Bechtel PR. *Citalopram: an interaction study with clomipramine in a patient heterozygous for CYP2D6 genotype*. Pharmacopsychiatry 1999; 32: 232–234.
 34. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J. *CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy*. Clin. Chem. Lab. Med. 2000; 38: 921–927.
 35. Llerena A, Herraiz AG, Cobaleda J, Johansson I, Dahl ML. *Debrisoquin and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and anti-depressant agents*. Clin. Pharmacol. Ther. 1993; 54: 606–611.
 36. Arthur H, Dahl ML, Sjoqvist F. *Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia*. J. Clin. Psychopharmacol. 1995; 15: 211–216.
 37. Bock KW, Schrenk D, Forster A, Griese EU, Morike K, Brockmeier D, Eichelbaum M. *The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyl-transferases in man using sparteine, caffeine and paracetamol as probes*. Pharmacogen. 1994; 4: 209–218.
 38. 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; 7: 573–585.
 39. Ostapowicz A, Żejmo M, Wrześniewska J, Białecka M, Górnik W, Gawrońska-Szklarz B. *Przydatność terapii monitorowania stężeniem leku we krwi oraz badań farmakogenetycznych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia depresji amitryptyliną*. Psychiatr. Pol. 2000; 4: 595–605.
 40. Scordo MG, Spina E, Romeo P, Dahl ML, Bertilsson L, Johansson I, Sjoqvist F. *CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 9–10: 679–683.
 41. Bradford LD, Gaedigk A, Leeder JS. *High frequency of CYP2D6 poor and intermediate me-*

- tabolizers in black populations: a review and preliminary data.* Psychopharmacol. Bull. 1998; 34: 797–804.
42. Panserat S, Sica L, Gerard N, Mathieu H, Jacqz E. *CYP2D6 polymorphism in a Gabanese populations: contribution of the CYP2D6*2 and CYP2D6*17 alleles to the high prevalence of the intermediate metabolic phenotype.* Brit. J. Clin. Pharmacol. 1999; 47: 121–124.
 43. Griese EU, Asante-Poku S, Ofori-Adjei D, Mikus G, Eichelbaum M. *Analysis of the CYP2D6 gene mutations and their consequences for enzyme function in a West African population.* Pharmacogen. 1999; 9: 715–723.
 44. 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.
 45. Steijns LSW, van der Weide J. *Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of CYP2D6 gene duplication.* Clin. Chem. 1998; 44: 914–917.
 46. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L. *Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995; 274: 516–520.
 47. Kalow W. *Interethnic variation of drug metabolism.* TiPS 1991; 12: 102–107.
 48. Bertilsson L, Dahl ML, Wistedt AA, Humble M., Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. *Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine.* Lancet 1993; 341: 63.
 49. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA, O'Hara G, LeBlanc J, Turgeon J. *Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans.* Pharmacogen. 1999; 9: 435–443.
 50. Linder MW, Keck PE. *Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring.* Clin. Chem. 1998; 5: 1073–1085.
 51. Laine K, Tybring G, Hartter S, Andersson K, Svensson JO, Widen J, Bertilsson L. *Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test.* Clin. Pharmacol. Ther. 2001; 70(4): 327–335.
 52. Hiemke C, Hartter S. *Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibition.* Pharmacol. Ther. 2000; 1: 11–28.
 53. Nakamura K, Goto F, Ray WA. *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations.* Clin. Pharmacol. 1985; 38: 402–408.
 54. Wood JJ, Zhou HH. *Ethnic differences in drug disposition and responsiveness.* Clin. Pharmacokinet 1991; 20: 350–372.
 55. Baumann P, Larsen F. *The pharmacokinetics of citalopram.* Rev. Contemp. Pharmacother. 1995; 6: 287–295.
 56. Wennerholm A, Johansson I, Lande M, Alm C, Aden-Abdi Y, Dahl ML, Ingelman M, Bertilsson L. *Decreased capacity for debrisoquine metabolism among black Tanzanians: analyses of the CYP2D6 genotype and phenotype.* Pharmacogen. 1999; 9: 707–714.
 57. Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Nezelof S, Sechter D, Broly F, Bizouard P, Dalery J. *Drug extrapyramidal side effects. CYP2D6 genotypes and phenotypes.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55: 659–665.
 58. Blardi P. *Farmacogenetica: Farmacocinetica ed implicazioni cliniche.* Receti Prog. Med. 1997; 88: 46–55.
 59. Adesmeules J, Gascon M-P, Dayer P, Magistris M. *Impact of environmental and genetic factors on codeine analgesia.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 1991; 41: 23–26.
 60. Gram LF, Brosten K. *Genetic Polymorphism in drug oxidation: implication for the clinical use of tricyclic antidepressants.* W: Witmer CM, red. *Genetic polymorphism of drug metabolism in humans.* Biological Active Intermediates 4. Plenum Press. New York 1990, s. 623–627.
 61. Tacke U, Leinonen E, Lillsunde P, Seppala T, Arvela P, Pelkonen O, Ylitalo P. *Debrisoquine hydroxylation phenotypes of patients with high versus low to normal serum antidepressant con-*

- centrations. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1992; 12: 262–267.
62. Beszlej JA, Kiejna A. *Znaczenie kliniczne biotransformacji neuroleptyków*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1999; 3: 59–67.
 63. Vandel P, Haffen E, Vandel S, Bonin B, Sechter D, Bizouard P, Dalery J: *Drug extrapyramidal side effects or not: is there a dextromethorphan phenotype difference?* *Ther.* 2000; 55: 349–353 (abstrakt).
 64. Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Balant LP. *Clinical pharmacokinetics of clomipramine*. *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 447–466.
 65. Chen S, Chou W-H, Blouin R, Mao Z, Humphries L, Meek C, Neil J, Martin W, Hays L, Wedlund P. *The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 60: 522–534.
 66. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Kunicki P. *Terapia monitorowana depresji*. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 1995; 2–3: 42–53.
 67. 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.
 68. 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.
 69. de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Boyle J, Chou W-H. *Pilot study of the cytochrome P450–2D6 genotype in a psychiatric state hospital*. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 1278–1280.
 70. Bluhm R, Wilkinson GR, Shelton R, Branch RA. *Genetically determined drug- metabolizing activity and desipramine-associated cardiotoxicity: a case report*. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1993; 53: 89–95.
 71. Leo RJ. *Movement disorders associated with the selective serotonin reuptake inhibitors*. *J. Clin. Psychiatry* 1996; 57: 449–466.
 72. Balant-Gorgia AE, Balant LP, Garrone G. *High blood concentrations of imipramine or clomipramine and therapeutic failure: a case report study using drug monitoring data*. *Ther. Drug Monit.* 1989; 11: 415–420.
 73. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, Sjoqvist F, Spina E, Brockmoller J. *CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: first step towards subpopulation-specific dosage*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2001; 104: 173–192.

Otrzymano: 28.03.2002

Zrecenzowano: 15.05.2002

Przyjęto do druku: 9.07.2002

Adres: Magdalena Grzesiak
Katedra i Klinika Psychiatrii
AM
50-229 Wrocław

