Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2023, т. 123, №11, с. 40–46
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311140

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2023, vol. 123, no. 11, pp. 40–46
https://doi.org/10.17116/jnevro202312311140

Связь изоформ цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотиками и антидепрессантами

© С.П. БАЙРАМОВА[1], О.В. ПАВЛОВА[1], С.В. ШПОРТ[1], О.И. ГУРИНА[1], К.А. ПАВЛОВ[1, 2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Резюме

Цитохром P450 (CYP450) является ведущим ферментом в биотрансформации большинства психотропных препаратов. Полиморфизмы генов *CYP450* определяют эндофенотип пациента относительно активности ферментов семейства и влияют на метаболизм назначаемых антипсихотиков и антидепрессантов. Категоризация пациентов по эндофенотипам в ходе генотипирования, вероятно, поможет упростить подбор терапии в клинической практике. Совместное назначение препаратов, которые могут быть ингибиторами или индукторами изоформ CYP450 в свою очередь может привести к развитию нежелательных реакций или отсутствию эффекта терапии. В статье изложена компиляция известных фармакогенетических рекомендаций относительно четырех основных эндофенотипов метаболизаторов.

Ключевые слова: *цитохром P450, CYP450, CYP2D6, CYP3A4, фармакогенетика, антипсихотики, антидепрессанты.*

Информация об авторах:
Байрамова С.П. — https://orcid.org/0000-0002-8099-2091
Павлова О.В. — https://orcid.org/0000-0003-4108-4952
Шпорт С.В. — https://orcid.org/0000-0003-0739-4121
Гурина О.И. — https://orcid.org/0000-0001-6942-5531
Павлов К.А. — https://orcid.org/0000-0001-8390-7000
Автор, ответственный за переписку: Байрамова С.П. — e-mail: bairamova23s@gmail.com

Как цитировать:
Байрамова С.П., Павлова О.В., Шпорт С.В., Гурина О.И., Павлов К.А. Связь изоформ цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии антипсихотиками и антидепрессантами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(11):40–46. https://doi.org/10.17116/jnevro202312311140

The relationship of cytochrome P450 isoforms with the efficacy and safety of antipsychotic and antidepressant therapy

© S.P. BAIRAMOVA[1], O.V. PAVLOVA[1], S.V. SHPORT[1], O.I. GURINA[1], K.A. PAVLOV[1, 2]

[1]Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia;
[2]Alexeev Mental-Health Clinic No. 1 of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Abstract

Cytochrome P450 (CYP450) is the leading enzyme in the biotransformation of most psychotropic drugs. CYP450 gene polymorphisms determine a patient's endophenotype with respect to the activity of enzymes of the family and affect the metabolism of prescribed antipsychotics and antidepressants. Categorizing patients by endophenotype during genotyping is likely to help simplify the selection of therapy in clinical practice. Co-prescribing drugs that may be inhibitors or inducers of CYP450 isoforms, in turn, may lead to adverse reactions or no effect of therapy. The article presents a compilation of known pharmacogenetic recommendations regarding the four major endophenotypes of metabolizers.

Keywords: *cytochrome P450, CYP450, CYP2D6, CYP3A4, pharmacogenetics, antipsychotics, antidepressants.*

Information about the authors:
Bairamova S.P. — https://orcid.org/0000-0002-8099-2091
Pavlova O.V. — https://orcid.org/0000-0003-4108-4952
Shport S.V. — https://orcid.org/0000-0003-0739-4121
Gurina O.I. — https://orcid.org/0000-0001-6942-5531
Pavlov K.A. — https://orcid.org/0000-0001-8390-7000
Corresponding author: Bairamova S.P. — e-mail: bairamova23s@gmail.com

To cite this article:
Bairamova SP, Pavlova OV, Shport SV, Gurina OI, Pavlov KA. The relationship of cytochrome P450 isoforms with the efficacy and safety of antipsychotic and antidepressant therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(11):40–46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312311140

В современном мире активно ведутся работы по внедрению генетических подходов в рамках разработки стратегий персонализированной медицины. Вариабельность фармакологического ответа при терапии психических заболеваний зависит во многом от полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм лекарств, в первую очередь это ферментативная система цитохрома Р450 (CYP450). В то же время, необходимо отметить, что в основе выраженности ответной реакции на применение лекарственных средств лежат индивидуальные генетические особенности: полиморфизмы генов, которые могут влиять на экспрессию белков — «мишеней» тех или иных фармакологических препаратов [1]. В обзоре рассмотрены наиболее значимые полиморфизмы гена *CYP450*, участвующие в метаболизме психотропных лекарственных средств, а также последние доступные клинические рекомендации.

Антипсихотики

CYP450 — общее название семейства ферментов I фазы, участвующих в биотрансформации более чем 85% лекарственных средств [2]. Полиморфизмы генов нескольких семейств CYP450 достоверно ассоциированы с характером ответа на антипсихотическую терапию и выраженностью побочных реакций. Важно понимать, что в случае совместного назначения нескольких препаратов стоит учитывать не только фармакодинамические взаимоотношения между лекарствами (drug-drug), но и взаимоотношения между лекарствами и генами (drug-drug-gene), поскольку многие лекарственные вещества могут оказывать ингибирующее или активирующее действие на ведущий фермент в метаболизме других препаратов.

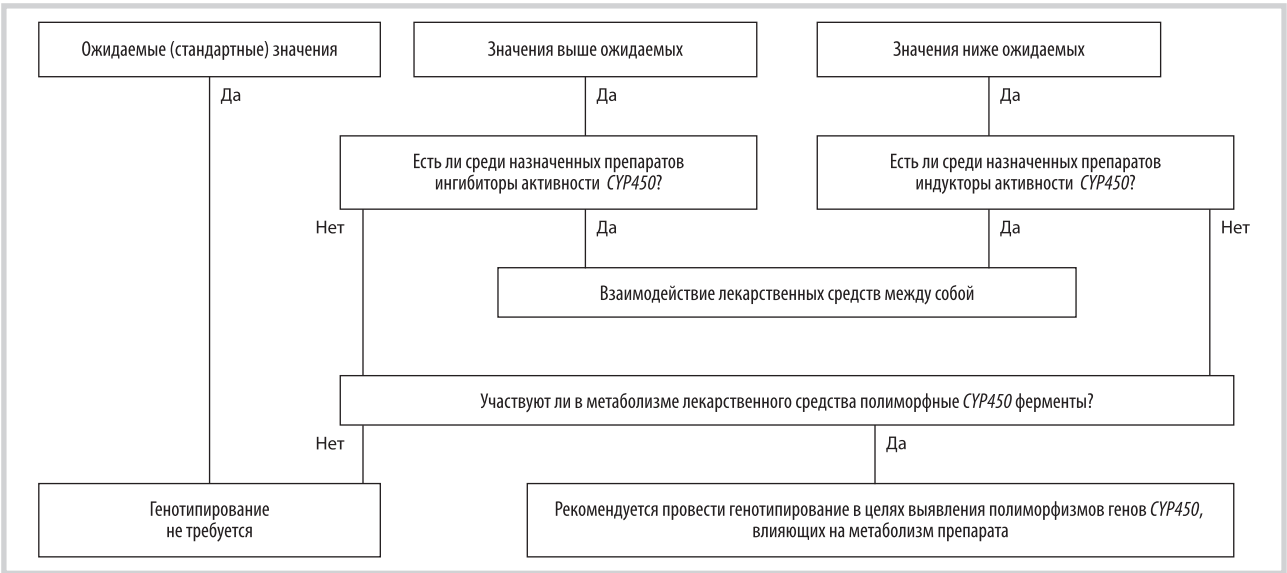
Исследователи C. Hiemke и соавт. в своей работе [3] предложили алгоритм направления на генотипирование пациентов во время лечения **(см. рисунок)**. Необходимость выявления полиморфизмов генов *CYP450* определялась на основании результатов фенотипирования по двум параметрам: концентрация лекарственного вещества (ЛВ) и отношение определенного метаболита к ЛВ в плазме крови.

Основные изоформы CYP450, участвующие в метаболизме большинства антипсихотических препаратов, — это ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4, причем изоформы CYP2D6 и CYP3A4 встречаются чаще остальных [4].

Основные антипсихотические препараты и изоформы CYP450, участвующие в их метаболизме, представлены в **табл. 1** [3].

На сегодняшний день двумя наиболее крупными организациями, разрабатывающими фармакогенетические рекомендации, являются Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) и Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG). На основе генетических полиморфизмов рекомендации классифицируют по эндофенотипам, отражающим скорость метаболизма для различных ферментов. Основными эндофенотипами являются: медленные метаболизаторы (ММ), в этом случае индивидуумы несут только нефункциональные или малофункциональные варианты гена; промежуточные метаболизаторы (ПМ), где индивидуумы несут нефункциональные полиморфизмы гена или полиморфизмы с пониженной функцией в сочетании с вариантами с нормальной функцией; нормальные метаболизаторы (НМ), где индивидуумы несут варианты гена с нормальной функцией, и сверхбыстрые метаболизаторы (СМ), в этом случае индивидуумы несут полиморфизмы гена с повышенной функцией [5].

Многократно воспроизводимые клинические данные свидетельствуют, что пациенты, относящиеся к категориям ММ и ПМ, значительно чаще испытывают нежелательные реакции во время приема некоторых психотропных препаратов, в то время как СМ нередко хуже отвечают на терапию, что объясняется ускоренным метаболизмом лекарственных веществ. К примеру, недавние исследования показали, что пациенты из двух полярных категорий метаболизаторов ММ



Алгоритм направления пациентов на генотипирование
Адаптировано по C. Hiemke и соавт., 2018 [3].

Patient referral algorithm for genotyping
Adapted from C. Hiemke, et al., 2018 [3].

Таблица 1. **Антипсихотики и ведущие в их метаболизме изоформы CYP450**

Table 1. **Antipsychotics and the CYP450 isoforms leading in their metabolism**

Лекарственное вещество	Ферменты
Арипипразол	CYP2D6, CYP3A4
Азенапин	CYP1A2
Брексипипразол	CYP3A4, CYP2D6
Карипразин	CYP2D6, CYP3A4
Хлорпромазин	CYP1A2, CYP2D6
Клозапин	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4
Галоперидол	CYP2D6, CYP3A4
Луразидон	CYP3A4
Оланзапин	CYP1A2, CYP2D6
Палиперидон	(= 9-гидроксирисперидон) 60% не метаболизируется, CYP3A4
Промазин	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4
Кветиапин	CYP3A4, CYP2D6
Рисперидон	CYP2D6, CYP3A4
Сертиндол	CYP2D6, CYP3A4
Зипрасидон	CYP3A4
Зотепин	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4

и СМ более склонны к неэффективному лечению рисперидоном и эсциталопрамом, что количественно влияло на частоту перехода на альтернативный антипсихотик или антидепрессант [6, 7]. Более того, эндофенотип конкретных пациентов может быть изменен, если их лечить ингибиторами или индукторами интересующего фермента **(табл. 2)** [3, 8].

CYP450 2D6 (CYP2D6) принимает непосредственное участие в метаболизме ~20% известных лекарств. Метаболическая активность CYP2D6 коррелирует с продолжительностью пребывания в стационаре, причем ММ и СМ находятся там дольше [7]. Более того, функциональные аномалии CYP2D6 были выявлены у 50% фармакорезистентных детей с тяжелыми психическими расстройствами [9]. Ранее проведенное исследование также показало, что функциональный статус CYP2D6 влияет на ответную реакцию при лечении рисперидоном психических заболеваний у детей [10]. Промежуточный метаболизм по CYP2D6 также был связан с риском возникновения трудностей мочеиспускания при лечении антипсихотиками [11].

Генетические полиморфизмы, влияющие на метаболизм лекарств, встречаются довольно часто. Распространенность статуса ММ среди европейцев составляет 8% для CYP2D6 и 3% для CYP2C19. Статус ПМ встречается гораздо чаще и составляет 30% для CYP2D6 и 17% для CYP2C19 среди европейцев [12]. В связи с этим высокополиморфный ген *CYP2D6* находится в центре внимания нескольких клинических руководств по фармакогенетике [13]. Ген, кодирующий фермент CYP2D6, находится на хромосоме 22q13.2 рядом с двумя псевдогенами — *CYP2D7* и *CYP2D8* [14]. Высокая гомология между геном *CYP2D6* и псевдогенами, а также наличие мобильных генетических элементов [15] делает регион уязвимым для образования вариабельных копий гена *CYP2D6* и гибридных генов, состоящих из последовательности, полученной частично от CYP2D7 и частично от CYP2D6.

CYP450 3A4 (CYP3A4) метаболизирует до 50% часто назначаемых лекарств и связан с синтезом холестерина, стероидов и других производных липидов. Ген *CYP3A4* расположен на хромосоме 7q22.1, индуцируется глюкокортикоидами и некоторыми лекарствами. Как у большинства представителей семейства CYP450, экспрессия этого цитохрома у взрослых происходит в основном в печени, а затем, в гораздо меньшей степени, — в тонком кишечнике, преимущественно в двенадцатиперстной кишке [16]. Среди атипичных антипсихотиков, назначаемых в Европе, цитохром CYP3A4 играет основную роль в метаболизме арипипразола, клозапина, кветиапина и левомепромазина и незначительную роль в метаболизме рисперидона [17]. В некоторых ретроспективных исследованиях было установлено, что CYP3A4*22 (rs35599367) ассоциируется с более высокими уровнями кветиапина и рисперидона в плазме по сравнению с аллелем дикого типа [18]. Роль аллеля CYP3A4*22 в метаболизме арипипразола оценивалась в некоторых исследованиях [19], была обнаружена связь между этим аллелем и слегка повышенными уровнями препарата в сыворотке [18]. Было высказано предположение, что CYP2D6 может взять на себя роль CYP3A4 в метаболизме арипипразола у пациентов с изменениями CYP3A4;

Таблица 2. **Ингибиторы и индукторы изоформ CYP450**

Table 2. **Inhibitors and inducers of CYP450 isoforms**

Индуктор	Фермент	Ингибиторы
Карбамазепин, Модафанил, Рифампицин, Фенобарбитал, Фенитоин, табачный дым	CYP1A2	Зилеутон, Изониацид, Норфлоксацин, Пропафенон, Фенолпропаноламин, Флувоксамин, Циметидин, Ципрофлоксацин, Эноксацин
Дексаметазон, Рифампицин	CYP2D6	Амиодарон, Бупропион, Дулоксетин, Квинидин, Мелперон, Метоклопрамид, Моклобемид, Пароксетин, Пропафенон, Ритонавир, Квинидин, Флуоксетин и Норфлуоксетин, Циметидин
Бозентан, Карбамазепин, Эфавиренз, Модафинил, Оксибутинин, Фенобарбитал, Фенитоин, Примидон, Рифабутин, Рифампицин, Ритонавир	CYP3A4	Амиодарон, Ампренавир, Апрепитант, Атазанавир, Боцепревир, Верапамил, Вориконазол, Дилтиазем, Изониацид, Индинавир, Итраконазол, Кетоконазол, Кларитромицин, Кризотиниб, Миконазол, Нелфинавир, Позаконазол, Ритонавир, Саквинавир, Телапревир, Телитромицин, Флуконазол, Флуоксетин и норфлуоксетин, Флувоксамин, Фосампренавир, Циметидин, Ципрофлоксацин, Эритромицин, сок грейпфрута
Фенобарбитал, Фенитоин, Примидон, Рифампицин	CYP2C19	Вориконазол, Изониацид, Моклобемид, Тиклопидин, Фелбамат, Флуоксетин и Норфлуоксетин, Флувоксамин, Эзомепразол

это может объяснить отсутствие значительного эффекта полиморфизма CYP3A4*22 [20]. Исследователи также предположили, что влиянием вариантов гена *CYP3A4* на метаболизм арипипразола можно пренебречь, поскольку клиренс этого препарата в основном осуществляется CYP2D6. Очевидная связь между сниженной активностью CYP3A4 и неэффективностью терапии арипипразолом может быть следствием незамеченного влияния фенокопии [21].

В российской клинической практике наиболее часто назначаемыми препаратами класса антипсихотиков являются рисперидон, кветиапин, оланзапин, арипипразол и галоперидол, поэтому наиболее актуальным представляется рассмотрение именно этих пяти препаратов с точки зрения фармакогенетики [22] **(табл. 3)**.

CYP3A4 является вторичным метаболизирующим ферментом арипипразола, поэтому при одновременном назначении ингибиторов CYP3A4 пациенты должны получать сниженную дозу препарата. Сочетание арипипразола и карбамазепина, являющегося индуктором CYP3A4, снижает уровень арипипразола и его метаболита в плазме [23]. Совместный прием арипипразола и пароксетина или флувоксамина, также известных своим ингибирующим эффектом в отношении CYP2D6, приводит к уменьшению системного клиренса арипипразола.

Рисперидон метаболизируется до активного метаболита 9-гидроксирисперидона под действием фермента CYP2D6 и в меньшей степени под действием CYP3A4 [24]. Изоформа CYP3A5 также участвует в метаболизме рисперидона. У пациентов, не экспрессирующих CYP3A5, наблюдались более высокие плазменные концентрации как рисперидона, так и его метаболита 9-гидроксирисперидона [25].

В метаболизме галоперидола принимают участие цитохромы CYP3A4, CYP2D6, а также CYP2C9 и CYP2C19. Помимо рекомендаций DPWG, изложенных выше, рассмотрим более старые рекомендации Голландской королевской ассоциации фармацевтов. Для ММ по цитохрому CYP2D6 рекомендовано снижение дозы в 50% или переход на альтернативный антипсихотик (пимозид, флупентиксол, кветиапин, оланзапин, клозапин). Для СМ — наблюдение за концентрацией галоперидола в плазме с целью избежать ее снижения [26].

Кветиапин в основном метаболизируется изоформами CYP3A4, CYP2D6 и в меньшей степени — CYP3A5. Интересные данные сообщают van der Weide K. и van der Weide J. [27],

Таблица 3. **Рекомендации «Dutch Pharmacogenetics Working Group» по подбору дозы антипсихотиков на основе фармакогенетического тестирования**

Table 3. **Recommendations of the Dutch Pharmacogenetics Working Group for dose selection of antipsychotics based on pharmacogenetic testing**

Антипсихотик	ММ	ПМ	НМ	СМ
CYP2D6				
Арипипразол	Снизить максимальную дозу до 68—75% от стандартной (не более 10 мг/сут или 300 мг/мес)	Есть риск повышения плазменной концентрации. Особых рекомендаций не требуется	Применять согласно инструкции	Есть риск снижения плазменной концентрации ниже терапевтической. Особых рекомендаций не требуется
Рисперидон	Используйте 67% от стандартной дозы. Если нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы возникают, несмотря на снижение дозы, то уменьшите дозу до 50% от стандартной	Есть риск повышения плазменной концентрации. Особых рекомендаций не требуется	Применять согласно инструкции	Выберите альтернативу или титруйте в соответствии с максимальной дозой для активного метаболита (палиперидона) (перорально 12 мг/сут для взрослых и детей от 15 лет с весом не менее 51 кг и 6 мг/сут для детей от 15 лет с весом менее 51 кг; в/м 75 мг в 2 нед)
Галоперидол	Используйте 60% от максимальной стандартной дозы	Есть риск повышения плазменной концентрации. Особых рекомендаций не требуется	Применять согласно инструкции	Используйте дозу, в 1,5 раза превышающую стандартную, или выберите альтернативу — антипсихотики, которые не метаболизируются CYP2D6 или метаболизируются в гораздо меньшей степени (например, кветиапин, оланзапин, клозапин, флупентиксол, пенфлуридол)
CYP3A4				
Кветиапин	При лечении депрессии выберите альтернативу. Арипипразол, по-видимому, менее зависим от метаболизма CYP3A4. Оланзапин не метаболизируется CYP3A4. В остальных случаях используйте 30% от максимальной стандартной дозы	Есть риск повышения плазменной концентрации. Особых рекомендаций не требуется	Применять согласно инструкции	Нет данных

в своем исследовании они обнаружили повышенную на 67% концентрацию кветиапина в плазме крови у носителей гена *CYP3A4*22*.

Оланзапин подвергается окислению и конъюгации в печени. Основным метаболитом оланзапина является 10-N-глюкуронид, который образуется главным образом благодаря UGT1A4 и не пересекает гематоэнцефалический барьер. Другие важные метаболиты, десметил-оланзапин (DMO) и 2-гидроксиметил-оланзапин, образуются под действием ферментов CYP450 1A2 и 2D6 [28]. Изоформа CYP1A2 обширно экспрессируется в печени и участвует в метаболизме различных лекарств и эндогенных соединений. Примечательно, что экспрессия CYP1A2 регулируется факторами окружающей среды, такими как курение. Наиболее значимым полиморфизмом фермента является CYP1A2*1F, который с высоким уровнем доказательности ассоциировался со снижением биодоступности вводимого препарата, особенно у курильщиков [28].

Таблица 4. **Рекомендации «Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium» по подбору дозы антидепрессантов на основе фармакогенетического тестирования**

Table 4. **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium recommendations for antidepressant dose selection based on pharmacogenetic testing**

Лекарственное вещество	ММ	ПМ	НМ	СМ
CYP2D6				
Пароксетин	Значительно сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Рассмотрите возможность снижения начальной дозы на 25—50% и титруйте ее в зависимости от реакции или используйте альтернативный препарат, не метаболизирующийся CYP2D6	Сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Нормальный метаболизм. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Нет данных для СМ. Рекомендации отсутствуют из-за недостаточности доказательств
Флувоксамин	Значительно сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Выберите другой препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2D6, или, если применение пароксетина оправдано, уменьшите рекомендуемую начальную дозу на 50% и титруйте в зависимости от реакции	Сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Нормальный метаболизм. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Повышенный метаболизм до менее активных соединений по сравнению с НМ. Более низкие/неопределяемые концентрации в плазме могут увеличить вероятность неудачи фармакотерапии. Выберите альтернативный препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2D6
CYP2C19				
Циталопрам/ эсциталопрам	Значительно сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Рассмотрите возможность снижения на 50% от рекомендуемой начальной дозы и титруйте в зависимости от реакции или выберите другой препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2C19	Сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Нормальный метаболизм. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Повышенный метаболизм по сравнению с НМ. Более низкие концентрации в плазме повышают вероятность неудачи фармакотерапии. Рассмотрите альтернативный препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2C19
Сертралин	Значительно сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Более высокие концентрации в плазме могут увеличить вероятность побочных эффектов. Рассмотрите возможность снижения на 50% от рекомендуемой начальной дозы и титруйте в зависимости от реакции или выберите альтернативный препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2C19	Сниженный метаболизм по сравнению с НМ. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Нормальный метаболизм. Начинайте терапию с рекомендуемой начальной дозы	Повышенный метаболизм по сравнению с НМ. Начинайте терапию с рекомендованной начальной дозы. Если пациент не отвечает на рекомендованную поддерживающую дозировку, рассмотрите альтернативный препарат, не метаболизирующийся преимущественно CYP2C19

Антидепрессанты

Основные ферменты, участвующие в метаболизме антидепрессантов, — это изоформы CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 и CYP2B6, CYP2D6 и CYP2C19 [29].

По данным CPIC, единственными полиморфизмами, которые влияют на функциональный уровень кодируемого фермента и имеют достаточный уровень доказательности, являются варианты в генах *CYP2C19* и *CYP2D6*. Многие коммерческие фармакогенетические тесты включают полиморфизмы в иных генах, участвующих в фармакодинамике антидепрессантов, но они имеют слабое экспериментальное подтверждение клинических преимуществ и экономической эффективности [29].

На данный момент существует более 40 антидепрессантов, однако фармакогенетические руководства содержат лишь общие рекомендации, а эффективное лечение определяется методом проб и ошибок или в соответствии с клиническими критериями. Задержка в определении эффективного лечения и бремя побочных эффектов часто приводят к слабой ответной реакции, раннему прекращению лечения или недостаточному комплаенсу [30].

Гены *CYP450* (в частности, *CYP2D6* и *CYP2C19*) включены во все доступные генетические тесты в соответствии с рекомендациями CPIC. Например, при плохом метаболизме по CYP2D6 (у ММ) и сверхбыстром метаболизме (у СМ) использование трициклических антидепрессантов (ТЦА) следует избегать из-за потенциально высокого риска побочных эффектов. Если применение ТЦА оправдано, для ММ следует рассмотреть снижение начальной дозы на 50%, а для СМ — увеличение начальной дозы. В отношении ряда селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, пароксетин, сертралин, циталопрам) даются аналогичные рекомендации, но часто они предлагаются как необязательные или с умеренным уровнем доказательности [31]. В **табл. 4** приведены доступные рекомендации CPIC для различных эндофенотипов CYP2D6 и CYP2C19 [32].

В случае носительства нефункциональных аллелей гена *CYP2D6* в биотрансформации пароксетина могут участвовать ферменты CYP3A4 и CYP1A2 [33].

Food and Drug Administration (FDA) утверждает, что флувоксамин следует применять с осторожностью пациентам со сниженным уровнем активности CYP2D6. Для потенциального предотвращения нежелательных реакций следует рассмотреть возможность назначения альтернативного антидепрессанта, не подвергающегося метаболизму ферментом CYP2D6. Если назначение флувоксамина оправдано, FDA рекомендует снижение дозы флувоксамина на 30% [32]. Однако снижение дозы на 30% может оказаться невозможным, учитывая лекарственные формы; поэтому рекомендуется снижение дозы на 25—50%. Курение индуцирует активность фермента CYP1A2, однако достоверных данных о его влиянии на терапию флувоксамином найти не удалось, несмотря на то что около 20—40% мочевых метаболитов флувоксамина связаны с действием CYP1A2 [34].

Эсциталопрам метаболизируется в печени ферментами CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6. При необходимости назначения альтернативного СИОЗС, такого как пароксетин, который ингибирует CYP2D6, следует учитывать вероятность лекарственных взаимодействий. При необходимости отмены циталопрама или эсциталопрама следует рассмотреть снижение начальной дозы на 50%. Для циталопрама FDA рекомендует снижение дозы на 50% для ММ по CYP2C19 из-за риска пролонгации QT (или максимальную дозу 20 мг/сут для взрослых). Рекомендация FDA не распространяется на эсциталопрам [35].

Ферменты CYP2D6 и CYP2B6 принимают участие в биотрансформации сертралина при низких концентрациях препарата, однако при высоких уровнях сертралина в крови антидепрессант в основном метаболизируется CYP2C19, CYP2C9 и CYP3A4, что доказывают эксперименты *in vitro* [36].

В случае венлафаксина для эндофенотипов ММ и ПМ на сегодняшний день недостаточно данных для корректировки дозировки; однако в случае сверхбыстрого метаболизма рекомендации очевидны — контролировать плазменные концентрации венлафаксина и О-десметилвенлафаксина, а также назначать дозу 150% в качестве крайнего предела [27].

В биотрансформации вортиоксетина принимает участие ряд изоформ CYP450: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP2A6 и др. Корректировка дозы рекомендуется только для ММ CYP450. Кроме бупропиона, сильного ингибитора CYP450 2D6, и рифампицина, обширного индуктора CYP450, совместное назначение других препаратов не повлияло на экспозицию вортиоксетина каким-либо клинически значимым образом [37]. ММ может быть рекомендована доза в пределах 10 мг/сут, поскольку у данного эндофенотипа регистрируется снижение клиренса препарата.

Заключение

В заключение следует отметить, что рассмотренные эндофенотипы лишь частично обусловливают скорость метаболизма лекарственных препаратов. Данные о влиянии генетических полиморфизмов генов *CYP450* постоянно дополняются и обновляются, тем не менее уже сегодня при выборе стратегии фармакотерапии врачам следует помнить о генетическом профиле, который характерен для эндофенотипов ММ, ПМ, НМ и СМ. Данная информация в перспективе позволит перейти к внедрению персонализированной терапии в лечении психических расстройств.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Морозова А.Ю., Зубков Е.А., Зоркина Я.А. и др. Генетические аспекты шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(6):126-132.
Morozova AYu, Zubkov EA, Zorkina IaA, et al. Genetic aspects of schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(6):126-132. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/jnevro201711761126-132
2. Arranz MJ, Salazar J, Hernández MH. Pharmacogenetics of antipsychotics: Clinical utility and implementation. *Behav Brain Res.* 2021;401:113058. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113058
3. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update

2017 [published correction appears in Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):e1]. *Pharmacopsychiatry.* 2018;51(1-02):9-62.
https://doi.org/10.1055/s-0043-116492

4. Spina E, de Leon J. Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(5):721-746.
https://doi.org/10.1517/17425255.2014.885504
5. Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Zubiaur P, Abad-Santos F, Koller D. Genetic Polymorphisms Associated With the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Adverse Effects of Olanzapine, Aripiprazole and Risperidone. *Front Pharmacol.* 2021;12:711940. Published 2021 Jul 14.
https://doi.org/10.3389/fphar.2021.711940
6. Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *Am J Psychiatry.* 2018;175(5):463-470.
https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050550
7. Jukic MM, Smith RL, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):418-426.
https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30088-4
8. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(3):270-280.
https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643
9. Thümmler S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry.* 2018;9:2. Published 2018 Jan 24.
https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00002
10. Oshikoya KA, Neely KM, Carroll RJ, et al. CYP2D6 genotype and adverse events to risperidone in children and adolescents. *Pediatr Res.* 2019;85(5):602-606.
https://doi.org/10.1038/s41390-019-0305-z
11. Ivashchenko DV, Yudelevich DA, Buromskaya NI, et al. CYP2D6 phenotype and ABCB1 haplotypes are associated with antipsychotic safety in adolescents experiencing acute psychotic episodes. *Drug Metab Pers Ther.* 2021;10.1515/dmdi-2021-0124.
https://doi.org/10.1515/dmdi-2021-0124
12. van Westrhenen R, Ingelman-Sundberg M. Editorial: From Trial and Error to Individualised Pharmacogenomics-Based Pharmacotherapy in Psychiatry. *Front Pharmacol.* 2021;12:725565. Published 2021 Sep 22.
https://doi.org/10.3389/fphar.2021.725565
13. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1):116-124.
https://doi.org/10.1111/cts.12692
14. Carvalho Henriques B, Buchner A, Hu X, et al. Methodology for clinical genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 [published correction appears in Transl Psychiatry. 2022;12(1):94]. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):596. Published 2021 Nov 22.
https://doi.org/10.1038/s41398-021-01717-9
15. Yasukochi Y, Satta Y. Evolution of the CYP2D gene cluster in humans and four non-human primates. *Genes Genet Syst.* 2011;86(2):109-116.
https://doi.org/10.1266/ggs.86.109
16. Carrascal-Laso L, Isidoro-García M, Ramos-Gallego I, Franco-Martín MA. Review: Influence of the CYP450 Genetic Variation on the Treatment of Psychotic Disorders. *J Clin Med.* 2021;10(18):4275. Published 2021 Sep 21.
https://doi.org/10.3390/jcm10184275
17. Hoffmann MF, Preissner SC, Nickel J, et al. The Transformer database: biotransformation of xenobiotics. *Nucleic Acids Res.* 2014;42(Database issue):D1113-7.
https://doi.org/10.1093/nar/gkt1246
18. Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol [published correction appears in Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(2):175-84]. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(2):175-184.
https://doi.org/10.1007/s00228-015-1965-1
19. Belmonte C, Ochoa D, Román M, et al. Influence of CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and ABCB1 Polymorphisms on Pharmacokinetics and Safety of Aripiprazole in Healthy Volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(6):596-605.
https://doi.org/10.1111/bcpt.12960
20. Dienstmann R, Patnaik A, Garcia-Carbonero R, et al. Safety and Activity of the First-in-Class Sym004 Anti-EGFR Antibody Mixture in Patients with Refractory Colorectal Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(6):598-609.
https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-1432
21. Kiss Á, Menus Á, Tóth K, et al. Phenoconversion of CYP2D6 by inhibitors modifies aripiprazole exposure. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2020;270(1):71-82.
https://doi.org/10.1007/s00406-018-0975-2
22. Annotation of DPWG Guideline. Accessed December 12, 2022.
https://www.pharmgkb.org
23. Citrome L, Macher JP, Salazar DE, Mallikaarjun S, Boulton DW. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(3):279-283.
https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318056f309
24. de Leon J, Schoretsanitis G. CYP2D6 pharmacogenetics and risperidone: reflections after 25 years of research. *Pharmacogenomics.* 2020;21(16):1139-1144.
https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0115
25. Kang RH, Jung SM, Kim KA, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(3):272-277.
https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181a289e0
26. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte — an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662-673.
https://doi.org/10.1038/clpt.2011.34
27. van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):256-260.
https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000070
28. Zubiaur P, Soria-Chacartegui P, Villapalos-García G, Gordillo-Perdomo JJ, Abad-Santos F. The pharmacogenetics of treatment with olanzapine. *Pharmacogenomics.* 2021;22(14):939-958.
https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0051
29. Fabbri C, Zohar J, Serretti A. Pharmacogenetic tests to guide drug treatment in depression: Comparison of the available testing kits and clinical trials. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;86:36-44.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.007
30. Tansey KE, Guipponi M, Hu X, et al. Contribution of common genetic variants to antidepressant response. *Biol Psychiatry.* 2013;73(7):679-682.
https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.030
31. Fabbri C, Serretti A. Clinical application of antidepressant pharmacogenetics: Considerations for the design of future studies. *Neurosci Lett.* 2020;726:133651.
https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.020
32. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-134.
https://doi.org/10.1002/cpt.147
33. Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, Cai JP. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem.* 2009;16(27):3480-3675.
https://doi.org/10.2174/092986709789057635
34. Spigset O, Axelsson S, Norström A, Hägg S, Dahlqvist R. The major fluvoxamine metabolite in urine is formed by CYP2D6. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(9):653-658.
https://doi.org/10.1007/s002280100373
35. Funk KA, Bostwick JR. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann Pharmacother.* 2013;47(10):1330-1341.
https://doi.org/10.1177/1060028013501994
36. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(2):262-270.
https://doi.org/10.1124/dmd.104.002428
37. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(6):673-686.
https://doi.org/10.1007/s40262-017-0612-7

Поступила 23.12.2022
Received 23.12.2022
Принята к печати 25.04.2023
Accepted 25.04.2023