

*Jan Aleksander Beszlej, Andrzej Kiejna*

## **Znaczenie kliniczne biotransformacji neuroleptyków**

Katedra i Klinika Psychiatrii AM we Wrocławiu

Autorzy przedstawiają niektóre zagadnienia dotyczące biotransformacji leków neuroleptycznych, mające istotne kliniczne znaczenie w psychiatrii. W uwagach wstępnych podano ogólne informacje o procesach farmakokinetycznych (biotransformacja jest ich częścią składową) oraz o najważniejszej reakcji metabolicznej leków psychotropowych – utlenianiu.

### **1. Miejsce biotransformacji wśród procesów farmakokinetycznych**

#### **1.1. Mechanizmy procesów farmakokinetycznych**

*Uwalnianie z postaci leku* to proces uwolnienia substancji leczniczej z postaci leku i rozpuszczenia w płynach ustrojowych (18).

*Wchłanianie (absorbpcja)* czyli przeniesienie leku do krwi z miejsca wchłaniania jest procesem przenikania przez różne bariery biologiczne. Jedynie bezpośrednie podanie do krwi leku omija ten proces. W przypadku leków psychotropowych, podawanych najczęściej drogą doustną, wchłanianie odbywa się w jelicie, gdzie barierę stanowi nabłonek jelitowy. Lek wchłania się na zasadzie dyfuzji lub korzysta ze swoistych układów transportujących. Zanim lek dostanie się do krążenia ogólnego musi przejść przez układ krążenia wrotnego przez wątrobę. Jeśli lek ulega intensywnym procesom biotransformacji w wątrobie, to znaczna część wchłoniętej dawki zostaje unieczynniona (tzw. efekt pierwszego przejścia). Do leków podlegających temu procesowi należą m.in. chlorpromazyna i risperidon. Ułamek tej części podanego leku, która dostaje się do krwi w postaci niezmienionej nazywamy dostępnością biologiczną (13, 18).

*Wiązanie leku z białkami osocza i tkanek* – we krwi leki mogą być wiązane z cząsteczkami białka, głównie z albuminami oraz rzadziej z beta-globulinami i kwaśnymi glikoproteinami. Leki wraz z białkami tworzą kompleksy lek-białko – zdolność do wiązania z receptorem ma lek w postaci wolnej. Zwiększenie stężenia frakcji wolnej leku nasila jego działanie, przyspiesza jego eliminację i skraca czas działania. W przypadku stosowania nawet tego samego leku, występują znaczne różnice osobnicze wiązania z białkami krwi.

Po podaniu np. chloropromazyny od 30 do 90% leku wiąże się odwracalnie z białkami krwi (13, 28).

*Dystrybucja* jest procesem rozmieszczania leku w różnych tkankach i płynach ustrojowych. Może ograniczać się do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, ale może też obejmować przestrzeń wewnątrzkomórkową. W organizmie dystrybucja jest uzależniona od zdolności przenikania przez bariery błonowe. W przypadku bariery krew–mózg, lek musi przenikać przez komórkę. Musi przejść zarówno przez błonę od strony światła naczynia, jak i przez błonę od strony tkanki mózgowej (13).

*Biotransformację* nazywamy proces enzymatycznych reakcji chemicznych prowadzący do utraty aktywności biologicznej leku, do zwiększenia jego rozpuszczalności w wodzie w celu umożliwienia wydalania leku z organizmu. Głównym miejscem biotransformacji jest wątroba (13).

*Wydalanie (eliminacja) leku* to proces, w następstwie którego dochodzi do usunięcia czynnego związku lub jego metabolitów z organizmu (11, 13, 18). Wydalanie leków odbywa się różnymi drogami, większość leków wydalana jest z moczem. Na przykład chloropromazyna wydalana jest z organizmu głównie przez nerki, a w mniejszych ilościach z kałem (16, 18).

Większość z omawianych procesów farmakokinetycznych sterowana jest przez układy enzymatyczne, których synteza jest zdeterminowana genetycznie. W obserwacjach klinicznych często zauważamy zmienność reakcji farmakokinetycznych wyrażającą się m.in. poprzez różną tolerancję tego samego leku przez pacjentów (26).

## 1.2. Podział reakcji biotransformacji

Reakcje biotransformacji dzieli się, wg Williamsa, na 2 grupy (1, 25):

- Reakcje metaboliczne pierwszej fazy – reakcje utleniania, redukcji, alkilacji, dealkilacji i hydrolizy. Reakcje te unieczynniają lub aktywują wprowadzony do organizmu lek, zmieniają strukturę chemiczną leku tak, aby mogła zajść reakcja drugiej fazy (18).
- Reakcje metaboliczne drugiej fazy – syntezy i sprzęgania. Ulegają im najczęściej metabolity powstałe w wyniku reakcji pierwszej fazy. Są to reakcje sprzęgania z kwasem glukorowym, siarkowym i aminokwasami, reakcje acetylacji i alkilacji. Reakcje te zachodzą wtedy, gdy metabolit nie jest wystarczająco hydrofilny albo nieczynny. Najczęstszymi produktami sprzęgania są O- albo N-glukuronidy, katalizowane przez transferazę glukuronylową, która również jest zlokalizowana w błonie siateczki endoplazmatycznej. Glukuronidy są zwykle nietoksyczne, bardzo dobrze roz-

puszczalne w wodzie i przechodzą do krwi. Następnie, gdy masa cząsteczkowa jest mniejsza od 30, wydalane są z moczem albo wydalane są do żółci, gdy m. cz. jest większa od 300 (1, 13, 30).

Reakcje te prowadzą zawsze do powstania związku nieaktywnego farmakologicznie, przygotowanego do wydalania z organizmu (1, 11, 18, 25).

Najważniejszą reakcją metaboliczną pierwszej fazy jest utlenianie. Reakcje utleniania są katalizowane przede wszystkim przez zespół enzymów określanych jako wielofunkcyjny układ oksydaz frakcji mikrosomalnej wątroby, wśród których układ cytochromu p-450 jest najważniejszym składnikiem. Kluczową rolę w procesie oksydacji neuroleptyków odgrywa izoenzym CYP2D6.

Na podstawie osobniczej zdolności utleniania leków w obecności CYP2D6 w populacji ludzkiej wyróżniono dwie fenotypowo odmienne grupy:

- Osobnicy o ekstensywnym metabolizmie (*extensive metabolizers* – EM);
- Osobnicy o wolnym metabolizmie (*poor metabolizers* – PM). U większości tych osób nieobecny jest cytochrom P-450 2D6 (w populacji kaukaskiej od 6 do 10%) (19).

## 2. Biotransformacja neuroleptyków

Procesy biotransformacji różnych grup neuroleptyków są bardzo zbliżone do siebie, praktycznie nie ma znaczących różnic między nimi. Omówiono poniżej znaczenie biotransformacji neuroleptyków na przykładzie chloropromazyny, przedstawiciela klasycznych neuroleptyków i risperidonu, leku z nowej klasy antagonistów receptora dopaminowego (D2) i serotoninowego (5-HT2), tzw. SDA.

Najważniejszymi drogami metabolicznymi chloropromazyny i risperidonu są reakcje utleniania (hydroksylacji) i N-dealkilacji. CYP2D6 jest enzymem który katalizuje reakcje hydroksylacji chloropromazyny jak i risperidonu.

Głównymi metabolitami pierwszej fazy są: 7-hydroksychloropromazyna i 9-hydroksyrisperidon. Hydroksymetabolity stanowią ok. 70 do 80% wszystkich metabolitów u osób szybko metabolizujących sperteinę (debrizochinę) – EM. Oba metabolity są farmakologicznie, neuroleptycznie aktywne (9).

Chloropromazyna ulega biotransformacji do licznych metabolitów, jest ich około 150. Mogą zachodzić następujące reakcje: oksydacja węgla, siarki (S-oksydacja do sulfotlenków i sulfonów), azotu łańcucha aromatycznego oraz reakcje utleniania łańcucha bocznego (7, 9, 29). Głównymi metabolitami chloropromazyny oprócz 7-hydroksychloropromazyny (wolnej i sprzężonej) są N-oksydochloropromazyna (CPZNO), sulfoksydochloropromazyna (CPZSO), N-dezalkilochloropromazyna. Niektóre z metabolitów chloropromazyny mogą wykazywać także aktywność neuroleptyczną. Na przykład N-dezalkilochloropromazyna ma taką zdolność, inne takie jak N-oksydochloropromazyna mogą ulegać konwersji do macierzystego związku, tj. do chloropromazyny (9).

Faza druga to przede wszystkim reakcje sprzęgania z kwasem glukuronowym w miejscach przyłączania grup hydroksylowych. Powstające w wyniku tych reakcji metabolity nie przechodzą przez barierę krew–płyn mózgowo-rdzeniowy, nie wykazują działania neuroleptycznego.

W moczu niezmienną chlorpromazyna i risperidon wydalają się w około 4%, 80% stanowią hydroksymetabolity w formie wolnej i sprzężonej z kwasem glukorowym.

### 3. Implikacje kliniczne związane z procesami metabolicznymi neuroleptyków

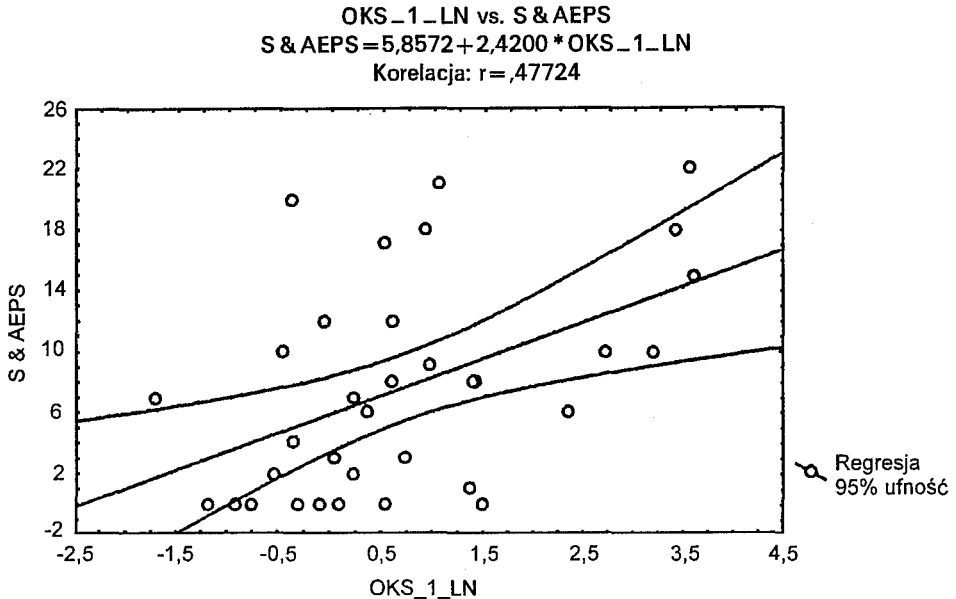
3.1. U osób wolno metabolizujących sparteinę w czasie leczenia neuroleptykami stwierdzono wyraźnie większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych niż u osób z fenotypem EM. Efekt ten wiązany jest ze znacząco wyższym poziomem leku w surowicy u PM przy tej samej dawce. Meyer i wsp. opisali w 1990 roku ten fakt na przykładzie osób z fenotypem PM w trakcie leczenia tiorydazyną (17). Mazure i wsp. w 1990 uzyskali podobne wyniki podczas leczenia perfenazyną (15). Spina i wsp. w 1992 roku obserwowali zjawisko częstszego występowania ostrych objawów dyskinetycznych z układu pozapiramidowego po leczeniu neuroleptykami u PM (23).

Badania Kliniki Psychiatrii AM we Wrocławiu potwierdzają powyższe wnioski.

Stwierdzono u chorych na schizofrenię w 28 dniu leczenia chlorpromazyną znamienne współczynniki korelacji Spearmana  $r=0,462$  na poziomie istotności  $p<0,01$  pomiędzy wartościami współczynnika metabolicznego sparteiny (MR) a nasileniem objawów poneuroleptycznych z układu pozapiramidowego, ocenionym w Skali Objawów Pozapiramidowych Simpsona-Angusa (S & AEPS – Simpson-Angus Extrapyramidal Scale). Im wolniejszy był proces oksydacji przed leczeniem, tym większe było nasilenie objawów niepożądanych, zwłaszcza z układu pozapiramidowego, w 28 dniu leczenia. Wykres 1 przedstawia tę zależność.

Bezpośrednią implikacją kliniczną opisanego wyżej zjawiska, jest zasada powolnego podnoszenia dawki leku u pacjentów, u których nie poznaliśmy indywidualnej tolerancji na lek, aby nie spowodować wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych.

3.2. Kapitany, Kasper i wsp. (1995) stwierdzili, że u osób chorych na schizofrenię, będących PM, występuje zmniejszone ryzyko rozwinięcia późnych dyskinez (*tardive dyskinesia*). Powyższy wniosek uzasadniono mniejszym prawdopodobieństwem tolerowania przez OUN, w dłuższej kuracji, neuroleptyków o silnym działaniu na układ pozapiramidowy, np. haloperidolu, flufenazyny. Większość pacjentów, u których rozpoznano późne dyskinezy, szybko metabolizowała sparteinę, ich genotyp był heterozygotyczny (10).

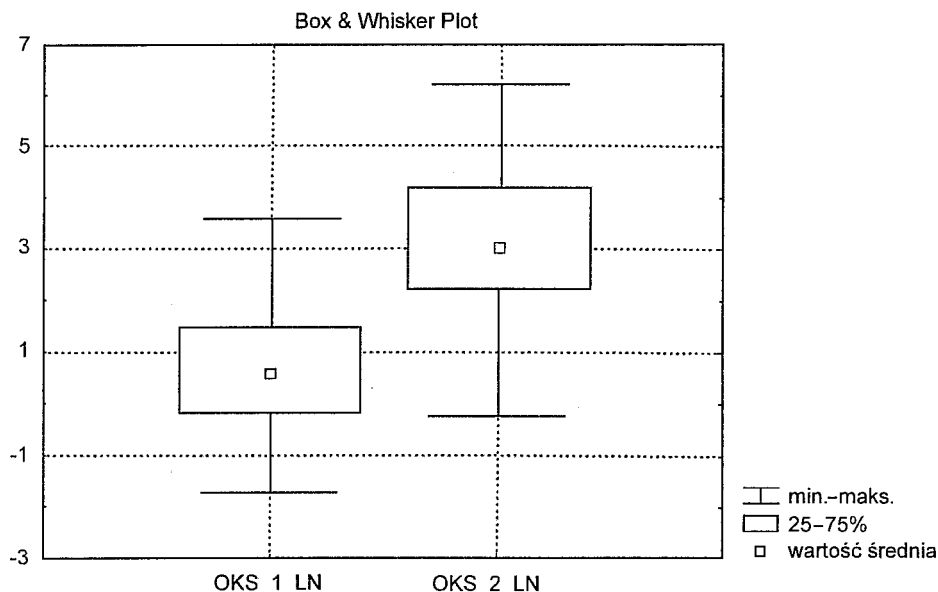


Wykres 1. Graficzne przedstawienie zależności między wartościami logarytmicznymi MR a nasileniem objawów poneuroleptycznych z układu pozapiramidowego (S & AEPS) w 28 dniu leczenia chlorpromazyną

**3.3. Większe ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, wskutek spowolnienia procesu oksydacji neuroleptyków, może wystąpić również w przypadku chorych leczonych równocześnie lekami, które są inhibitorami enzymów katalizujących ich procesy utleniania. Ponieważ większość neuroleptyków ulega tlenieniu w obecności CYP2D6, leki które są inhibitorami tego enzymu spowalniają ich biotransformację. Do leków tych zaliczamy: neuroleptyki (chlorpromazynę, flufenazynę, lewomepromazynę, perfenazynę, haloperidol, tiorydazynę), które ulegają także oksydacji w obecności cytochromu CYP2D6) (4, 24), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (paroksetynę, fluoksetynę), leki antyarytmiczne (flekainid, propafenon, kwinydynę) oraz inne (chinidynę, cymetydynę, moklobemid, nikardiponę, ranitydynę) (8, 12, 22).**

Chlorpromazyna również należy do tej grupy leków. Wyniki badań tutejszej Kliniki wskazują, iż wpływ tego leku na spowolnienie procesu oksydacji torem sparteinowym u chorych na schizofrenię jest statystycznie istotny. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę (poziom prawdopodobieństwa  $p < 0,001$ ) w częstości występowania szybkiego (EM) i wolnego (PM) fenotypu oksydacji u chorych przed i po 28 dniach leczenia chlorpromazyną. Zanotowano wyraźny wzrost odsetka PM w grupie chorych. Wykres 2 wskazuje tę różnicę.

Przemiana chemiczna neuroleptyków katalizowanych w trakcie utleniania przez inne izoenzymy może ulegać zwolnieniu przez obecność specyficznych dla tych reakcji inhibitorów. Spowolnienie oksydacji klozapiny powodują leki, które są inhibitorami CYP1A2: cymetydyna, fluwoksamina, furafyllina,



Wykres 2. Rozkład wartości logarytmicznych zmiennych MR w grupie chorych przed leczeniem chloropromazyną (OKS 1 LN) i w 28 dniu leczenia chloropromazyną (OKS 2 LN) – porównanie

moklobemid (3, 4, 6, 8, 20, 21, 22). Przy stosowaniu wyżej wymienionych leków z neuroleptykami zachodzi ryzyko częstszego wystąpienia i nasilenia objawów niepożądanych. Należy także uważać na interakcje fluoksetyny z klopazyną, gdyż przy ich jednoczesnym stosowaniu może znacząco wzrosnąć poziom neuroleptyku.

**3.4.** Do zahamowania procesów oksydacji leków psychotropowych może dojść także u chorych z uszkodzonym mięszem wątroby.

**3.5.** Istotnym czynnikiem jest przyspieszenie utleniania neuroleptyków. Może dojść do tego pod wpływem leków będących induktorami CYP2D6. Konsekwencją kliniczną powinno być rozważenie zwiększenia dawki neuroleptyku w celu zapewnienia skutecznej terapii. Dotyczy to zwłaszcza klopazyny ulegającej oksydacji w obecności tego enzymu.

Lekami przyspieszającymi proces oksydacji katalizowanej przez CYP2D6 są: karbamzepina, ryfampicyna, fenobarbital, alprazolam, fenytoina. Na przyspieszenie procesów utleniania niektórych neuroleptyków wpływa również palenie papierosów. Efektem palenia jest indukcja enzymu CYP1A2.

**3.6.** Neuroleptyki, które są inhibitorami CYP2D6 mogą powodować spowolnienie biotransformacji leków ulegających oksydacji w obecności tego izoenzymu. Sytuacja taka może wystąpić podczas choroby somatycznej lub w związku z korekcją stanu psychicznego przy pomocy innych leków psychotro-

wych, np. leków przeciwdepresyjnych. Wiele spośród nich ulega biotransformacji torem oksydacji w obecności enzymu CYP2D6. Przewidując zwolnienie szybkości procesów biotransformacji tych leków należy wziąć pod uwagę zmniejszenie ich dawki. Do leków tych należą: inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i ich metabolity (fluoksetyna, N-desmetylcitalopram, norfluoksetyna, paroksetyna), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne i ich metabolity (amitryptylina, klomipramina, dezypramina, imipramina, N-desmetylklomipramina, nortryptylina, trymipramina) i inne leki, takie jak leki antyarytmiczne (enkainid, flekainid, meksyletyna, propafenon), leki beta-adrenergiczne (alprenolol, bufarolol, metoprolol, propranolol, timolol), opiaty (kodeina, dekstrometorfan, etylmorfina, amiflamina, gunaoksan, 4-hydroamfetamina, indoramina, metoksyfenamina, perheksylina, fenformina, N-propyloajmalina, tamoksetyna) (4).

Znajomość interakcji między lekami psychotropowymi, na poziomie oksydacji, może być wykorzystywana w celu uzyskania optymalnego efektu klinicznego. Przykładem może być korekcja stanu psychicznego przy pomocy leków psychotropowych z dwóch grup w leczeniu depresji (neuroleptyku i leku przeciwdepresyjnego). Neuroleptyk, będący inhibitorem CYP2D6, hamując oksydację leku przeciwdepresyjnego (metabolizowanego przy pomocy tego izoenzymu) może spowodować między innymi zwiększenie siły działania przeciwdepresyjnego i sedację. Interakcja między tymi lekami może przynieść niekorzystny efekt kliniczny. W farmakoterapii zespołów obsesyjno-kompulsyjnych przy stosowaniu klomipraminy z neuroleptykami, niektórych niepowodzeń można upatrywać m.in. w zmniejszeniu efektu serotonergicznego klomipraminy. Mechanizm ten polega na zahamowaniu hydroksylacji klomipraminy (w obecności CYP2D6) i skierowaniu metabolizmu na tor demetylacji. Głównym metabolitem tego toru jest N-desmetyloklomipramina, która powoduje przede wszystkim zahamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny (Browson 1990) (5).

Reasumując – w celu poprawy skuteczności farmakoterapii i zmniejszenia ryzyka poważnych powikłań polekowych, można obecnie wykorzystać wiedzę z farmakokinetyki leków psychotropowych. Pomocne w tym zadaniu może być monitorowanie stężenia leku we krwi, oznaczanie fenotypu oksydacji pacjenta lub wykonywanie genotypowania genu odpowiedzialnego za syntezę enzymu CYP2D6 (2, 14, 27).

## Piśmiennictwo

1. Beszlej J.A., Kiejna A.: Znaczenie dla psychiatrii genetycznego polimorfizmu utleniania leków. *Psychiatria Polska*, 1995, 51, 388–397.
2. Brosen K., Gram L.F.: Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1989, 36, 537–547.
3. Brosen K., Skjelbo E., Rasmussen B.B. i wsp.: Fluvoxamine is potent inhibitor of cytochrome P-450 1A2. *Biochem. Pharmacol.*, 1993, 45, 1211–1214.

4. Brosen K.: Isosyme specific drug oxidation: genetic polymorphism and drug-drug interaction. Gram Lars F. (red.) *Clinical pharmacology in psychiatry: focus on antidepressants*. Nordic Journal of Psychiatry, 1993, 47, suppl. 30, 21–26.
5. Browson H. i wsp.: Biotransformation of clomipramine. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1990, 10, 261–268.
6. Chang T., Weber G., Crespi C. i wsp.: Differential activation of cyclophosphamide and ifosfamide by cytochrome P-450 2B and 3A in human liver microsomes. *Cancer Res.*, 1993, 53, 5629.
7. Dahl S.G., Hjorth M., Hough E.: Chlorpromazine, methotrimeprazine and metabolites. Structural changes accompanying the loss of neuroleptic potency by ring sulfoxidation. *Mol. Pharmacol.*, 1982, 21, 409–414.
8. Gawrońska-Szklarz B.: Klasyfikacja enzymów mikrosomalnych cytochromu P-450. *Problemy Terapii Monitorowanej*, 1995, 6, 4, 159–166.
9. Jorgensen A.: Metabolism and pharmacokinetics of antipsychotic drug. w: Bridges J.W., Chasseaud L.F. (red.) *Progress in drug metabolism*. Taylor and Francis, London, Philadelphia, 1986, vol. 9. 111–174.
10. Kapitany T., Meszaros K., Aschauer H.N., Lenzinger E., Schindler S.D., Barnas Ch., Fuchs K., Sieghard W., Kasper S.: CYP2D6 genotypes and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Homeostasis in Health and Disease. C.I.N.P. Regional Conference Vienna 1995*, 36, suppl. 1., part 2, 71.
11. Kubikowski P., Kostowski W.: Biotransformacja leków w organizmie w: Kostowski W., Kubikowski P. (red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. PZWL Warszawa, 1991, 39–43.
12. Laurentkenesi M.A., Funckbrentano C., Poirier J.M., Decolin D., Jaillon P.: Influence of CYP2D6-Dependent Metabolism on the Steady-State Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Metoprolol and Nicardipine, Alone and in Combination. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1993, 6, 531–538.
13. Luellmann H., Mohr K., Ziegler A., Bieger D.: *Kieszonkowy Atlas Farmakologii*, PZWL, Warszawa, 1995, 10–77.
14. Matsumoto H., Radziwoń-Zaleska M., Skalski M., Kunucki P.: Genetycznie uwarunkowany metabolizm leków psychotropowych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 1995, 2–3, 3–16.
15. Mazure C.M., Nelson J.C., Jatlow P.I. i wsp.: The relationship between blood perphenazine levels, early resolution of psychotic symptoms, and sideeffects. *J. Clin. Psychiatry*. 1990, 51, 330–334.
16. Meszaros J.: Losy leków w organizmie. w: Kostowski W., Kubikowski P. (red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii i farmakologii klinicznej*. PZWL, Warszawa, 1996, 49–76.
17. Meyer J.W., Woggon B., Baumann P., Meyer U.A.: Clinical implication of slow sulphoxidation of thioridazine in a poor metabolizer of debrisoquine type. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990, 39, 613–614.
18. Orzechowska-Juzwenko K. (red.): *Podstawy farmakokinetyki klinicznej (skrypt)*. Akademia Medyczna Wrocław, 1991, wyd. 2.
19. Orzechowska-Juzwenko K.: Kliniczne następstwa genetycznie uwarunkowanego poliforfizmu utleniania leków. *Polski tygodnik Lekarski* 1992, 47, 51–52.
20. Pelkonen O., Breimer T.: Role of environmental factors in the pharmacokinetics of drug-considerations with respect to animal models. P-450 enzymes, probe drugs. w: Welling P., Ballant L. (red.): *Handbook of Experimental Pharmacology*. Karger, Basel, 1994, 110, 289.
21. Sesardic D., Boobis A.R., Murray B.P. i wsp.: Furfurylline is potent selective inhibitor of cytochrome P-450 1A2 in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1990, 29, 651–663.
22. Skjelbo E., Brosen K.: Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992, 34, 256–261.
23. Spina E., Ancione M., DiRossa A.E., Meduri M., Caputi A.P.: Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse events. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1992, 42, 347–348.
24. Sylvalahti E.K.G., Lindberg R., Kallio J., De Vocht M: Inhibitory effects of neuroleptics on debrisoquine in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986, 22, 89–90.



25. Szukalski B.: Zagadnienia farmakologiczne i toksykologiczne związane z metabolizmem leków psychotropowych. w: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1986, 135–158.
26. Wald I.: Farmakogenetyka leków psychotropowych (wybrane zagadnienia). w: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1986, 155–158.
27. Wedlund P.J.: Analysis of samples from patients to determine deficiencies in cytochrom P-450 isoforms involved in the metabolism of psychotropic drugs. *Materiały sympozjum „Psychotropic drugs”, 3 Kongres IC TDM-CT, Filadelfia 1993, 1–17.*
28. Welbel L.: Leki neuroleptyczne. w: Kostowski W., Pużyński S. (red.): *Psychofarmakologia doświadczalna i kliniczna*. PZWL, Warszawa 1986, 155–158.
29. Yeung P.K-F., Hubbard J.W., Korchinski E.D., Midha K.K.: Pharmacokinetics of chlorpromazine and key metabolites. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 45, 563–569.
30. Zanger U.M., Vilbois F., Hardwich J.P., Meyer U.A.: Absence of hepatic cytochrom P-450 *buf1* causes genetically deficient debrisoquine oxidation in man. *Biochemistry* 1988, 27, 5447–5454.