
Citochromų P450 įtaka psichofarmakoterapinių vaistų klinikiniam efektyvumui

E. Dlungauskas*

A. Utkus**

V. Danilevičiūtė*

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika*

***Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra*

Santrauka. Psichofarmakoterapija yra svarbi ir efektyvi, gydant daugelį psichikos sutrikimų ir simptomų. Psichiatrijoje yra naudojama apie 130 vaistų. Tačiau pacientų atsakas į standartinės antipsichotinių vaistų dozes yra skirtingas ir individualus. Tai yra rimta medicininė problema – individualus atsakas į gydymą gali pasireikšti nepakankamu gydymo efektyvumu, sunkiu šalutiniu poveikiu arba netikėta sąveika su kitais vaistais. Manoma, kad taip gali būti dėl įvairių faktorių: amžiaus, lyties, sergamumo, prasto bendradarbiavimo, taip pat dėl vaistų tarpusavio sąveikos, mitybos ir rūkymo įpročių. Vis tik viena iš esminių priežasčių – citochromų P450 (CYP450) fermentų sistemos, atsakingos už daugelio vaistų metabolizmą, genų polimorfizmai. Žinoma, kad apie 10–20 % vakariečių CYP didšeimės genai yra pakitę.

Įvairių CYP450 fermentų savybės yra gerai ištirtos. Šių fermentų įtaka daugelio naudojamų vaistų metabolizmui taip pat yra žinoma. Remiantis šiomis žiniomis, būtų galima geriau suprasti ir numatyti pacientų individualų atsaką į medikamentinį gydymą, kuris gali būti sąlygotas vaistų sąveikos ir genetinės įvairovės.

Praktinė farmakogenetinių tyrimų reikšmė kasmet auga. Naujais tyrimais rodo, kad CYP450 fermentų genotipo nustatymas gali suteikti reikšmingos informacijos apie vaistų metabolizmo tempus ir padėti kryptingai parinkti vaistus bei jų dozes. Šio straipsnio tikslas – perteikti jau turimas žinias, kurios padėtų gydytojams individualizuoti pacientų gydymą, dar labiau objektyvizuoti vaistų ir jų dozių parinkimą.

Raktažodžiai: farmakogenetika, citochromai, CYP450, polimorfizmas, psichofarmakoterapija, vaistų sąveika.

Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 113–120

ĮVADAS

Vienas iš pagrindinių psichikos sveikatos sutrikimų gydymo metodų yra psichofarmakoterapija, t. y. įvairių psichikos sutrikimų, reakcijų, ligų gydymas psichotropiniais vaistais. Iš čia ir viena didžiausių problemų, su kuria susiduria gydytojai psichiatrijai savo kasdieniame darbe, – skirtingas pacientų atsakas į standartinį gydymą vaistais. Skiriant standartizuotas vaistų dozes, medikamentinis gydymas būna sėkmingas tik nuo 25 iki 60 % [1]. Individualus atsakas į gydymą yra rimta medicininė problema – jis gali pasireikšti nepakankamu gydymo efektyvumu, sunkiais šalutiniais reiškiniais arba netikėta sąveika su kitais vaistais [2]. JAV atliktos metaanalizės duomenimis, sunkių šalutinių reiškinų dažnis siekia 6,7 % ir sukelia 100 000 mirčių kasmet [3]. Sveikatos apsaugos sistemai tai papildomai kainuoja daugiau kaip 100 mlrd. dolerių per metus [4]. Deja, neturime duomenų apie padėtį Lietuvoje. Nėra atlikta tyrimų, todėl tikslaus skaičiaus nežinome, bet statistškai tai būtų apie 300 tūkst. žmonių, kurie į gydymą reaguotų

„nestandartiškai“. Jiems įprastos vaistų dozės sukeltų šalutinius reiškinius arba nebūtų veiksmingos. Kitas svarbus terapinis klausimas – vaistų sąveika, kuri yra ypač aktuali vyresnio amžiaus pacientams, gydomiems politerapija [5].

Nustatyta, kad vaistų poveikis pasireiškia tada, kai susidaro pakankama jo koncentracija organizme. CYP450 fermentų aktyvumas sąlygoja vaistų metabolizmą ir yra vienas iš svarbiausių faktorių lemiančių vaisto koncentraciją. Fermentų aktyvumas priklauso nuo genotipo ir jo polimorfizmo. Dėl skirtingo genotipo variacijų, fermento veiklumas – kartu ir vaisto koncentracija plazmoje – gali skirtis net iki 1 000 kartų.

PAGRINDINIŲ ATRADIMŲ ISTORIJA

Pirmasis individualų atsaką į ksenobiotikus aprašė Pitagoras 510 m. prieš Kr., pastebėjęs, kad kai kuriems žmonėms, suvalgius fava pupas, išsivysto hemolizininė anemija. Dabar žinoma, kad tai yra viena iš įgimtų hemolizinių anemijų, kuriai būdinga fermento gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės (G6FDG) stoka. 1902 m. Gorrod ir Oxon, aiškindami šalutinių reiškinų biocheminius procesus asmenims, kuriems šie reiškiniai pasireiškia dėl fermentų trūkumo, pasiūlė įtraukti ir genetinį komponentą [6]. Prirėkė dar trijų dešimtmečių, kol 1932 m. Snyder pirmą kartą epidemiolo-

Adresas:

Edgaras Dlungauskas

VšĮ VUL SK Neurologijos centro Psichiatrijos skyrius

Jono Kairiūkščio g. 2, LT-08411 Vilnius

Tel. (8 620) 30 227, el. paštas edgaras.dlungauskas@gmail.com

giniame tyrime aprašė etninius farmakogenetinius skirtumus [7]. 1957 m. Motolsky patobulino Gorrod ir Oxon idėjas, pareiškęs, kad individualūs vaistų efektyvumo ir šalutinių reiškinių atsiradimo skirtumai pasireiškia dėl genitinių variacijų [8]. 1959 m. Vogel pasiūlė terminą – farmakogenetika [9].

Daugelis didžiausių atradimų CYP450 srityje buvo padaryta remiantis stebėtais šalutiniais reiškiniais, pasireiškiančiais vienam asmeniui arba mažoje grupėje. Nuo pradinio fenotipinio polimorfizmo aprašymo iki genetinio pagrindo atradimo mokslininkai užtruko apie dešimtmetį. Didžiausias istorinis proveržis įvyko XX a. viduryje.

Iš pradžių Klingenberg ir Garfinkel aprašė naują kepenų mikrosomose esantį ir anglies monoksidą turintį pigmentą. Omura ir Sato nustatė ir aprašė jį kaip b-tipo citochromą, kuris vėliau pavadintas citochromu P450. Jų darbas publikuotas žurnale „Journal of Biological“ 1964 metais, kurie ir tapo citochromų P450 „gimtadieniu“. Tuo pačiu metu Estabrook su kolegomis JAV pirmieji pradėjo tirti citochromų P450 oksigenazinių aktyvumą. Todėl šiomet švenčiame šio svarbaus mokslinio atradimo 50-metį.

CYP450 FERMENTŲ SISTEMA

Vaistai, kaip ir visos cheminės medžiagos (gamtinės ar dirbtinės), patenkančios iš aplinkos į organizmą, yra vadinami ksenobiotikais. Daugiausia už jų aktyvumą ir detoksikavimą (kitaip vadinamą biotransformaciją) organizme yra atsakinga CYP450 fermentų sistema, vykdanči oksidacijos arba I fazės biotransformacijos reakcijas.

Žmogaus organizme didžiausias CYP450 izofermentų kiekis yra sutelktas kepenų ląstelių endoplazminiame tinkle, antinksčių ir lytinių liaukų ląstelių mitochondrijose [10]. Jie aptinkami plonajame žarnyne, ir yra svarbūs mažinant vartojamų vaistų bioprienamumą. Taip pat CYP450 randami plaučiuose, placentoje ir inkstuose. Šie fermentai katalizuoja endogeninių lipofilinių junginių (steroidų, tulžies rūgščių, prostaglandinų) ir egzogeninių junginių (ksenobiotikų) oksidacijos ir redukcijos reakcijas, taip paversdami medžiagas labiau hidrofiliškoms ir palengvindami jų pašalinimą su šlapimu [11]. CYP450 fermentai dalyvauja ir svarbių organizmui junginių sintezėje (pvz., cholesterolio, steroidinių hormonų, tromboksano A₂, vit. D apykaitoje).

CYP450 fermentų (monooksigenazių) didšeimės pavadinimas yra kilęs iš jų lokalizacijos ląstelės membranoje (cito) ir sudėtyje esančių geležies (hemo) kompleksą turinčio baltymo (porfirino) ir pigmento (P), kuris po reakcijos su anglies monoksidu sugeria 450 nm ilgio šviesos bangas [12].

Kiekvienas fermentas žymimas raidėmis CYP, toliau seka arabiškas skaičius, kuris rodo grupės numerį, raidė – pošeimį, dar vienas skaičius, kuris nurodo konkretų geną, koduojantį izofermentą. CYP fermentus koduojantys genai yra polimorfiški. Skirtingi aleliniai variantai yra žymimi * ir skaičiumi. Pvz., CYP2E1*2 yra geno variacija, kuri

koduoja fermentą CYP2E1.2 – vieną iš fermentų, dalyvaujančių paracetamolio (acetaminofeno) metabolizme [13].

Nauji atradimai skatina ir toliau tobulinti CYP nomenklatūrą bei vienodinti jų žymėjimą. Yra sukurta visiems prieinama duomenų bazė, kuri sujungia visą informaciją apie CYP ir juos koduojančius genus – The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database <http://www.cypalleles.ki.se/>.

Šiuo metu yra žinoma daugiau negu 50 CYP450 grupei priklausiančių fermentų, tačiau šis skaičius nuolat auga. Šeši iš jų: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ir CYP3A5 metabolizuoja daugiau negu 80 % visų kliniškai vartojamų vaistų [1].

Apie žmogaus genų sekos pagrindinius aspektus savo tinklalapyje informaciją pateikia genetikas David Nelson, kuris jau daug metų tyrinėja CYP sistemą (<http://drnelson.uthsc.edu/cytochromeP450.html>). Smulkiai aprašyti 57 aktyvūs genai, koduojantys CYP450 sistemos fermentus, ir 58 pseudogenai [14, 15].

POLIMORFIZMAS IR ATSAKAS Į GYDYMĄ VAISTAIS

Visi genai, koduojantys šiuos fermentus, yra polimorfiški. Fermento ekspresiją ir aktyvumą (fenotipą) lemia aktyvių geno alelių kiekis, o jis yra labai individualus ir varijuojantis. Tyrimais buvo patvirtinta genetinės variacijos (arba polimorfizmas) ir tai, kad jos yra viena svarbiausių skirtingo atsako į gydymą priežasčių. Nustatyta, kad šios variacijos atsiranda dėl vieno nukleotido polimorfizmo (*single nucleotide polymorphisms*, SNP). Kiekvienos ląstelės branduolys turi 23 poras chromosomų, kurios yra sudarytos iš DNR grandinės. Ilga DNR grandinė savo ruožtu susideda iš mažesnių vienetų, vadinamų nukleotidų (skiriasi azoto bazėmis – tai adeninas (A), guaninas (G), citozinas (C) ir timinas (T)), kuriems būdinga tam tikra, įprasta seka. Genas, DNR segmentas, yra atsakingas už specifinio baltymo sintezę. Kada įprasta bazių seka pasikeičia (tai vadinama vieno nukleotido polimorfizmu), pasikeičia ir geno seka, kartu – ir koduojamo baltymo funkcija. Genetinis polimorfizmas sąlygoja, kaip konkretus CYP450 fermentas metabolizuos vaistą.

Apskritai, atsižvelgiant į fermento aktyvumą, išskiriamos keturios fenotipo grupės: silpni metabolizuotojai (*poor metabolizers*, PM), kurių fermentas nėra aktyvus; vidutinio stiprumo metabolizuotojai (*intermediary metabolizers*, IM), kurių fermento aktyvumas yra sumažėjęs. Jie turi vieną aktyvų (iš dalies aktyvų) ir vieną neaktyvų alelį arba du iš dalies aktyvius alelius; stiprūs metabolizuotojai (*extensive metabolizers*, EM), kurie turi du įprastus alelius, ir tai lemia normalų fermento aktyvumą; ultragreiti metabolizuotojai (*ultrarapid*, UM), kurie turi keletą aktyvių genų kopijų – fermento aktyvumas itin padidėja. Nustatyta, kad vaistų koncentracija tarp skirtingų fenotipų gali skirtis 1000 kartų [16].

Skirtingas atsakas į vaistus tarp skirtingų rasių pacientų taip pat yra nulemtas CYP450 sistemos polimorfizmo

[17]. Pvz., nuo 1 iki 10 % baltųjų ir nuo 10 iki 29 % afriekiečių yra ultragreiti metabolizuotojai pagal *CYP2D6*, kuris metabolizuoja daugelį beta blokatorių, antidepresantų ir opioidų [18].

Nepaisant individualaus metabolizmo, vaistų dozavimas dabar paremtas populiaciniu vidurkiu, t. y. vaisto koncentracija plazmoje gaunama išvedus vidurkį populiacijoje, vartojusioje nustatytą dozę. Tai reiškia, kad tinkama vaisto dozė konkrečiam asmeniui rutiniškai nėra nustatoma. Tai liečia 5,5 % žmonių, kurie yra ultragreiti metabolizuotojai – jiems dėl greito vaistų skilimo negaunamas norimas atsakas į gydymą įprastomis dozėmis. Tokių žmonių Europoje yra 15–20 milijonų. Dar 20–30 milijonų (7 % populiacijos), kurie yra silpni metabolizuotojai, dėl per didelės vaistų koncentracijos plazmoje patiria daug šalutinių reiškinių [19]. Dėl vaistų dozavimo, remiantis statistiniu vidurkiu, 35–50 milijonų europiečių gali visiškai priešingai reaguoti į gydymą trečdaliu visų vaistų, metabolizuojamų *CYP2D6*, kadangi neatsižvelgiama į jų genotipą. Dar reiktų įvertinti ir kitas priežastis, lemiančias skirtingą atsaką į gydymą, pvz., prastą gydymo režimo laikymąsi, blogą paciento ir gydytojo bendradarbiavimą, nepageidaujamą vaistų sąveiką ir kitas patofiziologines būsenas [16].

VAISTŲ SĄVEIKA

Vaistai ir ksenobiotikai gali būti ne tik metabolizuojami *CYP450* sistemos, bet ir patys turėti įtakos šių fermentų aktyvumui. Tai ypač svarbu politerapijos atvejais.

Vaisto ir *CYP450* sąveika pasireiškia trim būdais. Vaistas gali būti tik metabolizuojamas (substratas), gali slopinti (inhibuoti) arba skatinti (indukuoti) fermentus. Inhibitorius metabolizmą blokuoja per vieną ar kelis fermentus. Šis poveikis priklauso ir nuo vaisto dozės, ir nuo inhibitoriaus afiniškumo fermentui. Pavyzdžiui, sertralinas (SSRI grupės antidepresantas), vartojant 50 mg dozę, yra silpnas *CYP2D6* inhibitorius, bet padidinus dozę iki 200 mg, jo poveikis tampa labai ryškus [20].

Inhibitoriaus poveikis pasireiškia iš karto. Vaistas gali būti metabolizuojamas ir tuo pačiu metu inhibuoti tą patį fermentą (pvz., eritromicinas yra metabolizuojamas *CYP3A4* ir kartu jį slopina), arba metabolizuojamas vieno, o slopinti kitą fermentą (pvz., antidepresantas bupropionas yra metabolizuojamas *CYP2B6*, o stipriai slopina *CYP2D6* izofermentą) [21]. Kai kuriais atvejais, vaistai sąmoningai derinami, kad būtų gauta naudos iš fermentų inhibicijos: ritonaviras, proteazių inhibitorius ir potencialus *CYP3A4* inhibitorius, skiriamas derinyje su lopinaviru, kad padidintų jo kiekį pacientų, sergančių ŽIV, serume – taip gaunamas stipresnis terapinis efektas [1].

Induktoriai fermentų aktyvumą didina skatindami fermentų sintezę. Todėl dažniausiai, skirtingai nuo fermentų slopinimo, šis procesas užtrunka ir priklauso nuo induktoriaus skilimo pusperiodžio. Vaisto, metabolizuojamo per *CYP2C9*, koncentracija pasikeis praėjus 24 val. po rifampicino paskyrimo (rifampicinas yra stiprus *CYP2C9* induktorius), tuo tarpu po fenobarbitalio paskyrimo jo indukuojamas efektas fermentui gali išlikti visą savaitę [22].

Vaistas gali būti metabolizuojamas to paties fermento, kurį ir indukuoja. Karbamazepinas, fermento induktorius, gydymo pradžioje turi būti skiriamas mažesnėmis dozėmis, o vėliau dėl jo laipsniškai mažėjančio skilimo pusperiodžio dozė turėtų būti didinama kas savaitę.

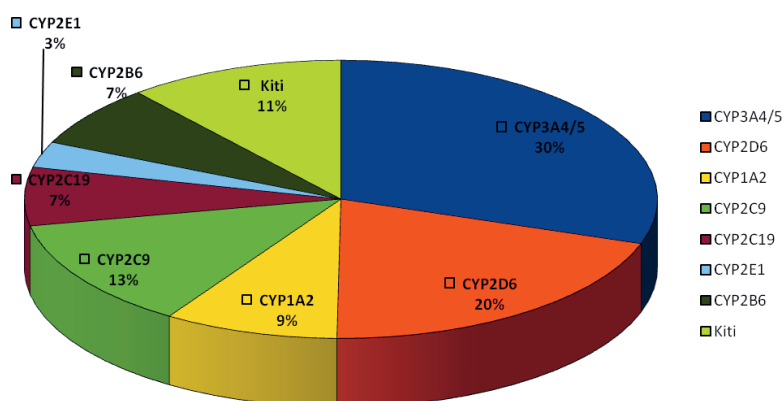
Pasitikslinti, ar vaistas yra inhibitorius, substratas ar induktorius, galima tinklalapyje <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>

ŠALUTINIS VAISTŲ POVEIKIS

Terapinės vaistų dozės, dėl padidėjusios jų koncentracijos kraujo serume, gali sukelti šalutinius reiškinius pacientams, kurie yra silpni metabolizuotojai arba kurie gydomi vaistų deriniais su *CYP450* fermentų inhibitoriumi [23]. Šalutiniai reiškiniai dažniau tikėtini, jeigu vaistas turi siaurą terapinį langą, ir jo metabolizmas vyksta tik per vieną izofermentą.

Kaip pavyzdį galima panagrinti klinikinį atvejį: 40 metų moteris dėl panikos sutrikimo buvo gydoma paroksetinu. Terapeutas, gydymas pirminę arterinę hipertenziją, jai paskyrė 50 mg pailginto atpalaidavimo metoprololio. Po kelių dienų pacientė buvo atvežta į ligoninės priėmimo skyrių dėl ortostatinio kolapso. Toks šalutinis metoprololio poveikis pasireiškė dėl sutrikusio jo metabolizmo per *CYP2D6*, todėl padidėjo šio vaisto koncentracija serume. Tam įtakos turėjo stiprus paroksetino inhibuojantis poveikis *CYP2D6* fermentui.

Nors citochromas *CYP450* apima daugiau negu 50 fermentų, šeši iš jų metabolizuoja daugiau nei 80 % visų kliniškai vartojamų vaistų.



Pav. Citochromų P450 izoformos ir jų metabolizuojamų vaistų procentas

Adaptuota iš Zanger UM, Schwab M. *Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology & Therapeutics* 2013; 138: 103–41.

CYP2D6

Geriausiai dėl vaistų metabolizavimo yra ištirtas *CYP2D6*. Yra žinoma daugiau negu 80 jo polimorfizmų. *CYP2D6*, arba kitaip vadinamas debrisoquin-4-hidrolazė (debrisoquine-4-hydroxylase), buvo pavadintas pagal pirmą aprašytą vaisto veikimo / metabolizmo polimorfizmą: pastebėta, kad skiriant debrisoquiną vienodomis dozėmis, jo koncentracija plazmoje itin skiriasi. Taip buvo aprašyti skirtingi fenotipai [24].

Nuo 7 iki 10 % europidų yra silpni vaistų metabolizatoriai pagal *CYP2D6* [25]. Tai gali lemti dažnesnius vaistų sukeltus šalutinius reiškinius, arba priešingai – nepakankamą jų veikimą, jeigu tam reikalingas vaisto virtimas į aktyvų metabolitą. Kodeinas, dalyvaujant *CYP2D6*, O-demetilavimo būdu paverčiamas į morfiną, kuris naudojamas nuskausminant [26]. Taip silpni metabolizuotojai gauna mažesnę terapinį efektą, gydant kodeinu.

Nuo 1 iki 10 % europidų yra ultragreiti metabolizuotojai. Šiaurės Afrikoje ir Azijoje šis skaičius siekia 10–29 % [19]. Jiems vaistų poveikis dėl greito skilimo bus nepakankamas.

Į *CYP2D6* metabolizuojamų vaistų grupę patenka daug psichotropinių vaistų, kuriais gydoma depresija ir kiti sunkūs psichikos sutrikimai. Tai SSRI grupės antidepresantai ir neuroleptikai: haloperidolis, risperidonas, zuklopentiksolis ir kiti. Stipriausi *CYP2D6* inhibitoriai tarp antidepresantų yra paroksetinas, toliau mažėjimo tvarka rikiuojasi: fluoksetinas, sertralinas (dozė daugiau kaip 50 mg/p), fluvoxaminas, venlafaksinas, klomipraminas, amitriptilinas. Į tai svarbu atsižvelgti, renkantis tinkamą gydymą politerapijos atvejais [27].

CYP3A

Tai gausiausias pošeimis. Jo fermentai dalyvauja daugelyje kliniškai svarbių vaistų sąveikų [11].

Skiriant labai stiprius *CYP3A* inhibitorius – priešgrybelinius vaistus (ketokonazolį, itrakonazolį, flukonazolį) – derinyje su antihistaminiais vaistais (terfenadinu ar atemizoliu), galima sukelti QT intervalo prailgėjimą ir pavojingą ventrikulinę aritmiją [28, 29]. Dėl šios priežasties terfenadinas ir atemizolis daugelyje šalių uždrausti.

Panašiu poveikiu pasižymi ir makrolidai (eritromicinas ir klaritromicinas). Nustatyta kliniškai reikšminga sąveika tarp eritromicino ar klaritromicino (*CYP3A* inhibitorių) ir teofilino: šalutinių reiškinių rizika didėja skiriant didesnes šių antibiotikų dozes ir ilgėjant gydymo trukmei [30, 31].

Vienas labiausiai gamtoje paplitusių *CYP3A* inhibitorių yra greipfruto sultys. Greipfrutas – citrusinis vaisius, turintis mažai kalorijų ir turtingas vitaminu C, kaliu ir ląsteliena, todėl rekomenduojamas daugelio šalių kardiologų. Greipfrutų sultys yra gerai subalansuotos mitybos dalis, bet tuo pačiu metu veikia daugelio vaistų metabolizmą, didindamos intoksikacijos ir šalutinių reiškinių riziką. Pirmą kartą tokia sąveika buvo aprašyta Bailey ir kitų, tiriant etanolio poveikį felodipino (kalcio kanalų blokatoriaus) efek-

1 lentelė. **CYP fermentai, kurie metabolizuoja dažniausiai vartojamus neuroleptikus [36]**

Fermentas	Tipinis antipsichotikas	Atipinis antipsichotikas
CYP2D6	Chlorpromazinas Haloperidolis Perphenazinas Thioridazinas <i>Zuklopentiksolis</i>	Risperidonas <i>Olanzapinas</i> <i>Kvetiapinas</i>
CYP1A2	Chlorpromazinas Perphenazinas Thioridazinas <i>Haloperidolis</i> <i>Perphenazinas</i>	Klozapinas Olanzapinas
CYP3A4	Haloperidolis	Kvetiapinas Ziprazidonas <i>Klozapinas</i> <i>Risperidonas</i>

Trumpiniai: **Bold** – Pirminis metabolizavimas;
Italic – antrinis metabolizavimas.

tyvumui. Tyrėjai naudojo greipfrutų sultis, siekdami užmaskuoti alkoholio skonį. Tačiau buvo pastebėta, kad pacientų, gaunančių sultis, kraujyje felodipino koncentracija padidėjo 2–3 kartus, palyginus su norma [32].

Šios sąveikos mechanizmas yra gerai ištirtas. *CYP3A4* randamas kepenyse ir plonajame žarnyne, todėl, inhibuojant žarnyno fermentus, paveikiama tik peroralinių vaistų koncentracija, – tyrimuose intraveninių vaistų ir greipfrutų produktų sąveika nenustatyta [33]. Išgėrus greipfrutų sulčių, žarnyno *CYP3A4* aktyvumas sumažėja du kartus, ir toks išlieka keturias valandas [33]. Kitas tyrimas atskleidė, kad sąveikos rizika išlieka 72 val., todėl nerekomenduojama vartoti greipfrutų produktus tris paras prieš vartojant vaistus, metabuolizuojamus *CYP3A4* fermento [34].

Vaistai, turintys mažą biologinį prieinamumą arba siaurą terapinį langą, yra intensyviau metabolizuojami žarnyne, todėl pasižymi reikšmingesne sąveika su greipfrutų produktais. Dėl siauro terapinio lango, vaisto koncentracijos plazmoje pokyčiai gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių [35].

Yra žinoma greipfrutų sulčių sąveika su statiniais, antiaritminiais, imunosupresiniais vaistais ir kalcio kanalų blokatoriais. Tokiu atveju pacientams rekomenduojama pakęsti greipfrutų sultis kitomis, tarp jų ir citrusinių vaisių, arba skirti vaistus, nemetabolizuojamus *CYP3A* (2 lentelė).

CYP1A2

Padedant šiam fermentui, vyksta pirminis šių psichotropinių vaistų metabolizavimas: chlorpromazino, perfenazino, tioridazino, klozapino, olanzapino, diazepamo, ir antrinis: haloperidolio, perfenazino [36]. *CYP1A2* yra svarbus ir teofilino skaidyme.

Nustatyta, kad jį indukuoja poliaromatiniai hidrokarbonatai, esantys cigarečių dūmuose ir ant grotelių keptame maiste [37]. Tai vienintelis izofermentas, kurį veikia tabakas. Tai paaiškina, kodėl, siekiant terapinio efekto, rūko-

2 lentelė. Greipfrutų sulčių poveikis vaistų metabolizmui ir alternatyvaus gydymo pasirinkimas

Vaistų klasė	Vaisto pavadinimas	Galimos sąveikos efektas	Alternatyvus gydymas
Antiaritmikai	Amiodaronas	Padidėjusi amiodarono koncentracija plazmoje gali sukelti tiroiditą, kepenų pažeidimą, QT intervalo prailgėjimą, ritmo sutrikimus ir bradikardiją.	Digoksinas Diltiazemas Verapamilis
Kalcio kanalų blokatoriai	Felodipinas Nifedipinas	Padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti periferines edemas, paraudimus, galvos skausmą, tachikardiją, simptominę hipotenziją ir miokardo infarktą (retais atvejais).	Amlodipinas Diltiazemas Verapamilis
Statinai	Atorvastatinas Lovastatinas Simvastatinas	Padidėjusi koncentracija plazmoje gali sukelti galvos skausmą, virškinimo sutrikimus, kepenų uždegimą ir miopatijas (pvz., rabdomiolizę).	Fluvastatinas Parvastatinas Rosuvastatinas Fibratai, tulžies rūgščių surišikliai, arba rezinai; nikotininės rūgšties dariniai
Imunosupresantai	Ciklosporinas	Gali padidėti šalutinių reiškinių dažnis arba reikšmingai didėja toksinis poveikis inkstams ir kepenims, sustiprėja imunosupresija.	Nėra
Proteazių inhibitoriai	Sakvinaviras	Padidėjusi koncentracija vaisto plazmoje gali sukelti daugiau šalutinių reiškinių: galvos skausmą, nuovargį, nemigą, nerimą.	Amprenaviras Atazanaviras Fosamprenaviras Indinaviras Lopinaviras/ritonaviras Nelfinaviras

Adaptuota pagal Stump AL, Mayo T, Blum A. *Management of Grapefruit-Drug Interactions. Am Fam Physician* 2006; 74: 605–8, 611.

riams reikalingos didesnės teofilino dozės nei nerūkantiems. Indukuojamu poveikiu pasižymi ir karbamazepinas. Todėl asmenims, gydomiems klozapinu, olanzapinu bei karbamazepinu ir rūkantiems, yra svarbu koreguoti dozes. Van der Weide su bendradarbiais 2003 m. atliktame tyrime nustatė, kad terapinė klozapino dozė rūkantiems buvo beveik du kartus didesnė negu nerūkantiems [38]. O Schein J. R. 1995 m. aprašė, kad rūkantiems reikalingos didesnės diazepamų dozės, siekiant sulaukti anksiolitinio poveikio [39].

Šio fermento aktyvumą mažina ir uždegimas. Manoma, kad tai vyksta per citokinus, išsiskiriančius esant uždegiminei reakcijai [40].

Priešingu poveikiu pasižymi inhibitoriai (pvz., anti-depresantas fluvoksaminas). Jo poveikis pasireiškia vaistų, metabolizuojamų *CYP1A2*, koncentracijų plazmoje didinimu. Dėl to gali sustiprėti šalutinis vaistų poveikis ir toksiškumas.

Įdomu, kad ir kofeinas (kavoje, arbatoje ar gėrimuose) gali konkuruoti su kitais substratais, tarp jų ir vaistais, dėl fermento *CYP1A2*. Dėl polimorfizmo, kai kuriems asmenims, vartojantiems kofeiną turinčių produktų, gali labai padidėti vaistų koncentracija plazmoje, pasireikšti jų toksinis ir šalutinis poveikiai [41, 42].

CYP2E1

Tai yra pagrindinis inhaliacinius anestetikus (enfluraną, halotaną, izofluraną, metoksifluraną, sevofluraną), etanolį ir acetaminofeną metabolizuojantis fermentas. Disulfiramas dėl labai stipraus *CYP2E1* inhibavimo naudojamas gydant alkoholizmą. Jis blokuoja alkoholio skaidymą žmogaus organizme. Dėl to, pavartojus alkoholio, kūne

kaupiasi alkoholio apykaitos produktai, ypač acetaldehidai, kurie sukelia staigų ir stiprų savijautos pablogėjimą.

Tuo tarpu pats etanolis yra ir stiprus induktorius, skatinantis skilti acetaminofeną į labai reaktyvų tarpinį metabolitą N-acetil-para-benzokvinoniminą (NAPQI). NAPQI kepenyse greitai jungiamas su glutationu, taip detoksikuojamas ir išskiriamas su šlapimu. Pavartojus acetaminofeną kartu su etanolium, padidėja NAPQI susidarymas ir jis nespėja konjuguotis. Be to, veikiant etanoliumi būna išsekusios glutatono atsargos. Reaktyvus metabolitas, susijungdamas su ląstelių makromolekulėmis, gali sukelti nekrozę, o negydant – ir kepenų nepakankamumą [43, 44].

CYP2C9 IR *CYP2C19*

CYP2C šeimos fermentai *CYP2C9* ir *CYP2C19* taip pat turi kliniškai reikšmingų polimorfizmų. Daugiau negu 50 jų aprašyta su *CYP2C9*, bet tik du yra labiau paplitę ir funkciškai reikšmingi. Tai – *CYP2C9*2* ir **3* [45]. Tarp europidų *CYP2C9*2* ir **3* atitinkamai turi 11 % ir 7 % populiacijos, jų fenotipas pasižymi sumažėjusiu fermento aktyvumu [46]. Šis fermentas atsakingas už biotransformaciją tokių substratų, kaip nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (NSAID), varfarinas. Stiprus šio fermento inhibitorius yra flukonazolis – aprašytos sunkios būsenos ir stiprūs kraujavimai, atsiradę dėl varfarino ir flukonazolio sąveikos [47].

CYP2C19 metabolizuoja kai kuriuos triciklius antidepresantus, barbitūratų ir citalopramą, escitalopramą, diazepamą, klopidogrelį. Pagrindinis *CYP2C19* alelio polimorfizmas, atsakingas už silpnų metabolizuotojų fenotipą, yra *CYP2C19*2*, tarp europidų paplitęs 13 % dažniu, tarp juodaodžių – 20 % ir tarp azijiečių – net 32 %. Tai gali būti gy-

3 lentelė. Rekomendacijos psichotropinių vaistų dozavimo korekcijoms, esant skirtingam fenotipui

	Vaistai	Fenotipas	Klinika	Rekomendacijos, pasirenkant dozavimą
CYP2D6	Haloperidolis Risperidonas	PM	Bloga tolerancija tipiniams neuroleptikams ar risperidonui. Normali tolerancija atipiniams neuroleptikams.	a) Sumažinti dozę 50 %. b) Rinktis alternatyvų vaistą, nemetabolizuojamą per CYP2D6 (flupentiksoli, kvetiapiną, olanzapiną, klozapiną arba ziprazidoną). c) Būti budriems dėl šalutinių reiškinių.
		UM	Nepakankamas atsakas į terapines tipinių neuroleptikų dozes. Nepakankamas atsakas į terapines risperidono dozes.	a) Jei skiriamas risperidonas, naudoti didesnes dozes nei įprastos. b) Nesirinkti haloperidolio ar fenotiazinų. c) Skirti vaistą, nemetabolizuojamą per CYP2D6 (flupentiksoli, kvetiapiną, olanzapiną, klozapiną arba ziprazidoną).
CYP2D6	Amitriptilinas ir kt. TCA Venlafaksinas Paroksetinas Fluoksetinas	PM	Bloga tolerancija TCA ir venlafaksinui. Normali tolerancija AD, nemetabolizuojamiems per CYP2D6.	a) Sumažinti TCA dozę 50 %. b) Skirti mažesnę venklafaksino dozę. c) Rinktis kitus AD, nemetabolizuojamus per CYP2D6 (citalopramas, escitalopramas, bupropionas, mirtazapinas ar sertralinas). d) Atsargiai skirti paroksetiną ir fluksuotoną, gali prireikti mažinti dozę.
		UM	Nepakankamas atsakas į terapines TCA dozes.	a) Rinktis kitus AD, nemetabolizuojamus per CYP2D6 (citalopramas, escitalopramas, bupropionas, mirtazepinas ar sertralinas). b) Skiriant TCA, gali prireikti didesnių dozių ir TDM (terapinių dozių monitoravimas). c) Nepakanka duomenų apie venlafaksino, paroksetino ir fluoksetino dozių korekciją (gali prireikti didesnių dozių).
CYP2C19	Citalopramas Escitalopramas Sertralinas TCA	PM	Bloga tolerancija TCA ir terapinėms citalopramo, escitalopramo ar sertralino dozėms. Bloga tolerancija mažoms diazepamų dozėms (kt. BZD toleruoja gerai).	a) Sumažinti 50 % TCA dozę. b) Sumažinti 50 % citalopramo dozę. c) Sumažinti escitalopramo ar sertralino dozę.
CYP1A2	Klozapinas Olanzapinas Diazepamas	Fermentų indukcija rūkantiems	Nepakankamas terapinis efektas, gydant įprastomis terapinėmis dozėmis.	a) Didinti 50 % klozapino dozę. b) Didinti 30 % olanzapino dozę. c) Didinti diazepamų dozę.

Santrumpos: PM: *poor metabolizers* – silpni metabolizuotojai; UM: *ultrarapid metabolizers* – ultragreiti metabolizuotojai; TCA – tricikliai antidepresantai; AD – antidepresantai; BZD – benzodiazepinai.

vybiškai svarbu gydant kardiovaskulines komplikacijas ir siekiant reikalingo antikoaguliacinio poveikio. Klopido-grelis yra provaistas, jam aktyvuoti reikalingas normaliai funkcionuojantis CYP2C19. Klinikiniuose tyrimuose aprašyti padidėjusios trombų susidarymo rizikos, miokardo infarkto ir net kardialinių mirčių atvejai, esant CYP2C19 polimorfizmui, susijusiam su visišku fermento neaktyvumu [47–49].

APIBENDRINIMAS

Pasaulyje vis daugiau dėmesio skiriama farmakogenetiniams tyrimams, vaistų metabolizmui, tačiau išsamių darbų, sujungiančių genetiką ir kliniką, nėra daug. Dabar farmakogenetiniai tyrimai dažniausiai taikomi retrospektyviai, nustatant ar bandant paaiškinti netipiško (neefektyvaus ar toksiško) atsako į gydymą atvejus.

Paskelbtos kelios rekomendacijos dėl vaistų dozių pritaikymo, atsižvelgiant į CYP450 farmakogenetinį testavimą. Tai gairės skiriant kodeiną, kai yra nustatytas CYP2D6 polimorfizmas [50], klopido-grelį – CYP2C19 [51], varfariną – CYP2C9 [52], taip pat triciklius antidepresantus ir SSRI [53]. Psichotropinių vaistų dozavimo korekcijos, esant skirtingam fenotipui, pateiktos 3 lentelėje.

Be to, farmakogenetikos klinikinę vertę pripažino ir JAV, ir Europos vaistų agentūros (FDA ir EMEA), kurios rekomenduoja prie vaistų aprašymo teikti duomenis apie vaistų metabolizmą per CYP450 sistemą, ir polimorfizmo įtaką šiam procesui [54].

Naujausi tyrimai rodo, kad CYP450 fermentų genotipo nustatymas gali suteikti reikšmingos informacijos apie vaistų metabolizmo tempus ir padėti kryptingai parinkti vaistus bei jų dozes.

Neturinčiam specialių farmakologinių ir genetikos žinių, gydytoji praktikai būtų sudėtinga interpretuoti farmakogenetinių tyrimų rezultatų klinikinę vertę. Jau dabar yra sukurti internetiniai tinklalapiai, padedantys gydytoji įvertinti galimą vaistų tarpusavio sąveiką, rekomenduojantys atsižvelgti į mitybą, rūkymą, dozuojant vaistus. Vystantis mokslui, informacijos vis daugėja. Konkrečių gairių, strategijos sukūrimas pagelbėtų išspręsti šią problemą. Procesas jau prasidėjo: naujos rekomendacijos, apibendrinančios jau turimą informaciją, periodiškai skelbiamos Stanfordo universiteto genetikų sukurtame tinklalapyje <https://www.pharmgkb.org/index.jsp>

Atsiradus naujoms galimybėms, tiriant žmogaus genomą, diegiant naujus genetinės atrankos vaistų skyrimui kriterijus, būtini detalesni CYP genotipavimo reikšmingumo tyrimai, atskleidžiantys genotipavimo ir fenotipavimo privalumus ir klinikinę naudą dar prieš skiriant gydymą. Labai svarbu, tiriant genominių veiksmų sąsają su realiu vaistų klinikiniu efektyvumu, edukuojant, kuriant paprastas ir aiškias rekomendacijas dėl vaistų skyrimo ir jų dozavimo, integruoti į šį procesą ir Lietuvos gydytojus. Tai padėtų individualizuoti gydymą, dar labiau objektyvizuoti vaistų ir jų dozių parinkimą bei siekti ateities tikslo, kad genetinėmis tyrimais kiekvienam pacientui būtų galima parinkti individualizuotą gydymą.

Gauta:
2014 04 13

Priimta spaudai:
2014 04 30

Literatūra

- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352(21): 2211-21.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391-6.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15): 1200-5.
- Moore N, et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45(3): 301-8.
- Franceschi M, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008; 31(6): 545-56.
- Gorrod AE, Oxon MD. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet* 1902; 1: 1616-20.
- Snyder LH. Studies on human inheritance. IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J Sci* 1932; 32: 436-8.
- Motulsky AG. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835-7.
- Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1959; 12: 52-125.
- Rendic S, DiCarlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29: 413-580.
- Slaughter RL, Edwards DJ. Recent advances: the cytochrome P450 enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 619-24.
- Nelson DR. The cytochrome P450 homepage. *Hum Genomics* 2009; 4(1): 59-65.
- Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239: 2370-8.
- Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1-51.
- Nelson DR, et al. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes, and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 1-18.
- Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Magnus Ingelman-Sundberg TRENDS in Pharmacological Sciences* 2004; 25(4): 193-200.
- Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European caucasians, Asians, Africans, and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3: 229-43.
- Abraham BK, Adithan C. Genetic polymorphism of CYP2D6. *Indian J Pharmacol* 2001; 33: 147-69.
- De Leon JL, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47(1): 75-85.
- Sproule BA, Otton SV, Cheung SW, Zhong XH, Romach MK, Sellers EM. CYP2D6 inhibition in patients treated with sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 102-6.
- Ray W, Murray KT, Meredith S, Narasimulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089-96.
- Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112.
- Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-71.
- Mahgoub A, Idle JR, Dring DG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2: 584-6.
- Steiner E, Bertilsson L, Sawe J, Bertling I, Sjoqvist F. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 431-5.
- Yue QY, Svensson JO, Alm C, Sjoqvist F, Sawe J. Codeine O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 639-45.
- Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262-5.
- Honig PK, Wortham DC, Hull R, Zamani K, Smith JE, Cantilena LR. Itraconazole affects single-dose terfenadine pharmacokinetics and cardiac repolarization pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 1201-6.
- Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Mullin JC, Conner DP, Cantilena LR. The effect of fluconazole on the steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic pharmacodynamics of terfenadine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 630-6.
- Cummins LH, Kozak PP Jr, Gillman SA. Erythromycin's effect on theophylline blood level. *Pediatrics* 1977; 59: 144.
- Ruff F, Chu SY, Sonders RC, Senello LT. Effect of multiple doses of clarithromycin on the pharmacokinetics of theophylline [Abstract]. Thirtieth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, D.C.: American Society for Microbiology, 1990; 761.

32. Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD, Arnold JM. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med* 1989; 12: 357–62.
33. Dahan A, Altman H. Food-drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability—mechanism, extent and relevance. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 1–9.
34. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 201–14.
35. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 281–97.
36. Fleeman N, et al. CYP450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia. *The Pharmacogenomics Journal* 2011; 11: 1–14.
37. Pelkonen O, Pasanen M, Kuha H, Gachalyi B, Kairaluoma M, Sotaniemi EA, et al. The effect of cigarette smoking on 7-ethoxyresorufin O-deethylase and other monooxygenase activities in human liver: analyses with monoclonal antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 125–34.
38. Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169–72.
39. Schein JR. Cigarette smoking and clinically significant drug interactions. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1139–48.
40. Van der Molen-Eijgenraam M, Blanken-Meijjs JT, Heeringa M, van Grootheest AC. Delirium due to increase in clozapine level during an inflammatory reaction. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427–30.
41. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 127–53.
42. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 13–8.
43. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187: 211–7.
44. Raucy JL, Lasker JM, Lieber CS, Black M. Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. *Arch Biochem Biophys* 1989; 271: 270–83.
45. Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 39–42.
46. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 447–50.
47. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S) mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594–8.
48. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269: 15419–22.
49. Jang JS, Cho KI, Jin HY, Seo JS, Yang TH, Kim DK, et al. Meta-analysis of cytochrome P450 2C19 polymorphism and risk of adverse clinical outcomes among coronary artery disease patients of different ethnic groups treated with clopidogrel. *Am J Cardiol* 2012; 110: 502–8.
50. Crews KR, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 91(2): 321–6.
51. Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(2): 328–32.
52. <http://www.warfarindosing.org/> Accessed 19 Nov 2012.
53. Samer CF, et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther* 2013; 17: 165–84.
54. Singh D, et al. Novel advances in cytochrome P450 research. *Drug Discov Today* 2011; 16(17–18): 793–9.

E. Długauskas, A. Utkus, V. Danilevičiūtė

THE INFLUENCE OF CYTOCHROME P450 ON THE CLINICAL EFFECTIVENESS OF PSYCHOPHARMACOTHERAPEUTIC DRUGS

Summary

There are approximately 130 drugs in psychiatry. Psychopharmacotherapy is the principal and effective method of treatment of most psychiatric disorders and symptoms. There is wide variability in the response of individuals to standard doses of antipsychotic drugs and that creates a serious medical problem, which can result in lack of anticipated response to treatment, serious adverse drug reactions, or unexpected drug interactions. It has been suggested that the individual response to treatment may be caused by various factors such as age, gender and morbidity as well as co-medication, poor compliance, food components, and smoking habit. Polymorphisms, present in most CYP genes, are responsible for a substantial part of this variability. About 10–20% of Western population are defective in genes of the CYP superfamily.

The characteristics of various cytochrome P450 enzymes are well established, and the involvement of these enzymes in the metabolism of most commonly used drugs is known. This knowledge may provide a basis for understanding and predicting individual differences in drug response, which can be caused by drug interactions and genetic variability.

The practical significance of pharmacogenetic research is growing every year. The newest studies reveal, that evaluation of CYP 450 enzymes genotype can provide valuable information about the metabolization rate of drugs and could help in choice of drugs and their doses.

The purpose of this article is to convey already available data which could help physicians to personalize treatment of patients and more objectivise the choice of drugs and doses.

Keywords: pharmacogenetic, cytochrome P450, polymorphisms, psychopharmacotherapy, drug interactions.