
Léčba antidepressiv: volba dle aktivity CYP2D6 a pohlaví

Žourková A.¹, Hadašová E.², Pulkrábková L.¹, Robeš M.¹, Ravčuková B.³

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.¹

Farmakologický ústav LF MU, Brno,
přednostka prof. MUDr. A. Šulcová, CSc.²

Oddělení lékařské genetiky FN, Brno,
přednostka prim. MUDr. R. Gaillyová³

Souhrn

Volba vhodného antidepressiva pro udržovací léčbu souvisí nejen s účinností podávaného léku, ale i se způsobem jeho metabolizace a také s pohlavím pacienta, jeho věkem a eventuálně i další medicací. Cílem práce bylo srovnání terapeutického účinku a výskytu sexuálních dysfunkcí u pacientů při udržovací léčbě paroxetinem pro depresivní a/nebo úzkostnou poruchu v závislosti na pohlaví a aktivitě CYP2D6. Výsledky ukazují na stejnou aktivitu CYP2D6 u obou pohlaví, stejnou antidepressivní účinnost jak v závislosti na pohlaví, tak na aktivitě CYP2D6. Ojedinelým výstupem práce je nalezený rozdíl ve výskytu sexuálních dysfunkcí podle aktivity CYP2D6 ve skupině žen.

Klíčová slova: antidepressiva, CYP2D6, gender, účinnost, sexuální dysfunkce.

Summary

Žourková A., Hadašová E., Pulkrábková L., Robeš M., Ravčuková B.:
Antidepressant Therapy: Choice Based on CYP2D6 Activity and Gender

The choice of a suitable antidepressant for maintenance therapy depends not only on the efficacy of the drug to be administered, but on its metabolization and the gender of the patient, his/her age and/or other medication, too. The goal of the study was to compare the therapeutic effect and incidence of sexual dysfunction in patients in paroxetine maintenance therapy treating a depressive and/or anxiety disorder with respect to gender and CYP2D6 activity. The findings support equal CYP2D6 activity in both genders and equal antidepressant effect disregarding the gender and CYP2D6 activity.

A unique finding of the study is varying incidence of sexual dysfunction depending on CYP2D6 activity within the group of female patients.

Key words: antidepressants, CYP2D6, gender, efficacy, sexual dysfunction.

Čes. a slov. Psychiat., 102, 2006, No. 4, pp. 183–188.

ÚVOD

Variabilní léková odpověď na běžně podávané dávky antidepressiv může mít příčiny v biologických faktorech jako je věk a pohlaví pacientů, jejich etnická příslušnost a genetické faktory. Starší pacienti a děti mají nižší kapacitu metabolizace a eliminace. Starší osoby navíc většinou trpí více chorobami, z čehož vyplývá polyfarmakoterapie a větší riziko vzájemných lékových interakcí.

V současné době užívané závěry medicíny založené na důkazech vycházejí ze studií prováděných většinou na souborech mužů bílé rasy ve věku 30–50 let. V diagnostice, prevenci a léčbě se zdaleka nevěnuje tolik pozornosti rozdílům mezi oběma pohlavími, jak by bylo třeba. Pro ženy neexistují

žádné specifické diagnostické a terapeutické postupy.

Rozdíly mezi pohlavími nejsou jediným hlediskem potřeb personalizované medicíny.

Velmi důležité jsou odlišné typy reakcí různých jedinců na aplikované léky a léčebné postupy. Kromě pohlaví hrají důležitou roli genetické rozdíly.

Cytochromy P450 jsou nejdůležitějšími enzymy metabolismu léčiv i cizorodých látek. Nebezpečí lékových interakcí vyplývá jak z možné indukce těchto enzymů, tak ze skutečnosti, že při současném podávání dvou i více látek dochází mezi těmito látkami ke kompetici o tento enzym.

CYP2D6 patří k „nejpopulárnějším“ enzymům kvůli svému genetickému polymorfismu. Pozornost farmakologů je zaměřena na izoenzym CYP2D6, který se podílí na metabolizaci nejen

antidepresiv, ale i některých antipsychotik, antiarytmik, betablokátorů a opiátů. Protože jde o vesměs běžně podávané léky, je vhodné mít při jejich kombinacích u jednotlivých léčených základní znalosti o způsobu metabolizace.

U izoenzymu CYP2D6 byla v populaci nalezena velká interindividuální variabilita, tzv. genetický polymorfismus, který má značný vliv na jeho funkci [2, 15]. Většina jedinců bílé (kavkazské) populace (65-80 %) patří mezi tzv. extenzivní metabolizátory (EM), u nichž probíhá metabolismus předpokládanou cestou. 5–10 % jedinců je geneticky determinováno jako pomalí metabolizátoři (PM), kteří mají zpomalené odbourávání látek metabolizovaných CYP2D6. Tito jedinci by pak měli být ohroženi vyšším výskytem nežádoucích účinků léčby. Tzv. intermediární metabolizátoři (IM) jsou zastoupeni v 10–15 % kavkazské populace jako podskupina mezi EM a PM [4]. Při dlouhodobé léčbě je většina jedinců s IM genotypem svými reakcemi na léčbu srovnatelná se skupinou PM [6, 24]. Skupina ultrarychlých metabolizátorů (UM), u nichž probíhá metabolizace intenzivněji a klinicky nereagují na běžné dávky léků, je zastoupena v 5-10 %. V jiných etnicích (asijské, indické, afroamerické) jsou tyto skupiny zastoupeny v jiných poměrech. Dalo by se tedy říci, že genetický polymorfismus je „politicky nekorektní“.

Slibné nové farmakogenetické technologie, jako je AmpliChip CYP450 microarray systém byly představeny jako potenciální metoda pro budoucí genetické testování. Tyto technologie by měly být užívány při preskripci „léčby na míru“ u každého pacienta, tedy v personalizované medicíně [30]. Jedním z prvních kandidátů klinické aplikace genetických technologií je CYP2D6. Výsledek testu je nazýván „předpokládaný fenotyp“, protože výsledný metabolismus může být modifikován dalšími faktory a vlivy z vnějšího prostředí.

Jestliže se má stát genetické testování standardní klinickou pomůckou, je důležité zjistit, poskytuje-li v běžné rutinní praxi dostatek informací a vodítek k volbě léku, jeho dávky, predikce snášenlivosti a z ní vyplývající compliance a riziko případné komedikace.

Existuje jen velmi málo studií, které se zabývaly podílem PM a EM v závislosti na pohlaví. Většina studií byla dělána na mužích, takže jejich výsledky nemusí být vždy zcela platné u ženských pacientek. Genderové rozdíly ve farmakokinetice mohou být způsobeny rozdíly v tělesné stavbě, podílu tuku a svalové hmoty, hmotnosti, hormonálním statusu, v žludeční motilitě a sekreci a jaterního metabolismu. Těmito rozdíly je vysvětlován vyšší výskyt nežádoucích účinků léčby u žen [22].

Výsledky dosavadních studií, zabývajících se genderovými rozdíly ve fenotypu CYP2D6, jsou rozporné. Abernethy a kol. [1] udali rychlejší metabolismus desipraminu u mužů, Gex-Fabry a kol.

[7] došli ke stejným výsledkům u klomipraminu. Walle a kol. [31, 32] a Gilmore a kol. [8] našli ve svých studiích, že muži metabolizují rychleji propranolol než ženy. Všechny uvedené léky jsou metabolizovány pomocí CYP2D6, Tanaka [29] ve svém přehledném článku tedy vyvozuje, že aktivita CYP2D6 je vyšší u mužů ve srovnání se ženami.

V r. 2001 byly provedeny dvě studie na zdravých dobrovolnících, srovnávající metabolický fenotyp CYP2D6 podle pohlaví pomocí dextrometorfanového testu. McCune a kol. [17] monitorovali MR (metabolic ratio, poměr dextrometorfanu ku dextrometorfanu) u 12 žen užívajících orální antikoncepci, u 11 žen, které neužívaly exogenní hormony a 10 mužů. Hodnoty MR mezi všemi skupinami neukázaly odlišnosti na hladině statistické významnosti, u žen však aktivita CYP2D6 byla variabilnější. Prevalence PM byla u obou pohlaví stejná, hormonální antikoncepce neměla vliv na aktivitu CYP2D6.

Další studii provedli Hagg a kol. [11], kteří jednorázově změřili aktivitu CYP2D6 dextrometorfanovým testem. Jednalo se o 82 žen užívajících orální antikoncepci, 176 žen bez hormonální terapie a 285 mužů. Z jejich výsledků vyplynulo, že ženy měly o 16 % nižší hodnoty MR ($p=0,033$) ve srovnání s muži, tedy u žen byla nalezena vyšší aktivita CYP2D6. Hormonální antikoncepce rovněž neměla vliv na aktivitu CYP2D6. Autoři obou studií zdůrazňují, že šlo jen o předběžné výsledky a pomocí statistické analýzy došli k závěru, že by bylo třeba vyšetřit více než tisíc osob, aby data získaná testováním aktivity CYP2D6 podle pohlaví byla dostatečně validní.

Zanger a kol [33] založili databanku vzorků jaterní tkáně 300 jedinců, podíl zastoupení mužů a žen neuvedli. Genotypizace CYP2D6 neukázala rozdíly mezi muži a ženami, podle autorů je u CYP2D6 nejvýznamnější pro klinickou praxi genetický polymorfismus.

Payami a kol. [21] vyšetřili genotyp CYP2D6 u 1748 osob od novorozenců po stoleté. Nenašli

Tab. 1. Studie o genderových rozdílech v aktivitě CYP2D6.

Autor, rok	Počet pacientů	Metoda	Výsledky
McCune a kol. 2001	10 mužů 12 žen s OC 11 žen zdraví dobrovol.	Dextrometorfanový test	NS
Hagg a kol. 2001	285 mužů 82 žen s OC 176 žen zdraví dobrovol.	Dextrometorfanový test	ženy o 16 % vyšší aktivita CYP2D6 $p=0,033$
Zanger a kol. 2005	300 vzorků jaterní tkáně	Genotypizace	NS
Payami a kol. 2005	1748 zdraví dobrovol.	Genotypizace	NS

Legenda: OC - orální antikoncepce

statisticky významný rozdíl v genderové či věkové diferencii výskytu mutace *4, což je nejčastější mutace v bílé (kavkazské) populaci (tab. 1).

Jako selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) jsou nejčastěji předepisována antidepresiva. Některá z nich, zvláště fluoxetin a paroxetin, se převážně metabolizují pomocí CYP2D6 a zároveň jsou jeho silnými inhibitory [3, 14, 23]. Inhibice CYP2D6 může být tak silná, že dochází k fenotypické konverzi do pomalého metabolického statusu (PM) i u extenzivních metabolizátorů (EM). Klinické důsledky tohoto jevu je třeba brát v úvahu při jejich preskripci u obou pohlaví.

CÍL PRÁCE

Cílem práce bylo srovnání terapeutického účinku a výskytu sexuálních dysfunkcí u pacientů při udržovací léčbě paroxetinem pro depresivní a/nebo úzkostnou poruchu v závislosti na pohlaví a aktivitě CYP2D6.

MATERIÁL A METODA

Do studie bylo zařazeno 55 sexuálně aktivních pacientů, 17 mužů a 38 žen, léčených paroxetinem pro depresivní nebo úzkostnou poruchu v udržovací terapii, diagnostikovanou dle MKN-10. Dávky paroxetinu se pohybovaly v rozmezí 10–60 mg pro die (tab. 2). Pacienti zařazení do studie neužívali žádnou další medikaci ovlivňující aktivitu CYP2D6, povoleny byly pouze benzodiazepiny a hypnotika III. generace.

U pacientů byl hodnocen efekt léčby podle škály CGI 1- závažnost onemocnění [9]. Sexuální dysfunkce byly zjišťovány pomocí škály ASEX [18].

Metabolický genotyp byl stanoven pomocí PCR se stanovením funkční alely *1 a nefunkčních alel *3, *4, *5 a *6 [12, 25].

Metabolický fenotyp byl stanoven dextrometorfanovým testem [10], antimodus odděluje extenzivní od pomalých metabolizérů byl $MR=0,3$.

Studie byla postavena tak, že kliničtí pracovníci (psychiatři) provádějící hodnocení pacientů podle škál neměli informace o metabolickém genotypu a fenotypu. Pracovníci v laboratoři (farmakolog, genetik) neměli informace o klinických výsledcích. Tímto postupem bylo zajištěno zaslepení studie.

Statistické zpracování výsledků bylo provedeno pomocí programu CSS Statistica StatSoft. Hodnoty $p \leq 0,05$ byly považovány za statisticky signifikantní.

VÝSLEDKY

Genotypizace a fenotypizace

Detekovali jsme 5 alel a 7 genotypů. 36 pacientů, 25 žen a 11 mužů, mělo homozygotní genotyp EM CYP2D6 *1/*1, u 19 pacientů (6 mužů, 13 žen) byla nalezena mutace alespoň v jedné alele. Tito pacienti byli zařazeni do skupiny IM/PM. V souboru nebyl nalezen žádný jedinec s duplikací některé ze sledovaných alel, tedy žádný UM.

Podle aktuálního metabolického fenotypu byl status EM nalezen u 7 mužů a 12 žen. Hodnotu vyšší než 0,3 (rozmezí 0,321–3,473) mělo a fenotypicky klasifikováno jako PM bylo 26 žen a 10 mužů. Ve skupině EM se hodnota MR pohybovala v rozmezí 0,005–0,290.

U 6 z 11 mužů s genotypem *1/*1 došlo dlouhodobým podáváním paroxetinu k fenotypické konverzi na pomalý metabolický fenotyp (PM), u žen u 16 z 25 EM *1/*1. Skupina 6 mužů s genotypem

Tab. 2. Charakteristika souboru.

Počet pacientů n=55	Muži n=17			Ženy n=38			p (stat. signif.)
Věk (v rocích)		40,1	SD 10,2		41,9	SD 9,6	NS
Počet EM/PM	EM	7		EM	12		
	PM	10		PM	26		
Délka podávání (v měsících)	EM	10,7	SD	EM	8,0	SD 8,8	NS
	(7)		21,8	(12)			
	PM	11,9	SD	PM	6,7	SD 12,5	NS
	(10)		18,6	(26)			
Denní dávka (10-60 mg)	EM	25,7	SD 9,2	EM	20,8	SD 9,0	NS
	(7)			(12)			
	PM	21,5	SD 8,2	PM	24,2	SD 9,9	NS
	(10)			(26)			

IM/PM měla ve fenotypizaci 4 PM a 2 EM. U 13 žen s genotypem IM/PM byl nalezen fenotyp PM v 10 případech.

Klinické výstupy

Velikost denní dávky paroxetinu se u všech skupin pohybovala v rozmezí 10–60 mg pro die, u skupiny mužů s metabolickým statutem EM v průměru 25,7 mg, u PM v průměru 21,5 mg, u skupiny žen s metabolickým statutem EM v průměru 20,8 mg pro die, u PM 24,2 mg. Rozdíl v denní dávce mezi všemi skupinami nebyl statisticky signifikantní.

Délka terapie byla u mužů skupiny EM 10,7 měsíců, u skupiny PM 11,9 měsíce, u žen skupiny EM 8,0 měsíce, u skupiny PM 6,7 měsíce. Rovněž zde nebyl rozdíl mezi všemi skupinami statisticky signifikantní (tab. 2).

Stupeň závažnosti onemocnění podle škály CGI 1 se pohyboval ve všech skupinách v rozmezí 1–3 (bez známek psychického onemocnění, hraniční příznaky duševní poruchy a mírné známky duševní poruchy). Průměrná skóre ve skupinách podle pohlaví a metabolického statusu nevykazovala rozdíl na hladině statistické významnosti (tab. 3).

Srovnání dosažených hodnot na škále ASEX u skupiny mužů a žen déleodobě léčených paroxetinem ukázalo u skupiny žen vyšší, tj. dysfunkční skóre ve všech položkách této škály v porovnání s muži. V celkovém skóre byl rozdíl na hladině statistické významnosti ($p=0,005$), statistické významnosti dosáhly rozdíly v položkách libido ($p=0,003$), schopnost vzrušení ($p=0,02$), schopnost orgazmu ($p=0,04$) a satisfakce ($p=0,02$) (tab. 4).

Dosažená skóre na škále ASEX se pohybovala u mužů s EM i PM fenotypem pod skórem 4 v jednotlivých položkách, což značí neporušené sexuální funkce. Rozdíl mezi skupinami EM a PM nebyl

Tab. 3. Účinnost léčby podle CGI 1 u mužů a žen podle aktivity CYP2D6.

Metabolický status	Průměr	SD	p (stat. signif.)
EM ženy	2,0	0,9	
PM ženy	2,3	0,9	NS
EM muži	2,0	0,8	
PM muži	2,1	0,6	NS

Tab. 4. Hodnoty ve škále ASEX u mužů a žen

	Muži Ø	Ženy Ø	p (stat. signif.)
Libido	3,7	4,5	0,003
Vzrušení	3,7	4,3	0,02
Erekce/ lubrikace	3,5	3,9	NS
Orgazmus	3,8	4,3	0,04
Satisfakce	3,4	4,2	0,02
Celkové skóre	17,1	21,1	0,005

Tab. 5. Hodnoty ve škále ASEX u mužů podle aktivity CYP2D6.

	EM Ø	PM Ø	p (stat. signif.)
Libido	3,4	3,9	NS
Vzrušení	3,6	3,8	NS
Erekce	3,2	3,6	NS
Orgazmus	3,5	3,9	NS
Satisfakce	3,1	3,6	NS
Celkové skóre	17,4	17,9	NS

Tab. 6. Hodnoty ve škále ASEX u žen podle aktivity CYP2D6.

	EM Ø	PM Ø	p (stat. signif.)
Libido	4,3	4,6	NS
Vzrušení	3,9	4,5	NS
Lubrikace	3,2	4,3	0,003
Orgazmus	3,8	4,6	0,02
Satisfakce	3,7	4,4	0,05
Celkové skóre	18,8	22,2	0,01

na hladině statistické významnosti (tab. 5). U skupiny žen byly výsledky rozdílné. Ve skupině PM byla zjištěna dysfunkční skóre ve všech položkách škály ASEX, v celkovém skóre byl rozdíl statisticky významný ($p=0,01$). V jednotlivých položkách byl nalezen statisticky významný rozdíl v neprospěch PM skupiny u snadnosti dosažení lubrikace ($p=0,003$), poruchy orgazmu ($p=0,02$) a sexuální satisfakce ($p=0,05$) (tab. 6).

DISKUSE

Fenotypická konverze na pomalý metabolický fenotyp u 6 z 11 mužů a 16 z 25 žen s homozygotním genotypem *1/*1 EM potvrdila již opakovaně popsanou skutečnost o vlivu podávání silných inhibitorů CYP2D6 na aktivitu tohoto izoenzymu [5, 14, 16, 23, 27, 28]. Ve shodě se studiemi na zdravých dobrovolnících nebyl v předkládaném souboru zjištěn rozdíl v aktivitě CYP2D6 v závislosti na pohlaví.

Terapeutická účinnost paroxetinu sledovaná podle CGI 1 u fenotypických EM a PM v závislosti na pohlaví nebyla shledána rozdílnou. Účinnost antidepressiv bez závislosti na pohlaví potvrdili ve svých studiích i Parker a kol. [20]. Často udávaný předpoklad, že inhibicí CYP2D6 dojde ke zvýšení plazmatických hladin podávaného léku s konkvencí zvýšeného terapeutického efektu v naší studii potvrzen nebyl. Výsledky jsou v souladu s prací Murphyho a kol. [19], kteří rovněž nenašli rozdíl v efektu léčby paroxetinem mezi pacienty s genotypem EM a PM.

Muži měli na rozdíl od žen méně sexuálních dysfunkcí. Tyto výsledky nepotvrdily údaje Segravese

a Balona [26], kteří odhadli častější výskyt u mužů. Jako vysoce pravděpodobné vysvětlení se nabízí jiné vzorce chování české, resp. střeoevropské populace, kde stále přetrvávají jiné postoje k ženám než k mužům. Ženy jsou méně asertivní a více svolné k užívání medikace i přes nežádoucí účinky léčby. Také lékaři často mají pocit, že ženská sexualita je méně důležitá ve srovnání s mužskou a přetrvává paternalistický přístup. Studie o genderových rozdílech při dlouhodobém podávání trazodonu v české populaci rovněž ukázala statisticky signifikantní vyšší výskyt sexuálních dysfunkcí u žen ve srovnání s muži, přičemž efekt léčby byl u obou pohlaví stejný [36].

Dá se uvažovat i v kategorii psychosociální, kdy ženy mají jiný žebříček hodnot a je pro ně důležitější ústup depresivních a anxiózních symptomů než kvalita sexuálního života. Hensley a Nurnberg [13] ve své retrospektivní studii našli u žen užívajících SSRI poruchy libida a dysfunkční orgasmus ve větším měřítku.

V našich předchozích studiích na menších počtech pacientů [34, 35] byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu sexuálních dysfunkcí mezi EM a PM. Předkládaná práce, která se zabývala i genderovými rozdíly, našla tento rozdíl pouze v souboru žen, nikoli mužů. Vysvětlení, proč jsou ženy se zpomalenou aktivitou CYP2D6 vulnérabilnější k poruchám sexuálních funkcí ve srovnání s muži, není prozatím jasné. Předpoklad, že aktivita CYP2D6 v mozku souvisí s dopaminovou neurotransmisí, která má významný vliv na lidskou sexualitu, nevysvětluje rozdíl mezi pohlavími. Lze snad jen spekulovat, že muži, u kterých se při léčbě SSRI objevila sexuální dysfunkce, přestali lék brát či si svou vyšší asertivitou vynutili u lékaře záměnu antidepressiva, se díky této skutečnosti nemohli ve zkoumaném souboru ocitnout. V tomto případě by předkládaný soubor zahrnoval

pouze ty muže, kterým léčba nezpůsobovala sexuální dysfunkci.

ZÁVĚR

Volba antidepressiva podle aktivity CYP2D6 rutinním genetickým testováním se na základě výsledků dosavadních studií nezdá být nutná. Ekonomické i časové náklady na genetické či biochemické vyšetření by nepřinesly ve většině případů důležité klinické výstupy. Vyšetření aktivity CYP2D6 je doporučováno vždy v těch případech, kdy pacient léčený antidepressivy ovlivňujícími tento cytochromový systém reaguje na léčbu jinak, než je obecně předpokládáno. Pokud udává zvýšený výskyt vedlejších účinků léčby, v případě detekce zpomalení metabolismu by bylo vhodné snížení dávky léku, pokud naopak na léčbu neraguje, může se jednat o UM a bylo by vhodné zvýšení dávky.

Při plánované kombinované léčbě farmaky, která jsou metabolizována CYP2D6, je nutno tyto kombinace pečlivě zvážit a v indikovaných případech raději zaměnit antidepressivum za takové, které CYP2D6 neinhibuje.

Ve vztahu k pohlaví léčených zatím nebyly nalezeny rozdíly v aktivitě CYP2D6 mezi muži a ženami, bude zapotřebí více studií na větších počtech vyšetřených, aby mohl být případný rozdíl mezi pohlavími prokázán.

Ojedinělým výstupem práce je nalezený rozdíl ve výskytu sexuálních dysfunkcí dle aktivity CYP2D6 ve skupině žen. Tento výsledek ještě vyžaduje ověření na větším souboru a srovnání se zdravými jedinci.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MŠMT 0021622404.

LITERATURA

1. **Abernethy, D. R., Grenblatt, D. J., Shader, R. I.:** Imipramine and desipramine disposition in the elderly, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1985, 232, pp.183-188.
2. **Agundéz, J. A. G., Ledsma, M. C., Lafeto, J. M., Benitez, J.:** Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1995, 57, pp. 265-269.
3. **Baranová, J., Anzenbacher, P., Kousalová, L.:** Liekové interakcie na úrovni cytochrómov P450, Časť II. Interakcie na úrovni CYP2D6, *Klinická farmakologie a farmacie*, 2004, 18: s. 102-107.
4. **Bock, K. W., Schrenk, D., Foerster, A., Griese, E. U., Morike, K., Brockmeier, D., Eichelbaum, M.:** The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes, *Pharmacogenetics*, 1994, 4: pp. 209-218.
5. **Brosen, K., Hansen, J. G., Nielsen, K. K., Sindrup, S. H., Gram, L. F.:** Inhibition by paroxetine of desipramine metabolism in extensive but not in poor metabolisers of sparteine, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1993, 44: pp. 349-355.
6. **Dalén, P., Dahl, M. L., Ruiz, M. L., Nordin, J., Bertilsson, L.:** 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 63, 1998, pp. 444-452.
7. **Gex-Fabry, M., Balant-Gorgia, A. E., Balant, L. P., Garrone, G.:** Clomipramine metabolism. Model-based analysis of variability factors from drug monitoring data, *Clinical Pharmacokinetics*, 19, 1990, pp. 241-255.
8. **Gilmore, D. A., Gal, J., Gerber, J. G., Nies, A. S.:** Age and gender influence the stereoselective pharmacokinetics of propranolol, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 1992, pp. 1181-1186.
9. **Guy, W.:** ECDU assessment manual for psychopharmacology, U. S. Dept. Health, Education and Welfare publication

- on (ADM), 76, 1976, p. 338. Rockville, Md.: National Institute of Mental Health, pp. 218-222.
10. **Hadašová, E., Franke, G., Zschiesche, M., Češková, E., Zelenková, O., Sigmund, W.:** Debrisoquine 4-hydroxylation and sulphamethazine N-acetylation in patients with schizophrenia and major depression, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41, 1996, pp. 428-431.
 11. **Hagg, S., Spigset, O., Dahlqvist, R.:** Influence of gender and oral contraceptives on CYP2D6 and CYP2C19 activity in healthy volunteers, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 51, 2001, pp. 169-173.
 12. **Heim, M., Meyer, U. A.:** Genotyping of poor metabolizers of debrisoquine by Allele-specific PCR amplification, *Lancet*, 336, 1990, pp. 529-532.
 13. **Hensley P. P., Nurnberg, H. G.:** SSRI sexual dysfunction: a female perspective, *J. of Sex and Marital ther.*, 28, 2002, pp. 143-153.
 14. **Kohler, D., Hartter, S., Fuchs, S., Sieghart, W., Hiemke, C.:** CYP2D6 genotype and phenotyping by determination of dextromethorphan and metabolites in serum of healthy controls and of patients under psychotropic medication, *Pharmacogenetics*, 1997, 6: pp. 453-461.
 15. **Lin, K., Poland, R. E.:** Ethnicity, culture, psychopharmacology. In: *Psychopharmacology: The fourth generation of progress*, Bloom, F. E., Kupfer, D. J. (eds), New York, Raven Press, 1995, pp. 1907-1917.
 16. **Llerena, A., Edeman, G., Cobaleda, J., Benitez, J., Schalling, D., Bertilsson, L.:** Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 87, 1993, pp. 23-28.
 17. **McCune, J. S., Lindley, C., Decker, J. L., Williamson, K. M., Meadowcroft, A. M., Graff, D., Sawyer, W. T., Blough, D. K., Pieper, J. A.:** Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan, *J. Clin. Pharmacol.*, 41, 2001, pp. 23-731
 18. **McGahuey, C. A., Delgado, P. L., Gelenberg, A. J.:** Assessment of sexual dysfunction using the Arizona sexual experiences scale (ASEX) and implications for the treatment of depression, *Psychiatric Annals*, 29, 1999, pp. 39-45.
 19. **Murphy, G. M., Kremer, Ch., Rodriguez, H. E., Schatzberg, A. F.:** Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance, *Am. J. Psychiatr.*, 160, 2003, pp. 1830-1835.
 20. **Parker, G., Parker, K., Austin, M. P., Mitchell, P., Brotchie, H.:** Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: two negative studies, *Psychol. Med.*, 33, 2003, pp. 1473-1477.
 21. **Payami, H., Zhu, M., Montimurro, J., Keefe, R., McCulloh, C. C., Mores, L.:** One step closer to fixing association studies: evidence for age- and gender-specific Allele frequency variations and deviations from Hardy-Weinberg expectations in controls, *Hum. Genet.*, 118, 2005, pp. 322-330.
 22. **Poosulp, N., Li Wan Po, A., Knight, T. L.:** Pharmacogenetics and Psychopharmacotherapy, *J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25, 2000, pp. 197-220.
 23. **Preskorn, S. H., Magnus R. D.:** Inhibition of hepatic P450 isoenzymes by serotonin selective reuptake inhibitors: in vitro and in vivo findings and their implications for patient care, *Psychopharmacol. Bull.*, 30, 1994, pp. 251-259.
 24. **Rau, T., Wohlleben, G., Wurme, H., Thuerauf, N., Lunkenheimer, J., Lanczik, M., Esche, K.:** CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75, 2004, pp. 386-393.
 25. **Saxena, R., Shaw, G. L., Reiling, M. V., Frame, J. N., Moir, D. P., Švand, W., Caporaso, N., Weiffenbach, B.:** Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base detection in exon 3 and association with the poor metabolizer phenotype, *Hum. Mol. Genet.*, 1994, 3: pp. 923-926.
 26. **Segraves, R. T., Balon, R.:** *Sexual pharmacology: fast facts*. 2003, www Norton&Company Inc. New York.
 27. **Sindrup, S. H., Broesen, K., Gram, L. F., Hallas, J., Skjelbo, E., Allen, A., Allen, G. D., Cooper, S. M., Mellow, G., Tasker, T. C.:** The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 51, 1992, pp. 278-287.
 28. **Spina, E., Gitto, C., Avenoso, A., Campo, G. M., Caputi, A. P., Peucca, E.:** Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study, *Eur. J. Pharmacol.*, 51, 1997, pp. 395-398.
 29. **Tanaka, E.:** Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance, *J. of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 124, 1999, pp. 339-346.
 30. **Tucker, G.:** Pharmacogenetics-expectations and reality (editorial), *British Medical Journal*, 329, 2004, pp. 4-6.
 31. **Walle, T., Walle, U. K., Cowart, T. D., Conradi, E. C.:** Pathway-selective sex differences in the metabolic clearance of propranolol in human subjects, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46, 1989, pp. 257-263.
 32. **Walle, T., Walle, K., Mathur, R. S., Palesch, Y. Y., Conradi, E. C.:** Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 56, 1994, pp. 127-132.
 33. **Zanger, U. M., Klein, K., Richter, T., Toscano, C., Zukunft, J.:** Impact of genetic polymorphism in relation to other factors on expression and function of human drug-metabolizing P450s, *Toxicology mechanism and methods*, 15, 2005, pp. 121-124.
 34. **Žourková, A., Hadašová, E.:** Relationship between CYP2D6 metabolic status and sexual dysfunction in paroxetine treatment, *J. of Sex and Marital Ther.*, 28, 2002, pp. 121-124.
 35. **Žourková, A., Hadašová, E.:** Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects, *Gen. Physiol. Biophys.*, 22, 2003, pp. 103-113.
 36. **Žourková, A., Novotná, J.:** Gender differences as to efficacy and sexual functions in the long-term trazodone treatment (preliminary results), *International Journal of Psychiatry in clinical practice*, přijato k publikaci 2006

Dodáno redakci: 9. 2. 2006

Po skončení recenzního řízení: 1. 3. 2006

*Doc. MUDr. Alexandra Žourková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: zourkova@med.muni.cz*