

## GENETICKÝ POLYMORFIZMUS OXIDÁCIE SPARTEÍNU — VÝSKYT U ZDRAVÝCH DOBROVOLNÍKOV NA SLOVENSKU

HOLOMÁŇ J., GLASA J., <sup>1</sup>VENINGEROVÁ M., <sup>1</sup>PRACHAR V., <sup>1</sup>LUKÁCSOVÁ M.

## GENETIC POLYMORPHISM OF SPARTEINE OXIDATION — OCCURRENCE IN HEALTHY VOLUNTEERS IN SLOVAKIA

The aim of this study was to estimate the occurrence of the phenotype of poor metabolizers of sparteine (in the frame of sparteine-debrisoquine-dextromethorphan polymorphism) in Slovakia. The authors examined a group of 216 of healthy volunteers (73 women and 143 men, average age of the group 24, 9±0.4 years), university students coming from various regions of Slovakia. The test substance — sparteine (1x100mg tbl.) was administered perorally to all probands, in the evening after fasting. A 12-hour gathering of urine was subsequently performed. A sample of urine was subdued to examination. Isolation, separation, identification and assessment of the concentration of sparteine and its metabolites (2- and 5-dehydrosparteine) were performed by the method of gas chromatography. The metabolic MR ratio calculated from the ratio of the detected concentrations of sparteine and (2- and 5-dehydrosparteine) served for the assessment of the phenotype of poor (MR>20), or rapid (MR<20) metabolizers of sparteine in 8 authors found the poor metabolizer phenotype of 216 examined probands (i.e. in 3.75 %). Its prevalence of the presented phenotype was lower than that anticipated on the basis of epidemiologic studies performed in other European countries. Study represents the first data on the phenotype of poor sparteine metabolizers in Slovakia. (Tab. 4, Fig. 1, Ref. 24.)

**Key words:** sparteine-debrisoquine-dextromethorphan polymorphism, occurrence in healthy volunteers in Slovakia.

Cieľom štúdie bolo odhadnúť výskyt fenotypu pomalých metabolizátorov sparteínu (v rámci sparteín-debrisoquin-dextrometorfánového polymorfizmu) na Slovensku. Autori vyšetrili súbor 216 zdravých dobrovoľníkov (73 žien a 143 mužov, priemerný vek súboru 24,9±0,4 roka), vysokoškolských študentov pochádzajúcich z rôznych oblastí Slovenska. Testovacia látka - sparteín (1x100 mg tbl.) sa podala všetkým probandom perorálne, nalačno, vo večerných hodinách. Nasledoval 12-hodinový zber moču, ktorého vzorka sa použila na vyšetrenie. Izolácia, separácia, identifikácia a stanovenie koncentrácie sparteínu a jeho metabolitov (2- a 5-dehydrosparteínu) sa urobili metódou plynovej chromatografie. Metabolický pomer MR vypočítaný z pomeru zistených koncentrácií sparteínu a 2- a 5-dehydrosparteínu slúžil na určenie fenotypu pomalých (MR>20), resp. rýchlych (MR<20) metabolizátorov. Autori zistili fenotyp pomalých metabolizátorov sparteínu u 8 z 216 vyšetrených probandov, t.j. v 3,75 %. Zistená prevalencia uvedeného fenotypu bola nižšia ako jeho výskyt predpokladaný na základe epidemiologických štúdií urobených v iných európskych krajinách. Ide o prvé poznatky o výskyte fenotypu pomalých metabolizátorov sparteínu na Slovensku. (Tab. 4, obr. 1, lit. 24.)

**Kľúčové slová:** sparteín, debrisoquin, dextrometorfánový polymorfizmus, výskyt u zdravých dobrovoľníkov na Slovensku.

*Bratisl Lek Listy 1997; 98: 89–90*

*Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 2, s. 89–90*

Významným predpokladom eliminácie mnohých cudzorodých látok (xenobiotík) z organizmu je ich metabolická premena (biotransformácia), ktorá sa uskutočňuje prevažne v pečeni. Schop-

nosť metabolizovať určité substráty (xenobiotiká, liečivá) je individuálne odlišná. Jednou z príčin tejto interindividuálnej variability je genetický polymorfizmus. Znamená výskyt geneticky podmienených rozdielov aktivity hepatálnych biotransformačných enzýmov. V danej populácii sa v určitom pomere vyskytujú jednotlivci schopní dobre (rýchlo) metabolizovať určité látky (tzv. „dobří“, rýchli metabolizátori; angl. good, rapid metabolizers); ďalej jednotlivci, ktorých schopnosť metabolizovať dané látky je viac alebo menej znížená (tzv. „zlí“, pomalí metabolizátori; angl. poor, slow metabolizers); prípadne osoby s výrazne zvýšeným metabolizmom uvažovanej skupiny látok (veľmi rýchli metabolizátori; angl. ultrarapid metabolizers).

Subkatedra klinickej farmakológie Inštitútu pre ďalšie vzdelávanie zdravotníckych pracovníkov v Bratislave a <sup>1</sup>Oddelenie xenobiotík životného prostredia Ústavu preventívnej a klinickej medicíny v Bratislave The Department of Clinical Pharmacology, The Institute for Postgraduate Education of Medical Workers, Bratislava, and <sup>1</sup>The Department of Xenobiotics of Life-environment, The Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava

**Address for correspondence:** J. Holomáň, MD, PhD, Subkatedra klinickej farmakológie IVZ, Limbová 12, 833 03 Bratislava, Slovakia. Phone: +421.7.378 9245, Fax: +421.7.37 3739, Internet: holoman@vpkm.sanet.sk

**Tab. 1. Liečivá majúce sparteín-debrisoquin-dextrometorfánový typ metabolického polymorfizmu (podľa Breimera, 1995).****Tab. 1. Drugs exhibiting sparteine-debrisoquine-dextromethorphan type of metabolic polymorphism (according to Breimer, 1995).<sup>+</sup>**

ajmalín, alprenolol, amiflavín, amitriptylín\*, apridín, bufuralol, bupranolol, kaptopril, klomipramín\*, klozapín\*, kodeín\*, debrisoquin, dezipramín, dextrometorfán\*, enkainid, flekainid, fluoxetín, guamoxán, haloperidol, hydrokodon, imipramín\*, indoramin\*, lidokain\*, loratadín\*, metamid, 4-metoxamfetamín, metoxyfenamín, metoprolol, mexiletín, minaprin, nortryptilín, paroxetín, perhexilín, perfenazín, fenformín, propafenon, propranolol\*, chinidín\*, rispiridol, spartein, tiordazín, timolol

\* - sú substrátmi aj iných enzýmov CYP450  
substrates also for other CYP450 enzymes

+ - generické názvy liečiv v slovenčine  
generic names of drugs given in the Slovak language

**Tab. 2. Klinický význam genetického polymorfizmu biotransformácie u pomalých (PM), rýchlych (RM) a ultrarýchlych (URM) metabolizátorov.**

A. Biologicky aktívna materská látka (liečivo)

PM: - znížený first-pass metabolizmus látky v pečeni, zvýšená biologická dostupnosť, zvýšený farmakologický (biologický, toxický) efekt

- znížená eliminácia, predĺžený biologický polčas, akumulácia látky v organizme, zvýšený farmakologický účinok (ev. zvýšená toxicita)

URM: - zvýšený first-pass metabolizmus látky v pečeni, znížená biologická dostupnosť, znížený farmakologický (biologický) efekt

- zvýšená eliminácia, skrátený biologický polčas, znížená akumulácia látky v organizme, znížený farmakologický účinok

RM: - liekové interakcie na úrovni biotransformácie dvoch alebo viacerých látok (liečiv)

B. Biologicky aktívny/e metabolit/y materskej látky

PM: - znížená alebo blokovávaná tvorba aktívnych metabolitov, znížený farmakologický (biologický) efekt danej dávky látky (liečiva)

URM: - zvýšená tvorba aktívnych metabolitov, znížený farmakologický (biologický) efekt danej dávky látky (liečiva)

RM: - liekové interakcie na úrovni biotransformácie dvoch alebo viacerých látok (liečiv)

Modifikované podľa Eichelbauma a Grossa, 1992; Grama a spol., 1995.

k jeho objaveniu), sa označuje ako sparteín-debrisoquin-dextrometorfánový polymorfizmus. Početné štúdie viedli k postupnému objasneniu jeho molekulovej podstaty (a jej variability) a klinického významu (stručnú zhrnutie v tabuľke 2) (Eichelbaum a spol., 1979, 1986; Kimura a spol., 1989; Alván, 1991; Meyer a spol., 1992; Eichelbaum a Gross, 1992; Gram a spol., 1995). Prevalencia fenotypu pomalých metabolizátorov sparteínu preukazuje výrazné etnické odlišnosti. Výskyt pomalých metabolizátorov u indo-európskych národov je podľa doterajších poznatkov medzi 4 % až 10 % populácie.

Výskyt uvedeného fenotypu v populácii Slovenskej republiky sa dosiaľ nezistoval.

Cieľom našej práce bolo zistiť výskyt metabolického fenotypu pomalej oxidácie sparteínu v náhodne vybranom súbore zdravých

**Tab. 2. Clinical implications of genetic polymorphism of xenobiotics (drugs) biotransformation in poor (PM), rapid (RM) and ultrarapid (URM) metabolizers.**

A. The mother substance (drug) biologically active

PM: - decreased first-pass metabolism of the substance (drug) by the liver, increased biological availability, increased pharmacological (biological, toxic) effect

- decreased (slowed down) elimination, prolonged biological half-life, accumulation of the substance (drug) in organism, increased pharmacological (biological, toxic) effect

URM: - increased first-pass metabolism of the substance (drug) by the liver, decreased biological availability, decreased pharmacological (biological, toxic) effect

- increased elimination, shortened biological half-life, decreased accumulation of the substance (drug) in organism, decreased pharmacological (biological, toxic) effect

RM: - substance (drug) interactions at the level of biotransformation of the two or more substances (drugs)

B. The metabolite(s) of the mother substance biologically active

PM: - decreased or blocked production of active metabolite(s), decreased pharmacological (biological, toxic) effect

URM: - increased production of active metabolite(s), increased pharmacological (biological, toxic) effect

RM: - substance (drug) interactions at the level of biotransformation of two or more substances (drugs)

Modified according to Eichelbaum and Gross, 1992; Gram et al., 1995.

Genetický polymorfizmus metabolickej oxidácie xenobiotík (najmä liečiv), ktorých metabolizmus v pečeni závisí od niektorého z polymorfných enzýmov cytochrómu P450, sa podrobnejšie študoval až v 70. rokoch nášho storočia (Horai a Ishizaki, 1988). V rámci veľkej skupiny izoenzýmov cytochrómu P450 sa dosiaľ genetický polymorfizmus jednoznačne potvrdil pri enzýmoch CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6.

V doterajšom vývoji sa zvláštna pozornosť venovala štúdiu genetického polymorfizmu izoenzýmu CYP2D6, ktorý má dôležitý význam v metabolizme celého radu klinicky významných liečiv (tab. 1). Podľa modelových látok, ktoré ho vykazujú (resp. viedli

dobrovoľníkov, a tak prispieť k poznaniu jeho výskytu na Slovensku.

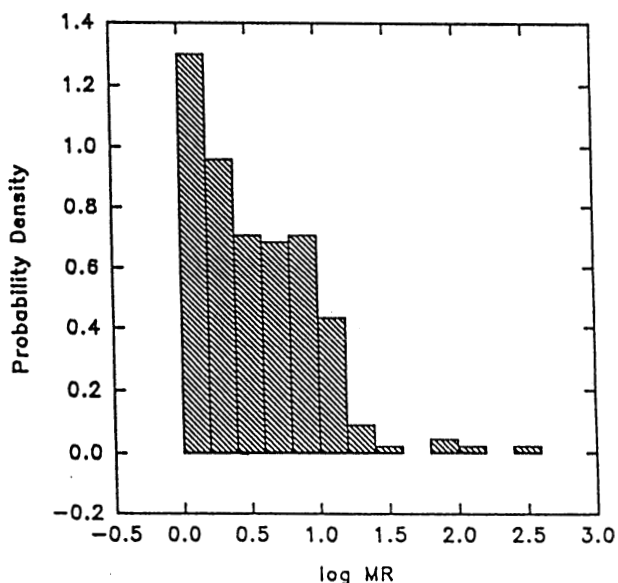
### Metodika

1. Vyšetřili sme súbor 216 zdravých dobrovoľníkov (73 žien a 143 mužov, priemerný vek 24,9±0,4 roka), vysokoškolských študentov (študentiek) pochádzajúcich z rôznych oblastí Slovenska. Základné údaje o vyšetrenom súbore sú v tabuľke 3. Každý člen súboru pred zaradením do štúdie bol podrobne anamnesticky a fyzikálne vyšetřený. Podmienkou zaradenia bolo splnenie obvyk-

**Tab. 3. Základné údaje súboru zdravých dobrovoľníkov zaradených do štúdie.**  
**Tab. 3. Series of healthy volunteers included in the study (basic characteristics).**

	Muži Men	Ženy Women	Spolu Total
Počet Number	143	73	216
Priemerný vek (roky) Mean age (years)	24,9	24,7	24,9
SCHP* (roky) SEM* (years)	0,5	0,8	0,4

\* - štandardná chyba priemeru  
 standard error of mean



**Obr. 1. Distribúcia logaritmu metabolického pomeru (log MR) sparteínu v súbore 216 zdravých dobrovoľníkov zo Slovenska.**  
**Fig. 1. Distribution of logarithm of sparteine metabolic ratio (log MR) in the series of 216 Slovak healthy volunteers.**

**Tab. 4. Počet rýchlych/pomalých metabolizátorov sparteínu v súbore 216 zdravých dobrovoľníkov zo Slovenska.**  
**Tab. 4. Rapid/slow metabolizers of sparteine in the series of 216 healthy Slovak volunteers.**

Fenotyp Phenotype	Muži Men	Ženy Women	Spolu Total
rýchli metabolizátori rapid metabolizers (MR<20)*	137	71	208
pomalí metabolizátori slow metabolizers (MR>20)*	6	2	8
Spolu Total	143	73	216

\*MR - metabolický pomer (pozri text)  
 metabolic ratio (see text)

lých medicínskych kritérií pre zdravého dobrovoľníka (negativita anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia a základného laboratórneho vyšetrenia (sedimentácia erytrocytov, krvný obraz, základné biochemické ukazovatele)) a získanie informovaného súhlasu s vykonaním vyšetrenia podľa podmienok správnej klinickej praxe (Glasa, 1995).

2. Sparteín (Depasan<sup>®</sup>, firmy Giuliani, Hamburg, SRN) sme podali perorálne, nalačno v dávke 1x100 mg (1 tbl. Depasanu<sup>®</sup>) večer o 19.00 h. Nasledoval 12-hodinový zber moču (19.00—7.00 h). Po zaznačení diurézy sa vzorky moču, pokiaľ analýza nebola urobená v ten istý deň, uchovávali v mrazničke pri teplote -18.0 °C (najviac 1 týždeň do urobenia analýzy).

3. Izoláciu, separáciu a stanovenie sparteínu a jeho dvoch metabolitov 2- a 5-dehydrosparteínu sme vykonali modifikovanou metódou podľa Eichelbauma a spol. (1986) a Pospíšila a spol. (1990) (Veningerová a spol., 1991, 1993).

4. Metabolický pomer (MR) sa vypočítal (v súhlase s postupom podľa Eichelbauma a spol., 1986) podľa vzorca:

$$MR = C_{SP} / (C_{2-DHSP} + C_{5-DHSP}),$$

kde  $C_{SP}$  je koncentrácia sparteínu,  $C_{2-DHSP}$  koncentrácia 2-dehydrosparteínu a  $C_{5-DHSP}$  koncentrácia 5-dehydrosparteínu vo vyšetrovanej vzorke moču. V prípade metabolického pomeru  $MR > 20$  išlo o fenotyp pomalého metabolizátora, pri  $MR < 20$  o fenotyp rýchleho metabolizátora sparteínu.

5. Na základe zisteného výskytu pomalých metabolizátorov sparteínu vo vyšetrovanom súbore zdravých, nepríbuzných dobrovoľníkov sa vypočítal odhad výskytu jednotlivých genotypov v uvažovanej populácii (za predpokladu jednoduchšej mendelovskej dedičnosti autozomálne-dominantného typu — rýchli metabolizátori, resp. autozomálne-recesívneho typu — pomalí metabolizátori) (Evans a spol., 1983; Günther, 1991; Hirsch-Kaufmann a Schweiger, 1992).

## Výsledky

Výskyt fenotypu pomalých metabolizátorov sparteínu vo vyšetrenom súbore zdravých dobrovoľníkov ukazuje tabuľka 4. Z tabuľky vyplýva, že v našom súbore sme zistili v 8 prípadoch fenotyp pomalých metabolizátorov sparteínu (u 6 mužov a 2 žien), čo je 3,75 % vyšetrených osôb. Distribúcia logaritmu zistených hodnôt metabolického pomeru (MR) v našom súbore je znázornená na obrázku 1.

Vypočítané hodnoty predpokladanej frekvencie jednotlivých genotypov (výpočet podľa Hardyho—Weinbergovho zákona (cit. podľa Günthera, 1991; Hirsch-Kaufmanna a Schweigera, 1992)) sú nasledovné: 1. rýchli metabolizátori: a) genotyp AA (dominantný homozygot) predstavuje 65,2 %, b) genotyp Aa (dominantný heterozygot) predstavuje 31,1 %; 2. pomalí metabolizátori — genotyp aa (recesívny homozygot) predstavuje 3,7 %.

## Diskusia

Novšie poznatky v oblasti farmakogenetiky umožňujú štúdium genetického komponentu interindividuálnej variability farmakokinetiky (prípadne farmakodynamiky) liečiv, čo má značný potenciálny význam pre správnu farmakoterapeutickú prax. Spolu s hromadením informácií o genetickom polymorfizme biotransformačných enzýmov človeka sa stále viac ukazuje, že využitie týchto

poznatkov v súčasnej farmakoterapii je zatiaľ nedostatočné (Holomáň, 1991; Eichelbaum a Gross, 1992). Výsledkom môže byť neúspech realizovanej medikamentózne liečby aj poškodenie pacienta.

Nie všetky geneticky podmienené zmeny metabolizmu liečiva (xenobiotika) sú pre pacienta rovnako závažné. Klinická významnosť odchýlky metabolizmu danej látky závisí najmä od: 1. povahy danej látky (xenobiotika, liečiva) a spektra jej účinkov (farmakologických, vedľajších, nežiaducich), 2. relatívnej významnosti postihnutej metabolickej dráhy pre celkovú elimináciu danej látky, 3. rozsahu koncentrácií danej látky od netoxických po toxické hodnoty (v prípade liečiv — šírka tzv. terapeutického okienka), 4. miery expozície uvažovanej populácie danému xenobiotiku (v prípade liečiv od častosti klinického použitia danej látky vo farmakoterapeutickej praxi). Predpokladané klinické, resp. farmakoterapeutické implikácie zhrňa tabuľka 2. Pokiaľ je postihnutá metabolická dráha pre elimináciu danej látky kvantitatívne menej významná, môže sa tento metabolický deficit kompenzovať alebo znížiť jej metabolizovaním alternatívnou/y mi) metabolickou/y mi) cestou/ami). Pokiaľ však daná biotransformačná reakcia je súčasťou hlavnej metabolickej cesty danej látky, jej deficit sa prejaví ovplyvnením priebehu koncentrácií látky v plazme (farmakokinetika) s možným dopadom na zmenu farmakologickej (biologickej) účinnosti pri danom dávkovaní liečiva (danej expozícii organizmu uvažovanému xenobiotiku).

Poznanie individuálnej genetickej črty determinujúcej u konkrétneho pacienta mieru metabolizmu klinicky významných liečiv (najmä liečiv s úzkym „terapeutickým okienkom“) má teda význam nielen pre objasnenie niektorých neočakávaných reakcií po liekoch podávaných v štandardnom dávkovaní (toxicita, alebo aj zlyhanie účinku), ale umožňuje aj týmto nežiaducim javom predchádzať v rámci úplnej realizácie požiadaviek racionálnej farmakoterapie (vhodným výberom lieku, individualizáciou dávkovania, prípadne aj pomocou monitorovania hladín daného liečiva v krvi). Jednoznačný medicínsky, ekonomický, ako aj etický prínos tohto prístupu je nepochybný (Holomáň, 1991; Eichelbaum a Gross, 1992; Gram a spol., 1995).

Medzi viacerými opísanými genetickými polymorfizmami biotransformačných enzýmov má, ako sme už uviedli, zvláštny význam genetický polymorfizmus izoenzýmu CYP2D6 oxidoreduktázy cytochrómu P450. Súvisí to nielen s tým, že viac ako 30 v súčasnosti klinicky používaných liečiv závisí vo svojej eliminácii priamo od aktivity tohto enzýmu, ale aj s pomerne častým výskytom fenotypu pomalých metabolizátorov týchto liečiv v beloškovej (tzv. kaukazoidnej) populácii (5—10 % populácie) (Meyer a spol., 1992). U orientálcov je výskyt fenotypu pomalých metabolizátorov približne 2 %, kým v arabskej populácii dosahuje len asi 1 %.

Dôležitý význam má sledovanie genetického polymorfizmu izoenzýmu CYP2D6 aj v oblasti vývoja a klinického sledovania nových liečiv (Baber, 1995; Breimer, 1995; Fischer, 1995). Okrem iného je potrebné pre správnu interpretáciu zisťovaných farmakokinetických parametrov nového lieku, určenie jeho dávkovania, prípadne aj zvláštnych pokynov pre jeho

klinické použitie prihliadajúcich na eventuálnu prítomnosť polymorfnej biotransformácie (polymorfizmus nemusí, ale môže znamenať vyradenie lieku z ďalšieho vývoja alebo z klinického používania) (Campbell a Marchant, 1995). Preto sa niekedy vyžaduje vopred poznať príslušný metabolický fenotyp u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov zaradených do klinických sledovaní nových liečiv, ako aj výskyt fenotypu pomalých (resp. ultrarýchlych) metabolizátorov danej látky v bežnej populácii (Eichelbaum a Gross, 1992).

Výsledky našej štúdie v neselektovanej skupine zdravých dobrovoľníkov priniesli prvé poznatky o výskyte genetického polymorfizmu cytochrómu CYP2D6 na našom území. Zistený výskyt pomalých metabolizátorov sparteínu v našom súbore je o niečo nižší, ako sa udáva v iných európskych krajinách, kde sa podobné štúdie u dobrovoľníkov organizovali (prehľad v prácach Alvnán a spol., 1990; Meyer a spol., 1992; Dahl a spol., 1995; Ingelman-Sundberg a spol., 1995). Pochopiteľné etické dôvody (súhlas prospektívnych probandov s podaním testovacej látky a iné) (Glasa, 1995) vylučujú realizáciu klasických epidemiologických štúdií spojených s požiadavkou striktného náhodného výberu probandov.

Rozličné faktory, ktoré môžu ovplyvniť stanovenie metabolického fenotypu, napr. prítomnosť fenokópií pomalých metabolizátorov zapríčinených inhibíciou CYP2D6 súčasne podávanými liekmi (Eichelbaum a spol., 1986), zriedkavo aj závažným ochorením pečene, sa v našom súbore nevyskytli. Ich vplyv by však podiel zistených pomalých metabolizátorov sparteínu vo vyšetrovanom súbore skôr zvýšil. Priame overenie správnosti záverov získaných pri fenotypizácii probandov pomocou metabolického (sparteínového) testu by umožnila priama genotypová analýza, so stanovením príslušných génových alel (Daly a spol., 1991; Meyer a spol., 1992; Ingelman-Sundberg a spol., 1995; Tucker a spol., 1995), ktorá však nateraz presahovala naše metodické možnosti.

Záverom možno konštatovať, že výskyt fenotypu pomalých metabolizátorov sparteínu v našom vyšetrenom súbore zdravých dobrovoľníkov pochádzajúcich z rôznych oblastí Slovenska (8 z 216 vyšetrených, t.j. 3,75 %) bol o niečo nižší ako hodnota predpokladaná podľa záverov podobných štúdií realizovaných v iných európskych krajinách. Uvedené výsledky predstavujú prvú informáciu o častosti výskytu jednotlivých foriem tohto metabolického polymorfizmu na našom území.\*

#### Literatúra

**Alván G., Bechtel P.R., Iselius L., Gundert-Remy U.:** Hydroxylation polymorphisms of debrisoquine and mephenytoin in European populations. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 39, 1990, č. 9, s. 533—537.

**Alván G.:** Clinical consequences of polymorphic drug oxidation. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 5, 1991, č. 4, s. 209—228.

**Baber N.S.:** Developing drugs within the context of new knowledge on variability in drug metabolism. S. 291—301. In: Alván G. a spol. (Eds.): *European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism*. Brussels, European Commission 1995, 335 s.

\*Práca je venovaná prof. MUDr. J. Gvozdjákovi, DrSc., k životnému jubileu.

- Breimer D.D.:** An integrated molecular and kinetic/dynamic approach to metabolism in drug development. S. 1—19. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Campbell D.B., Marchant N.:** Specificity and variability in drug metabolism: An industrial point of view. S. 263—283. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Dahl M.L., Bertilsson L., Chang M., Roh H.K., Abdi Y.A., Yue Q.Y., Säve J., Masimirembwa C., Johansson I., Ingelman-Sundberg M., Sjöqvist F.:** Genetic contribution to interethnic variations in drug oxidation. S. 111—124. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Daly A.K., Armstrong M., Monkman S.C., Idle M.E., Idle J.R.:** Genetic and metabolic criteria for the assignment of debrisoquine 4-hydroxylation (cytochrome P4502D6) phenotypes. *Pharmacogenetics*, 1, 1991, č. 1, s. 33—41.
- Eichelbaum M., Spannbrucker N., Steinecke B., Dengler H.J.:** Defective -oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *Eur. J. clin. Pharmacol.*, 16, 1979, č. 3, s. 183—187.
- Eichelbaum M., Reetz K.P., Schmidt E.K., Zekorn C.:** The genetic polymorphism of sparteine metabolism. *Xenobiotica*, 16, 1986, č. 5, s. 465—481.
- Eichelbaum M., Gross A.S.:** The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism — clinical aspects. S. 625—648. In: Kalow W. (Ed.): *Pharmacogenetics of drug metabolism. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Sect. 137. New York—Oxford—Seoul—Tokyo, Pergamon Press 1992, 897 s.
- Evans D.A.P., Harmer D., Downham D.Y., Whibley E.J., Idle J.R., Ritchie J., Smith R.L.:** The genetic control of sparteine and debrisoquine metabolism in man with new methods of analysing bimodal distributions. *J. Med. Genet.*, 20, 1983, č. 5, s. 321—329.
- Fischer V.:** Drug metabolism studies in drug discovery and development. S. 249—261. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Glasa J.:** Ethical considerations in GCP. S. 67—73. In: Holomán J., Glasa J. (Eds.): *Liver and Drugs '94. Progress in Hepato-Pharmacology*, 1, 1995, Liver and Drug Fdn., Bratislava, 332 s.
- Gram L.F., Brosen K., Sindrup S., Skjelbo E.:** Genetic and interethnic variability in drug metabolism: What are the clinical consequences? S. 235—245. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Günther E.:** Populationsgenetik. S. 465—471. In: Günther E. (Ed.): *Lehrbuch der Genetik*. 6. vyd. Jena, Gustav Fischer Verlag 1991, 503 s.
- Hirsch-Kauffmann M., Schweiger M.:** 6. Populationsgenetik. S. 217—226. In: Hirsch-Kauffmann M., Schweiger M. (Eds.): *Biologie für Mediziner und Naturwissenschaftler*. 2. vyd. Stuttgart—New York, Georg Thieme Verlag 1992, 438 s.
- Holomán J.:** Klinický význam genetického polymorfizmu metabolizovania liečiv. S. 31. In: *Zborník súhrnov 41. farmakologických dní*. Martin, 11.—13.9.1991.
- Horai Y., Ishizaki T.:** Pharmacogenetics and its clinical implications. Part II. Oxidation polymorphism. *Rational Drug Therapy*, 22, 1988, č. 6, s. 1—8.
- Ingelman-Sundberg M., Oscarson M., Persson I., Masimirembwa C., Dahl M.L., Bertilsson L., Sjöqvist F., Johansson I.:** Genetic polymorphism of human drug metabolizing enzymes. Recent aspects on polymorphic forms of cytochromes P450. S. 93—110. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Kimura S., Umeno M., Skoda R.C., Meyer U.A., Gonzales F.J.:** The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Amer. J. Hum. Genet.*, 45, 1989, č. 9, s. 889—904.
- Meyer U.A., Skoda R.C., Zanger U.M., Heim M., Broly F.:** The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism — molecular mechanisms. S. 609—623. In: Kalow W. (Ed.): *Pharmacogenetics of drug metabolism. International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Sect. 137. New York—Oxford—Seoul—Tokyo, Pergamon Press 1992, 897 s.
- Pospišil J., Perlík F., Patzelová V., Kordač V.: Stanovení sparteínu a jeho metabolitů v moči metodou plynové chromatografie — určení oxidativního fenotypu. *Biochem. Clin. Bohemoslov.*, 19, 1990, č. 4, s. 343—350.
- Tucker G.T., Rostami-Hodjegan A., Nurminen S., Jackson P.R.:** Phenotyping populations: pharmacokinetic and statistical issues. S. 191—203. In: Alván G. a spol. (Eds.): European (COST B1) Conference on Variability and Specificity in Drug Metabolism. Brussels, European Commission 1995, 335 s.
- Veningerová M., Prachar V., Lukáčsová M., Glasa J., Holomán J.:** Rapid determination of sparteine and its metabolites in urine. *J. Chromatogr.*, 622, 1993, s. 274—277.

Do redakcie došlo 22.3.1996.