

Оригинален труд

CYP2D6 ГЕНОТИПОТ И ПЛАЗМАТСКИТЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НА ОЛАНЗАПИН - ЗНАЧЕЊЕ ЗА БЕЗБЕДНОСТА ВО БИОЕКВИВАЛЕНТНИ СТУДИИ

CYP2D6 GENOTYPE AND PLASMA CONCENTRATIONS OF OLANZAPINE - IMPORTANCE FOR SAFETY IN BIOEQUIVALENCE STUDIES

Круме Јаќовски¹, Александра Капедановска-Несторовска², Јасмина Тројачанец¹, Емилија Атанасовска¹, Елена Костова¹ и Никола Лабачевски¹

¹Институт за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, Медицински факултет,

²Центар за биомолекуларни и фармацевтски анализи, Фармацевтски факултет, Универзитет "Св. Кирил и Методиј", Скопје, Република Македонија

Апстракт

Вовед. Функционалниот статус на изозимите CYP2D6 и CYP1A2 има големо влијание врз фармакокинетиката на голем број психотропни лекови. Не постојат дефинитивни предиктивни податоци за улогата на овие ензими. Целта на ова истражување беше, преку дедуктивно споредување на фармакокинетски резултати од студија на биорасположивост, да покажеме дали во наши услови, диспозицијата на оланзапин е поврзана со влијанието на полиморфизмот на CYP2D6.

Методи. Земени се примероци на крв од здрави субјекти кои учествуваат во студии на биорасположивост за генотипизирање на најчестите полиморфни алелични варијанти. Генотипизирањето, вклучувајќи ја и дупликацијата на гени, е изведено на Фармацевтскиот факултет во Скопје со примена на ПВР-техника. Одредени се и концентрациите на оланзапин во плазма со соодветен HPLC-метод.

Резултати. Одредени се најчестите алелични варијанти на CYP2D6 и нивната фреквенција; следствено, се добија 4 групи фенотипови (EM, IM, PM и UM). За 14 субјекти поделени во 3 групи фенотипови се одредени C_{max}, AUC_{0-t} и AUC_{0-inf}. И покрај постоењето на нумерички видливи разлики во концентрациите на максималните плазматски концентрации, како и на површината под крива, сепак не постои значајна разлика помеѓу испитуваните групи (EM:IM, EM:UM).

Несаканите дејства се лесни по природа и се очекувани за лекот: главоболка и сува уста, кои

се типични за антипсихотичните лекови, конкретно за оланзапин со примена на доза од 10 mg.

Заклучок. Субјектите со одреден фенотип, во идни студии на биорасположивост, мора да бидат разгледани со претпазливост заради потенцијалната можност од зголемени концентрации на лекот. Мора да се направат дополнителни испитувања за да се потврди влијанието на CYP2D6 алелските варијанти врз фармакокинетиката на оланзапин.

Клучни зборови: CYP2D6, оланзапин, алелски варијанти, биоэквивалентност

Abstract

Introduction. Functional status of isozymes CYP2D6 and CYP1A2 has a major impact on pharmacokinetics of a number of psychotropic drugs. There are no definitive data on the predictive role of these enzymes. Our goal was to show, in our conditions, whether the disposition of olanzapine is associated with the impact of polymorphisms of CYP2D6 by deductive comparing the pharmacokinetic results of a bioavailability study.

Methods. Blood samples were taken from healthy subjects participating in studies of bioavailability, for genotyping for the most common polymorphic allelic variants. Gene duplication genotyping was performed at the Faculty of Pharmacy using PCR technique. Concentrations of olanzapine in plasma were assessed with appropriate HPLC method.

Results. The most common allelic variants of CYP2D6 and their frequency were determined; subsequently 4 groups of phenotypes (EM, IM, PM and UM) were promoted. For 14 subjects divided into 3 groups of phenotypes C_{max}, AUC_{0-t} and AUC_{0-inf} were determined. Despite the apparent numerical differences in concentrations of maximum plasma concentrations and the area under the curve, there were no significant difference between the groups (EM: IM, EM: UM).

Кореспонденција и рејринг до: Никола Лабачевски, Институт за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија, УКИМ-Медицински факултет, "50 Дивизија" 6, 1000 Скопје, Р. Македонија; Тел.: +389 71 225 150; E-mail: labacevski@yahoo.com

Adverse reactions were mild by nature and were expected for the drug: headaches and dry mouth, which are typical for antipsychotic drugs, especially for olanzapine at a dosage of 10 mg.

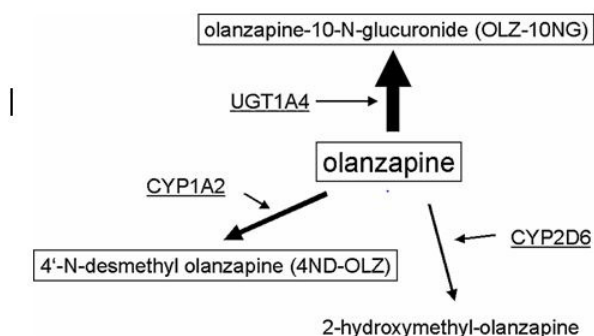
Conclusions. Additional research has to be made to confirm the impact of CYP2D6 allelic gene variants on the pharmacokinetics of olanzapine. In future studies of bioavailability, subjects with a certain phenotype must be assessed with caution due to the potential possibility of increased drug concentrations.

Keywords: CYP2D6, olanzapine, allelic variants, bioequivalence

Вовед

Оланзапин е антипсихотичен, антимианичен лек, како и лек за стабилизирање на расположението, кој манифестира опсежни фармакодинамски ефекти на голем број рецепторски системи. Оланзапин се метаболизира во црниот дроб преку оксидативни и конјугациски патишта. Главни патишта на метаболизирање на оланзапинот се директна N-глукуронидација посредувана преку дифосфат глукуронил трансферазата (UDPGT) и CYP1A2-посредуваната N-деметилација. CYP2D6 е вклучен во метаболизмот во помала мера [1,2]. Постојат ограничени податоци дека CYP2D6 и CYP1A2 се вклучени во метаболизмот на оланзапин [3].

Главниот циркулирачки метаболит е 10-N-глукуронидот, кој не е фармаколошки активен и не ја поминува крвно-мозочната бариера [4]. *In vitro* податоците даваат голема потврда за постоење на директна интеракција со гените од CYP P450, особено во поглед на CYP2D6 [5,6].



Фиг. 1. Биотрансформација на оланзапин

Цитохром P450-CYP1A2 и P450-CYP2D6 придонесуваат за создавањето на N-десметил и 2-хидроксиметил метаболитите [7]; обата манифестираат значително помала фармаколошка активност *in vivo* отколку оланзапинот во анимални студии. Преодминатната фармаколошка активност е од лекот, оланзапин (Фигура 1).

Цитохром P450 2D6 (CYP2D6), еден од клучните ензими преку кои се метаболизираат лековите, е вклучен во биотрансформацијата на голем број лекови, вклучувајќи ги β -блокаторите, антиаритмиците, опиоидите и голем број антидепресивни и антипсихотични лекови [8]. Иако експресиран при ниски нивоа, претставувајќи само 4-6% од целокупната содржина на CYP во црниот дроб, тој метаболизира 25% до 30% од сите лекови. До денес, се идентификувани повеќе од 70 варијанти на алелите за CYP2D6. Активноста на CYP2D6 се движи од комплетен дефицит до ултрабрз метаболизам, во зависност од постоењето на голем број на алелични варијанти на овој ген, одговорни за отсуство, намалена или зголемена активност во однос на функционалниот ензим ("алел од див тип"). Најчестите нефункционални алели, кои се преодминантно одговорни за предвидување на бавните метаболизери (PM) и кои се 90-95% кај Европјаните се CYP2D6*3, CYP2D6*4 и CYP2D6*6. CYP2D6*4 со алелна честота од ~21% е најчестиот алел поврзан со бавните метаболизери [9,10].

Најчестите алели со намалена активност во голема мерка се CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*17 и CYP2D6*41 [11,12]. Честотата на CYP2D6-делециите се движи од 2-7% кај Европјаните, 6% кај црците и помалку од 1% кај Азијатите, додека пак 2-10% од популацијата носи повеќекратни копии на функционалните CYP2D6 алели [13]. Функционалниот статус на изоензимите CYP2D6 и CYP1A2 има големо влијание врз фармакокинетиката на голем број психотропни лекови и не постојат дефинитивни предиктивни податоци за улогата на овие ензими, па според тоа, целта ни беше да покажеме дали, во наши услови, диспозицијата на оланзапин е поврзана со активноста на CYP2D6.

Целта на оваа студија беше да се испита влијанието на полиморфизмот на CYP2D6 (преку алелните варијанти) врз плазматските концентрации на оланзапин преку дедуктивно споредување на резултати од студија на биорасположивост на 24 здрави доброволци од машки пол, изведена на Институтот за претклиничка и клиничка фармакологија со токсикологија. Изведената студија го испитува можниот ефект на функционалните CYP2D6 гени врз плазматските концентрации на оланзапин. Дополнителна цел е согласно со резултатите да се предвиди можната експозиција кон лекот кај здрави доброволци.

Материјал и методи

Како дел од поголемо испитување за докторска теза, беа земени примероци на крв (3ml) од здрави субјекти (n=185) кои учествуваат во студии на био-

расположивост/биоеквиваленција на Институтот за фармакологија и тие се користеа за генотипирање на најчестите полиморфни алелски варијанти. Субјектите се на возраст од 18-55 години, непущачи, не користат лекови, со ВМТ помеѓу 18,5-30. За сите испитаници е направена комплетна лабораториска биохемиска и хематолошка анализа изведена во референтна сертифицирана лабораторија-ПЗО Адриалаб. Студијата има одобрение за изведување од Етичката комисија при Министерството за здравство на Р. Македонија и од Етичката комисија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Субјектите имаат потпишано Информирана согласност за генотипизација пред земањето на примероците за анализа.

Сите лични обележја беа острани; примероците на изолирана ДНК беа анализирани анонимно, според светските упатства за обезличување на примероците.

Помеѓу студиите кои беа таргетирани за евалуација, беше одлучено да се разгледа биоеквивалентна студија со примена на еднократна доза на лекот оланзапин од 10 mg. Самата студија, којашто претставува компаративна студија на биоеквивалентност на 2 препарати кои содржат оланзапин (спонзор РеплекФарм-Скопје, Р. Македонија) е изведена на Институтот во 2009 година со примена на доза од 10 мг еднократно и е изведена по начелата на *добра клиничка пракса*. Опфатени се сите можни параметри за сигурноста на субјектите (доброволците), во смисла на постојан мониторинг од страна на тимот истражувачи, заедно со анестезиолог и кардиолог: следење на виталните знаци, следење на можните несакани ефекти од примената на антипсихотикот, справување со истите според напатствијата од ургентната медицина, лабораториски анализи по завршување на студијата итн. Примероците на крв кои се земале се во следните временски точки: 0 (пред апликација на лекот), 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 10; 12; 16; 24; 48; 72; 96; 120 и 144 часа по администрација на лекот (свкупно 20 примероци на крв за анализа на оланзапин во плазма).

Студијата е успешно завршена без појава на сериозни несакани дејства, со неколку лесни несакани дејства кои се во опсегот на очекуваните за лекот. Во нашето понатамошно иследување за овој труд, прегледани се списоците со сите учесници. Од тој список ($n=24$), најдено е дека помеѓу субјектите кои ги бевме тествале за најчестите алелични варијанти ($n=185$) за CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A5 се наоѓаат 14 здрави субјекти (машки) кои учествувале во анализираната студија со при-

мена на оланзапин. Овие 14 субјекти се од машки пол, на возраст од $40,21 \pm 6,8$ години, со висина од $178,4 \pm 7,7$ cm, телесна тежина од $85,71 \pm 9,5$ kg и со ВМТ 26,92.

Фармакокинетските параметри од тие субјекти беа предмет на разгледување во нашиот труд.

Обете студии се изведени согласно со Хелсиншката декларација.

Процедура за генотипирање

Генотипирањето е изведено во Центарот за биомолекуларни фармацевтски анализи при Фармацевтскиот факултет во Скопје. ДНК-примероците за одредување на генотипот беа екстрахирани од примероци на крв со користење на фенол-хлороформска екстракција, дигестија со протеиназа К и преципитација со етанол. Генотиповите за CYP2D6 полиморфизмите (CYP2D6*2[rs16947], *2XN[rs1135840], *3[rs35742686], *4[rs3892097], *6[rs5030655], *9[hCV32407229], *10[rs1065852] *33[rs283717-17], *35[rs769258], *35[rs769258] и *41[rs28371725]) се одредувани со Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), којашто се базира на методот на алелска дискриминација [MxPro 3005P, Stratagene, La Jolla, CA, USA] со користење на тест за метаболизирање на лековите-(TaqMan Drug Metabolizing Assays), според инструкциите од производителот.

CYP2D6-дупликацијата на гените (gene copy number variation) е одредувана со метод на квантитативен ПБП (Real-Time Quantitative PCR) со користење на тест за дупликација (TaqMan Copy Number Assay (Hs00010001_cn) и Taq Man Copy Number Reference Assay (R Nase P, Human gene), исто така според напатствијата од производителот [Applied Biosystems, Foster City, CA, USA] [14].

Аналистички метод

Одредувањето на оланзапин во плазмата е изведено во интерен стандардизиран начин на работа по течно-течна екстракција со l-Chlorobutane. Хроматографската сепарација е изведена на C18-аналитички колони со изократска елуција со користење на мобилна фаза која се состои од метанол и пуфер амониум ацетат [15].

Детекцијата е изведена на tandem mass-спектрометар со позитивна електроспрејна јонизација и мониторирање на протонираниите молекуларни јони на лекот и интерниот стандард, кои се декомпонираат под контролирани услови до најдоминантните фрагменти. Концентрациите се пресметани преку интерниот стандард и изразени како $\mu\text{g Olanzapine/L-плазма}$.

Статистички метод

Генотипизирање

Сите анализи на податоците се изведени со користење на статистичката платформа *SISA*. Забележаните дистрибуции на генотипови беа оценети за Hardy-Weinberg-ов еквилибриум со тестот Хи-квадрат [16]. Статистичката значајност на разликите во алелните фреквенции помеѓу европските етнички групи е евалуирана со Фишеровиот егзактен тест. Факторите со $p \leq 0,05$ ги сметавме за статистички значајни.

Фармакокинетска анализа

Фармакокинетските параметри на оланзапин се одредувани со не-компаратмански методи со програмот *Kinetica ver. 5.0*. Сите параметри: AUC_{0-inf} (површина под крива) за плазматските концентрации, k_{el} , C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$ се добиени од програмот, додека CL/F (орален клиренс) е добиен со математичката формула $CL/F = doza/AUC_{0-inf}$. За одредување на нивото на значајност помеѓу параметрите на субјектите се користени: анализа на варијанса (ANOVA) T-test за независни примероци, при што за ниво на значајност се зема $p \leq 0,05$.

Резултати

Генотипизирање за CYP2D6

CYP2D6 е многу полиморфен ген, кој е опсежно изучуван кај многу популации и етнички групи. Одредените (добиени) фреквенции на CYP2D6 алелите во тестираната популација од Р. Маке-

Табела 1. Честота на алелски варијанти на CYP2D6 во одредена група тестирани субјекти (n=185)

Алели	n = 185	Честота
CYP2D6*		
*1	92	0,249
*2	40	0,108
*3	3	0,008
*4	69	0,187
*6	0	0
*9	6	0,016
*10	10	0,027
*41	32	0,086
*33	7	0,019
*35	37	0,1
*34	20	0,054
*39	54	0,146
CYP2D6 CNV		
N>2 (duplication)		0,091
N<2 (deletion)		0,059

донија е дадена во Табела 1 [17]. Оваа дистрибуција на фреквенција на генотипови не отстапу-

ва од Hardy-Weinberg-овиот еквилибриум [16]. Во нашето испитување се идентификувани 11 различни алели. CYP2D6*1 е најчест алел со фреквенција од 0,249. Преваленцата на алелните варијанти-неактивните (*3, *4 и *6) и со намалена активност (*9, *10 и *41) е 0,324. Алелната варијанта *6 воопшто не е откриена. Најчестата алела со нормална ензимска активност е CYP2D6*1, со честота од 0,249.

Кај сите субјекти (n=187) е одреден CYP2D6 Copy number variation status-статус на дупликација на бројот на варијации. Дупликација на гените е забележана кај 11 субјекти, но земајќи ја предвид природата на овие гени (со дупликација), само 8 субјекти (0,043) се потврдени како ултра-брзи метаболизери (UM).

Поврзаноста на генотипот со фенотипот е направена според CYP2D6 DPWG Genotype Phenotype Classification System (<http://www.pharmgkb.org>).

Идентификувани се вкупно 33 различни генотипови, од кои се предвидени следните фенотипови: 107 субјекти (0,581) се EM (екстензивни метаболизери); 10 субјекти (0,054) кои се генотипизирани се фенотипски PM (бавни метаболизери), а кај 59 субјекти (0,32) постои 1 нефункционална алела и 1 со намалена активност, па според тоа фенотипски се однесуваат како IM (интермедијарни метаболизери).

Во Табела 2 се прикажани субјектите според генотипот, и се поделени според предвидениот фенотип на екстензивни, интермедијарни и бавни метаболизери.

Табела 2. Приказ на распределбата на субјектите по генотипови (фенотипови) според алелски варијанти за CYP2D6

Генотип	Број на субјекти	Забележана фреквенција	Предвиден фенотип
CYP2D6	107	0,658	EM
	59	0,32	IM
	10	0,054	PM
	8	0,043	UM

Мора да се напомене, и покрај тоа што овој податок не е цел на нашата студија, дека сите забележани фреквенции на алелски варијанти на CYP2D6 кои се одредени кај оваа популација од македонско потекло се слични со оние забележани кај другата европска популација. Честотата на бавни метаболизери се намалува одејќи кон југ (северно-јужен градиент) и се забележува соодветно покачување кај ултрабрзите метаболизери [18]. Преваленцата на CYP2D6 дупликацијата на гените е висока (4%), со што се потврдува повисоката честота на UM во Средноевропските земји [19,20] и Медитеранската регија [21,22] споредбено со северните области на Европа.

Фармакокинетички параметри

Од пронајдените субјекти (n=14) кои имаат учествувано во наведената студија на биорасположивост; добиен е податокот дека 10 од нив се EM, 2 се IM, додека пак 2 се UM. Помеѓу анализираниите субјекти од студијата нема учествувано ниту еден субјект

со алелични варијанти кои фенотипски би биле карактеризирани како бавни метаболизери (PM). По прегледување на фармакокинетските податоци од извештајот од студијата за биоэквивалентност за оланзапин за субјектите кои се предмет на евалуацијата, добиени се следниве резултати (Табела 3, Фигура 2).

Табела 3. Фармакокинетски параметри на оланзапин кај EM, IM и UM субјекти

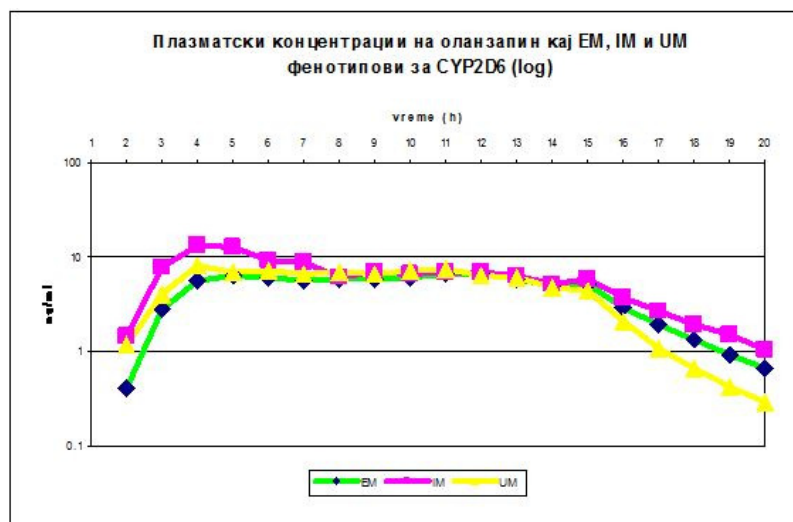
Параметар	EM (n=10)	IM (n=2)	UM (n=2)	Signifikantnost (p)	
				EM:IM	EM:UM
C_{max} (ng/ml)	7,86±3,34	13,406±3,49	7,34±4,27	p<0,05	n.s.
AUC_{0-inf} (ng*h/ml)	410,26±156,19	548,86±144,00	306,484±214,3	n.s.	n.s.
AUC_{0-t} (ng*h/ml)	363,66±123,7	471,51±125,28	289,76±190,11	n.s.	n.s.
CL/F (l/h)	0,027±0,009	0,018±0,0029	0,033±0,06	n.s.	n.s.

n.s. p>0,05

За подобра прегледност, прикажани се само параметрите за оланзапин: AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , C_{max} , како и CL/F.

На следниот графикон се прикажани логарит-

мирани криви од добиените фармакокинетски параметри на оланзапин во поединечните временски точки-збирно, според фенотипот:



Фиг. 2. Приказ на логаритмирани вредности на оланзапин според фенотипски групи

Вредностите од испитувањето на кинетиката само за овие 14 субјекти по фенотипови е следната: Стах кај екстензивните метаболизери (n=10) изнесува 7,86±3,34 ng/ml, кај интермедијарните 13,406±3,49 ng/ml, додека пак кај ултрабрзите метаболизери се добиени помали вредности од 7,34±4,27 ng/ml.

Површината под крива во временски интервал до $t-AUC_{0-t}$ (ng*h/ml) кај истите испитаници изнесувала според фенотипови: EM (363,66±123,7 ng*h/ml), кај IM 471,51±125,28 ng*h/ml и кај брзите метаболизери AUC_{0-t} изнесувала 289,76±190,11 ng*h/ml. Истата законитост е запазена и кај вредностите на AUC_{0-inf} (ng*h/ml). Вредностите на овој фармакокинетски параметар изнесувале: EM:IM:UM

(410,26±156,19 ng*h/ml): (548,86±144,00ng*h/ml): (306,484±214,3ng*h/ml).

CL/F (l/h) е со вредности од 0,027 кај EM, 0,018 кај IM и 0,033 кај UM метаболизерите.

Несаканите дејства кои се забележани се лесни по природа и се очекувани за лекот: главоболка и сува уста, кои се типични за антипсихотичните лекови, конкретно за оланзапин со примена на доза од 10 mg. Преку 80% од следените субјекти во оваа дедуктивна студија имаат пријавено несакани ефекти, независно од фенотипот.

Дискусија

Цитохром P450 (CYP) оксидазите имаат водеч-

ка улога во елиминацијата на антипсихотичните лекови, и поради тоа имаат влијание врз токсичноста и ефикасноста на овие лекови. Факторите кои влијаат врз функцијата на CYP и експресијата, имаат голем ефект врз исходот од третманот со овие лекови. Особено, аспектите од фармакогенетиката на CYP-ензимите и процесите на индукција или инхибиција на CYP имаат *in vivo* влијание врз елиминацијата на лековите. Досегашните *in vivo* студии се изведени со користење на податоци од пациенти со шизоафективни нарушувања, при што кај нив се утврдени влијанија на ниво на интеракција помеѓу оланзапинот и клиничкиот ефект и полиморфизмот на 2D6 генот. Одредени CYP2D6-алелични варијанти кои ги кодираат ензимите со намален капацитет за оксидација на лековите се почести во одредени етнички групи, што може да доведе до несакани ефекти со стандардни дози на психоактивни лекови. Поради тоа, генотипизирањето може да биде корисно за оптимизација на дозите со одредени психоактивни лекови кои се супстрати за CYP2D6 [23].

Оланзапинот е антипсихотичен лек од најновата генерација кој се појави пред десетина години. Во светот, на пациентите им се прават рутински испитувања во поглед на генотипизирање за најчестите алелични варијанти (UDPGT, CYP1A2, CYP2D6) кои се битни кога се ординираат антипсихотични лекови како супстрати. Овие испитувања се прават пред да им биде вклучена антипсихотична терапија, со цел да се предвидат плазматските концентрации на оланзапин и подобрувањето на клиничките симптоми. Секако, јасно е дека и предвидувањето на честотата и сериозноста на несаканите ефекти има улога во сето ова [24].

Во оваа студија се насочивме да го видиме можниот ефект на генот CYP2D6, како еден од факторите кој е битен за биотрансформацијата на оланзапин, кај здрави субјекти вклучени во студија на биоеквивалентност.

Поради тоа, прв пат е направено генотипизирање на здрави субјекти за најчестите полиморфни алелични варијанти на гените CYP2C9, 2C19, 3A5 и 2D6. Користејќи ги податоците кои се добија за честотата на полиморфните алели (CYP2D6) се обидовме да ја согледаме поврзаноста кај здрави субјекти, кај кои се побитни постигнатите концентрации од лекот отколку клиничкиот ефект. И покрај постоењето на нумерички видливи разлики во максималните плазматски концентрации, како и на површината под крива, сепак не постои значајна разлика помеѓу испитуваните групи (EM:IM, EM:UM).

Кривата со логаритмирани вредности на концентрациите од лекот во поединечни временски точ-

ки укажува на податок кој се очекуваше: имено, на ниво на апсорпција, не постои разлика помеѓу EM и UM групите, таму е евидентна разликата на ниво на елиминација во смисла на пониски концентрации поради метаболизирањето на ниво на P450. Од друга страна, задржувајќи се во разгледувањето на кривата кај IM метаболизерите на ниво на елиминација се забележуваат повисоки концентрации поради постоењето на само еден дефектен алел на генот. Фенотипското одредување на IM-метаболизер за нас е од големо значење; укажува дека сепак *in vitro* податоците од достапните студии може да се пренесат и во секојдневната пракса.

Би било интересно за нас да постоеше податок за учество на субјект кој бил бавен метаболизер според CYP2D6 генотипот во оваа студија; плазматските концентрации на оланзапин би биле одличен показател за целта на трудот. За жал, во достапните субјекти кои беа подложени на генотипизирање немаше субјект кој учествувал во оваа студија, а е генетски бавен метаболизер.

Во нашиов труд не се забележа значајност во разликите помеѓу вредностите на AUC (t, inf) помеѓу испитуваните групи на субјекти, таа постои само во максималните плазматски концентрации помеѓу екстензивните и интермедијарните метаболизери. Овие податоци се со согласност со студиите на Hagg S, *et al.* (2001) [25] и Urichuk L, *et al.* (2008) [2], иако и самите автори наведуваат дека нема доволно податоци *in vivo* за ефектот на CYP2D6 врз метаболизмот на оланзапин.

Студијата има ограничување поради малиот број на субјекти во обете групи (IM, UM); најверојатно при поголеми серии ќе се добијат податоци со поголем увид во значајноста. Од друга страна, се поставува прашањето за влијанието на другите алелски варијанти на гените UDPGT, CYP1A2 итн. кои би можеле да влијаат на фармакокинетските параметри на една ваква студија (наш пример оланзапин). Поради тоа, резултатите од оваа студија треба да се сметаат за прелиминарни.

Заклучок

Студијата е од особено значење за изведување студии за биоеквивалентност на здрави доброволци, особено при примена на антипсихотични лекови, затоа што се појавува законитост која не смее да се превиди: имено, и покрај отсуството на значајност, сепак, постојат разлики во максималните плазматски концентрации, следствено и во површините под крива помеѓу екстензивните и интермедијарните метаболизери.

Субјектите со одреден фенотип, во идни студии на биорасположивост/биоеквиваленција, со супс-

трат (лек) кој се метаболизира преку CYP2D6, би требало да бидат разгледани со претпазливост во смисла на нивно вклучување или невклучување заради можноста од зголемени концентрации на лекот. Со тоа ќе се избегне можната зголемена експозиција кон лекот и појава на сериозни несакани дејства. Сепак, мора да се направат дополнителни испитувања на поголеми серии испитаници, за да се потврди дефинитивното влијание на CYP2D6 генските алелски варијанти врз фармакокинетиката на оланзапин.

Конфликт на интереси. Не е деклариран.

Литература

- Kassahun K, *et al.* Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 81-93.
- Urichuk L, *et al.* Metabolism of atypical antipsychotics: Involvement of cytochrome P450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Current Drug Metabolism* 2008; 9: 410-418.
- Prior T, Baker G. Interactions between the cytochrome P450 system and the second generation antipsychotics. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28(2): 99-112.
- Caccia S. Biotransformation of post-clozapine antipsychotics: pharmacological implications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 393-414.
- Ring BJ, *et al.* In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 181-186.
- Shin JG, *et al.* Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. *Drug Metab Dispos* 1999; 27: 1078-1084.
- Ring BJ, *et al.* Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276: 658-666.
- Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
- Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, *et al.* Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004; 50(2): 195-200.
- Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, *et al.* Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21(4): 419-426.
- Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J* 2013; 13(1): 1-11.
- Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, *et al.* Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scale. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(2): 170-179.
- Bernard S, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist* 2006; 11(2): 126-135.
- Hosono N, *et al.* CYP2D6 genotyping for Functional-Gene dosage analysis by allele copy number detection. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 8 p. 1546-155.
- TDM/ALHOSP.OLZ.SOP013/2009: Determination of Olanzapine by HPLC/MS/MS
- Guo Sw, Thompson Ea. "Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportion for multiple alleles". *Biometrics* 1992; 48(2): 361-372.
- Kapedanovska-Nestorovska A, *et al.* Distribution of the most common genetic variants associated with a variable drug response in the population of the Republic of Macedonia. *Drug metabolism and Drug interactions* 2013; In press.
- Bozina N, Granic P, Lalic Z, *et al.* Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J* 2003; 44(4): 425-428.
- Bertilsson L, *et al.* Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 111-122.
- Eichelbaum M, *et al.* Impact of P450 genetic polymorphism on the first-pass extraction of cardiovascular and neuroactive drugs. *Adv Drug Deliv Res* 1997; 27: 171-199.
- Sachse C, *et al.* Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-295.
- Agundez JA, *et al.* Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxydative phenotype in white population. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 265-269.
- Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58 (7): 871-885.
- Nozawa M, *et al.* The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 35-40.
- Hagg S, *et al.* Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 493-497.