

# CYP2D6 A JEHO KLINICKÝ VÝZNAM

Jana Ďuricová, Milan Grundmann

Ústav klinické farmakologie FN a Zdravotně-sociální fakulty Ostravské univerzity, Ostrava

Enzymy cytochrómu P450 sú hlavnými enzýmami podieľajúcimi sa na metabolizme liečiv. CYP2D6 je vysoko polymorfický enzým, ktorý vykazuje vysoký stupeň interindividuálnej variability. CYP2D6 metabolizuje približne 25 % všetkých liečiv. Mnohé štúdie poukazujú na významný vplyv CYP2D6 polymorfizmu na farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv.

**Kľúčové slová:** CYP2D6, polymorfizmus, fenotyp.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYTOCHROME P450 2D6

The enzymes of the cytochrome P450 are the major enzymes responsible for metabolizing of drugs. The CYP2D6 is highly polymorphic enzyme and shows a very high degree of interindividual variability. The CYP2D6 metabolizes approximately 25 % of all medications. Many studies point out the significant influence of CYP2D6 on pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs.

**Key words:** CYP2D6, polymorphism, phenotype.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(3–4): 133–136

## Úvod

Je známe, že väčšina liečiv podlieha v tele človeka metabolizmu mikrozomálnymi enzýmami lokalizovanými v pečeni, sliznici tenkého čreva a v iných orgánoch. Expresia a aktivita mnohých metabolických enzýmov cytochrómov P450 vykazuje širokú interindividuálnu variabilitu, ktorá je sčasti podmienená vplyvmi vonkajšieho prostredia (indukcia či inhibícia enzýmov P450 súčasne užívanými liekmi alebo potravou, fajčenie, alkohol), vekom, patologickým stavom. Dôležitým faktorom variability v metabolizme liečiv je genetický polymorfizmus cytochrómu P450. Rozdiely v metabolizme liečiv môžu ovplyvniť vzťah medzi dávkou a odpoveďou a mať tak klinický významné následky. Výsledný účinok CYP polymorfizmu na metabolizme liečiva závisí na množstve enzýmov, ktoré sa na premene liečiva podieľajú. V prípade, že je metabolizmus liečiva závislý principiálne na jednej izoforme, genetický polymorfizmus môže viesť k významnej zmene účinku tohto liečiva, a to k spomalenému odbúravaniu a následnému výskytu nežiaducich účinkov v dôsledku predávkovania (hlavne u liečiv s úzkym terapeutickým indexom) alebo k urýchlenu metabolizmu a zlyhaniu terapeutického účinku. Naopak tam, kde sa na metabolizme liečiva podieľajú viaceré formy CYP, polymorfizmus jedného enzýmu má na zmenu metabolizmu a účinku liečiva menší význam.

## CYP2D6

Cytochróm P450 2D6 (CYP2D6) je najviac študovaným enzýmom z rodiny CYP, s ohľadom na genetický polymorfizmus – ide o vôbec prvý objavený polymorfizmus CYP. Dve na sebe nezávislé štúdie v roku 1970 poukázali na rozdielnu farmakologickú odpoveď antihypertenzíva debrisočinu a antiarytmika sparteinu medzi jednotlivcami. Neskoršie štúdie preukázali, že obe látky sú transformované identickým enzýmom, ktorý bol

nazvaný debrisočin/spartein oxidáza (1). Napriek tomu, že je v pečeni kvantitatívne málo zastúpený (4 %), CYP2D6 metabolizuje približne 25 % klinicky užívaných liečiv (tabuľka 1) (2). CYP2D6 je vysoko polymorfický, gén pre tento enzým je lokalizovaný na dlhom ramienku 22. chromozómu. Doteraz bolo objavených viac ako 75 variantných aliel, z nich len niektoré sú bežné a podieľajú sa 95 % na polymorfizme tohto enzýmu (3) (tabuľka 2). Aktualizovaný prehľad aliel génu pre cytochróm P450 je dostupný na <http://www.imm.ki.se/CYP-alleles>.

Na predikciu individuálnej metabolickej kapacity sa používa metóda genotypovania a fenotypovania. Genotyp možno určiť analýzou DNA, použitím metódy PCR (polymerázová reťazová reakcia) a RFLP (polymorfizmus dĺžky restriktčných fragmentov).

Výsledok genotypovania nie je ovplyvniteľný faktorom prostredia. Stanovenie troch najčastejších sa vyskytujúcich PM aliel (CYP2D6\*3, \*4 a \*5) určí 95 % pomalých metabolizátorov v testovacej skupine. Citlivosť genotypovania v predikcii výskytu ultrarýchlych metabolizátorov je však stále nízka. V rámci určitej genotypovej skupiny môže existovať veľká variabilita, na ktorej sa podieľajú faktory prostredia (strava, fajčenie, alkohol a v podstatnej miere liekové interakcie), vek, patologický stav. Stanovenie výslednej enzymatickej aktivity in vivo umožňuje fenotypovanie. Fenotypovanie je založené na podaní látky, ktorá je pre určitý enzým vysoko špecifická (probe drug), je teda týmto enzýmom exkluzívne metabolizovaná (tabuľka 3). Výsledná metabolická aktivita sa stanoví z metabolického pomeru MR (materská

Tabuľka 1. Liečivá metabolizované CYP2D6

|                              | odkazy    |                      | odkazy     |
|------------------------------|-----------|----------------------|------------|
| <b>beta-blokátory</b>        |           | <b>antidepresíva</b> |            |
| metoprolol                   | 1, 26–30  | amitriptylin         | 15         |
| propranolol                  | 1, 30     | clomipramin          | 15         |
| timolol                      | 1         | desipramin           | 15         |
| karvedilol                   | 1, 30     | fluoxetin            | 19         |
|                              |           | imipramin            | 15         |
| <b>antiemetiká</b>           |           | maprotilin           | 15         |
| dolasetron                   | 3, 11–13  | mianserin            | 15         |
| ondasetron                   | 3, 11, 13 | nortriptylin         | 14         |
| palonosetron                 | 3         | paroxetin            | 16–18      |
| tropisetron                  | 3, 11, 13 | venlafaxin           | 16         |
|                              |           |                      |            |
| <b>analgetiká/antitusiká</b> |           | <b>neuroleptiká</b>  |            |
| dextromethorphan             | 3         | haloperidol          | 21, 23, 24 |
| dihydrokodein                |           | perfenazin           | 21         |
| ethylmorphin                 | 3         | risperidon           | 21         |
| hydrokodon                   | 3         | thioridazin          | 21         |
| kodein                       | 3, 10     | zুকlopentixol        | 21, 22     |
| tramadol                     | 3, 8, 9   |                      |            |
|                              |           |                      |            |
| <b>antiestrogény</b>         |           | <b>antiarytmiká</b>  |            |
| tamoxifén                    | 3, 35     | propafenon           | 31–34      |

látku/metabolit) v krvi či v moči a rozdelí populáciu do odpovedajúcich skupín (1). Pomalí metabolizátori majú najvyššiu hodnotu MR, naopak ultrarýchli metabolizátori vykazujú najnižšiu hodnotu MR.

## Jednotlivé metabolické skupiny

Metabolická aktivita CYP2D6 je pod kontrolou rôznych aliel, na základe ktorých možno klasifikovať populáciu do niekoľkých skupín: pomalí metabolizátori (PMs), intermediárni metabolizátori (IMs), extenzívni metabolizátori (EMs) a ultrarýchli metabolizátori (UMs). PMs sú nositeľmi dvoch deficitných aliel, majú tak nízku alebo žiadnu metabolickú aktivitu. Sú vystavení vyššiemu riziku toxicity následkom vysokých hladín nezmobilizovaného liečiva, alebo naopak je u nich riziko zlyhania terapie v prípade užívania liečiv, ktoré vyžadujú pre svoj účinok metabolickú premenu (3). Najčastejšie sa vyskytujúcou alelou spojenou s PM u beloškovej populácie je alela CYP2D6\*4 s frekvenciou výskytu okolo 21 %. Ďalšími PM alelami sú CYP2D6\*3 a CYP2D6\*5 a CYP2D6\*6 vyskytujúce sa približne v 1–2 % u beloškovej populácie (4). Označenie IMs nie je jednoznačné. Niektorí autori definujú IM ako nositeľov mutantnej alely spojenej s nižšou metabolickou aktivitou (alely CYP2D6\*9, CYP2D6\*10, CYP2D6\*17 a CYP2D6\*41). Zatiaľ čo iní autori používajú označenie IM pre nositeľov jednej funkčnej a jednej defektnej alely (5). IMs majú široké spektrum metabolickej aktivity, od okrajovo vyššej než je u PMs až po aktivitu blízku EMs. Väčšinu populácie tvoria EMs, jedinci s normálnou metabolickou aktivitou enzýmu (3). Za normálnu funkciu enzýmu sú zodpovedné alely CYP2D6\*1 a CYP2D6\*2 (5). Ultrarýchly metabolizmus (UM) vzniká dôsledkom duplikácie alebo amplifikácie aktívneho génu, keď dochádza k nadmernej expresii enzýmu CYP2D6. Stanovenie UM genotypu na základe genotypovania duplikovanej alely CYP2D6 avšak vysvetľuje len 10–30 % ultrarýchleho metabolizmu pozorovaného u beloškovej populácie. UMs metabolizujú liečivá rýchlejšie než EMs a môžu vyžadovať vyššie než bežné dávky liečiva, ktoré je substrátom CYP2D6, aby dosiahli terapeutické plazmatické koncentrácie (3, 6).

Mnohé liečivá (substráty CYP2D6 alebo iných enzýmov) sú silnými kompetitívnymi inhibítormi enzýmu CYP2D6. Súčasné podanie inhibítora enzýmu s liečivom, ktoré sa týmto enzýmom metabolizuje, môže viesť k blokade metabolickej premeny. Z extenzívneho metabolizátora sa môže stať intermediárny alebo až pomalý metabolizátor.

## Zastúpenie jednotlivých metabolických skupín

### Pomalí metabolizátori

Zastúpenie typov polymorfizmu CYP2D6 sa líši medzi jednotlivými etnickými skupinami. Štúdie usu-

Tabuľka 2. Najčastejšie sa vyskytujúce alely CYP2D6

|                                            |            | odkazy** |
|--------------------------------------------|------------|----------|
| alely kódujúce inaktívny/žaden enzým       | CYP2D6*3   | 1, 4     |
|                                            | CYP2D6*4   | 1, 4     |
|                                            | CYP2D6*5   | 1, 4     |
|                                            | CYP2D6*6   | 4        |
| alely kódujúce enzým so zníženou aktivitou | CYP2D6*9   | 1, 5     |
|                                            | CYP2D6*10  | 1, 4, 5  |
|                                            | CYP2D6*17  | 1        |
|                                            | CYP2D6*41  | 1, 4, 5  |
| alely kódujúce enzým s normálnou aktivitou | CYP2D6*1   | 5        |
|                                            | CYP2D6*2   | 5        |
| alely kódujúce enzým so zvýšenou aktivitou | CYP2D6*1xN | 1, 4     |
|                                            | CYP2D6*2xN | 1, 4     |

\*\*<http://www.imm.ki.se/CYP-alleles>

Tabuľka 3. Príklady špecifických substrátov (probe drugs) na stanovenie MR enzýmu

| CYP 450 | 3A                    | 2D6            | 2C9        | 2C19      | 1A2      |
|---------|-----------------------|----------------|------------|-----------|----------|
| drug    | midazolam             | dextrometorfan | losartan   | omeprazol | kofeín   |
| probe   | simvastatin           | debrisočin     | tolbutamid | mefenytin | teofylín |
|         | 6-betahydroxycortisol | metoprolol     | diklofenak |           |          |

odkazy 36–38

točené v rôznych krajinách demonštrovali významné rozdiely vo výskyte aliel CYP2D6 medzi etnikami. Najvyšší výskyt PMs je zaznamenaný u beloškovej populácie (okolo 7 %), frekvencia PMs je u nich spojená s významným výskytom alely CYP2D6\*4. Naopak prevalencia PMs je nízka u ázijskej populácie (okolo 1 %). Nízku frekvenciu PMs u tejto populácie môžeme pripísať takmer ojedinelému výskytu defektných aliel CYP2D6\*3 a CYP2D6\*4 (3, 7). Najčastejšie sa vyskytujúcou alelou u ázijskej populácie je alela CYP2D6\*10. Okolo 50 % Ážijcov je nositeľom tejto mutantnej alely v porovnaní len s 1–2 % nositeľmi u beloškovej populácie. Alela CYP2D6\*10 je spojená s nižšou enzymatickou aktivitou a je považovaná za jednu z najčastejšie sa vyskytujúcich sa aliel na svete. Ázijská populácia má tak v porovnaní s belošskou populáciou celkovo nižšiu kapacitu metabolizovať CYP2D6 substráty. Nižšia celková CYP2D6 metabolická aktivita v porovnaní s belošskou populáciou sa vyskytuje i u čiernej africkej a americkej populácie. Nižšia celková enzymatická aktivita je tu pripisovaná značnému výskytu alely CYP2D6\*17 (1).

### Ultrarýchli metabolizátori

Podobne ako u PMs sa frekvencia výskytu UMs líši medzi etnikami. Veľmi nízka prevalencia UMs bola nájdená u beloškovej populácie severnej Európy (okolo 1 % švédskej populácie) (3). Vyšší výskyt UMs sa vyskytuje u beloškovej populácie obývajúcej oblasti Stredozemného mora (7 % španielskej populácie) (5). Rozdiel vo výskyte UMs medzi obyvateľmi severnej a južnej Európy je vysvetľovaný migráciou arabskej populácie na juh Európy. Najvyšší výskyt UMs je zaznamenaný u populácie Etiópie (29 %) a Saudskej Arábie (21 %) (3).

## Klinický význam polymorfizmu

### CYP2D6 na účinok liečiv

#### Opioidné analgetiká

**Tramadol**, syntetické opioidné analgetikum, je účinné v liečbe strednej bolesti. Výhodou je nízke riziko respiračnej depresie, rozvoja tolerance a vzniku závislosti (8). Ako analgetikum pôsobí dvojakým mechanizmom, samotný tramadol inhibuje reuptake adrenergických mediátorov. Za opioidný analgetický účinok je zodpovedný hlavne jeho metabolit M1 (O-desmethyltramadol), ktorý vzniká za účasti CYP2D6 enzýmu. M1 metabolit vykazuje približne 200-krát vyššiu afinitu k  $\mu$ -opioidným receptorom než materská látka. CYP2D6 pomalí metabolizátori, obsahujúci 2 inaktívne alely, nemajú schopnosť tvorby aktívneho analgetického metabolitu M1 z tramadolu. Táto časť populácie neodpovedala dostatočne na liečbu tramadolom a častejšie vyžadovala prídavnú analgetickú terapiu v porovnaní s nositeľmi funkčnej alely (8, 9). Wang vo svojej práci poukázal dokonca na významný vplyv genotypu CYP2D6\*10 (IMs) na pooperačný analgetický účinok tramadolu u čínskej populácie (9).

Podobne ako u tramadolu je analgetický účinok ďalšieho opioidného analgetika **kodeinu** závislý na bioaktívácii enzýmom CYP2D6. Kodeín je z 10 % metabolizovaný na analgeticky účinný metabolit morfin. Okolo 7 % beloškovej populácie, patriacej medzi PMs, tak nekonvertuje kodeín na morfin a postráda analgetický účinok. Naopak podanie kodeinu populácii UMs môže vyústiť vo zvýšenú tvorbu metabolitu morfinu s následnými prejavmi nežiaducich účinkov (3, 10).

#### Antagonisti 5-HT<sub>3</sub> receptoru

5-HT<sub>3</sub> receptorový antagonisti patria medzi vysoko účinné antiemetiká, široko používané v profyla-

xii a terapii nauzey a zvracania vyvolané chemoterapiou a rádioterapiou. Napriek širokému použitiu tejto skupiny liečiv, okolo 20 – 30 % pacientov neodpovedá uspokojivo na túto terapiu (3, 11). Všetky 5-HT<sub>3</sub> receptorový antagonisti sú extenzívne metabolizovaní rôznymi enzýmami CYP P450, CYP2D6 izoforma sa podieľa na metabolizme **ondasetronu, tropisetronu, palonosetronu a dolasetronu**. Metabolizmus granisetronu zahŕňa CYP3A4 izoformu (11, 12, 13). Janicki a kol. porovnávali antiemetický účinok dolasetronu a granisetronu u pacientov po operácii. Absolutný počet pooperačných emetických epizód bol vyšší u ultrarýchlych metabolizátorov liečených dolasetronom, nie však granisetronom (12). Nižší pooperačný antiemetický účinok bol pozorovaný u ultrarýchlych metabolizátorov, ktorým bol podaný ondasetron (13). Podobné výsledky priniesla taktiež štúdia Kaisera et al. s ondasetronom a tropisetronom u pacientov v rámci chemoterapeutickej intervencie (11). Autori tak navrhujú podanie vyšších dávok antiemetik u tejto časti populácie alebo použiť odlišnú antiemetickú intervenciu.

### Antidepresíva

Väčšina tricyklických antidepresív (TCA) podlieha v pečeni biotransformačným reakciám katalyzovaných CYP2D6. Genotyp CYP2D6 je považovaný za významný faktor variability plazmatických koncentrácií a je spájaný s vyšším výskytom nežiaducich účinkov a následných rehospitalizácií. Bol zaznamenaný úzky vzťah medzi počtom aktívnych aliel, plazmatickou koncentráciou a dávkou **nortriptylinu**. Bežná dávka pre pacientov s normálnou CYP2D6 metabolickou aktivitou je 100–150 mg nortriptylinu/deň. Odporúčaná denná dávka pre PMs je 10–20 mg/deň, naopak UMs môžu vyžadovať až 500 mg/deň, aby dosiahli rovnaký terapeutický efekt (14). Význam genetického polymorfizmu bol pozorovaný aj u ďalších antidepresív skupiny TCA, a to u **desipraminu, imipraminu, amitriptylinu** (4, 15). Zvýšené riziko kardiovaskulárnych nežiaducich účinkov bolo pozorované u pomalých metabolizátorov užívajúcich **venlafaxin** (SNRI), kde boli namerané výrazne vyššie plazmatické koncentrácie pred podaním v porovnaní s EMs (16). Metabolizmus antidepresív skupiny SSRI je sprostredkovaný niekoľkými izoenzýmami cytochrómu P450, z nich **fluoxetin** a **paroxetin** sú metabolizované prostredníctvom CYP2D6. Niektorí autori popisujú vplyv genetického polymorfizmu CYP2D6 na plazmatické hladiny fluoxetinu a paroxetinu (17, 18, 19). Nedávno boli publikované odporúčanie úpravy dávok antidepresív v závislosti na type genotype pacienta (15, 20).

### Antipsychotiká

Interindividuálna variabilita v odpovedi na antipsychotickú liečbu a extrapyramidové nežiadu-

ce účinky sú častým problémom v klinickej praxi. Väčšina antipsychotík sa extenzívne metabolizuje oxidatívnymi enzýmami cytochrómu P450. Z nich najviac študovaným v oblasti psychiatrie je CYP2D6 izoforma, ktorá sa podieľa na metabolizme **perfenazinu, zyklopentixolu, haloperidolu, thioridazinu a risperidonu** (21). Jaanson a kol. popisujú vo svojej práci vzťah medzi genotypom CYP2D6 a plazmatickou hladinou zyklopentixolu v ustálenom stave, pri podávaní v depotnej intramuskulárnej forme (22). Vzťah medzi genotypom a plazmatickou hladinou je popisovaný aj u haloperidolu (23), iní autori tento vzťah nepotvrdili (24). Kirchheiner vo svojej práci uvádza odporúčané úpravy dávok antipsychotík u jednotlivých genotypov (20). Je známe, že dlhodobé užívanie najmä klasických antipsychotík je spojené s rizikom výskytu extrapyramidových nežiaducich účinkov (EPS). PM genotyp by mohol byť jedným z faktorov zvyšujúcich riziko výskytu EPS (21, 25).

### Beta-blokátory

Beta-blokátory sú liečivá používané v liečbe kardiovaskulárnych ochorení. Ich účinnosť a tolerabilita sa medzi jednotlivcami líšia. Príčiny týchto rozdielov sú často pripisované rozdielnej expozícii beta-blokátoru medzi jednotlivcami, resp. rozdielmi vo farmakokinetike. Niektoré beta-blokátory sú vylučované v nezmenenej forme do moču, iné však podliehajú oxidatívnej metabolizácii. **Metoprolol**, najviac študovaný lipofilný beta-blokátor, podlieha významnému metabolizmu za účasti CYP2D6. Bola nájdená významná korelácia medzi genotypom CYP2D6 a rozdielmi vo farmakokinetike metoprololu (26). Dlhší biologický poločas a vyššia údolná koncentrácia metoprololu u PMs prispievali k výraznejšiemu poklesu srdečnej frekvencie a väčšej beta-blokáde než u EMs. Vzťah medzi genotypom a zmenou krvného tlaku nebol pozorovaný (27, 30). Predpokladá sa, že zvýšené hladiny metoprololu pozorované u PMs by mohli súvisieť so zvýšeným výskytom nežiaducich účinkov metoprololu. Wutke a kol. pozorovali častejší výskyt bradykardie u PMs, a to hlavne u pacientov so zvýšeným rizikom β-blokády (28). Iní autori nenašli významnú alebo žiadnu asociáciu medzi genotypom CYP2D6 a výskytom nežiaducich účinkov (29, 30).

### Propafenon

Antiarytmikum propafenon patriaci do triedy Ic antiarytmík, je bežne používané liečivo v liečbe ventrikulárnych a supraventrikulárnych arytmií. Blokuje rýchle sodíkové kanály, na jeho pôsobení sa uplatňuje aj slabý účinok na β-receptory. Metabolickou premenou prostredníctvom CYP2D6 vzniká aktívny metabolit, ktorý ale postráda blokujúci účinok na β-receptory.

Mörke et al. popisujú prípad staršej pacientky, ktorú prijali na kliniku pre zvrát, pád s následkom zranenia hlavy a bradykardiou. Pacientka užívala pred príjmom okrem iného propafenon pre fibriláciu siení s tachyarytmiou. Následné neurologické a kardiologické vyšetrenia vyšli negatívne. U pacientky bol stanovený fenotyp pomalého metabolizátora (pomocou sparteinu ako probe drug), potvrdený genotypizáciou, ktorá vylúčila možnosť prípadnej liekovej interakcie. Absenciou CYP2D6 enzýmu nedochádzalo ku premene propafenonu na jeho metabolit a k jeho hromadeniu v krvi. Výskyt nežiaducich účinkov súvisel pravdepodobne s nadmernou β-blokujúcou aktivitou, vysadením propafenonu vymizol (31). Vplyv genotypu na farmakokinetiku a účinok propafenonu je popisovaný aj v prácach iných autorov (32, 33, 34).

### Tamoxifen

Tamoxifen je selektívny modulátor estrogénového receptora používaný v liečbe hormonálne závislého karcinomu prsníka. Je extenzívne metabolizovaný v pečeni prostredníctvom CYP2D6 na aktívny metabolit endoxifen. Bol pozorovaný nižší terapeutický účinok tamoxifenu u pacientok, ktoré boli nositeľmi dvoch nulových aliel CYP2D6 (PMs) (3, 35).

### Záver

Genetický polymorfizmus metabolizmu liečiv zohráva dôležitú úlohu v interindividuálnej variabilite liečiv prejavujúci sa zmenami vo farmakokinetike a farmakodynamike. Nízka metabolická aktivita môže viesť k zvyšovaniu hladín účinnej látky a následkom výskytu nežiaducich účinkov, prípadne k strate účinnosti, ak je podávané liečivo v neaktívnej forme. Naopak, vysoká metabolická aktivita vedie ku zvýšenej biotransformácii liečiva s rizikom poddávkovania pacienta, prípadne k toxickým prejavom pri podávaní liečiv, ktoré sa metabolickou premenou aktivujú. CYP2D6 sa podieľa až 25 % na metabolizme všetkých liečiv, z nich mnohé patria do skupiny liečiv s úzkym terapeutickým indexom. Mnohé štúdie poukazujú na významný vplyv genotypu CYP2D6 na plazmatické hladiny a účinok liečiv. Znalosť metabolickej aktivity enzýmu CYP2D6 u pacienta môže prispieť k výberu vhodnej medikácie, nájsť optimálnu dávku a znížiť riziko nežiaducich účinkov.

### Mgr. Jana Ďuricová

Ústav klinickej farmakológie FN  
a Zdravotné-sociálnu fakultu Ostravské univerzity  
17. Listopadu 1790, 708 00 Ostrava-Poruba  
e-mail: jankaduricova@seznam.cz

## Literatúra

1. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2004 Jan; 369: 23–37.
2. Mičuda S, Martinková J, Chládek J, et al. Význam polymorfismu metabolismu léčiv v moderní farmakoterapii. *Remedia* 1998; 8: 226–236.
3. Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, et al. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U. S. population: Clinical Implications. *Oncologist* 2006; 11: 126–135.
4. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 17–22.
5. Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP 2C19 and CY 2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin Chem* 2004; 50: 1623–1633.
6. Lovlie R, Daly AK, Matre GE, et al. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6\*35 allele in ultrarapid metabolism. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 45–55.
7. Bertilsson L. Geographical/Interracial differences in polymorphic drug oxidation. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 192–209.
8. Stamer MU, Lehnen K, Höthker F, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 2003; 105: 231–238.
9. Wang GX, Zhang H, He FF, et al. Effect of the CYP2D6\*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 927–931.
10. Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine...? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 140–149.
11. Kaiser R, Sezer O, Papies A, et al. Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2805–2811.
12. Janicki PK, Schuler HG, Jarzembowski TM, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting with granisetron and dolasetron in relation to CYP2D6 genotype. *Anesth Analg* 2006; 102: 1127–1133.
13. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, et al. The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2005; 102: 543–549.
14. Frueh FW, Gurwitz D. From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and community. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571–579.
15. Thuerau N, Lunkenheimer J. The impact of the CYP2D6-polymorphism on dose recommendations for current antidepressants. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006; 256: 287–293.
16. Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 329–336.
17. Sawamura K, Suzuki Y, Someya T, et al. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 553–557.
18. Güzey C, Spigset O. Low serum concentrations of paroxetine in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 211–212.
19. Mancama D, Kerwin RW. Role of pharmacogenetics in individualising treatment with SSRIs. *CNS Drugs* 2003; 17: 143–151.
20. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442–473.
21. Tamminga WJ, Wemer J, Oosterhuis B, et al. Polymorphic drug metabolism (CYP2D6) and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 57–64.
22. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology* 2002; 162: 67–73.
23. Brockmöller J, Kirchheiner J, Schmider J, et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 438–452.
24. Ohnuma T, Shibata N, Matsubara Y, et al. Haloperidol plasma concentration in Japanese psychiatric subjects with gene duplication of CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 56: 315–320.
25. Scordo MG, Spina E, Romeo P, et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 679–683.
26. Ismail R, Teh LK. The relevance of CYP2D6 genetic polymorphism on chronic metoprolol therapy in cardiovascular patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 99–109.
27. Nozawa T, Taguchi M, Tahara K, et al. Influence of CYP2D6 genotype on metoprolol plasma concentration and  $\beta$ -adrenergic inhibition during long-term treatment. A comparison with bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46: 713–720.
28. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 429–437.
29. Fux R, Mörike K, Pröhmer AMT, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: A prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378–387.
30. Zineh I, Beitelshes AL, Gaedigk A, et al. Pharmacokinetics and CYP2D6 genotypes do not predict metoprolol adverse events or efficacy in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 536–544.
31. Mörike K, Magadum S, Mettang T, et al. Propafenone in a usual dose produces severe side-effects: the impact of genetically determined metabolic status on drug therapy. *J Intern Med* 1995; 238: 469–472.
32. Siddoway LA, Thompson KA, McAllister B, et al. Polymorphism of propafenone metabolism and disposition in man: clinical and pharmacokinetic consequences. *Circulation* 1987; 75: 785–791.
33. Roden DM. Genetic polymorphisms, drugs and proarrhythmia. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 9: 131–135.
34. Cai WM, Xu J, Chen B, et al. Effect of CYP2D6\*10 genotype on propafenone pharmacodynamics in Chinese patients with ventricular arrhythmia. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23: 1040–1044.
35. Rae JM, Goetz MP, Hayes DF, et al. CYP2D6 genotype and tamoxifen response. *Breast Cancer Res* 2005; 7: 6.
36. Christensen M, Andersson K, Dalén P, et al. The Karolinska cocktail for phenotyping of five human cytochrome P450 enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 517–528.
37. Frye RF. Probing the world of cytochrome P450 enzymes. *Mol Interv* 2004; 4: 157–162.
38. Zhou H, Tong Z, McLeod JF. „Cocktail“ approaches and strategies in drug development: valuable tool or flawed science? *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 120–134.