

# Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6

Иващенко Д.В.<sup>1</sup>, Осипов А.С.<sup>1</sup>, Назарова Е.В.<sup>1</sup>, Овчинникова М.А.<sup>2</sup>, Буромская Н.И.<sup>3</sup>, Смирнов В.В.<sup>4,5</sup>, Шиманов П.В.<sup>3</sup>, Дейч Р.В.<sup>3</sup>, Файнштейн Т.А.<sup>3</sup>, Шаговенко Е.Н.<sup>3</sup>,

Акмалова К.А.<sup>1</sup>, Качанова А.А.<sup>1</sup>, Гришина Е.А.<sup>1</sup>, Савченко Л.М.<sup>1</sup>, Шевченко Ю.С.<sup>1</sup>, Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; <sup>4</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; <sup>5</sup>ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>2</sup>Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А; <sup>4</sup>Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

<sup>5</sup>Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Антипсихотики относятся к числу препаратов первой линии терапии психотических расстройств. Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4/5 и CYP2D6 метаболизируют большинство антипсихотиков. Активность данных изоферментов у детей изменяется по мере созревания, поэтому она отличается от таковой у взрослых.

**Целью** нашего исследования является изучение ассоциаций параметров активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

**Пациенты и методы.** В исследование были включены 53 подростка с острым психотическим эпизодом, принимающие антипсихотики. Наблюдение продолжалось 14 дней. Эффективность и безопасность терапии оценивали на 14-е сутки при помощи шкал CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, BARS. Проводили измерение активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 при помощи определения метаболических отношений концентраций эндогенных субстратов изоферментов и их метаболитов в утренней моче на 1-е и на 14-е сутки исследования. Активность CYP3A оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола к уровню кортизола, активность CYP2D6 – по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к уровню пинолина. Влияние носительства полиморфных вариантов CYP2D6\*4, \*9, \*10, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 на активность изоферментов было исключено путем выведения их носителей из анализа.

**Результаты и обсуждение.** Выявлена ассоциация отдельных индуцированных антипсихотиками нежелательных симптомов с параметрами активности CYP3A и CYP2D6. Исходно ниже активность CYP2D6 на 1-е сутки отмечалась у пациентов, испытывающих тремор (0,54 [0,34; 1,34] vs 1,25 [0,91; 1,75];  $p=0,023$ ). Также для пациентов с фактом любой нежелательной реакции на терапию отмечены изначально сниженная активность CYP3A (1,2 [0,85; 2,29] vs 2,55 [1,44; 4,83];  $p=0,047$ ) и увеличение активности CYP3A на фоне терапии (разность активности между 14-ми и 1-ми сутками: 0,28 [-0,28; 2,32] vs -1,3 [-3,47; 0,66];  $p=0,042$ ).

**Заключение.** Исходно сниженная активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A является значимым предиктором развития неблагоприятных побочных реакций при приеме антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Предиктивная роль уровня активности CYP2D6 и CYP3A в отношении эффективности антипсихотиков не подтверждена.

**Ключевые слова:** фенотипирование CYP450, CYP2D6, CYP3A; антипсихотики; подростки; безопасность; эффективность.

**Контакты:** Дмитрий Владимирович Иващенко; [dvi1991@yandex.ru](mailto:dvi1991@yandex.ru)

**Для ссылки:** Иващенко ДВ, Осипов АС, Назарова ЕВ и др. Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-11-18

*Efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode in relation to the activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes*

Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Osipov A.S.<sup>1</sup>, Nazarova E.V.<sup>1</sup>, Ovchinnikova M.A.<sup>2</sup>, Buromskaya N.I.<sup>3</sup>, Smirnov V.V.<sup>4,5</sup>, Shimanov P.V.<sup>3</sup>, Deitch R.V.<sup>3</sup>, Fainshtein T.A.<sup>3</sup>, Shagovenko E.N.<sup>3</sup>, Akmalova K.A.<sup>1</sup>, Kachanova A.A.<sup>1</sup>, Grishina E.A.<sup>1</sup>, Savchenko L.M.<sup>1</sup>, Shevchenko Yu.S.<sup>1</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>G.E. Sukhareva Research and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>5</sup>State National Center Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow  
<sup>1</sup>2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>2</sup>1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia; <sup>3</sup>21A, Fifth Donskoy Passage, Moscow 119334, Russia; <sup>4</sup>8, Trubetskaya St., Build 2, Moscow 119991, Russia; <sup>5</sup>24, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

*Antipsychotics are a first-line treatment for psychotic disorders. The cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4/5 and CYP2D6 metabolize most antipsychotics. The activity of these isoenzymes in children changes with maturation, so it is different from that in adults.*

**Objective:** to study the associations of CYP3A and CYP2D6 isoenzyme activity parameters with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

**Patients and methods.** The investigation enrolled 53 adolescents with an acute psychotic episode who took antipsychotics. The observation period lasted 14 days. The CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, and BARS scales were used to evaluate the efficiency and safety of the therapy on day 14. The activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes was measured by determining the metabolic ratios of the concentrations of endogenous substrates of the isoenzymes and their metabolites in a morning urine sample on days 1 and 14 of the study. The activity of CYP3A was assessed by the 6-beta hydroxycortisol/cortisol ratio; that of CYP2D6 was measured by the 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline/pinoline ratio. The influence of carriage of polymorphic variants CYP2D6\*4, \*9, \*10, CYP3A4\*22, CYP3A5\*3 on the activity of isoenzymes was excluded by removing their carriers from the analysis.

**Results and discussion.** The investigators revealed an association of certain antipsychotic-induced undesirable symptoms with CYP3A and CYP2D6 activity parameters. On day 1, a lower CYP2D6 activity was initially observed in patients with tremor (0.54 [0.34; 1.34] vs 1.25 [0.91; 1.75];  $p=0.023$ ). Also, patients with any documented adverse reaction (ARs) to therapy had initially a decreased CYP3A activity (1.2 [0.85; 2.29] vs 2.55 [1.44; 4.83];  $p=0.047$ ) and an enhanced CYP3A activity during therapy (the activity difference between day 14 and day 1 was 0.28 [-0.28; 2.32] vs -1.3 [-3.47; 0.66];  $p=0.042$ ).

**Conclusion.** The initially reduced activity of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes is a significant predictor of antipsychotic-induced ARs in adolescents with an acute psychotic episode. The predictive role of CYP2D6 and CYP3A activity levels in the efficacy of antipsychotics has not been confirmed.

**Keywords:** CYP450, CYP2D6, and CYP3A phenotyping; antipsychotics; adolescents; safety; efficacy.

**Contact:** Dmitry Vladimirovich Ivashchenko; [dvi1991@yandex.ru](mailto:dvi1991@yandex.ru)

**For reference:** Ivashchenko DV, Osipov AS, Nazarova EV, et al. Efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode in relation to the activity of CYP3A and CYP2D6 isoenzymes. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(6):11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-11-18

Антипсихотики относятся к числу препаратов первой линии терапии психотических расстройств [1]. Успешной терапия антипсихотиками оказывается далеко не всегда: до 30–40% пациентов отмечают ее неэффективность, а более 80% – сталкиваются с развитием неблагоприятных побочных реакций (НПР) [2]. Особенно чувствительны к приему антипсихотиков дети и подростки [3]. По этим причинам активно разрабатываются персонализированные подходы к подбору антипсихотиков. Наиболее изученной является фармакогенетика антипсихотиков, однако на данный момент не разработано клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике [4, 5].

Изоферменты цитохрома P450 CYP3A4/5 и CYP2D6 метаболизируют большинство антипсихотиков. Полиморфные варианты генов, которые влияют на функциональную активность данных изоферментов, наиболее изучены в фармакогенетических исследованиях антипсихотиков [4], правда, большинство исследований проведено на взрослых пациентах [6]. Между тем функциональная активность изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 не полностью определяется генотипом. Гены CYP3A4/5 среди европеоидов низкополиморфные, следовательно, их генотипирование нецелесообразно [7]. Также следует иметь в виду, что активность изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 у детей изменяется по мере созревания [8–10]. Таким образом, изучение влияния активности данных цитохромов на эффективность и безопасность антипсихотиков у детей и подростков требует применения технологий фенотипирования.

**Целью** нашего исследования является изучение ассоциаций параметров активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

**Пациенты и методы.** Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №3 от 06.06.2018).

По дизайну исследование было проспективным наблюдением, в нем участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу. Данная часть исследования проводилась с 20.06.2018 г. по 20.06.2019 г.

В исследование было включено 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Включение производилось в срок от 1 до 3 сут после госпитализации пациента в психиатрическую больницу.

**Критерии включения:** 1) возраст от 10 до 18 лет; 2) клинически верифицированный острый психотический эпизод; 3) назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии; 4) согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** 1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации; 2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства; 3) противопоказания к приему антипсихотиков; 4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. В некоторых случаях назначался дополнительный антипсихотик. Дозы антипсихотиков были пересчитаны в хлорпромазиновом эквиваленте [11]. Таким образом, для каждого пациента была известна суточная хлорпромазиновая нагрузка за весь период наблюдения.

Некоторым пациентам дополнительно назначались антидепрессанты, нормотимики, корректор экстрапиримидных симптомов тригексифенидил. Сопутствующая психофармакотерапия всегда учитывалась при анализе данных.

Для оценки эффективности антипсихотиков в динамике применялись специальные шкалы: Детская глобальная оценочная шкала (Children's Global Assessment Scale, CGAS) [12], Шкала позитивной и негативной симптоматики (Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS) [13]. Оценка психического состояния производилась два раза: при включении пациента в исследование и на 14-й день наблюдения. Изменение психического состояния между исходным и на фоне лечения измерялось как разность между средним баллом шкалы при осмотрах.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи Шкалы оценки побочного действия (UKU Side Effects Rating Scale, UKU SERS) [14], Шкалы Симпсона–Ангуса (Simpson-Angus Scale, SAS) [15], Рейтинговой шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS) [16].

**Генотипирование.** У каждого пациента в день включения в исследование с целью генотипирования был взят соскоб буккального эпителия. Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4\*22* (rs2740574), *CYP3A5\*3* (6986A>G, rs776746), *CYP2D6\*4*, \*9, \*10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол», Россия), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

**Методика определения метаболической активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.** Данная часть исследования проводилась на базе лаборатории №73 клинической фармакологии Института иммунологии ФМБА России.

Содержание 6-бета-гидрокортизола (6-БГК) и кортизола (К) в моче, полученной от пациентов, определялось методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies Inc., США). Метаболическая активность CYP3A4 оценивалась по отношению 6-бета-гидрокортизол/кортизол (6-БГК/К) в утренней моче. Кортизол является специфическим субстратом CYP3A, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (6-БГК/К) оценить активность CYP3A: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов. Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Описанные методы определения активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 являются общепринятыми [17–21].

**Статистическая обработка результатов.** Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскелла–Уоллиса). Корреляционный анализ Спирмена применялся для оценки взаимозависимости между количественными переменными. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

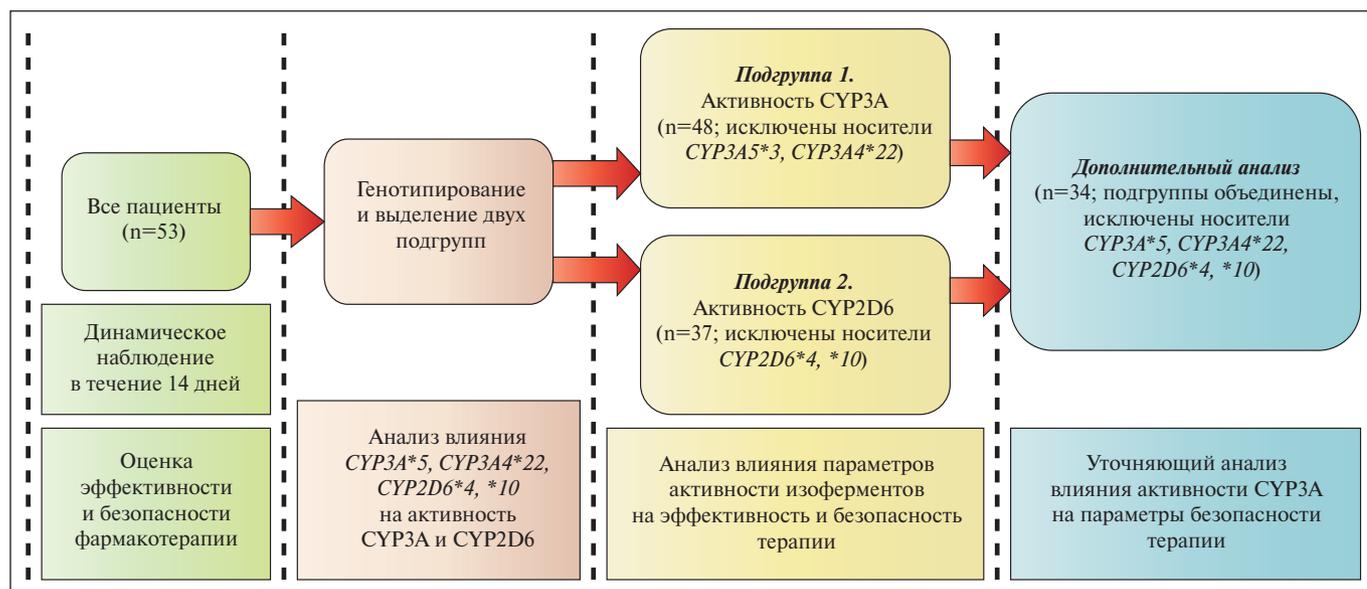


Рис. 1. Схема дизайна исследования. Пояснения см. в тексте, раздел «Пациенты и методы»  
Fig. 1. Study design. See explanations in the text section «Patients and methods»

**Последовательность анализа.** В общей выборке пациентов был проведен анализ влияния полиморфных вариантов *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3*, *CYP2D6\*4*, \*9, \*10 на активность изоферментов *CYP2D6* и *CYP3A*. С целью исключения влияния генетического фактора для последующего анализа были выделены две подгруппы пациентов (рис. 1). В дальнейшем анализ параметров эффективности и безопасности фармакотерапии в зависимости от активности соответствующего изофермента проводили внутри каждой подгруппы отдельно. Завершающим этапом был уточняющий анализ, в котором из первой подгруппы (*CYP3A*) исключили также носителей *CYP2D6\*4* и \*10 (пояснения см. в разделе «Результаты»).

**Результаты. Клинико-демографические характеристики участников исследования.** Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил  $15,08 \pm 1,7$  года, индекс массы тела –  $21,84 \pm 5,51$ . Среди пациентов 44,1% составляли мальчики.

Изначально были проведены расчеты влияния носительства *CYP3A5\*3*, *CYP3A4\*22*, *CYP2D6\*4*, \*10 на активность соответствующих изоферментов (полиморфный вариант *CYP2D6\*9* среди участников исследования не обнаружен). В общей выборке пациентов ( $n=53$ ) установлены значимые ассоциации. Носители *CYP2D6\*4* ( $n=10$ ) отличались повышением активности изофермента *CYP2D6* за период наблюдения по сравнению с носителями «дикого» типа ( $n=43$ ): у последних активность *CYP2D6* преимущественно уменьшалась (показатели изменения активности для носителей *CYP2D6\*4* –  $0,49$  [ $0,05$ ;  $1,55$ ], для носителей «дикого» генотипа они составляли  $-0,1$  [ $-0,67$ ;  $0,55$ ];  $p=0,029$ ). Для полиморфного варианта *CYP2D6\*10* значимых ассоциаций с параметрами активности *CYP2D6* не установлено.

Полиморфные варианты *CYP3A5\*3*, *CYP3A4\*22*, а также *CYP2D6\*4*, \*10 не ассоциировались с изменением параметров активности *CYP3A*.

Не было выявлено корреляций активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с клинико-демографическими ха-

рактеристиками пациентов. Дозировки антипсихотиков, а также разность дозровок между 14-м и 1-м днем наблюдения также не продемонстрировали взаимосвязи с показателями активности изоферментов.

Не было выявлено значимых ассоциаций активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с фактом применения сопутствующей психофармакотерапии: антидепрессантов, нормотимиков.

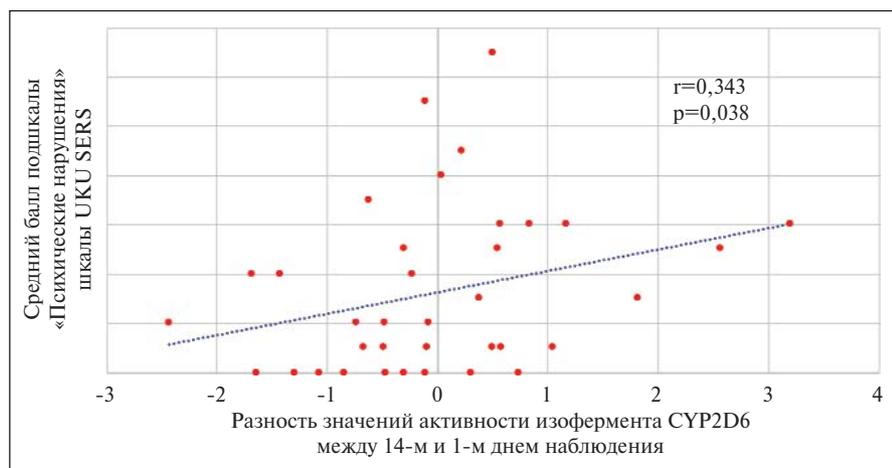
Но в результате корреляционного анализа установлено, что активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* на 14-й день лечения находятся в отрицательной взаимной корреляции ( $r=-0,334$ ;  $p=0,047$ ;  $n=37$ ). Данная корреляция получена для 37 человек, так как сравнивались только пациенты, не имеющие полиморфных вариантов *CYP2D6\*4*, \*10, *CYP3A5\*3* и *CYP3A4\*22*. В общей выборке активность *CYP3A* увеличилась за период лечения ( $1,92 \pm 1,59$  на 1-е сутки vs  $2,85 \pm 2,39$  на 14-е сутки;  $p=0,043$ ), в то время как активность *CYP2D6* осталась практически без изменений ( $1,2 \pm 0,79$  на 1-е сутки vs  $1,35 \pm 1,1$  на 14-е сутки;  $p=0,609$ ).

**Ассоциации параметров эффективности фармакотерапии с активностью изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6*.** Не было выявлено значимой корреляционной связи между параметрами активности *CYP3A* и изменением среднего балла шкалы CGAS, шкалы PANSS и ее отдельных подшкал. Аналогично отрицательные результаты получены при анализе параметров активности *CYP2D6*.

**Ассоциации параметров безопасности фармакотерапии с активностью изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6*.** Безопасность психофармакотерапии измерялась как при помощи среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, так и путем регистрации отдельных НПП при беседе с пациентом.

Ассоциации количественных шкал с параметрами активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* устанавливались при помощи корреляционного анализа. В результате была выявлена значимая положительная корреляция между разностью активности *CYP2D6* между 14-м и 1-м днем наблюдения и значением балла подшкалы UKU SERS «Психические нарушения» ( $r=0,343$ ;  $p=0,038$ ; рис. 2). Отрицательная корреляция обнаружена между активностью *CYP2D6* на момент включения в исследование и подшкалой UKU SERS «Неврологические нарушения» ( $r=-0,34$ ;  $p=0,04$ ; рис. 3). Активность *CYP3A* не коррелировала с параметрами безопасности психофармакотерапии.

Анализ ассоциации параметров активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с частотой регистрации отдельных нежелательных симптомов установил следующее (табл. 1, 2). Инициальная активность *CYP3A* была значимо ниже у пациентов с любой выявленной НПП, но увеличение активности изофермента на фоне лечения также было выше. Значимо ниже инициальная активность *CYP3A* была у пациентов с НПП «Полиурия/полидипсия». Пациенты с НПП «Затрудненное мочеиспускание» в среднем имели более высокую активность *CYP3A* на



**Рис. 2.** Корреляции между разностью значений активности изофермента *CYP2D6* между 14-м и 1-м днем наблюдения и средним баллом подшкалы UKU SERS «Психические нарушения»

**Fig. 2.** Correlations between the difference in the activity of *CYP2D6* isoenzyme between days 14 and 1 of observation and the mean score of the UKU SERS subscale «Mental disorders»

14-е сутки наблюдения по сравнению с теми, у кого данное НПР не выявлялось.

Параметры активности CYP2D6 однонаправленно ассоциировались с фактом НПР у пациентов. Так, «Ригидность мышц» и «Тремор» чаще отмечены у пациентов с низкой инициальной активностью CYP2D6 (см. табл. 2).

Учитывая противоречивость данных, полученных при анализе параметров безопасности в зависимости от активности CYP3A, был предпринят дополнительный анализ (см. рис. 1). На первом этапе были проанализированы ассоциации носительства полиморфных вариантов CYP2D6\*4 и CYP2D6\*10 с НПР, продемонстрировавшими взаимосвязь с параметрами активности изофермента CYP3A. Результат анализа был отрицательный; таким образом, влияние полиморфизмов гена CYP2D6 на НПР при изолированном анализе «Подгруппы 1» было исключено.

Вторым этапом были исключены наблюдения с полиморфными вариантами CYP2D6\*4, \*10, CYP3A5\*3, CYP3A4\*22. После этого для 34 пациентов были повторно рассчитаны ассоциации с отдельными НПР, показавшими статистическую значимость ранее при анализе «Подгруппы 1» и «Подгруппы 2». Результаты представлены в табл. 3.

Значимые ассоциации для CYP2D6 сохранились только в отношении НПР «Тремор» с инициальной активностью изофермента, а для CYP3A – в отношении факта любого НПР у пациента как с активностью изофермента на 1-е сутки наблюдения, так и с изменением активности в течение 14 дней (см. табл. 3).

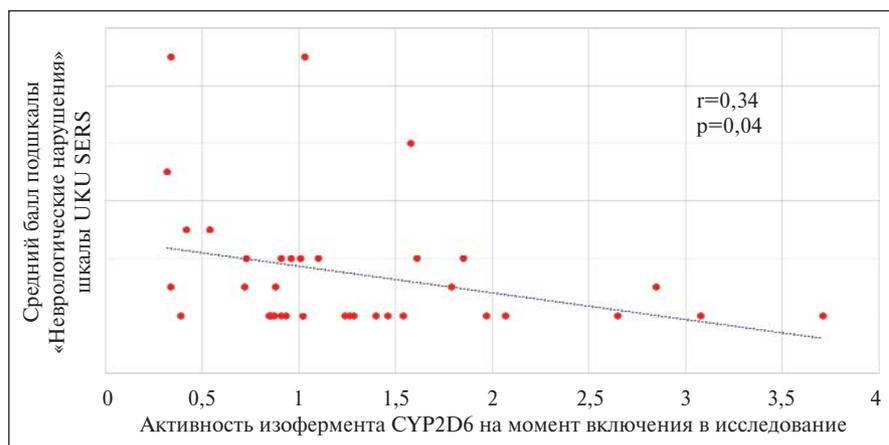
**Обсуждение.** Проведенный анализ позволил оценить предиктивную роль фенотипирования изоферментов CYP3A и CYP2D6 для эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

На изученной выборке не удалось выявить ассоциаций активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 с эффективностью психофармакотерапии.

Перспективным, судя по всему, является дальнейшее изучение фенотипирования данных изоферментов как предикторов безопасности антипсихотиков.

Полученные результаты требуют обсуждения, так как кажутся нам достаточно противоречивыми. В частности, положительная корреляция между величиной подшкалы UKU SERS «Психические нарушения» и увеличением активности изофермента CYP2D6 указывает, что пациенты с индукцией активности данно-

го цитохрома чаще жаловались на НПР со стороны психики. Одновременно с этим изначально низкая активность CYP2D6 была предиктором большей выраженности неврологических НПР. В данном случае можно заключить, что низкий уровень метаболизма CYP2D6 действительно приводил к худшей переносимости антипсихотиков, вероятно, за счет повышенных плазменных концентраций. Этот вывод подтверждается при анализе отдельных НПР: тремор и ригидность мышц действительно ассоциировались с изначально сниженной активностью CYP2D6. На данный момент неясно, почему увеличение активности CYP2D6 у пациентов ассоциировалось с большей выраженностью НПР со стороны психики – это выглядит противоречиво.



**Рис. 3.** Корреляции между активностью CYP2D6 в 1-е сутки наблюдения и средним баллом подшкалы «Неврологические нарушения» шкалы UKU SERS  
**Fig. 3.** Correlations between CYP2D6 activity on day 1 of observation and the mean score of UKU SERS subscale «Neurological disorders»

Таблица 1. Параметры активности изофермента CYP3A в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 1. CYP3A isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]

Параметр	Факт наличия любой НПР по мнению врача		p
	есть (n=8)	нет (n=40)	
Активность CYP3A на момент включения в исследование	1,16 [0,64; 2,28]	2,25 [1,71; 3,7]	0,024
Разность активности CYP3A между 14-м и 1-м днем наблюдения	0,76 [-0,29; 2,46]	-0,93 [-2,6; 0,7]	0,038
	Полиурия/полидипсия		p
	есть (n=7)	нет (n=41)	
Активность CYP3A на момент включения в исследование	3,09 [1,13; 6,15]	1,24 [0,88; 2,25]	0,033
	Затруднение мочеиспускания		p
	есть (n=6)	нет (n=42)	
Активность CYP3A на 14-й день исследования	3,1 [2,5; 4,53]	1,85 [1,2; 2,66]	0,033

Также сложными для трактовки являются результаты ассоциации параметров активности CYP3A с частотами отдельных НПР. В частности, «Полиурия/полидипсия» ассоциировалась с исходно низкой активностью CYP3A, а «Затруднение мочеиспускания» – с более высокой активностью CYP3A на 14-е сутки наблюдения. Оба НПР свойственны антипсихотикам, но взаимосвязь НПР с повышенной активностью изофермента-метаболизатора объяснить сложно. Вероятно, это обусловлено индукцией изофермента со стороны сопутствующей фармакотерапии, но у этого предположения отсутствует фактическое подтверждение. С другой стороны, два НПР потеряли значимость ассоциации при исключении из выборки носителей полиморфных вариантов CYP2D6\*4, \*10 – следовательно, эти биомаркеры могли вносить собственный вклад в развитие данных НПР внутри подгруппы. Достоверную связь с исходно сниженной активностью CYP3A сохранилась только для факта наличия любого НПР у пациента. Объяс-

нение этому факту может быть таким же, как и для активности CYP2D6: у пациентов со сниженной исходно активностью CYP3A могла отмечаться повышенная плазменная концентрация антипсихотиков, вследствие чего возрастала частота НПР.

С частотой НПР было положительно связано увеличение активности CYP3A за период лечения. Эта находка на данный момент также не может быть объяснена логически.

Таким образом, увеличение активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A на фоне приема психофармакотерапии ассоциировалось с повышением риска НПР у пациента. Требуется проверка данных результатов в дальнейшем на расширенной выборке. Возможно, это связано с клиническими факторами, вклад которых ввиду малого количества наблюдений с помощью статистических методов отследить не удастся. С другой стороны, нами установлена отрицательная взаимная корреляция между нарастанием активности CYP3A и CYP2D6. Следовательно, увеличение актив-

сти CYP3A сопряжено с уменьшением активности CYP2D6. Можно предположить, что нарастание выраженности НПР зависит не от повышения активности CYP3A, а от замедления метаболизма субстратов CYP2D6. Данный вопрос требует дополнительного изучения.

Полученные результаты указывают на значимость изоферментов CYP3A и CYP2D6 как маркеров безопасности антипсихотиков у подростков. Фенотипирование является трудоемкой процедурой, и поэтому задача подобных исследований – оценка целесообразности фармакогенетического тестирования изоферментов в реальной клинической практике. Этот аспект остается неясным для CYP3A, так как у европеоидов генетические полиморфизмы вносят лишь малый вклад в изменение скорости его метаболизма.

Результаты, полученные в нашем исследовании, достаточно сложно сравнить с проведенными ранее исследованиями. Как правило, фенотип изофермента CYP2D6 в похожих исследованиях определяется на основе генотипирования. «Медленный» метаболизм CYP2D6 всегда ассоциировался с худшей переносимостью антипсихотиков у детей и подростков [22–25]. Полиморфные варианты генов CYP3A4/5 продемонстрировали свою значимость в качестве предикторов изменения концентраций антипсихотиков [26, 27]. Однако данные исследования проводились среди азиатской популяции, поскольку гены CYP3A4/5 отличаются низкой полиморфностью у европеоидов [7]. Большинство исследований проведено для

Таблица 2. *Параметры активности изофермента CYP2D6 в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 2. *CYP2D6 isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]*

Параметр	Тремор		p
	есть (n=9)	нет (n=28)	
Активность изофермента CYP2D6 на момент включения в исследование	0,54 [0,34; 1,34]	1,25 [0,91; 1,75]	0,023
То же	Ригидность мышц		p
	есть (n=6)	нет (n=31)	
	0,82 [0,49; 1,01]	1,26 [0,87; 1,79]	0,048

Таблица 3. *Параметры активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 в зависимости от наличия или отсутствия отдельных НПР, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Table 3. *CYP3A and CYP2D6 isoenzyme activity parameters in relation to the presence or absence of individual ARs, Me [25th; 75th percentiles]*

Параметр	Тремор		p
	есть (n=9)	нет (n=25)	
Активность изофермента CYP2D6 на момент включения в исследование	0,54 [0,34; 1,34]	1,26 [0,92; 1,82]	0,022
Активность изофермента CYP3A на момент включения в исследование	Факт наличия любой НПР по мнению врача		p
	есть (n=6)	нет (n=28)	
	1,2 [0,85; 2,29]	2,55 [1,44; 4,83]	0,047
Разность активности изофермента CYP3A между 14-м и 1-м днем наблюдения	0,28 [-0,28; 2,32]	-1,3 [-3,47; 0,66]	0,042

**Примечание.** Представлены результаты анализа объединения групп (n=34) с исключением носителей CYP2D6\*4, \*10, CYP3A5\*3, CYP3A4\*22.

**Note.** The results of analyzing the joint group (n = 34), by excluding the carriers of CYP2D6\*4,\*10, CYP3A5\*3, CYP3A4\*22.

рисперидона, так как данный антипсихотик наиболее часто назначается детям и подросткам. Но в отечественной психиатрии распространено назначение также антипсихотиков первого поколения, в метаболизме которых задействованы CYP2D6 и CYP3A. Следовательно, изучение их персонализированного подбора сохраняет свою актуальность.

В проведенных ранее исследованиях нет данных о том, как лекарственно-индуцированные изменения скорости метаболизма CYP3A и CYP2D6 связаны с параметрами безопасности фармакотерапии. Интересно также то, что в нашем исследовании было исключено влияние наиболее распространенных полиморфных вариантов, которые приводят к замедлению метаболизма CYP3A и CYP2D6. С другой стороны, ген *CYP2D6* высокополиморфный, и на скорость метаболизма могли повлиять другие полиморфизмы, не учтенные нами. Но фенотипирование изофермента позволило нам напрямую говорить о влиянии скорости метаболизма на безопасность антипсихотиков, в то время как чисто фармакогенетические исследования лишены этого преимущества.

Представленные результаты являются предварительными, планируется дальнейшее расширение выборки с репликацией данных.

К ограничениям настоящего исследования относятся небольшая выборка пациентов, генотипирование только трех полиморфизмов CYP2D6. Исследование является натуралистичным, исследователь не мог влиять на фармакотерапию пациента. Однако, с целью нивелирования клинических факторов, все они были учтены при статистической обработке данных.

**Заключение.** Установлено, что исходная активность изоферментов CYP2D6 и CYP3A является значимым предиктором развития НПР при приеме антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом. Увеличение активности этих изоферментов на фоне приема психофармакотерапии также значимо ассоциировано с риском худшей переносимости лечения.

На данном этапе предиктивная роль уровня активности CYP2D6 и CYP3A для эффективности антипсихотиков не подтверждена.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhu Y, Li C, Huhn M, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):835-44. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.06.011. Epub 2017 Jun 29.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, et al. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019 Mar;29(2):124-32. doi: 10.1089/cap.2018.0139. Epub 2019 Jan 24.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, et al. Efficacy and Safety of Pharmacological and Psychological Interventions for the Treatment of Psychosis and Schizophrenia in Children, Adolescents and Young Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Feb 11;10(2):e0117166. doi: 10.1371/journal.pone.0117166. eCollection 2015.
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(2):40-9. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.12.003
- Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Sep;18(3):323-37. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.3/jbishop
- Mas S, Gasso P, Torra M, et al; PEPs Group. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(7):647-56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.012
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-41. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
- T'jollin H, Vermeulen A, van Bocxlaer J. PBPK and its Virtual Populations: the Impact of Physiology on Pediatric Pharmacokinetic Predictions of Tramadol. *AAPS J*. 2018 Nov 29;21(1):8. doi: 10.1208/s12248-018-0277-7
- T'jollin H, Snoeys J, Vermeulen A, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Predictions of Tramadol Exposure Throughout Pediatric Life: an Analysis of the Different Clearance Contributors with Emphasis on CYP2D6 Maturation. *AAPS J*. 2015;17(6):1376-87. doi: 10.1208/s12248-015-9803-z
- Ince I, de Wildt SN, Wang C, et al. A Novel Maturation Function for Clearance of the Cytochrome P450 3A Substrate Midazolam from Preterm Neonates to Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Jul;52(7):555-65. doi: 10.1007/s40262-013-0050-0
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(11):1228. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
- Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
- Barnes TRE. The Barnes Akathisia Rating Scale-Revisited. *J Psychopharmacol*. 2003 Dec;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013
- Смирнов ВВ, Савченко АЮ, Раменская ГВ. Разработка и валидация методики количественного определения эндогенного кортизола и 6-β-гидрокортизола в моче с целью определения активности изофермента CYP 3A4. *Биомедицина*. 2010;(4):56-60. [Smirnov VV, Savchenko AYU, Ramenskaya GV. Development and validation quantity method for determination of endogenous cortisole and 6-β-hydroxycortisole in human urine for activity determination of isoensim CYP 3A4. *Biomeditsina*. 2010;(4):56-60 (In Russ.)].
- Galteau MM, Shamsa F. Urinary 6beta-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(10):713-33. doi: 10.1007/s00228-003-0690-3
- Kim AH, Yoon S, Lee Y, et al. Assessment of Hepatic Cytochrome P450 3A Activity Using Metabolic Markers in Patients with Renal Impairment. *J Korean Med Sci*. 2018;33(53):e298. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e298

20. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos.* 2009 Mar;37(3):443-6. doi: 10.1124/dmd.108.025056
21. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. *Can J Physiol Pharmacol.* 2019;97(8):781-5. doi: 10.1139/cjpp-2019-0177
22. Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(3):422-30. doi: 10.1038/tpj.2017.38
23. Vandenberghe F, Najar-Giroud A, Holzer L, et al. Second-Generation Antipsychotics in Adolescent Psychiatric Patients: Metabolic Effects and Impact of an Early Weight Change to Predict Longer Term Weight Gain. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28(4):258-65. doi: 10.1089/cap.2017.0038
24. Dodsworth T, Kim DD, Procyshyn RM, et al. A systematic review of the effects of CYP2D6 phenotypes on risperidone treatment in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2018 Jul 16;12:37. doi: 10.1186/s13034-018-0243-2. eCollection 2018.
25. Gradinaru R, Andreescu N, Nussbaum L, et al. Impact of the CYP2D6 phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients. *Irish J Med Sci.* 2019;188(4):1417-22. doi: 10.1007/s11845-019-01985-x
26. Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, et al. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(6):659-66. doi: 10.1177/0091270009347867
27. Kim K-A, Joo H-J, Lee H-M, Park J-Y. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jan;24(1):35-42. doi: 10.1097/FPC.000000000000020

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

14.09.2020/28.10.2020/3.11.2020

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted under Russian Science Foundation Grant, Project No. 18-75-00046. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Ивашенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>  
 Осипов А.С. <https://orcid.org/0000-0001-6267-4447>  
 Назарова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-4741-1726>  
 Овчинникова М.А. <https://orcid.org/0000-0002-6895-5538>  
 Буромская Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>  
 Смирнов В.В. <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>  
 Шиманов П.В. <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>  
 Акмалова К.А. <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>  
 Качанова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3194-4410>  
 Гришина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-5621-8266>  
 Савченко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>  
 Шевченко Ю.С. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>  
 Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>