

Fenotyp oksydacji i fenotyp acetylacji w chorobie Alzheimera – doniesienie wstępne

Phenotypes of oxidation and acetylation in Alzheimer's disease – preliminary report

Piotr Milejski¹, Krystyna Orzechowska-Juzwenko¹, Przemysław Niewiński¹, Magdalena Hurkacz¹, Henryk Czarnik-Matuszewicz¹, Jerzy Leszek², Jacek Rudzik², Bartosz Grotthus²

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej AM we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. A. Wiela-Hojeńska

² Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Kiejna

Summary

Aim. The relationship between genetically determined polymorphic oxidation and acetylation and susceptibility to some disease has aroused much interest. The aim of our study was to evaluate whether patients with Alzheimer's disease differ from healthy persons in their ability to oxidize sparteine and acetylate sulphadimidine as model substance.

Method. Oxidation and acetylation phenotype were estimated in 20 patients with Alzheimer's disease. The control group consisted of 160 healthy volunteers for comparison of oxidation phenotype and 45 healthy subjects for comparison of acetylation phenotype.

Results. The phenotyping of oxidation revealed two distinct populations among 20 patients with Alzheimer's disease: 19 persons (95%) were extensive metabolizers (EMs) of sparteine and 1 person (5%) was a poor metabolizer (PMs). In 160 healthy persons, 146 persons (91.2%) were extensive metabolizers of sparteine and 14 persons (8.8%) were poor metabolizers. The difference between the frequency distribution of PMs and EMs in healthy persons and in patients with Alzheimer's disease was not statistically significant. The phenotyping of acetylation showed that among 20 patients with Alzheimer's disease 10 persons (50%) were rapid acetylators and 10 persons (50%) were slow acetylators. In 45 healthy subjects the phenotype of rapid acetylation was observed in 23 persons (51%) and slow acetylation in 22 persons (49%). Our study showed a lack of statistically significant differences between the percentage of rapid acetylators (51%) and of slow acetylators (49%) in the control group of healthy volunteers and in the group of Alzheimer's disease.

Conclusion. The results of our study may suggest that phenotypes of oxidation and acetylation are not associated with risk of the development of Alzheimer's disease.

Słowa kluczowe: fenotyp oksydacji, fenotyp acetylacji, choroba Alzheimera

Keys words: oxidation phenotype, acetylation phenotype, Alzheimer's disease

Bardzo istotne w swoich następstwach klinicznych okazały się niektóre odmienne, indywidualne reakcje chorych na lek, uwarunkowane genetycznie. Wiedzę o nich zawdzięczamy dynamicznemu rozwojowi farmakogenetyki.

Farmakogenetyka, zajmująca się badaniem wpływu czynników dziedzicznych na działanie i losy leków w organizmie, jest ważną poddyscypliną farmakologii klinicznej. Dziedzicznie uwarunkowane, osobnicze różnice kinetyki leków, zwłaszcza ich metabolizmu, mogą mieć istotny wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo farmakoterapii oraz być jednym z czynników decydujących o zwiększonej zapadalności na niektóre choroby, takie jak: układowy toczeń rumieniowaty, niektóre nowotwory (rak: płuc, wątroby, piersi, pęcherza moczowego), choroby alergiczne. Genetyczny polimorfizm metabolizmu leków dotyczy przede wszystkim procesów utleniania i acetylacji [1–16].

Poznano kilkadziesiąt odmian izoenzymów cytochromu P-450, składnika układu monoooksygenazy wątrobowej, biorących udział w procesach utleniania. Aktywność zwłaszcza trzech izoenzymów, tj. CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, jest uwarunkowana genetycznie [2–6, 8, 16–20]. Najlepiej dotąd poznany i najbardziej istotny jest genetycznie uwarunkowany polimorfizm utleniania typu debrizochina/sparteina, czyli D/S związany z aktywnością izoenzymu CYP2D6.

Wyrazem ilościowej oceny indywidualnych różnic sprawności metabolicznej wątroby typu D/S jest współczynnik metaboliczny (metabolic ratio – MR).

$$\text{Współczynnik metaboliczny} = \frac{\text{Ilość wydalonej z moczem substancji macierzystej}}{\text{Ilość wydalonych z moczem hydroksymetabolitów}}$$

W zależności od zdolności utleniania sparteiny, jako substancji modelowej, wyróżniono w populacji dwie fenotypowo odmienne grupy – osobników dobrze, w znacznym stopniu utleniających, tzw. ekstensywnych metabolizerów (EM), i źle, słabo utleniających, tzw. słabych metabolizerów (PM).

Do grupy PM zaliczane są osoby, u których współczynnik metaboliczny w przypadku sparteiny jest większy niż 20 [1, 6, 7, 11, 17].

Osobnicza zmienność aktywności izoenzymu CYP2D6 może mieć wpływ na rozwój takich chorób, jak: choroba Parkinsona, niektóre choroby nowotworowe [2, 4, 6–9, 11, 13, 19, 21].

Genetycznie uwarunkowane różnice szybkości acetylacji zależą od aktywności wątrobowej N-acetylotransferazy.

W zależności od szybkości acetylacji, głównie izoniazydu i sulfadimidyny, wyróżniono w populacji dwie fenotypowo odmienne grupy osobników, tzw. szybko acetylujących (RA) i wolno acetylujących (SA).

Polimorfizm acetylacji leków może zarówno zmieniać ich skuteczność terapeutyczną, jak i indukować objawy niepożądane. Nierzadko może być czynnikiem predysponującym do zapadalności na takie choroby, jak: samoistny toczeń rumieniowaty, niektóre neuropatie, choroby alergiczne, rak pęcherza moczowego, łuszczyca [6, 8–10, 13, 15, 22–25].

Celem pracy było stwierdzenie, czy między grupą chorych na chorobę Alzheimera a grupą kontrolną zdrowych ochotników istnieje różnica w zdolności utleniania sparteiny i acetylacji sulfadimidyny jako substancji modelowych.

Material i metody

Badaniami objęto ogółem 225 osób w wieku od 18 do 91 lat. W tej grupie było 20 osób chorych na chorobę Alzheimerera, w tym 12 kobiet i 8 mężczyzn w wieku od 65 do 91 lat, średnio $70,5 \pm 10,5$ roku. Pacjenci hospitalizowani byli w Katedrze i Klinice Psychiatrii AM we Wrocławiu.

Grupę kontrolną dla badania fenotypu oksydacji stanowiło 160 zdrowych ochotników – 74 kobiety i 86 mężczyzn z regionu wrocławskiego w wieku od 18 do 73 lat, średnio $40,8 \pm 16,2$ roku.

Wyniki badania fenotypu acetylacji porównywano z grupą kontrolną 45 zdrowych osób, w tym 22 kobiety i 23 mężczyzn w wieku od 20 do 58 lat, średnio $35,4 \pm 13,3$ roku.

Charakterystykę osób, u których wykonano badania fenotypu oksydacji i acetylacji, przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Tabela 1. Charakterystyka osób chorych na chorobę Alzheimerera i grupy osób zdrowych, u których wykonano badania fenotypu oksydacji

Grupa	Liczba badanych osób			Wiek (lata)		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	od–do	\bar{x}	\pm SD
Osoby chore na chorobę Alzheimerera	12	8	20	65–91	70,5	10,5
Osoby zdrowe	74	86	160	18–73	40,8	16,2

Tabela 2. Charakterystyka osób chorych na chorobę Alzheimerera i grupy osób zdrowych, u których wykonano badania fenotypu acetylacji

Grupa	Liczba badanych osób			Wiek (lata)		
	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem	od–do	\bar{x}	\pm SD
Osoby chore na chorobę Alzheimerera	12	8	20	65–91	70,5	10,5
Osoby zdrowe	22	23	45	20–58	35,4	13,3

Badania fenotypu oksydacji wykonywano po podaniu ochotnikom rano, na czczo, 100 mg siarczanu sparteiny w postaci jednej tabletki Depasanu (firmy Giullinii Pharma) lub jednej kapsułki sparteinum sulfuricum (firmy Polfa Kutno).

Prowadzono zbiórkę moczu przez 6 h. Po pomiarze jego objętości pobierano próbkę moczu w ilości 50 ml, którą do czasu analizy przechowywano w temperaturze -20° C.

Zawartość sparteiny i jej metabolitów – 2- i 5-dehydrosparteiny – w moczu określano za pomocą chromatografu gazowego wg metody Eichelbauma, używając 17-etylosparteiny jako wzorca wewnętrznego [17].

Osobników ze współczynnikiem MR > 20 oceniano jako tzw. słabych metabolizerów (PM), a z MR < 20 jako tzw. ekstensywnych metabolizerów sparteiny [17].

Fenotyp acetylacji oznaczano, podając badanym osobom, nie przyjmującym przez 12 h wcześniej żadnego posiłku, sulfadimidynę w ilości 44 mg/kg masy ciała. Przed

podaniem leku pobierano ok. 3 ml krwi na skrzep, 6 h po podaniu sulfadimidyny pobierano drugi raz krew w ilości ok. 3 ml na skrzep, z oddanego przez pacjenta moczu pobierano do badania ok. 50 ml.

Fenotyp acetylacji oznaczano metodą Brattona-Marshalla w modyfikacji Varleya, obliczając odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy i w moczu [26]. Osobników z odsetkiem zacetylowanej sulfadimidyny $> 25\%$ w surowicy i $> 70\%$ w moczu określano jako tzw. szybkich acetylatorów (RA), a z odsetkiem zacetylowanej sulfadimidyny $< 25\%$ w surowicy i $< 70\%$ w moczu jako tzw. wolnych acetylatorów (SA) [26, 27].

Badania fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji zostały wykonane w Katedrze i Zakładzie Farmakologii Klinicznej we Wrocławiu.

Statystycznej analizy wyników badań dokonano za pomocą testów t-Studenta i testu Chi^2 [28, 29].

Wyniki

Nasze badania fenotypu oksydacji wykazały istnienie dwóch grup w populacji 160 zdrowych osób – 146 ekstensywnych metabolizerów (91,2%) i 14 słabych metabolizerów (8,8%) sparteiny. W grupie ekstensywnych metabolizerów średni współczynnik metaboliczny sparteiny wynosił 1,74, wśród słabych (wolnych) metabolizerów – 145,81.

W grupie 20 chorych na chorobę Alzheimera stwierdzono 19 ekstensywnych metabolizerów (95%) i 1 (5%) wolnego metabolizera sparteiny.

W grupie ekstensywnych metabolizerów średni współczynnik metaboliczny wynosił 0,74, wśród słabych metabolizerów wartość współczynnika metabolicznego wynosiła 35,37.

Analiza statystyczna wyników badania fenotypu oksydacji wśród 20 chorych na chorobę Alzheimera w porównaniu z wynikami badania fenotypu oksydacji wśród 160 osób zdrowych nie wykazała statystycznie istotnych różnic.

Fenotyp acetylacji oznaczano u 45 zdrowych ochotników, wśród których było 23 szybkich acetylatorów (51%) i 22 wolnych (49%).

Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny u szybkich acetylatorów w surowicy wynosił od 32 do 89 i miał średnią wartość $53,5 \pm 13,9$, w moczu odpowiednio od 74 do 98, średnio $86,5 \pm 6,3$.

U wolnych acetylatorów odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy wynosił od 8 do 25, średnio $17,2 \pm 1,6$, w moczu odpowiednio od 30 do 67, średnio $48,1 \pm 9,7$.

Wśród 20 chorych na chorobę Alzheimera wykazano 10 szybkich acetylatorów (50%) i 10 wolnych (50%).

Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny u szybkich acetylatorów w surowicy wynosił od 26 do 72 i miał średnią wartość $46,5 \pm 5,8$; w moczu odpowiednio od 72 do 91, średnio $83,5 \pm 8,2$.

U wolnych acetylatorów odsetek zacetylowanej sulfadimidyny w surowicy wynosił od 6 do 20, średnia wartość $14,5 \pm 4,8$; w moczu wahał się od 19 do 64, średnio wynosił $44,2 \pm 9,2$.

Wyniki badania fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji wśród chorych na chorobę Alzheimerera i w grupie osób zdrowych przedstawiono w tabelach 3 i 4.

Tabela 3. Częstość występowania ekstensywnego (EM) i słabego (PM) fenotypu oksydacji u chorych na chorobę Alzheimerera i u osób zdrowych

Grupa	EM		PM		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Osoby chore na chorobę Alzheimerera	19	95,0	1	5,0	20	100,0
Osoby zdrowe	146	91,2	14	8,8	160	100,0

Tabela 4. Częstość występowania szybkiego (RA) i wolnego (SA) fenotypu acetylacji u chorych na chorobę Alzheimerera i u osób zdrowych

Grupa	Szybcy acetylatorzy		Wolni acetylatorzy		Ogółem	
	n	%	n	%	n	%
Osoby chore na chorobę Alzheimerera	10	50,0	10	50,0	20	100,0
Osoby zdrowe	23	51,0	22	49,0	45	100,0

Analiza statystyczna wyników badania fenotypu acetylacji wśród osób chorych na chorobę Alzheimerera w porównaniu z wynikami badań fenotypu acetylacji wśród osób zdrowych nie wykazała statystycznie istotnych różnic.

Omówienie

Współczesna farmakologia kliniczna, w dążeniu do wprowadzenia w praktyce lekarskiej farmakoterapii zindywidualizowanej, przywiązuje duże znaczenie do uwarunkowanych genetycznie osobniczych różnic w reagowaniu na leki u chorych. Procesy biotransformacji leku w wątrobie, decydujące w znacznej mierze o jego sile i działaniu, mogą wykazywać pewne indywidualne, genetycznie uwarunkowane różnice, zwłaszcza w odniesieniu do oksydacji i acetylacji niektórych substancji leczniczych. Te genetycznie uwarunkowane różnice utleniania i acetylacji mogą być jednym z czynników decydujących o zwiększonej zapadalności na niektóre choroby, takie jak: układowy toczeń rumieniowaty, niektóre nowotwory (rak: płuc, wątroby, piersi, pęcherza moczowego), choroba Parkinsona, łuszczyca, choroba Gilberta, zaburzenia immunologiczne [1–9, 11–15, 20–22].

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat badań fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji wśród chorych na chorobę Alzheimerera u przedstawicieli polskiej populacji, co skłoniło nas do wykonania tych badań wśród przedstawicieli populacji wrocławskiej.

Wśród 160 zdrowych ochotników stwierdzono 146 ekstensywnych (91,2%) i 14 słabych (8,8%) metabolizerów sparteiny. Wyniki te są zbliżone do wyników badań populacji regionu warszawskiego [18]. Mieszczą się też w granicach danych uzyskanych wśród ludności innych krajów europejskich i są zbliżone do wartości średniej dla całej populacji kaukaskiej [2, 3, 6–9, 13, 19, 20].

Wyniki badania fenotypu oksydacji w grupie 20 chorych na chorobę Alzheimera wykazały, że odsetek ekstensywnych metabolizerów (95%) był większy niż w grupie kontrolnej osób zdrowych (91,2%), jednak różnica ta nie była statystycznie istotna.

Powyższe wyniki badania fenotypu oksydacji w grupie chorych na chorobę Alzheimera są zbliżone do uzyskanych przez nas wśród chorych na depresję endogenną. W tej grupie chorych wykazano 91,7% ekstensywnych metabolizerów sparteiny wobec 8,3% słabych metabolizerów. I w tym wypadku brak było różnic statystycznie istotnych między wynikami badania fenotypu oksydacji wśród chorych na depresję endogenną a grupą osób zdrowych (13).

Można stwierdzić, że wśród cierpiących na zaburzenia psychiczne, takie jak choroba Alzheimera i depresja endogenna, podobnie jak wśród osób zdrowych, obserwuje się znaczną przewagę chorych będących ekstensywnymi metabolizerami.

Genetycznie uwarunkowane różnice w szybkości procesów acetylacji mogą powodować poważne niepowodzenia w terapii. Acetylacja leków przebiega głównie w wątrobie przy udziale enzymu N-acetylotransferazy.

Wykazano, że zdolność acetylacji leków, np. izoniazydu, hydralazyny, aminoglutimidu, amrinonu, kofeiny, prokainamidu, nitrazepamu, fenelzyny, dapsonu, sulfadimidyny, sulfapirydyny jest uwarunkowana genetycznie [6, 8, 9, 13, 15, 19, 21, 25].

Badania fenotypu acetylacji wykonano u 65 osób, w tym u 20 z chorobą Alzheimera i 45 zdrowych ochotników.

Wykazano, że w grupie 45 zdrowych ochotników, przedstawicieli regionu wrocławskiego, było 51% szybkich (23 osoby) i 49% wolnych (22 osoby) acetylatorów.

Uzyskane wyniki badania fenotypu acetylacji mieściły się w granicach wartości obserwowanych wśród przedstawicieli populacji kaukaskich [6, 8, 9, 13, 15, 19, 21, 24, 25].

Wyniki przedstawionych badań fenotypu acetylacji wśród zdrowych mieszkańców regionu wrocławskiego są zbliżone do wyników uzyskanych wśród mieszkańców regionu łódzkiego.

W grupie 20 chorych na chorobę Alzheimera stwierdzono 50% szybkich acetylatorów (10 osób) i 50% wolnych (10 osób).

Odsetek zacetylowanej sulfadimidyny wśród osób chorych na chorobę Alzheimera jest zbliżony do odsetka zacetylowanej sulfadimidyny wśród osób zdrowych.

Powyższe wyniki badania fenotypu acetylacji wśród chorych na chorobę Alzheimera są zbliżone do uzyskanych przez nas wśród chorych na depresję endogenną. Stwierdzono w tej grupie chorych 55% szybkich acetylatorów i 47% wolnych [13]. I w tym wypadku brak było statystycznie istotnych różnic między wynikami badania fenotypu acetylacji wśród chorych na depresję endogenną a grupą osób zdrowych.

Można stwierdzić, że wśród cierpiących na chorobę Alzheimera i depresję endogenną odsetek szybkich i wolnych acetylatorów ma wartości podobne.

Wyniki naszych badań sugerują, że zarówno fenotyp utleniania, jak i acetylacji nie jest związany z ryzykiem zapadalności na chorobę Alzheimer.

Badania fenotypu oksydacji i fenotypu acetylacji u chorych na chorobę Alzheimer traktujemy jako wstęp do dalszych badań na większej populacji.

Фенотип оксидации и ацетилизации при болезни Альцгеймера. Предварительное сообщение

Содержание

Исследования над участием наследственных факторов при развитии некоторых болезней в настоящее время проводятся в широком аспекте.

Целью работы было подтверждение наличия связи и различия между группой больных деменцией типа Альцгеймера и контрольной группой здоровых добровольцев. Каковы возможности в способности оксидации спартеина и ацетилизации сульфадимидина как модельных субстанций.

Материал и методы. Исследование проведено на 225 лицах. В группе было 20 больных с деменцией типа Альцгеймера. Контрольную группу для фенотипа оксидации составляло 160 здоровых добровольцев, а для фенотипа ацетилизации – 45 здоровых людей. Среди 20 больных деменцией Альцгеймера обнаружено 19 экстенсивных метаболитов (ЭМ) – 95% и 1 слабый метаболит (СМ) – 5% спартеина. В контрольной группе 160 здоровых добровольцев найдено 146 ЭМ (91,2%) и 14 СМ – 5% спартеина. Различия в частоте появления СМ и ЭМ среди больных с болезнью Альцгеймера и среди здоровых людей не была статистически существенна. Определение фенотипа ацетилизации среди 20 больных с деменцией Альцгеймера обусловило отделение 50% быстрых ацетилатов (10 человек) и 50% свободных ацетилатов (10 человек). Среди 45 здоровых добровольцев обнаружено 51% быстрых ацетилатов (23 человека) и 49% свободных ацетилаторов (22 человека). Процент быстрых и свободных ацетилатов среди больных болезнью Альцгеймера не был статистически значимым от процентов быстрых и свободных ацетилаторов среди здоровых людей.

Результаты. Проведенные исследования могут указывать на факт, что как фенотип оксидации, так и ацетилизации не связан с риском заболеть болезнью Альцгеймера.

Phänotyp der Oxidation und Phänotyp der Azetylation in Alzheimer - Krankheit - Leitmeldungen

Zusammenfassung

Die Studien an der Beteiligung der genetischen Faktoren bei der Entstehung mancher Krankheiten werden in immer breiterem Ausmaß geführt.

Das Ziel der Arbeit war die Feststellung, ob es zwischen der Gruppe der Personen, die an Alzheimer - Krankheit krank sind, und der Kontrollgruppe der gesunden Personen einen Unterschied bei der Oxydation des Spartein und bei der Azetylation von Sulfadimidin als Modellsubstanzen gibt.

An der Studie nahmen 225 Personen teil. In dieser Gruppe gab es 20 Personen, die an Alzheimer - Krankheit krank waren. Die Kontrollgruppe für Phänotyp der Oxydation bildeten 160 gesunde Probanden, für den Phänotyp der Azetylation - 45 gesunde Personen. Unter den 20 an Alzheimer Kranken wurden 19 extensive Metabolisierer (EM) (95%) und einen langsamen Metabolisierer (PM) für Spartein festgestellt. In der Kontrollgruppe der 160 gesunden Probanden zeigten sich 146 extensive Metabolisierer (91,2%) und 14 langsame Metabolisierer (5%) für Spartein. Der Unterschied in der Häufigkeit von PM und EM unter den Alzheimer - Kranken und unter den gesunden Personen war statistisch nicht signifikant. Die Bestimmung des Phänotyps der Azetylation in der Gruppe der 20 Personen, die an Alzheimer - Krankheit krank waren, ermöglichte die Aussonderung von 50% der schnellen Azetylatoren (10 Personen) und 50% der langsamen Azetylatoren (10 Personen).

Unter den gesunden Probanden wurden 51% der schnellen Azetylatoren (23 Personen) und 49% der langsamen Azetylatoren (22 Personen) festgestellt. Der Prozentsatz der schnellen und langsamen Azetylatoren unterschied sich in der Gruppe der Alzheimer - Kranken von denselben in der Gruppe der gesunden Personen statistisch nicht signifikant.

Die Ergebnisse unserer Studien lassen feststellen, dass sowohl der Phänotyp der Oxidation als auch der Azetylation mit dem Risiko der Anfälligkeit an Alzheimer - Krankheit nicht verbunden ist.

Les phénotypes d'oxydation et d'acétylation dans la maladie d'Alzheimer – étude préliminaire

Résumé

Les recherches touchant le rôle des facteurs génétiques dans le développement de certaines maladies sont de plus en plus fréquentes.

Ce travail vise à analyser la différence de la capacité d'oxydation de spartéine et de l'acétylation de sulphadimidine comme substances-modèles chez les malades souffrant de la maladie d'Alzheimer et chez les personnes saines (groupe de contrôle).

On examine 255 personnes dont 20 souffrent de la maladie d'Alzheimer. Le groupe de contrôle du phénotype d'oxydation se compose de 160 volontaires sains, celui du phénotype d'acétylation – de 45 volontaires sains. Dans le groupe de patients on trouve : 19 personnes avec les métaboliseurs extensifs de spartéine (EMs – 19%) et une personnes avec le métaboliseur faible (PMs – 5%). Dans le groupe de contrôle comptant 160 personnes on note 146 EMs – 91,2%, et 14 PMs – 8,8%. La différence de la fréquence de PM et EM des patients et des personnes saines n'est pas valable statistiquement. Le phénotype d'acétylation des patients compte 10 patients (50%) avec l'acétylation vite et aussi 10 patients avec l'acétylation lente (50%).

Dans le groupe de 45 volontaires sains on note 51% personnes avec l'acétylation vite (23 personnes) et 49% avec l'acétylation lente (22 personnes). Le pourcentage concernant les patients est presque le même que dans le groupe de contrôle.

Ces résultats suggèrent que les phénotypes d'oxydation et d'acétylation ne se lient pas avec le risque du développement de la maladie d'Alzheimer.

Piśmiennictwo

1. Abraham BK, Adithan C, Mohanasundaran J, Shashindran CH, Asad M. *Genetic polymorphism of CYP 2D6 in Tamil population*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2001; 56: 846–850.
2. Alvan G. *Clinical consequences of polymorphic drug oxidation*. Fundam. Clin. Pharmacol. 1991; 5: 209–228.
3. Benitez J, Llerena A, Cobaleda J. *Debrisoquine oxidation polymorphism in a Spanish population*. Clin. Pharmacol. Ther. 1998; 44: 74–77.
4. Britzi M, Bialer M, Arcavi L, Kapitulnik J, Soback S. *Genetic polymorphism of CYP 2D6 and CYP 2C19 metabolism determined by phenotyping Israeli ethnic groups*. Ther. Drug Monitor. 2000; 22: 510–516.
5. Brosen K. *Recent developments in hepatic drug oxidation. Implications for clinical pharmacokinetics*. Clin. Pharmacokinet. 1990; 18: 220–238.
6. Clark D. *Genetically determined variability in acetylation and oxidation. Therapeutic implications*. Drugs 1985, 29: 342–375.
7. Eichelbaum M, Gross A. *The genetic polymorphism of metabolism – clinical aspects*. Pharmacol. Ther. 1990; 46: 377–384.
8. Evans DAP. *Genetic factors in drug therapy*. London: Cambridge University Press, 1993.
9. Gawrońska-Szklarz B. *Polimorfizm genów biorących udział w metabolizmie leków*. Probl. Ter. Monit. 2000; 1: 14–26.

10. Goëdigk A. *Interethnic differences of drug-metabolizing enzymes*. Inter. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2000; 38: 61–68.
11. Ishizaki T. *Genetically determined N-acetylation and oxidation polymorphisms: their clinical implications in far eastern oriental populations*. Asia Pacific J. Pharmacol. 1991; 6: 187–199.
12. Ismail R, Hussein A, Teh LK, Nizam-Isa M. *CYP 2D6 phenotypes among Malays in Malaysia*. J. Clin. Pharm. Ther. 2000; 25: 379.
13. Milejski P. *Kliniczne znaczenie farmakogenetyki w zespołach neurologicznych i psychiatrycznych (rozprawa habilitacyjna)*. Wrocław: Akademia Medyczna; 2003.
14. Niewiński P, Orzechowska-Juzwenko K, Hurkacz M, Rzemisławska Z, Jaźwińska-Tarnawska E, Milejski P, Forkasiewicz Z. *CYP 2D6 extensive, inmediate and poor phenotypes in a Polish population*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2002; 58: 533–535.
15. Orzechowska-Juzwenko K, Milejski P. *Fenotyp acetytacji i jego kliniczne znaczenie*. Pol. Tyg. Lek. 1981; 36: 1369–1371.
16. Zhao B, Seow A, Lee EJ, Lee HR. *Correlation between acetylation phenotype and genotype in Chinese women*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2000; 56: 689–692.
17. Eichelbaum M, Spannbrucher N, Steincke B, Dengler HJ. *Defective N-oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1979; 16: 183–187.
18. Kunicki PK, Sitkiewicz D, Pawlik A, Gawrońska-Szklarz B, Matsumoto H. *Debrisoquine hydroxylation in a Polish population*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995; 47: 503–506.
19. Milejski P, Orzechowska-Juzwenko K. *Kliniczne znaczenie farmakogenetyki w zespołach psychiatrycznych i neurologicznych*. Neur. Neurochir. Pol. 1996; 4: 997–1007.
20. Steiner E, Bertilsson L, Bertting I, Sjöqvist F. *Polymorphic debrisoquine hydroxylation in 757 Swedish subjects*. Clin. Pharmacol. Ther. 1988; 44: 431–435.
21. Milejski P, Orzechowska-Juzwenko K, Hurkacz M, Niewiński P. *Fenotyp acetytacji u osób zdrowych z regionu wrocławskiego*. Farm. Polska 2000; 56: 771–773.
22. Attiallah S, Bechtel YC, Belkahia C, Bechtel PR. *Analysis of N-Acetyltransferase (NAT2) in three ethnic groups in Tunisia*. Ther. 2000; 55: 361–369.
23. Jabłkowska-Gajdzińska J. *Fenotyp acetytacji w wybranych dermatozach oraz próba oceny wartości tego badania w dermatologii (praca doktorska)*. Łódź: Akademia Medyczna; 1983.
24. Orzechowska-Juzwenko K, Milejski P, Patkowski J, Nittner-Marszalska M, Małolepszy J. *Acetylator phenotype in patients with allergic diseases and its clinical significance*. Intern. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 1990; 28: 420–425.
25. Skrętkowicz J, Mazurowa A, Orszulak D. *Fenotyp acetytacji w grupie ludzi pochodzących z regionu łódzkiego*. Pol. Tyg. Lek. 1981; 36: 89–93.
26. Varley H. *Drugs and poisons. Sulphonamides*. W: Varley H, red. *Practical clinical Biochemistry*. London: Heinemann; 1962.
27. Rao KVN, Mitchison DA, Nair NGK, Prema K, Tripathy SP. *Sulphadimidine acetylation test for classification of patients as slow or rapid inactivators*. Brit. Med. J. 1970; 3: 495–497.
28. Armitage P. *Metody statystyczne w badaniach medycznych*. Warszawa: PZWL; 1978.
29. Sęk S. *Zastosowania metod statystycznych w badaniach klinicznych i eksperymentalnych*. Warszawa: CMKP; 1978.

Adres: Piotr Milejski
Katedra i Zakład Farmakologii Klinicznej
50-345 Wrocław
ul. Bujwida 44

Otrzymano: 21.11.2005
Zrecenzowano: 12.01.2006
Przyjęto do druku: 11.09.2006