Современная терапия психических расстройств. – 2017. – № 1. – С. 14–21
DOI: 10.21265/PSYPH.2017.40.4983

Влияние полиморфизмов гена цитохрома CYP2D6 на дозы антипсихотиков, длительность госпитализации и безопасность психофармакотерапии шизофрении в условиях реальной клинической практики

А.А. Курылев[1, 2], В.М. Бродянский[3], Б.В. Андреев[1, 4], А.О. Кибитов[3]

[1] СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург

[2] ФГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

[3] ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, Москва

[4] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ.

Цель исследования. Оценить зависимость среднесуточных доз антипсихотиков, длительности госпитализации и частоты экстрапирамидных нарушений от числа функционально полноценных аллелей гена CYP2D6 при применении антипсихотиков в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. У 298 пациентов проводили определение генетических полиморфизмов CYP2D6 (*3, *4, *5, *6, *1XN), оценивали применяемые антипсихотики, корректоры экстрапирамидных нарушений (ЭПН) и другую сопутствующую терапию, дозы, пути введения, длительность терапии и частоту ЭПН.

Результаты. Частота встречаемости медленных метаболизаторов (4,4 %) соответствует имеющимся литературным данным. В группе медленных метаболизаторов CYP2D6 по сравнению с быстрыми наблюдали меньшие среднесуточные дозы антипсихотиков, выраженные в аминазиновых эквивалентах ($p < 0,01$) и define-daily dose (DDD) ($p < 0,04$), а также большую частоту развития ЭПН (28 против 72 %, $p = 0,04$). Длительность госпитализации в группе медленных и ультрабыстрых метаболизаторов была в среднем на 16,21 ($p < 0,01$) дней больше по сравнению с быстрыми инактиваторами.

Выводы. В группе медленных метаболизаторов CYP2D6 среднесуточные дозы антипсихотиков, выраженные в аминазиновых эквивалентах и DDD, а также частота развития ЭПН достоверно выше. В группе медленных и ультрабыстрых метаболизаторов наблюдается большая длительность госпитализации по сравнению с группами пациентов с одним и двумя функционально полноценными аллелями. Тип антипсихотика (классический или атипичный) не является статистически достоверным фактором, влияющим на среднюю суточную дозу (экв./сут) независимо от статуса метаболизатора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, цитохром CYP2D6, полиморфизм генов, антипсихотики.

КОНТАКТ: alexey-kurilev@yandex.ru

Введение

Впервые термин «фармакогенетика» ввел Vogel, который определил это новое направление как науку, изучающую наследственные основы вариабельности эффектов лекарственных средств [1]. Большинство лекарственных препаратов, молекулы которых являются липофильными соединениями, метаболизируются в организме прежде, чем наступает их экскреция с желчью или мочой. Ферменты семейства цитохрома P450 (CYP) обеспечивают 70–80 % метаболических реакций первой фазы [2].

Наличие генетических полиморфизмов в генах белков цитохромов P450 приводит к существенным межиндивидуальным различиям метаболической активности фермента, оказывая влияние на фармакокинетику препаратов, их эффективность и безопасность [3]. Внутри семейства цитохрома P450 особенно хорошо изученным ферментом является изофермент 2D6 (CYP2D6), для гена которого описано более 80 вариантов аллелей и 150 полиморфизмов, различающихся по частоте встречаемости в различных этнических группах (Home Page of the Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee, http://www.imm.ki.se/cypalleles). Различия в экспрессии и функциональной активности фермента CYP2D6 обусловливают отсутствие, снижение или повышение его метаболической активности. Эти различия по своему фенотипическому проявлению можно подразделить на четыре группы:

1) слабые метаболизаторы (отсутствие метаболической активности фермента);

2) промежуточные метаболизаторы (сниженная метаболическая активность по причине наличия двух аллелей со сниженной функцией);

3) быстрые инактиваторы (обычная метаболическая активность, обусловленная двумя неполиморфными аллелями);

4) ультрабыстрые инактиваторы (повышенная метаболическая активность, обусловленная тремя и более функционально полноценными аллелями).

В Европе частота встречаемости медленных и ультрабыстрых метаболизаторов составляет 2–5 % и 5–10 % соответственно [4]. Однако фенотип медленного метаболизатора обусловлен наличием лишь некоторых полиморфизмов гена CYP2D6: CYP2D6*3,

*4, *5, и *6 [5], определение которых позволяет предсказать от 93 до 97,5 % всех медленных метаболизаторов CYP2D6 в европейской популяции [6].

Изменения фармакокинетики препаратов из-за наличия генетических полиморфизмов в ферментных системах детоксикации особенно ярко проявляются у препаратов с узким терапевтическим диапазоном [7]. Наиболее часто применяемые антипсихотики в клинической практике в РФ – галоперидол и рисперидон – характеризуются узким терапевтическим диапазоном и являются субстратами цитохрома CYP2D6 [8].

Несмотря на большое количество исследований в этой области, имеются лишь единичные попытки использования этих знаний в повседневной клинической психиатрической практике. Отсутствие понимания функциональной вариабельности метаболизма препаратов и подход «одна доза для всех» продолжают оставаться основными недостатками оказания психиатрической помощи [9].

Цель исследования

Оценить влияние генетических полиморфизмов изофермента CYP2D6 на эффективность и безопасность применения антипсихотиков в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

К исследованию изначально был допущен 331 пациент. Все пациенты находились на стационарном лечении в СПБ ГБУЗ «Городская психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко» (рис. 1) и имели установленный диагноз «параноидная шизофрения» (F 20.0). Исследование было одобрено этическим комитетом больницы, все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование были:

• терапия лекарственными средствами группы антипсихотиков, монотерапия или в комбинации с сопутствующим применением корректоров экстрапирамидных нарушений (ЭПН);

• длительность пребывания в стационаре не менее одного месяца;

• купирование острого психоза (согласно записям лечащего врача в стационарной карте);

• возраст 18–45 лет.

В исследование не входили пациенты, у которых наблюдали следующие критерии исключения:

• наличие в анамнезе хронических заболеваний печени (алкогольный гепатит, хронические вирусные гепатиты); наличие или отсутствие поражения печени определяли по уровню трансаминаз в сыворотке крови по стандартной методике, применяемой в стационаре;

• нахождение в стационаре по социальным показаниям;

• сопутствующий прием индукторов микросомальных ферментов печени (фенобарбитал, карбамазепин);

• применение производных бензодиазепина (кроме феназепама).

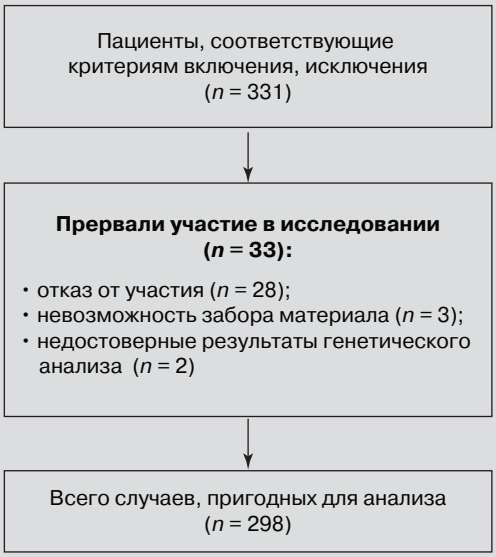

Рисунок 1. Схема распределения участников исследования

Определение аллелей гена *CYP2D6* *3, *4, *6, а также аллелей *5 и *1xN у 133 включенных в исследование пациентов проводилось в ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, у 165 пациентов генотипирование проводилось в СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31». У пациентов был осуществлен забор крови из периферической вены в стандартную пробирку, содержащую ЭДТА. Все пробы были заморожены (–40 °С). Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью стандартных наборов. Аллели *3 (rs35742686), *4 (rs3892097), *6 (rs5030655) исследовали с помощью метода аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР, AS-PCR) по ранее описанной методике [10]. Наличие аллелей *5 и *1xN (делеция и дупликация гена CYP2D6 соответственно) определяли с помощью ПЦР длинных фрагментов (Long-range PCR).

У каждого пациента оценивали терапию, получаемую в процессе текущей госпитализации, а именно: применяемые антипсихотики, корректоры ЭПН (тригексифенидил) и другую сопутствующую терапию, дозы, путь введения, длительность терапии. При необходимости отдельно оценивали терапию при предыдущих госпитализациях.

Статистическая обработка

Для оценки различий среднесуточных доз антипсихотиков, применяемых в группах, различающихся по числу функциональных аллелей CYP2D6, а также длительности госпитализации, применяли параметрические (ковариационный анализ; ковариаты: возраст, длительность госпитализации) и непараметричесике (ANOVA Kruskal-Wallis и критерий Mann-Whitney (U test)) методы обработки данных. Сравнение категориальных данных проводили с помощью критерия хи-квадрат. Расчеты выполняли с использованием ППП Statistica 9.0.

Таблица 1. Характеристики группы пациентов, включенных в исследование

Параметр	Количество функциональных аллелей				Всего
	0	1	2	Более 2	
Число пациентов (% всех испытуемых)	14 (4,4)	105 (35,2)	168 (56,7)	11 (3,7)	298
Число мужчин среди пациентов (% числа пациентов)	5 [35,7]	56 [53,3]	85 [50,6]	9 [81,8]	155 [52,0]
Средний возраст (95%-ный доверительный интервал)	43,1 (35,8–50,4)	43,9 (41,2–46,5)	42,7 (40,6–44,8)	37,1 (29,1–45,1)	42,9 (41,3–44,5)
Статус метаболизатора	Медленный	Быстрый		Ультрабыстрый	–

Результаты

Характеристики сравниваемых групп приведены в табл. 1.

Соотношение числа функционально полноценных аллелей и статуса метаболизатора проводили согласно Zanger et al. [10]. В группу медленных метаболизатров относили пациентов с отсутствием функционально полноценных аллелей, в группу быстрых метаболизаторов – пациентов с одним или двумя функционально полноценными аллелями, к группе ультрабыстрых метаболизаторов относили пациентов с тремя и более копиями функционально полноценных аллелей.

Сравниваемые группы не различались по полу и среднему возрасту. Частота встречаемости медленных метаболизаторов составила 4,4 %, ультрабыстрых метаболизаторов – 3,7 % (см. табл. 1).

Данные о частоте применения комбинированной терапии препаратами группы антипсихотиков приведены в табл. 2.

Данные о частоте применения различных антипсихотиков приведены в табл. 3.

Пациенты, вошедшие в финальную выборку, получали различные антипсихотики (табл. 3), при этом среди используемых антипсихотиков кветиапин, сульпирид и амисульпирид метаболизируются преимущественно CYP3A4 и не являются субстратами CYP2D6 [11, 12]. Ни один из пациентов, относящихся к медленным и ультрабыстрым метаболизаторам, не получал кветиапин, сульпирид или амисульпирид. Таким образом, мы считаем, что это ограничение, вызванное натуралистическим дизайном исследования, не может оказывать существенного влияния на результаты.

Для целей сравнения средних суточных доз в каждом случае проводили перерасчет дозы антипсихотика в аминазиновые эквиваленты [13, 14], а также рассчитывали среднее количество установленных суточных доз (defined daily dose – DDD) согласно методологии ВОЗ [15].

Средние суточные дозы антипсихотиков в пересчете на аминазиновые эквиваленты приведены на рис. 2 и в табл. 4.

Средние суточные дозы, выраженные в аминазиновых эквилентах, достоверно отличаются в группе медленных метаболизаторов (ни одного функционально полноценного аллеля) (Kruskal-Wallis test: $p = 0{,}01$) (рис. 3, табл. 4). Различия между группами быстрых и ультрабыстрых (число функциональных аллелей 1, 2 и 3) не достигают статистической значимости.

На рис. 3 и в табл. 5 приведены средние значения числа DDD антипсихотиков в группах сравнения.

Среднее число DDD достоверно отличается в группе медленных метаболизаторов (ни одного функционально полноценного аллеля) (Kruskal-Wallis test: $p = 0{,}04$). Различия между группами быстрых

Таблица 2. Частота применения комбинированной терапии антипсихотиками

Количество антипсихотиков	Доля пациентов (%)
1	70
2	28
3	2

Таблица 3. Частота применения антипсихотиков в монотерапии

Международное непатентованное наименование	Доля пациентов (%)
Галоперидол	43,4
Кветиапин	8,5
Трифтазин	8,2
Оланзапин	7,5
Рисперидон	7,5
Клозапин	4,6
Зуклопентиксол	3,9
Амисульпирид	3,6
Арипипразол	3,2
Палиперидон	3,2
Сульпирид	2,1
Сертиндол	2,1
Хлорпротиксен	1,1
Флуфеназин	0,4
Тиоридазин	0,4
Флупентиксол	0,4

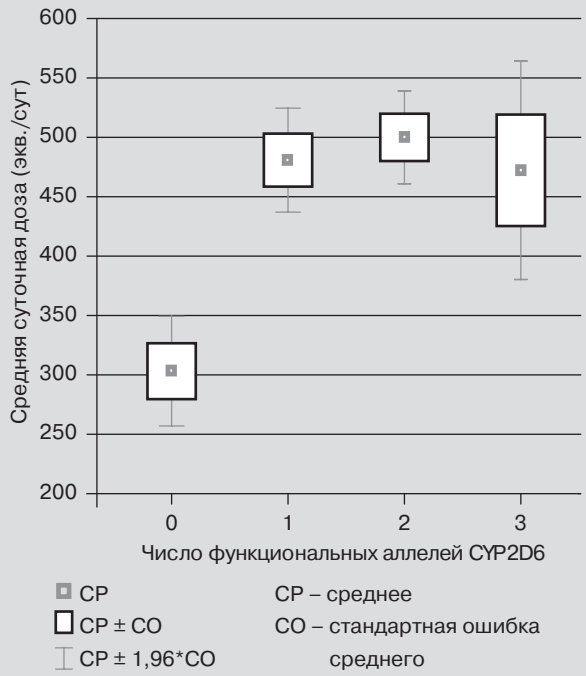

Рисунок 2. Средние суточные дозы в группах сравнения

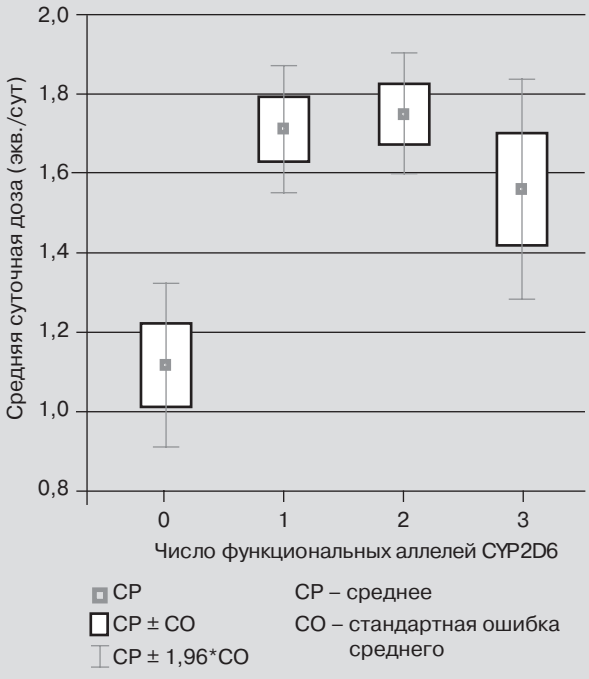

Рисунок 3. Среднее число DDD в группах сравнения

и ультрабыстрых (число функциональных аллелей 1, 2 и 3) не достигают статистической значимости.

Нами дополнительно был проведен анализ средних суточных доз отдельно в группе классических и атипичных антипсихотиков (рис. 4 и 5, табл. 6 и 7). Было показано, что тип антипсихотика не является статистически достоверным фактором, влияющим на среднюю суточную дозу (экв./сут) (p = 0,11).

Средняя суточная доза (экв./сут) для пациентов, получавших классические антипсихотики, в группе

Таблица 4. Значения средних суточных доз антипсихотиков (экв./сут)

Число функциональных аллелей	Статус метаболизатора	Средняя суточная доза (экв./сут); CP (95 % доверительный интервал (ДИ))
0	Медленный	303,12 (251,84–354,41)
1	Быстрый	480,80 (436,47–525,14)* (p = 0,001)
2		499,95 (460,61–539,29)* (p = 0,001)
3	Ультрабыстрый	472,24 (367,75–576,73)* (p = 0,002)

* Достоверно отличается от группы медленных метаболизаторов, Mann-Whitney U Test.

Таблица 5. Среднее число DDD в группах сравнения

Число функциональных аллелей	Статус метаболизатора	Среднее число DDD; CP (95 % ДИ)
0	Медленный	1,12 (0,89–1,34)
1	Быстрый	1,71 (1,55–1,87)* (p = 0,004)
2		1,75 (1,60–1,90)* (p = 0,01)
3	Ультрабыстрый	1,56 (1,24–1,87)* (p = 0,02)

* Достоверно отличается от группы медленных метаболизаторов, Mann-Whitney U Test.

медленных метаболизаторов достоверно отличалась только от группы быстрых метаболизаторов (два полноценных аллеля CYP2D6) (см. рис. 5, табл. 6). У пациентов, получавших атипичные антипсихотики, группа медленных метаболизаторов достоверно отличалась от групп быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов CYP2D6. Других достоверных различий между группами обнаружено не было.

Среднее число DDD в группе медленных метаболизаторов, получавших классические антипсихотики, достоверно отличалось только от группы быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов CYP2D6 (см. рис. 5, табл. 7). Для пациентов, получавших атипичные антипсихотики, группа медленных метаболизаторов достоверно отличалась от группы ультрабыстрых. Других достоверных различий между группами обнаружено не было.

На рис. 6 и в табл. 8, 9 приведены данные о длительности госпитализации в группах сравнения.

Группы сравнения различались по длительности госпитализации, причем наибольшая длительность госпитализации наблюдались в группе медленных и ультрабыстрых метаболизаторов.

Различия длительности госпитализаций в группах приведены в табл. 9.

Достоверные различия в средней длительности госпитализации наблюдались между группой мед-

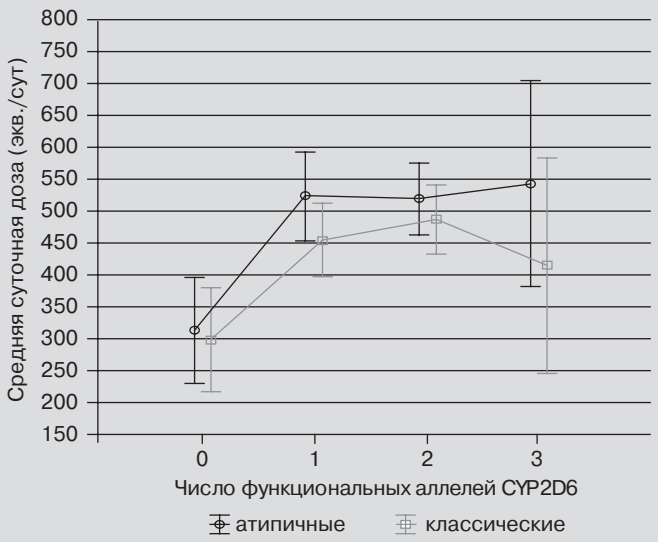

Рисунок 4. Среднесуточные дозы в группах сравнения в подгруппах пациентов, получавших классические и атипичные антипсихотики

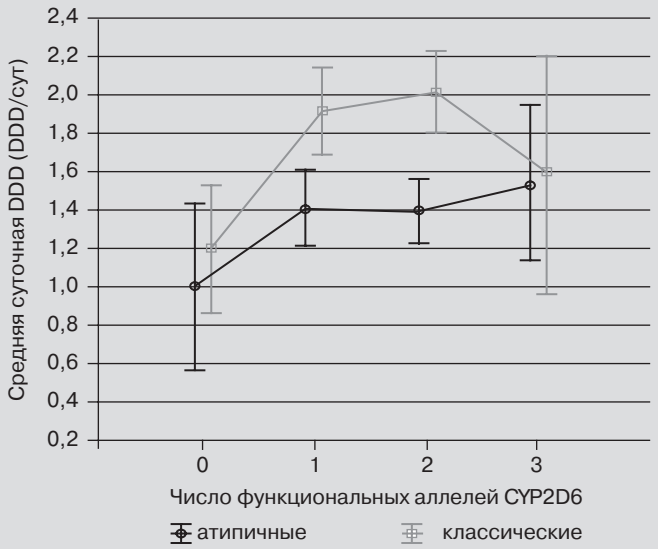

Рисунок 5. Среднее число DDD в группах сравнения в подгруппах пациентов, получавших классические и атипичные антипсихотики

ленных и быстрых метаболизаторов, а также между группой ультрабыстрых и быстрых метаболизаторов, в то же время различий между группами медленных и ультрабыстрых метаболизаторов не выявлено.

Группы ультрабыстрых и медленных метаболизаторов, а также группы с одним и двумя функционально полноценными аллелями (быстрые метаболизаторы) были попарно объединены. Результаты сравнения длительности госпитализации после объединения групп приведены в табл. 10.

Длительность госпитализации у пациентов с измененной метаболической активностью CYP2D6 выше, чем у пациентов с обычной метаболической активностью CYP2D6 (см. табл. 10).

Частота встречаемости ЭПН в группах сравнения приведена в табл. 11.

Как видно из табл. 11, частота развития ЭПН в группах достоверно различается. При этом в группе медленных метаболизаторов она составляет 72 %, а в группе с одним, двумя и тремя функциональными аллелями – 44, 47 и 46 % соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании в условиях реальной клинической практики психиатрического стационара было проведено исследование полиморфизмов в гене CYP2D6 и выполнена оценка их влияния на длительность пребывания пациента в стационаре, среднесуточные дозы антипсихотиков и частоту возникновения ЭПН. Частота встречаемости медленных метаболизаторов среди пациентов психиатрического стационара в РФ составила 4,4 %, что соответствует частоте встречаемости медленных метаболизаторов среди европейцев [16, 17].

Было показано, что в группе медленных метаболизаторов среднесуточные дозы, выраженные в аминазиновых эквивалентах и DDD, достоверно ниже по сравнению с группой быстрых метаболизаторов. К подобным выводам пришли Jürgens и соавторы [31], показавшие, что доза антипсихотиков, выраженная в аминазиновых эквивалентах, достоверно различается в группах медленных и быстрых метаболизаторов, при этом авторы не обнаружили различий в частоте применения корректоров ЭПН и со-

Таблица 6. Различия средних суточных доз в группах сравнения в подгруппах пациентов, получавших классические и атипичные антипсихотики

Число функционально полноценных аллелей	Число функционально полноценных аллелей		
	1	2	3
Классические антипсихотики			
0	$p = 0,06$	$p = 0,04^*$	$p = 0,10$
Атипичные антипсихотики			
0	$p = 0,02^*$	$p = 0,01^*$	$p = 0,01^*$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$), Mann-Whitney U Test.

Таблица 7. Различия по среднему числу DDD в группах сравнения в подгруппах пациентов, получавших классические и атипичные антипсихотики

Число функционально полноценных аллелей	Число функционально полноценных аллелей		
	1	2	3
Классические антипсихотики			
0	$p = 0,02^*$	$p = 0,02^*$	$p = 0,22$
Атипичные антипсихотики			
0	$p = 0,07$	$p = 0,12$	$p = 0,03^*$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$), Mann-Whitney U Test.

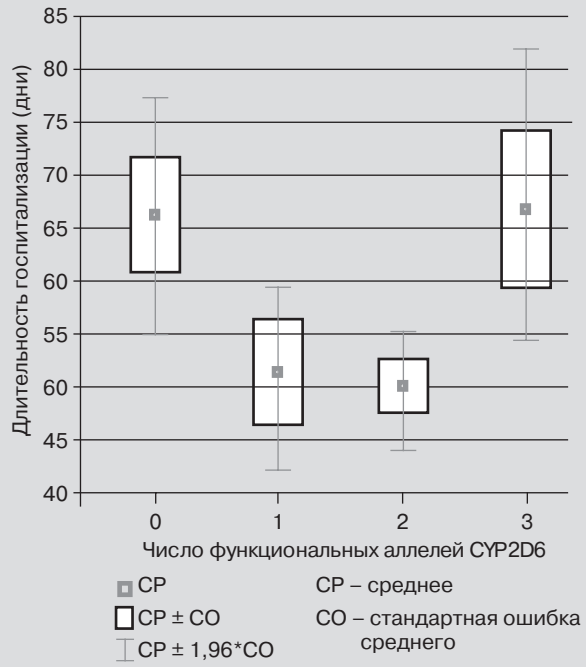

Рисунок 6. Длительности госпитализации (дни) в группах сравнения

путствующей терапии. В ряде других работ, в которых приводятся сравнения равновесной концентрации антипсихотика в плазме крови, скорректированной относительно дозы, было показано, что концентрация галоперидола и рисперидона выше у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми [18–23].

В группе медленных метаболизаторов мы наблюдали большую частоту возникновения ЭПН. Эти данные находят свое подтверждение среди работ других авторов. Fleeman и соавторы [21], обобщая данные нескольких исследований, пришли к выводу, что частота ЭПН в группе медленных метаболизаторов достоверно выше. Подобные выводы содержатся и в других работах [9, 24–26]. Более высокая частота встречаемости аллеля CYP2D6*4 в группе пациентов с ЭПН была показана в работе И.С. Бурашниковой, однако различий в частоте ЭПН в группе гомозигот по аллелю CYP2D6*4 (медленные метаболизаторы) обнаружено не было [27].

Мы наблюдали большую среднюю продолжительность госпитализации среди пациентов, относящихся к группе медленных метаболизаторов и ультрабыстрых метаболизаторов, по сравнению с быстрыми инактиваторами. К подобным выводам пришли также Kropp и соавторы [28]. В этом исследовании средняя продолжительность госпитализации в группе медленных и быстрых метаболизаторов составляет 57,5 и 40,0 дней соответственно. К подобным выводам пришли Ruaño G. и соавторы [29], исследовавшие продолжительность госпитализации пациентов с психическими расстройствами депрессивного ряда. В группе медленных метаболизаторов длительность госпитализации была выше на 36 %. W.H. Chou и соавторы [9] показали, что среди пациентов, получающих лекарственные средства – субстраты CYP2D6, длительность госпитализации в группе медленных мета-

Таблица 8. Средняя длительность госпитализации в группах сравнения (дней)

Число функциональных аллелей	Статус метаболизатора	Средняя длительность госпитализации (дни); СР (95 % ДИ)
0	Медленный	66,08 (53,77–78,40)
1	Быстрый	50,66 (41,98–59,33)
2		49,83 (44,60–55,06)
3	Ультрабыстрый	66,70 (49,67–83,73)

Таблица 9. Различия длительности госпитализации (дней) в группах сравнения

Группы сравнения	Разница средней длительности госпитализации
0 против 1	15,42, p = 0,01*
0 против 2	16,25, p = 0,02*
0 против 3	0,62, p = 0,62
1 против 2	0,83, p = 0,48
1 против 3	16,04, p = 0,02*
2 против 3	16,87, p = 0,03*

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$), Mann-Whitney U Test.

Таблица 10. Средняя длительность госпитализации в группах сравнения после их объединения

Группы сравнения	Средняя длительность госпитализации (дни) СР (95 % ДИ)	Средняя разница средней длительности госпитализации (дней)
Медленные и ультрабыстрые метаболизаторы (0 и 3 функционально полноценных аллеля)	66,37 (56,96–75,77)	16,21, $p < 0,01$*
Быстрые метаболизаторы (1 и 2 функционально полноценных аллеля)	50,15 (45,54–54,77)	

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$), Mann-Whitney U Test.

Таблица 11. Частота ЭПН в группах сравнения

Число функциональных аллелей	Статус метаболизатора	Частота развития ЭПН*, %	
		нет	да
0	Медленный	28	72
1	Быстрый	56	44
2		53	47
3	Ультрабыстрый	54	46

* p = 0,04 по критерию хи-квадрат.

болизаторов составила 24 дня/год, а в группе быстрых метаболизаторов – 17 дней/год, однако эти различия не достигли статистической достоверности.

B. Laika и соавторы [30] в своем исследовании приводят данные по длительности госпитализации в группах медленных, промежуточных, быстрых и ультрабыстрых метаболизаторов – 52, 64, 63 и 63 дня соответственно, однако эти различия не достигли статистической значимости. Авторы отмечают противоположную тенденцию к снижению длительности госпитализации в группе медленных метаболизаторов, что противоречит выводам, полученным нами. На наш взгляд, такая разница обусловлена тем, что в работе B. Laika и соавторов [30] из 365 пациентов 174 имели диагноз «шизофрения» и другие психические расстройства (за исключением расстройств депрессивного ряда), а антипсихотики получали 52 пациента, оставшиеся пациенты получали терапию антидепрессантами. В нашем исследовании приняли участие только пациенты с диагнозом «шизофрения», и все они получали терапию антипсихотиками.

Настоящее исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, по дизайну оно являлось ретроспективным. В литературе имеются лишь единичные сообщения о применении генотипирования CYP2D6 в реальной клинической практике в проспективном режиме. Jürgens и соавторы [31] по анализу единичной госпитализации отмечают, что у 86 % медленных и ультрабыстрых метаболизаторов назначаются антипсихотики, метаболизирующиеся посредством CYP2D6, и лишь у 28 %, не относящихся к быстрым инактиваторам, результаты генетического тестирования находят свое отражение в режиме терапии. Это обстоятельство авторы связывают прежде всего с тем, что большинство психиатров при подборе дозового режима опираются на переносимость пациентом применяемой терапии. Авторы также отмечают, что организация работы внутри стационара не обеспечивает быстрого получения результатов генетического тестирования врачом, принимающим решение о назначении терапии. Настоящее исследование является наиболее репрезентативным, поскольку в нем были проанализированы данные 298 пациентов, нами не было обнаружено схожих работ с большим числом пациентов. К основным ограничениям исследования следует отнести то, что оценка фармакокинетических параметров не проводилась. Однако на основании имеющихся литературных данных можно с высокой степенью достоверности отнести пациента к группе медленных, быстрых или ультрабыстрых метаболизаторов по результатам определения полиморфизмов в гене CYP2D6. Мы также не проводили оценку качества ремиссии по применяемым в большинстве клинических исследований шкалам, поскольку такие инструменты не находят широкого применения в реальной клинической практике.

Выводы

1. Частота встречаемости медленных и ультрабыстрых метаболизаторов среди госпитализированных больных шизофренией, принимающих антипсихотические средсва, составила 4,4 и 3,7 % соответственно.

2. В группе медленных метаболизаторов CYP2D6 среднесуточные дозы антпсихотиков, выраженные в аминазиновых эквивалентах и DDD, а также частота развития ЭПН достоверно выше.

3. В группе медленных и ультрабыстрых метаболизаторов наблюдается большая длительность госпитализации по сравнению с группами пациентов с одним и двумя функционально полноценными аллелями.

4. Тип антипсихотика (классический или атипичный) не является статистически достоверным фактором, влияющим на среднюю суточную дозу (экв./сут) независимо от статуса метаболизатора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik // Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde / ed. L. Heilmeyer, R. Schoen, B. de Rudder – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. – 1959. – P. 52–125.
2. Ingelman-Sundberg M., Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2005. – Vol. 360, No. 1460. – P. 1563–1570.
3. Nebert D.W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // Am J Hum Genet. – 1997. – Vol. 60, No. 2. – P. 265–271.
4. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. – 2002. – Vol. 3, No. 2. – P. 229–243.
5. Gaikovitch E.A. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur J Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 59, No. 1. – P. 303–312.
6. Hersberger M. et al. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR // Clin Chem. – 2000. – Vol. 46, No. 8, Part 1. – P. 1072–1077.
7. Poolsup N., Li Wan Po A., Knight T.L. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy // J Clin Pharm Ther. – 2000. – Vol. 25, No. 3. – P. 197–220.
8. Психофармакологические и противоэпилептические препараты, разрешенные к применению в России / под ред. С.Н. Мосолова; авт.-сост. С.И. Гаврилова [и др.]. – Изд. 2-е, испр. и перераб. – М. : БИНОМ, 2004. – 301 с.
9. Chou W.H. et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness // J Clin Psychopharmacol. – 2000. – Vol. 20, No. 2. – P. 246–251.
10. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2004. – Vol. 369, No. 1. – P. 23–37.
11. Spina E., de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // J Neural Transm. – 2015. – Vol. 122, No. 1. – P. 5–28.

REFERENCES

1. Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik // Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde / ed. L. Heilmeyer, R. Schoen, B. de Rudder – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. – 1959. – P. 52–125.
2. Ingelman-Sundberg M., Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2005. – Vol. 360, No. 1460. – P. 1563–1570.
3. Nebert D.W. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? // Am J Hum Genet. – 1997. – Vol. 60, No. 2. – P. 265–271.
4. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // Pharmacogenomics. – 2002. – Vol. 3, No. 2. – P. 229–243.
5. Gaikovitch E.A. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur J Clin Pharmacol. – 2003. – Vol. 59, No. 1. – P. 303–312.
6. Hersberger M. et al. Rapid detection of the CYP2D6*3, CYP2D6*4, and CYP2D6*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6*5 allele by multiplex long PCR // Clin Chem. – 2000. – Vol. 46, No. 8, Part 1. – P. 1072–1077.
7. Poolsup N., Li Wan Po A., Knight T.L. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy // J Clin Pharm Ther. – 2000. – Vol. 25, No. 3. – P. 197–220.
8. Psikhofarmakologicheskie i protivoepilepticheskie preparaty, razreshennye k primeneniyu v Rossii / pod red. S.N. Mosolova; avt.-sost. S.I. Gavrilova [i dr.]. – Izd. 2-e, ispr. i pererab. – M. : BINOM, 2004. – 301 s.
9. Chou W.H. et al. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness // J Clin Psychopharmacol. – 2000. – Vol. 20, No. 2. – P. 246–251.
10. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. – 2004. – Vol. 369, No. 1. – P. 23–37.
11. Spina E., de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // J Neural Transm. – 2015. – Vol. 122, No. 1. – P. 5–28.

12. Stingl J., Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs // J Intern Med. – 2015. – Vol. 277, No. 2. – P. 167–177.
13. Andreasen N.C. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, No. 3. – P. 255–262.
14. Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилеттти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике) / под ред. С.Н. Мосолова. – М: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
15. World Health Collaboration Center for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index 2017 [Electronic resource]. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 15.11.2016).
16. Griese E.U. et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population // Pharmacogenetics. – 1998. – Vol. 8, No. 1. – P. 15–26.
17. Sachse C. et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // Am J Hum Genet. – 1997. – Vol. 60, No. 2. – P. 284–295.
18. Dahl M.-L. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? // Clin Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41, No 7. – P. 453–470.
19. Kawanishi Y., Tachikawa H., Suzuki T. Pharmacogenomics and schizophrenia // Eur J Pharmacol. – 2000. – Vol. 410, No. 2–3. – P. 227–241.
20. Brockmöller J. et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment // Clin Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 72, No. 4. – P. 438–452.
21. Yasui-Furukori N. et al. Effect of the CYP2D6 genotype on prolactin concentration in schizophrenic patients treated with haloperidol // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 52, No. 1–2. – P. 139–142.
22. Scordo M.G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // Psychopharmacology (Berl.). – 1999. – Vol. 147, No. 3. – P. 300–305.
23. Mihara K. et al. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia // Ther Drug Monit. – 2003. – Vol. 25, No. 3. – P. 287–293.
24. Bork J.A. et al. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, No. 7. – P. 469–476.
25. Köhnke M.D. et al. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone // Pharmacopsychiatry. – 2002. – Vol. 35, No. 3. – P. 116–118.
26. Scordo M.G. et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients // Eur J Clin Pharmacol. – 2000. – Vol. 56, No. 9–10. – P. 679–683.
27. Бурашникова И.С., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. Частота аллеля CYP2D6*4 и экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотической терапии у пациентов русской и татарской национальности, страдающих шизофренией // Психическое здоровье. – 2016. – Т. 14, № 11. – С. 46–52.
28. Kropp S. et al. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry // Clin Lab. – 2006. – Vol. 52, No. 5–6. – P. 237–240.
29. Ruaño G. et al. Length of psychiatric hospitalization is correlated with CYP2D6 functional status in inpatients with major depressive disorder // Biomark Med. – 2013. – Vol. 7, No. 3. – P. 429–439.
30. Laika B. et al. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? // Pharmacogenomics J. – 2009. – Vol. 9, No. 6. – P. 395–403.
31. Jürgens G. et al. Utility and adoption of CYP2D6 and CYP2C19 genotyping and its translation into psychiatric clinical practice // Acta Psychiatr Scand. – 2012. – Vol. 125, No. 3. – P. 228–237.

12. Stingl J., Viviani R. Polymorphism in CYP2D6 and CYP2C19, members of the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, in the metabolism of psychotropic drugs // J Intern Med. – 2015. – Vol. 277, No. 2. – P. 167–177.
13. Andreasen N.C. et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 67, No. 3. – P. 255–262.
14. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapilettti S.G. Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannykh k klinicheskim rekomendatsiyam // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike) / pod red. S.N. Mosolova. – M: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1080 s.
15. World Health Collaboration Center for Drug Statistics Methodology ATC/DDD Index 2017 [Electronic resource]. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 15.11.2016).
16. Griese E.U. et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population // Pharmacogenetics. – 1998. – Vol. 8, No. 1. – P. 15–26.
17. Sachse C. et al. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // Am J Hum Genet. – 1997. – Vol. 60, No. 2. – P. 284–295.
18. Dahl M.-L. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? // Clin Pharmacokinet. – 2002. – Vol. 41, No 7. – P. 453–470.
19. Kawanishi Y., Tachikawa H., Suzuki T. Pharmacogenomics and schizophrenia // Eur J Pharmacol. – 2000. – Vol. 410, No. 2–3. – P. 227–241.
20. Brockmöller J. et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment // Clin Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 72, No. 4. – P. 438–452.
21. Yasui-Furukori N. et al. Effect of the CYP2D6 genotype on prolactin concentration in schizophrenic patients treated with haloperidol // Schizophr Res. – 2001. – Vol. 52, No. 1–2. – P. 139–142.
22. Scordo M.G. et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and steady state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone // Psychopharmacology (Berl.). – 1999. – Vol. 147, No. 3. – P. 300–305.
23. Mihara K. et al. Effects of various CYP2D6 genotypes on the steady-state plasma concentrations of risperidone and its active metabolite, 9-hydroxyrisperidone, in Japanese patients with schizophrenia // Ther Drug Monit. – 2003. – Vol. 25, No. 3. – P. 287–293.
24. Bork J.A. et al. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A // J Clin Psychiatry. – 1999. – Vol. 60, No. 7. – P. 469–476.
25. Köhnke M.D. et al. Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone // Pharmacopsychiatry. – 2002. – Vol. 35, No. 3. – P. 116–118.
26. Scordo M.G. et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients // Eur J Clin Pharmacol. – 2000. – Vol. 56, No. 9–10. – P. 679–683.
27. Burashnikova I.S., Sychev D.A., Kazakov R.E. Chastota allelya CYP2D6*4 i ekstrapiramidnye pobochnye effekty antipsikhoticheskoi terapii u patsientov russkoi i tatarskoi natsional'nosti, stradayushchikh shizofreniei // Psikhicheskoe pdorov'e. – 2016. – T. 14, № 11. – C. 46–52.
28. Kropp S. et al. Cytochrome P-450 2D6 and 2C19 polymorphisms and length of hospitalization in psychiatry // Clin Lab. – 2006. – Vol. 52, No. 5–6. – P. 237–240.
29. Ruaño G. et al. Length of psychiatric hospitalization is correlated with CYP2D6 functional status in inpatients with major depressive disorder // Biomark Med. – 2013. – Vol. 7, No. 3. – P. 429–439.
30. Laika B. et al. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? // Pharmacogenomics J. – 2009. – Vol. 9, No. 6. – P. 395–403.
31. Jürgens G. et al. Utility and adoption of CYP2D6 and CYP2C19 genotyping and its translation into psychiatric clinical practice // Acta Psychiatr Scand. – 2012. – Vol. 125, No. 3. – P. 228–237.

Influence of the number of CYP2D6 active alleles on the antipsychotic daily doses, hospital duration and safety in psychiatric in-patients population

A.A. Kurylev[1, 2], V.M. Brodyansky[3], B.V. Andreev[1, 4], A.O. Kibitov[3]

[1] *St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "Psychiatric Hospital #1 named after P.P. Kashchenko"*

[2] First Saint-Petersburg state medical university n.a. academician I.P. Pavlov Ministry of health of Russia, Saint-Petersburg

[3] *Federal medical research centre of psychiatry and narcology named after V. P. Serbsky of the Ministry of health*

[4] Saint-Petersburg state university, Saint-Petersburg

SUMMARY:

Objective. To evaluate the influence of CYP2D6 genetic polymorphisms on mean antipsychotic daily dose, duration of hospital stay the and safety of antipsychotics in in-patients population. Materials and methods. CYP2D6 genetic polymorphisms (*3, *4, *5, *6, *1XN) were determined in 298 psychiatric in-patients. Antipsychotic drugs, EPS correctors, supporting therapy, doses, route of administration, hospital stay and EPS frequency were analyzed.

Results. Of 298 patient 4,4 % were identified as poor metabolizers, which corresponds to the frequency in Caucasian population. Lower mean antipsychotic daily doses in CPZ equivalents ($p < 0,01$), and define-daily dose (DDD) ($p < 0,04$) and higher EPS frequency (28 vs 72 %, $p = 0,04$) were observed in poor metabolizers group comparing to extensive metabolizers. The duration of hospital stay among poor and ultrarapid metabolizers was 16,21 ($p < 0,01$) days longer comparing to extensive metabolizers.

Conclusions. CYP2D6 poor matabolizers are characterized by lower antipsychotic daily doses and higher EPS frequency. Poor an atypical d ultarapid metabolizers have longer duration of hospital stay comparing to extensive metabolizers. The usage of typical or antipsychotic does not influence mean daily dose across poor, extensive and ultrarapid metabolizers.

KEY WORDS: schizophrenia, cytochrome CYP2D6, gene polymorphisms, antipsychotics.

CONTACT: alexey-kurilev@yandex.ru