

Bezpieczeństwo i skuteczność badań farmakogenetycznych w psychofarmakologii dziecięcej

Christopher A. Wall, MD, Catherine Oldenkamp, MMSII, Cosima Swintak, MD

- Postępy w farmakogenetyce mogą doprowadzić do poprawy jakości opieki medycznej nad dziećmi na poziomie indywidualnego doboru leków.
- Prawie 80% wszystkich stosowanych obecnie leków, w tym większość leków psychotropowych, jest metabolizowana z udziałem możliwych do przebadania szlaków metabolicznych.
- Dzieci i nastolatki z polimorfizmami metabolicznymi mogą być bardziej narażone na działania niepożądane leków w porównaniu z dziećmi z normalnym metabolizmem.
- Osoby przepisujące dzieciom leki psychotropowe muszą traktować pacjentów lekoopornych jako osoby o potencjalnie nieprawidłowym metabolizmie.

Streszczenie

Dawniej klinicyści dysponowali nielicznymi zasobami, z wyjątkiem empirycznych narzędzi opracowanych na podstawie populacyjnych algorytmów terapeutycznych oraz wywiadów od pacjenta i jego rodziny, na podstawie których dokonywali „najlepszego wyboru” rodzaju interwencji psychofarmakologicznej. Wcześniej niedoceniana międzypersonalna zmienność aktywności enzymatycznej cytochromu P450 może prowadzić do nieprawidłowego metabolizowania wielu leków i złych wyników leczenia. Na szczęście postępy w zrozumieniu i wykorzystywaniu informacji na temat farmakogenetyki w psychiatrii mogą doprowadzić do poprawy jakości opieki medycznej nad dziećmi przez indywidualny dobór leków.

Wprowadzenie

Duża liczba dzieci i nastolatków zgłaszających się do lekarza cierpi z powodu chorób psychicznych i może wymagać stosowania leków psychotropowych w ramach całego leczenia.^{1,2} Mimo zwiększania się możliwości wyboru leków, u wielu z tych pacjentów nadal uzyskuje się złe wyniki leczenia w związku z niewystarczającą reakcją na leki i nasilonymi działaniami niepożądanymi (adverse drug events, ADE).³ Biorąc pod uwagę obecne ograniczenia w dziedzinie psychiatrii dzieci i dorosłych,⁴ duże wyzwanie związane z przepisywaniem leków psychotropowych dzieciom często jest podejmowane przez psychiatrów leczących dorosłych, lekarzy rodzinnych i pediatrów. Zastanawiając się, czy dany lek jest odpowiedni dla określonego pacjenta, wszyscy lekarze muszą brać pod uwagę nie tylko takie czynniki jak ryzyko działań niepożądanych, reakcje członków rodziny na podobne leki psychotropowe oraz charakter i nasilenie choroby pacjenta, ale również czynniki psychospołeczne. Proces ten komplikuje świadomość, że niewłaściwy wybór może prowadzić do wystąpienia niemożliwych do tolerowania działań niepożądanych, złej skuteczności i w końcu, co być może najważniejsze, negatywnego stosunku do leków, które mogą okazać się pomocne. W psycho-

farmakologii dzieci i nastolatków nieskuteczność i działania niepożądane są często przytaczanymi motywami niestosowania się do zaleceń.

Obecnie dzieci leczone bez korzystnego udziału zindywidualizowanego genotypowania molekularnego, cechują się zaledwie 60% szansą na skuteczność w długotrwałej farmakoterapii.⁵ Na szczęście postępy w rozumieniu i wykorzystywaniu indywidualnych profili farmakogenetycznych mogą prowadzić do poprawy jakości opieki medycznej nad dziećmi na poziomie indywidualnego doboru leków.⁶ Pickar⁷ sugerował, że nie ma innej specjalności, w której wykonywanie badań farmakogenetycznych byłoby bardziej niezbędne niż w psychiatrii. Farmakogenetyka psychiatryczna jest rozwijającą się dziedziną, która może pomóc lekarzom w opracowywaniu strategii zindywidualizowania leczenia i dostosowania terapii do poszczególnych pacjentów w celu optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa, co stanie się możliwe dzięki lepszemu zrozumieniu zmienności genetycznej i jej wpływu na reakcję na leczenie. W tym artykule omówiono, jaką rolę w praktyce klinicznej zindywidualizowanej psychofarmakologii mogą odegrać postępy w dziedzinie farmakogenetyki: przejście od dobierania leków metodą prób i błęd-

Dr Wall, instructor of psychiatry, consultant, child psychiatry; dr Swintak, instructor of psychiatry, senior associate consultant in child psychiatry; Department of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Ms Oldenkamp, medical student, Mayo Medical School, Rochester.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Christopher A. Wall, MD, Instructor of Psychiatry, Consultant - Child Psychiatry, Dept of Psychiatry and Psychology, Mayo Clinic, 200 1st St, SW, Rochester, MN 55905, Stany Zjednoczone; e-mail: wall.chris@mayo.edu

dów do indywidualnego doboru leków. Artykuł rzuca również światło na gromadzące się piśmiennictwo i podejmowanie zasad farmakogenetyki w nowoczesnym wyborze leków psychotropowych w populacji pediatrycznej.

Podstawy farmakogenetyki psychiatrycznej

Farmakogenetyka psychiatryczna polega na badaniu, w jaki sposób zmienność genetyczna (różnice między genami) wpływa na reakcję chorego na leki psychotropowe. Do najczęściej badanych enzymów cytochromu P450 (CYP) należą: 2D6, 2C19 i 2C9. Polimorfizmy i duplikacje genów tych enzymów odpowiadają za najczęstsze różnice w I fazie metabolizmu leków. Prawie 80% wszystkich stosowanych obecnie leków, w tym większość leków psychotropowych (tab. 1 i 2),⁸ jest metabolizowanych z udziałem tych szlaków metabolicznych.⁹ Należy również zauważyć, że czynniki genetyczne mogą odpowiadać za 20-95% zmienności w metabolizmie i następstwach działania leków.¹⁰

Starsze i współczesne piśmiennictwo dzieli fenotypy metaboliczne na cztery podstawowe kategorie. Te kategorie, uszeregowane od najmniej do najbardziej wydajnego metabolizmu, są następujące: wolny metabolizm (poor metabolisers, PM; praktycznie brak metabolizmu z udziałem danego szlaku enzymatycznego); pośredni metabolizm (intermediate metabolisers, IM); szybki metabolizm (extensive metabolisers, EM; normalna szybkość metabolizmu) i bardzo szybki metabolizm (ultra-rapid metabolisers, UM). Dla potrzeb dyskusji w tym artykule zostaną wyjaśnione kwestie bezpieczeństwa i skuteczności dotyczące 15-25% dzieci, zaliczanych do kategorii PM lub UM.¹¹

Bezpieczeństwo i skuteczność u chorych z nieprawidłowym metabolizmem

Dwoma najważniejszymi aspektami brany pod uwagę w każdym przypadku przepisywania leków dzieciom są bezpieczeństwo i skuteczność. Obydwa te cele można precyzyjnie realizować dzięki wykorzystywaniu badań farmakogenetycznych. „Farmakogenetyka bezpieczeństwa” ma na celu dążenie do uniknięcia działań niepożądanych i innych „efektów ubocznych” dzięki identyfikowaniu osób, które prawdopodobnie doświadczą trudności podczas przyjmowania określonych leków ze względu na zwiększenie aktywności szlaków enzymatycznych (UM) lub brak ich aktywności (PM). „Farmakogenetyka skuteczności” próbuje przewidywać, które osoby prawdopodobnie zareagują na lek na początku leczenia.¹²

Międzyosobnicza zmienność aktywności enzymów CYP może być przyczyną nieprawidłowego metabolizmu większości leków przeciwdepresyjnych (tab. 1) i przeciwpsychotycznych (tab. 2). Leki te były związane z różnymi działaniami niepożądanymi, począwszy od łagodniejszych, takich jak aktywacja, drażliwość, dysfunkcje seksualne i sedacja, do poważniejszych, takich jak przyrost masy ciała, objawy pozapiramidowe, zespół metaboliczny, hiperprolaktynemia, indukcja manii, złośliwy zespół neuroleptyczny, a nawet tendencje samobójcze.¹³ Dzieci i nastolatki z polimorfizmami prowadzącymi do nieprawidłowego metabolizmu leków mogą być bardziej narażone na niektóre z działań niepożądanych w porównaniu z dziećmi z normalnym metabolizmem. Leki stosowa-

ne w zwykłych dawkach terapeutycznych u chorych z wolnym metabolizmem mogą być przyczyną osiągnięcia stężeń toksycznych i wtórnych do tego działań niepożądanych. Natomiast u osób z bardzo szybkim metabolizmem typowe dawki leków mogą nie doprowadzić do uzyskania terapeutycznego stężenia w osoczu. Leczenie może okazywać się nieskuteczne lub prowadzić do szybkiej konwersji proleku do potencjalnie toksycznych aktywnych metabolitów.

W tabeli 3¹³⁻⁵¹ podano listę działań niepożądanych, które w co najmniej jednym badaniu dotyczącym nieprawidłowego metabolizmu były związane z nieprawidłowym metabolizmem leków psychotropowych. Ponieważ badania farmakogenetyczne są stosunkowo nową technologią, nie przeprowadzo-

TABELA 1
Metabolizm leków przeciwdepresyjnych przez enzymy CYP⁸

Enzym CYP	Metabolizuje przede wszystkim	Metabolizuje w znacznym stopniu	Metabolizuje w minimalnym stopniu
2D6	dezypraminę doksepinę fluoksetynę nortryptylinę paroksetynę wenlafaksynę	amitryptylinę bupropion duloksetynę imipraminę mirtazapinę trazodon	citalopram escitalopram fluoksaminę sertralinę
2C19	amitryptylinę citalopram klomipraminę escitalopram	doksepinę imipraminę moklobemid nortryptylinę sertralinę	wenlafaksynę
1A2	fluoksaminę	klomipraminę duloksetynę imipraminę	amitryptylinę mirtazapinę
2C9	żaden	amitryptylinę fluoksetynę	sertralinę

Mrazek D. *Psychiatric Pharmacogenomics*. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
Opublikowano za zgodą Oxford University Press. Prawa autorskie 2010.

CYP – cytochrom P450.

Wall CA, Oldenkamp C, Swintak C. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 5. 2010.

TABELA 2
Metabolizm leków przeciwpsychotycznych przez enzymy CYP⁸

Enzym CYP	Metabolizuje przede wszystkim	Metabolizuje w znacznym stopniu	Metabolizuje w minimalnym stopniu
2D6	chlorpromazynę haloperidol perfenazynę risperidon tiorydazynę	aripiprazol olanzapinę	klozapinę kwetiapinę ziprasidon
2C19	żaden	klozapinę	tiorydazynę
1A2	klozapinę olanzapinę	chlorpromazynę	haloperidol tiorydazynę

Mrazek D. *Psychiatric Pharmacogenomics*, New York, NY: Oxford University Press; 2010.
Opublikowano za zgodą Oxford University Press. Prawa autorskie 2010.

CYP – cytochrom P450

Wall CA, Oldenkamp C, Swintak C. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 5. 2010.

no wielu badań oceniających te zależności, jednak wstępne identyfikowanie grupy ryzyka może korzystnie wpływać na jakość życia, zwiększać przestrzeganie zaleceń, a w rzadkich przypadkach nawet zapobiegać zgonom. Badania farmakogenetyczne mogą dostarczać pełniejszego, zindywidualizowanego profilu ryzyka, umożliwiając celowany dobór leku z dostosowaniem dawki do indywidualnego metabolizmu i przyspieszyć badania przesiewowe w kierunku możliwości wystąpienia niektórych działań niepożądanych.

Wpływ wolnego metabolizmu na bezpieczeństwo i skuteczność

Przyrost masy ciała i zespół metaboliczny

Nie ma wątpliwości, że przyrost masy ciała może być szkodliwy dla somatycznego i psychicznego zdrowia młodej osoby, a we wszystkich stadiach rozwojowych może zastrzekać problemy związane z samooceną. Otyłość, która u chorych na schizofrenię jest częstym zjawiskiem,⁵² może być jeszcze bardziej nasilana przez leki przeciwpsychotyczne. Wykazano, że zmniejszony metabolizm związany z odmianami kilku genów CYP może wpływać na profil ryzyka pacjenta przyjmującego leki przeciwpsychotyczne. Na przykład zmniejszony metabolizm z udziałem CYP1A2, o którym wiadomo, że bierze udział w metabolizowaniu niektórych leków przeciwpsychotycznych, jest związany z większym ryzykiem przyrostu masy ciała i rozwoju zespołu cech klinicznych, obejmujących otyłość trzewną, hiperglikemię, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię, noszących nazwę zespołu metabolicznego.⁵³ Rozpowszechnienie zespołu metabolicznego jest większe u kobiet niż u mężczyzn, co wykazano w dotyczącym schizofrenii badaniu Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.⁵³ Mniej-

sza aktywność CYP1A2 może również przyczyniać się do ryzyka zespołu metabolicznego, dlatego że prowadzi do większego stężenia leków przeciwpsychotycznych w surowicy przy stosowaniu ich w standardowych dawkach. Dzieci, szczególnie dziewczynki, mogą być bardziej podatne na przyrost masy ciała podczas przyjmowania leków przeciwpsychotycznych.⁵³⁻⁵⁵ Przyrost masy ciała może natomiast być przyczyną niestosowania się do zaleceń i kolejnych nawrotów.⁵²⁻⁵⁶

Wszystkie te dowody wskazują, że dzieci będące nosicielami polimorfizmów związanych ze zmniejszeniem lub brakiem aktywności CYP1A2 stanowią prawdopodobnie grupę większego ryzyka przyrostu masy ciała i rozwoju zespołu metabolicznego. Identyfikowanie osób z wolnym metabolizmem w zakresie tego i innych genów odpowiedzialnych za metabolizm atypowych leków przeciwpsychotycznych może umożliwiać lekarzowi uzyskanie pogłębionej wiedzy na temat wszystkich czynników ryzyka przy podejmowaniu decyzji o przepisaniu leku oraz zwiększać świadomość wczesnych objawów zespołu metabolicznego i przyrostu masy ciała. Może to być szczególnie istotne w przypadku dziewcząt, które wydają się najbardziej narażone na te działania niepożądane.

Objawy pozapiramidowe

Objawy pozapiramidowe (extrapyramidal symptoms, EPS) są częstym poważnym i ostrym działaniem niepożądanym leków przeciwpsychotycznych. Do EPS zalicza się objawy pseudoparkinsonowskie, ostre dystonie, akatyzję i późne dyskinezy,³⁴ które mogą utrzymywać się nawet po odstawieniu leku.

Kilka hipotez i badań świadczy o tym, że osoby z wolnym metabolizmem w zakresie CYP2D6, enzymu metabolizującego kilka typowych i atypowych leków psychotropowych, mogą być w większym stopniu narażone na ryzyko rozwoju EPS. U takich chorych stężenie neuroleptyków w osoczu często mo-

że osiągać wartości większe niż przeciętne, co jest związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju EPS, w tym późnych dyskinez.^{14,34,57-59} PM lub zahamowanie aktywności CYP2D6 może wiązać się z indukcją EPS. CYP2D6 w mózgu uczestniczy w metabolizmie dopaminy i wykazuje potencjalny związek czynnościowy z transporterem dopaminy.^{59,60} Kilka wybiórczych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych hamuje CYP2D6, podobne jak wiele leków innych niż psychotropowe, np. chinidyna. Metylofenylotetrahydropirydyna, będąca neurotoksyną dopaminy, która może powodować objawy parkinsonowskie, jest metabolizowana przez 2D6, będąc jednocześnie inhibitorem tego enzymu. Vandel i wsp.⁵⁹ doszli do wniosku, że hamowanie CYP2D6 może uczestniczyć w powstawaniu EPS obserwowanych podczas stosowania leków psychotropowych będących substratami 2D6.

Wynika z tego, że osoby z wolnym metabolizmem CYP2D6 mogą być bardziej narażone na ryzyko EPS podczas przyjmowania niektórych leków przeciwdepresyjnych w związku z ich dużym stężeniem w osoczu.⁵⁹ Rzeczywiście, wykazano istotny związek między EPS a polimorfizmami CYP2D6*4 i CYP2D6*6, które są związane z fenotypem „wolnego metabolizmu”.^{61,62} Co więcej, może istnieć zależność między stopniem zwolnienia aktywności CYP2D6 a nasileniem EPS podczas leczenia neuroleptykami.³⁴ W jednym badaniu¹⁴ wykazano, że do rozwoju EPS lub późnych dyskinez podczas przyjmowania leków przeciwpsychotycznych znacznie częściej dochodzi u PM niż odpowiednio dobranych pacjentów z fenotypem IM lub EM. U pacjentów cechujących się wolnym metabolizmem obserwowano również istotnie częstsze nieprzestrzeganie zaleceń. Wyniki te rzucają światło na znaczenie identyfikowania osób w większym stopniu narażonych na wystąpienie tych poważnych działań niepożądanych.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Złośliwy zespół neuroleptyczny (neuroleptic malignant syndrome, NMS) jest zagrożającym życiu działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych, leków przeciwdepresyjnych i innych leków psychotropowych. Do objawów NMS należy hipertermia, EPS, zaburzenia świadomości, niestabilność ciśnienia tętniczego, nietrzymanie moczu i duszność.^{48,63,64} Chociaż w części badań nie udało się stwierdzić istotnej zależności między osłabieniem funkcji CYP2D6 a NMS,^{65,66} nowsze opisy przypadków sugerują, że nie można wykluczyć roli czynników farmakogenetycznych jako czynników ryzyka tego poważnego stanu. W dwóch niezależnych badaniach kazu-

TABELA 3
Działania niepożądane związane z nieprawidłowym metabolizmem¹³⁻⁵¹

Wolny metabolizm (słabi metabolizatorzy)	Zwiększony metabolizm (tzn. bardzo szybki)
EPS ¹⁴⁻²²	Toksyczność opioidów ²³⁻³³
Późne dyskinezy ^{14,34-36}	Nudności ³⁷
Nadmierna sedacja ³⁸⁻⁴⁰	Paradoksalne pobudzenie ⁴¹
Powikłania sercowo-naczyniowe (tzn. tachykardia, nadciśnienie, niedociśnienie) ^{46,47}	Brak reakcji na leczenie ⁴³⁻⁴⁵
Przyrost masy ciała ^{46,47}	Tendencje samobójcze ¹³
Złośliwy zespół neuroleptyczny ⁴⁸⁻⁵⁰	
Zespół serotoninowy ⁵¹	
Tendencje samobójcze ^{22,51}	

EPS – objawy pozapiramidowe (extrapyramidal symptoms).

Wall CA, Oldenkamp C, Swintak C. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 5. 2010.

istycznych u czterech pacjentów, u których rozwinął się NMS, stwierdzono obecność mutacji w CYP2D6, odpowiedzialnych za fenotyp PM.⁴⁸ Autorzy badań doszli do wniosku, że chociaż nie wszyscy pacjenci z NMS charakteryzują się wolnym metabolizmem, to fenotyp PM dla CYP2D6 może zwiększać ryzyko rozwoju NMS.⁴⁹

Hiperprolaktynemia

Tradycyjne leki przeciwpsychotyczne i niektóre atypowe leki przeciwpsychotyczne, np. risperidon, mogą powodować znaczne podwyższenie stężenia prolaktyny.⁵³ Zwiększenie stężenia prolaktyny podczas przyjmowania risperidonu jest zależne od dawki.^{53,67} Chociaż do tej pory nie przeprowadzono żadnych badań, które wykazałyby zależność między fenotypem PM a działaniami niepożądanymi wynikającymi z hiperprolaktynemii, to taki związek wydaje się nie tylko możliwy, ale również istotny do rozważenia u dzieci. Do możliwych powikłań wczesnej hiperprolaktynemii w okresie rozwojowym należy zmniejszenie masy kostnej, które może prowadzić do poważnych konsekwencji już w wieku dorosłym. Co więcej, zwiększenie stężenia prolaktyny jest zależne od dawki. PM mogą stanowić grupę większego ryzyka hiperprolaktynemii, ponieważ wskutek wolnego metabolizmu stężenie leku w surowicy może być większe.

Dodatkowe zastrzeżenia

Lekarze powinni pamiętać również o tym, że dodatkowymi istotnymi zagrożeniami u osób z wolnym metabolizmem mogą być takie stany, jak nadmierna sedacja, niedociśnienie ortostatyczne i powikłania ze strony układu krążenia.⁶⁸ Podobnie, zgodnie z naturalną tendencją do optymalizacji dawkowania w leczeniu objawów zaburzeń psychicznych, korzystna może być wiedza, że w populacji PM tzw. objawy somatyczne towarzyszące zaburzeniom psychicznym (i ich leczeniu) mogą w rzeczywistości być objawami nietolerancji leków, zastrzany innymi jeszcze przez zwiększanie dawek. Nie dysponując wiedzą na temat fenotypu metabolicznego danego pacjenta, lekarz musi zgadywać, jaka jest przyczyna tych objawów, i może dojść do mylnego wniosku, że pacjent jest po prostu „lękowy” czy dramatyzuje. Co więcej, lekarz musi również zastanowić się, czy pacjent będzie w stanie odpowiednio tolerować wybrany w następnej kolejności lek.

Wpływ bardzo szybkiego metabolizmu na bezpieczeństwo i skuteczność

Osoby cechujące się bardzo szybkim metabolizmem mogą stwarzać szczególne wyzwania terapeutyczne, ponieważ przy stosowa-

waniu zwykłych dawek leków stężenie w osoczu może nie osiągać wartości terapeutycznych, czego skutkiem są częstsze niepowodzenia w leczeniu.⁶⁹ Na przykład w przeprowadzonym niedawno w Szwecji badaniu autopsyjnym¹³ stwierdzono, że wśród osób, które zginęły w wyniku samobójstw, większy był odsetek osób z ponad 2 aktywnymi genami CYP2D6 (fenotyp UM) w porównaniu z osobami zmarłymi z przyczyn naturalnych. Proponowane wyjaśnienia tego zjawiska obejmują szybsze nagromadzenie się większej ilości metabolitów, co jest znany zagrożeniem w przypadku UM. Może to prowadzić do niekorzystnych reakcji po lekach, jeżeli metabolity te są aktywne lub toksyczne. Można również przypuszczać, że w populacji osób z UM przepisywany lek nie osiągnął terapeutycznego stężenia w osoczu, a zatem nie byli oni skutecznie leczeni. Tę hipotezę potwierdzili Kawanishi i wsp.,⁴³ którzy stwierdzili, że UM częściej nie reagują na leki przeciwdepresyjne. W tym badaniu osoby z bardzo szybkim metabolizmem uzyskiwały również najgorsze wyniki skali depresji Hamiltona, co doprowadziło do wniosku, że taki metabolizm może być czynnikiem ryzyka przewlekłych zaburzeń nastroju.

Badania kazuistyczne dotyczące UM sugerują, że u osób z nieprawidłowo dużą aktywnością CYP2D6 difenhydramina może być przekształcana w związek, który powoduje paradoksalne pobudzenie.⁴¹ Poważniejsze konsekwencje można obserwować u dzieci leczonych innymi lekami, np. kodeiną, której bardzo szybki metabolizm może prowadzić do toksycznej akumulacji morfiny, co prowadzi do zgonu.²³ Wynika z tego, że UM mogą stanowić grupę zwiększonego ryzyka działań niepożądanych wynikających z obecności dużych stężeń toksycznych lub aktywnych metabolitów leków psychotropowych.

Omówienie

Dotychczas większość dostępnego piśmiennictwa dotyczącego badań farmakogenetycznych u dzieci koncentrowała się na skuteczności w leczeniu onkologicznym.⁷⁰⁻⁷⁵ Opisano imponujące wyniki dotyczące częstości remisji w białaczkę, częściowo w związku z postęпами w zakresie zindywidualizowanego przepisywania leków na podstawie danych farmakogenetycznych. Cheok i wsp.⁷⁰ opisują postępy w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, zauważając, że choroba, która 40 lat temu była śmiertelna, obecnie charakteryzuje się częstością wyleczeń przekraczającą 80%. Postęp ten wynika przede wszystkim z optymalizacji istniejących metod leczenia, a nie odkrywania nowych leków przeciwbiałaczkowych. W ciągu

ostatnich kilku lat u dzieci prowadzono całkiem dużo badań dotyczących leczenia astmy z wykorzystaniem badań farmakogenetycznych, a także schematów badań, których wyniki opisano w piśmiennictwie.⁷⁶⁻⁸³ W obu grupach badań, dotyczących chorób nowotworowych i astmy, uzyskano jednoznaczne wyniki i punkty końcowe wykorzystywane w celu zdefiniowania reakcji terapeutycznej i znaczenia zmienności międzyosobniczej.

Z historycznego punktu widzenia proces wprowadzania środków psychofarmakologicznych u dzieci i nastolatków opierał się na zasadach empirycznych. Przy podejmowaniu decyzji o wyborze leku klinicysta brał pod uwagę wiele zmiennych, w tym wiek, płeć, dostęp do opieki zdrowotnej oraz możliwość utrzymania współpracy w zaproponowanej terapii. Często uwzględniano przy tym czynniki quasi-genetyczne, związane z wywiadem rodzinnym dotyczącym choroby, a także reakcji na leki. Aż do bardzo niedawna wykorzystywanie wywiadu rodzinnego było dostępnym jedynym narzędziem służącym lepszemu zrozumieniu genetycznego profilu oraz wynikających z niego interakcji ze skutecznością i występowaniem działań niepożądanych. W rzeczywistości już w XIX wieku Holmes⁸⁴ twierdził, że: „Wszystkie leki są bezpośrednio szkodliwe; pytanie, czy są one pośrednio korzystne.” Na szczęście, w przeciwieństwie do czasów Holmesa, dysponujemy obecnie możliwością rozwiązania tego problemu. Badania farmakogenetyczne mogą pomóc w góry określić, czy dana osoba zareaguje korzystnie na leczenie. Ciągły proces dojrzenia układu nerwowego w połączeniu ze zwiększonym ryzykiem występowania działań niepożądanych powoduje, że badania te są szczególnie przydatne w psychofarmakologii dziecięcej.

Chociaż przepisywanie leków w psychiatrii dziecięcej przeważnie ciągle odbywa się poza zarejestrowanymi wskazaniami, istnieją obecnie algorytmy terapeutyczne dotyczące stosowania większości grup leków psychotropowych. Niestety żaden z tych algorytmów nie opierał się na zaleceniach dotyczących farmakogenetyki psychiatrycznej. Co więcej, ponieważ wytyczne dawkowania opierają się na osobach z pośrednim metabolizmem, nie uwzględniają 15-25% populacji osób będących UM (i dlatego o wiele bardziej narażonych na późniejszy brak współpracy w związku z nieosiąganiem nigdy poziomu terapeutycznego lub korzyści) lub PM, stwarzającymi ryzyko braku współpracy wynikającej z występowania działań niepożądanych. Te zarysy, często prowadzące do wyszczególnienia kategorii pacjentów lekoopornych, mogą wiązać się z całkiem różnymi wynikami leczenia, jeżeli leczenie zostałoby dostosowane do uwarunkowanych genetycz-

nie, a zatem najbardziej fundamentalnych, potrzeb pacjentów.

Analizując „udziały” mające wpływ na wczesny etap relacji pacjent-lekarz-rodzina, oczywiste jest, że większa pewność przy przepisywaniu leków, w połączeniu z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych, przyniesie znaczące zyski. Jeżeli np. lekarz mądrze weźmie pod uwagę nie tylko objawy choroby pacjenta, ale również prawdopodobieństwo wystąpienia trudności przy stosowaniu pewnych leków, pacjent i rodzina nie mogą pomóc, ale docenią wysiłek włożony w określenie konkretnych czynników ryzyka. Przejrzystość tego procesu i późniejsze rozmowy na temat roli leków zbudują większe zaufanie i poczucie obiektywizmu.

W upowszechnieniu adaptacji badań farmakogenetycznych przeszkadzać będzie kilka czynników, w tym koszty, ograniczone wielkości prób w doniesieniach badawczych oraz zakorzenione zwyczajnie kliniczne, napędzane przez zrozumiały sceptycyzm i trudności z dostępnością. Każdym z tych problemów trzeba się indywidualnie zająć i przezwyciężyć go w dającej się przewidzieć perspektywie. Kilka akademickich ośrodków medycznych włączyło ten rodzaj badań do wielostronnego opracowania biopsychospołecznego, a wyniki wydają się obiecujące.^{11,85} Obecnie koszty genotypowania pojedynczego genu mieszczą się w zakresie 300-700 USD, w zależności od złożoności identyfikowanych wariantów. Na szczęście grupy dających cenne informacje genów, które obecnie można przebadac, mieszczą się w kwocie 800-1500 USD. Dzięki gwałtownemu postępowi w technikach sekwencjonowania koszty te bez wątpienia obniżą się w niedalekiej przyszłości.

Ponieważ u dzieci zaburzenia psychiczne są coraz częściej rozpoznawane i leczone, lekarze obecnie uzyskują dostęp do wskazówek farmakogenetycznych, którymi mogą się kierować przy wyborze leków. Najważniejszą zasadą jest wykorzystywanie badań farmakogenetycznych w celu zwiększenia bezpieczeństwa stosowania leków psychotropowych. Drugą zasadą jest wykorzystywanie badań do identyfikowania leków, które prawdopodobnie nie okażą się skuteczne. Ostatecznym celem badań farmakogenetycznych jest znalezienie „właściwego leku” przy pierwszej próbie. Ponieważ badania farmakogenetyczne stają się coraz bardziej precyzyjne, możliwe stanie się pominięcia etapu prób i błędów i stosowanie od razu zindywidualizowanego leczenia, na podstawie wyników badań farmakogenetycznych dotyczących metabolizmu i właściwości receptorowych. Za pomocą złożonych danych klinicyści otrzymują niezwykle bogate informacje molekularne, pomocne w wyborze skutecznej metody farmakoterapii, przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka działań niepożądanych.

Podsumowanie

Ponieważ lekarze nadal stosują leki psychotropowe u dzieci, w celu zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania remisji objawów przy minimalnych działaniach niepożądanych należy uwzględnić wszystkie przydatne informacje kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych. Przejrzenie wyników badań farmakogenetycznych przed przepisaniem pierwszego leku dostarcza obecnie lekarzowi przydatnej, zindywidualizowanej informacji, którą można omówić z pacjentem i jego rodziną w celu poinformowania ich o wpływie, jaki może wywierać typ metabolizmu na reakcję terapeutyczną i możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Autorzy są przekonani, że badania farmakogenetyczne mogą odegrać istotną rolę w nowoczesnej praktyce psychofarmakologicznej, a związane z nimi koszty już przewyższają potencjalne korzyści wynikające z bardziej zindywidualizowanego doboru leków.

Piśmiennictwo

- Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:115-129.
- McVoy M, Findling R. Child and Adolescent Psychopharmacology Update. *Psychiatr Clin North Am*. 2009;32(1):111-133.
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: An 11-year national analysis. *Pediatrics*. 2009;124(4):e744-e750.
- Thomas CR, Holzer CE. The continuing shortage of child and adolescent psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45(9):1023-1031.
- Mrazek DA. Pharmacogenomics of methylphenidate response: making progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(12):1140-1142.
- Husain A, Loehle JA, Hein DW. Clinical pharmacogenetics in pediatric patients. *Pharmacogenomics*. 2007;8(10):1403-1411.
- Pickar D. Pharmacogenomics of psychiatric drug treatment. *Psychiatr Clin North Am*. 2003;26(2):303-321.
- Mrazek D. *Psychiatric Pharmacogenomics*. New York, NY: Oxford University Press; 2010.
- Zhou SF, Di YM, Chan E, et al. Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab*. 2008;9(8):738-784.
- Kalow W, Tang BK, Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998;8(4):283-289.
- Wall CA, Wells L, Mohan A, Odegarden S, Drews M, Mrazek DA. Pharmacogenomics and its emerging role in individualized pediatric psychopharmacology. Poster presented at the 55th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; Chicago, IL; October 28-November 2, 2008.
- Roses AD. Pharmacogenetics and drug development: The path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet*. 2004;5(9):645-656.
- Zackrisson AL, Lindblom B, Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases. *Clin Pharmacol Ther*. November 11, 2009. [Epub ahead of print].
- Kobylecki CJ, Jakobsen KD, Hansen T, Jakobsen IV, Rasmussen HB, Werge T. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology*. 2009;59(4):222-226.

- Subuh Surja AA, Reynolds KK, Linder MW, El-Mallakh RS. Pharmacogenetic testing of CYP2D6 in patients with aripiprazole-related extrapyramidal symptoms: a case-control study. *Per Med*. 2008;5(4):361-365.
- Scordo MG, Spina E, Romeo P, et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):679-683.
- Inada T, Senoo H, Iijima Y, Yamauchi T, Yagi G. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients. *Psychiatr Genet*. 2003;13(3):163-168.
- Kobylecki CJ, Hansen T, Timm S, et al. The impact of CYP2D6 and CYP2C19 Polymorphisms on suicidal behavior and substance abuse disorder among patients with schizophrenia: a retrospective study. *Ther Drug Monit*. 2008;30(3):265-270.
- Köhnke MD, Griese EU, Stösser D, Gaertner I, Barth G. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35(3):116-118.
- Jaanson P, Marandi T, Kiivet RA, et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decanoate: Associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology*. 2002;162(1):67-73.
- Ellingrod VL, Schultz SK, Arndt S. Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure, and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. *Psychiatr Genet*. 2000;10(1):9-11.
- Koski A, Sistonen J, Ojanperä I, Gergov M, Vuori E, Sajantila A. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies. *Forensic Sci Int*. 2006;158(2-3):177-183.
- Ciszkowski C, Madadi P, Phillips MS, Lauwers AE, Koren G. Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med*. 2009;361(8):827-828.
- Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg*. 2008;107(3):926-929.
- He YJ, Brockmüller J, Schmidt H, Roots I, Kirchheiner J. CYP2D6 ultrarapid metabolism and morphine/codeine ratios in blood: was it codeine or heroin? *J Anal Toxicol*. 2008;32(2):178-182.
- Madadi P, Ross CJD, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(1):31-35.
- Madadi P, Koren G, Cairns J, et al. Safety of codeine during breastfeeding: fatal morphine poisoning in the breastfed neonate of a mother prescribed codeine. *Can Fam Physician*. 2007;53(1):33-35.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2827-2831.
- Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer. *Paediatr Anaesth*. 2007;17(7):684-687.
- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(4):257-265.
- de Wildt SN, Koren G. Re: Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant - an ultra-rapid metabolizer [corrected]. *Paediatr Anaesth*. 2008 Mar;18(3):273-276. Erratum in: *Paediatr Anaesth*. 2008;18(5):454.
- De Leon J, Dinsmore L, Wedlund P. Adverse drug reactions to oxycodone and hydrocodone in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):420-421.
- Dalén P, Frengell C, Dahl ML, Sjöqvist F. Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit*. 1997;19(5):543-544.
- Arthur H, Dahl ML, Sifers B, Sjoqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*. 1995;15(3):211-216.

35. Zhou SF. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(12):761-804.
36. Arranz MJ, De Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry.* 2007;12(8):707-747.
37. Kirchheiner J, Keulen JTHA, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):78-83.
38. Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, Rosen J, Altieri LP, Perel JM. Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(2):327-332.
39. Meyer JW, Woggon B, Baumann P, Meyer UA. Clinical implications of slow sulphoxidation of thioridazine in a poor metabolizer of the debrisoquine type. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(6):613-614.
40. Spina E, Ancione M, Di Rosa AE, Meduri M, Caputi AP. Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(3):347-348.
41. de Leon J, Nikoloff DM. Paradoxical excitation on diphenhydramine may be associated with being a CYP2D6 ultrarapid metabolizer: three case reports. *CNS Spectr.* 2008;13(2):133-135.
42. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(2):242-251.
43. Kawanishi C, Lundgren S, Ågren 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(11):803-807.
44. Gorny M, Röhm S, Lär S, Morali N, Niehues T. Pharmacogenomic adaptation of antiretroviral therapy: overcoming the failure of lopinavir in an African infant with CYP2D6 ultrarapid metabolism. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(1):107-108.
45. Breil F, Verstuyft C, Orostequi L, et al. Non-response to consecutive antidepressant therapy caused by CYP2D6 ultrarapid metabolizer phenotype. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008;11(5):727-728.
46. Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet.* 2002;12(1):55-58.
47. Lane HY, Liu YC, Huang CL, et al. Risperidone-related weight gain: genetic and nongenetic predictors. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(2):128-134.
48. Kawanishi C, Shimoda Y, Fujimaki J, et al. Mutation involving cytochrome P450IID6 in two Japanese patients with neuroleptic malignant syndrome. *J Neurol Sci.* 1998;160(1):102-104.
49. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, et al. Effects of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(11):991-996.
50. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, et al. CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: preliminary report. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;59(4):504-507.
51. Tang SW, Helmeste D. Paroxetine. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(5):787-794.
52. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry.* 1999;156(11):1686-1696.
53. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: Is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf.* 2006;29(7):587-598.
54. Correll CU. Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: A systematic review and pooled analysis of short-term trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(6):687-700.
55. Safer DJ. A comparison of risperidone-induced weight gain across the age span. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):429-436.
56. Bernstein JG. Induction of obesity by psychotropic drugs. *Ann N Y Acad Sci.* 1987;499:203-215.
57. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J, Skocilic Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38(9):921-927.
58. de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(1):15-27.
59. Vandel P, Bonin B, Vandel S, Sechter D, Bizouard P. CYP 2D6 PM phenotype hypothesis of antidepressant extrapyramidal side-effects. *Med Hypotheses.* 1996;47(6):439-442.
60. Niznik HB, Tyndale RF, Sallee FR, et al. The dopamine transporter and cytochrome P450IID1 (debrisoquine 4-hydroxylase) in brain: resolution and identification of two distinct [³H]GBR-12935 binding proteins. *Arch Biochem Biophys.* 1990; 276(2):424-432.
61. Crescenti A, Mas S, Gassó P, Parellada E, Bernardo M, Lafuente A. CYP2D6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(7):807-811.
62. Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):284-295.
63. Pope Jr HG, Keck Jr PE, McElroy SL. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry.* 1986; 143(10):1227-1233.
64. Kawanishi C, Furuno T, Onishi H, et al. Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and a debrisoquine 4-hydroxylase genotype with low enzyme activity. *Psychiatr Genet.* 2000;10(3):145-147.
65. Kawanishi C, Hanihara T, Maruyama Y, et al. Neuroleptic malignant syndrome and hydroxylase gene mutations: No association with CYP2D6A or CYP2D6B. *Psychiatr Genet.* 1997;7(3):127-129.
66. Iwahashi K, Yoshihara E, Nakamura K, et al. CYP2D6 H1a1 genotype and the neuroleptic malignant syndrome. *Neuropsychobiology.* 1999;39(1):33-37.
67. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorder patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):57-61.
68. Dahl ML. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):453-470.
69. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, et al. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. *Lancet.* 1993;341(8836):63.
70. Cheok MH, Pottier N, Kager L, Evans WE. Pharmacogenetics in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46(1):39-51.
71. Pottier N, Cheok M, Kager L. Antileukemic drug effects in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(3):401-413.
72. Ansari M, Krajcinovic M. Pharmacogenomics in cancer treatment defining genetic bases for inter-individual differences in responses to chemotherapy. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(1):15-22.
73. Ansari M, Krajcinovic M. Pharmacogenomics of acute leukemia. *Pharmacogenomics.* 2007;8(7):817-834.
74. Cheok MH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukaemia: A model for the pharmacogenomics of cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(2):117-129.
75. Brenner TL, Pui CH, Evans WE. Pharmacogenomics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Mol Ther.* 2001;3(6):567-578.
76. Rogers AJ, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, et al. Predictors of poor response during asthma therapy differ with definition of outcome. *Pharmacogenomics.* 2009;10(8):1231-1242.
77. Qing LD, Tantisira KG. Pharmacogenetics of asthma therapy. *Curr Pharm Des.* 2009;15(32):3742-3753.
78. Koster ES, Raaijmakers JA, Koppelman GH, et al. Pharmacogenetics of anti-inflammatory treatment in children with asthma: Rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics.* 2009;10(8):1351-1361.
79. Warrior MR, Hershey GK. Asthma genetics: personalizing medicine. *J Asthma.* 2008;45(4):257-264.
80. Szalai C, Ungvári I, Pelyhe L, Tölgyesi G, Falus A. Asthma from a pharmacogenomic point of view. *Br J Pharmacol.* 2008;153(8):1602-1614.
81. Weiss ST, Litonjua AA, Lange C, et al. Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(5):311-326.
82. Wechsler ME. Managing asthma in the 21st century: the role of pharmacogenetics. *Pediatr Ann.* 2006;35(9):660-669.
83. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet.* 1999;22(2):168-170.
84. Holmes OW. *Currents and Counter-Currents in Medical Science: Medical Essays.* 1842-1882. Boston, MA: Houghton-Mifflin; 1891.
85. Oldenkamp C, Wall CA, Mracek DA. An analysis of the clinical usefulness of psychiatric pharmacogenomic testing in children and adolescents. Poster presented at: the 56th Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry; October 27-November 1, 2009; Honolulu, HI.