

УНИВЕРЗИТЕТ СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ СКОПЈЕ

Медицински факултет, Универзитетска клиника за психијатрија

**УЛОГАТА НА ГЕНЕТСКИОТ ПОЛИМОРФИЗАМ
НА СУР 450 КАКО ПРЕДИКТОР НА ТЕРАПИСКИ
ОДГОВОР ВО ТРЕТМАН НА ПСИХОЗИ**

Докторска дисертација

асс. Д-р Ана Филипче

Ментор: Проф. Д-р Марија Ралева

Ментор

Проф.д-р. Марија Ралева
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Универзитетска клиника за психијатрија, Медицински факултет -
Скопје, Република Македонија

Рецензентска комисија

Проф. д-р Алекаснадар Петличковски
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Институт за имунобиологија и хумана генетика,
Медицински факултет - Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Бранислав Стефановски
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Универзитетска клиника за психијатрија,
Медицински факултет-Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Бети Зафирова Ивановска
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет-Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Славица Арсова Хаџи-Ангелковска
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“
Медицински факултет-Скопје, Република Македонија

СОДРЖИНА

1. Вовед

- а) Фармакогенетски аспекти на антипсихотичниот третман
- б) Влијание на полиморфните варијации врз несаканите реакции кај пациентите со шизофренија третирани со антипсихотици
- ц) Значење на терапевтското мониторирање на лекот и улогата на фармакогеномските биомаркери

2. Карактеризација на *CYP2D6* ензимот

- а) *CYP2D6* метаболизам и ендогени супстанции
- б) *CYP2D6*, карактер, неврокогниција и психопатологија
- ц) *CYP2D6* и клинички студии
- д) Полиморфна варијабилност на *CYP2D6* метаболниот ензим

3. Антипсихотична терапија

- а) Рисперидон - антипсихотик од втора генерација
- б) Влијанието на комедикацијата со инхибиторите и индукторите на *CYP2D6*, при третман со рисперидон

4. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

- а) Главна цел на истражувањето
- б) Подцели на истражувањето

5. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

- а) ДНК изолација
- б) Генотипизација
- ц) Тестовна постапка
- д) Процедура на истражување
- е) Критериуми за вклучување и исклучување

6. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

7. РЕЗУЛТАТИ

8. ДИСКУСИЈА

9. ЗАКЛУЧОЦИ

10. ЛИТЕРАТУРА

ЛИСТА НА СКРАТЕНИЦИ

5-HT_{2c} – серотонински рецептори
AM (Active moiety) – активна содржина
AUC (area under curve) - површина под крива
BBB – (Blood Brain Barrier) крвно-мозочна бариера
BCEC – Brain capillary endothelial cell ендотелијални клетки од мозочни капилари
BCRP, ABCG2 – breast cancer resistance protein протеини на резистентноста на канцер на дојка
BCSFB – Blood Cerebrospinal Fluid Barrier бариера помеѓу цереброспинална течност и крв
BEI (Biliary Excretory Index) – индекс на билијарна екскреција
BPB (Blood Placenta Barrier) – крвно-плацентарна бариера
BTB (Blood Tumor Barrier) - крвно-туморна бариера
CYP-450 – цитохром P450
D2 receptor – допамински рецептор
DSM-IV-TR (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) - Дијагностички и статистички прирачник на ментални заболувања
ICD-10 (The International Classification of Mental and Behavioral Disorders) – Интернационална класификација на ментални заболувања и пореметувања во однесувањето
IL-6 – Interleukin 6 (интерлеукин 6)
IL-8 – Interleukin 8 (интерлеукин 8)
Kel – Elimination rate constant (Константа на брзина елиминација)
LD (Linkage disequilibrium) – нерамнотежа на врска
MRPs, ABCs (multi-drug resistance associated proteins) – Протеини асоцирани со резистентност кон повеќе лекови
PCR (Polymerase chain reaction) – полимераза верижна реакција
P-glycoprotein (P-gp) – P- гликопротеин
SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) – еднонуклеотиден полиморфизам
TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) – тумор некрозис фактор- α
EM – екстензивен метаболизер
EPC – екстрапирамидални симптоми
IM – интермедијарен метаболизер
КМБ – крвно-мозочна бариера
КПБ – крвно-плацентарна бариера
ПГА – прва генерација антипсихотици
СЗО – светска здравствена организација
СМ – спор метаболизер
УМ – ултрабрз метаболизер
ЦНС – централен нервен систем

Апстракт

Антипсихотичните лекови широко се користат во третманот на шизофренија и психози при што се идентификувани бројни интериндивидуални разлики во клиничкиот одговор и несаканите ефекти кај пациентите. Фармакогенетските тестирања се важна алатка за прилагодување на третманот врз основа на индивидуалните генетски маркери на пациентите.

Целта на студијата беше да се утврди ~~не~~влади влијанието на *CYP2D6* фенотипот врз клинички одговор кај пациенти со психози, на третман со рисперидон, хоспитализирани на Универзитетската клиника за психијатрија во Скопје, Република Северна Македонија.

Материјал и методи: *CYP2D6* генотипирањето беше извршено со PGX-CYP2D6 StripAssay® ~~еноред упатствата на производителот.~~ Во студијата учествуваа вкупно 90 пациенти со психотично растројство дијагностицирано според МКБ10 од F20 – F28. Согласно добиениот *CYP2D6* скор испитуваните пациенти беа поделени во три групи и тоа: екстензивни метаболизери ЕМ (*CYP2D6* скор 2), умерени односно, екстензивни/интермедиерни метаболезири ЕМ/ИМ (*CYP2D6* скор 1) и ~~бавни~~бавни метаболизери-СМ (*CYP2D6* скор 0).

Резултати: 1. Резултатите укажуваат дека терапевскиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран преку PANSS скалата сигнификантно зависеше од генетските полорморфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри терапевски ефекти имаа екстензивните метаболизери, додека бавните метаболизери имаа највисоки скорови за PANSS скалата, односно најслаби терапевски ефекти од антипсихотичниот третман. Исто така, резултатите укажуваат дека терапевскиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран и преку BPRS скалата сигнификантно зависеше од генетскиот полорморфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри терапевски ефекти имаа екстензивните метаболизери, додека бавните метаболизери имаа највисоки скорови за BPRS скалата, односно најслаби терапевски ефекти од антипсихотичниот третман 2. Финалната доза на одржување е повисока во испитувана популација на пациенти со потврдена статистички значајна разлика помеѓу бавните и екстензивните метаболизери (медијана 5 vs 4 mg, $p=0.026$).

Разликата во дистрибуција на пациенти кои се придржувале, и кои не се придржувале на терапискиот протокол се потврди како статистички сигнификантна меѓу групата бавни наспроти умерени и екстензивни метаболизери ($p=0,0074$, $p=0,0026$). 3. Резултатите од статистичката анализа покажаа дека полиморфизмите на *CYP2D6* има сигнификантно влијание во појавата на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотични лекови. Кај шесте бавни метаболизатори (СМ), идентификувани во популацијата на студијата, забележани се статистички значајни повеќе несакани реакции во споредба со пациентите класифицирани во групата со фенотип на екстензивни/итермедиерни метаболизери (ЕМ/ИМ) или екстензивни метаболизери (ЕМ). 4. Направената корелација помеѓу SQLS скалата со двете психијатриски скали PANSS и BPRS, со цел ја видиме поврзаноста помеѓу квалитетот на живот на болните со шизофренија и терапискиот ефект на антипсихотичната терапија се покажа како статистички сигнификантна. Сите три сигнификантни корелации се позитивни, односно директни, и покажуваат дека со зголемување на скорот на психијатриските скали се зголемуваше и скорот на SQLS скалата, и обратното, пациентите со пониски скорови за PANSS скалата за негативна и општа шизофрена симптоматологија имаа и понизок скор за SQLS скалата. Пациентите со полош тераписки одговор на антипсихотичната терапија имаа полош квалитет на живот, и обратното.

Заклучок: Нашата студија потврди дека изборот на антипсихотичен третман и прилагодување на дозата треба да бидат направени според резултатите од фармакогенетските тестови на *CYP2D6* со цел да се добие рационален пристап при изборот на третман, контрола на позитивните и негативните симптоми, соодветно дозирање, намалена појава на несакани настани, подобро поддржување од страна на пациентот, подобар квалитет на живот и намалување на трошоците.

Клучни зборови: фармакогенетика, антипсихотици, шизофренија, *CYP2D6*, несакани настани, непридржување

Abstract

Antipsychotic drugs are widely used in the treatment of schizophrenia and psychotic disorders and there are large inter-individual differences in the clinical response and side effects. Pharmacogenetic testing is a valuable tool for tailoring treatment based on patients' individual genetic markers.

The aim of the study was to determine the influence of the CYP2D6 phenotype in the clinical response in patients with psychosis treated with risperidone, hospitalized at the University Clinic of Psychiatry in Skopje, Republic of Northern Macedonia.

Material and methods: CYP2D6 genotyping was performed with PGX-CYP2D6 StripAssay® according to the manufacturer's instructions. A total of 91 patients with psychotic disorder diagnosed with ICD10 from F20 - F29 participated in the study. According to the obtained CYP2D6 score, the examined patients were divided into three groups: extensive metabolizers EM (CYP2D6 score 2), moderate / extensive / intermediate metabolizers EM / IM (CYP2D6 score 1) and slow metabolizers P2-C6 (CY).

Results: 1. The results suggest that the therapeutic effect of antipsychotic therapy evaluated via the PANSS scale was significantly correlated with the genetic polymorphism of CYP2D6. The lowest scores, ie the best therapeutic effects had the extensive metabolizers, while the slow metabolizers had the highest scores for the PANSS scale, ie the weakest therapeutic effects of the antipsychotic treatment. The results also suggest that the therapeutic effect of antipsychotic therapy evaluated on the BPRS scale was significantly correlated with the genetic polymorphism of CYP2D6. The lowest scores, ie the best therapeutic effects had the extensive metabolizers, while the slow metabolizers had the highest scores for the BPRS scale, ie the weakest therapeutic effects of the antipsychotic treatment 2. The final maintenance dose of Risperidone is higher in the examined population of patients with confirmed statistically significant difference between slow and extensive metabolizers (median 5 vs 4 mg, $p = 0.026$). The difference in the distribution of patients who adhered to and who did not adhere to the treatment protocol was confirmed as statistically significant between the group of slow versus moderate and extensive metabolizers ($p = 0.0074$, $p = 0.0026$). 3. Statistical analysis showed that the polymorphisms of CYP2D6 have a significant impact on the occurrence of side effects during treatment with antipsychotic drugs. The six slow metabolites (SM) identified in the study population showed statistically

significant multiple adverse reactions compared with patients classified in the group with the phenotype of extensive / intermediate metabolites (EM / IM) or extensive metabolites (EM). 4. The correlation made between the SQLS scale with the two psychiatric scales PANSS and BPRS, in order to see the relationship between the quality of life of patients with schizophrenia and the therapeutic effect of antipsychotic therapy proved to be statistically significant. All three significant correlations are positive, ie direct, and show that increasing the score on the psychiatric scale increased the score on the SQLS scale, and vice versa, patients with lower scores on the PANSS scale for negative and general schizophrenic symptomatology also had lower scores on the SQLS scale. the scale. Patients with a worse therapeutic response to antipsychotic therapy had a worse quality of life, and vice versa.

Conclusion: Our study confirmed that the choice of antipsychotic treatment and dose adjustment should be made according to the results of pharmacogenetic tests of CYP2D6 in order to obtain a rational approach to the choice of treatment, control of positive and negative symptoms, appropriate dosing, reduced incidence of adverse events, better patient care, better quality of life and reduced costs.

Keywords: pharmacogenetics, antipsychotics, schizophrenia, CYP2D6, adverse events, non-compliance

Дваесет до 25% од светската популација страда од некое од најчестите ментални растројства. Менталните растројства имаат огромно влијание на квалитетот на живот и продуктивноста (вклучувајќи помали примања и поголеми медицински трошоци) во споредба со индивидуите кои немаат поставено дијагноза на ментално растројство. (1) Истите се водечка причина за инвалидитет (попреченост) кај деца и адолесценти, имаат долготраен тек и се провлекуваат во текот на целокупниот живот. (2) Според Word Health Report 2001 од десет водечки причини за инвалидитет кај светската популација на четврто место се невроспихијатриските растројства.

Во 2012 година, во САД, се регистрирани повеќе од 43,7 милиони возрасни лица на возраст над 18 години со дијагноза на ментална болест, што претставува 18,6% од возрасните во САД. Од нив 9,6 милиони (4,1%) се со сериозна ментална болест. (3) Неодамнешна анализа и прогноза укажува дека околу 16 трилиони долари од економското производство во светот ќе бидат изгубени во текот на следните 20 години, поради последици од ментални болести. (4)

Психозите вклучувајќи ја шизофренијата претставуваат голема група на растројства, полиморфни по својата симптоматологија, кои се длабоко онеспособувачки и со варијабилна клиничка експресија. Психопатологијата на психозите ја опфаќа сферата на когницијата, емоциите, перцепцијата, како и одредени аспекти на однесувањето. Поврзани се значителен ризик од инвалидитет, како и последици врз образовните и професионалните перформанси и имаат 2-2,5 пати поголем ризик од смрт од општата популација. (5)

Шизофренијата е хронично невродегенеративно психијатриско нарушување кое се јавува кај приближно 1% од населението ширум светот со малку родови разлики. Неговите типични манифестации се „позитивни“ симптоми како што се фиксни, лажни верувања (заблуди) и перцепции без причина (халуцинации), „негативни“ симптоми како што е апатија и недостаток на движечки мотив, дезорганизирано однесување и дисоцирано мислење и кататони симптоми како што се маниризми и бизарно позирање. (6) Степенот на страдање и инвалидитет е застапен 80% до 90% кај оние кои не работат (7) и околу 5% умираат од самоубиство. (8)

Шизофренијата е хронично заболување (9) и една од водечките болестите што предизвикува сериозен економски товар врз здравствените системи на глобално ниво. Сè повеќе докази потврдуваат дека по појавата на првата епизода, болеста вообичаено прогредира. Развојот и текот на болеста се одвива во две фази. Прва фаза го опфаќа периодот по првото појавување, и во оваа фаза болеста е најпрогресивна, а релапсите се најчести. Во втората, хронична фаза, болеста и пациентите се стабилизираат, иако одредени дефицитарности сеуште опстојуваат. (10) И покрај присуството на психопатолошки дефицити, во втората фаза пациентите може да се речиси без симптоми, а кај одреден дел од нив се создаваат услови за независно и самостојно живеење. (11)

Иако ова е болест со мала преваленца, таа предизвикува сериозен емоционален, здравствен, социјален и економски товар за пациентите, нивните семејства, оние кои се грижат за пациентите како и целокупниот општествен систем. (12) Третманот на шизофренијата е типично карактеризиран со повеќекратни релапси, нецелосна ремисија на симптомите, потенцирање на когнитивните проблеми на поединецот како и социјални и професионални ограничувања на пациентот. (13) Третманот со антипсихотици е ефикасен во намалување на акутните психотични симптоми и во спречување на релапсот преку примена на долготраен третман за одржување кој сè повеќе е предмет на дискусија во научната јавност поради асоцираноста на антипсихотичниот третман со појава на несакани реакции. Спроведена е студија (14) во која се евалуираат ефектите од намалувањето на дозата кај пациентите кои се на терапија или се пристапува кон прекин на фармаколошкиот третман, со цел да се одреди какво е влијанието на ваквиот пристап врз долготрајната контрола на болеста и функционалното опоравување на пациентите. (15) Утврдено е дека прекилот на третманот најчесто резултира со релапс на болеста, дури и при единечна епизода на психоза. (16) Сите сознанија упатуваат на фактот дека доброто придржување (атхеренција) и одржување со антипсихотичната терапија игра круцијална улога во намалувањето на бројот на хоспитализации, а со тоа и продуцирање на многу помали трошоци во здравствениот систем. (17) Имајќи ги во предвид психолошките и можните биолошки ризици асоцирани со прекин

на терапијата, најголемиот број на клиничарите го поддржуваат пристапот со континуирана примената на дозата за одржување кај пациентите. (18)

Раното идентификување на болеста, примената на клинички докажани ефективни интервенции и спречување на појава на релапс на болеста во раните години по дијагностицирањето се смета дека е одлична стратегија во минимизирање на прогресијата на болеста. Сите студии упатуваат на фактот дека пациентите со прва епизода се пореспонзивни на акутниот третман (19), иако често не се постигнува брзо подобрување на состојбата. Една од најзначајните бариери во постигнување на оптимален исход од терапијата е непридржување и слаба одржливост на третманот кај пациентите. Околу 80% од пациентите имаат почувствувано повеќе релапси во период од 5 години по почеток на третманот со антипсихотици. (20) Непридржувањето или слабото придржување кон терапијата се јавуваат често кај најголемиот број на хронични болести, а овој проблем е уште попотенциран кај шизофренијата. Една од главните причини за тоа е карактеристичната клиничка слика кај пациенти и нивната несвесност за состојбата, симптомите и ненавремено препознавање на потребата за иницирање на фармаколошки третман. (21) Долгорочната употреба на психотропни лекови може да е следена со бројни несакани ефекти (22), кои имаат значително влијание врз целокупната здравствена состојба на пациентите и придржувањето кон терапискиот режим, што води кон релапс на симптоматологијата. Справувањето со овие потешкотии е главен предизвик во клиничкиот менаџмент на психијатриските растројства. (23) Имајќи ги во предвид сите овие наведени факти, психолошките и фармаколошките интервенции во однос на антипсихотичниот третман се насочени кон развој на пристапи со кои би се овозможило подобрување на придржувањето и одржувањето на терапијата, преку развој на долгоделувачки антипсихотици кои се за прв пат пуштени во промет уште во 1960 година. (24) Овие дозажни форми најчесто се применувани во хроничната фаза на болеста, за пациентите за кои постојат докази дека не се придржуваат кон терапија и имаат бројни релапси на болеста. Подоброто придржување кон антипсихотичниот третман секако се очекува дека ќе ги намали коморбидитетите на болеста и ќе овозможи контролирање на симптомите. (18)

Како што беше и претходно потенцирано, антипсихотичните лекови се прва линија на избор во третман на психозите, тешки ментални заболувања вклучително шизофренија, биполарни пореметувања и мајорна депресија. Тие се многу важни во менаџирање на растројствата и е многу важно да се води сметка како за придобивките така и за несаканите ефекти кои тие ги предизвикуваат. Воведување на првите антипсихотични лекови четириесетина години наназад прави револуција во начинот на третман на психотичните растројства. Навремената и континуирана употреба на овие лекови корелира со позитивен клинички и функционален исход кај голем дел од пациентите. (25) Околу 20% од пациентите кои боледуваат од шизофренија и други психози не реагираат на иницијалниот антипсихотичен третман, додека 20-30% од оние кои имале соодветен одговор во периодот на одржување имаат релапс. (26) Поединечни студии укажуваат на прекин во терапијата 64-84% од третираните пациенти 12-24 месеци после хоспитализација (27), 74% од пациентите имаат дисконтинуитет во терапијата во рамки од 18 месеци. (28) Несаканите ефекти од медикаментозниот третман се петта водечка причина за смрт во САД (по коронарна срцева болест, рак, мозочен удар и болести на белите дробови), проследено со несреќи, дијабетес мелитус и пневмонија. (29) Слични податоци важат и за Европа. (30, 31)

Сепак, 30-50% од пациентите со шизофренија не даваат клинички одговор кон пропишаната терапија и околу 50% од нив развиваат тешки и долготрајни несакани реакции од истата. (32, 33, 34, 35). Овие пациенти честопати се наречени „не –респондери“. Точната етиологија на овој феномен не е целосно определена, а една од причина е фактот што критериумите за немање на одговор кон третманот, односно резистенција се разликуваат. (36) Нема јасни предиктори за селекција на пациентите кои се резистентни на антипсихотици, но добро е утврдено дека луѓето со прва епизода реагираат подобро од хронични пациенти. (37) Психијатрите сè уште се соочуваат со потешкотии во третманот кај овој тип на растројства, вклучувајќи непотполна ефикасност, особено во надминување на негативните симптоми, непријатни несакани ефекти како што се седација, реакција од автономниот нервен систем, како и зголемување на телесна тежина. Кај одредени антипсихотици се среќаваат и моторни несакани

ефекти како што се екстрапирамидна симптоматологија (медикаментозно индуциран паркинсонизам), акатизија, тардивна дискинезија, дистонија. (38) Бројни докази од современите научни истржувања потврдуваат дека генетските фактори играат критична улога во одредувањето на клиничкиот исход од терапијата со антипсихотици. (33, 34)

Кај нереспондерите стратегијата за третман упатува дека терапијата треба да биде ревидирана после само две недели од нејзиниот почеток, доколку клиничката слика на пациентите не се подобрува. Научните сознанија и клиничкото искуство упатуваат дека во ваков случај пациентот, најверојатно, нема да го даде терапискиот одговор. (39) Една од стратегиите е со зголемување на почетната доза на антипсихотикот или друга стратегија е да се замени со друг антипсихотичен лек, или да се воведат втор лек. Зголемувањето на дозата очекувано може да предизвика повеќе несакани ефекти и секоја одлука треба да биде донесена согласно евалуација на користа и потенцијалните придобивки од зголемената ефикасност и ризикот од појава на несакани дејства. Во однос на исходот за ефикасноста при комбинирање на различни антипсихотици не се очекува да биде толку проблематична бидејќи разликите во ефикасноста помеѓу оваа група на лекови се мали, но доколку се евалуираат несаканите ефекти, разликите помеѓу антипсихотиците се поголеми (40) и комбинирањето на лековите може да даде искривена слика за третманот како на пример при комбинирање халоперидол со оланзапин и појавата на екстрапирамидални несакани ефекти.

Фармакогенетски аспекти на антипсихотичниот третман

Зголемување на дозата на антипсихотикот кај пациенти со шизофренија кои не реагираат често се прави во поединечни чекори - дозата систематски се зголемува сè додека не се постигне клинички одговор или додека несаканите ефектите не стануваат премногу изразени и нема понатамошно зголемување на ефикасноста. Опсегот на ефективните дози на антипсихотици од втора генерација се генерално подобро дефинирани во споредба со оние од првата генерација на антипсихотици. (41, 42) Поединечни пациенти може да имаат потреба од поголеми дози над официјално одобрениот опсег на дозата кој е определен врз основа на

сознанијата за употреба во општата популација. За оваа интериндивидуална варијабилност во предвид се земаат повеќе фактори, како патофизиолошки, фактори на средината и генетски фактори на поединецот. Од особена важност, т.е еден конзистентен фактор кој што многу придонесува за интериндивидуалните разлики меѓу пациентите е варијабилноста во метаболизирање на лекот (главно од семејството на цитохром P450), кој води до големи разлики во плазма концентрацијата на лекот и/или неговите метаболити или варијабилноста во активноста на транспортните протеини. Ова може да објасни зошто кај некои пациенти потребни се многу повисоки дози во споредба со други. (43) Полиморфизмите на гените кои ги кодираат овие ензими можат да доведат до нивна прекумерна експресија и со тоа пребрза елиминација на лековите (т.н. "ултрабрзи метаболизери") што резултира со намален тераписки одговор.

И покрај бенефитот од антиспихотичната терапија, многубројните несакани ефекти кои се често и причина за неадхерентност (непридржување кон третманот), како и честите релапси, ја наложуваат потребата од примена на нови тераписки приоди во секојдневната клиничка пракса. Современите тераписки пристапи ја потврдуваат значајната улога на фармакогенетиката при индивидуализација на терапијата за секој пациент во согласност со неговиот генетски профил. (44)

Направен е системскиот преглед кој го евалуираа рационалниот пристап во третманот на пациентите со антипсихотици, бидејќи високата фреквенција на пациенти кои имаат резистентна форма на болеста резултира со високи стапки на инвалидитет, а со тоа и креирање на трошоци за општеството. (45) Резултатите од системскиот преглед упатува на фактот дека не се располага со доволно докази за да се донесе одлука во однос на тоа дали зголемување на дозата на антипсихотикот во целина, особено за дози над максимално препорачаните, е поефикасно во споредба со одржувањето на истата. Покрај тоа, не е утврдена никаква разлика во однос на безбедносните исходи. Ако клиничарите одлучат да ја зголемат дозата на антипсихотикот над максимално дозволената, треба да се добие информирана согласност и пациентот треба внимателно да се следи за ризикот од развој на сериозни несакани ефекти. Во моментот не постои високо-квалитетен и сигурен доказ кој би го оправдал или би го отфрлил

пристапот за зголемување на дозата на антипсихотиците, ниту во однос на глобалната ефикасност ниту во однос на потенцијални ризици на оваа стратегија. (46)

Објавувањето на исходот со антипсихотични лекови во клиничките студии останува недоволно во моментот. Строго почитување на CONSORT препораките **CONsolidated Standards Of Reporting Trials**; (47) би овозможиле спроведените студии да бидат многу поинформативни. За поголема конклузивост од спроведените студии неопходно е да се следи квалитет на животот на пациентите, а исто така и да се определуваат плазматските концентрации на антипсихотичната терапија кај пациентите со што би се добила реална слика за интериндивидуалните разлики на пациентите во однос на нивниот терапевтски одговор, бидејќи многу често постои разлика во однос на дадената доза и постигнатата плазма концентрација како резултат на разлики во генетскиот профил на метаболните, транспортните и рецепторните протеини кај пациентите.

Неопходно е спроведување на дополнителни студии со цел да се испита оптималната стратегија кај третманот на пациентите кои се резистентни на иницијалната терапија со антипсихотичните лекови. Потребни се големи, прагматични, рандомизирани испитувања за различни антипсихотици, користејќи ја широко прифатена дефиниција за резистенција (48) и анализа на исходи кои вршат мерење на глобално функционирање на пациентите со следење на несакани ефекти. Фокусот на испитувањата треба да биде насочен кон евалуација на употребата на високи дози, над максималните препорачани, бидејќи се очекува значителна варијабилност во опсегот на оптимална доза помеѓу поединечни пациенти. Покрај тоа, стандардните препорачани дози се добиени од клинички испитувања кои вклучуваат пациенти кои исполнуваат строги критериуми за вклучување и исклучување, но овие пациенти веројатно се разликуваат од оние што се среќаваат секојдневно во клиничка пракса.

Индивидуализирањето на антипсихотичен третман треба да биде примарна цел на спроведените истражувања третманот на шизофренија. Доказите сугерираат дека пациенти со шизофренијата покажува оптимален одговор на различни лекови. (49) Но, предвидување на оптимален избор на лек во соодветна доза за секој поединечен пациент е голем предизвик и во

моментов најчесто одлуките за иницирање на третман се засноваат доминантно на принципот обид и грешка. Персонализиран антипсихотичен третман треба да се заснова на фармакогенетските карактеристиките на пациентот, клиничката манифестација и сериозноста на болеста вклучително и социоекономскиот статус на пациентот. (50, 51, 52) Животна средина и навиките може значително исто така да влијае врз одговорот кон антипсихотичните лекови, како што се диетата, пушењето користењето истовремено на други лекови и суплементи бидејќи тие можат да го променат метаболизмот и транспортот на лековите во организмот и може да наложат потреба за прилагодување на дозата на антипсихотикот. (53)

Фармакогенетските испитувања се насочени кон откривање и користење на биомаркери во процесот на предвидување на индивидуалниот одговор во однос на ефикасноста и токсичноста на лековите. Покрај веќе потврдените интериндивидуални разлики во однос на различната сериозност на болеста, диететските навики на поединецот и конкомитентната терапија која ја применува пациентот која влијае врз варијабилност на одговорот кон лекот, сè повеќе истражувања го потврдуваат влијанието на метаболизмот, транспортот и врзувањето на лековите за рецепторите, односно разликите во фармакокинетските и фармакодиемските карактеристики кои директно влијаат вез терапевскиот одговор кон терапијата. (54, 55)

Комплексноста на одговорот кон терапијата е мултифакторијална и варијабилна со текот на времето, па од тука се повеќе се наложува потребата од идентификување на генетските варијанти кои може директно да влијаат и да помогнат во предвидување на клиничкиот одговор кон даден лек. Genome-wide association studies (GWAS) студиите имаат значително голем придонес во однос на потврдување на поврзаноста на бројни клинички состојби и фенотипски карактеристики со геномските варијации. Бројни сознанија ја потврдуваат асоцираноста на генетските предиспозиции и варијации врз психијатрските заболувања и даваат ново светло врз етиологијата на болестите. Сознанијата за генетските влијанија исто така се значајни за одредување на индивидуализиран третман согласно одредување на потенцијалните механизми вклучени во етиологијата на болеста и клиничкиот одговор кон терапијата кај психијатрските заболувања. Во

моментов на глобално ниво во тек е спроведувањето на две многу значајни фармакогенетски психијатриски студии, и тоа "PREPARE" спроведена од Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx; [http:// www.upgx.eu](http://www.upgx.eu)) Consortium и втората спроведена на Karolinska Institute. (56, 57) Првата од нив има за цел да спроведе генотипизирање на панел од релевантни фармакогенетски маркери, за кои веќе постојат релевантни водичи и се имплементирани во седум Европски земји. Во оваа студија се регрутирани испитаници дијагностицирани со разни психијатриски заболувања и клучната цел на оваа студија е идентификување на биомаркери кои се асоцирани со антипсихотичен/антидепресивен одговор кон фармаколошки третман, (57), додека резултатите од втората студија упатуваат на сознанијата дека CYP2D6 генотипизацијата пред иницирање на терапија со рисперидон и арипипразол помагаат во индивидуализацијата на селекцијата на вистинскиот лек и дозирањето на поединецот, поточно помагаат во оптимизација на третманот. (56) Најголемиот број на фармакогенетски испитувања во моментов се насочени кон идентификување на лек-полиморфизам идентификација и идентификување на евентуално присуство на вкрстена неврамотеженост (linkage disequilibrium) со други идентификувани фармакогенетски биомаркери. Ова е особено интересно научно поле кое треба да се истражи со цел да се утврди функционалното влијание на варијациите врз варијабилноста на индивидуалниот одговор кон медикаментозниот третман. За остварување на таа цел неопходно е да се компилираат сознанијата од бројните истражувања и податоците од истите што би резултирало со изготвување на валидни водичи кои би се користеле во секојдневната клиничка пракса.

Фармакогенетиката ја нуди можноста за изборот на медикаментозниот третман на психијатриските заболувања и прилагодување на дозажниот режим за пациентите врз основа на резултатите добиени од фармакогенетските тестирања. Ефектите од истите се благотворни како за пациентите, така и за докторите (давателите на услуги) поради тоа што се скратува времето помеѓу дијагнозата и ефикасно справување со болеста. Во овој контекст се дава особено важно значење на молекуларната генетика со цел соодветно клиничко менаџирање на психијатриските растројства, вклучувајќи можност за "поагресивен" третман, избегнување или преферирање на одреден психијатриски лек, индивидуално прилагодување

на дозата (персонализација), како и идентифицирање и дистинкција меѓу симптомите на болеста и несаканите ефекти на лекот.

Неколку генетски полиморфизми се идентификувани во метаболните ензими кои имаат влијание врз метабоизмот и клиничкиот одговор кон оваа група на лекови. Цитохром P450 ензимите, одговорни за биотрансформацијата на над 85% од лековите содржат генетски варијации кои може да ја карактеризираат индивидуата како спор, интемедиерен, екстезивен или ултрабрз метаболизер. (35, 58) Носителите на варијациите за спор метаболизер се поподложни кон развој на несакани реакции и за нив е потребна примена на помали дози од лекот, додека за ултрабрзите метаболизери потребна е примена на повисоки дози со цел да се постигне посакуваниот терапевтски одговор. Досега се испитувани полиморфизми на повеќе гени на *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP1A2*, *ABCB1*, *SLC6A4* и *HTR2A* одговорни за синтеза на метаболните и транспортните ензими и рецепторите преку кои настанува метаболизирањето на лековите и се манифестира нивниот терапевтски одговор. (59, 60, 61)

CYP ензимите се одговорни за биотрансформација на бројни широко употребувани антипсихотици како оланзапин, клозапин (*CYP1A2* и *CYP2C19*), rispеридон и халоперидол (*CYP2D6*), кветиапин и зипрасидон (*CYP3A5*) како и други. (62, 63) Директната корелација помеѓу присуството на спорометаболизирачки варијации на CYP ензимите и несакани реакции индуцирани од третман со антипсихотици е добро утврдена иако нивното влијание врз целокупната ефикасност на лековите не е целосно јасна. (64, 65) Се претпоставува дека прилагодувањето на дозите согласно CYP генетскиот профил (присустви на функционални полиморфизми) кај пациентите има значителен потенцијал во подобрување на ефикасноста (15%) и безбедноста (25% намалување на несаканите реакции) на фармаколошкиот третман. (66) Сите неодамна спроведени студии ја потврдуваат користа од примената на информациите од фармакогенетските тестирања во однос на персонализирана терапија во клиничката психијатија. Генотипизацијата на CYP, UGT и *ABCB1* (познат и како multidrug resistance 1- MDR1 ген), гените и гените на рецепторите кај антидепресивите со цел прилагодување на дозажниот режим се потврдува дека ја подобрува ремисијата кон болеста. (67, 68)

Дополнително резултатите од студијата спроведена кај повозрасна популација на пациенти на третман со антипсихотици и антидепресиви прилагоден според нивниот фармакогенетски профил потврдиле дека ваквиот пристап резултирала со намалување на бројот на хоспитализации во болниците и во единиците за интензивна нега. (69)

Кај пациентите кои се третирани со лекови кои се *CYP2D6* супстрати (рисперидон, халоперидол, арипипразол, пимозид и трифлуороперазин) и се идентификувани како *CYP2D6* ултрабрзи метаболизери или бавни метаболизери е потврден сериозен бенефит од промена на фармакогенетските тестирања со сериозно подобрување на општата и физичката состојба на пациентите, како и намалување на несаканите реакции од терапијата. Слични резултати се добиени и од неодамнешна студија спроведена кај популација на пациенти од Шпанија кај кои заедно со идентификување на профилот на метаболизирачките *CYP* ензими е потврдено и влијанието на варијациите во *ABCB1* генот кој го кодира транспортниот *p*-гликопторотрин. (33) Студија во која клиничарите имале увид во фармакогенетските карактеристики на пациентите за метаболизирачките *CYP2D6* и *CYP2C19* ензими и направиле прилагодување на третманот со антипсихотици и антидепресиви во популација од 80 психијатриски пациенти потврдено е позитивно влијание на приметата интервенција во однос на прилагодување на дозите и дозажниот режим кај пациентите иако во студијата немало контролна група. (70) Herbild et al. потврдиле дека претходното прилагодување на клиничките дози согласно *CYP2D6* и *CYP2C19* полиморфизмите резултирало со намалување на трошокот поврзан со третманот на пациентите со шизофренија кои се класифицирани како *CYP* ултрабрзи метаболизери или бавни метаболизери. (71) Фармакогенетските тестирања може да го подобрат безбедносниот профил на третманот со антипсихотици кои се класифицирани како *CYP* бавни метаболизери или ултрабрзи метаболизери, особено доколку лекот подлегува на еден метаболен пат во хепарот. (72)

Истражувачките студии покажуваат генерално позитивен став кон овој пристап во лекувањето и покрај сиромашните познавања на клиничките лекари за фармакогенетиката. (73, 74, 75)

Во една студија која се разгледува ставот на клиничките психијатри кон овој начин на прилагодување на терапијата се покажало дека околу 50% од генетските тестови индицирани од страна на клиничките психијатри во период од шест месеци во 2011/2012 година биле за анализа на фармакогенетски варијанти (76), што резултира со развој на упатства за примена на индивидуализиран третман (60, 77)

Влијание на полиморфните варијации врз несаканите реакции кај пациентите со шизофренија третирани со антипсихотици

Пациентите со шизофренија имаат од три до четири пати зголемен ризик за појава на несакани реакции како гојазност и четири пати повисок ризик за појава на дијабетес тип 2, кои се честа причина за развој на кардиоваскуларни заболувања. (78, 79) Неколку дополнителни фактори придонесуваат за зголемен развој на кардиоваскуларни заболувања, како повисока стапка на пациенти кои се пушачи (80), несоодветен диететски режим и намалена физичка активност (81, 82), низок социјален статус и скроман финансиски приход (83) и самиот антипсихотичен третман, особено примената на атипичните второгенерациски антипсихотици. (84) Оваа група на антипсихотиците се асоцирани со појава на повеќе несакани метаболни пореметувања, како зголемување на телесна маса, хиперфагија, хипергликемија, инсулинска рзистенција, дислипидемија и развој на дијабетес мелитус тип 2 –сите обединети под едно заедничко име метаболен синдром што претставува сериозен проблем и предиспозиција за развој на кардиоваскуларни заболувања. (85) Студиите спроведени кај пациенти со шизофренија потврдуваат дека неколку ментални заболувања, особено шизофренијата, кај пациентите придонесуваат за појава на зголемени инсулински нивоа во крвта особено кај пациенти кои ја имаат првата епизода и не примаат медикаментозен третман (86), зголемени нивоа на гликоза на гладно (87), пореметена гликозна толеранција (88) и промени во липидниот метаболизам (85). Имајќи ги во предвид овие факти, се јавува научниот интерес за испитување на можноста за постоење на заеднички генетски предиспонирачки фактор за дијабет тип 2/покачување на телесна маса и шизофренија, но сепак прелиминираниите резултати не се доволни за да се

извлечат сеопфатни заклучоци веројатно поради полигениот придонес на разни допнителни фактори за двете зболувања, иако сепак останува предизвикот за идентификување на ризични алелни варијации. (78)

Антипсихотиците се златен стандард при третманот на шизофренија, но иако нивната целокупна ефикасност и безбедност е потврдена сепак идентификувани се бројни интериндивидуални разлики во однос на ефикасноста и безбедноста на истите. Сеуште клучниот пристап во селекцијата на третманот се прави според т.н. пристап на „обид и грешка“, при што кај одредени случаи неопходно е спроведување на бројни проби пред да се добие соодветен одговор кон терапијата со прифатливо ниво на несакани реакции. Селекцијата на третманот според овој корист/ризик однос е од особено значење бидејќи веќе е потврдено дека непридржувањето кон терапијата е потврдена кај речиси 40% од пациентите кои примаат антипсихотици. (89) Како клучен фактор за непридржување кон терапијата се издвојува појавата на сериозни несакани реакции, па селекцијата на пациентите кои се поподложни на појава на несакани реакции може значително да придонесе кон подобар терапевски исход и рационална примена на антипсихотиците во клиничката пракса. Различната предиспозиција за развој на несакани реакции се должи доминантно на разликите во генетските карактеристики на пациентите, па бројни фармакогенетски карактеристики се дефинирани како предиктори за терапевски исход. Акутните екстрапирамидални синдроми кои се индуцирани од примената на антипсихотиците, кои вообичаено може да се појават неколку дена по започнување со третманот (спротивно на пример на појавата на тардивна дискинезија, доцна појава на ЕПС), се чести и сериозни несакани реакции кај овој третман. Акутните ЕПС имаат комплексен фенотип кој вклучува неколку синдроми: акатазија и паркинсонизам. Акутната дистонија и паркинсонизмот се редуцираат при примена на пониски дози на антипсихотикот и примена на антихолинергици, додека акатазијата нема одговор при принема на антихолинергици. Иако сеуште во целост не е утврден точниот механизам на настанување на овие симптоми, потврдено е дека интензивната блокада на стријалниот допамински рецептор D2 рецептор (DRD2), се идентификува како главен причинител за оваа состојба. (90) Покрај овие сознанија за D2 рецепторот се вршат интензивни

истражувања и на гени кои се вклучени во mTOR патеката кои се сметат за значајни при развојот на овие несакани рекации.

Значење на терапевтското мониторирање на лекот и улогата на фармакогеномските биомаркери

Метаболизирањето на лековите вообичаено се одвива или преку Фаза I (фаза на оксидација-редукција) одговорна за промена на структурата на лекот и активните метаболити кои се продуцираат или Фаза II (коњугација) кој го модифицира лекот, ја зголемува неговата хидрофилност и овозможува негова елиминација.

Во првата фаза на метаболизирање на лекот учествуваат повеќе ензимски системи вклучувајќи ги и Цитохром P450 (CYPs). CYP ензимите одговорни за метаболизирање на лекот воглавно се лоцирани во хепатоцитите.

Познати се повеќе од 50 CYP изоформи, но 4 од нив се одговорни за повеќе од 75% од севкупната активност на CYP (*CYP 3A4*, *CYP 2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*). Останатите 25% од метаболизмот на лековите се одвиваат во главно преку *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2E1*. (91, 92)

Карактеризација на *CYP2D6* ензимот

CYP2D6 полиморфизмите имаат потврдена улога во метаболизмот на ендогените супстрати, а тоа е потврдено со повеќе асоцијациони студии во кои се презентирани можните функционални последици предизвикани од полиморфните варијации на овој ген.

***CYP2D6* метаболизам и ендогени супстанции и ксенобиотици**

CYP2D6 генетските полиморфизми покажуваат инериндивидуални варијации на ензимската активност и хидроксилирачкиот капацитет. Овој ензим може да има отсутност на активност-бавни метаболизери, намалена активност-интермедиерни метаболизери, нормална активност-екстензивни метаболизери и зголемена активност-ултрабрзи метаболизери. *CYP2D6* е вклучен во метаболизмот на бројни ЦНС лекови како антидепресиви, антипсихотици и опииди, како и метаболизмот на

ендогените невроактивни супстрати (т.е. невроактивните моноамини, канабиноиди и ендоморфини). Дополнително, *CYP2D6* е лоциран на неколку региони во мозокот (т.е. кортекс, хипокампус и мал мозок), па од одтука произлегува неговата улога во одредувањето на однесувањето на и психопатологија. Од таа причина интериндивидуалната варијабилност на *CYP2D6* хидроксилирачкиот капацитет може да влијае не само врз метаболизмот на психотропните лекови, туку исто и во објаснувањето на разликите во однесувањето и психопатологијата на луѓето. Имајќи предвид дека сите ендогени невроактивни супстрати на *CYP2D6* покажуваат низок афинитет, неопходно е спроведување на нови студии со цел идентификување на различни региони во мозокот и нивните функционални импликации во метаболизмот во мозокот. Спроведени се асоциациони студии кои ја потврдуваат врската помеѓу физиолошките фактори и *CYP2D6* варијациите, но потребно е дополнително дообјаснување на поврзаноста помеѓу функционалната улога на *CYP2D6* во невроните со однесувањето и психопатологијата на луѓето.

***CYP2D6*, карактер, неврокогниција и психопатологија**

Во популација на здрави доброволци, потврдена е асоцираност на бавните метаболизери со карактерните особини на поединецот и тоа со карактеристики на висока импулсивност и анксиозност во споредба со екстензивните метаболизери. (93, 94, 95, 96) Сепак, карактерниот профил на бавните метаболизери не е поврзан со зголемен ризик за психопатолошки пореметувања бидејќи тие имаат подобар капацитет во споредба со екстензивните метаболизери во однос на когнитивната функција на задржување на внимание (sustaining attention), што е тешко кај индивидуи кои се анксиозни и имаат пореметувања асоцирани со импулсивност. (95) Дополнително, *CYP2D6* активноста е поврзана со протокот на крв во делови на мозокот кои се значајни за вниманието и способноста за делување во итни состојби. (97, 98) Како поддршка на оваа хипотеза, пониската фреквенција на бавните метаболизери од очекуваната е забележана кај пациентите со шизофренија. (99) Дополнително, има повисока фреквенција на *CYP2D6* ултрабристи метаболизери кај поединци кои извршиле самоубиство (100), и помеѓу пациенти со пореметувања во начинот на исхрана со историја на

обиди за самоубиство. Во насока на овие откритија, поголем број на *CYP2D6* активни гени биле поврзани со поголема сериозност на обиди за убиство и поголема лична психопатологија. (101) Постојат заклучоци кои одат во прилог на поврзаноста на *CYP2D6* варијабилноста и невропротективната функција како и социопатологија. Сепак, потребни се повеќе нови студии со цел поддршка на директно вклучување на *CYP2D6* во психијатриските пореметувања бидејќи само мал дел од студиите ја потврдуваат асоцираноста со што се зголемува можноста за постоење на лажно позитивни резултати.

***CYP2D6* и клинички студии**

Индивидуите со различен одговор кон ЦНС лековите кои се *CYP2D6* супстрати исто така може да имаат различна предиспозиција и сензитивност кон менталните порметувања. Со други зборови, *CYP2D6* фенотипот може да игра соодветна улога во процесот на дијагностицирање на психијатриските заболувања. Бидејќи *CYP2D6* генетските полиморфизми може да се поврзани со начинот на однесување, ова може да влијае врз биасот при селекција на популацијата кога се спроведуваат студии кај здрави доброволци, при спроведување на истражувања за *CYP2D6* супстрати. (102) Дополнително, во однос на евалуацијата на терапискиот ефект од лекот, ефектот од еднотипните супстрати може исто така да влијаат врз варијабилноста на терапискиот одговор (плацебо или не плацебо ефект) бидејќи терапискиот одговор директно зависи од фармаколошкиот ефект. Покрај евалуацијата на *CYP2D6* во клиничките студии секако е значајно за *CYP2D6* супстратите и тоа дали се вклучени во метаболизмот на лековите, особено активните лекови во ЦНС, бидејќи локалниот метаболизам во мозокот може да е значаен за интеракциите со невроактивните супстанции и нивната биотрансформација. Свкупно, *CYP* ензимите како *CYP2D6*, кој е асоциран со однесувањето, може да е причина за биас при селекција на популацијата во клиничките студии и може да даде погрешна презентација на одредени метаболни групи кои влијаат врз евалуацијата на ефектот на лекот. Од таа причина фармакогенетската евалуација мора да биде вклучена во клиничките истражувања.

Полиморфна варијабилност на *CYP2D6* метаболниот ензим

Клиничката последица од полиморфизмот на *CYP2D6* може да биде или појавување на несакани ефекти или нарушен одговор кон лекот. Лековите кои се најмногу зафатени од полиморфизмот на овој ген најчесто се оние кај кои *CYP2D6* претставува значителен метаболички пат; или до активирање до активни метаболити или очистување од лекот.

CYP2D6 припаѓа на најрелевантните целни гени кадешто при тестирањето (генотипизирање/фенотипизирање), се сугерира како корисна мерка во дозирањето и мониторирањето во клиничката практика. (103) *CYP2D6* може да го инхибираат различни лекови, од кои најголем дел се негови супстрати. За разлика од другите хепатални *CYP* одговорни за метаболизмот на лековите, експресијата на *CYP2D6* не е регулирана од некој агенс од средината и досега не се познати индуктори на *2D6* – иако е покажано дека бременоста го зголемува бројот на *CYP2D6*-посредувани метаболичките реакции. (104)

CYP2D6 е одговорен за метаболизирање на повеќе од 20% од генерално најчесто препишуваните лекови (бетаблокатори, антиаритмици). Во групата на лекови за чие метаболизирање е одговорен *CYP2D6* спаѓаат и антипсихотичните лекови. Спаѓа во генетски најполморфните цитохроми и еден е од првите документирани за присутен полиморфизам (досега познати повеќе од 100 функционални варијации). (104) Од нив 4 се најважни и се одговорни за повеќе од 95% од функционалните варијабилности во рамки на популацијата. *CYP2D6* е важен за метаболна трансформација на најчесто препишуваните антипсихотични лекови (aripiprazol, quetiapine, risperidon, olanzapine, haloperidol). Тој покажува многу висок степен на интериндивидуална варијабилност, што се должи на високата генска варијабилност, кој пак влијае на неговиот ефект и функционалност. Полиморфизмот на *CYP* (т.н. дебрисокинин-спартеин оксидација) е екстензивно проучувана кај различни популации. При тоа се опишани повеќе од 100 алели и нивни варијанти.

CYP2D6 протеинска и ензимска активност е целосно отсутна во помалку од 1% од азиската популација и до 10% од белците со две нефункционални алели, кои не можат да кодираат функционален протеински производ. Ова резултира со т.н. бавни метаболизери (СМ фенотип), што претставува неможност за користење на метаболните

потенцијали на (патишта) на CYP за елиминација на лекот, што доведува или до зголемена можност за несакани ефекти или недостаток на терапевтски одговор. (кај 20 % од сите употребувани лекови). *CYP2D6* * 3, *CYP2D6* * 4, *CYP2D6* * 5 и *CYP2D6* * 6 се варијанти на *CYP2D6* кои се поврзани со потполн недостаток на ензимската активност, што доведува до споро метаболизирање на антипсихотикот. (105, 106) Кај белата раса околу 8% (3-10%), (107), се бавни метаболизери. (108) Со генетско тестирање фенотип CM се предвидува со сигурност поголема од 99%. (106)

Анализата на најчестите *CYP2D6**3, *CYP2D6**4 (и *CYP2D6**5, *CYP2D6**6 (107) овозможува предикција на над 90% бавни метаболизери кај белата популација. (109) Алелите *10, *17, *36 и *41 даваат нови податоци за супстрат-зависната намалена активност. Јасно е дека алелите *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, *20, *21, *38, *40, *42, *44, *56 и *62, немаат ензимска активност. Тие се одговорни за фенотипот на бавни метаболизери кога се присутни како хомозиготи или како хетерозиготи. Овие алели се од клиничко значење затоа што често предизвикуваат нарушено метаболизирање од лекот и одговор од лекот. Помеѓу најважните варијанти на алелите се: *CYP2D6**2, *3, *4, *5, *10, *17 и *41. Функционалното влијание на *CYP2D6* алелите може да е супстрат-зависно. На пример: *CYP2D6**17 генерално се смета за алела со намалена функционалност, но таа манифестира забележителна варијабилност во нејзината активност кон супстратите, како што се, декстрометорфан, респеридон, кодеин и халоперидол.

Другата крајност е т.н. ултрабрз метаболизер (УМ фенотип) е резултат на постоење на мултипли копии на генетските алели (*CYP2D6**1, *CYP2D6**2), доведува до екстремно висока *CYP2D6* активност, при што постои градиент на зголемување на процентот одејќи од север кон југ. *CYP2D6* генот е предмет на “copy number variations”, кои многу често се поврзани со УМ фенотипот. Значително намалени концентрации кај УМ метаболизерите се забележани при примена на трамадол, венлафаксин, морфиум, миртазапин и метопролол. (105)

Бавните метаболизери се одликуваат од 10-200 пати побавен метаболизам на *CYP2D6* супстратите во споредба со брзите. (110)

Интермедиерните метаболитери (ИМ фенотип) се многу дефицитарни во својот метаболитирачки капацитет во споредба со нормалните (екстензивни ЕМ фенотип), но сепак има присутна мала резидуална метаболитирачка активност, која се должи на присуство на најмалку еден алел. (106)

Поделбата според фенотипови се движи од:

1. Губење на каталитичката ензимска активност кај индивидуи кои поседуваат 2 дефектни алели (т.н. бавни, бавни метаболитери);
2. Намалена ензимска активност кај индивидуи, кои поседуваат 1 дефектна и 1 функционална алела (т.н. интермедијарни метаболитери);
3. Нормална функција на ензимот кај индивидуи кои поседуваат 2 функционални алели (т.н. екстензивни метаболитери);
4. Зголемена ензимска активност кај индивидуи кои манифестираат мултипли копии од функционалните алели (т.н. ултрабрзи метаболитери).

Постојат сигнификантни разлики во фреквенцијата на бавни и ултрабрзи метаболитери. Тоа ја објаснува и разликата во терапискиот одговор меѓу различни популации.

Во рамки на здравата популација, на екстензивните метаболитери отпаѓа 55,71% од населението, средни метаболитери 34,7%, на бавните метаболитери отпаѓаат 7,31%, и ултрабрзите метаболитери) 2,28%. (111)

На глобално ниво 6, 28% од популацијата се бавни метаболитери. (25)

Постојат варијации и во рамки на различни географски територии со 7-10% бавни метаболитери кои отпаѓаат на белото население и 1-2% кај Азијатите. Различни фенотипови се во директна корелација со клиренсот на лекот. Бавните метаболитери се поврзани со повисоки вредности на плазма концентрациите, додека ултрабрзите метаболитери имаат брз клиренс и со тоа пониски плазма концентрацији на лекот и неговите активни метаболити. (25)

Резултатите од глобалната дистрибуција на алелите, модифицирана од страна на Nick et al (112) потврдуваат дека фреквенциите на *CYP2D6* алелите за нефункционалната ензимска активност, а тоа се, *CYP2D6**3, *4, и *5 (генска

делеција), се повисоки кај белата популација, Американците, жителите на Африка и средниот исток и исто така има отврдена висока алелна фреквенција во јужна/централна Азија. *CYP2D6**4 (1846G>A, rs3892097) е најчестиот варијантен алел во Европската популација/ популација на белата раса или Европската/Северно-американската популација со фреквенција од ~18.0% (минимум–максимум: 8.1%–33.4%) и присутност кај 70%–90% од сите нефункционални фенотипови. (106, 113) Дополнително, *CYP2D6**36 кој претставува генска конверзија (GC) или хибрид помеѓу *CYP2D7* псевдогенот и *CYP2D6* (*CYP2D6-2D7*) во егзон 9 резултира со нефункционалност и намалена ензимска *CYP2D6* активност.(114)

*CYP2D6**36 има ретка фреквенција кај скоро сите освен во Азиската популација и тоа доминатно во Јапонската популација (~24.2% - 32.7%). *CYP2D6**17 има најчеста фреквенција и намалена ензимска активност кај популацијата во Африка (20%, 9%–34%), и *CYP2D6**41 (2988G>A, rs28371725) е алелот одговорен а намалена ензимска активност со највисока застапеност на Средниот Исток (20%, 15.2%–29%) и Африка (10.9%, 1.4%–25.3%). Алелите одговорни за намалена ензимска активност, особено *CYP2D6**10 (100C>T, rs1065852), има највисока застапеност во азиската популација, особено кај Таи популацијата (~50%) 22–26 и популацијата на источна азија (~42.7%)(112), но е значително редок алел во белата популација. *CYP2D6* алелите со зголемена ензимска активност (т.е, *1XN, *2XN, *35XN, *45XN) се означуваат како скор на активност activity score-AS од>1, алели со нормална ензимска активност (т.е., *1, *2, *35) со AS од 1, алели со намалена ензимска активност (т.е, *10, *14B*, *41) со AS од 0,5, и алели со нефункционална ензимска активност (т.е., *4, *5, *36) со AS од 0. Скорот на генската активност е сума од вредностите на алелите 1 и 2. Потенцијаниот фенотипски профил на *CYP2D6* се базира на диплотипите. Скорот на *CYP2D6* диплотипот се дефинира како генетски скор кој е комбинација на алелните скорови 1 и 2 според (115) Gaedigk et al и (116) Borges et al., каде се вклучени УМ (>2), ЕМ (1.5–2), ИМ (0.5–1), и СМ (0).

Бавните метаболизери третирани со антипсихотици со тесен дозен опсег е поверојатно дека ќе развијат несакани ефекти на лекот, додека пак кај ултрабрзите метаболизери ќе изостанат очекуваните резултати од антипсихотишната терапија дадена во стандардни дози.

Неколку студии ја испитувале улогата на генетски полиморфизам на генот *CYP2D6* во појава на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотици, особено ЕПС (екстрапирамидна симптоматологија). (117,118) Во една неодамнешна студија за деца со первазивни развојни растројства третирани со рисперидон, нивото на серумскиот пролактин бил во позитивна корелација со бројот на функционални *CYP2D6* гени и со нивото на серумска концентрација на 9-hydroxyrisperidone. (119), што наведува на фактот дека кај бавните метаболизери (кои се карактеризираат со високи концентрации на рисперидон и 9-hydroxyrisperidone) вообичаените концентрации може да бидат повеќе “токсични” отколку за другите фенотипови. (120)

Во студија на несакани ефекти на лекови каде биле опфатени 360 пациенти, бавните метаболизери во споредба со брзите метаболизери имале три пати поголем ризик од несакани дејства и 6 пати поголем ризик за прекинот на терапија со рисперидонот поради несакани ефекти (105), Во овие случаи бавните метаболизери треба да се третираат со пониски дози или со алтернативни антипсихотици.

Една студија на оланзапин кај здрави волонтери не покажала разлика во фармакокинетика поврзана со *CYP2D6* (121), додека во една студија кај пациенти, концентрацијата се разликувала во согласност со *CYP2D6* генотиповите.

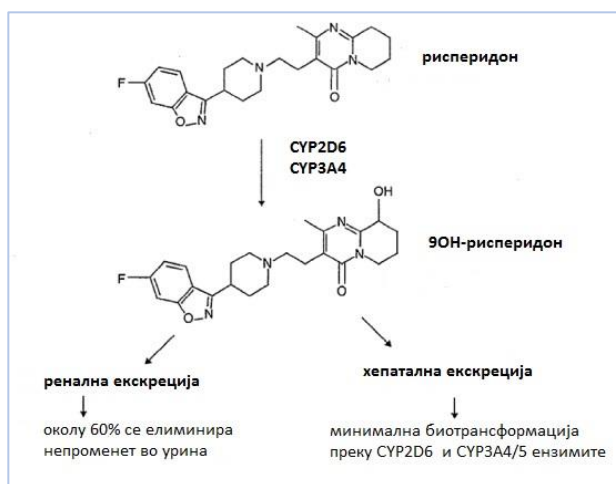
Во РС Македонија постојат студии кои ја разгледуваат дистрибуција на алелите на *CYP2D6* кај здравата популација (122), како и студија за фреквенција и распространетост на полиморфни алели *CYP2D6* * 3 * 4 *, 6, 9 * и * 10 спроведена за секој етникум одделно. (123)

Рисперидон

Рисперидонот (4-[2-[4-(6-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl)-1-piperidyl]ethyl]-3-methyl-2,6-diazabicyclo[4.4.0]deca-1,3-dien-5-one) е претставник од групата на атипични антипсихотици. Овој невролептик од втора генерација се примеува како прва линија на монотерапијата кај шизофренија и комбинирана терапија кај биполарните растројства. Рисперидонот е широко применуван антипсихотик со антагонистика активен кон допаминските D₂ и серотонинските – 5HT₂ рецептори. (124) Антипсихотичниот ефект е поврзан со блокадата на повеќе од 65% од D₂ рецепторот. Врзувањето од 72% за допаминскиот D₂ рецептор од тубероинфундибуларниот пат е одговорен за покачување на нивото на пролактин, додека врзувањето од 80% на овие рецептори предизвикува појава на екстрапираמידални симптоми (ЕПС). (125) Тој се метаболизира доминантно од цитохром P450 2D6 (CYP2D6) во активен метаболит 9- хидрокси рисперидон или 9-ОН рисперидон. (126) Се верува дека 9-ОН рисперидонот поседува слична фармаколошка активност како и рисперидонот (127), но сепак, неодамнешните студии потврдија дека 9-ОН рисперидонот може да нема комплетно ист механизам на дејство како и рисперидонот. Хипотезата индицира дека рисперидонот може да е попотентен, па според тоа и потоксичен во споредба со 9-ОН рисперидонот. (128) Рисперидонот е ефикасен во третманот на позитивните и негативните симптоми на шизофренија, манични облици на биполарни растројства и во состојби на аутизам. Предизвикува помалку несакани реакции во споредба со лековите од првата генерација антипсихотици. (129, 130) Плазма концентрациите на рисперидон зависат од многу физиолошки фактори, како возраста, реналната и хепаталната функција на пациентите. Односот плазма концентрација/доза се зголемува апроксимативно за 35% за секоја старосна декада кај пациентите кои се над 40-годишна возраст. (131)

Врзувањето на рисперидонот со плазматските протеини албумин и α_1 -киселиот гликопротеин изнесува 90%, додека на 9-ОН рисперидонот 77%. На сликата 1 се презентирани главните метаболни патишта на рисперидонот. Овој лек доминантно се метаболизира преку CYP2D6 ензимот и делумно преку CYP3A4/5 ензимите во хепатот. Двата хепатални ензими заедно со транспортниот P-гликопротеин кои се карактеризираат со значајни полиморфни генетски варијации кои влијаат на функционалните

карактеристики на протеините. Од таа причина разбирањето на функционалната активност на овие притеини значително ќе придонесе во разбирањето на фармакокинетиката на риспердонот и неговото доаѓање до рецепторните места за кои се врзува и го дава терапискиот, односно клиничкиот одговор.



Слика 1. Метаболна трансформација на рисперидон

Плазматските концентрации на рисперидонот и 9-ОН рисперидонот пропорционално се менуваат со зголемување на дозата при дозен опсег помеѓу 1–16 mg на ден. Дозата на рисперидонот градиентно треба да се приспособува во период од неколку денови до таргет доза од 4–6 mg/ден. Дози од 10 mg/ден не се потврдени за ефикасни и се асоцирани со голем број несакани ефекти и особено на екстрапираמידални симптоми. (132,133) Лекот и активниот метаболит не покажуваат компетитивност во однос на плазматските врзувачки места. Максимални плазматски концентрации се постигнуваат за приближно 2 часа (134) и тоа по 1 час кај екстензивните метаболизери и по 3 часа кај бавните метаболизери. Рисперидонот има линеарна кинетика на елиминација. Рамнотежните плазматски концентрации се постигнуваат во период од еден ден за рисперидонот и во период од 5 дена за 9-ОН рисперидонот. (135)

Во однос на ефикасноста и токсичноста, генетските фактори се потврдени како значајни во придонесот за варијабилен тераписки одговор. (136) Генетските *CYP2D6* полиморфизми може да поседуваат висок степен на

интериндивидуална варијабилност на клиничкиот исход од терапијата и рамнотежните плазматски концентрации на рисперициони 9-ОН рисперицион.(137)

Опсегот на метаболизирање преку *CYP2D6* е определен од генетските варијации, односно од фенотипот на ензимот, при што утврдено е дека пациентите кои се бавни метаболитери при терапијата со рисперицион имаат тојно зголемен ризик од појава на несакани реакции во споредба со пациентите кои се екстензивни или интермедиерни метаболитери и шест пати зголемен ризик за несоодветен одговор кон третманот во споредба со екстензивните метаболитери. (105, 128)

Главниот метаболит 9-ОН рисперицион има еквипотентна фармаколошка активност со риспериционот. (138) Тоа е основната причина зошто клиничкиот одговор кон третманот со рисперицион се пресметува како збир од концентрација на риспериционот и од концентрација на 9-ОН риспериционот и се нарекува активна содржина, active moiety-AM. Риспериционот и неговиот метаболит во најголем дел се елиминираат преку урината и само делумно во низок процент преку фецесот. Полуживотот на рисперицион е 3 часа и на 9-ОН риспериционот 21 час, кај екстензивните метаболитери, додека кај бавните метаболитери овие вредности изнесуваат 20 и 30 часа, соодветно. Вкупното средно време на полуживотот на елиминацијата на активната содржина изнесува околу 20 часа.

Транспортниот протеин *P*-гликопротеин има суштинско значење за фармакокинетските карактеристики на риспериционот. Риспериционот има повисок афинитет кон *P*-гликопротеинот ($26,3 \pm 5,5$ nM) во споредба со активниот метаболит 9-ОН рисперицион ($149,6 \pm 29,7$ nM). (139, 140) Во студија со клеточни култури (LLC-PK1-MDR1), е потврдено дека риспериционот има од 3,8 до 2,2 пати поизразен инхибиторен ефект врз транспортниот *P*-гликопротеин во споредба со 9-ОН рисперицион при иста концентрација. (141) За да се постигне оптимален клинички одговор потребно е концентрацијата на активната содржина (AM) на рисперицион плус 9-ОН рисперицион да изнесува 20–60 ng/ml. (142) 9-ОН риспериционот (кој е достапен како палиперицион во облик на депо препарат) покажува висок афинитет за допаминските D_2 и серотонинските $5-HT_2$ рецептори. Афинитетот на 9-ОН риспериционот за D_2 рецепторите е речиси три пати

понизок во однос на ризперидонот и потврдено е дека многу побрзо дисоцира од допаминските D₂ рецептори резултирајќи со намалената инциденција за екстрапирамидални несакани реакции. Дополнително овој метаболитот, не ги блокира 5-HT_{2c} серотонинските рецептори и поседува многу намален ризикот за развој на метаболен синдром. Одтука 9-ОН ризперидонот, палиперидон, спаѓа во групата на атипични антипсихотици со интермедиерен ризик за развој на метаболен синдром. (143, 144, 145) Значајно е дека е формлиран во облик на депо препарат и не е потребно титрирање на доза, со што е возможно стабилно врзување на рецепторите, и обезбедување на константна терапевска ефикасност без флукуации во плазматските концентрации. Уврдено е дека 9-ОН ризперидонот нема значаен хепатален метаболизам, па според тоа оваа форма на лекот е добро толерирана од пациентите со редуцирана хепатална функција, а дополнително нема ризик за појава на значајни интеракции на хепатално ниво кај пациенти кои се на политерапија. (146) Се претпоставува дека 9-ОН ризперидонот е причината за ризперидон предизвиканата пролактинска секреција, бидејќи е утврдено дека тој помалку ја поминува крвно-мозочната бариера и се врзува за допаминските рецептори во тубероинфундибуларниот пат. (147) 9-ОН ризперидонот има 4 пати помал афинитет кон адренергичните (α 1) рецептори компарирано со ризперидоноти се смета дека тоа е основна причина за намален ризик од појава на еректилна дисфункција, ортостатска хипотензија, седација или акинезија. (145)

Stingl et al нотираат дека *CYP2D6* ИМ фенотипот се носители или на еден нормален алел +1 нефункционален алел (*1/def), 1 нефункционален алел +1 алел со редуцирана активност (def/red), или 2 редуцирани функционални алели (red/red). (148) Hendset et al потврдуваат дека def/red и red/red генотиповите имаат 4,5- пати и 3,4-пати повисоки серумски концентрации на ризперидон спредено со *1/def генотипот. (149) Тоа значи дека има значителна разлика во плазматските концентрации помеѓу *CYP2D6* генотипот одговорен за интермедиерниот фенотип што се носители на 2 варијантни алели или ена или повеќе варијантни алели. Дополнително, Rau et al потврдиле дека пациентите кои се носители на CM фенотипот имаат 3-пати зголемување на можноста за развој на несакани реакции во споредба со ЕМи. Различната ензимска активност се идентификувани во двете, и кај

различните фенотипски подгрупи и во различни генотип во кај индивидуите идентификувани како ИМ. Најголемиот број на клиничари ја подесуваат дневната доза согласно клиничкиот одговор на пациентите.

Тесниот терапевски индекс, големиот број на клинички значајни интеракции на рисперидонот, потенцијал за појава на сериозни несакани реакции, како екстрапирмидален и метаболен синдром, кои може да имаат значително влијание врз квалитетот на живот на пациентите и ја наложува потребата од индивидуализација на терапијата со рисперидон и воспоставување соодветен режим со примена на терапевско мониторирање на лекот (*Therapeutic drug monitoring, TDM*). (150) Една од суштинските потврдени причини за појава на интериндивидуални разлики при употребата на овој лек се потврдените полиморфните варијации на гените одговорни за метаболизмот (*CYP2D6*) и транспортот (*ABCB1*) на рисперидон и неговиот активен метаболит во организмот што резултира со различни плазматски концентрации и различен клинички одговор на пациентот.

Терапискиот мониторинг на лекот Therapeutic drug monitoring (TDM) е значајна алатка во терапевската оптимизација процееување и прилагодување на дозите, како и компликациите на клиничкиот третман. Дополнително ТДМ може да објасни дали несаканите реакции или одговорите кои ги даваат пациентите третирани со лек кој има тесен терапевски индекс или се применуваат повеќе лекови едновременно. Од таа причина ТДМ има круцијална улога во фармакогенетското тестирање за да се индивидуализираат дозите кај секој пациент поединечно. (151) Адитивниот ефект и потенцијалот за појава на несаканите реакции и интеракции се особено значајни во геријатриската популација кај пациенти кои имаат повеќе коморбидитети.. Генерално, кога странува збор за рисперидонот ова е карактеристично за адитивен ефект доколку се применуваат и други антидепресиви и антиепилептици, но и други антипсихотици кои се применуваат како комбинирана терапија. Има можност за бројни интеракции. (252,153, 154)

Влијанието на комедикацијата со инхибиторите и индукторите на *CYP2D6*, *CYP3A4/5* и *ABCB1* при третман со рisperидон

Покрај генетските потврдено е и влијанието на надворешните фактори, врз антипсихотичната активност на рisperидонот и 9-ОН рisperидонот, како истовремена употреба на лекови или супстанции кои имаат инхибиторен или индукорен ефект врз *CYP* ензимите или транспортниот протеин. Mannheim et al потврдиле дека истовремената примена со рisperидон и *CYP2D6* супстрати не влијаат директно на нивото на рisperидон и 9-ОН рisperидон. Дополнително, дали со примена на силни *CYP2D6* инхибитори, бупропион, или средни *CYP2D6* инхибитори, серталин, може да влијаат врз серумските концентрации на рisperидон, но не влијаат на серумската концентрација на 9-ОН рisperидон.(155) Комедикацијата на *CYP2D6* индукторите, како рифампин, значително ја намалува концентрацијата до 51% на рisperидон, 43% на 9-ОН рisperидон и 45% на активните содржини во средната вредност на AUC. (156)

Дополнително антиепилептикот карбамазепин, ја намалува до 50% плазматската концентрација на рisperидонот и активниот метаболит. (157) Кака резултат на тоа, имајќи ја во предвид лек-лек интеркцијата на ниво на *CYP2D6* ензимот може значително да помогне за предвидување на корелацијата помеѓу *CYP2D6* генотипо, *CYP2D6* ензимската активност, несаканите реакции и исходот од терапијата со рisperидон. Овие препораки се многу корисни со цел индивидуализиран пристап при третман со рisperидон. Препораките за дозирање со рisperидон согласно *CYP2D6* полиморфизмите се особено интересен пристап.

Користењето на комедикација со потенциен инхибитор на *CYP2D6*, како флуоксетин и пароксетин, резултира со четирикратно зголемување на концентрациите на рisperидон и зголемен број несакани ефекти како паркинсонизам. (154, 158, 159, 160) Интензитетот на појавените несакани ефекти е зависен од природата и бројот на применети инхибитори како комедикација со рisperидон.

Препораките за дозирање со рisperидон согласно *CYP2D6* полиморфизмите се особено интересен пристап. Во case-control студија потврдено е дека *CYP2D6* бавните метаболизери имаат три пати зголемување

на несканите реакции при примена на респеридон во споредба со екстензивните метаболизери од популацијата на пациенти. (161) Vozina et al потврдуваат дека фенорипот на *CYP2D6* бавни метаболизери може да нема влијание врз клиничкото значење на третманот со респеридон бидејќи постојат и други патишта за метаболизирање на респеридонот. (162) Резултатите од оваа студија сеугерираат дека многу фактори може да придонесат кон различниот одговор кон третманот со респеридон, односно кои може да влијаат на неговата ефикасност и токсичност. Една од стратегиите која се применува во подесувањето на дозата е дефинирана од страна на Kirchheiner et al каде се применува односот на концентрацијата во групата на екстензивни метаболизери како референтната група и според која се применува како стандард според кој се пресметуваат дозите и другите групи на пациенти со различен фенотип. Педесет процентно намалување на дозата е препорачано кај пациентите кои се бавни метаболизери. (163) Со примена на пристапот на популационата фармакокинетика со цел наоѓање на соодветната доза при третманот со респеридон.. Vandenberghe et al потврдиле дека *CYP2D6*, но не и *NR1/2*, *POR*, *PPAR*, *ABCB1*, *CYP3A* играат значајна улога во однос на респеридонот, 9-ОН респеридонот и на активната содржина во плазмата. (164) Сепак *CYP2D6* метаболизерите супстратифицирани на СМ, ЕМ, ИМ, УМ кои треба да бидат анализирани, па според тоа *CYP2D6* е главниот фактор при обезбедувањето на насоките за генотип-базираните препораки за дозата, но секако треба да бидат земени во предвид и генетските варијации на другите протеини, метаболни, транспортни и рецепторни.

Потврдено е дека примената и на *CYP3A4* инхибитори, како итраконазол и кетоназол, ги покачуваат серумските нивоа на респеридонот и ја зголемуваат неговата токсичност. (120, 165) Кетоназолот исто така е потврден инхибитор и на *P*-гликопротеинот со кој се врзува конкурентивно со респеридонот, со што доаѓа до зголемување на плазматската концентрација на 9-ОН респеридонот. (166) Оваа инхибиција на *CYP3A4/5* метаболните ензими и на *P*-гликопротеинот е значително поизразена кај бавните метаболизери.

Комедикацијата со карбамазепин кој е *CYP3A4* индукторот кај пациентите кои се дефинирани како екстензивни *CYP2D6* метаболизери

доведува до намалување на серумската концентрација на рисперидон и значително зголемување на концентрација на 9-ОН рисперидон во плазмата за период од две недели. (167) При прекин со третманот со карбамазпин кај овие пациенти може да настане сериозно зголемување на плазатските концентрации на рисперидон и потенцијална појава на сериозна форма на акатизија. (168, 169, 166) Доколку се примени карбамазепинот како комедикација кај пациентите кои се бавни *CYP2D6* метаболезери доаѓа до сериозно намалување на концентрациите на рисперидонот и неговиот активен метаболит во плазмата што може да доведе до сериозна егзацербација на психијатриските симптоми. (158)

ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Целта на овој труд е да се покаже влијанието на полиморфизмите на одредени гени одговорни за одредена ензимска активност (*CYP2D6* полиморфизам) и транспортна функција (*ABCB1* полиморфизми) кон одговорот на антипсихотичната терапија, како и предвидување на потенцијалните несакани реакции кон лекот и обезбедување на безбеден и ефикасен третман, обезбедување на тераписка адхерентност кај оваа долготрајна и тешка болест, употреба на лекови со идните перспективи и предизвици.

Главна цел на истражувањето:

Главна цел на истражувањето е испитување на влијанието на полиморфизмот на *CYP2D6* врз ефикасноста на антипсихотичната терапија како нивното влијание врз појавата на несаканите ефекти.

Подцели на истражувањето се:

- Утврдување на застапеноста и влијанието на досега познатите полиморфизми на гени кои се асоцирани со терапевтските ефекти на антипсихотиците кај пациентите со психози во однос на полот, возраста на инцијалната фаза на болеста (ран или доцен почеток), диететските навики, пушење, комедикацијата;
- Идентификување на мутации (полиморфизми) на *CYP2D6* кои се потенцијално асоцирани со појава на несакани ефекти при терапија со антипсихотици во однос на полот, возраста на инцијалната фаза на болеста (ран или доцен почеток), диететските навики, пушење, комедикацијата;
- Утврдување на поврзаноста помеѓу квалитетот на живот кај пациентите со шизофренија и тераписката ефикасност на антипсихотичната терапија;
- Утврдување на поврзаноста помеѓу квалитетот на живот кај пациентите со шизофренија и појавата на несакани ефекти при терапијата со антипсихотици;

- Определување на терапевтската и прогностичката значајност на откриените корелации кај пациентите со психози; Дефинирање на индивидуален пристап за определување на најсоодветен третман со максимален терапевтски ефект и минимизирање на несаканите споредни терапевтски ефекти.

МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Спроведената студијата е пресечна студија со проспективен карактер и истата е изработена како соработка помеѓу Универзитетска клиника за Психијатрија, Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицински факултет во Скопје и Институт за фармацевтска хемија при Фармацевтски факултет во Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје, Република Советна Македонија.

Во студијата се вклучени пациенти со дијагностицирана психоза според критериумите на ICD -10 (F20-F29), и се постари од 18 години.

За остварување на поставената научно-истражувачка цел и определувањето на влијанието на *CYP2D6* полиморфизмот врз терапискиот исход со рисперидон, обезбеден е биолошки материјал од 91 пациент. Пациентите со дијагностицирана психоза, беа на средна возраст од 20 до 63 години ($37,02 \pm 11.88$) години, 42 маж и 49 жена, и на терапија со антипсихотици (рисперидон) на позитивната листа на ФЗОМ. Сите демографски и клинички податоци поврзани со фамилијарната predisпозиција за заболувањата, коморбидните состојби, дијагнозата, дозата и времето на траење на третман-забелешките во однос на одговорот на терапијата, нејзината промена и комедикацијата, како и персоналните навики на испитаниците, се добиени од историите на пациентите водени на Универзитетската клиниката за психијатрија во Скопје. Кај ниту еден од испитаниците не е утврдено хепатално, бубрежно нарушување, физичка зависност или друго психијатриско растројство (злоупотреба на недозволен супстанции). На секој пациент поодделно во консултација со лекарот му се дадени информации после што секој пациент (или неговиот старател/законски застапник) доброволно има потпишано формулар за согласност преку кој потврдува дека е информиран и доброволно се согласува да биде дел од испитуваната популација. Сите пациенти се на перорална терапија со рисперидон 1–6 mg/ден. Кај испитаниците како комедикација, најчесто се употребувани бензодиазепини (дијазепам, лоразепам), антипаркинсонци (бипериден) или антиепилептици (валпроична киселина). Постапката за обезбедувањето на биолошки материјал е во согласност со постоечките етички норми. Од пациентите е земена крв и од добиените

примероци на крвта со центрифугирање, направена е сепарација на крвна плазма од периферни лимфоцити. Периферните лимфоцити се искористени за екстракција на геномска ДНК со користење на стандардна постапка за изолација со протеиназа К дигестија и тие се чувани на -80°C до генотипизацијата. ДНК примероците се тестирани анонимно, без лични податоци за испитаниците. Постапките применети за изолација на ДНК и генотипизацијата на примероците од крв обезбедена од здравите доброволци се опишани подолу во соодветните делови

Сите протоколи за регрутација и за спроведување на истражувањата кај испитаниците (здрави доброволци, *post mortem* испитаници и пациенти) се одобрени од Етичката комисија на Фармацевтскиот факултет од Скопје и се во согласност со принципите дефинирани со Декларацијата од Хелсинки (WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects).

ДНК изолација

Со примена на протеиназа К дигестија, фенол-хлороформ екстракција и етанолна преципитација, е добиена геномската ДНК од периферни лимфоцити на примероците собрани во EDTA вакутајнери. ДНК од ткивата е добиена со истата постапка со претходна хомогенизација низ игла (0,9 mm) во текот на 5 минути (Efremov et al., 1999). Концентрацијата на добиената ДНК е определена на 260 nm и 260/280 nm соодветно (NanoDrop 2000, Thermo Scientific) и квалитетот на ДНК е потврден со електрофореза на 1% агарозен гел со етидиум бромид.

Со цел да се утврди полиморфизмот на одредени гени кои според научно-истражувачките податоци колерираат со терапевтскиот резултат од употребата на лекот врз примероците од изолирана ДНК од пациентите, извршени тестови PGX-CYP2D6 StripAssay® за *CYP2D6* генот и тестови базирани на алел специфичен real time PCR метод за *CYP2D6* и *ABCB1* гените.

Генотипизација

***CYP2D6* генотипизација**

Генотипсизацијата на *CYP2D6* беше изведена на Институтот за имунобиологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет од Скопје, Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје со примена на PGX-*CYP2D6* StripAssay® за *CYP2D6*. Идентификувани се шест бавни метаболизери ако субпопулација која е најподложна на појава на неакани реакции со лековите при терапија со антипсихотици и не е идентификуван ниту еден ултрабрз метаболизер. Во испитувањето пациентите се класифицирани во следниве *CYP2D6* фенотипски групи [(EM=49 (*CYP2D6* скор 2), EM/ИМ =35 (*CYP2D6* скор 1) и SM=6 (*CYP2D6* скор 0)] согласно водичите за испитување од производителот (ViennaLab Diagnostics GmbH). Врзаните биотинилирани секвенци се детектирани со примена на стрептавидин-алкалин фосфатаза и боени супстанции. Со овој тест се покриени 2 локуси: 1795delT (2D6*6), 1934 G>A (2D6*4), 2637delA (2D6*3). Дополнителни информации се достапни на OMIM Online Mendelian Inheritance in Man: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. *CYP2D6* алелите *1 (нормален тип), *3, *4, *6, и резултирачките хомозиготни и хетерозиготни генотипови (*1/*1, *1/*3, итн.) се одредени со пробите за мутациите 2637delA, 1934 G>A и 1795delT, соодветно.

Испитувањето е следено преку следнава структурирана и тестовна постапка

Корелирањето на полиморфизмите на *CYP* ензимите со терапевтскиот исход од терапијата се изврши преку следење на ефикасноста на терапијата преку PANSS одговорот на пациентот кај кој е идентификуван полиморфизам со фармакогенетски испитувања.

1. Стандардизирано клиничко интервју - истото е изведено со цел дијагностицирање, исклучување на други психијатриски ентитети, досегашна антипсихотична терапија, комедикација и ефекти од неа
2. Нестандардизиран прашалник за демографски, социоекономски податоци, диететски навики,

- општи податоци - пол, возраст, завршено образование, вработување, професија, етничка припадност, брачен статус;
 - возраст на прва појава на заболување, број на хоспитализации, досегашен третман, и тераписки одговор, несакани ефекти од терапија, придржување кон тераписки третман
3. PANSS (Positive and negative syndrome scale) - стандардизирана клиничка скала наменета за оцена и евалуација на присуство и сериозност (тежина) на позитивните и негативните шизофрени симптоми, како и општата психопатологија кај пациенти со Шизофренија. Се состои од 3 субскали: субскала за позитивна симптоматологија со седум тврдења, субскала за негативна симптоматологија со седум тврдења, и субскала за општа психопатологија со 16 тврдења. Тежината на симптомите за секое тврдење е со вредност од 1-7 (1 - отсутно, 7 екстремно). Поголем скор на скалата укажува на потешка клиничка слика
 4. BPRS – (Brief Psychiatric Rating Scale) - кратка скала за психијатриска проценка претставува широко употребуван инструмент во клиничката пракса за проценка на позитивни, негативни, и афективните симптоми на индивидуи кои имаат психотични нарушувања, пред се шизофренија. Особено важна улога има за проценка на ефикасноста на третманот. Се состои од 18 прашања, секое бодувано од 0-6 според тежината на симптоматологијата. Повисок скор на скалата укажува на потешка клиничка слика.
 5. SQLS (Schizophrenia Quality of Life Scale) претставува валидизиран и практичен прашалник за само-евалуација на симптомите и грижите на пациентите со шизофренија, со цел проценка и мониторинг на квалитетот на живот кај пациенти со шизофренија. Се состои од 33 тврдења поделени во две субскали и: скала за психосоцијална евалуација со 22 тврдења и скала за проценка на когниција и виталност

со 11 тврдења. Сите освен четири тврдења се бодуваат на Ликерт тип на скала од 5 нивоа на градација (0-секогаш, 1-често, 2-понекогаш, 3-ретко, 4-никогаш), додека четири тврдења се бодуваат обратно (0-секогаш, 1-често, 2 понекогаш, 3-ретко, 4-никогаш). Резултатите се прикажано со вредности од 0 (најдобар квалитет на живот)-100 (најлош квалитет на живот).

Процедура на истражувањето:

На секој нов пациент дијагностициран со Dg. F20 - F29 пред да се отпочне со било каков вид на терапија, по потпишување на информирана согласност му беше земена крв од кубитална вена за анализа на полиморфизам на гените и се отпочна со антипсихотична терапија. Му беа зададени PANSS, BPRS, SQLS на почеток на терапијата, и повторно после еден месец од лекувањето со цел процена на терапискиот одговор, т.е подорбувањето на состојбата како и квалитетот на живот..

Кај пациентите кај кој се следеше добра ефикасност на пропишаната терапија (мерено со BPRS и PANSS) се следеше намалување на скорот на наведените скали (до 50% кај клинички значително подобрување). На ист начин со намалување на скорот на SQLS беше ценет квалитетот на живот (намалување на скор, подорбување на квалитет на живот.

Пациенти кај кои се следеше умерен тек на ефикасноста на пропишаната терапија, а со тоа и помал пад на скорот на BPRS/PANSS се постапуваше според протоколите со постепено зголемување на препишаната доза или со воведување адјувантна терапија.

Пациенти кај кои се следи слаба ефикасност од препишаната терапија се очекува најмал пад во скорот на BPRS/PANSS

Критериуми за вклучување и исклучување од студијата

Критериуми за вклучување: пациенти со дијагностицирана психоза според критериуми на МКБ 10 (F20-F29), пациенти што потпишале информативна согласност, постари од 18 г, пациенто поставени за прв пат на третман со Рисперидон.

Критериуми за исклучување: пациенти помлади од 18 години, пациенти кои не се придржуваат до антипсихотичната терапија, пациенти со други коморбидни состојби покрај шизофрената психоза

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

За статистичка обработка на податоците добиени во текот на истражувањето ќе биде направена база на податоци во статистичкиот програм SPSS software (v. 23.0)

- квантитативните податоци се прикажани со дескриптивна статистика (аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка, медијана и интерквартален интервал);
- Нормалната дистрибуција на податоците е тестирана со примена на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro Wilk's тестовите; Квантитативните варијабли се презентирани преку аритметички средини со стандардни девијации и вредности на медијана презентирани како апсолутни релативни броеви.
- категориските варијабли се прикажани со фреквенции и проценти;
- за компарирање на анализирините групи користени се независни параметарски и непараметарски тестови (Student t-test for independent samples, Chi-square тест, Fisher exact тест, Mann-Whitney тест). Analysis of Variance, Kruskal-Wallis test); Pearson chi-square тестот и Fisher exact тестот се користени за испитување на разлики во дистрибуцијата на категориските варијабли. Анализата на варијанса, Kruskal-Wallis и Mann-Whitney тестовите се применети за да се споредат групи за квантитативни варијабли. Би-варијантни анализи беа спроведени за да се споредат фенотипските групи.
- униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа со одредување на вредноста на односот на превага (OR) и 95% Confidence interval е користена за идентификација на предикторните фактори за терапевски одговор;
- p вредноста $< 0,05$ ќе се смета за статистички сигнификантна, а $p < 0,01$ за високо сигнификантна.

РЕЗУЛТАТИ

Во претходно спроведените испитувања добиени се резултати за нашата популација, при што се користени матријали од здрави доброволци, без историја на заболувања, во однос на статусот на *CYP2D6* и истите се во согласност со фреквенциите коишто се пријавени за другите европски популации. Делумно, разлики се најдени во споредба со *CYP2D6**2, *CYP2D6**3 и *CYP2D6**4 алелната фреквенција и преваленца на *CYP2D6* дупликацијата и делецијата. Откриената фреквенција на *CYP2D6**2 (0,18) кај нашата популација е слична со онаа која е пријавена кај турската (0,35), германската (0,32), швајцарската и сардиниската (0,155 двете) популации, но е различна со фреквенциите кои се пријавени за хрватската популација (0,04, $p=0,0007$). (170, 171,172)

Фреквенцијата на *CYP2D6**3 алелата и најчестата неактивна алела кај нашата популација, *CYP2D6**4 (0,008 и 0,187) се споредува со онаа која е најдена кај другите европски популации: швајцарската (0,006 и 0,206), италијанската (0,007 и 0,153), шпанската (0,009 и 0,138), руската (0,01 и 0,182), чешката (0,011 и 0,23), полската (0,013 и 0,22), норвешката (0,014 и 0,20), шведската (0,014 и 0,244), француската (0,02 и 0,149), хрватската (0,027 и 0,14), германската (0,020 и 0,207), холандската (0,018 и 0,184), турската (-, 0,11) и грчката (0,023 и 0,178) популација, но значајно се разликува од фреквенцијата којашто е пријавена кај финската (0,057, $p=0,000423$ и 0,1, $p=0,029$) етничка група. (173)

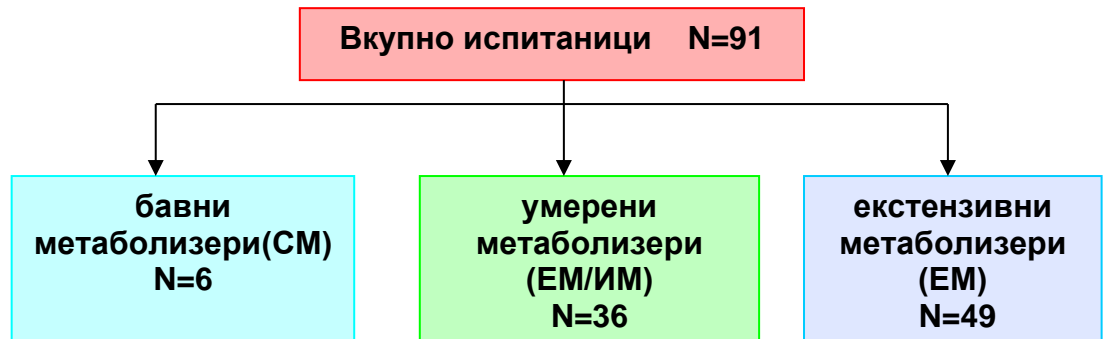
Лимитиран е бројот на публикувани податоци во однос на дистрибуцијата во европските популации за остатокот на алелни варијанти на *CYP2D6*. Не се забележани статистички значајни разлики помеѓу преваленцата на *CYP2D6**9, *10, *35 и *41 алелите кај нашата популација (0,016, 0,027, 0,100, 0,086) и оние коишто се пријавени кај швајцарската (0,027 за *CYP2D6**9 и *10, и 0,073 за *CYP2D6**10 и *41) етничка група. (172) Наодите коишто се однесуваат на дистрибуцијата на *CYP2D6* copy number variations (CNV) (0,058 за дупликациите и 0,09 за делециите), одговараат за теоријата на северно-јужниот градиент, која сугерира намалување на преваленцата на *CYP2D6* CNV одејќи од медитеранските земји накај северноевропските. (174, 175, 176) Во нашата популација според публикуваните резултати има значително повиска фреквенција на *CYP2D6*

дупл/дел ($p < 0,005$) во Република Северна Македонија споредбено со онаа во Германија (0,019/0,02), Франција (0,029/0,023), Русија (0,01/0,017) и Хрватска (-, 0,01). Најдовме дека дистрибуцијата на фреквенциите на бавните метаболитери (PM) (0,054) е слична со онаа на другите европски популации и таа интерполира помеѓу Хрватите и Италијаните (0,03 и 0,037), Шпанците, Норвежаните, Холанѓаните, Данците, Финците и Русите (0,050, 0,051, 0,055, 0,057, 0,059), Французите, Словенците и Чесите и Германците (0,064, 0,065, 0,067 и 0,007) и Швеѓаните (0,085).

Во нашата студија сите 91 пациенти третирани со рисперидон и соодветна конкомитентна терапија се класифицирани во три *CYP2D6* фенотипови. Согласно добиениот *CYP2D6* скор испитуваните пациенти беа поделени во три групи и тоа екстензивни метаболитери EM (*CYP2D6* скор 2), умерени односно, екстензивни/интермедиерни метаболитери EM/IM (*CYP2D6* скор 1) и бавни метаболитери-СМ (*CYP2D6* скор 0).

Прегледот на фенотипската класификација на *CYP2D6* направен согласно генотипизацијата, сцио-демографски клинички и фармаколошки податоци за пациентите дијагностицирани со психоза, презентирани во Табела 1.

Во спроведените испитувања на нашата популација со дијагностицирана психоза според (F20-F29) беа регистрирани три фенотипски групи категоризирани согласно генетските варијации на *CYP2D6*, кои ја детерминираат метаболната активност на ензимот, односно, 6.6% (6) беа бавни метаболитери, 39.6% (36) умерени (EM/ИМ), додека повеќе од половина пациенти, односно 53.8% (49) пациенти имаа екстензивна способност за метаболизирање на ензимскиот супстрат (EM). Сите добиени резултати беа во согласност со потврдените фреквенции од 5-10% *CYP2D6* фенотип на бавни метаболитери и 1-2% ултрабрзи метаболитери потврдени во белата популација. (177)



Слика 2. Класификација на пациентите според *CYP2D6* фенотипот

Табела.1 Демографски податоци за пациентите

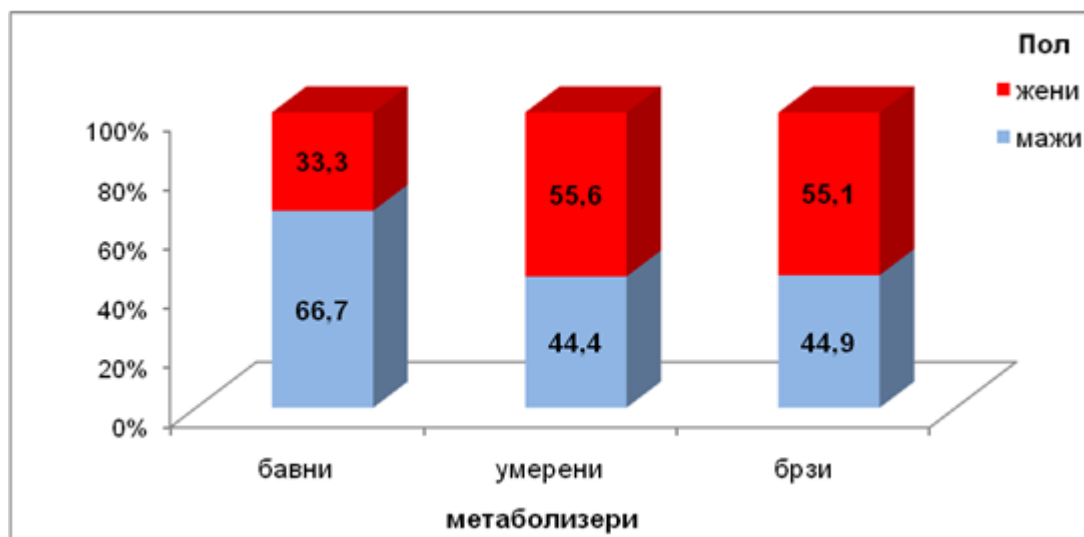
Варијабла		
Пол n (%)	машки	42 (46,15)
	женски	49 (53,85)
Возраст (mean ± SD)	27,02 ± 11.9	
Образование n (%)	без образование	1 (1,10)
	основно	13 (14,29)
	средно	54 (59,34)
	високо	23 (25,27)
Националност n (%)	1	78 (85,71)
	албанци	8 (8,79)
	ром	3 (3,30)
	бошњак	2 (2,20)
Брачна состојба n (%)	не	58 (63,74)
	да	33 (36,26)
Прва епизода (год) (mean ± SD)	29,94 ± 10,2	
Број на хоспитализации (mean ± SD) median (IQR)	(4,92 ± 17,9) 1(1 – 2)	

Добиените резултати потврдија дека пациентите од трите *CYP2D6* групи не се разликуваа сигнификантно во однос на половата структура ($p=0,4$, $p=0,41$, $p=0,97$). Умерените и екстензивните метаболитери имаа слична дистрибуција на машки и женски пациенти, почеста беше застапеноста на пациенти од женски пол (55,6%, 55,1%. консеквентно), додека бавните метаболитери беа незначајно почесто од машки род (66,7%). (Табела 2) и Слика 3.

Табела 2. CYP2D6 класификација на пациенти според пол

Пол n (%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни и н (%)	
	метаболизери			
мажи	4 (66,67)	16 (44,44)	22 (44,9)	^a Fisher
жени	2 (33,33)	20 (55,56)	27 (55,1)	p=0,4 ^b Fisher p=0,41 ^c X ² =0.0 p=0,97

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



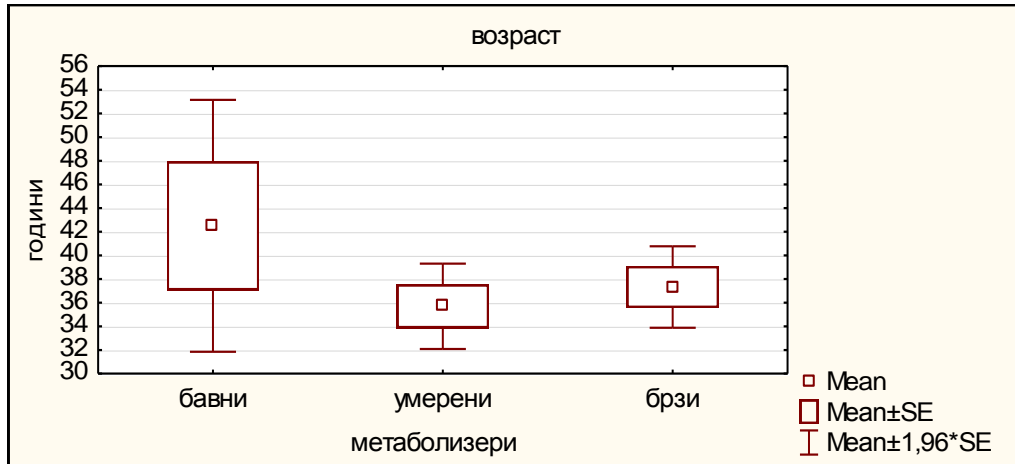
Слика 3. CYP2D6 класификација на пациенти според пол

Експресијата на генотиповите на CYP2D6 не зависеше од возраста на пациентите со психоза (p=0,42). Бавните метаболизери беа несигнификантно постари од умерените и екстензивните ($42,50 \pm 13,3$ vs $35,69 \pm 11,1$ vs $37,33 \pm 12,3$). (Табела 3, Слика 4)

Табела 3. CYP2D6 класификација на пациенти според возраст

метаболизери	mean \pm SD	p value
бавни	42,50 \pm 13,3	F=0.88 ^{abc} p=0,42
умерени	35,69 \pm 11,1	
екстензивни	37,33 \pm 12,3	

^{abc}p(бавни vs умерени vs екстензивни)



Слика 4. *CYP2D6* класификација на пациенти според возраст

Во сите три фенотипски групи доминираа пациенти со средно ниво на образование (66,7%, 52,8%, 63,3%, консеквентно), и немажени/неженети (60%, 61,1%, 67,35%, консеквентно). Во структурата според националност, во сите три групи доминираа Македонци.

Степенот на образование имаше хомогена структура во трите *CYP2D6* групи ($p > 0.05$). Пациентите од трите групи имаа најчесто завршено средно образование, со застапеност од 66,7% (4 пациенти) во групата бавни метаболизери, 52,8% (19 пациенти) во групата умерени метаболизери, и со 63,3% (31 пациенти) во групата брзи метаболизери). (Табела 4)

Табела 4. *CYP2D6* класификација на пациенти според образование

Степен на образование n(%)	на <i>CYP2D6</i>			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
без образование	0	1 (2,78)	0	^a Fisher p=1,0
основно	1 (16,67)	6 (16,67)	6 (12,24)	^b Fisher p=1,0
средно	4 (66,67)	19 (52,78)	31 (63,27)	^c Fisher p=0,6
високо	1 (16,67)	10 (27,78)	12 (24,49)	

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)

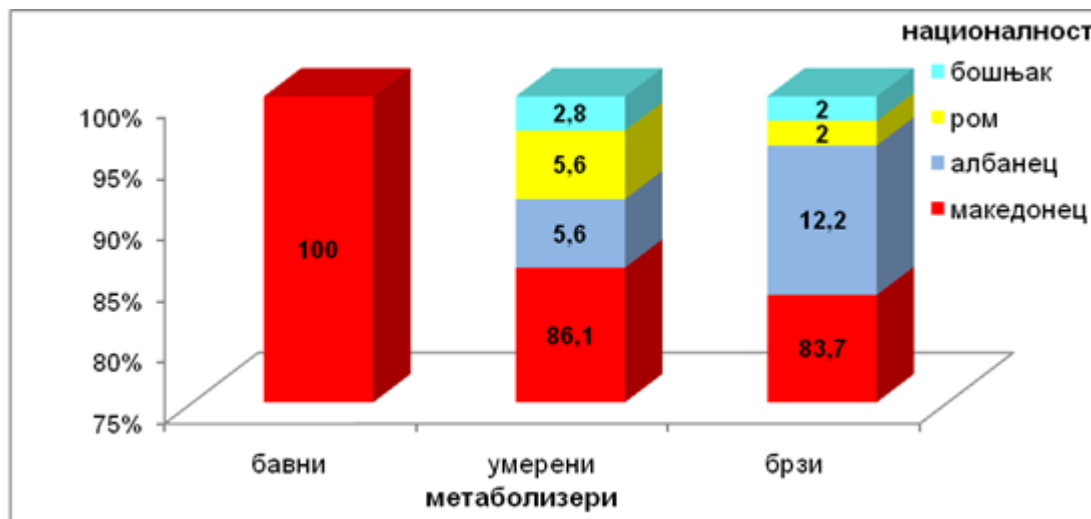
Согласно добиените резултати, националноста на пациентите со психоза немаше сигнификантно влијание на генетскиот полиморфизам на *CYP2D6* ($p=1,0$, $p=1,0$, $p=0,66$). Македонци беа сите бавни метаболизери, 86,1% (31 пациенти) умерени и 83,7% (41 пациенти) екстензивни

метаболизери. Испитаниците со албанска националност имаа најчесто брз метаболизам на *CYP2D6* супстратите – 12,2% (6). Од 3 Роми, 2 беа умерени, 1 пациент се детерминираше како брз метаболизер. Во истражувањето учествуваа и 2 Бошњаки, од кои 1 со умерена, и 1 со брзо метаболизирање на антипсихотикот. (Табела 5, Слика 5)

Табела 5. *CYP2D6* класификација на пациенти според националност

националност n(%)	<i>CYP2D6</i>			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
	метаболизери			
македонец	6 (100)	31 (86,11)	41 (83,67)	^a Fisher p=1,0
албанец	0	2 (5,56)	6 (12,24)	^b Fisher p=1,0
ром	0	2 (5,56)	1 (2,04)	^c Fisher p=0,66
бошњак	0	1 (2,78)	1 (2,04)	

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs брзи), ^cp(умерени vs екстензивни)



Слика 5. *CYP2D6* класификација на пациенти според националност

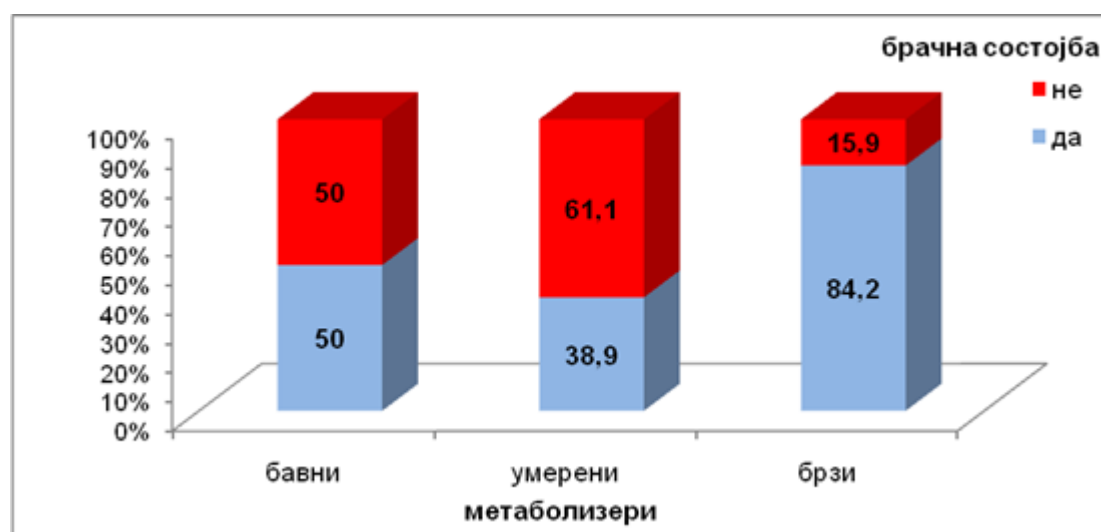
Во брак, односно мажени/женети беа 50% (3 пациенти) од групата бавни метаболизери, 38,9% (14 пациенти) од групата умерени метаболизери, 84,2% (16 пациенти) од групата екстензивни метаболизери. Меѓу групните компарации за брачниот статус покажаа статистичка несигнификантна разлика меѓу бавните метаболизери во однос на умерените ($p=0,67$) и во однос на екстензивните метаболизери ($p=0,12$), додека разликата меѓу

умерените и екстензивните метаболитери се потврди како статистички сигнификантна ($p=0,001$), како резултат на значајно почеста застапеност на пациенти во брак во групата со висока *CYP2D6* активност, односно групата екстензивни метаболитери. (Табела 6, Слика 6)

Табела 6. *CYP2D6* класификација на пациенти според брачна состојба

брачна состојба n(%)	<i>CYP2D6</i>			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
	метаболитери			
да	3 (50)	14 (38,89)	16 (84,21)	^a Fisher $p=0,67$
не	3 (50)	22 (61,11)	3 (15,79)	^b Fisher $p=0,12$ ^c $\chi^2=10,3$ $p=0,001$ sig

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



Слика 6. *CYP2D6* класификација на пациенти според брачна состојба

Согласно овие резултати, бавните, умерените и екстензивните метаболитери не се разликуваа сигнификантно во однос на социодемографските карактеристики.

Како пушачи се декларираа 66,7% (4) бавни метаболитери, 52,8% (19) умерени, и 63,3% (31) екстензивни метаболитери. Не беше најдена статистичка сигнификантна разлика во пушачкиот статус меѓу трите фенотипски групи за *CYP2D6* ($p=0,67$, $p=1,0$, $p=0,33$). Пациентите со умерен метаболизам на *CYP2D6* супстратите незначајно поретко од оние со спор и

екстензивен метаболизам беа активни пушачи во моментот на спроведување на студијата. (Табела 7)

Табела 7. CYP2D6 класификација на пациенти според конзумирање на цигари

цигари n (%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
	метаболизери			
да	4 (66,67)	19 (52,78)	31 (63,27)	^a Fisher p=0,67
не	2 (33,33)	17 (47,22)	18 (36,73)	^b Fisher p=1,0 ^c X ² =0,9 p=0,33

^ap (бавни vs умерени), ^bp (бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)

Анамнестички податок за конзумирање алкохол беше добиен од 16, 7% (1) спор метаболизер, 13,9% (5) умерени, и 16,3% (8) екстензивни метаболизери. Тестираната разлика во дистрибуцијата на пациенти кои консумираат и кои не консумираат алкохол беше статистички несигнификантна за p=1,0 меѓу бавните наспроти умерени и екстензивните метаболизери, а за p=0,76 меѓу умерените и екстензивните метаболизери. (Табела 8)

Табела 8. CYP2D6 класификација на пациенти според конзумирање на алкохол

алкохол n(%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	брзи n (%)	
	метаболизери			
да	1 (16,67)	5 (13,89)	8 (16,33)	^a Fisher p=1,0
не	5 (83,33)	31 (86,11)	41 (83,67)	^b Fisher p=1,0 ^c X ² =0.1 p=0,76

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)

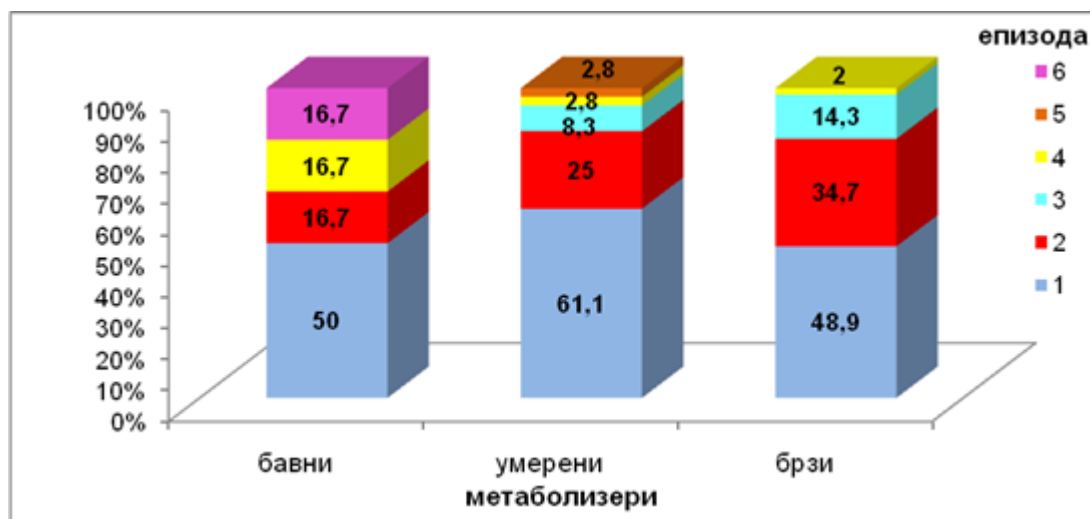
Во табела 9 прикажан е бројот на епизоди на болест кои ги имале испитаниците од трите CYP2D6 групи. Најголем дел пациенти од трите групи имале една епизода на болеста – 50% (3), 61,1% (22), и, 49% (24), консеквентно. Трите фенотипски групи, односно бавните, умерени и

екстензивните метаболитери имаа несигнификантно различен број на епизоди на болест ($p=0,51$). (Слика 7 и 8)

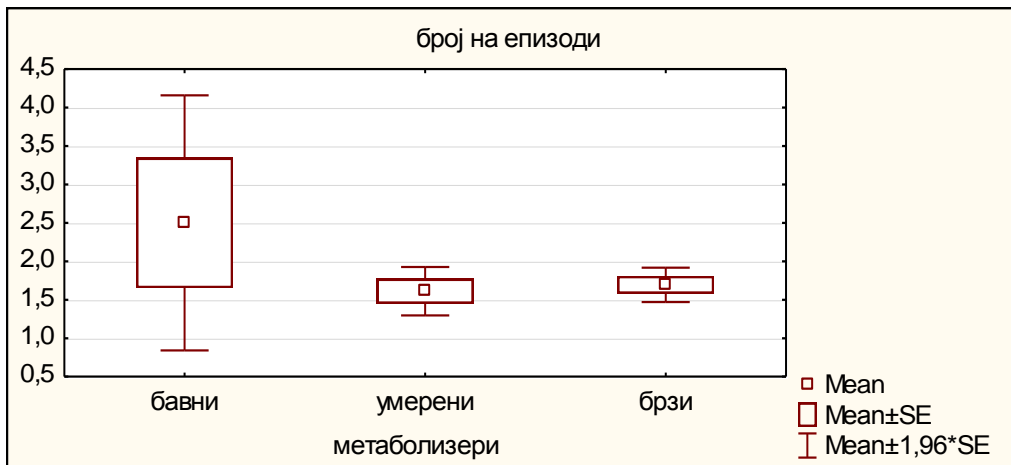
Табела 9. CYP2D6 класификација на пациенти според број на епизоди

епизода n (%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
метаболитери				
1	3 (50)	22 (61,11)	24 (48,98)	H=1,36 abc $p=0,51$ ns
2	1 (16,67)	9 (25)	17 (34,69)	
3	0	3 (8,33)	7 (14,29)	
4	1 (16,67)	1 (2,78)	1 (2,04)	
5	0	1 (2,78)	0	
6	1 (16,67)	0	0	
mean \pm SD	2,50 \pm 2,1	1,61 \pm 0,96	1,69 \pm 0,8	
median (IQR)	1,5 (1 – 4)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	

H(Kruskal-Wallis test) abc p (бавни vs умерени vs екстензивни)



Слика 7. CYP2D6 класификација на пациенти според број на епизоди



Слика 8. *CYP2D6* класификација на пациенти според број на епизоди

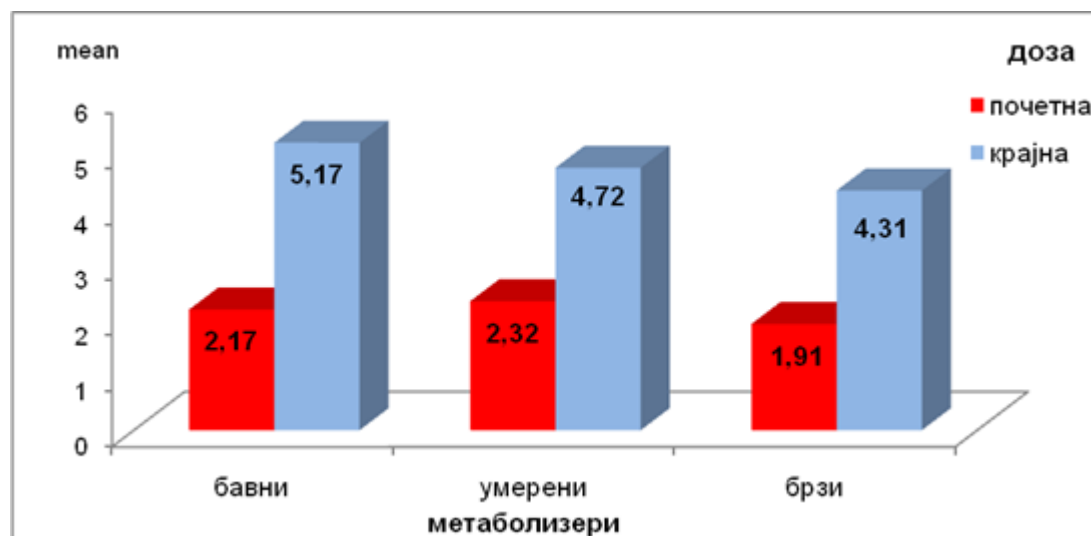
Почетната дневна доза на рисперидон не се разликуваше сигнификантно меѓу трите групи пациенти ($p=0,051$); базичната просечна доза беше највисока кај умерените метаболизери ($2,32 \pm 0,8$ mg/ден), следено од групата бавни ($2,17 \pm 0,4$ mg/ден) и екстензивни метаболизери ($1,91 \pm 0,6$ mg/ден).

Сигнификантна разлика беше најдена меѓу *CYP2D6* групите во однос на крајната дневна доза на рисперидон ($p=0,026$); крајната просечна доза беше највисока кај бавните метаболизери ($5,17 \pm 0,4$ mg/ден), следено од групата умерени ($4,72 \pm 0,9$ mg/ден) и екстензивните метаболизери ($4,31 \pm 0,9$ mg/ден). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби идентификуваше сигнификантна разлика меѓу групите бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,026$). На крајот на следењето, ординираната доза на рисперидон беше значајно повисока кај пациентите со ниска *CYP2D6* активност споредено со пациентите со висока *CYP2D6* активност. (Табела 10, Слика 9).

Табела 10. CYP2D6 класификација на пациенти според почетна и крајна дневна доза

варијабла	доза	CYP2D6			p value
		бавни	умерени	екстензивни	
метаболизери					
почетна ±SD) (median)	доза(mean	2,17 ± 0,4 2,0	2.32 ± 0.8 2.0	1,91 ± 0,6 2.0	H=5,94 abc $p=0,051$
крајна ±SD) (median)	доза(mean	5,17 ± 0,4 5,0	4.72 ± 0.9 4,5	4,31 ± 0,9 4,0	H=7,3 abc $p=0,026$ $p=0,026$ sig

H(Kruskal-Wallis test), post-hoc analysis (Mann-Whitney) ap(бавни vs екстензивни)



Слика 9. CYP2D6 класификација на пациенти според почетна и крајна дневна доза

За време на изведување на студијата, дополнителна терапија им беше ординирана на сите пациенти од групата бавни метаболизери, на 83,3% (30 пациенти) од групата умерени метаболизери и на 87,8% (43 пациенти) од групата екстензивни метаболизери. Меѓугрупните споредби во однос на фреквенцијата на земање дополнителна терапија не беа статистички сигнификантни, односно значајни ($p=0.57$, $p=1,0$, $p=0,56$). (Табела 11)

Табела 11. CYP2D6 класификација на пациенти според дополнителна терапија

дополнителна терапија n(%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензив ни n (%)	
	метаболизери			
да	6 (100)	30 (83,33)	43 (87,76)	^a Fisher p=0,57
не	0	6 (16,67)	6 (12,24)	^b Fisher p=1,0 ^c X ² =0,3 p=0,56

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)

Табела 12, го презентира типот на дополнителна терапија кај трите CYP2D6 групи.

Табела 12. CYP2D6 класификација на пациенти според тип на дополнителна терапија

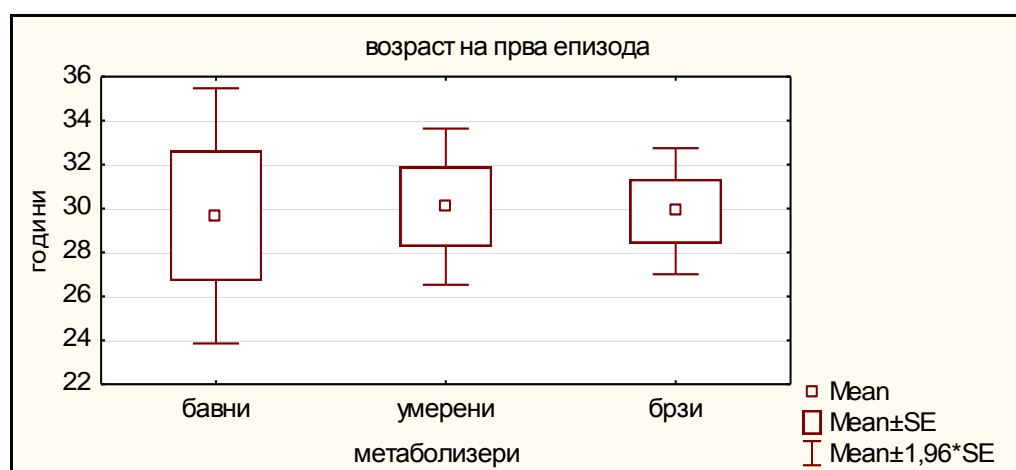
дополнителна терапија	n	CYP2D6		
		бавни n	умерени n	екстензивни n
метаболизери				
Mendilex	10	2	2	6
Mendilex, Loram	35	4	11	20
Mendilex, Helex	2	0	1	1
Mendilex, Diazepam	7	0	3	4
Diazepam	4	0	4	0
Loram	19	0	8	11
Diazepam, Mendilex	2	0	1	1

Првата епизода на болеста кај трите групи пациенти се јавила на просечна возраст од 29,7± 7,3, 30,1 ± 10,9 и 29,9 ± 10,2 години, консеквентно, и без статистичка сигнификантна разлика меѓу нив (p=0,92). (Табела 13, Слика 10).

Табела 13. CYP2D6 класификација на пациенти според возраст на прва епизода на болест

Возраст на прва епизода	CYP2D6			p value
	спори	средни	екстензивни	
	метаболизери			
(mean ±SD)	29.7 ± 7.3	30.1 ± 10.9	29.9 ± 10.2	H=0.16
(median,IQR)	30 (25-35)	27 (23.5-35)	28 (21-35)	^{abc} p=0.92ns

^{abc}p (бавни vs средни vs екстензивни метаболизери);H (Kruskal-Wallis test)



Слика 10. CYP2D6 класификација на пациенти според возраст на прва епизода на болест

Бавните метаболизери почесто од умерените и екстензивните метаболизери претходно земале терапија за својата болест, но без потврдена статистичка сигнификантност – 50% (3) vs 25% (9), $p=0,39$; 50% (3) vs 22,45% (11), $p=0,46$ (Таблеа 14).

Табела 14. CYP2D6 класификација на пациенти според досегашен третман

досегашен третман n(%)	CYP2D6			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
	метаболизери			
не	2 (33,33)	22 (61,11)	26 (53,06)	^a Fisher $p=0,39$
да	3 (50)	9 (25)	11 (22,45)	^b Fisher $p=0,46$ ^c $\chi^2=0.3$ $p=0,5$
нередовен	1 (16,67)	5 (13,89)	12 (24,49)	

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)

Табела 15 ја прикажува медикаментозната терапија која ја примале пациентите во трите *CYP2D6* групи.

Табела 15. *CYP2D6* класификација на пациенти според медикаментозна теапија

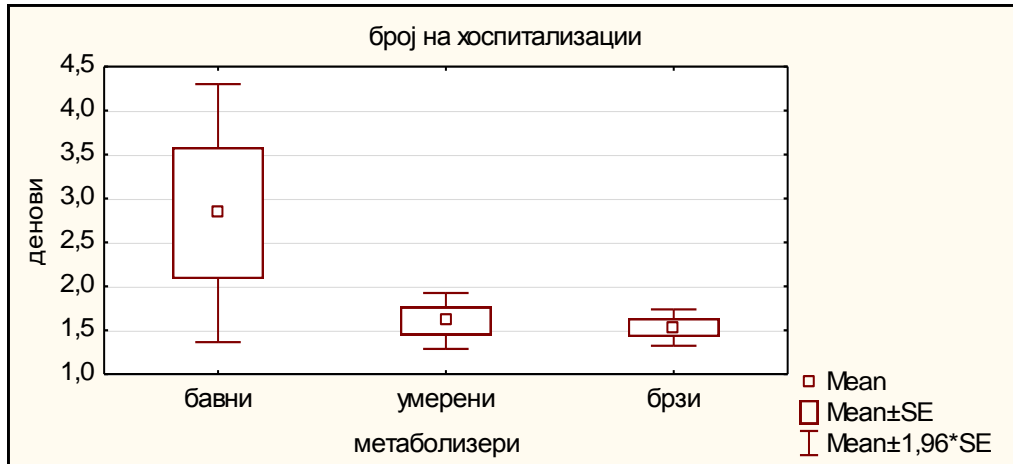
досегашен третман	<i>CYP2D6</i>			
	n	бавни n	умерени n	брзи n
		метаболизери		
Haloperidol	5	0	2	3
Neredoven	18	1	5	12
Olanzapine	9	2	1	6
Haloperidol, Olanzapine	1	0	1	0
Alprazolam	1	0	0	1
Sertaline, Lorazeoam	1	0	0	1
Olanzapine, Clozapine	1	0	1	0
Levomepromazine	1	0	1	0
Fluphenazin	1	1	0	0
Valpric acid	1	0	1	0
Lorazeoam	2	0	2	0

Трите *CYP2D6* групи не се разликуваа сигнификантно во однос на потребата од болничко лекување ($p=0,088$). Максималниот број на хоспитализации изнесуваше 6 кај бавните метаболизери, 5 кај умерените, 3 кај екстензивните метаболизери. (Табела 16, Слика 11)

Табела 16. *CYP2D6* класификација на пациенти според број на хоспитализации

Број на хоспитализации	<i>CYP2D6</i>			p value
	бавни	умерени	екстензивни	
	метаболизери			
(mean \pm SD) min-max	2,8 \pm 1,8, 1-6	1,6 \pm 0,9, 1-5	1,53 \pm 0,7,1-3	H=4,9
(median, IQR)	2 (2-4)	1 (1-2)	1 (1-2)	^{abc} p=0,088

^{abc}p (бавни vs средни vs екстензивни метаболизери);H (Kruskal-Wallis test)



Слика 11. *CYP2D6* класификација на пациенти според број на хоспитализации

Определеување на влијанието на генетските полиморфни варијации на *CYP2D6* генот врз исходот од антипсихотичната терапија

На прием и при испис, кај сите пациенти беа пресметани скоровите од двете психијатриски скали: **PANSS** (Positive and negative syndrome scale), и **BPRS** (Brief Psychiatric Rating Scale), преку што беа евалуирани терапевските ефекти на ординираната антипсихотична терапија.

На прием, трите *CYP2D6* групи не се разликуваа сигнификантно во однос на скоровите на трите PANSS подскали: за позитивна шизофрена симптоматологија ($p=0,22$), негативна шизофрена симптоматологија ($p=0,36$), и општа психопатологија ($p=0,39$).

На испис, по завршениот медикаментозен третман, статистичка сигнификантна беше разликата во скоровите меѓу *CYP2D6* групите за трите подскали.

Просечниот скор за PANSS скалата за позитивна шизофрена симптоматологија на испис беше највисок пациентите од групата бавни метаболизери ($20,67 \pm 2,8$), следено од групата умерени ($15,64 \pm 3,6$), и екстензивни метаболизери ($14,14 \pm 3,1$). За $p=0,000043$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за позитивна шизофрена симптоматологија. Со post hoc анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна

разлика меѓу бавните и умерени метаболизери ($p=0,00223$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,00014$).

Просечниот скор за PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија на испис беше највисок пациентите од групата бавните метаболизери ($20,0 \pm 5,1$ следено од групата умерени ($15,44 \pm 4,6$), и екстензивни метаболизери ($15,33 \pm 3,7$). За $p=0,034$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија. Со post hoc анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна разлика меѓу бавните и умерени метаболизери ($p=0,038$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,029$).

Просечниот скор за PANSS скалата за општа шизофрена симптоматологија на испис беше највисок пациентите од групата бавни метаболизери ($35,33 \pm 10,1$), следено од групата умерени ($29,81 \pm 5,7$), и екстензивни метаболизери ($27,77 \pm 5,3$). За $p=0,009$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за општа шизофрена симптоматологија. Со post hoc анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна разлика меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,01$).

Овие резултати укажуваат дека терапискиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран преку PANSS скалата сигнификантно зависеше од генетските полморфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри тераписки ефекти имаа екстензивните метаболизери, додека бавните метаболизери имаа највисоки скорови за PANSS скалата, односно најслаби тераписки ефекти од антипсихотичниот третман.

На испис, во секоја генотипска *CYP2D6* група беа регистрирани сигнификантно пониски скорови за трите подскали од PANSS скалата споредено со прием.

Во групата бавни метаболизери статистичка сигнификантност беше потврдена на испис во однос на прием за трите PANSS скали ($p=0,0038$, $p=0,0036$, $p=0,00037$, консеквентно).

Во групата умерени метаболизери статистичка сигнификантност беше потврдена на испис во однос на прием за трите PANSS скали ($p<0,0001$).

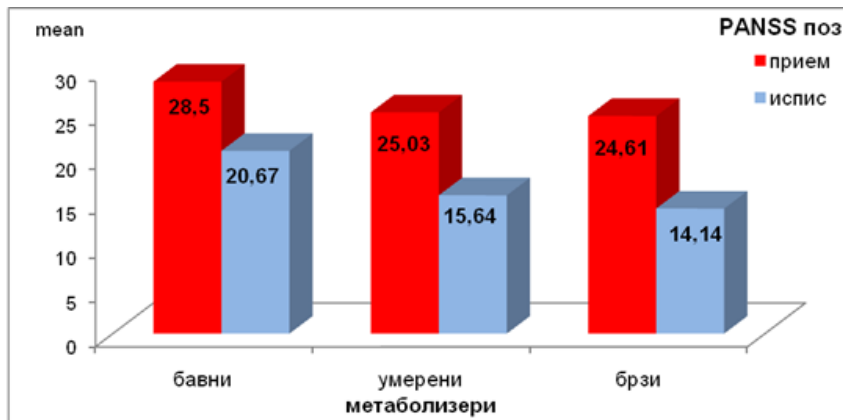
И во групата екстензивни метаболитери статистичка сигнификантност беше потврдена на испис во однос на прием за трите PANSS скали ($p < 0,0001$).

Овие резултати покажуваат дека во сите три *CYP2D6* групи беше регистрирано намалување на скорот за PANSS скалата, но процентуалното намалување за сите три субскали беше највисоко за пациентите од групата екстензивни метаболитери (42,5%, 35,5%, и 37,5%, консеквентно), што укажува на фактот дека во оваа група беше постигнат најдобар тераписки ефект. (Табела 17, Слика 12-17).

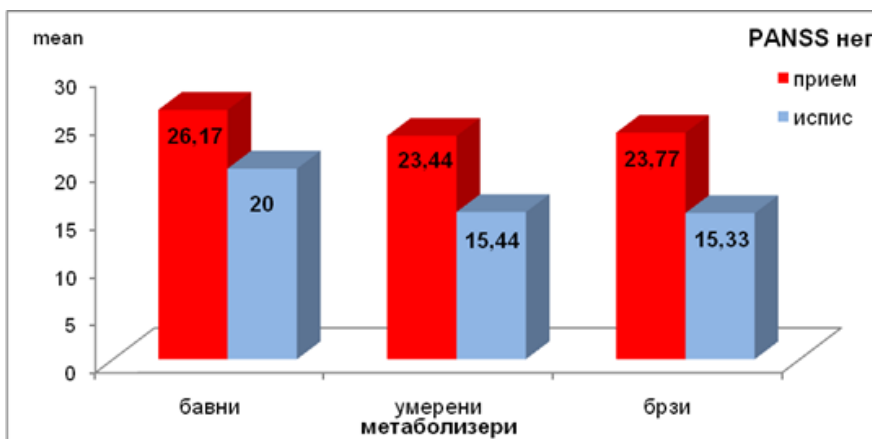
Табела 17. CYP2D6 класификација на пациенти според PANSS скалата за позитивна шизофрена и PANSS скалата за негативна шизофрена на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза

варијабла		CYP2D6			p value
		бавни	умерени	екстензивни	
метаболизери					
PANSS прием (mean ±SD)	поз	28,50 ± 3,6	25,03 ± 5,6	24,61 ± 4,8	F=1,5 abc _p =0,22
	испис (mean ±SD)	20,67 ± 2,8	15,64 ± 3,6	14,14 ± 3,1	
		t=5,1 p=0,0038	t=15,1 p=0,000000	t=21,2 p=0,000000	F=11,3 abc _p =0,000043 a _p =0,00223 b _p =0,00014
е	% на намалување на скорот	27,5	37,5	42,5	
PANSS прием (mean ±SD)	нег	26,17 ± 7,4	23,44 ± 5,9	23,77 ± 4,9	F=1,04 abc _p =0,36
	испис (mean ±SD)	20,0 ± 5,1	15,44 ± 4,6	15,33 ± 3,7	
		t=5,2 p=0,0036	t=12,8 p=0,000000	t=15,2 p=0,000000	F=3,5 abc _p =0,034 a _p =0,038 b _p =0,029
е	% на намалување на скорот	23,6	34,1	35,5	
PANSS прием (mean±SD)	општа	48,83 ± 10,1	44,36 ± 7,6	44,41 ± 7,3	F=0,9 abc _p =0,39
	испис (mean ±SD)	35,33 ± 10,1	29,81 ± 5,7	27,77 ± 5,3	
		t=8,5 p=0,00037	t=14,7 p=0,000000	t=16,0 p=0,000000	F=4,9 abc _p =0,009 b _p =0,01
е	% на малување на скорот	27,6	32,8	37,5	

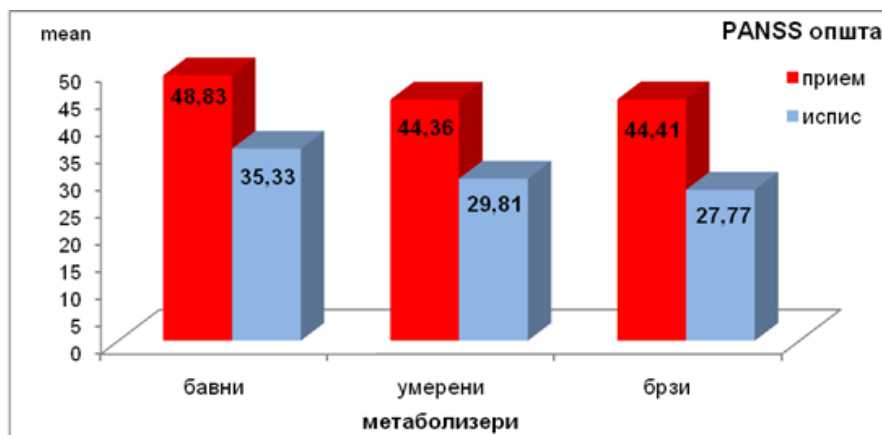
F (Analysis of Variance) post –hoc a_p(бавни vs умерени), b_p(бавни vs екстензивни), c_p(умерени vs екстензивни)
t (Student test for dependent samples)



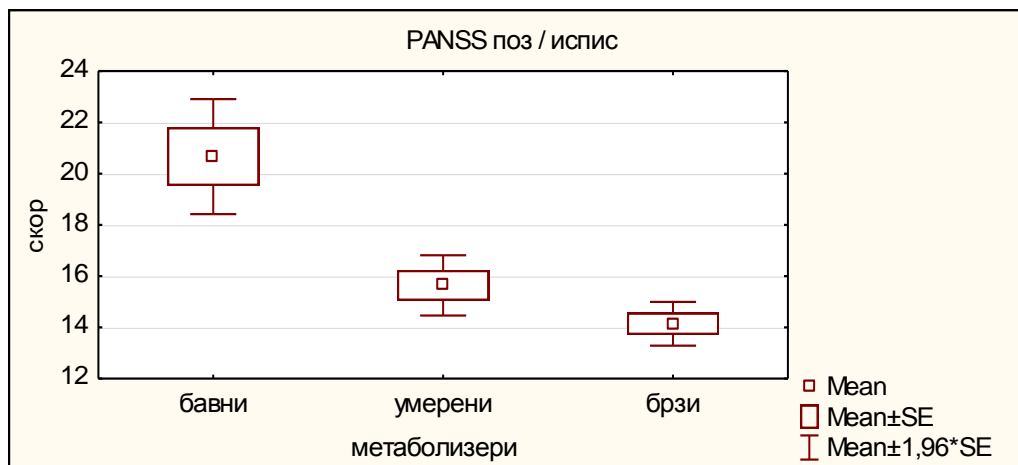
Слика 12. CYP2D6 класификација на пациенти според PANSS скалата за позитивна шизофрена на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза



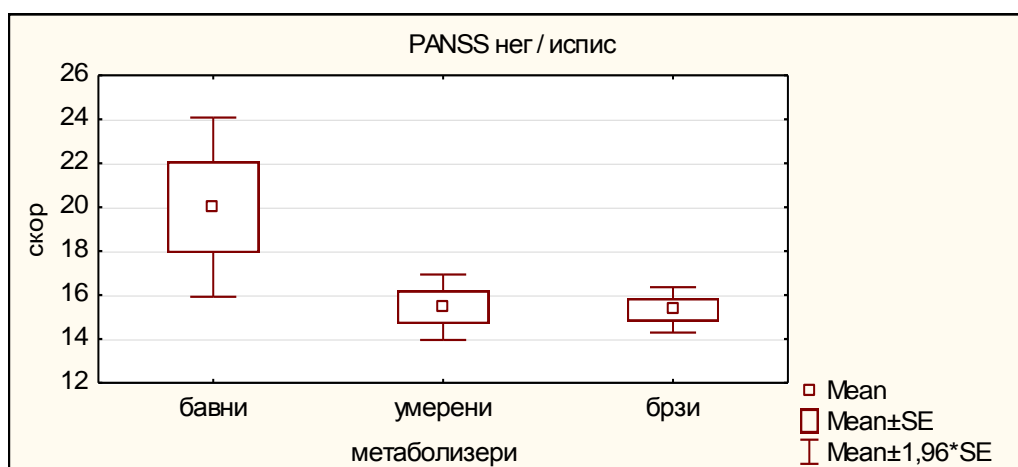
Слика 13. CYP2D6 класификација на пациенти според PANSS скалата за негативна шизофрена на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза



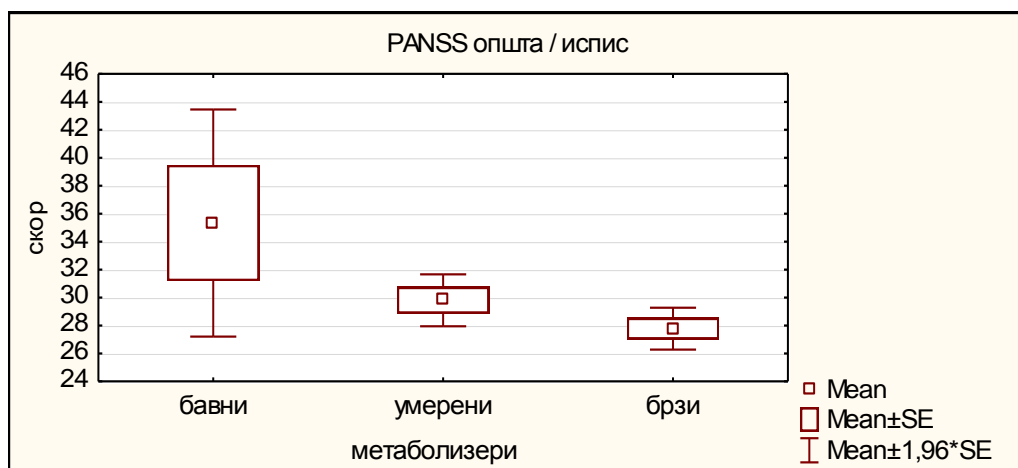
Слика 14. CYP2D6 класификација на пациенти според општата PANSS скалата на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза



Слика 15. CYP2D6 класификација на пациенти според PANSS скалата за позитивна шизофрена на испис на пациентите со дијагностицирана психоза



Слика 16. CYP2D6 класификација на пациенти според PANSS скалата за негативната шизофрена на испис на пациентите со дијагностицирана психоза



Слика 17. CYP2D6 класификација на пациенти според општа PANSS скалата за позитивна шизофрена на испис на пациентите со дијагностицирана психоза

На прием, трите *CYP2D6* групи не се разликуваа сигнификантно во однос на скорот на BPRS скалата ($p=0,15$).

На испис, по завршениот медикаментозен третман, највисок скор беше регистриран во групата бавни метаболизери ($38,83 \pm 6,6$), следено од групата умерени ($38,83 \pm 6,6$) и екстензивни метаболизери ($23,84 \pm 6,3$). За $p=0,00016$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи, при што *post hoc* анализата како сигнификантни ги идентификуваше сите три меѓугрупни компарации ($p=0,016$, $p=0,00036$, $p=0,046$).

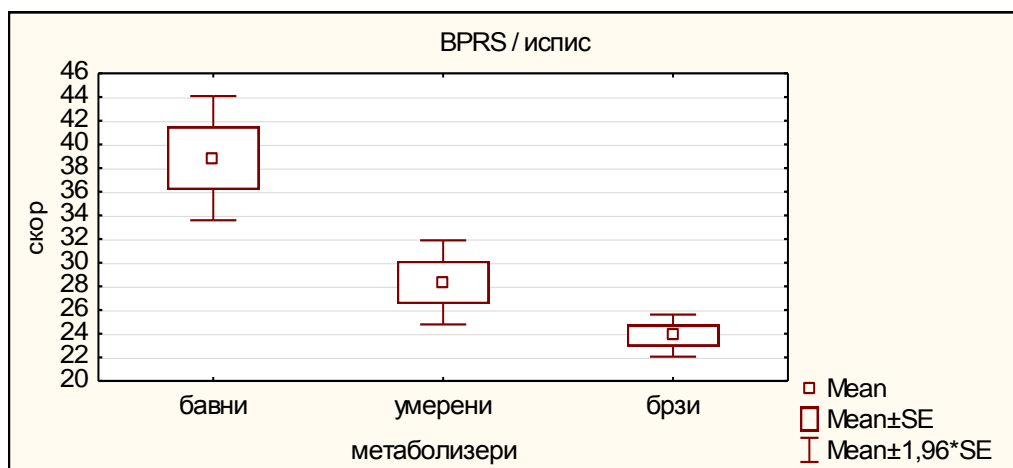
Овие резултати укажуваат дека терапискиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран и преку BPRS скалата сигнификантно зависеше од генетскиот поломорфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри тераписки ефекти имаа брзите метаболизери, додека бавните метаболизери имаа највисоки скорови за BPRS скалата, односно најслаби тераписки ефекти од антипсихотичниот третман.

На испис, во секоја фенотипска *CYP2D6* група беа регистрирани сигнификантно пониски скорови за BPRS скалата споредено со прием, со статистичка сигнификантност од $p=0,0023$ во групата бавни метаболизери, а за $p<0,0001$ во групите умерени и екстензивните метаболизери. Процентуалното намалување на скорот за оваа скала беше највисоко во групата екстензивни метаболизери (51,7%), следено од умерените (42,4%) и бавни метаболизери (27,9%), што укажува дека евалуирањето на терапискиот ефект на антипсихотиците и преку BPRS скалата покажа најдобар ефект повторно кај екстензивните метаболизери. (Табела 18, Слика 18).

Табела 18. CYP2D6 класификација на пациенти според скорот за BPRS скалата на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза

варијабла	CYP2D6			p value
	бавни	умерени	екстензивни	
метаболизери				
BPRS прием (mean ±SD)	53,83 ± 5,3	49,19 ± 13,1	49,31 ± 7,8	F=1,9 p=0,15
BPRS испис (mean ±SD)	38,83 ± 6,6	28,33 ± 10,9	23,84 ± 6,3	F=9,6 p=0,00016 ^a p=0,016 ^b p=0,00036 ^c p=0,046
	t=5,7 p=0,0023	t=18,0 p=0,000000	t=27,4 p=0,000000	
е % на namaluvanje na skorot	27,9	42,4	51,7	

F (Analysis of Variance) post –hoc ^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs брзи), ^cp(умерени vs екстензивни)
t (Student test for dependent samples)



Слика 18. CYP2D6 класификација на пациенти според скорот за BPRS скалата на испис на пациентите со дијагностицирана психоза

Опредељување на влијанието на генетските полиморфни варијации на *CYP2D6* генот врз несаканите реакции кај пациентите на антипсихотичен третман

Во оваа група на психотични болни, кај 58,2% (53) пациенти во текот на терапијата со антипсихотици се јавија несакани ефекти.

По фенотипските групи, несакани ефекти беа регистрирани кај сите бавни метаболизери, кај 58,3% (21) умерени метаболизери, и кај 53,1% (26) екстензивни метаболизери.

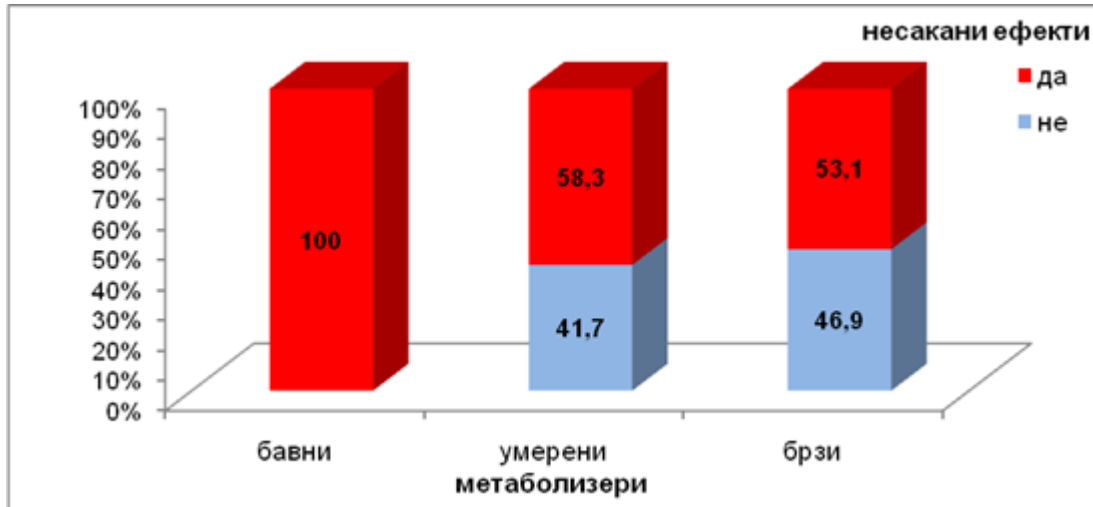
Резултатите од статистичката анализа покажаа дека полиморфизамите на *CYP2D6* има сигнификантно влијание во појавата на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотични лекови.

Бавните метаболизери имаа несигнификантно почесто несакани ефекти од антипсихотичната терапија во споредба со умерените метаболизери ($p=0,073$), а сигнификантно почесто од екстензивните метаболизери ($p=0,035$), разликата во зачестеност на несакани ефекти меѓу умерените и екстензивните метаболизери не беше статистички сигнификантна ($p=0,63$). (Табела 19, Слика 19)

Табела 19. *CYP2D6* класификација на пациенти според фреквенција на несакани ефекти

несакани ефекти n(%)	<i>CYP2D6</i>			p value
	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)	
	метаболизери			
не	0	15 (41,67)	23 (46,94)	^a Fisher $p=0,073$
да	6 (100)	21(58,33)	26 (53,06)	^b Fisher $p=0,035$ sig ^c $X^2=0,23$ $p=0,63$

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



Слика 20. CYP2D6 класификација на пациенти според фреквенција на несакани ефекти

Во оваа група на психотични пациенти, во текот на третманот беа регистрирани следните несакани ефекти: агитација, вознемиреност, поспаност, зашеметеност, вртоглавица, суб-оптимален тераписки ефект, ригор и зголемена телесна тежина. (Табела 20)

Табела 20. Тип на несакани реакции евидентирани во групата на пациенти со дијгностицирани психози

	n (%)
Агитација	5 (5,49)
Вознемиреност	18 (19,78)
Поспаност	27 (29,67)
Зашеметеност	11 (12,09)
Вртоглавица	7 (7,69)
Субоптимален тераписки ефект	11 (12,09)
Ригор	27 (29,67)
Зголемен телесн тежина.	8 (8,79)

Несакани ефекти од терапијата со антипсихотици најчесто беа потврдени кај бавните метаболизери. Сите пациенти од оваа група дале податок за вознемиреност, поспаност, субоптимален ефект и ригор, 5 пациенти чувствуваа зашеметеност, 4 имале вртоглавица, а кај 3 пациенти дошло до зголемување на телесната тежина.

Кај пациентите од групата умерени и екстензивни метаболизери како најчести несакани ефекти се јавиле поспаност и ригор, одосно, 27,8% (10 пациенти) и 22,45% (11 пациенти), консеквентно.

Резултатите од статистичката анализа покажаа дека генетскиот полиморфизам на *CYP2D6* има сигнификантно влијание на типот на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотични лекови.

Агитација сигнификантно почесто имаа бавните метаболизери споредено со екстензивните метаболизери – 40% (2) vs 2% (1); $p=0.029$.

Вознемирани беа сите пациенти бавни метаболизери, а ниту еден од групите умерени и брзи метаболизери.

На поспаност се жалеа сите бавни метаболизери, сигнификантно почесто во споредба со умерените – 27.8% (10) и екстензивните метаболизери – 22.45% (11), ($p=0.0015$, $p=0.00043$).

Манифестирање на зашеметеност имаа сигнификантно почесто бавните метаболизери споредено со умерените и со екстензивните метаболизери – 83,3% (5) vs 8,3% (3) vs 6,1% (3); $p=0.00037$, $p=0.00009$).

Вртоглавица се јави кај 80% (4) бавни, 5,6% (2) умерени и 2% (1) екстензивни метаболизери, со сигнификантна разлика во зачестеноста меѓу бавните наспроти умерени ($p=0.0018$), и бавните наспроти екстензивните метаболизери ($p=0.00021$).

Антипсихотичната терапија резултираше со субоптимален ефект кај сите бавни метаболизери, кај 5,6% (2) умерени, и кај 6,1% (3) екстензивни метаболизери.

Меѓугрупните разлики беа доволни за статистичка сигнификантност меѓу бавните наспроти умерени метаболизери ($p=0.000053$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0.000003$).

Ригор сигнификантно почесто имаа бавните метаболизери споредено со умерените и екстензивните метаболизери – 100% (6) vs 27,8% (10) vs 22,45% (11); $p=0.0015$, $p=0.0069$, консеквентно.

Во текот на третманот со антипсихотици, 60% (3) бавни, 8,3% (3) умерени и 4,2% (2) екстензивни метаболизери ја зголемиле телесната тежина, а статистичка сигнификантна беше разликата меѓу бавните и умерените метаболизери ($p=0.029$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0.00021$). Овие добиени резултати покажуваат дека несаканите ефекти кои се манифестираа во тек на третманот со антипсихотици беа значајно почести кај бавните метаболизери наспроти умерените и екстензивните, додека зачестеноста на ниту еден несакан ефект

не беше сигнификантно различна меѓу умерените и бавните метаболизери. Сите поединечни резултати се презентирани во Табела 21 и Слика 21.

Табела 21. CYP2D6 класификација на пациенти според секој поединечен несакан ефекти

варијабла	CYP2D6			p value
	бавни 6	умерени 36	екстензивни 49	
	метаболизери			
агитација n(%)	2 (40)	2 (5,56)	1 (2,04)	^a Fisher p=0,09 ^b Fisher p= 0,029 sig ^c Fisher p=0,57
вознемиреност (%)	6 (100)	0	0	
поспаност n(%)	6 (100)	10 (27,78)	11 (22,45)	^a Fisher p= 0,0015 sig ^b Fisher p= 0,00043 ^c X ² =0.3 p=0,57
зашеметеност n(%)	5 (83,33)	3 (8,33)	3 (6,12)	^a Fisher p= 0,00037 ^b Fisher p= 0,00009 ^c Fisher p=0,69
вртоглавица n(%)	4 (80)	2 (5,56)	1 (2,04)	^a Fisher p= 0,0018 ^b Fisher p= 0,00021 ^c Fisher p=0,57
субоптинмален тераписки ефект n(%)	6 (100)	2 (5,56)	3 (6,12)	^a Fisher p= 0,0000053 ^b Fisher p= 0,000003 ^c Fisher p=1,0
ригор n(%)	6 (100)	10 (27,78)	11 (22,45)	^a Fisher p= 0,0015 ^b Fisher p= 0,0069 ^c X ² =0,3 p=0,65
зголемена телесна тежина n(%)	3 (60)	3 (8,33)	2 (4,17)	^a Fisher p= 0,029 ^b Fisher p= 0,00021 ^c Fisher p=0,57

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



а)



б)



в)

Слика 21. Несакани ефекти во група на (а) бавни метаболитери, (б) умерени метаболитери и (в) екстензивни/брзи метаболитери

Кај најголем број на пациенти се манифестираше едно несакано дејство од антипсихотичната терапија – 28,6% (26), регистриравме 3,3% (3) пациенти со 7 несакани ефекти. (Табела 22)

Табела 22. Број на несакани реакции евидентирани во групата на пациенти со дијгностицирани психози

број на несакани ефекти	n (%)
0	38 (41,76)
1	26 (28,57)
2	16 (17,58)
3	3 (3,29)
4	2 (2,19)
5	1 (1,1)
6	2 (2,19)
7	3 (3,29)

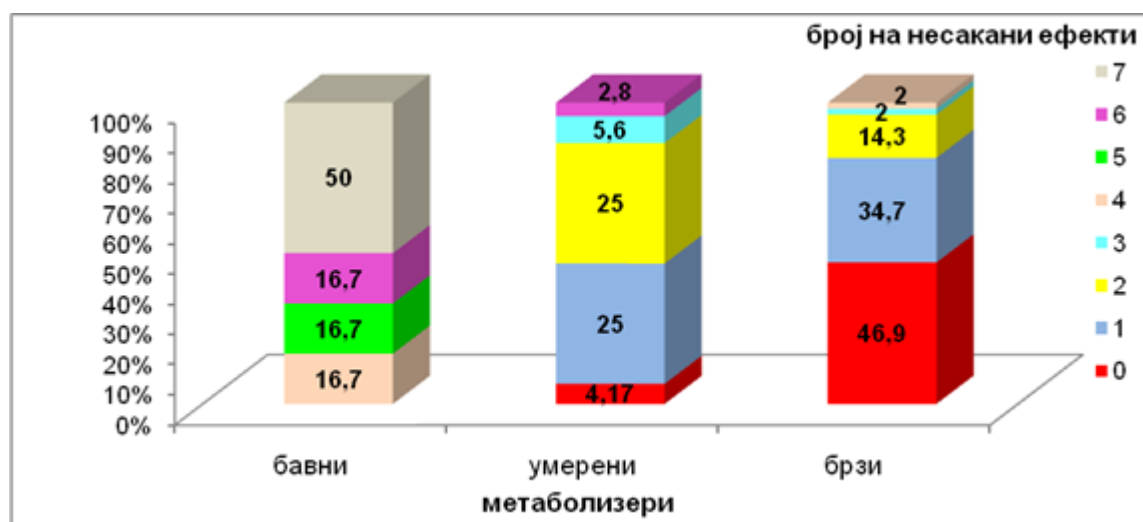
Бројот на несакани дејства го споредувавме меѓу трите *CYP2D6* групи. Согласно прикажаните резултати, тројцата пациенти со дури седум несакани ефекти беа од групата бавни метаболизери, четири, пет и шест несакани ефекти се манифестираа кај еден спор метаболизер. Во групата умерени метаболизери 25% (9) пациенти имаа едно несакано дејство, исто толку умерени метаболизери имаа две несакани дејства. Едно несакано дејство беше регистрирано кај најголем дел пациенти од групата екстензивни метаболизери – 34.7% (17 пациенти).

Статистичката анализа потврди дека бројот на несакани дејства сигнификантно се разликуваше меѓу генотиповите на *CYP2D6* ($p=0,0001$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно поголем број на несакани ефекти кај бавните метаболизери наспроти умерените и екстензивните метаболизери ($p=0,00097$, $p=0,00011$), додека бројот на несакани ефекти меѓу умерените и брзи метаболизери беше незначајно различен ($p=1,0$). (Табела 23, Слика 22)

Табела 23. CYP2D6 класификација на пациенти според бројот на несакан ефекти евидентирани кај пациентите.

број на несакани ефекти	CYP2D6			
	n	бавни n (%)	умерени n (%)	екстензивни n (%)
		метаболизери		
0	38	0	15 (41,67)	23 (46,94)
1	26	0	9 (25)	17 (34,69)
2	16	0	9 (25)	7 (14,29)
3	3	0	2 (5,56)	1 (2,04)
4	2	1 (16,67)	0	1 (2,04)
5	1	1 (16,67)	0	0
6	2	1 (16,67)	1 (2,78)	0
7	3	3 (50)	0	0

Kruskal-Wallis test $H=19,02$ $p=0,0001$
бавни vs умерени $p=0,00097$, **бавни vs брзи** $p=0,00011$, **умерени vs брзи** $p=1,0$



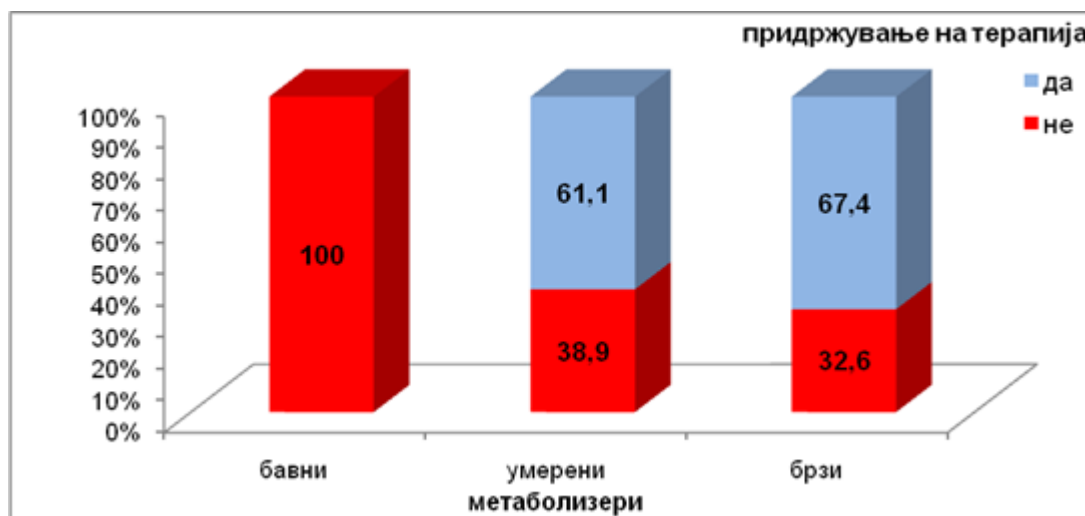
Слика 22. CYP2D6 класификација на пациенти според бројот на несакан ефекти евидентирани кај пациентите

Како што е презентирано на Табела 24 и Слика 23 кон ординираната антипсихотична терапија се придржувале 61,1% (22) умерени метаболизери, 67,35% (33) брзи метаболизери, а ниту еден пациент од групата бавни метаболизери. Разликата во дистрибуција на пациенти кои се придржувале, и кои не се придржувале на терапискиот протокол се потврди како статистички сигнификантна меѓу групата бавни наспроти умерени и екстензивни метаболизери ($p=0,0074$, $p=0,0026$).

Табела 24. CYP2D6 класификација на пациенти според придржување кон терапија (атхеренција)

придржување на терапија n(%)	CYP2D6			p value
	бавни	умерени метаболизери	екстензивни	
не	6 (100)	14 (38,89)	16 (32,65)	^a Fisher
да	0	22 (61,11)	33 (67,35)	p=0,0074 ^b Fisher p=0,0026 ^c X ² =0.35 p=0,55

^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



Слика 23. CYP2D6 класификација на пациенти според придржување кон терапија (атхеренција)

Причините поради кои била прекината антипсихотичната терапија кај трите групи пациенти се презентирани во Табела 25. Кај бавните метаболизери најчеста причина се појавените несакани ефекти (4/6), додека умерените и екстензивните метаболизери најчесто самоиницијативно ја прекинувале терапијата (7/14, 10/16, консеквентно).

Табела 25. Причина за прекин на антипсихотичната терапија

зошто	CYP2D6			
	п	бавни п	умерени п метаболизери	екстензивни п
1	1	0	0	1
Самоиницијативен прекин	19	0	8	11
Несакни ефекти	6	5	1	0
Отсуство на ефект	1	0	1	0
Покачена тесена тежина	1	0	1	0
самоиницијативно ЕПС*	2	0	1	1
Покачен полактин	1	0	0	1
Зголемена маса	1	0	1	0
гравидитет	1	0	1	0
Несакани ефекти, ЕПС	1	1	0	0

*ЕПС –екстрапирамидален синдром

Согласно резултатите во Табела 26, ординираната доза на рисперидон немаше сигнификантно влијание за појава на ниту едно несакано дејство кое се манифестираше во тек на третманот со антипсихотици.

Табела 26. Влијание на ординирана доза на рисперидон врз појава на несакано дејство

варијабла	почетна доза		p value	
	n	(mean ±SD) (median)		
агитација	да	5	2.0 ± 0	Z=0,0 p=1.0 ns
	не	85	2,08 ± 0,7	
вознемиреност	да	18	2,22 ± 0,8	Z=0,77 p=0,44 ns
	не	72	2,04 ± 0,7	
поспаност	да	27	2,04 ± 0,5	Z=0,11 p=0,91 ns
	не	64	2,11 ± 0,8	
зашеметеност	да	11	2,04 ± 0,3	Z=0,02 p=0,98 ns
	не	80	2,09 ± 0,8	
вртоглавица	да	7	2,0 ± 0	Z=0,0 p=1,0 ns
	не	83	2,08 ± 0,7	
субоптимален тераписки ефект	да	11	2,18 ± 0,7	Z=0,41 p=0,68 ns
	не	80	2,07 ± 0,7	
ригор	да	27	2,17 ± 0,7	Z=0,6 p=0,54 ns
	не	64	2.05 ± 0.7	
зголемена телесна тежина	да	8	2,37 ± 0,7	Z=1,04 p=0,29 ns
	не	81	2,06 ± 0,7	
придржување	да	55	2,03 ± 0,7	Z=0,88 p=0,38 ns
	не	36	2,18 ± 0,7	

p(Mann-Whitney U Test)

На прием и испис пациентите беа евалуирани со SQLS скалата, за да се изврши проценка на нивниот квалитет на живот пред и по спроведеното лекување.

Пред почеток на терапија, не беше идентификувана статистичка сигнификантна разлика во скорот на SQLS скалата меѓу трите CYP2D6 групи, односно, пациентите од трите групи немаа значајно различен квалитет на живот (p=0,16).

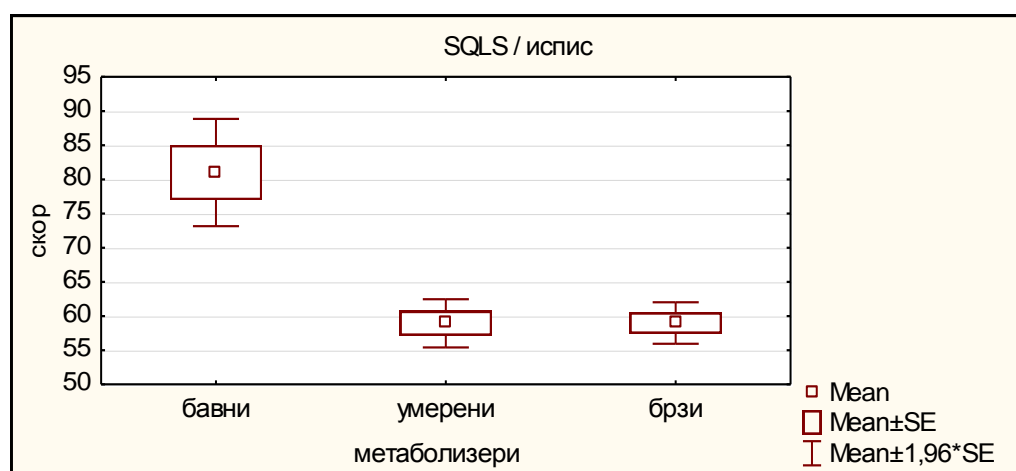
На испис, по спроведеното лекување, бавните метаболизери имаа највисок просечен SQLS скор (81.0 ± 9.8), умерените и екстензивните метаболизери имаа сличен просечен скор за скалата (58.94 ± 10.8, 58.98 ±

10.8, консеквентно). Разликата во SQLS скор меѓу трите групи беше статистички сигнификантна, за $p=0.00003$. Post hoc анализата со меѓугрупните споредби покажа дека оваа вкупна сигнифиантност се должи на значајна разлика меѓу бавните наспроти умерени метаболизери ($p=0.00014$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0.00014$). Овие резултати покажуваат дека по завршениот антипсихотичен третман, умерените и екстензивните метаболизери го оцениле квалитетот на живот значајно подобар од бавните метаболизери. (Табела 27, Слика 24)

Табела 27. CYP2D6 класификација на пациенти според скорот за SQLS скалата на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза

варијабла	CYP2D6			p value
	бавни	умерени	екстензивни	
SQLS прием (mean \pm SD)	91,67 \pm 10,2	90,25 \pm 8.4	93,94 \pm 8,9	F=1,85 p=0,16
SQLS испис (mean \pm SD)	81,0 \pm 9,8	58,94 \pm 10,8	58,98 \pm 10,8	F=11,8 p=0,00003 ^ap=0,00014 ^bp=0,00013

F (Analysis of Variance) post –hoc ^ap(бавни vs умерени), ^bp(бавни vs екстензивни), ^cp(умерени vs екстензивни)



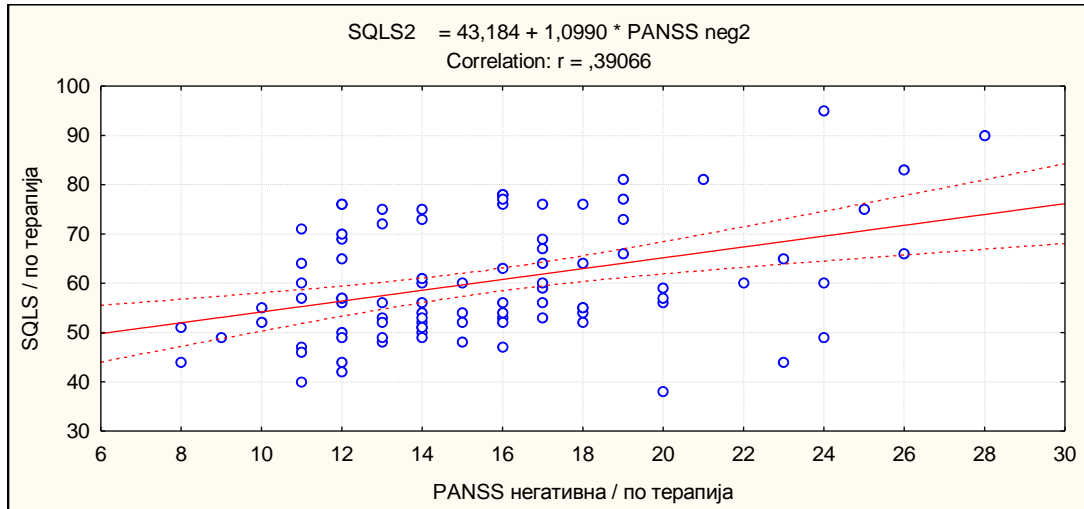
Слика 24. CYP2D6 класификација на пациенти според скорот за SQLS скалата на прием и испис на пациентите со дијагностицирана психоза

Во нашето истражување ја анализиравме корелацијата помеѓу SQLS скалата со двете психијатриски скали PANSS и BPRS, за да ја видиме поврзаноста помеѓу квалитетот на живот на болните со шизофренија и терапискиот ефект на антипсихотичната терапија.

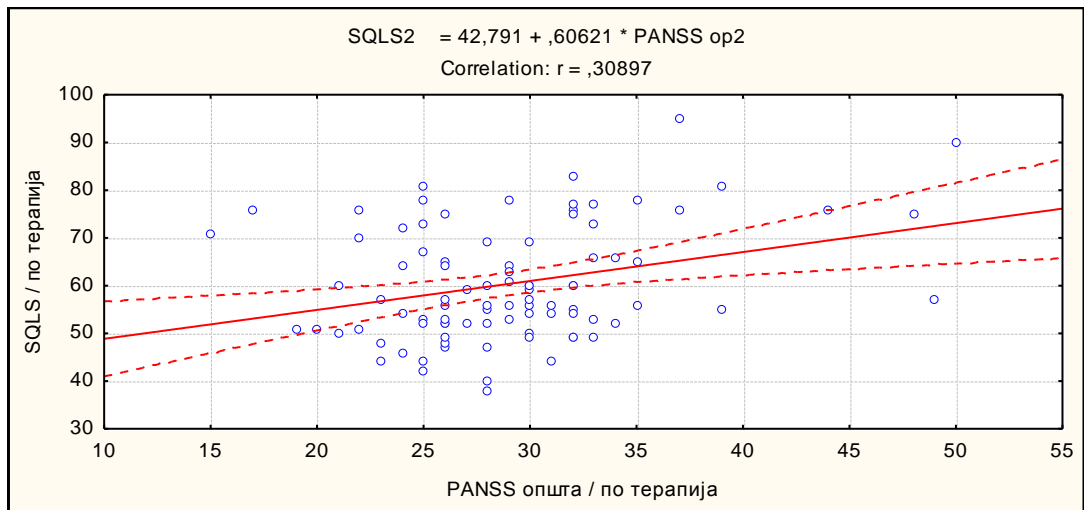
Резултатите во Табела 28 покажаа статистичка сигнификантна корелација помеѓу SQLS скалата со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија ($p < 0,0001$), со PANSS скалата за општа психопатологија ($p = 0,003$), и со BPRS скалата ($p = 0,002$). Сите овие сигнификантни корелации се на испис, по завршен антипсихотичен третман. Вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелации од $r = 0,391$ за поврзаноста на SQLS со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија, $r = 0,309$ со PANSS скалата за општа психопатологија, и $r = 0,323$ со BPRS скалата покажува дека сите три сигнификантни корелации се позитивни, односно директни, и покажуваат дека со зголемување на скорот на психијатриските скали се зголемуваше и скорот на SQLS скалата, и обратното, пациентите со пониски скорови за PANSS скалата за негативна и општа шизофрена симптоматологија имаа и понизок скор за SQLS скалата. Пациентите со полош тераписки одговор на антипсихотичната терапија имаа полош квалитет на живот, и обратното. Резултатите се презентирани на сликите 25,26 и 27.

Табела 28. Корелација помеѓу SQLS скалата со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија, PANSS скалата за општа психопатологија и BPRS скалата

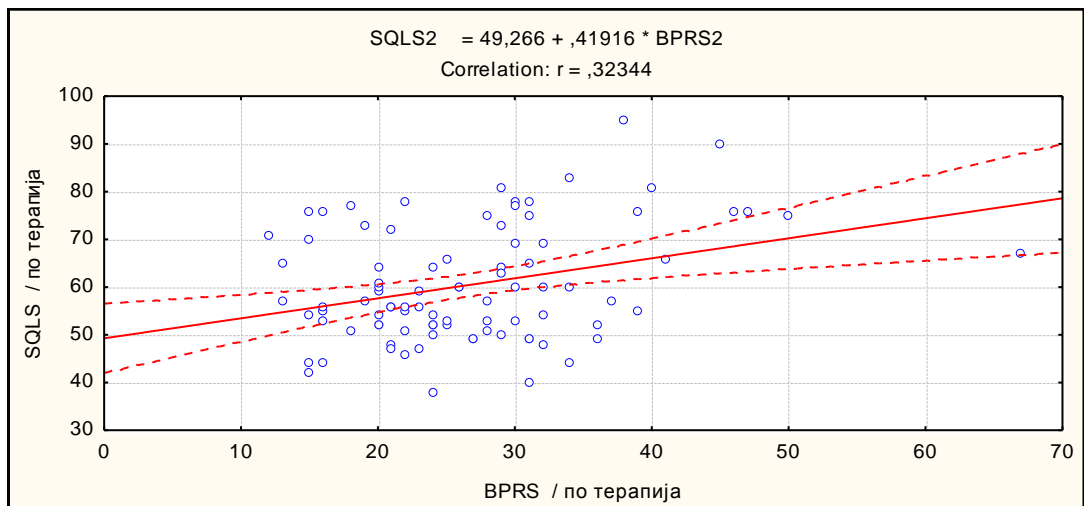
Корелација	Pearson r	p - level
SQLS прием & PANSS позитивна прием	-0,159	0,133 ns
SQLS испис & PANSS позитивна испис	0,191	0,070 ns
SQLS прием & PANSS негативна прием	0,166	0,23 ns
SQLS испис & PANSS негативна испис	0,391	0,000 sig
SQLS прием & PANSS општа прием	0,109	0,300 ns
SQLS испис & PANSS општа испис	0,309	0,003 sig
SQLS прием & BPRS прием	-0,009	0,929 ns
SQLS испис & BPRS испис	0,323	0,002 sig



Слика 25. Корелација помеѓу SQLS скалата со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија



Слика 26. Корелација помеѓу SQLS скалата со PANSS скалата за општа психопатологија



Слика 27. Корелација помеѓу SQLS скалата BPRS скалата

Пациентите кај кои во текот на терапијата со антипсихотични лекови се манифестираа несакани ефекти, имаа повисоки скорови за SQLS скалата од пациентите без несакани ефекти, но статистичка сигнификантна разлика беше идентификувана за следните несакани дејства: вознемиреност ($p=0,026$), зашеметеност ($p=0,00007$), вртоглавица ($p=0,004$), субоптимален тераписки ефект ($p=0,00003$), и ригор ($p=0,022$). Пациентите со вознемиреност имаа просечен SQLS скор од $65,72 \pm 13,7$, пациентите без ова несакано дејство $58,81 \pm 10,9$. Просечниот SQLS скор кај пациентите со зашеметеност беше $73,36 \pm 12,9$, кај пациентите без зашеметеност $58,64 \pm 10,8$. Пациентите со и без вртоглавица имаа просечен SQLS скор од $72,43 \pm 15,6$ и $59,16 \pm 10,9$, консеквентно. Просечниот SQLS скор кај пациентите со и без субоптимален тераписки ефект беше $74,09 \pm 12,2$ и $74,09 \pm 12,2$, консеквентно. Пациентите со ригор имаа просечен SQLS скор од $64,81 \pm 14,1$, пациентите без ова несакано дејство $58,56 \pm 10,5$. Појавата на вознемиреност, зашеметеност, вртоглавица, субоптимален тераписки ефект и ригор во тек на терапија со антипсихотици кај пациентите со шизифренија значајно го влошува нивниот квалитет на живот. (Табела 29)

Табела 29. Влијание на несаканите ефекти врз скорот на SQLS скалата

варијабла	Дескриптивна статистика (SQLS испис)					p value
	п	да (mean \pm SD)	п	не (mean \pm SD)	t	
агитација	5	66.80 \pm 14.4	85	59.80 \pm 11.6	t=1.29	p=0.201 ns
вознемиреност	18	65.72 \pm 13.7	72	58.81 \pm 10.9	t=2.27	p=0.026 sig
поспаност	27	64.18 \pm 13.9	64	58.83 \pm 10.8	t=1.98	p=0.051 ns
зашапетеност	11	73.36 \pm 12.9	80	58.64 \pm 10.8	t=4.16	p=0.00007
вртоглавица	7	72.43 \pm 15.6	83	59.16 \pm 10.9	t=2.97	p=0.004 sig
субефект	11	74.09 \pm 12.2	80	58.54 \pm 10.7	t=4.44	p=0.00003
ригор	27	64.81 \pm 14.1	64	58.56 \pm 10.5	t=2.33	p=0.022 sig
зголемена тежина	8	65.75 \pm 17.7	81	59.78 \pm 11.1	t=1.37	p=0.17 ns

p(Student t-tests)

Во нашето истражување не најдовме сигнификантна корелација, односно поврзаност на скоровите од SQLS скалата , односно на квалитетот на живот со бројот на несакани дејства кои се манифестирале во тек на антипсихотичниот третман, туку со појавата на одредени несакани дејства ($R=0.174$, $p=0.23$). (Табела 30)

Табела 30. Корелација на несаканите ефекти врз скорот на SQLS скалата

Корелација	n	Spearman - R	p-level
SQLS2 & број на несакани ефекти	49	0,174	0,232 ns

ДИСКУСИЈА

Околу една третина од пациентите кои се на третман со антипсихотици немаат соодветен одговор на терапијата, поради што пациентите може да развијат сериозни, долготрајни и некогаш животозагрозувачки несакани реакции. Растројство во движењето (4–80%), зголемување на телесната маса (10–57%), и сексуалната дисфункционалност (8–50%) се најчести несакани реакции иако нивната фреквенција на појавување може да варира според типот, дозирањето и времетраењето на антипсихотичкиот третман. Други чести несакани реакции асоцирани со антипсихотичкиот третман вклучуваат појава на дијабетес, сомноленција, анксиозност и кардиоваскуларни несакани реакции. Причините за неуспехот на третманот сеуште не се целосно разјаснети. Во клиничката пракса се уште се применува пристапот на обид и грешка. (33)

Заедничка карактеристика на антипсихотиците кои сега се користат во клиничката пракса е нивниот афинитет и врзување со допаминските рецептори, како и други рецептори, серотонински, глутамински, мускарински и адренергични рецептори кои се значајни целни места за антипсихотичните лекови (178), иако нивниот придонес во терапискиот ефект не е целосно дефиниран. Една од потешкотиите кои ги отежнуваат истражувањата во ова поле се потешкотиите во јасно детерминирање на одговорот кон антипсихотичната терапија.

Одговорот кон терапијата е резултат на комплексни интеракции помеѓу генетските, клиничките фактори и факторите на околината.

Клиничките фактори ги опфаќаат сериозноста на симптомите, возраста на појавување на симптомите кои се асоцирани со степенот на подобрување на третманот при користење на антипсихотици (32, 179), додека факторите на околината, како диететските навики, пушење и конкомитентна терапија може да влијаат врз метаболизмот на лековите и клиничкиот исход. Определувањето на присуството и степенот на појавување на третман-индуцираните несакани реакции е релативно лесен и на овој начин се објаснува зошто релативно силна врска е потврдена помеѓу генетските варијации и специфични несакани реакции. (179) Со ова се потврдува генетскиот како релативно силен фактор врз варијабилноста на терапискиот

одговор при третман со антипсихотици. Студии спроведени кај близнаци, обезбедуваат докази за слично ниво на одговор и развој на несакани реакции кај генетски идентични парови третирани со ист антипсихотик. (32) Иако нема бројни студии спроведени кај близнаци тие потврдуваат доволно ниво на доказ за генетската предиспозиција за појава на несакани реакции од антипсихотици и тоа особено на ниво на биотрансформација и транспорт на антипсихотици.

Бројни фармакокинетски студии обезбедуваат докази за директна поврзаност помеѓу присуството на CYP генетски варијации за бавни метаболизери и високи плазматски нивоа на антипсихотични лекови, како и помеѓу присуството на CYP генетски варијанти кои ги кодираат уграбрзите метаболизери и ниско ниво на супстрат лековите. Фармакогенетските испитувања исто така потврдуваат дека постои особено значење на овие варијанти во антипсихотичкиот третман, со бројни студии кои ја потврдуваат асоцијацијата на присуството на генетските варијации со одговорот кон терапијата и појавата на несакани реакции иако асоцијацијата со ефикасноста на третманот не е сеуште целосно потврдена (180, 35, 181, 182, 183)

Определувањето на фармакогенетскиот профил на пациентите може многу да помогне во селекцијата на вистинскиот лек и вистинската доза за пациентот согласно неговите генетски карактеристики што може да резултира со подобрена ефикасност и безбедност на лековите. (66) Оваа стратегија е поддржана од бројни фармакокинетски и фармакодинамски откритија вклучително и присуството на генетски варијации кои го детерминираат фенотипот на бавните метаболизери и кои имаат значително влијание врз метаболизмот на лекот со еден или повеќе метаболни патишта и тесен терапевски индекс, како халоперидол или рисперидон. Примената на конкомитентна терапија или придонес на надворешни фактори, како консумирање на кафе, алкохол или пушење на цигари може да доведе до индукција или инхибиција на метаболните ензими. (184)

Улогата на *CYP2D6* полиморфизмите се потврдува и покрај разликите во фармакокинетиката, несаканите реакции и клиничкиот исход. (185, 104, 186, 187) Потојано се потврдува дека *CYP2D6* генотипот влијае врз нивоата на рисперидон. (60) Бавните метаболизери имаат повисоки нивоа на

рисперидон и вкупна активна содржина и пониско ниво на 9-ОН рисперидон. (188) Неодамнешна студија која го евалуира рисперидонот во третманот на децата со аутизам и аутистичен спектар потврдува дека рисперидонот и рисперидон/9-ОН рисперидон односот во плазмата е значително повисок кај пациентите кои се бавни метаболизери ($p < 0.03$ и $p < 0.02$). (162) Vanwong et al потврдиле дека пациентите кои се умерени (интермедиерни метаболизери) имаат повисоки нивоа на рисперидон и 9-ОН рисперидон во споредба со екстензивните пациентите (< 0.001 и $p < 0.0001$, соодветно). (189)

Дополнително односот на нивоата на рисперидон/9-ОН рисперидон односот во плазмата кај групата со CYP2D6 скор за активност од 0.5 бил значително повисок во однос на групата со CYP2D6 скор на активност 2.0, односно групата на екстензивни метаболизери ($p < 0.004$ и $p < 0.002$, соодветно). (189) Во нашите претходни студии оптимизиравме селективен, осетлив, точен и прецизен HPLC-UV метод со примена на течно-течна екстракција на анализите од биолошкиот материјал (плазма и урина) за определување на содржината на рисперидон и 9-ОН рисперидон во двата медиума. (190) Тој беше применет за квантитативно определување на рисперидон и 9-ОН рисперидон во плазма и урина. Нашите резултати го потврдија влијанието на CYP2D6 фенотипот врз дозно коригираната концентрација на рисперидонот ($p = 0,01$) и метаболниот однос (МО) во плазмата ($p = 0,012$) и во урината ($p = 0,048$). Утврдена е статистички значителна корелација ($R^2 = 55,53\%$, $p < 0,0001$) на МО во двата биолошки медиуми, што упатува на фактот дека урината може да се користи при иницијално одредување на фенотипот на пациентот и селекцијата на пациентите кои се со висок ризик за развој на несакани ефекти од антипсихотичната терапија. (191) Дополнително нашите резултати потврдија дека кај испитаниците кои се на терапија со некој CYP2D6 инхибитор, значително се менуваат концентрациите на рисперидонот и неговиот активен метаболит во плазмата и урината.

Спроведена е голема студија со цел да се потврди генетската основа на одговорот кон рисперидон со цел да се намалат несакните ефекти. (128) CYP2D6 генотипот е значаен фактор за клиничкиот исход од третманот. Блоката на D2 рецепторот на предниот дел од хипофизната жлезда води до зголемени нивоа на пролактин. Тоа може да биде индиректен начин за

мерење на фармакодинамскиот одговор кон рисперидонот. Бројни студии потврдуваат дека, по воспоставувањето на рамнотежна концентрација на рисперидон, плазматските концентрации на пролактин се значително асоцирани со плазматските концентрации на 9-ОН рисперидон, но не и на концентрацијата на рисперидон. Зголемувањето на телесната маса е еден од есенцијалните несакани реакции кон рисперидонот. (192) Оваа несакана реакција е идентификувана и како една од главните причини за непридржување кон третманот на пациентите независно од подобрувањето на симптомите. (193) Иако има мал број на сознанија за влијанието на *CYP2D6* полиморфизмите и зголемувањето на телесната маса, Lane et al потврдиле значителна асоцираност помеѓу зголемувањето на телесната маса и *CYP2D6*10* алелот кај пациентите третирани со рисперидон. (194) Неодамнешните резултати на, Correia et al потврдиле дека ултрабрзите метаболизери се асоцирани со помал степен на зголемување на телесната тежина при терапија со рисперидон во споредба со пациентите кои биле со потврден фенотип на екстензивни метаболизери. (195) Може да се заклучи дека метаболизмот на рисперидон се базира на бројот на активните *CYP2D6* алели и некои ефекти се почести во групата на бавни метаболизери. Сите сознанија одат во прилог на фактот дека определувањето на точниот *CYP2D6* генотип-предвиден фенотип е неопходно за да се воспостави индивидуализиран пристап во терапијата со лекот.

Во студија со 136 пациенти дијагностицирани со шизофренија, шизоафективни пореметувања, делузивни пореметувања и кратки психотични растројства, третирани со рисперидон како единствен тераписки пристап не потврдиле асоцираност помеѓу *CYP2D6* полиморфизмот и клиничкото подобрување на резултатите. Клиничкото подобрување било евалуирано со примена на Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). За разлика од резултатите добиени во нашето истражување, во оваа студија не се утврдени разлики во клиничкото подобрување помеѓу *CYP2D6* генотиповите во студијата, и има отсуството на корелација помеѓу активната содржина на концентрациите на рисперидон и 9-ОН рисперидон во плазма и процентот на подобрување на вкупниот PANSS- Positive or PANSS-Negative скорот. Според сознанијата од оваа студија плазматските концентрации на активната содржина може да придонесат само во појавата на

екстрапирамидни несакани реакции. (196) За разлика од ова резултатите од нашата спроведена студија потврдуваат висок степен на корелација на повеќе несакани реакции и клиничкиот одговор кон терапијата во различните фенотипови.

Една студија на случај на жена со шизофренија третирана со рисперидон, следена 1 година која била генотипизирана како *CYP2D6* *4/*6 и калсифицирана како спор метаболизер исто не потврдила значителна асоцираност на *CYP2D6* генотипот и клиничкиот исход. PANSS score потврдил стабилна ремисија на болеста во евалуираниот период. (162.) Слично, подобрувањето кај 83 пациенти со шизофренија не било асоцирано со варијациите на *CYP2D6* и податоците за концентрацијата на рисперидон. *CYP2D6* генотипот бил детерминиран како *3, *4, и *6 алели, и потоа генотипизиран како *CYP2D6* *wt/wt*, *wt/mut*, и *mut/ mut*. Пациентите покажале значително подобрување на позитивните и генералните симптоми, но не биле асоцирани со генетските варијации кои биле класифицирани во студијата. (188)

Во нашата студија на прием и при испис, кај сите пациенти беа пресметани скоровите од двете психијатриски скали: PANSS (Positive and negative syndrome scale) и BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), преку што беа евалуирани терапевските ефекти на ординираната антипсихотична терапија. На прием, трите *CYP2D6* групи не се разликуваа сигнификантно во однос на скоровите на трите PANSS подскали: за позитивна шизофрена симптоматологија ($p=0,22$), негативна шизофрена симптоматологија ($p=0,36$), и општа психопатологија ($p=0,39$). На испис, по завршениот медикаментозен третман, статистичка сигнификантна беше разликата во скоровите меѓу *CYP2D6* групите за трите подскали. Просечниот скор за PANSS скалата за позитивна шизофрена симптоматологија на испис беше највисок кај пациентите од групата бавни метаболизери ($20,67 \pm 2,8$), следено од групата умерени ($15,64 \pm 3,6$), и екстензивни метаболизери ($14,14 \pm 3,1$). За $p=0,000043$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за позитивна шизофрена симптоматологија. Со *post hoc* анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна разлика меѓу бавните и умерени метаболизери ($p=0,00223$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери

($p=0,00014$). Просечниот скор за PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија на испис беше највисок кај пациентите од групата бавните метаболизери ($20,0 \pm 5,1$) следено од групата умерени ($15,44 \pm 4,6$), и екстензивни метаболизери ($15,33 \pm 3,7$). За $p=0,034$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија. Со post hoc анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна разлика меѓу бавните и умерени метаболизери ($p=0,038$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,029$).

Просечниот скор за PANSS скалата за општа шизофрена симптоматологија на испис беше највисок кај пациентите од групата на бавни метаболизери ($35,33 \pm 10,1$), следено од групата умерени ($29,81 \pm 5,7$), и екстензивни метаболизери ($27,77 \pm 5,3$). За $p=0,009$ се потврди статистичка сигнификантна разлика меѓу трите групи пациенти, во однос на скоровите за PANSS скалата за општа шизофрена симптоматологија. Со post hoc анализата за меѓугрупни компарации се потврди сигнификантна разлика меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,01$). Нашите резултати сугерираат дека терапискиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран преку PANSS скалата сигнификантно зависеше од генетскиот поломорфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри тераписки ефекти имаа екстензивните метаболизери, додека бавните метаболизери имаа највисоки скорови за PANSS скалата, односно најслаби тераписки ефекти од антипсихотичниот третман. На испис, во секоја генотипска *CYP2D6* група беа регистрирани сигнификантно пониски скорови за трите подскали од PANSS скалата споредено со прием. Во групата бавни метаболизери статистичка сигнификантност беше потврдена на испис во однос на прием за трите PANSS скали ($p=0,0038$, $p=0,0036$, $p=0,00037$, консеквентно). Овие резултати покажуваат дека во сите три *CYP2D6* групи беше регистрирано намалување на скорот за PANSS скалата, но процентуалното намалување за сите три субскали беше највисоко за пациентите од групата екстензивни метаболизери (42,5%, 35,5%, и 37,5%, консеквентно), што упатува на заклучок дека во оваа група беше постигнат најдобар тераписки ефект.

Исто така, неодамна спроведена студија (197) индицирала значајна асоцираност на *CYP2D6* полиморфизмите и подобрувањето на клиничкиот

одговор при терапија со рисперидон. Промените во вкупните скоровови за PANSS total (PANSS-T), негативните, negative (PANSS-N), и позитивните, positive (PANSS-P) скали биле мерени кај рисперидон-третираните пациенти. Доколку промената во PANSS скорот е >50 % пациентите биле групирани како респондери, односно како пациенти со клинички одговор. Бројот на пациентите и нивниот одговор бил следен во три групи, односно калсифицирани според *CYP2D6* генотипот. Предвидените фенотипови се класифицирани како бавни (*4/*4), умерени (*1/*4, *2/*4, *4/*35, *41/*41, *4/*9, *4/*41, *2/*6, и *4/*10), екстензивни (*1/*1, *1/*2, *1/*41, *1/*35, *2/*2, *2/*10, и *2/*35), и ултрабрзи метаболизери *1XN/*1). *CYP2D6* бавните метаболизери покажале значително клиничко подобрување во однос на PANSS-T во споредба со екстензивните метаболизери (66,7% vs 8,1%, $p < 0.011$). Бројот на испитаници во оваа студија бил многу мал. Сепак, бројноста на испитаниците овозможила да се открие асоцираноста со PANSS-T подобрувањето. Во оваа студија биле испитани бројни *CYP2D6* алели и биле групирани во различни фенотипски според скорот на активноста, со што е намалена можноста за погрешна класификација. (197) Друга опсервациона кохорт студија спроведена кај деца со атустичен синдром и други пореметувања во развојот кои не се специфицирани на друг начин, или Asperger синдром кои биле третирани со рисперидон во период најмалку од 3 месеци покажале асоцијација на *CYP2D6* полиморфизмот со клиничкиот одговор. Пациентите кои имале било која од комбинациите на алелите со вредност 0 (*3, *4, *5, *6, *52, или *4xn) биле класифицирани како бавни метаболизери. Пациентите со комбинација на алел со вредност 0 *CYP2D6* (*3, *4, *5, *6, *52, *4xn) и еден алел со ниска активност *CYP2D6* (*9, *10, *29, *41) се класифицирани како умерени метаболизери, пациентите со еден функционален или два функционални алели за *CYP2D6* се класифицирале како екстензивни метаболизери. Клиничките одговори биле детерминирани со следење и поставување на прашање на пациентите да направат градијација на одговорот на детето кон третманот како подобрување на растројството во односувањата по започнување со третманот, отсуство на промена или влошување на состојбата. Резултатите потврдиле дека два пациенти класифицирани како бавни метаболизери покажале посакуван тераписки исход, но имале и потврдени несакани реакции. Спротивно на ова, два

пациенти кои биле класифицирани како ултрабрзи метаболитери и нереспондери немале несакни реакции. Плазматските нивоа на рисперидонот или 9-ОН риспридонот не покажале разлика во однос на тоа дали пациентите имале или не одговор, или дали имале развој на несакани реакции или не. Сепак овие резултати не постигнале статистички значајна разлика како последица на малиот испитуван примерок. (198)

При евалуација на терапискиот ефект на антипсихотичната терапија во нашата испитувана популација евалуиран и преку BPRS скалата беше утврдена сигнификантна зависност од генетскиот поломорфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалата, односно најдобри тераписки ефекти имаа екстензивните метаболитери, додека бавните метаболитери имаа највисоки скорови за BPRS скалата, односно најслаби тераписки ефекти од антипсихотичниот третман.

На испис, во секоја генотипска *CYP2D6* група беа регистрирани сигнификантно пониски скорови за BPRS скалата споредено со прием, со статистичка сигнификантност од $p=0,0023$ во групата бавни метаболитери, а за $p<0,0001$ во групите умерени и брзи метаболитери. Процентуалното намалување на скорот за оваа скала беше највисоко во групата екстензивни метаболитери (51,7%), следено од умерените (42,4%) и бавни метаболитери (27,9%), што упатува на заклучок дека евалуирањето на терапискиот ефект на антипсихотиците и преку BPRS скалата покажа најдобар ефект повторно кај екстензивните метаболитери. Квалитетот на живот кај нашите пациенти беше следен преку SQLS скалата пред и по спроведеното лекување. Пред почеток на терапија, не беше идентификувана статистичка сигнификантна разлика во скорот на SQLS скалата меѓу трите *CYP2D6* групи, односно, пациентите од трите групи немаа значајно различен квалитет на живот ($p=0,16$).

Направена е анализа на корелацијата помеѓу SQLS скалата со двете психијатриски скали PANSS и BPRS, со цел да се утврди поврзаноста помеѓу квалитетот на живот на болните со шизофренија и терапискиот ефект на антипсихотичната терапија. Потврдивме статистичка сигнификантна корелација помеѓу SQLS скалата со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија ($p<0,0001$), со PANSS скалата за општа психопатологија ($p=0,003$), и со BPRS скалата ($p=0,002$). Сите овие сигнификантни корелации

се на испис, по завршен антипсихотичен третман. Вредноста на Pearson-овиот коефициент на корелации од $r=0,391$ за поврзаноста на SQLS со PANSS скалата за негативна шизофрена симптоматологија, $r=0,309$ со PANSS скалата за општа психопатологија, и $r=0,323$ со BPRS скалата покажува дека сите три сигнификантни корелации се позитивни, односно директни, и покажуваат дека со зголемување на скорот на психијатриските скали се зголемуваше и скорот на SQLS скалата, и обратното, пациентите со пониски скорови за PANSS скалата за негативна и општа шизофрена симптоматологија имаа и понизок скор за SQLS скалата. Пациентите со полош терапевски одговор на антипсихотичната терапија имаа полош квалитет на живот. Појавата на вознемиреност, зашеметеност, вртоглавица, субоптимален терапевски ефект и ригор во тек на терапија со антипсихотици кај пациентите со шизифренија значајно го влошува нивниот квалитет на живот. Во нашето истражување не најдовме сигнификантна корелација, односно поврзаност на скоровите од SQLS скалата, односно на квалитетот на живот со бројот на несакани дејства кои се манифестирале во тек на антипсихотичниот третман, туку со појавата на одредени несакани дејства ($R=0.174$, $p=0.23$).

Иако во претходни студии потврдена е разлика во рисперидонот и неговиот активен метаболит 9-ОН рисперидон помеѓу *CYP2D6* спроте, умерените и екстензивните метаболизери, вкупната активна содржина не се сменила значајно кај секој од поединечните фенотипови. Сеуште нема студија која ќе потврди значителен ефект на *CYP2D6* варијантите врз целокупниот клиничкиот одговор при третман со рисперидон. Прецизната класификација на *CYP2D6* генотипот и предвидувањето на фенотипот на ензимот може да доведе до точни и прецизни резултати од студите. Дополнително потребно е доволно голем примерок на испитаници во студиите за да се зголеми моќта на спроведените анализи и да се добијат појасни резултати.

Влијание на *CYP2D6* полиморфизмите во несаканите реакции асоцирани со примена на реиспридон

Метаболни пореметувања

Точниот механизам на рисперидон-поврзаните метаболни несакани реакции не се комплетно дефинирани. Секако дека метаболните несакани реакции не се јавуваат кај сите пациенти. Бидејќи се потврдени големи интериндивидуални разлики во однос на ризикот за појава на несакани реакции се претпоставува дека генетските карактеристики имаат сериозно влијание врз појавата на истите, па од тука се јавува нужност од спроведување на бројни фармакогенетски студии за метаболниот синдром. Варијациите во фармакокинетските гени може да се асоцирани со метаболизмот и диспозицијата на рисперидон. Овие варијации според тоа може директно да влијаат врз метаболизмот и диспозицијата, вклучително безбедноста, толерабилноста и ефикасноста на рисперидонот. Еден од главните генетски фактори кои влијаат врз фармакокинетиката и фаза 1 од метаболизмот е посредуван од *CYP2D6*. (199) Бидејќи антипсихотиците се метаболизираат од *CYP2D6* ензимите, носителите на фенотипот на спор метаболизер, може да страдаат од дозно-зависни компликации поради зголемените плазматски нивоа и да резултираат со сериозна токсичност на антипсихотичните лекови. (63) Дополнително, *CYP2D6* фенотипот на бавни метаболизери се поврзува со појавата на несакани реакции од рисперидон и може да доведе до прекин на терапијата. (105) Покачувањето на телесната тежина е еден од најзначајните несакани реакции предизвикана од примена на рисперидон и може да предизвикува намалување на придржувањето кон третманот независно од подобрувањето на симптомите. (192, 193) Според *CYP2D6* генотипот, Nussbaum et al потврдиле дека пациентите со $*1/*4$ генотип (умерен фенотип) имале значително поголеми вредности во однос на зголемувањето на телесната маса во споредба со оние кои не биле носители на овој алел $*4$, во студија спроведена кај деца и адолесценти кои биле третирани со антипсихотици (рисперидон, арипразол или оланзапин). (200) Потврдиле дека пациентите третирани со атипични антипсихотици кои биле носители на *CYP2D6* $*1/*3$ или $*4$ генотип имале повисок процент на промена на индексот на телесна маса со статистичка значајност од ($p < 0,0097$) во споредба со носителите на $*1/*1$ генотипот, односно екстензивните метаболизери со скор на активност 2. (201) Lane et al потврдиле значителна асоцираност помеѓу *CYP2D6* $*10$ алелот и зголемувањето на телесната маса кај пациенти на терапија со рисперидон. (194) Според откритијата ова може да

се должи на високата концентрација на рисперидон што резултира со зголемена изложеност и дава рисперидон-индуцирано зголемување на телесната тежина и метаболен ефект. *CYP2D6* генотипот кај децата и адолесцентите може да биде добар предиктор за појава на несакани реакции и од таа причина препорачливо е фармакогенетско тестирање пред воведување на антипсихотичкиот третман што дава можност за персонализирана терапија и селектирање на пациентите кои се на зголемен ризик од појава на оваа несакана реакција.

Во нашата евалурана популација на пациенти за време на изведување на студијата, дополнителна терапија им беше ординирана на сите пациенти од групата бавни метаболизери, на 83,3% (30 пациенти) од групата умерени метаболизери и на 87,8% (43 пациенти) од групата екстензивни метаболизери. Во оваа група на психотични болни, кај 58,2% (53) пациенти во текот на терапијата со антипсихотици се јавија несакани ефекти. По фенотипските групи, несакани ефекти беа регистрирани кај сите бавни метаболизери, кај 58,3% (21) умерени метаболизери, и кај 53,1% (26) екстензивни метаболизери. Полиморфизмите на *CYP2D6* има сигнификантно влијание во појавата на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотични лекови. Бавните метаболизери имаа несигнификантно почесто несакани ефекти од антипсихотичната терапија во споредба со умерените метаболизери ($p=0,073$), а сигнификантно почесто од екстензивните метаболизери ($p=0,035$), разликата во зачестеност на несакани ефекти меѓу умерените и екстензивните метаболизери не беше статистички сигнификантна ($p=0,63$).

Во оваа група на психотични пациенти, во текот на третманот беа регистрирани следните несакани ефекти: агитација, вознемиреност, поспаност, зашеметеност, вртоглавица, суб-оптимален тераписки ефект, ригор и зголемена телесна тежина. Несакани ефекти од терапијата со антипсихотици најчесто беа потврдени кај бавните метаболизери. Сите пациенти од оваа група дале податок за вознемиреност, поспаност, субефект и ригор, 5 пациенти чувствуваа зашеметеност, 4 имале вртоглавица, а кај 3 пациенти дошло до зголемување на телесната тежина. Кај пациентите од групата умерени и екстензивни метаболизери како најчести несакани ефекти се јавиле поспаност и ригор, одосно, 27,8% (10 пациенти) и 22,45% (11

пациенти), консеквентно. *CYP2D6* фенотипот има сигнификантно влијание на типот на несакани ефекти во тек на третман со антипсихотични лекови

Агитација сигнификантно почесто имаа бавните метаболизери споредено со екстензивните метаболизери – 40% (2) vs 2% (1); $p=0.029$. Вознемирени беа сите пациенти бавни метаболизери, а ниту еден од групите умерени и брзи метаболизери. Поспаноста кај бавни метаболизери, беше сигнификантно почесто пријавена во споредба со умерените – 27.8% (10) и екстензивните метаболизери – 22.45% (11), ($p=0,0015$, $p=0,00043$), како и манифестирање на зашеметеност споредено со умерените и со екстензивните метаболизери – 83,3% (5) vs 8,3% (3) vs 6,1% (3); $p=0,00037$, $p=0,00009$). Вртоглавица беше евидентирана кај 80% (4) бавни, 5,6% (2) умерени и 2% (1) екстензивни метаболизери, со сигнификантна разлика во зачестеноста меѓу бавните наспроти умерени ($p=0,0018$), и бавните наспроти екстензивните метаболизери ($p=0,00021$). Антипсихотичната терапија резултираше со субоптимален ефект кај сите бавни метаболизери, кај 5,6% (2) умерени, и кај 6,1% (3) екстензивни метаболизери. Ригор сигнификантно почесто имаа бавните метаболизери споредено со умерените и екстензивните метаболизери – 100% (6) vs 27,8% (10) vs 22,45% (11); $p=0,0015$, $p=0,0069$, консеквентно. Во текот на третманот со антипсихотици, 60% (3) бавни, 8,3% (3) умерени и 4,2% (2) екстензивни метаболизери ја зголемиле телесната тежина, а статистичка сигнификантна беше разликата меѓу бавните и умерените метаболизери ($p=0,029$), и меѓу бавните и екстензивните метаболизери ($p=0,00021$).

Овие добиени резултати покажуваат дека несаканите ефекти кои се манифестираа во тек на третманот со антипсихотици беа значајно почести кај бавните метаболизери наспроти умерените и екстензивните, додека зачестеноста на ниту еден несакан ефект не беше сигнификантно различна меѓу умерените и бавните метаболизери. Статистичката анализа потврди дека бројот на несакани дејства сигнификантно се разликуваше меѓу генотиповите на *CYP2D6* ($p=0,0001$). Post-hoc анализата за меѓугрупните споредби покажа дека оваа вкупна сигнификантност се должи на значајно поголем број на несакани ефекти кај бавните метаболизери наспроти умерените и екстензивните метаболизери ($p=0,00097$, $p=0,00011$), додека

бројот на несакани ефекти меѓу умерените и брзи метаболизери беше незначајно различен ($p=1,0$).

Сите овие факти одат во прилог и на намалената адхерентност кон терапијата со антипсихотици во популацијата на пациенти со фенотип на *CYP2D6* бавни метаболизери. Тоа беше потврдено и во нашата испитувана група на пациенти, односно кон ординираната антипсихотична терапија се придржувале 61,1% (22) умерени метаболизери, 67,35% (33) брзи метаболизери, а ниту еден пациент од групата бавни метаболизери. Разликата во дистрибуција на пациенти кои се придржувале, и кои не се придржувале на терапискиот протокол се потврди како статистички сигнификантна меѓу групата бавни наспроти умерени и екстензивни метаболизери ($p=0,0074$, $p=0,0026$).

Екстрапирамидален синдром

Невролошките и екстрапирамидалните несакани реакции (ЕПС) кај рисперидонот се евалуирани со *CYP2D6* полиморфизмите во повеќе студии. Сепак влијанието на *CYP2D6* врз ЕПС од рисперидонот не е сосема јасно. Иако неколку студии потврдиле значителни разлики во појавата на ЕПС помеѓу *CYP2D6* варијациите, некои од нив покажал гранична вредност за сигнификантен тренд. Две студии кај здрави доброволци потврдиле асоцираност помеѓу *CYP2D6* полиморфизмите и несаканите реакции. Несаканите реакции од рисперидон кај 70 здрави доброволци се пријавени во студија и најчести несакани реакции се невролошки (сомоленија (47,1%), галвоболка (21,4%), и вртоглавица (17,1%)). Кај неколку гени дополнително, потврдено е дека полиморфизмите се асоцирани со невролошки несакани реакции (*CYP2C9*, *CYP2D6*, *NAT2*, *AGTR1*, *DRD2*, *CYP2C19*, и *CYP2C9*) и психијатриски ефекти (*CYP2C9* и *HTR2A*). Други студии за *CYP2D6* и рисперидон кај здрави доброволци потврдиле незначителни разлики во појавата на несаканите реакции помеѓу *CYP2D6*-предвидениот фенотип. Иако инциденцата на појава на несакани реакции е повисока кај бавните метаболизери (50%) во споредба со умерените (84%), екстензивните (73.5%), и ултрабрзите метаболизери (83.3%), не била постигната статистичка сигнификантност во оваа разлика веројатно поради ограничениот број на испитаници.

Кохорт студија спроведена во Јужна Африка (202) кај рисперидон третирани пациенти потврдила растројство во движењето и зголемување на телесната тежина како несакана реакција од примената на рисперидон. Најчеста несакана реакција е паркинсонизам, следена од дискинезија. Сепак не била утврдена статистички значајна асоцираност помеѓу групата на *CYP2D6* бавни метаболизери и рисперидон индуцираните несакани реакции. (203) Во друга студија (196) проценувани се екстрапирамидалните симптоми на пациентите со Simpson and Angus Scale (SAS) втората недела по администрација на рисперидон. Иако активната содржина на лекот (рисперидон +9-ОН рисперидон), била позитивно асоцирана со скорот на активност, не се утврдени разлики во овие скорови помеѓу *CYP2D6* генотиповите. Бидејќи активната содржина не се разликувала кај секој од *CYP2D6* генотиповите, *CYP2D6* полиморфизмот можеби да нема влијание врз ЕПС во оваа студија. (196) Слично како и во претходната студија не е утврдена асоцираност на пријавените несакани реакции (неролошки, кардиоваскуларни, физички и сексуални несакани реакции) со *CYP2D6*-предвидениот фенотип. Само минимални концентрации на активна содржина се асоцирани со невролошките симптоми, особено тежината на треморот. (164) Сепак, една студија потврдила тренд на асоцираност меѓу фенотипот на *CYP2D6* бавните метаболизери и присуството на тардивна дискинезија. Резултатот потврдил дека бројот на пациентите со тардивна дискинезија кај *CYP2D6* бавните метаболизери и оние кои не се со фенотип на бавни метаболизери изнесувал 43% (16/38) и 31% (146/352), соодветно. Но немало статистички сигнификантна разлика помеѓу групите (odds ratio (OR) =1,7, (CI) =0,84–3,2, $p < 0,14$). Вкупното траење на третманот со рисперидон за бавните метаболизери во оваа студија било лимитирано. Само 79% (28/38) користеле рисперидон во период од >6 месеци и само 26% (10/38) во период од > 1 година. Значи дури и многу краткотрајна изложеност на рисперидон развиваат тардивна дискинезија. (105) Сепак некои публикации ја потврдуваат асоцираноста на *CYP2D6* полиморфизмите со појава на несакани реакции на екстрапирамидалниот синдром. Кај 73 пациенти со средно изразени до сериозни несакани реакции во групата која применувала рисперидон и 81 пациенти со несакани реакции кај кои била прекинатата терапијата со рисперидон. Екстрапирамидалниот синдром (тремор при

мирување, вкочанетост, хиперсаливација и акатзија) се најчестите несакани реакции во двете групи (92%, 67/73) и исклучени од групата на рисперидон (57%, 46/81). Други чести несакани реакции се седација и сексуални проблеми. Фенотипот *CYP2D6* бавни метаболизери е асоциран со рисперидон –индуцирани несакани реакции кај пациенти кои се на терапија со рисперидон (OR =3,4; CI =1,5–8,0, $p=0,004$) и пациентите кај кои е прекинатата терапијата со рисперидон (OR =6; CI =1,4–25,4, $p=0,02$) по подесување на фактор на корекција кај мултиваријантната анализа. (105) Иако е потврдена значителна асоцираност во оваа студија малиот број на бавни метаболизери претставува ограничувачки фактор. Покрај фармакокинетските има и бројни фармакодинамски генетски варијации кои може да влијаат врз појава на несаканите реакции.

Зголемено ниво на пролактин

Покачувањето на серумското ниво на пролактин како индикатор за блокада на допаминскиот рецептор на ниво на антериорниот дел на хипофизарна жлезда и лакотрофните клетки во тубероинфундибуларниот пат на мозокот. Намалувањето на допаминскиот сигнализирачки пат на лакотрофните клетки резултира со брзо зголемување на пролактинска секреција. Таквото намалување на допаминот се јавува со администрација на антипсихотиците. Во групата на антипсихотици, рисперидонот е оној кој има највисока преваленца на пролактинемија. (204) Неколку педијатриски популациони студии кај пациенти третирани со рисперидон резултираат со 45%–70% висока инциденца на хиперпролактинемија. (205, 206, 207, 208, 209)

Варијациите на високо полимофниот *CYP2D6* ензим е асоцирана со рисперидон-индицирано зголемување на пролактин. Претходни студии потврдиле асоцираност помеѓу пролактинската концентрација и *CYP2D6* полиморфизмите идентификувани кај деца со аутизам кои се на терапија со рисперидон. Опсевациска студија на долготраен одговор на рисперидон и зголемување пролактинските нивоа модифицирано од *CYP2D6* помеѓу (126) деца и адолесценти на возраст од 10-19 години со аутистичен спектар или пореметувања во однесувањето (207. Roke Y 2013). Оваа студија опишува дека бројот на пациенти со хиперпролактинемија изнесувал 100% (2/2) за *CYP2D6*

бавни метаболитери, 47% (8/17) за *CYP2D6* умерени, 48% (12/25) за *CYP2D6* екстензивни метаболитери, и ниту еден (0/2) за *CYP2D6* ултрабрзи метаболитери. Можната хипотеза ги опишува интеракциите на 5-метокситриптами (5MT), *CYP2D6*, серототин, и допаминските системи во врска со пролактинското ослобоување од питутарната жлезда. (210) Според карактеристиките на *CYP2D6* бавните метаболитери, намалената метаболна функција може потенцијално да потврди намалена серотонинска продукција од 5MT. Како резултат на тоа, може да настане повисок тонус на допамин во anteriорниот дел на питутарната жлезда бидејќи серотонинот генерално покажува тоничен инхибиторен ефект врз допаминските патишта. Како последица на тоа, по третманот со допамински антагонист, како рисперидон, пролактинскиот одговор може да биде забележан кај *CYP2D6* бавните метаболитери. Сепак, ефектите на *CYP2D6* генетските полиморфизми врз серумските пролактински концентрации се сеуште контроверзни. Ова може да е резултат на разликите во методологијата (пр., ретроспективни и проспективни отворени студии како и случај-контрола студии- case-control studies) или малиот примерок на испитаници. (195, 198) Исто така постои можност за етнички разлики во генетските полиморфизми на *CYP2D6*. Фенотипот на *CYP2D6* бавните метаболитери кај Азијатите е помалку фреквентен во спордба со белата популација (пр., <1% кај Таи, Кинези и Јапонци наспоти 5%–10% во белата попуација). (211, 212) The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guideline group (213) сугерира дека кај пациентите мониторингот на пролактин се препорачува по три месеци од иницирање на третманот со рисперидон или друг антипсихотик и доколку е потребно, потоа на годишно ниво кај асимтоматските деца. Најјак предиктор на хиперпролактинемидата се типот и дозата на антипсихотикот кој е пропишан, како рисперидон, со зголемени нивоа забележани при дадени дози (208), заедно со плазма концентрации на 9-ОН рисперидон. (214). Иако во најголемиот број на студии нема потврдена асоцираност на нивоата на пролактин со несаканите реакции како аменореа, галактореа или гинекомастија, пролактин асцираните несакани реакции може да се јават со нивоа помеѓу 50 и 100 ng/mL. (215) Дополнително, доколку аменореата трае во периодод 12 месеци

или повеќе кај пациенти со антипсихотична терапија, треба да се пристапи кон мерење на нивоата на коскена густина.

Фармакогенетскиот скрининг на хиперпролактинемијата и регуларното следење на пролактин пред и за време на третманот може да помогне да се спречи развојот на антипсихотик-индуцираната хиперпролактинемија.

Третманот со рисперидон како и сите други антипсихотици, се започнува со најниска доза со цел да се избегнат несаканите реакции и потоа се пристапува кон постепено зголемување со примена на стратегија на обид и грешка со цел да се постигне саканата ефикасност со особено внимание кон појава на несаканите реакции. Оваа стратегија може да биде олеснета и подобрена со примена на фармакогенетски тестирања со што би се постигнало соодветно дозирање без зголемен ризик а појава на несакани реакции. (CYP2D6 пори метаболизери се застапени со 16% од пациентите со несакани реакции и кај 9% од нив се прекинува терапијата со рисперидон. (216, 105) што финално резултира со намалување на трошоците поврзани со хоспитализација.

Титрацијата на дозите без примена на фармакогенетиката во клиничката пракса е заснована на клиничкиот одговор и дозата се менува тогаш кога пациентот нема да даде одговор соодветно на лекот или ќе пројави несакана реакција. Во состојба на подолготрајни дозирање, несаканите реакции може некогаш да упатуваат на лошо дозирање (акатизија може да личи како агитација, паркинсонизам како дефицитни симптоми). Во вакви случаи, титрацијата на дозата може да се докаже како економски неефикасна преку продолжување на периодот на хоспитализација или може да доведе до поголем број на онеспособувачки ефекти, повеќе несакани реакции или непридржување кон третманот и релапс на болеста.

За да може фармакогенетските тестирања да се имплементираат во секојдневната клиничка пракса треба да се потврдат како трошкovo-ефикасен пристап. Rodríguez-Antona et al. проценува дека трошокот за генотипизација на бавни метаболизери во белата попилација е околу US\$3500, и трошоците асоцирани со дополнителна хоспитализација за пациентите кои се CYP2D6 бавни метаболизери се околу US\$4900. (217) Дополнително во оваа студија се потенцира фактот дека психијатриските

пациенти типично имаат потреба од хронична терапија и дека има потреба да се вклучат и индиректните трошоци кои се однесуваат на несакните реакции, како губење на продуктивноста за пациентите и членовите на нивните семејства. Дополнително, значајно е да се потенцира дека тестовите за генотипизација имаат огромна предност дека се спроведуваат еднаш во животот. *CYP2D6* генотипизацијата може да помогне во објаснувањето на несаканите ефекти и неуспехот на терапијата на многу други лекови (20–25% од сите лекови кои се во моментов достапни на глобално ниво). Студијата за влијанието на *CYP* генотипизацијата врз процесот на одредување на дозата на други антипсихотици (оланзапин и *CYP1A2*, *CYP2D6*; клозапин и *CYP1A2*, *CYP3A5*) исто така ќе придонесат во клиничката пракса. Покрај влијанието на *CYP* статусот на ефикасноста на рисперидон (кај ултрабрзи метаболизери) или токсичноста (кај бавни метаболизери), друга корист од примената на *CYP* генотипизацијата е терпевтскиот мониторинг на лекот (ТДМ) или контролата на евентуалното непридржување на пациентите кон терапијата. Пациентите со шизофренија може да не го земаат лекот, да ја прекинат терапијата предвреме или да не се придржуваат кон пропишаниот режим на терапија. (218) При ТДМ и фармакогенетски тестирања, особено *CYP2D6* генотипизацијата потврдено е подобрување на сензитивноста и специфичноста на конвенционалното следење преку идентификување на ‘псевдо пациенти’ кои не се придржуваат кон терапија и оние кои имаат ниска плазма концентрација како резултат на висока метаболна активност. (219) Она што е евидентно во клиничката пракса дека и покрај немање на информација за метаболниот статус на пациентот и неговиот фармакогенетски профил, сепак клиничарите го применуваат интуитивниот пристап заснован на богато клиничко искуство со цел обезбедување на најдобра терапевска опција.

ЗАКЛУЧОЦИ

Напредокот во генетските технологии и биоинформатиката, големите примероци на испитаници во студиите, подобрата фенотипска карактеризација на полиморфните варијации во протеинските молекули, прецизниот дизајн на студиите може да придонесат во клиничката примена на фармакогенетиката на антипсихотиците. Сегашните сознанија упатуваат дека генетските варијации може да играат значајна улога во интер-индивидуалните разлики во одговорот кон третманот со антипсихотици и токсичноста. Со овозможување на прецизен медицински пристап овозможен со фармакогенетски тестови може да се намалат несаканите реакции и да се подобри ефикасноста и безбедноста на третманот. Новите фармакогенетски сознанија, како и сознанијата за влијанието на одредени епигенетски фактори, ќе продолжат да ги откриваат гените и медицинските интеракции со цел предвидување на одговорот кон третманот и ќе овозможат воведување на фармакогенетиката во клиничката пракса со цел обезбедување на подобра грижа за пациентите.

Мултифакторијалната етиологија на шизофренијата, како и полигениот одговор кон антипсихотичниот третман кој е под влијание на фармакокинетските (доминантно CYP ензимите), транспортните и фармакодинамските (рецептори) фактори, треба да бидат задолжитено земени во предвид при иницирањето и титрирањето на антипсихотичниот третман.

Ова е прва студија која го евалуира и го потврди влијанието на *CYP2D6* фенотипот во Северна Македонија врз појавата на несакани реакции и одговор кон третманот со рисперидон кај пациенти со дијагностицирани психози.

Резултатите од оваа студија сугерираат дека терапискиот ефект на антипсихотичната терапија евалуиран преку PANSS и BPRS скалите сигнификантно зависи од генетскиот полиморфизам на *CYP2D6*. Најниски скорови на скалите, односно најдобри тераписки ефекти имаат екстензивните метаболизери, додека спорите метаболизери имаат највисоки скорови за двете посочени скали, односно најслаби тераписки ефекти од антипсихотичниот третман.

Финалната доза на одржување е повисока во испитувана популација на пациенти со потврдена статистички значајна разлика помеѓу спорите и екстензивните метаболитери

Разликата во дистрибуција на пациенти кои се придржувале, и кои не се придржувале на терапискиот протокол се потврди како статистички сигнификантна меѓу групата спори наспроти умерени и екстензивни метаболитери

Потврдено е дека фреквенцијата на појавување на несаканите реакции е статистички сигнификантно поголема кај бавните метаболитери во споредба со умерените и екстензивни метаболитери. Тоа резултира со потврдена намалена атхеренција и потреба од подесување на дозата во групата на бавните метаболитери, во споредба со другите две евалуирани групи.

Постои статистички сигнификантна поврзаност помеѓу квалитетот на живот на болните со шизофренија и терапискиот ефект на антипсихотичната терапија. Пациентите со полош тераписки одговор на антипсихотичната терапија имаат полош квалитет на живот, и обратното.

Сите наши сознанија одат во прилог на поддршка на примена на фармакогенетско тестирање при селекција на антипсихотиците и индивидуализација на дозата кај пациентите со дијагностицирана психоза. Со примена на таков рационален пристап во селекцијата на третманот во однос на вид на антипсихотик и соодветна доза би се постигнала добра контрола на позитивните и негативните симптоми, намалување на појавата на несаканите реакции, подобро придржување кон третманот од страна на пациентите, а со тоа и подобрување на квалитетот на животот на пациентите со психози што финално ќе обезбеди заштеда за целокупниот здравствен систем.

Ограничување на студијата: Релативно мал број на испитаници, придружна терапија која пациентите ја земаат заедно со рисперидонот

ПРЕПОРАКИ

Со фармакогенетското тестирање може да се предвиди одговорот или веројатноста за несакани дејства и оптимизација на клиничките одлуки. Малата примена на фармакогенетските анализи во секојдневната психијатриска клиничка пракса се должи на недостаток на доволен број на рандомизирани студии кои ќе дадат потврда на клиничките и економските бенефити од фармакогенетските интервенции. Сеуште не се доволно истражени клиничките и економските бенефити од воведување на фармакогенетските тестирање за подобрување на антипсихотичниот третман. Дополнително со развојот на современи брзи и прецизни тестови ќе се овозможи лесно воведување на истите во секојдневната рутинска клиничка психијатрија со цел брзо донесување на одлуки во однос на селекција на вистинската терапевска опција и соодветно дозирање со што би се зголемила ефикасноста и безбедноста на антипсихотичниот третман. (72)

Литертура

1. Kessler, R.C., Heeringa, S., Lakoma, M.D., Petukhova, M, Rupp, A.E., Schoenbaum, M., Wang, P.S., Zaslavsky, A.M., 2008. Individual and societal effects of mental disorders on earnings in the United States: results from the national comorbidity survey replication. *Am. J. Psychiatry* 165 (6), 703–711.
2. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, et al. 2011. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet* 378(9801): 1515–1525.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2013. Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings, NSDUH Series H-47 HHS Publication No. (SMA) 13–4805
4. Bloom, D.E., Cafiero, E.T., Jané-Llopis, E., Abrahams-Gessel, S., Bloom, L.R., Fathima, S., Feigl, A.B., Gaziano, T., Mowafi, M., Pandya, A., Prettner, K., Rosenberg, L., Seligman, B., Stein, A.Z., Weinstein, C., 2011.
5. The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases. World Economic Forum, Geneva GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*; 2018
6. Carpenter WT, Buchanan RW. Schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 1994;330(10):681–90.
7. Marwaha S, Johnson S. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 May;39(5):337-49.
- 8 Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Archives of General Psychiatry* 2005;62(3):247–53.
9. Owen MJ, O'Donovan MC. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. *World Psychiatry.* 2017;16(3):227–235.
10. McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull.* 2006;32(4):609–613.
11. Morgan C, Lappin J, Heslin M, et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychol Med.* 2014;44(13):2713–2726.
12. Chong HY, Teoh SL, Wu DB, Kotirum S, Chiou CF, Chaiyakunapruk N. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:357–373
13. Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):441–449.
14. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Harvey BH. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2013;13:50.16- 12.
15. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(9):913–920.
16. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* 2014;152(2–3):408–414.

17. Jiang Y, Ni W. Estimating the impact of adherence to and persistence with atypical antipsychotic therapy on health care costs and risk of hospitalization. *Pharmacotherapy*. 2015;35(9):813–822.
18. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Mashile M, Fusar-Poli P. Long-acting injectable antipsychotics in early psychosis: a literature review. *Early Interv Psychiatry*. 2013;7(3):247–254.
19. Lieberman J, Jody D, Geisler S, et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50(5):369–376.
20. Robinson D, Woerner MG, Alvir JM, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):241–247.
21. Pousa E, Ochoa S, Cobo J, et al. A deeper view of insight in schizophrenia: insight dimensions, unawareness and misattribution of particular symptoms and its relation with psychopathological factors. *Schizophr Res*. 2017;189:61–68.
22. Hong CJ, Liou YJ, Bai YM, Chen TT, Wang YC, Tsai SJ. Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(6):359–366
23. Lane HY, Lee CC, Liu YC, Chang WH. Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics*. 2005;6(2):139–149.
24. Keith SJ, Pani L, Nick B, et al. Practical application of pharmacotherapy with long-acting risperidone for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv*. 2004;55(9):997–1005.
25. Dunayevich, E., Ascher-Svanum, H., Zhao, F., Jacobson, J. G., Phillips, G. A., Dellva, M. A., & Green, A. I. Longer time to antipsychotic treatment discontinuation for any cause is associated with better functional outcomes for patients with schizophrenia, schizophreniform disorder, or schizoaffective disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry J Clin Psychiatry*. 2007 Aug;68(8):1163-71.
26. Basile VS, Masellis M, Potkin SG, et al. (2002) Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 11:2517–2530.
27. Mullins, C.D., Obeidat, N.A., Cuffel, B.J., Naradzay, J., Loebel, A.D. (2008). Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2008 98, 8-15.
28. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353(12): 1209–23.
29. Spina E, Ancione M, Di Rosa AE, et al. Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42 (3): 347-830. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al Pharmacogenetic Testing: Application in Mental Health Prescribing. . Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329 (7456): 15-9
30. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al Pharmacogenetic Testing: Application in Mental Health Prescribing. . Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004; 329 (7456): 15-9.
31. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, et al. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal populationbased study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58 (4): 285-91 3.
32. Arranz MJ, Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1130–1144.

33. Arranz M., Perez-Blanco J. & Arias B. Pharmacogenetics of the efficacy of antipsychotic drugs in schizophrenia. in *Genetic Influences on Response to Drug Treatment for Major Psychiatric Disorders* (eds Rybakowski J. & Serretti A.) (Springer International Publishing, Switzerland, 2016).
34. Pouget, J. G., Shams, T. A., Tiwari, A. K. & Müller, D. J. Pharmacogenetics and outcome with antipsychotic drugs. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16, 555–566 (2014).
35. Bertilsson, L. Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome p450s: clinical and interethnic aspects. *Clin. Pharm. Ther.* 82, 606–609 (2007).
36. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *American Journal of Psychiatry* 2017;174(3):216–29.
37. Jäger M, Riedel M, Messer T, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, et al. Psychopathological characteristics and treatment response of first episode compared with multiple episode schizophrenic disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2007;257(1):47–53.
38. R. Berez, P. Dorado, A. De La Rubia, M.C. Cáceres, I. Degrell and A. LLerena The Role of Cytochrome P450 Enzymes in the Metabolism of Risperidone and Its Clinical Relevance for Drug Interactions. *Current Drug Targets*, 2004, 5, 573-579
39. Samara MT, Leucht C, Leeflang MM, Anghelescu IG, Chung YC, Crespo-Facorro B, et al. Early Improvement As a Predictor of Later Response to Antipsychotics in Schizophrenia: A Diagnostic Test Review. *American Journal of Psychiatry* 2015;172(7):617–29.
40. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013;382(9896):951–62.
41. Davis JM, Chen N. Dose-response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2004; 24(2):192–208.
42. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the treatment of psychoses. *Archives of General Psychiatry* 1988;45(1):79–91
43. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011;44(6):195–235.
44. Fleeman N, Payne K, Newman WG, Howell SJ, Boland A, Oyee J, Saborido CM, Santander AF, Dickson R. Are health technology assessments of pharmacogenetics tests feasible? A case study of CYP2D6 testing in the treatment of breast cancer with tamoxifen. *Per Med.* 2013 Aug;10(6):601-611.
45. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2163–96.
46. Samara MT, Klupp E, Helfer B, Rothe PH, Schneider-Thoma J, Leucht S. Increasing antipsychotic dose for non response in schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 11;5(5):CD011883.
47. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Journal of the American Medical Association* 2001;285(15): 1987-91

48. Leucht S. Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *Journal of Clinical Psychiatry* 2014;75(Suppl 1): 8–14.
49. Clark SL, Adkins DE, van den Oord EJ. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. *Schizophrenia Research* 2011;132(2-3):114–20.
50. Correll CU, Cañas F, Larmo I, Levy P, Montes JM, Fagiolini A, et al. Individualizing antipsychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups. *European Psychiatry* 2011;26(Suppl 1):3–16.
51. Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2016;18
52. Nakajima S, Uchida H, Bies RR, Caravaggio F, Suzuki T, Plitman E, et al. Dopamine D2/3 Receptor Occupancy Following Dose Reduction Is Predictable With Minimal Plasma Antipsychotic Concentrations: An Open-Label Clinical Trial. *Schizophrenia Bulletin* 2016;42(1):212–9.
53. Nebert DW, Dieter MZ. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology* 2000;61(3):124–35.
54. Sweeney GD. Variability in the human drug response. *Thromb Res Suppl.* 1983;4:3–15.
55. Westervelt P, Cho K, Bright DR, Kisor DF. Drug-gene interactions: inherent variability in drug maintenance dose requirements. *P T.* 2014;39(9):630–7.
56. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):418–26.
57. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. CORRIGENDUM: implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(1):152.
58. Zanger, U. M., Turpeinen, M., Klein, K. & Schwab, M. Functional pharmacogenetics/ genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal. Bioanal. Chem.* 392, 1093–1108 (2008).
59. Hall-Flavin, D.K., Winner, J.G., Allen, J.D., Jordan, J.J., Nesheim, R.S., Snyder, K.A., Drews, M.S., Eisterhold, L.L., Biernacka, J.M., Mrazek, D.A., 2012. Using a 106behavior106ynamics algorithm to guide the treatment of depression. *Trans. Psychiatry* 2, e172.
60. Hicks, J.K., Swen, J.J., Thorn, C.F., Sangkuhl, K., Kharasch, E.D., Ellingrod, V.L., Skaar, T. C., Muller, D.J., Gaedigk, A., Stingl, J.C., 2013. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 93, 402–408.
61. Müller, D.J., Kekin, I., Kao, A.C., Brandl, E.J., 2013. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a 106behavior106ynamics service clinic. *Int. Rev. Psychiatry* 25 (5), 554–571.
62. Arranz, M. J. & de Leon, J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol. Psychiatry* 12, 707–747(2007).
63. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. *Schizophr Res.* 2013;149(1–3):1–14.
64. Fleeman, N. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol. Assess.* 14, 1–157 (2010).

65. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(1):1–14.
66. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(4):193–200
67. Bousman, C. A. & Hopwood, M. Commercial pharmacogenetic-based decision- support tools in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 3, 585–590 (2016).
- 68..Singh, A. B. Improved antidepressant remission in major depression via a pharmacokinetic pathway polygene pharmacogenetic report. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 13, 150–156 (2015).
69. Brixner, D. et al. The effect of 107ehavior107ynamics profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J. Med. Econ.* 19, 213–228 (2016).
70. Walden L. M. et al. Genetic testing for CYP2D6 and CYP2C19 suggests improved outcome for antidepressant and antipsychotic medication. *Psychiatry Res.* pii: S0165-1781(17)31330-6.. (2018).
- 71..Herbild, L., Andersen, S. E., Werge, T., Rasmussen, H. B. & Jürgens, G. Does 107ehavior107ynamics testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin. Pharm. Toxicol.* 113, 266–272 (2013).
72. Arranz MJ, Gonzalez-Rodriguez A, Perez-Blanco J, Penadés R, Gutierrez B, Ibañez L, Arias B, Brunet M, Cervilla J, Salazar J, Catalan R. A pharmacogenetics intervention for the improvement of the safety profile of antipsychotic treatments. *Transl Psychiatry.* 2019 Jul 25;9(1):177.
- 73.Haga, S.B., Burke, W., Ginsburg, G.S., Mills, R., Agans, R., 2012. Primary care physicians' knowledge of and experience with 107ehavior107ynamics testing. *Clin. Genet.* 82 (4), 388–394.
- 74.Lanktree, M.B., Zai, G., Vanderbeek, L.E., Giuffra, D.E., Smithson, D.S., Kipp, L.B., Dalseg, T.R., Speechley, M., Kennedy, J.L., 2014. Positive perception of 107ehavior107ynamics testing for psychotropic medications. *Human Psychopharmacol.* 29 (3), 287–29170
75. Mrazek, M., Koenig, B., Skime, M., Snyder, K., Hook, C., Black III, J., Mrazek, D., 2007. Assessing attitudes about genetic testing as a component of continuing medical education. *Acad. Psychiatry* 31 (6), 447–451
76. Salm, M., Abbate, K., Appelbaum, P., Ottman, R., Chung, W., Marder, K., Leu, C., Alcalay, R., Goldman, J., Curtis, A., Leech, C., Taber, K., Klitzman, R., 2014. Use of genetic tests among neurologists and psychiatrists: knowledge, attitudes, behaviors, and needs for training. *J. Genet. Couns.* 23 (2), 156–163
77. Altar, C.A., Hornberger, J., Shewade, A., Cruz, V., Garrison, G., Mrazek, D., 2013. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. *Int. Rev. Psychiatry* 5, 509–533.
78. Grajales D, Ferreira V, Valverde ÁM. Second-Generation Antipsychotics and Dysregulation of Glucose Metabolism: Beyond Weight Gain. *Cells.* 2019 Oct 29;8(11):1336.
79. Annamalai, A.; Kosir, U.; Tek, C. Prevalence of obesity and diabetes in patients with schizophrenia. *World J. Diabetes* 2017, 8, 390–396.
80. Nesvag, R.; Hartz, I.; Bramness, J.G.; Hjellvik, V.; Handal, M.; Skurtveit, S. Mental disorder diagnoses among children and adolescents who use antipsychotic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016, 26, 1412–1418.
81. Ratli_, J.C.; Palmese, L.B.; Reutenauer, E.L.; Liskov, E.; Grilo, C.M.; Tek, C. The e_ect of dietary and physical activity pattern on metabolic profile in individuals with schizophrenia: A cross-sectional study. *Compr. Psychiatry* 2012, 53, 1028–1033.

82. Vancampfort, D.; Correll, C.U.; Galling, B.; Probst, M.; De Hert, M.; Ward, P.B.; Rosenbaum, S.; Gaughran, F.; Lally, J.; Stubbs, B. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016, 15, 166–174
83. Gatov, E.; Rosella, L.; Chiu, M.; Kurdyak, P.A. Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993–2012: A population-based, repeated cross-sectional study. *CMAJ* 2017, 189,
84. Fleischhacker, W.W.; Siu, C.O.; Boden, R.; Pappadopulos, E.; Karayal, O.N.; Kahn, R.S.; EUFEST Study Group. Metabolic risk factors in first-episode schizophrenia: Baseline prevalence and course analysed from the European First-Episode Schizophrenia Trial. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2013**, 16, 987–995.
85. Vancampfort, D.; Wampers, M.; Mitchell, A.J.; Correll, C.U.; De Herdt, A.; Probst, M.; De Hert, M. A meta-analysis of cardio-metabolic abnormalities in drug naive, first-episode and multi-episode patients with schizophrenia versus general population controls. *World Psychiatry* **2013**, 12, 240–250.
86. Venkatasubramanian, G.; Chittiprol, S.; Neelakantachar, N.; Naveen, M.N.; Thirthall, J.; Gangadhar, B.N.; Shetty, K.T. Insulin and insulin-like growth factor-1 abnormalities in antipsychotic-naïve schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2007**, 164, 1557–1560.
87. Pillinger, T.; Beck, K.; Gobjila, C.; Donocik, J.G.; Jauhar, S.; Howes, O.D. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **2017**, 74, 261–269.
88. Perry, B.I.; McIntosh, G.; Weich, S.; Singh, S.; Rees, K. The association between first-episode psychosis and abnormal glycaemic control: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016, 3, 1049–1058.
89. Gilmer, T. P. et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 161, 692–699 (2004).
90. Kapur, S. & Remington, G. Dopamine D(2) receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol. Psychiatry* 50, 873–883 (2001).
91. Guoqing Zhang,, Yunsheng Zhang, Yunchao Ling, and Jia Jia Web Resources for Pharmacogenomics, Genomics Proteomics Bioinformatics. 2015 Feb; 13(1): 51–54.
92. Troost PW, Lahuis BE, Hermans MH, et al. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27:52–57
93. Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benítez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P-450 2D6. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 23–8.
94. González I, Peñas-Lledó EM, Pérez B, Dorado P, Alvarez M, Llerena A. Relation between CYP2D6 phenotype and genotype and personality in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 833–40.
95. Peñas-Lledó EM, Dorado P, Pacheco R, González I, Llerena A. Relation between CYP2D6 genotype, personality, neurocognition and overall psychopathology in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 1111–20.
96. Peñas-Lledó EM, Dorado P, Llerena A. Pharmacogenomics and personality: role of CYP2D6 and implications for psychopathology. In: *Pharmacogenomics in Psychiatry*, eds Schwab M, Kaschka WP, Spina E. Adv Biol Psychiatry. Basel: Karger, 2010; 25: 30–45.
97. Kirchheiner J, Seeringer A, Godoy AL, Ohmle B, Maier C, Beschoner P, Sim EJ, Viviani R. CYP2D6 in the brain: genotype effects on resting brain perfusion. *Mol Psychiatry* 2011; 16: 333–41.

98. Stingl JC, Esslinger C, Tost H, Bilek E, Kirsch P, Ohmle B, Viviani R, Walter H, Rietschel M, Meyer-Lindenberg A. Genetic variation in CYP2D6 impacts neural activation during cognitive tasks in humans. *Neuroimage* 2012; 59: 2818–23.
99. Llerena A, Dorado P, Peñas-Lledó EM, Cáceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J* 2007; 7: 408–10.
100. Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 354–9.
101. Peñas-Lledó EM, Blasco-Fontecilla H, Dorado P, Vaquero-Lorenzo C, Baca-García E, Llerena A. CYP2D6 and the severity of suicide attempts. *Pharmacogenomics* 2012;13: 179–84.
102. Llerena A, Cobaleda J, Benítez J. Debrisoquine hydroxylation phenotypes in healthy volunteers. *Lancet* 1989; 8651: 1398.
103. Kirchheiner J, Brockmöller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Jan;77(1):1-16.
104. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005 Aug 29;360(1460):1563-70.
105. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch W, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 15–27.
106. Ulrich M, Zanger Sebastian, Raimundo Michel, Eichelbaum Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2004) 369 : 23–37
107. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E (2004) Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 50(2):195-200.
108. Cho HY, Lee YB. (2006). Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of risperidone in healthy male subjects with different CYP2D6 genotypes. *Arch Pharm Res.* 29(6):525-33.
109. Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG (2007). Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 21(4):419-26.
110. Agundez, J., Ledesma, M., Ladero, J et al., Prevalence of CYP2D6 gene duplication and repercussion on oxidative phenotype in a white population. *Clinical Pharmacol Ther.* 1994; 57: 265–269.
111. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 6–13.
112. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127–134.
113. Lien EA, Solheim E, Lea OA, Lundgren S, Kvinnsland S, Ueland PM. Distribution of 4-hydroxy-N-desmethyltamoxifen and other tamoxifen metabolites in human biological fluids during tamoxifen treatment. *Cancer Res.* 1989;49(8):2175–2183.
114. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):376–382.

115. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):534–553.
116. Borges S, Desta Z, Jin Y, et al. Composite functional genetic and comedication CYP2D6 activity score in predicting tamoxifen drug exposure among breast cancer patients. *J Clin Pharmacol*. 2010;50(4):450–458.
117. Lawrence J. Albers and Vural Ozdemir Pharmacogenomic-Guided Rational Therapeutic Drug Monitoring: Conceptual Framework and Application Platforms for Atypical Antipsychotics. *Curr Med Chem*. 2004 Feb;11(3):297–312.
118. Julie A Johnson Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? *Pharmacogenomics*. Author manuscript; available in PMC 2014 May 1.
119. Kirchheiner J, Brosen K, Dahl ML, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand*. 2001;104(3):173–192.
120. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, de Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry*. 1999 Jul;60(7):469–76.
121. Haegg S, Spigset O, Lakso HA, et al. Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol* 2001 Sep; 57 (6-7): 493-7
122. Kapedanovska Nestorovska A, Jakovski K, Naumovska Z, Hiljadnikova Bajro M, Sterjev Z, Eftimov A, Matevska Geskovska N, Suturkova L, Dimitrovski K, Labacevski N, Dimovski AJ. Distribution of the most Common Genetic Variants Associated with a Variable Drug Response in the Population of the Republic of Macedonia. *Balkan J Med Genet*. 2015 Apr 10;17(2):5-14.
123. M Kuzmanovska, M Dimishkovska, I Maleva Kostovska, P Noveski, E Sukarova Stefanovska, and D Plaseska-Karanfilska, M.D., Ph.D CYP2D6 allele distribution in Macedonians, Albanians and Romanians in the Republic of Macedonia *Balkan J Med Genet*. 2015 Dec 1; 18(2): 49–58. Published online 2016 Jul 9.
124. Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S₂ and dopamine-D₂ antagonistic properties. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;244(2):685–693.
125. Gardner ER, Figg WD, Sparreboom A., Pharmacogenomics of the Human ATP-Binding Cassette Transporter ABCG2. *Current Pharmacogenomics* 11/2006; 4(4):331–344.
126. Mannens G, Huang ML, Meuldermans W, Hendrickx J, Woestenborghs R, Heykants J. Absorption, metabolism, and excretion of risperidone in humans. *Drug Metab Dispos*. 1993;21(6):1134–1141.
127. van Beijsterveldt LE, Geerts RJ, Leysen JE, et al. Regional brain distribution of risperidone and its active metabolite 9-hydroxy-risperidone in the rat. *Psychopharmacology*. 1994;114(1):53–62.
128. De Leon J, Sandson NB, Cozza KL. A preliminary attempt to personalize risperidone dosing using drug-drug interactions and genetics: part II. *Psychosomatics*. 2008 Jul-Aug;49(4):347–61
129. Chouinard G, Arnott W. Clinical review of risperidone. *Can J Psychiatry*. 1993 Sep;38 Suppl 3:S89–95. Review.
130. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988 Nov;247(2):661–70.

131. Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Walch T, Zernig G, Stelzig-Schoeler R, Stuppaeck C, Geretsegger C. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol.* 2005 Jul;19(4):395-401. Laysen JE et al., 1988-9
132. Brunton PJ, Donadio MV, Russell JA. Sex differences in prenatally programmed anxiety behaviour in rats: differential corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the amygdaloid complex. *Stress.* 2011;14(6):634-643.
133. Ghanizadeh A, Berk M, Farrashbandi H, Alavi Shoushtari A, Villagonzalo KA. Targeting the mitochondrial electron transport chain in autism, a systematic review and synthesis of a novel therapeutic approach. *Mitochondrion.* 2013 Sep;13(5):515-9.
134. Mannheimer B, Holm J, Koukel L, Bertilsson L, Osby U, Eliasson E. Risperidone metabolic ratio as a biomarker of individual CYP2D6 genotype in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Jun;70(6):695-9.
135. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1988 Nov;247(2):661-70.
136. Mas S, Gasso P, Bernardo M, Lafuente A. Functional analysis of gene expression in risperidone treated cells provide new insights in molecular mechanism and new candidate genes for 11behavior11ynamics studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(4):329-337.
137. Cartwright AL, Wilby KJ, Corrigan S, Ensom MH. Pharmacogenetics of risperidone: a systematic review of the clinical effects of CYP2D6 polymorphisms. *Ann Pharmacother.* 2013;47(3):350-360.
138. Wang JS, DeVane CL, Gibson BB, Donovan JL, Markowitz JS, Zhu HJ. Population pharmacokinetic analysis of drug-drug interactions among risperidone, bupropion, and sertraline in CF1 mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2006 Jan;183(4):490-9.
139. Ejsing TB, Pedersen AD, Linnet K. P-glycoprotein interaction with risperidone and 9-OH-risperidone studied in vitro, in knock-out mice and in drug-drug interaction experiments. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Oct;20(7):493-500.
140. Wang JS, Ruan Y, Taylor RM, Donovan JL, Markowitz JS, DeVane CL. The brain entry of risperidone and 9-hydroxyrisperidone is greatly limited by P-glycoprotein. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2004 Dec;7(4):415-9.
141. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, DeVane CL. Risperidone and paliperidone inhibit p-glycoprotein activity in vitro. *Neuropsychopharmacology.* 2007 Apr;32(4):757-64
142. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Gaertner I, Rao ML, Eckermann G, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Riederer P, Zernig G. Therapeutic monitoring of psychotropic drugs: an outline of the AGNP-TDM expert group consensus guideline. *Ther Drug Monit.* 2004
143. Harrison-Woolrych M, Garcia-Quiroga J, Ashton J, Herbison P. Safety and usage of atypical antipsychotic medicines in children: a nationwide prospective cohort study. *Drug Saf.* 2007;30(7):569-79.
144. Marino J, Caballero J. Paliperidone extended-release for the treatment of schizophrenia. *Pharmacotherapy.* 2008 Oct;28(10):1283-98.
145. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Pae CU, Fleischhacker WW. Paliperidone: a review of clinical trial data and clinical implications. *Clin Drug Investig.* 2012 Aug 1;32(8):497-512.
146. Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, Paulzen M, Schwarz M, Zernig G, Hiemke C. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010 Aug;66(8):797-803.

147. Cecilio Álamo and Francisco López-Muñoz The Pharmacological Role and Clinical Applications of Antipsychotics' Active Metabolites: Paliperidone versus Risperidone. *Clin Exp Pharmacol* 2013, 3:1.
148. Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 2013;18(3):273–287.
149. Hendset M, Molden E, Knape M, Hermann M. Serum concentrations of risperidone and aripiprazole in subgroups encoding CYP2D6 intermediate metabolizer phenotype. *Ther Drug Monit*. 2014;36(1):80–85.
- 150.. Seto K, Dumontet J, Ensom MH. Risperidone in schizophrenia: is there a role for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit*. 2011 Jun;33(3):275–83.
151. Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, et al. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75(5):386–393.
152. Alfaro CL, Lam YW, Simpson J, Ereshefsky L. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(1):58–66.
153. Brynne N, Svanstrom C, Aberg-Wistedt A, Hallen B, Bertilsson L. Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine-pharmacokinetic implications and proposed clinical relevance. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48(4):553–563.
154. Mannheimer B, von Bahr C, Pettersson H, Eliasson E. Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. *Ther Drug Monit*. 2008;30(5):565–569.
155. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):175–184.
156. Kim KA, Park PW, Liu KH, et al. Effect of rifampin, an inducer of CYP3A and P-glycoprotein, on the pharmacokinetics of risperidone. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(1):66–72.
157. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Safety*. 2006;29(2):95–118.
158. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Ancione M, Madia AG, Perucca E. Relationship between plasma risperidone and 9-hydroxyrisperidone concentrations and clinical response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001 Jan 1;153(2):238–43.
159. Bondolfi G, Eap CB, Bertschy G, Zullino D, Vermeulen A, Baumann P. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and safety of risperidone in psychotic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Mar;35(2):50–6.
- 160.. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, Perucca E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Aug;22(4):419–23.
161. Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol*. 2004;18(2):189–193.
162. Bozina N, Jovanovic N, Lovric M, Medved V. Clinical significance of a CYP2D6 poor metabolizer – a patient with schizophrenia on risperidone treatment. *Ther Drug Monit*. 2008;30(6):748–751.

163. Kirchheiner J, Rodriguez-Antona C. Cytochrome P450 2D6 genotyping: potential role in improving treatment outcomes in psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 2009;23(3):181-91
164. Vandenberghe F, Guidi M, Choong E, et al. Genetics-based population pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone in a psychiatric cohort. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(12):1259–1272.
165. Jover R, Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV. Down-regulation of human CYP3A4 by the inflammatory signal interleukin-6: molecular mechanism and transcription factors involved. *FASEB J*. 2002 Nov;16(13):1799-801.
166. Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, De Coster R, Heykants J, Jansen AA, Zylicz Z, Visscher HW, Jonkman JH. Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Sep;54(3):257-68.
167. De Leon J, Bork J. Risperidone and cytochrome P450 3A. *J Clin Psychiatry*. 1997 Oct;58(10):450.
168. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, Madia AG, Perucca E. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit*. 2000 Aug;22(4):481-5.
169. Takahashi H, Yoshida K, Higuchi H, Shimizu T. Development of parkinsonian symptoms after discontinuation of carbamazepine in patients concurrently treated with risperidone: two case reports. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Nov-Dec;24(6):358-60.
170. Bozina N, Granić P, Lalić Z, Tramisak I, Lovrić M, Stavljenić-Rukavina A (2003). Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population. *Croat Med J* 44(4):425-8.
171. Yamada H, Dahl ML, Lannfelt L, Viitanen M, Winblad B, Sjoqvist F. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in an elderly Swedish population. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 479–481
172. Rebsamen MC, Desmeules J, Daali Y, Chiappe A, Diemand A, Rey C, et al.(2009). The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction. *Pharmacogenomics J*; 9(1):34-41.
173. 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;
174. Sistonen J, Fuselli S, Palo JU, Chauhan N, Padh H, Sajantila A (2009) Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scale. *Pharmacogenet Genomics* 19(2):170-9.
175. Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, Kayaalp SO, Roots I, Brockmüller J. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1999 Aug;66(2):185-92.
176. Buzková H, Pechandová K, Slanar O, Perlík F. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct*. 2008 Jan- Feb;26(1):76-81.
177. Dean L. Clozapine Therapy and CYP2D6, CYP1A2, and CYP3A4 Genotypes. 2016 Jun 8. In:Pratt V, McLeod H, Rubinstein W, Dean L, Kattman B, Malheiro A, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
178. Reynolds GP. What is an atypical antipsychotic? *J Psychopharmacol*. 1997;11(3):195–199.
179. Arranz MJ, Rivera M, Munro JC. Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS Drugs*. 2011;25(11):933–969.

180. van der Weide K, Van Der Weide J. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism and CYP2D6 polymorphisms on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pimozide, and risperidone in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(3):228–236.
181. Dorado P, Peñas-Lledó EM, De La Rubia A, et al. Relevance of CYP2D6 -1584C>G polymorphism for thioridazine: mesoridazine plasma concentration ratio in psychiatric patients. *Pharmacogenomics.* 2009;10(7):1083–1089
182. Eap CB, Bender S, Jaquenoud Sirot E, et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):214–219.
183. Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;162(1):67–73.
184. 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(5):442–473.
185. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part I. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(11):689–723
186. Ingelman-Sundberg M, Sim SC. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396(1):90–94.
187. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):761–804
188. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, Medved V, Jakovljevic M, Peles AM. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(11):1109–1117.
189. Vanwong N, Ngamsamut N, Hongkaew Y, et al. Detection of CYP2D6 polymorphism using Luminex xTAG technology in autism spectrum disorder: CYP2D6 activity score and its association with risperidone levels. *Drug metab pharmacokinet.* 2016;31(2):156–162
190. Naumovska Z, Nestorovska AK, Sterjev Z, Filipce A, Grozdanova A, Dimovski A, Suturkova L, Serafimovski V. Evaluation of the Role of ABCB1 gene Polymorphic Variants on Psychiatric Disorders Predisposition in Macedonian Population. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2017 Dec 1;38(3):71–88. Doi: 10.2478/prilozi-2018-0008. PMID: 29668471
191. Filipce A, Naumovska Z, Nestorovska AK, Sterjev Z, Brezovska K, Tonic- Ribarska J, Grozdanova A, Suturkova L, Raleva M. Evaluation of Correlation Between the Pharmacogenetic Profiles of Risperidone Treated Psychiatry Patients with Plasma and Urine Concentration of Risperidone and its Active Moiety 9-OH Risperidone Determined with Optimized Bioanalytical LC Method. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki).* 2018 Dec 1;39(2-3):97–106. Doi: 10.2478/prilozi-2018-0047. PMID: 30864366.
192. Nasrallah HA. Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles. *Mol Psychiatry.* 2008;13(1):27–35.
193. Nasrallah HA. Metabolic findings from the CATIE trial and their relation to tolerability. *CNS Spectrums.* 2006;11(7 Suppl 7):32–39.
194. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):128–134.
195. Correia CT, Almeida JP, Santos PE, et al. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2010;10(5):418–430.

196. Kakahara S, Yoshimura R, Shinkai K, et al. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *Int Clin Psychopharmacol.* 2005;20(2):71–78.
197. Almoguera B, Riveiro-Alvarez R, Lopez-Castroman J, et al. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(11):627–630.
198. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2014;56(10):990–994.
199. Fleeman, N. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharm. J.* 11,1–14 (2011).
200. Nussbaum LA, Dumitrascu V, Tudor A, Gradinaru R, Andreescu N, Puiu M. Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics: clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(3):877–884.
201. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* 2002;12(1):55–58.
202. Suwannasri P, Thongnoppakhun W, Pramyothin P, Assawamakin A, Limwongse C. Combination of multiplex PCR and DHPLC-based strategy for CYP2D6 genotyping scheme in Thais. *Clin Biochem.* 2011;44(13):1144–1152.
203. Dodgen TM, Eloff A, Mataboge C, Roos LJ, van Staden WC, Pepper MS. Risperidone-associated adverse drug reactions and CYP2D6 polymorphisms in a South African cohort. *Appl Transl Genom.* 2015;5: 40–46.
204. Turrone P, Kapur S, Seeman MV, Flint AJ. Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2002;159(1):133–135.
205. Stevens JR, Kymissis PI, Baker AJ. Elevated prolactin levels in male youths treated with risperidone and quetiapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(6):893–900.
206. Calarge CA, Ellingrod VL, Acion L, et al. Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(5):373–382.
207. Roke Y, van Harten PN, Franke B, Galesloot TE, Boot AM, Buitelaar JK. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D(2) receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;23(9):487–493
208. Hongkaew Y, Ngamsamut N, Puangpetch A, et al. Hyperprolactinemia in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder treated with risperidone. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:191–196.
209. Dos Santos Junior A, Henriques TB, de Mello MP, et al. Hyperprolactinemia in children and adolescents with use of risperidone: clinical and molecular genetics aspects. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015;25(10):738–748.
210. Ozdemir V, Bertilsson L, Miura J, et al. CYP2D6 genotype in relation to perphenazine concentration and pituitary 115behavior115ynamics tissue sensitivity in Asians: CYP2D6-serotonin-dopamine crosstalk revisited. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(5):339–347.
211. Sukasem C, Hongkaew Y, Ngamsamut N, et al. Impact of pharmacogenetics markers of CYP2D6 and DRD2 on prolactin response in risperidone-treated Thai children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(2):141–146.
212. 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.

213. Pringsheim T, Panagiotopoulos C, Davidson J, Ho J; The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) Guideline Group. Evidence-based recommendations for monitoring safety of second-generation antipsychotics in children and youth. *Paediatr Child Health*. 2011;16(9):581–589.
214. Ngamsamut N, Hongkaew Y, Vanwong N, et al. 9-Hydroxyrisperidone-induced hyperprolactinaemia in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;119(3): 267–272.
215. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management. *Drugs*. 2004;64(20):2291–2314.
216. Mas S, Gassò P, Alvarez S, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes. *Pharmacogenomics J*. 2012 Jun;12(3):255-9.
217. Rodríguez-Antona C, Gurwitz D, de Leon J, Llerena A, Kirchheiner J, de Mesa EG et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10: 685–699.
218. Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 2002; 40: 630–639.
219. Sjöqvist F, Eliasson E. The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 899–902.