

Importance of genotyping and phenotyping of CYP450 isoenzymes in the treatment of psychiatric disorders

Znaczenie genotypowania i fenotypowania izoenzymów CYP450 w leczeniu zaburzeń psychicznych

Julita Socha, Julita Kuczyńska, Paweł Mierzejewski

Department of Pharmacology and Physiology of the Nervous System, Institute of Psychiatry and Neurology, Warsaw, Poland;

Zakład Farmakologii i Fizjologii Układu Nerwowego, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, Polska

ABSTRACT

Objectives. Discussion on the clinical significance of genotyping and phenotyping variants of the cytochrome P450 (CYP) enzyme system in the pharmacotherapy of mental disorders.

Literature review. Drug resistance is one of the biggest challenges in the pharmacotherapy of mental disorders; however, hypersensitivity to drugs is also a major problem. Doses of drugs in such cases are selected individually based on clinical response. This usually takes a long time and adversely affects the effects of treatment. Despite this, knowledge of individual cytochrome P450 enzyme

activity is still not used. In clinical practice, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, and CYP2C9 isoenzymes are particularly important. Neither genotyping nor phenotyping are used as a standard of therapeutic management whereas a pharmacogenetic test once in a lifetime is sufficient to determine one's genotype. Knowing this can be useful not only in the field of psychiatry but also in all other fields, including oncology. Human population shows great variability in the CYP enzyme activity. In the case of the CYP2D6 isoenzyme, about 6.5% of the Caucasian population are so-called poor metabolisers (PM), about 90% of the population are intermediate and normal metabolisers (IM+NM) who generally tolerate drugs well, while ultrafast metabolisers (UM) make up 3% of the population. It's also worth knowing that concomitant drug intake can change the EM (extensive metaboliser) genotype to a PM phenotype, which means that non-genetic factors can influence the change in the enzyme activity, a phenomenon known as phenoconversion.

Conclusions. Determining both the patient's CYP genotype and phenotype is advisable in order to optimise the safety and efficacy of treatment — this should certainly be done in patients who are resistant or hypersensitive to a number of drugs.



Received: 21.03.2023

Accepted: 22.06.2023

KEYWORDS:

- drug resistance
- genotype
- phenotype
- pharmacogenomics
- cytochrome P450

SŁOWA KLUCZOWE:

- lekooporność
- genotyp
- fenotyp
- farmakogenomika
- cytochrom P450

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. Paweł Mierzejewski
Institute of Psychiatry and Neurology
9 Sobieskiego Str.
02-957 Warsaw, Poland
email: mierzeje@ipin.edu.pl

STRESZCZENIE

Cel. Omówienie znaczenia klinicznego genotypowania i fenotypowania wariantów układu enzymatycznego cytochromu P450 (CYP) w farmakoterapii zaburzeń psychicznych.

Przegląd wybranego piśmiennictwa. Jednym z największych wyzwań farmakoterapii zaburzeń psychicznych jest lekooporność, istotnym problemem jest także nadwrażliwość na działanie leków. Dawki leków w takich przypadkach dobieramy indywidualnie, na podstawie odpowiedzi klinicznej. Często zajmuje to dużo czasu, co wpływa niekorzystnie na efekty leczenia. Pomimo tego nadal nie jest wykorzystywana wiedza na temat indywidualnej aktywności enzymów cytochromu P450. W praktyce klinicznej istotne znaczenie mają przede wszystkim: CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9. Zarówno genotypowanie, jak i fenotypowanie CYP nie jest stosowane jako standardowa metoda postępowania leczniczego, jednak wystarczy raz w życiu wykonać badania farmakogenetyczne w celu określenia genotypu. Wiedza na ten temat może być przydatna nie tylko w obszarze psychiatrii, ale w każdym innym, w tym przede wszystkim w onkologii. Populacja ludzka wykazuje dużą zmienność

w zakresie aktywności enzymów CYP. W przypadku izoenzymu CYP2D6 około 6,5% rasy kaukaskiej to tzw. wolni metabolizerzy (*poor metabolizers*, PM), ok. 90% populacji to osoby średnio i normalnie metabolizujące (*intermediate and normal metabolizers*, IM+NM), z reguły dobrze tolerujące leki, natomiast ultraszybcy metabolizerzy (*ultrafast metabolizers*, UM) stanowią około 3% populacji. Warto też wiedzieć, że równoczesne przyjmowanie leków może przekształcić genotyp EM (*extensive metabolizer*) w fenotyp PM, co oznacza, że czynniki pozagenetyczne mogą wpływać na zmianę aktywności enzymu. Zjawisko to określamy fenokonwersją.

Wnioski. W celu optymalizacji bezpieczeństwa i skuteczności leczenia warto określić zarówno genotyp, jak i fenotyp CYP pacjenta – takie postępowanie z pewnością powinno być wdrożone w przypadku pacjentów lekoopornych lub nadwrażliwych na działanie wielu leków.

Introduction

Pharmacotherapy is now one of the primary treatments for both acute conditions and chronic diseases. We are often faced with the problem of choosing the right dose of a drug. We usually rely on observation of the patient's clinical condition and on a trial-and-error basis to determine the correct dose. Sometimes, however, such tactics can lead to an apparent lack of efficacy in some patients. The apparent lack of efficacy is due to inappropriate dosage of the drug or taking the drug for too short a time. Hypersensitivity to drugs is associated with the occurrence of many side effects, even at very low doses of the drug. In some patients, this could be avoided by personalised determination of the drug dosage based on the knowledge of the cytochrome P450 enzyme activity (Samer *et al.*, 2013; Manikandan and Nagini, 2018).

Cytochrome P450 (CYP) is a major component of the oxidase system, catalysing the oxidation processes of approximately 80% of the drugs currently in use. The main cytochrome P450 isoenzymes include CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4, the two most important being CYP3A4 and CYP2D6. CYP isoenzymes are characterised by high polymorphism, which determines their enzymatic activity. Individuals exhibiting CYP polymorphism may differ in their sensitivity to drugs and the development of side effects (Elfaki *et al.*, 2018).

The resulting phenotypes conditioned by the respective genotypes are usually classified into the four following groups (Ingelman-Sundberg *et al.*, 2007):

- Poor metaboliser (PM) – a defective gene or the complete absence thereof.

- Intermediate metaboliser (IM) – one active and one defective allele or two alleles with a partial defect.
- Normal (extensive) metaboliser (EM) – two functional alleles for cytochrome P-450 (individuals with a genotype of wildtype homozygote or heterozygote with one wildtype allele (unaltered by mutations) and one mutant allele).
- Ultrarapid metaboliser (UM) – more than two active alleles of a given gene encoding a cytochrome P-450 enzyme (individuals with gene duplication or multiplication).

According to the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), the broadest division of phenotypes includes the following (Caudle *et al.*, 2017):

- Ultrafast metabolisers (UM),
 - Extensive metabolisers (EM),
 - Normal metabolisers (NM, reference activity or sum of allelic variants with activity similar to the reference value),
 - Intermediate metabolisers (IM),
 - Poor metabolisers (PM, low or no enzymatic activity).
- According to CPIC, the PM (CYP2C19) phenotype is divided into two additional types, i.e., type 1 “likely poor metaboliser” (individuals with a no-function allele and a reduced-function allele) and type 2 “likely intermediate metaboliser” (individuals with two reduced-function alleles). Among IMs (CYP2C19), according to CPIC, a distinction is made between the “likely intermediate metaboliser” type (that is individuals with a reduced-function allele and an allele with normal function, and individuals with a reduced-function allele and an increased function allele). Normal metabolisers with the following combination of alleles: an allele with normal function and an

allele with increased function, are classified as rapid metabolisers.

The activity of CYP enzymes is also significantly influenced by non-genetic factors, such as liver failure and other diseases, taken drugs, and xenobiotics. In order to characterise the activity of CYP enzymes individually, it would be necessary to determine both their polymorphism and the activity of these enzymes at a given time (phenotyping).

Pharmacogenetics is a study concerned with the genetically determined variation in individuals' responses to drugs (Oates *et al.*, 2018). While the determination of the polymorphism of individual CYP-encoding genes only needs to be done once in a lifetime (it is a fixed trait), phenotyping can give different results, depending on a number of factors that can modify the enzyme activity. Phenotyping of CYP provides clinically relevant information considering genetic, environmental, and endogenous factors together (Manikandan and Nagini, 2018). Phenotyping is preferable in many situations, as it provides direct information on the actual activity level of the enzyme.

Phenoconversion is a discrepancy between the genotype and a person's actual ability to metabolise drugs (phenotype). Non-genetic factors include medication used, comorbidities, or smoking (Kiss *et al.*, 2018; Shah *et al.*, 2015). Phenotyping involves the actual assessment of enzyme activity based on the administration of model substances whose metabolism follows a pathway dependent on a given CYP isoenzyme. There are essentially two methods of identifying the phenotype. The first is a selective method, which involves the administration of only one probe drug metabolised by a specific cytochrome, e.g., for CYP2D6 phenotyping, debrisoquine or dextromethorphan is used, and for CYP2C19, it is omeprazole (Tanaka *et al.*, 2003). More modern methods are based on the simultaneous administration of several probe drugs, the so-called phenotyping cocktail, and phenotyping of several CYP isoenzymes simultaneously (Ing Lorenzini *et al.*, 2021).

This study aims to discuss the importance of variation in the cytochrome P450 enzyme activity in response to drugs and to highlight the relevance of genotyping and phenotyping in clinical practice with a particular focus on the treatment of psychiatric disorders.

Literature review

Overview of cytochrome P450 isoenzymes

The CYP450 group consists of 57 CYP genes, which are subdivided into 18 families and 44 subfamilies, encoding more than 50 isoenzymes located mainly in the liver (Esteves *et al.*, 2021). The frequency of individual CYP gene alleles is found to vary and be specific to particular

populations. The CYP1 to CYP3 families are involved in the first phase of drug metabolism, while CYP4 to CYP51 are involved in the metabolism of endogenous compounds. CYP isoforms belonging to the CYP1, CYP2, and CYP3 families are responsible for the metabolism of approximately 80% of drugs. The CYP1A subfamily includes CYP1A1 and CYP1A2 (Zhao *et al.*, 2021). The largest CYP family is CYP2, with CYP2D6 and CYP2C9 of the CYP2 family having the largest contribution to drug metabolism. CYP2D6 prefers alkaline molecules, while CYP2C9 prefers slightly acidic compounds. The CYP3A subfamily (specifically CYP3A4 and CYP3A5) is responsible for the metabolism of more than 30% of drugs in use today and is the most active CYP in the human body.

CYP1A2

CYP1A2 accounts for ~10–15% of all hepatic CYPs and is involved in the oxidative metabolism of many drugs (Carrascal-Laso *et al.*, 2021). To date, this enzyme has no known endogenous substrate. The gene encoding this protein is located on chromosome 15 (15q24.1).

The person-specific variability in enzyme activity may be partly due to environmental factors, which can include inducers, such as smoking, or inhibitors, such as caffeine (Bertilsson, 2007). More than 21 allelic variants and a number of subvariants (*1B-*21) of the CYP1A2 gene have been identified.

CYP3A4

CYP3A4 metabolises up to 50% of commonly prescribed drugs and is involved in the synthesis of cholesterol, steroids, and other lipid derivatives. As with most members of the CYP450 system, its expression in adults occurs mainly in the liver and to a much lesser extent in the small intestine, mainly in the duodenum. The gene encoding CYP3A4 is located on chromosome 7 (7q21.1) (Carrascal-Laso *et al.*, 2021).

Genetic variants of CYP3A4, particularly the CYP3A4*22 variant, contribute significantly to person-specific variability in metabolic activity (Wang *et al.*, 2013). In contrast to polymorphic enzymes, such as CYP2D6, CYP2C9, or CYP2C19, only a few SNPs (single nucleotide polymorphisms) are known to affect the expression or function of the CYP3A4 enzyme.

CYP2C9

CYP2C9 is one of the most prevalent CYP enzymes in the human liver, accounting for ~20% of the total CYP content in the liver (Zhou *et al.*, 2023). CYP2C9 is involved in the metabolism of approximately 15% of all drugs (Daly *et al.*, 2017). The CYP2C9 gene is located on chromosome 10q24 in a multiple gene cluster containing other members of the CYP2C subfamily (CYP2C8, CYP2C18 and CYP2C19). The gene encoding CYP2C9 is characterised by a high degree of polymorphism. The two more common variants associated with reduced enzyme activity

by CYP2D6 and CYP2C19. For example, for imipramine in PM patients, the dose should be reduced by 30% (Schenk *et al.*, 2008). When treated with nortriptyline, there are as many as 5 to 10 times more UMs among drug-resistant patients than in the general population (Rau *et al.*, 2004; Kawanishi *et al.*, 2004).

A significant relationship between drug concentration and effect and CYP2C19 and/or CYP2D6 activity is found for up to 17 antidepressants (Hicks *et al.*, 2015; Hicks *et al.*, 2017). The EMA (European Medicines Agency) has recommended that duloxetine and vortioxetine labels should include information on the relationship between the drug's dosage and the type of CYP2D6 metaboliser.

According to the information in the SmPC (Summary of Product Characteristics) for citalopram, the recommended starting dose in patients with poor metabolism of citalopram involving the CYP2C19 enzyme is 10 mg per day for the first 2 weeks of treatment. Depending on the individual patient's response to treatment, the

dose may be increased up to a maximum dose of 20 mg per day. It is advised to reduce the dose of the drug for patients prescribed with brexpiprazole or vortioxetine, who are poor metabolisers of CYP2D6. For escitalopram and sertraline, the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines recommend that for poor metabolisers of CYP2C19, a 50% dose reduction or the choice of an alternative antidepressant should be considered (Hicks *et al.*, 2015). The CPIC guideline also states that consideration should be given to avoiding escitalopram in people with ultra-fast metabolism of CYP2C19 and choosing an alternative antidepressant that is not primarily metabolised by CYP2C19.

A summary of the recommendations from the PharmGKB database is presented in Table 2. PharmGKB is a pharmacogenetic database funded by the National Institute of Health (NIH). PharmGKB collects, selects, and shares knowledge on clinically relevant relationships between genes and drug action and genotype-phenotype relationships.

Table 2. List of drugs for which pharmacogenetic testing is recommended before prescribing (according to www.pharmgkb.org May 2023)

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
AMITRIPTYLINE			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If TCA is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers) ^e .	Strong	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ^g .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	A 25% reduction in the recommended starting dose should be considered ^e .	Moderate	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ^g .	Strong	
CYP2C19			
UM (~2–5% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose.	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016.
RM (~2–30% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose.	Optional	
NM (~35–50% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ^g .	Strong	
IM (~18–45% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ^g .	Strong	
PM (~2–15% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ^g .	Moderate	

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
CITALOPRAM/ESCITALOPRAM			
CYP2C19			
UM	A clinically appropriate alternative antidepressant drug that is not primarily metabolised by CYP2C19 should be considered. If citalopram or escitalopram is clinically appropriate and adequate efficacy is not achieved with a standard maintenance dose, a gradual increase in the maintenance dose should be considered.	Strong	www.pharmgkb.org Guidelines of February 2023.
RM	Therapy should be started with the recommended starting dose. If the patient does not respond adequately to the recommended maintenance dose, consider increasing the maintenance dose or changing to a clinically appropriate alternative antidepressant that is not metabolised primarily by CYP2C19.	Optional	
NM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Strong	
Likely IM	Therapy should be started with the recommended starting dose. A slower dose adjustment regimen and a lower maintenance dose should be considered than in normal metabolisers.	Moderate	
IM	Therapy should be started with the recommended starting dose. A slower dose adjustment regimen and a lower maintenance dose should be considered than in normal metabolisers.	Moderate	
Likely PM	Consider an antidepressant drug that is not metabolised primarily by CYP2C19. If a decision is made to use citalopram or escitalopram, a lower starting dose, a slower increase regimen, and a 50% reduction in the standard maintenance dose should be considered as compared with normal metabolisers.	Strong	
PM	Consider an antidepressant drug that is not metabolised primarily by CYP2C19. A lower starting dose, a slower increase regimen, and a 50% reduction in the standard maintenance dose should be considered as compared with normal metabolisers.	Strong	
Unspecified	No recommendation.	No recommendation	
CLOMIPRAMINE			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. An alternative drug that is not metabolised by CYP2D6 should be considered. If the use of TCAs is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers) ^e .	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	A 25% reduction in the recommended starting dose should be considered ⁹ . Drug concentration should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
CYP2C19			
UM (~2–5% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016.
RM (~2–30% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
NM (~35–50% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~18–45% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Optional	

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
PM (~2–15% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
DESIPRAMINE			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If TCA is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers) ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	Consider reducing the recommended starting dose by 25% ^e ; Drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
DOXEPIN			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If TCA is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers) ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	A 25% reduction in the recommended starting dose should be considered ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
CYP2C19			
UM (~2–5% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.
RM (~2–30% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
NM (~35–50% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~18–45% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Optional	
PM (~2–15% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
DULOXETINE			
CYP2D6			
There are currently no dosing recommendations for duloxetine based on CYP2D6 genotype.			
FLUVOXAMINE			
CYP2D6			
UM	No recommendations due to lack of evidence.	No recommendation	www.pharmgkb.org Guidelines of February 2023.
NM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Strong	
IM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Moderate	
PM	A 25–50% lower starting dose and slower dose increase schedule should be considered as compared to normal metabolisers, or an alternative antidepressant that is not primarily metabolised by CYP2D6 should be considered. <i>(When adjusting the dose or choosing an alternative therapy, drug-drug interactions, and other patient characteristics (e.g., age, renal function, hepatic function) should be considered).</i>	Optional	
Unspecified	No recommendation.	No recommendation	
IMIPRAMINE			
CYP2D6			
PM	Use 30% of the standard dose and monitor therapeutic effect and side effects or plasma concentrations of imipramine and desipramine to determine the maintenance dose. The therapeutic window is 150–300 ng/ml for the sum of plasma concentrations of imipramine and desipramine. Values in excess of 500 ng/ml are considered toxic.	–	www.pharmgkb.org Dutch guidelines. Updated November 2018. (Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group).
IM	Use 30% of the standard dose and monitor therapeutic effect and side effects or plasma concentrations of imipramine and desipramine to determine the maintenance dose. The therapeutic window is 150–300 ng/ml for the sum of plasma concentrations of imipramine and desipramine. Values in excess of 500 ng/ml are considered toxic.		
UM	Use 1.7 times the standard dose and monitor therapeutic effect and side effects or plasma concentrations of imipramine and desipramine to determine the maintenance dose. Imipramine should be avoided if the dose increase is not desirable due to potentially cardiotoxic hydroxymetabolites. Antidepressants that are not metabolised by CYP2D6 – or are metabolised to a lesser extent – include, for example, citalopram and sertraline.		
NORTRIPTYLINE			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If TCA is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Strong	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	A 25% reduction in the recommended starting dose should be considered ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Moderate	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Strong	
PAROXETINE			
CYP2D6			
UM	An alternative drug that is not metabolised primarily by CYP2D6 should be selected. <i>(When adjusting the dose or choosing an alternative therapy, drug-drug interactions, and other patient characteristics (e.g., age, renal function, hepatic function) should be considered).</i>	Moderate	www.pharmgkb.org Guidelines of February 2023.

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
NM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Strong	
IM	A lower starting dose and slower dose adjustment regimen should be considered as compared to normal metabolisers. <i>(When adjusting the dose or choosing an alternative therapy, drug-drug interactions, and other patient characteristics (e.g., age, renal function, hepatic function) should be considered).</i>	Optional	
PM	Consider a 50% reduction in the recommended starting dose, a slower dose adjustment regimen, and a 50% lower maintenance dose as compared to normal metabolisers. <i>(When adjusting the dose or choosing an alternative therapy, drug-drug interactions, and other patient characteristics (e.g., age, renal function, hepatic function) should be considered).</i>	Moderate	
Unspecified	No recommendation.	No recommendation	
PROTRIPTYLINE			
CYP2D6			
PM	Protriptyline hydrochloride is an antidepressant and belongs to the class of tricyclic antidepressants. Individuals with poor CYP2D6 metabolism have higher than expected plasma concentrations of tricyclic antidepressants (TCAs) when administered at usual doses.	–	www.pharmgkb.org Guidelines of October 2013.
SERTRALINE			
CYP2C19			
PM	Doses exceeding 75 mg/day should not be administered. Select the dose based on therapeutic response and adverse effects and/or plasma concentration of sertraline. <i>(There is an increased risk of adverse reactions. The gene variation leads to increased plasma concentrations of sertraline).</i>	–	www.pharmgkb.org Dutch guidelines. Updated November 2018. (Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group).
IM	Gene variation has little effect on plasma concentrations of sertraline. No influence on side effects was found. <i>(NO action is required for this gene-drug interaction).</i>		
UM	The variation in the gene has no significant effect on plasma concentrations of sertraline. In addition, there was no significant effect on therapeutic response or adverse effects. <i>(NO action is required for this gene-drug interaction).</i>		
TRIMIPRAMINE			
CYP2D6			
UM (~1–20% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If TCA is warranted, consideration should be given to increasing the target dose (as compared to normal metabolisers) ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.
NM (~72–88% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~1–13% of patients)	A 25% reduction in the recommended starting dose should be considered ^e . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
PM (~1–10% of patients)	Avoid the use of TCAs due to potential lack of efficacy. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2D6. If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
CYP2C19			
UM (~2–5% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of 2016. Updated October 2019.

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
RM (~2–30% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If administering tertiary amine is warranted, therapeutic drug monitoring should be used to adjust the dose ^e .	Optional	
NM (~35–50% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Strong	
IM (~18–45% of patients)	Therapy should be started with the recommended starting dose ⁹ .	Optional	
PM (~2–15% of patients)	Avoid the use of TCAs due to the possibility of suboptimal response to the drug. Consider an alternative drug that is not metabolised by CYP2C19 (secondary amines – nortriptyline and desipramine). If the use of TCAs is warranted, consider reducing the recommended starting dose by 50% ⁹ . Plasma concentration of the drug should be monitored for the dose adjustment.	Optional	
VENLAFAXINE			
CYP2D6			
UM	Note the possible reduction in the sum of plasma concentrations of venlafaxine and its active metabolite – O-Desmethylvenlafaxine. If necessary, increase the dose to 150% of the standard dose. If the dose modification does not result in increased efficacy without unacceptable adverse effects, or if the dose modification based on therapeutic monitoring of the drug is not possible, venlafaxine should be avoided. Antidepressants that are not metabolised by CYP2D6 – or are metabolised to a lesser extent – include duloxetine, mirtazapine, citalopram, and sertraline. There are indications of an increased risk of side effects and a reduced chance of the drug being effective. The gene variation reduces the conversion of venlafaxine to the active metabolite – O-Desmethylvenlafaxine, while a correlation was found between a high O-Desmethylvenlafaxine/venlafaxine ratio and a response without side effects.	–	www.pharmgkb.org Guidelines of August 2019. Dutch guidelines
IM	It is not possible to make adequately substantiated recommendations for the dose reduction based on the available literature. Avoid the use of venlafaxine. Antidepressants that are not metabolised by CYP2D6 – or are metabolised to a lesser extent – include duloxetine, mirtazapine, citalopram, and sertraline. ► If venlafaxine cannot be avoided and adverse reactions occur: the dose should be reduced. Monitor the therapeutic effect and side effects or check plasma concentrations of venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine. It is not known whether it is possible to reduce the dose to such an extent that side effects disappear and efficacy is maintained. It is generally accepted that efficacy depends on the sum of the plasma concentrations of venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine. However, side effects do not appear to be associated with this sum.		
PM	It is not possible to make adequately substantiated recommendations for the dose reduction based on the available literature. Avoid the use of venlafaxine. Antidepressants that are not metabolised by CYP2D6 – or are metabolised to a lesser extent – include duloxetine, mirtazapine, citalopram, and sertraline. ► If venlafaxine cannot be avoided and adverse reactions occur: the dose should be reduced. Monitor the therapeutic effect and side effects or check plasma concentrations of venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine. It is not known whether it is possible to reduce the dose to such an extent that side effects disappear and efficacy is maintained. It is generally accepted that efficacy depends on the sum of the plasma concentrations of venlafaxine and O-Desmethylvenlafaxine. However, side effects do not appear to be associated with this sum.		

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
VORTIOXETINE			
CYP2D6			
UM	An alternative drug that is not metabolised primarily by CYP2D6 should be selected. If the use of vortioxetine is warranted, treatment should be started at the standard starting dose and the dose adjusted to the maintenance dose based on efficacy and side effects. The target maintenance dose may need to be increased by 50% or more to be effective. <i>(When choosing an alternative therapy, drug-drug interactions, and other patient characteristics (e.g., age, renal function, hepatic function) should be considered).</i>	Optional	www.pharmgkb.org Guidelines of February 2023.
NM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Strong	
IM	Therapy should be started with the recommended starting dose.	Moderate	
PM	Start with 50% of the initial dose (e.g., 5 mg) and gradually increase the dose to the maximum recommended dose of 10 mg or consider an alternative antidepressant that is not metabolised primarily by CYP2D6.	Moderate	
Unspecified	No recommendation.	No recommendation	
ARIPRAZOLE			
CYP2D6			
UM	(NO action is required for this gene-drug interaction). Genetic variability reduces plasma concentrations of the sum of aripiprazole and the active metabolite, dehydroaripiprazole, to a limited extent. There is no evidence that this increases the risk of reduced effectiveness.	–	www.pharmgkb.org Guidelines of November 2018.
IM	(NO action is required for this gene-drug interaction). Genetic variability reduces plasma concentrations of the sum of aripiprazole and the active metabolite, dehydroaripiprazole, to a limited extent. There is no evidence that this increases the risk of reduced effectiveness.		Dutch Guidelines.
PM	Use no more than 10 mg/day or 300 mg/month (68–75% of the normal maximum dose of aripiprazole). <i>(There is an increased risk of adverse reactions. Genetic variability leads to an increase in the sum of the plasma concentrations of aripiprazole and the active metabolite).</i>		
BREXPIRAZOLE			
CYP2D6			
UM	(NO action is required for this gene-drug interaction). <i>The gene variation results in reduced exposure to brexpiprazole, but there is no indication of reduced efficacy.</i>	–	www.pharmgkb.org Guidelines of August 2019.
PM	(NO action is required for this gene-drug interaction). <i>There are indications supporting an increase in brexpiprazole exposure, but no indication supporting an increase in adverse effects in patients with this gene variation.</i>		Dutch guidelines.
IM	Use half the dose. <i>The risk of adverse effects is theoretically increased because gene variation reduces the metabolism of brexpiprazole.</i>		
CLOZAPINE			
CYP2D6			
There are currently no dosing recommendations for clozapine based on CYP2D6 genotypes. According to the FDA, the dose reduction may be necessary in people with poor metabolism involving CYP2D6. In these individuals, clozapine concentrations may be increased as clozapine is almost completely metabolised and subsequently excreted.			
HALOPERIDOL			
CYP2D6			
IM	(NO action is required for this gene-drug interaction).	–	www.pharmgkb.org Guidelines of May 2021.
PM	Use 60% of the standard dose of haloperidol. <i>(There are indications of an increased risk of adverse reactions. Genetic variability leads to reduced metabolism of haloperidol, resulting in plasma concentrations approximately 1.7 times higher).</i>		Dutch guidelines.
UM	Use 150% (1.5 times the dose) of the standard dose or choose an alternative treatment. Antipsychotic drugs that are not metabolised by CYP2D6 – or to a much lesser extent – include, for example, flupentixol, penfluridol, quetiapine, olanzapine, or clozapine. <i>(There are indications of a risk of reduced effectiveness. Genetic variability leads to an increase in haloperidol metabolism, resulting in a reduction in plasma concentration of approximately 40%).</i>		

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
ILOPERIDONE			
	<p>Clinical annotation for iloperidone; Acquired long QT syndrome (aLQTS) (level 3 toxicity). CC alleles: Phenotype: Patients with the CC genotype treated with iloperidone may have a lower (but not absent) risk of adverse cardiovascular events as compared to patients with the TT genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response. CT alleles: Phenotype: Patients with the CT genotype treated with iloperidone may have an increased risk of adverse cardiovascular events as compared to patients with the CC genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response. TT alleles: Phenotype: Patients with the TT genotype treated with iloperidone may have an increased risk of adverse cardiovascular events as compared to patients with the CC genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response.</p>		www.pharmgkb.org (clinical annotation)
PERPHENAZINE			
	<p>Clinical annotation for perphenazine; Schizophrenia (efficacy level 3). GG alleles: Phenotype: Patients with the GG genotype and schizophrenia may be less likely to have symptom improvement during treatment with olanzapine and perphenazine than with quetiapine, risperidone, or ziprasidone as compared with patients with the TT genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response to perphenazine. GT alleles: Phenotype: Patients with the GT genotype and schizophrenia may be less likely to have symptom improvement during treatment with olanzapine and perphenazine than with quetiapine, risperidone, or ziprasidone as compared with patients with the TT genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response to perphenazine. TT alleles: Phenotype: Patients with the TT genotype and schizophrenia may be more likely to have symptom improvement during treatment with olanzapine and perphenazine than quetiapine, risperidone, or ziprasidone as compared with patients with the GT or GG genotype. Other genetic and clinical factors may also influence patient response to perphenazine. According to the FD, in people with poor metabolism (PM) of CYP2D6, it results in higher systemic concentrations and a higher risk of side effects.</p>		www.pharmgkb.org (clinical annotation)
PIMOZIDE			
CYP2D6			
UM	(NO action is required for this gene-drug interaction).	–	www.pharmgkb.org Guidelines of February 2022. Dutch guidelines.
IM	<p>Do not use more than the following doses (80% of the standard maximum dose); 12 years and over: 16 mg/day; under 12 years: 0.08 mg/kg bw per day up to a maximum of 3 mg per day. <i>(The risk of prolongation of the QT interval – and thus the risk of torsade de pointes – is theoretically increased because genetic variation increases plasma concentrations of pimozide. Elevated plasma concentrations and the associated theoretically increased risk of QT interval prolongation can be counteracted by the dosage recommendations given above).</i></p>		
PM	<p>Do not use more than the following doses (50% of the standard maximum dose); 12 years and over: 10 mg/day; under 12 years: 0.05 mg/kg bw per day up to a maximum of 2 mg per day. <i>(The risk of prolongation of the QT interval – and thus the risk of torsade de pointes – is theoretically increased because genetic variation increases plasma concentrations of pimozide. Elevated plasma concentrations and the associated theoretically increased risk of QT interval prolongation can be counteracted by the dosage recommendations given above).</i></p>		
RISPERIDONE			
CYP2D6			
UM	<p>Alternative treatment (another drug) should be chosen or the dose should be adjusted according to the maximum dose of the active metabolite (paliperidone) (orally 12 mg/day for adults and children 15 years and older weighing at least 51 kg and 6 mg/day for children 15 years and older under 51 kg; intramuscular administration: 75 mg every 2 weeks). <i>(The percentage of patients with treatment failure increases from 16% to 37%. Gene variability leads to a high ratio of the active metabolite (9-hydroxyrisperidone (paliperidone)) as compared to risperidone, which crosses the blood-brain barrier more efficiently).</i></p>	–	www.pharmgkb.org Guidelines of May 2020. Dutch guidelines.
IM	<p>(NO action is required for this gene-drug interaction). <i>There is little evidence to support an increase in adverse effects due to gene variation. The gene variation may lead to a reduction in the required maintenance dose, but as this effect on the dose is less than in the case of normal biological variation, the effect is not useful).</i></p>		

Phenotype/CYP	Medication/Therapeutic recommendations	Classification of recommendations	Author
PM	Use 67% of the standard dose. If troublesome central nervous system side effects occur despite the reduced dose, the dose should be reduced to 50% of the standard dose. <i>(The percentage of patients with treatment failure increased from 16% to 26%. The gene variation increases the plasma concentration of risperidone together with the active metabolite and increases the proportion of risperidone in this ratio (drug/metabolite) that crosses the blood-brain barrier more easily).</i>		
THIORIDAZINE			
Thioridazine is used in the treatment of schizophrenia but is associated with <i>torsades de pointes</i> and sudden death. Due to its potentially fatal side effects, it is usually reserved for patients who do not respond well to other antipsychotics. This drug is contraindicated in patients with reduced CYP2D6 activity. According to the FD, in people with poor metabolism (PM) of CYP2D6, it results in higher systemic concentrations and a higher risk of side effects.			www.pharmgkb.org
ZUCLOPENTHIXOL			
CYP2D6			
UM	There is insufficient information to recommend a dosage. If efficacy is insufficient, try increasing the dose. Do not exceed 1.5 times the normal dose. <i>(The risk of ineffectiveness may be increased. Genetic variability leads to increased conversion of zuclopenthixol, which may result in decreased plasma concentrations).</i>	–	www.pharmgkb.org
IM	Use 75% of the standard dose. <i>(The risk of adverse reactions may be increased. Genetic variability leads to reduced conversion of zuclopenthixol, resulting in plasma concentrations approximately 1.35 times higher).</i>		Guidelines of February 2022. Dutch guidelines.
PM	Use 50% of the standard dose. <i>(The risk of adverse reactions may be increased. Genetic variability leads to reduced conversion of zuclopenthixol, resulting in plasma concentrations approximately 1.6 times higher).</i>		

UM – ultrarapid metaboliser; NM – normal metaboliser; IM – intermediate metaboliser; PM – poor metaboliser; RM – rapid metaboliser; TCA – tricyclic antidepressants; e – The dose should be adjusted according to the observed clinical response with improvement in symptoms and minimal (if any) side effects; g – Patients may receive an initial low dose of the tricyclic drug, which is then increased over several days to the recommended dose at steady state. The starting dose in this guideline refers to the recommended dose at steady state; f – Patients may receive an initial low dose of a tricyclic drug, which is then increased over several days to the recommended dose at steady state. The starting dose in this guideline refers to the recommended dose at steady state.

It is worth noting that, according to the Food and Drug Administration (FDA) (see Table 2) for clozapine, it is suggested that CYP2D6 poor metabolisers may require a dose reduction, despite the fact that CYP2D6 plays a minor role (6%) in clozapine metabolism, which is related to the fact that clozapine is metabolised entirely before excretion. When prescribing clobazam, the FDA recommends that PMs of CYP2C19 receive an initial dose of 5 mg/day, and that dosage increases are to be made slowly depending on the patient's body weight. The EMA has made similar recommendations; it recommends starting treatment with a dose of 5 mg/day, while a maintenance dose of 0.3–1 mg/kg body weight per day should be sufficient. For diazepam, the label does not provide specific dosing recommendations, but it was noted that significant differences in drug clearance can occur in PMs of CYP2C19, suggesting caution and additional monitoring when prescribing the drug.

It is reasonable, especially that it can be done only once in a lifetime, to carry out pharmacogenetic tests, with genotyping for CYP2D6 and CYP2C19 as particularly recommended. Knowing this can be useful not only in the field of psychiatry, but also in all other fields, including

oncology. Awareness of abnormalities (PM or UM) can be important in both drug selection and dosage. For the PM genotype, lower doses than recommended should be considered (e.g., 50% lower); for the UM genotype, it is possible that doses higher than the recommended maximum dose of the drug may be necessary.

Conclusions

Human population shows great variability in the CYP enzyme activity. Concomitant drug intake can lead to phenoconversion, e.g., a change from EM to PM phenotype, meaning that non-genetic factors can alter the enzyme activity, which in turn causes a change in phenotype (Gaedigk *et al.*, 2018).

Determining both the patient's CYP genotype and phenotype is advisable in order to optimise the safety and efficacy of treatment – this should certainly be done in patients who are resistant or hypersensitive to a variety of drugs (Kirchheiner *et al.*, 2002; Rodrigues and Rushmore, 2002; Krayenbühl *et al.*, 1999). ■

Wstęp

Farmakoterapia jest obecnie jedną z podstawowych metod leczenia zarówno stanów ostrych, jak i chorób przewlekłych. Często spotykamy się z problemem doboru właściwej dawki leku. Zazwyczaj opieramy się na obserwacji stanu klinicznego pacjenta i na zasadzie prób i błędów ustalamy właściwą dawkę. Zdarza się jednak, że taka taktyka może prowadzić u części pacjentów do występowania pozornego braku skuteczności. Pozorny brak skuteczności wynika z niewłaściwego dawkowania leku lub zbyt krótkiego przyjmowania leku. Nadwrażliwość na leki związana jest z występowaniem wielu działań niepożądanych, nawet przy bardzo niskich dawkach leku. U części pacjentów można by uniknąć takiego stanu rzeczy poprzez indywidualne, oparte na znajomości aktywności enzymów cytochromu P450, ustalenie dawki leku (Samer *et al.*, 2013; Manikandan i Nagini, 2018).

Cytochrom P450 (CYP) jest głównym składnikiem systemu oksydazy, katalizującym procesy utleniania ok. 80% obecnie stosowanych leków. Do głównych izoenzymów cytochromu P450 zaliczamy: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4, z czego dwa najważniejsze to CYP3A4 i CYP2D6. Izoenzymy CYP charakteryzują się wysokim polimorfizmem, co warunkuje ich aktywność enzymatyczną. Osoby wykazujące polimorfizm CYP mogą różnić się wrażliwością na działanie leków oraz na rozwój działań niepożądanych (Elfaki *et al.*, 2018).

Powstałe fenotypy uwarunkowane odpowiednimi genotypami są zwykle klasyfikowane na cztery grupy (Ingelman-Sundberg *et al.*, 2007):

- wolny metabolizer (*poor metabolizer* – PM) – uszkodzony gen lub całkowity jego brak,
- średni metabolizer (*intermediate metabolizer* – IM) – jeden aktywny i jeden uszkodzony allel lub dwa allele z częściowym defektem,
- szybki/normalny metabolizer (*extensive metabolizer* – EM) – dwa funkcjonalne allele dla cytochromu P-450 (osoby o genotypie homozygoty dzikiej lub heterozygoty o jednym allelu dzikim (niezmienionym przez mutację) i jednym allelu zmutowanym),
- ultraszybki metabolizer (*ultrarapid metabolizer* – UM) – więcej niż dwa aktywne allele danego genu kodującego enzym cytochromu P450 (osoby, u których występuje duplikacja lub multiplikacja genów).

Według Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) najszerszy podział fenotypów obejmuje (Caudle *et al.*, 2017):

- ultraszybkich metabolizerów (UM),
- szybkich metabolizerów (EM),
- normalnych metabolizerów (NM, aktywność referencyjna lub suma wariantów alleli o aktywności podobnej do referencyjnej),
- pośrednich metabolizerów (IM),
- wolnych metabolizerów (PM, niska aktywność enzymatyczna lub jej brak).

Według CPIC fenotyp PM (CYP2C19) podzielony jest na dwa dodatkowe typy: typ 1 „prawdopodobnie wolno metabolizujący” (osoby posiadające allel niemający funkcji i allel z obniżoną funkcją) i typ 2 „prawdopodobnie pośrednio metabolizujący” (osoby posiadające dwa allele z obniżoną funkcją). Wśród IM (CYP2C19) według CPIC wyróżnia się typ „prawdopodobnie pośrednio metabolizujący” (osoby posiadające allel z obniżoną funkcją i allel z prawidłową (normalną) funkcją oraz osoby posiadające allel z obniżoną funkcją i allel ze zwiększoną funkcją). Normalni metabolizerzy o kombinacji alleli: allel z prawidłową funkcją i allel ze zwiększoną funkcją klasyfikowani są jako szybcy metabolizerzy.

Na aktywność enzymów CYP istotny wpływ mają także czynniki niegenetyczne, jak np. niewydolność wątroby i inne choroby, przyjmowane leki, ksenobiotyki. W celu indywidualnego scharakteryzowania aktywności enzymów CYP należałoby określić zarówno ich polimorfizm, jak i aktywność tych enzymów w danym momencie (fenotypowanie).

Farmakogenetyka to dyscyplina zajmująca się genetycznie uwarunkowaną zmiennością reakcji poszczególnych osób na leki (Oates *et al.*, 2018). O ile określenie polimorfizmu poszczególnych genów kodujących CYP wystarczy wykonać raz w życiu (jest to cecha stała), o tyle fenotypowanie może dawać różne wyniki, w zależności od szeregu czynników mogących modyfikować aktywność enzymów. Fenotypowanie CYP dostarcza klinicznie istotnych informacji uwzględniających łącznie czynniki genetyczne, środowiskowe i endogenne (Manikandan i Nagini, 2018). Fenotypowanie jest w wielu sytuacjach korzystniejsze, ponieważ dostarcza bezpośrednich informacji na temat rzeczywistego poziomu aktywności enzymu.

Fenokonwersja to rozbieżność pomiędzy genotypem a rzeczywistą zdolnością danej osoby do metabolizowania leków (fenotypem). Do czynników niegenetycznych zaliczamy stosowane leki, choroby współistniejące czy palenie tytoniu (Kiss *et al.*, 2018; Shah *et al.*, 2015). Fenotypowanie polega na rzeczywistej ocenie aktywności enzymu na podstawie podania substancji modelowych, których metabolizm przebiega szlakiem zależnym od danego izoenzymu CYP. Zasadniczo wyróżniamy dwie metody identyfikacji fenotypu. Pierwsza z nich to metoda selektywna, polegająca na podaniu tylko jednego leku sondującego metabolizowanego przez określony cytochrom, np. przy fenotypowaniu CYP2D6 stosuje się debryzochinę lub dekstrometorfan, a w przypadku CYP2C19 – omeprazol (Tanaka *et al.*, 2003). Nowocześniejsze metody oparte są na jednoczesnym podawaniu kilku leków sondujących, to tzw. koktail fenotypujący, i fenotypowanie kilku izoenzymów CYP jednocześnie (Ing Lorenzini *et al.*, 2021).

Celem pracy jest omówienie znaczenia zmienności aktywności enzymów cytochromu P450 w reakcji na leki, podkreślenie istotności genotypowania i fenotypowania

w praktyce klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem leczenia zaburzeń psychicznych.

Przegląd piśmiennictwa

Przegląd izoenzymów cytochromu P450

Grupa CYP450 składa się z 57 genów CYP, które są podzielone na 18 rodzin i 44 podrodziny kodujące ponad 50 izoenzymów zlokalizowanych głównie w wątrobie (Esteves *et al.*, 2021). Obserwuje się zróżnicowaną i charakterystyczną dla danych populacji częstość występowania poszczególnych alleli genów CYP. Rodziny CYP1 do CYP3 biorą udział w pierwszej fazie metabolizmu leków, podczas gdy CYP4 do CYP51 są związane z metabolizmem związków endogennych. Izoformy CYP należące do rodziny CYP1, CYP2 i CYP3 odpowiadają za metabolizm około 80% leków. Podrodzina CYP1A obejmuje CYP1A1 i CYP1A2 (Zhao *et al.*, 2021). CYP2 to największa rodzina CYP, a CYP2D6 i CYP2C9 z rodziny CYP2 mają największy udział w metabolizmie leków. CYP2D6 preferuje cząsteczki zasadowe, podczas gdy CYP2C9 preferuje związki o właściwościach lekko kwaśnych. Podrodzina CYP3A (konkretnie CYP3A4 i CYP3A5) jest odpowiedzialna za metabolizm ponad 30% stosowanych obecnie leków i jest najaktywniejszym CYP w organizmie człowieka.

CYP1A2

CYP1A2 stanowi ~10–15% wszystkich wątrobowych CYP i bierze udział w metabolizmie oksydacyjnym wielu leków (Carrascal-Laso *et al.*, 2021). Do tej pory enzym ten nie ma znanego substratu endogenego. Gen kodujący to białko znajduje się na chromosomie 15 (15q24.1).

Międzyosobnicza zmienność aktywności enzymu może być częściowo spowodowana czynnikami środowiskowymi, którymi mogą być induktory, np. palenie papierosów, lub inhibitory, np. kofeina (Bertilsson, 2007). Zidentyfikowano ponad 21 wariantów alleli i szereg podwariantów (*1B–*21) genu *CYP1A2*.

CYP3A4

CYP3A4 metabolizuje do 50% powszechnie przepisywanych leków i jest związany z syntezą cholesterolu, steroidów i innych pochodnych lipidów. Podobnie jak w przypadku większości członków układu CYP450, jego ekspresja u dorosłych ma miejsce głównie w wątrobie, a w znacznie mniejszym stopniu w jelicie cienkim, głównie w dwunastnicy. Gen kodujący *CYP3A4* znajduje się na chromosomie 7 (7q21.1) (Carrascal-Laso *et al.*, 2021).

Warianty genetyczne *CYP3A4* w znacznym stopniu przyczyniają się do międzyosobniczej zmienności w aktywności metabolicznej, w szczególności wariant *CYP3A4*22* (Wang *et al.*, 2013). W przeciwieństwie do enzymów polimorficznych, takich jak CYP2D6, CYP2C9 lub CYP2C19, znanych jest tylko kilka SNP (ang. *single*

nucleotide polymorphism), które mogą wpływać na ekspresję lub funkcję enzymu CYP3A4.

CYP2C9

CYP2C9 jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych enzymów CYP w ludzkiej wątrobie, stanowiącym ~20% całkowitej zawartości CYP w wątrobie (Zhou *et al.*, 2023). CYP2C9 bierze udział w metabolizmie około 15% wszystkich leków (Daly *et al.*, 2017). Gen *CYP2C9* znajduje się na chromosomie 10q24 w wielogenowym klastrze zawierającym inne jednostki podrodziny CYP2C (*CYP2C8*, *CYP2C18* i *CYP2C19*). Gen kodujący *CYP2C9* charakteryzuje się wysokim stopniem polimorfizmu. Dwa bardziej powszechne warianty związane ze zmniejszoną aktywnością enzymu to *CYP2C9*2* i *CYP2C9*3* (Daly *et al.*, 2017). Rola polimorfizmu genetycznego *CYP2C9* w biotransformacji leków psychotropowych jest niewielka.

CYP2C19

Istotnym izoenzymem cytochromu P-450 w metabolizmie leków przeciwdepresyjnych jest CYP2C19. Gen *CYP2C19*, kodujący to białko, znajduje się na długim ramieniu chromosomu 10 (10q24). Gen *CYP2C19* jest wysoce polimorficzny; zidentyfikowano co najmniej 35 wariantów alleli i podwariantów (*1B–*34). Istnieje wyraźna zmienność międzyetniczna w rozmieszczeniu wariantów alleli (Ionova *et al.*, 2020), patrz tabela 1. CYP2C19 uczestniczy w metabolizmie wielu często stosowanych leków (Milosavljevic *et al.*, 2021).

CYP2D6

Izoenzym CYP2D6 stanowi < 5% całkowitej zawartości CYP w wątrobie, ale odgrywa ważną rolę w metabolizmie leków, będąc częściowo lub całkowicie odpowiedzialnym za oksydacyjną biotransformację dużej liczby leków. Gen kodujący *CYP2D6* znajduje się w pozycji 22q13.1 i wykazuje wysoki polimorfizm (Yang *et al.*, 2017). Farmakokinetyka około 40–50% leków przeciwdepresyjnych i przeciwpsychotycznych może podlegać istotnym zmianom ze względu na polimorfizm genu kodującego *CYP2D6*. Kliniczne znaczenie *CYP2D6* dla co najmniej 48 leków zostało zweryfikowane przez komitety zajmujące się wytycznymi farmakogenomicznymi (Clinical Guideline Annotations – PharmGKB, 2023), a zalecenia dotyczące polimorfizmów *CYP2D6* zostały opracowane do tej pory dla prawie 30 leków.

CYP2E1

CYP2E1 odgrywa kluczową rolę w metabolizmie substancji endogennych (np. acetonu i kwasów tłuszczowych) oraz substratów egzogennych, w tym leków, zanieczyszczeń i etanolu. Gen kodujący aktywność tego izoenzymu jest zlokalizowany na chromosomie 10. Zmienność osobnicza *CYP2E1* wynika głównie z indukcji izoenzymu przez różne czynniki, najczęściej związane ze stylem życia. Dieta bogata w tłuszcze i węglowodany oraz przyrost masy ciała zwiększają aktywność *CYP2E1*, natomiast

Tabela 1. Szacowana częstość występowania fenotypów CYP2D6 i CYP2C19 w zależności od pochodzenia (www.pharmgkb.org)

Przewidywany genotypowo fenotyp	Afrykanie	Afroame-rykanie	Rasa kaukaska	Bliski Wschód	Wschodnia Azja	Południowa/Środkowa Azja	Amerykanie	Latynosi	Australia
CYP2D6									
Ultraszybki metabolizery	4,4%	4,5%	3,1%	9,5%	0,7%	2,2%	5,5%	4,4%	20,0%
Normalni metabolizery	43,4%	55,7%	51,1%	54,7%	51,9%	62,1%	63,6%	59,2%	67,0%
Średni metabolizery	43,5%	36,2%	39,0%	29,9%	39,2%	29,5%	23,6%	29,1%	10,1%
Wolni metabolizery	1,5%	2,3%	6,5%	2,2%	0,9%	2,3%	2,2%	3,1%	0,4%
CYP2C19									
Ultraszybki metabolizery	3,0%	4,3%	4,7%	3,7%	0,0%	2,9%	0,7%	2,8%	0,3%
Szybki metabolizery	19,0%	23,7%	27,2%	25,7%	2,5%	18,6%	13,6%	24,1%	2,1%
Normalni metabolizery	30,1%	32,8%	39,6%	45,2%	38,1%	29,6%	62,8%	52,5%	3,5%
Średni metabolizery	36,2%	31,4%	26,0%	23,5%	45,9%	40,8%	21,4%	19,0%	36,9%
Prawdopodobnie pośredni metabolizery	4,0%	2,8%	0,1%	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,4%	0,0%
Słabi metabolizery	6,3%	4,1%	2,4%	1,9%	13,0%	8,2%	1,5%	1,1%	57,1%
Prawdopodobnie słabi metabolizery	1,4%	0,7%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

flawonoidy zawarte w wielu owocach i warzywach hamują jego aktywność (Chen *et al.*, 2019). W zależności od populacji, pochodzenia etnicznego, wieku i płci występuje znaczna międzysobnicza zmienność aktywności CYP2E1 (Chen *et al.*, 2019). Oprócz metabolizmu leków CYP2E1 bierze udział w metabolizmie alkoholu i związków prokarcynogennych, zwłaszcza nitrozamin, przekształcając je w metabolity hepatotoksyczne i kancerogenne. Etanol, indukując CYP2E1, przyczynia się do niekorzystnego zjawiska powstawania wolnych rodników, zwłaszcza rodnika hydroksyetylowego, który może uszkadzać komórki wątrobowe. Ponadto aktywacja CYP2E1 w czasie metabolizmu etanolu zwiększa zużycie tlenu i jednocześnie powoduje wewnątrzkomórkowe niedotlenienie hepatocytów, prowadząc do ich martwicy (Chen *et al.*, 2019; Zhao *et al.*, 2021).

Znaczenie kliniczne

Zarówno genotypowanie, jak i fenotypowanie CYP nie jest stosowane jako standard postępowania terapeutycznego. Zalecane dawki leków mogą być zbyt wysokie lub zbyt niskie dla osób z grupy PM i UM (Grossman, 2007). Większość leków przeciwdepresyjnych jest metabolizowana przez CYP2D6 i CYP2C19. Dla przykładu w przypadku imipraminy u osób PM powinno się zmniejszyć dawkę o 30% (Schenk *et al.*, 2008). W przypadku leczenia nortryptyliną wśród pacjentów lekoopornych występuje aż od 5- do 10-krotnie więcej UM niż w populacji ogólnej (Rau *et al.*, 2004; Kawanishi *et al.*, 2004).

Istotna zależność między stężeniem leku i jego działaniem a aktywnością CYP2C19 i/lub CYP2D6 dotyczy aż

17 leków przeciwdepresyjnych (Hicks *et al.*, 2015; Hicks *et al.*, 2017). EMA (ang. European Medicines Agency) zaleciła umieszczenie na etykietach duloksetyny i wortioksetyny informacji o powiązaniu dawkowania leku z typem metabolizera CYP2D6.

Według informacji zawartej w ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) w przypadku citalopramu zalecana dawka początkowa u pacjentów, u których stwierdzono wolny metabolizm citalopramu z udziałem enzymu CYP2C19, wynosi 10 mg na dobę przez pierwsze 2 tygodnie leczenia. W zależności od indywidualnej reakcji pacjenta na leczenie dawka może być zwiększana do dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg na dobę. Pacjentom, którym przypisano brexpiprazol lub wortioksetynę, będącymi słabymi metabolizernami CYP2D6, zaleca się zmniejszenie dawki leku. Dla escitalopramu i sertraliny wytyczne Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) zalecają, aby w przypadku słabych metabolizerów CYP2C19 rozważyć zmniejszenie dawki o 50% lub wybór alternatywnego leku przeciwdepresyjnego (Hicks *et al.*, 2015). W wytycznych CPIC stwierdzono również, że należy rozważyć unikanie escitalopramu u osób o ultraszybkim metabolizmie CYP2C19 i wybrać alternatywny lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19.

Podsumowanie zaleceń zawartych w bazie danych PharmGKB przedstawiono w tabeli 2. PharmGKB jest bazą danych farmakogenetycznych, finansowaną przez Narodowy Instytut Zdrowia (NIH). PharmGKB gromadzi, selekcjonuje i rozpowszechnia wiedzę na temat klinicznie istotnych zależności pomiędzy genami i działaniem leków oraz zależności genotyp-fenotyp.

Tabela 2. Wykaz leków, przed których przepisaniem zaleca się wykonanie badania farmakogenetycznego (na podstawie www.pharmgkb.org maj 2023) (guidelineAnnotation)

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
AMITRYPTYLINA			
CYP2D6			
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6 Jeśli TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e .	Mocne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016.
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ^e .	Umiarkowane	
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6 Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ .	Mocne	
CYP2C19			
UM (~2-5% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016.
RM (~2-30% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	
NM (~35-50% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~18-45% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
PM (~2-15% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19. Jeśli uzasadnione jest stosowanie TCA, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ .	Umiarkowane	
CITALOPRAM/ESCITALOPRAM			
CYP2C19			
UM	Należy rozważyć odpowiedni klinicznie alternatywny lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19. Jeśli citalopram lub escitalopram są klinicznie odpowiednie, a przy standardowym dawkowaniu podtrzymującym nie osiąga się odpowiedniej skuteczności, należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki podtrzymującej.	Mocne	www.pharmgkb.org Wytyczne z lutego 2023.
RM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej. Jeśli pacjent nie reaguje odpowiednio na zalecane dawkowanie podtrzymujące, należy rozważyć zwiększenie dawki podtrzymującej lub zmianę na odpowiedni klinicznie alternatywny lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19.	Opcjonalne	
NM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Mocne	
Prawdopodobnie IM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej. Należy rozważyć wolniejszy schemat dostosowywania dawki i niższą dawkę podtrzymującą niż u osób normalnie metabolizujących.	Umiarkowane	
IM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej. Należy rozważyć wolniejszy schemat dostosowywania dawki i niższą dawkę podtrzymującą niż u osób normalnie metabolizujących.	Umiarkowane	

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
Prawdopodobnie PM	Należy rozważyć lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19. W przypadku decyzji o zastosowaniu citalopramu lub escitalopramu należy rozważyć niższą dawkę początkową, wolniejszy schemat zwiększania dawki i zmniejszenie o 50% standardowej dawki podtrzymującej w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie.	Mocne	
PM	Należy rozważyć lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2C19. Należy rozważyć niższą dawkę początkową, wolniejszy schemat zwiększania dawki i zmniejszenie o 50% standardowej dawki podtrzymującej w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie.	Mocne	
Nieokreślony	Brak rekomendacji.	Brak rekomendacji	
KLOMIPRAMINA			
CYP2D6			
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Należy rozważyć alternatywny lek, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e .	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016.
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	
CYP2C19			
UM (~2-5% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016.
RM (~2-30% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	
NM (~35-50% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~18-45% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Opcjonalne	
PM (~2-15% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	
DEZYPRAMINA			
CYP2D6			
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016. Aktualizacja październik 2019.

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor	
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne		
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ^e ; Należy wykorzystać monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne		
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne		
DOKSEPINA				
CYP2D6				
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016. Aktualizacja październik 2019.	
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne		
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne		
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne		
CYP2C19				
UM (~2-5% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne		
RM (~2-30% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne		
NM (~35-50% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne		
IM (~18-45% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Opcjonalne		
PM (~2-15% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne		
DULOKSETYNA				
CYP2D6				
Obecnie nie ma zaleceń dotyczących dawkowania duloksetyny na podstawie genotypu CYP2D6.				
FLUWOKSAMINA				
CYP2D6				
UM	Brak zaleceń ze względu na brak dowodów.	Brak rekomendacji	www.pharmgkb.org	

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
NM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Mocne	Wytyczne z lutego 2023.
IM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Umiarkowane	
PM	Należy rozważyć o 25–50% niższą dawkę początkową i wolniejszy schemat zwiększania dawki w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie lub rozważyć alternatywny lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6. <i>(Dostosowując dawkę lub wybierając alternatywną terapię, należy wziąć pod uwagę interakcje lek-lek i inne cechy pacjenta (np. wiek, czynność nerek, czynność wątroby).</i>	Opcjonalne	
Nieokreślony	Brak rekomendacji.	Brak rekomendacji	
IMIPRAMINA			
CYP2D6			
PM	Należy stosować 30% dawki standardowej i monitorować działanie terapeutyczne i działania niepożądane lub stężenia imipraminy i dezypraminy w osoczu w celu ustalenia dawki podtrzymującej. Zakres terapeutyczny wynosi 150–300 ng/ml dla sumy stężeń imipraminy i dezypraminy w osoczu. Wartości przekraczające 500 ng/ml są uważane za toksyczne.	–	www.pharmgkb.org Wytyczne holenderskie. Aktualizacja listopad 2018 (Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group).
IM	Należy stosować 30% dawki standardowej i monitorować działanie terapeutyczne i działania niepożądane lub stężenia imipraminy i dezypraminy w osoczu w celu ustalenia dawki podtrzymującej. Zakres terapeutyczny wynosi 150–300 ng/ml dla sumy stężeń imipraminy i dezypraminy w osoczu. Wartości przekraczające 500 ng/ml są uważane za toksyczne.		
UM	Należy stosować 1,7-krotność dawki standardowej i monitorować działanie terapeutyczne i działania niepożądane lub stężenia imipraminy i dezypraminy w osoczu w celu ustalenia dawki podtrzymującej. Jeśli zwiększenie dawki nie jest pożądane ze względu na potencjalnie kardiotoksyczne hydroksymetabolity: należy unikać imipraminy. Leki przeciwdepresyjne, które nie są metabolizowane przez CYP2D6 – lub są metabolizowane w mniejszym stopniu – obejmują na przykład citalopram i sertralinę.		
NORTRYPTYLINA			
CYP2D6			
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Mocne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016. Aktualizacja październik 2019.
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Umiarkowane	
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Mocne	
PAROKSETYNA			
CYP2D6			
UM	Należy wybrać alternatywny lek, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6. <i>(Dostosowując dawkę lub wybierając alternatywną terapię, należy wziąć pod uwagę interakcje lek-lek i inne cechy pacjenta (np. wiek, czynność nerek, czynność wątroby).</i>	Umiarkowane	www.pharmgkb.org Wytyczne z lutego 2023.
NM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Mocne	
IM	Należy rozważyć niższą dawkę początkową i wolniejszy schemat dostosowywania dawki w porównaniu z osobami o normalnym metabolizmie. <i>(Dostosowując dawkę lub wybierając alternatywną terapię, należy wziąć pod uwagę interakcje lek-lek i inne cechy pacjenta (np. wiek, czynność nerek, czynność wątroby).</i>	Opcjonalne	

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
PM	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50%, wolniejszy schemat dostosowywania dawki i dawkę podtrzymującą o 50% niższą w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie. <i>(Dostosowując dawkę lub wybierając alternatywną terapię, należy wziąć pod uwagę interakcje lek-lek i inne cechy pacjenta (np. wiek, czynność nerek, czynność wątroby).</i>	Umiarkowane	
Nieokreślony	Brak rekomendacji.	Brak rekomendacji	
PROTRYPTYLINA			
CYP2D6			
PM	Chlorowodorek protryptyliny jest lekiem przeciwdepresyjnym i należy do klasy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Osoby słabo metabolizujące z udziałem CYP2D6 mają wyższe niż oczekiwano stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TCA) w osoczu, gdy są one podawane w zwykłych dawkach.	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z października 2013.
SERTRALINA			
CYP2C19			
PM	Nie należy podawać dawek przekraczających 75 mg/dobę. Dobra dawka na podstawie odpowiedzi terapeutycznej i działań niepożądanych i/lub stężenia sertraliny w osoczu. <i>(Zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zmienność genu prowadzi do zwiększonego stężenia sertraliny w osoczu).</i>	–	www.pharmgkb.org Wytyczne holenderskie. Aktualizacja listopad 2018 (Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group).
IM	Zmienność genu ma niewielki wpływ na stężenie sertraliny w osoczu. Nie stwierdzono wpływu na działania niepożądane. <i>(W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie).</i>		
UM	Zmienność genu nie ma istotnego wpływu na stężenie sertraliny w osoczu. Ponadto nie stwierdzono istotnego wpływu na odpowiedź terapeutyczną i działania niepożądane. <i>(W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie).</i>		
TRIMIPRAMINA			
CYP2D6			
UM (~1-20% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zwiększenie dawki docelowej (w porównaniu z osobami o prawidłowym metabolizmie) ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016. Aktualizacja październik 2019.
NM (~72-88% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~1-13% pacjentów)	Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 25% ^e . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	
PM (~1-10% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na potencjalny brak skuteczności. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2D6. Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	
CYP2C19			
UM (~2-5% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z 2016. Aktualizacja październik 2019.
RM (~2-30% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli uzasadnione jest podanie aminy trzeciorzędowej, należy zastosować terapeutyczne monitorowanie leku w celu dostosowania dawki ^e .	Opcjonalne	

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
NM (~35-50% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Mocne	
IM (~18-45% pacjentów)	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej ⁹ .	Opcjonalne	
PM (~2-15% pacjentów)	Unikanie stosowania TCA ze względu na możliwość uzyskania suboptymalnej odpowiedzi na lek. Rozważenie alternatywnego leku, który nie jest metabolizowany przez CYP2C19 (drugorzędowe aminy – nortryptylina i dezypramina). Jeśli stosowanie TCA jest uzasadnione, należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50% ⁹ . Należy wykorzystać monitorowanie stężenia leku w osoczu w celu dostosowania dawki.	Opcjonalne	
WENLAFKSYNA			
CYP2D6			
UM	Należy zwrócić uwagę na możliwe zmniejszenie sumy stężeń wenlafaksyny i jej czynnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny w osoczu. W razie potrzeby zwiększyć dawkę do 150% dawki standardowej. Jeśli modyfikacja dawki nie powoduje zwiększenia skuteczności bez niedopuszczalnych działań niepożądanych lub jeśli modyfikacja dawki na podstawie monitorowania terapeutycznego leku nie jest możliwa, należy unikać wenlafaksyny. Istnieją przesłanki wskazujące na zwiększone ryzyko działań niepożądanych i zmniejszoną szansę na skuteczność leku. Zmienność genu zmniejsza konwersję wenlafaksyny do aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny, podczas gdy stwierdzono zależność między wysokim stosunkiem O-demetylowenlafaksyny/wenlafaksyny a odpowiedzią bez skutków ubocznych.	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z sierpnia 2019. Wytyczne holenderskie
IM	Nie jest możliwe przedstawienie odpowiednio uzasadnionych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Unikać stosowania wenlafaksyny. Leki przeciwdepresyjne, które nie są metabolizowane przez CYP2D6 – lub są metabolizowane w mniejszym stopniu – to duloksetyna, mirtazapina, citalopram i sertralina. Jeśli nie można uniknąć stosowania wenlafaksyny i wystąpią działania niepożądane: należy zmniejszyć dawkę. Monitorować działanie terapeutyczne i działania niepożądane lub sprawdzać stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu. Nie wiadomo, czy możliwe jest zmniejszenie dawki do takiego stopnia, aby ustąpiły działania niepożądane, a skuteczność została zachowana. Ogólnie przyjmuje się, że skuteczność zależy od sumy stężeń wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu. Jednak działania niepożądane nie wydają się być związane z tą sumą.		
PM	Nie jest możliwe przedstawienie odpowiednio uzasadnionych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Unikać stosowania wenlafaksyny. Leki przeciwdepresyjne, które nie są metabolizowane przez CYP2D6 – lub są metabolizowane w mniejszym stopniu – to duloksetyna, mirtazapina, citalopram i sertralina. Jeśli nie można uniknąć stosowania wenlafaksyny i wystąpią działania niepożądane: należy zmniejszyć dawkę. Monitorować działanie terapeutyczne i działania niepożądane lub sprawdzać stężenia wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu. Nie wiadomo, czy możliwe jest zmniejszenie dawki do takiego stopnia, aby ustąpiły działania niepożądane, a skuteczność została zachowana. Ogólnie przyjmuje się, że skuteczność zależy od sumy stężeń wenlafaksyny i O-demetylowenlafaksyny w osoczu. Jednak działania niepożądane nie wydają się być związane z tą sumą.		
WORTIOKSETYNA			
CYP2D6			
UM	Należy wybrać alternatywny lek, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6. Jeśli stosowanie wortioksetyny jest uzasadnione, należy rozpocząć leczenie od standardowej dawki początkowej i dostosować dawkę do dawki podtrzymującej w oparciu o skuteczność i działania niepożądane. Aby uzyskać skuteczność, konieczne może być zwiększenie docelowej dawki podtrzymującej o 50% lub więcej. <i>(Przy wyborze terapii alternatywnej należy wziąć pod uwagę interakcje lek-lek i inne cechy pacjenta (np. wiek, czynność nerek, czynność wątroby).</i>	Opcjonalne	www.pharmgkb.org Wytyczne z lutego 2023

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
NM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Mocne	
IM	Terapię należy rozpocząć od zalecanej dawki początkowej.	Umiarkowane	
PM	Rozpocząć podawanie 50% dawki początkowej (np. 5 mg) i stopniowo zwiększać dawkę do maksymalnej zalecanej dawki 10 mg lub rozważyć alternatywny lek przeciwdepresyjny, który nie jest metabolizowany głównie przez CYP2D6.	Umiarkowane	
Nieokreślony	Brak rekomendacji.	Brak rekomendacji	
ARIPIPAZOL			
CYP2D6			
UM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie. Zmienność genetyczna w ograniczonym stopniu obniża stężenie sumy aripiprazolu i aktywnego metabolitu, dehydroarypiprazolu, w osoczu. Nie ma dowodów na to, że zwiększa to ryzyko zmniejszonej skuteczności.	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z listopada 2018.
IM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie. Zmienność genetyczna w ograniczonym stopniu obniża stężenie sumy aripiprazolu i aktywnego metabolitu, dehydroarypiprazolu, w osoczu. Nie ma dowodów na to, że zwiększa to ryzyko zmniejszonej skuteczności.		Wytyczne holenderskie.
PM	Należy stosować nie więcej niż 10 mg/dobę lub 300 mg/miesiąc (68–75% normalnej maksymalnej dawki aripiprazolu). <i>(Zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zmienność genetyczna prowadzi do zwiększenia sumy stężeń aripiprazolu i aktywnego metabolitu w osoczu).</i>		
BREKSPIPAZOL			
CYP2D6			
UM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie. <i>Zmienność genu skutkuje zmniejszeniem ekspozycji na brekspiprazol, ale nie ma przesłanek przemawiających za zmniejszeniem skuteczności.</i>	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z sierpnia 2019.
PM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie. <i>Istnieją wskazania przemawiające za zwiększeniem ekspozycji na brekspiprazol, ale brak jest wskazań przemawiających za wzrostem działań niepożądanych u pacjentów z tą zmiennością genu.</i>		Wytyczne holenderskie.
IM	Należy stosować połowę dawki. <i>Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest teoretycznie zwiększone, ponieważ zmienność genów zmniejsza metabolizm brekspiprazolu.</i>		
KLOZAPINA			
CYP2D6			
Obecnie nie ma zaleceń dotyczących dawkowania klozapiny na podstawie genotypów CYP2D6. Według FDA: Zmniejszenie dawki może być konieczne u osób słabo metabolizujących z udziałem CYP2D6. U tych osób stężenie klozapiny może być zwiększone, ponieważ klozapina jest prawie całkowicie metabolizowana, a następnie wydalana.			
HALOPERIDOL			
CYP2D6			
IM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie.	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z maja 2021.
PM	Stosować 60% standardowej dawki haloperidolu. <i>(Istnieją przesłanki wskazujące na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zmienność genetyczna prowadzi do zmniejszenia metabolizmu haloperidolu, co powoduje, że stężenie w osoczu jest około 1,7-krotnie większe).</i>		Wytyczne holenderskie.
UM	Stosować 150% (1,5-rza większą dawkę) standardowej dawki lub należy wybrać alternatywne leczenie. Leki przeciwpsychotyczne, które nie są metabolizowane przez CYP2D6 – lub w znacznie mniejszym stopniu – obejmują na przykład flupentiksol, penfluridol, kwetiapinę, olanzapinę lub klozapinę. <i>(Istnieją przesłanki wskazujące na ryzyko zmniejszonej skuteczności. Zmienność genetyczna prowadzi do wzrostu metabolizmu haloperidolu, co skutkuje zmniejszeniem stężenia w osoczu o około 40%).</i>		
ILOPERIDON			
Adnotacja kliniczna dotycząca iloperidonu; Zespół nabytego długiego odstępu QT (aLQTS) (toksyczność poziomu 3). Allele CC: Fenotyp: U pacjentów z genotypem CC leczonych iloperidonem ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych może być mniejsze (co nie oznacza ich braku) w porównaniu z pacjentami z genotypem TT. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na reakcję pacjenta na lek. Allele CT: Fenotyp: Pacjenci z genotypem CT leczeni iloperidonem mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami z genotypem CC. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na reakcję pacjenta. Allele TT: Fenotyp: Pacjenci z genotypem TT leczeni iloperidonem mogą mieć zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami z genotypem CC. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na reakcję pacjenta.			www.pharmgkb.org (clinical adnotation)

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
PERFENAZYNA			
<p>Adnotacja kliniczna dla perfenazyiny; Schizofrenia (poziom skuteczności 3). Allele GG: Fenotyp: Pacjenci z genotypem GG i schizofrenią mogą mieć mniejsze prawdopodobieństwo poprawy objawów podczas leczenia olanzapiną i perfenazyiną niż kwetiapiną, risperidonem lub ziprazidonem w porównaniu z pacjentami z genotypem TT. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na reakcję pacjenta na perfenazyinę. Allele GT: Fenotyp: Pacjenci z genotypem GT i schizofrenią mogą mieć mniejsze prawdopodobieństwo poprawy objawów podczas leczenia olanzapiną i perfenazyiną niż kwetiapiną, risperidonem lub ziprazidonem w porównaniu z pacjentami z genotypem TT. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na odpowiedź pacjenta na perfenazyinę. Allele TT: Fenotyp: Pacjenci z genotypem TT i schizofrenią mogą mieć większe prawdopodobieństwo poprawy objawów podczas leczenia olanzapiną i perfenazyiną niż kwetiapiną, risperidonem lub ziprazidonem w porównaniu z pacjentami z genotypem GT lub GG. Inne czynniki genetyczne i kliniczne mogą również wpływać na odpowiedź pacjenta na perfenazyinę. Według FDA u osób słabo metabolizujących (PM) CYP2D6 – skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi i wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.</p>			www.pharmgkb.org (clinical adnotation)
PIMOZYD			
CYP2D6			
UM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie.	–	www.pharmgkb.org
IM	Nie stosować więcej niż podane poniżej dawki (80% standardowej dawki maksymalnej); 12 lat i więcej: 16 mg/dobę; poniżej 12 lat: 0,08 mg/kg mc. na dobę do maksymalnie 3 mg na dobę. <i>(Ryzyko wydłużenia odstępu QT – a tym samym ryzyko wystąpienia torsade de pointes – jest teoretycznie zwiększone, ponieważ zmienność genetyczna powoduje zwiększenie stężenia pimozydu w osoczu. Podwyższone stężenie w osoczu i związane z nim teoretycznie zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT można zniwelować, przestrzegając podanych powyżej zaleceń dotyczących dawkowania).</i>		Wytyczne z lutego 2022. Wytyczne holenderskie.
PM	Nie stosować więcej niż podane poniżej dawki (50% standardowej dawki maksymalnej); 12 lat i więcej: 10 mg/dobę; poniżej 12 lat: 0,05 mg/kg mc. na dobę do maksymalnie 2 mg na dobę. <i>(Ryzyko wydłużenia odstępu QT – a tym samym ryzyko wystąpienia torsade de pointes – jest teoretycznie zwiększone, ponieważ zmienność genetyczna powoduje zwiększenie stężenia pimozydu w osoczu. Podwyższone stężenie w osoczu i związane z nim teoretycznie zwiększone ryzyko wydłużenia odstępu QT można zniwelować, przestrzegając podanych powyżej zaleceń dotyczących dawkowania).</i>		
RISPERIDON			
CYP2D6			
UM	Należy wybrać leczenie alternatywne (inny lek) lub dostosować dawkę zgodnie z maksymalną dawką aktywnego metabolitu (paliperidonu) (doustnie 12 mg/dobę dla dorosłych i dzieci od 15. roku życia o masie ciała co najmniej 51 kg i 6 mg/dobę dla dzieci od 15. roku życia o masie ciała poniżej 51 kg; domięśniowo 75 mg co 2 tygodnie). <i>(Odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii wzrasta z 16% do 37%. Zmienność genów prowadzi do wysokiego stosunku aktywnego metabolitu (9-hydroksyrisperidonu (paliperidonu)) w porównaniu z risperidonem, który skuteczniej przenika przez barierę krew-mózg).</i>	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z maja 2020. Wytyczne holenderskie.
IM	W przypadku tej interakcji gen-lek NIE jest wymagane żadne działanie. <i>Istnieje niewiele dowodów na poparcie tezy o wzroście działań niepożądanych spowodowanych zmiennością genu. Zmienność genu może prowadzić do zmniejszenia wymaganej dawki podtrzymującej, ale ponieważ ten wpływ na dawkę jest mniejszy niż w przypadku normalnej zmienności biologicznej, działanie nie jest przydatne).</i>		
PM	Należy stosować 67% standardowej dawki. Jeśli pomimo zmniejszonej dawki wystąpią problematyczne działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę do 50% dawki standardowej. <i>(Odsetek pacjentów z niepowodzeniem terapii wzrósł z 16% do 26%. Zmienność genu zwiększa stężenie risperidonu w osoczu wraz z aktywnym metabolitem i zwiększa udział risperidonu w tym stosunku (lek/metabolit), który łatwiej przenika przez barierę krew-mózg).</i>		
TIORYDAZYNA			
Tiorydazyina jest stosowana w leczeniu schizofrenii, ale wiąże się z występowaniem torsades de pointes i nagłej śmierci. Ze względu na potencjalnie śmiertelne skutki uboczne jest zwykle zarezerwowany dla pacjentów, którzy nie reagują dobrze na inne leki przeciwpsychotyczne. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością CYP2D6. Według FDA u osób słabo metabolizujących (PM) CYP2D6 – skutkuje wyższymi stężeniami ogólnoustrojowymi i wyższym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.			www.pharmgkb.org

Fenotyp/CYP	Lek/Zalecenia terapeutyczne (Rekomendacje)	Klasyfikacja zaleceń	Autor
ZUKLOPENTIKSOL			
CYP2D6			
UM	Brak wystarczających informacji, aby zalecić dawkowanie. Jeśli skuteczność jest niewystarczająca: należy spróbować zwiększyć dawkę. Nie przekraczać 1,5-krotności normalnej dawki. <i>(Ryzyko braku skuteczności może być podwyższone. Zmienność genetyczna prowadzi do zwiększonej konwersji zuklopentiksolu, co może skutkować zmniejszeniem stężenia w osoczu.</i>	–	www.pharmgkb.org Wytyczne z lutego 2022. Wytyczne holenderskie.
IM	Stosować 75% dawki standardowej. <i>(Ryzyko działań niepożądanych może być podwyższone. Zmienność genetyczna prowadzi do zmniejszenia konwersji zuklopentiksolu, co powoduje, że jego stężenie w osoczu jest około 1,35-krotnie większe).</i>		
PM	Stosować 50% dawki standardowej. <i>(Ryzyko działań niepożądanych może być podwyższone. Zmienność genetyczna prowadzi do zmniejszenia konwersji zuklopentiksolu, co powoduje, że jego stężenie w osoczu jest około 1,6-krotnie większe).</i>		

UM – ultrarapid metabolizer; NM – normal metabolizer; IM – intermediate metabolizer; PM – poor metabolizer; RM – rapid metabolizer; TCA – trójcykliczne leki przeciwdepresyjne; e – dawkę należy dostosować do obserwowanej odpowiedzi klinicznej z poprawą objawów i minimalnymi (jeśli występują) skutkami ubocznymi; g – Pacjenci mogą otrzymać początkową małą dawkę leku trójpierścieniowego, którą następnie zwiększa się w ciągu kilku dni do zalecanej dawki w stanie stacjonarnym. Dawka początkowa w niniejszych wytycznych odnosi się do zalecanej dawki w stanie stacjonarnym; f – Pacjenci mogą otrzymać początkową małą dawkę leku trójpierścieniowego, którą następnie zwiększa się w ciągu kilku dni do zalecanej dawki w stanie stacjonarnym. Dawka początkowa w niniejszych wytycznych odnosi się do zalecanej dawki w stanie stacjonarnym.

Na uwagę zasługuje fakt, że według FDA (Food and Drug Administration) (patrz tabela 2) dla klozapiny sugeruje się, że osoby PM CYP2D6 mogą wymagać zmniejszenia dawki, mimo że CYP2D6 odgrywa niewielką rolę (6%) w metabolizmie klozapiny, co jest związane z tym, że klozapina w całości podlega metabolizmowi przed wydalaniem. Przy przepisywaniu klobazamu FDA zaleca, aby osoby CYP2C19 PM otrzymywały dawkę początkową 5 mg/dobę, a zwiększenie dawkowania ma się odbywać powoli w zależności od masy ciała pacjenta. Podobne zalecenia wydała EMA – zaleca rozpoczęcie leczenia od dawki 5 mg/dobę, natomiast dawka podtrzymująca wynosząca 0,3–1 mg/kg masy ciała na dobę powinna być wystarczająca. W przypadku diazepametu etykieta nie zawiera szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania, ale zauważono, że u osób CYP2C19 PM mogą wystąpić znaczne różnice w klirensie leku, co sugeruje ostrożność i dodatkowe monitorowanie przy przepisywaniu leku.

Zasadne jest, wystarczy raz w życiu, wykonanie badań farmakogenetycznych, szczególnie zalecane jest oznaczenie genotypu dla CYP2D6 i CYP2C19. Wiedza na ten temat może być przydatna nie tylko w obszarze psychiatrii, ale w każdym innym, w tym przede wszystkim w onkologii. Wiedza na temat odchylenia od normy (PM lub UM)

może mieć istotne znaczenie zarówno w doborze leku, jak i jego dawkowania. W przypadku genotypu PM należy rozważyć stosowanie niższych dawek niż zalecane (np. 50% niższych), w przypadku genotypu UM możliwe, że konieczne będzie zastosowanie dawek wyższych niż zalecana dawka maksymalna leku.

Wnioski

Populacja ludzka wykazuje dużą zmienność w zakresie aktywności enzymów CYP. Równoczesne przyjmowanie leków może prowadzić do fenokkonwersji, np. zmiana z fenotypu EM na PM, co oznacza, że czynniki pozagenetyczne mogą wpływać na zmianę aktywności enzymu, co z kolei powoduje zmianę fenotypu (Gaedigk *et al.*, 2018).

W celu optymalizacji bezpieczeństwa i skuteczności leczenia warto określić zarówno genotyp, jak i fenotyp CYP pacjenta – takie postępowanie z pewnością powinno być wdrożone w przypadku pacjentów lekoopornych lub nadwrażliwych na działanie szeregu leków (Kirchheiner *et al.*, 2002; Rodrigues i Rushmore, 2002; Krayenbühl *et al.*, 1999). ■

Authors declare no conflict of interest. / Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

The article was created as part of a statutory topic being implemented at the Institute of Psychiatry and Neurology in Warsaw (number of the topic: 501-38-0040-22-024). / Praca powstała w ramach tematu statutowego realizowanego w Instytucie Psychiatrii i Neurologii w Warszawie (numer tematu: 501-38-0040-22-024).

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

References / Piśmiennictwo

- Bertilsson L. Metabolism of antidepressant and neuroleptic drugs by cytochrome P450s: clinical and interethnic aspects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 606-9.
- Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, Franco-Martín MA. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Med.* 2021; 10: 4275.
- Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M *et al.* Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017; 19: 215-23.
- Chen J, Jiang S, Wang J, Renukuntla J, Sirimulla S, Chen J. A comprehensive review of cytochrome P450 2E1 for xenobiotic metabolism. *Drug Metab Rev.* 2019; 51: 178-95.
- Clinical Guideline Annotations – PharmGKB, 2023
- Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *J Pers Med.* 2017; 8:1.
- Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, Duhier FMA. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19: 2057-70.
- Esteves F, Rueff J, Kranendonk M. The Central Role of Cytochrome P450 in Xenobiotic Metabolism – A Brief Review on a Fascinating Enzyme Family. *J Xenobiot.* 2021; 11: 94-114.
- Gaedigk A, Dinh JC, Jeong H, Prasad B, Leeder JS. Ten Years' Experience with the CYP2D6 Activity Score: A Perspective on Future Investigations to Improve Clinical Predictions for Precision Therapeutics. *J Pers Med.* 2018; 8:5
- Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: dream or reality? *Pharmacogenomics.* 2007; 8:1449-59.
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98: 127-34.
- Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K *et al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 102: 37-44.
- Ing Lorenzini K, Desmeules J, Rollason V, Bertin S, Besson M, Daali Y, Samer CF. CYP450 Genotype-Phenotype Concordance Using the Geneva Micrococktail in a Clinical Setting. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 730637.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007; 116: 496-526.
- Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004; 59: 803-7.
- Kirchheiner J, Bauer S, Meineke I, Rohde W, Prang V, Meisel C *et al.* Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics.* 2002; 12: 101-9.
- Kiss ÁF, Vaskó D, Déri MT, Tóth K, Monostory K. Combination of CYP2C19 genotype with non-genetic factors evoking phenocopy improves phenotype prediction. *Pharmacol Rep.* 2018; 70: 525-32.
- Krayenbühl JC, Vozeh S, Kondo-Oestreich M, Dayer P. Drug-drug interactions of new active substances: mibefradil example. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 55(8): 559-65.
- Manikandan P, Nagini S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets.* 2018; 19: 38-54.
- Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešić V, Molden E *et al.* Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021; 78: 270-80.
- Oates JT, Lopez D. Pharmacogenetics: An Important Part of Drug Development with a Focus on Its Application. *Int J Biomed Investig.* 2018; 1: 111.
- Rau T, Wohlleben G, Wuttke H, Thuerauf N, Lunkenheimer J, Lanczik M *et al.* CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75: 386-93.
- Rodrigues AD, Rushmore TH. Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: in vitro studies and clinical consequences. *Curr Drug Metab.* 2002; 3: 289-309.
- Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. *Mol Diagn Ther.* 2013; 17: 165-184.
- Schenk PW, van Fessem MA, Verploegh-Van Rij S, Mathot RA, van Gelder T, Vulto AG *et al.* Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry.* 2008; 13: 597-605.
- Shah RR, Smith RL. Inflammation-induced phenocopy of polymorphic drug-metabolizing enzymes: hypothesis with implications for personalized medicine. *Drug Metab Dispos.* 2015; 43: 400-10.
- Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H. How useful is the "cocktail approach" for evaluating human hepatic drug-metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? *J Clin Pharm Ther.* 2003; 28: 157-65.
- Wang Z, Lin YS, Dickmann LJ, Poulton EJ, Eaton DL, Lampe JW *et al.* Enhancement of hepatic 4-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 through CYP3A4 induction in vitro and in vivo: implications for drug-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 1101-16.
- www.pharmgkb.org
- Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 12808.
- Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics.* 2023; 17: 15.
- Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics.* 2017; 18: 673-85.