



Голубева Т.С.¹ ✉, Докукина Т.В.¹, Голоенко И.М.¹, Обьедков В.Г.¹, Гребень Н.Ф.¹, Сергеев Г.В.², Бокуть О.С.², Походня Ю.Г.³, Сяхович В.Э.³, Походня Е.Н.³

¹ Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск, Беларусь

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

³ Национальная антидопинговая лаборатория, Минск, Беларусь

Связь типа метаболизма лекарственных средств и терапевтического эффекта у пациентов с шизофренией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Голубева Т.С. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, подготовка черновика статьи; Докукина Т.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи, окончательное утверждение версии статьи для публикации; Голоенко И.М. – вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных; Обьедков В.Г. – вклад в замысел и дизайн исследования, существенная переработка важного научного и интеллектуального содержания статьи; Гребень Н.Ф. – сбор и обработка данных; Сергеев Г.В. – вклад в замысел и дизайн исследования; Бокуть О.С. – сбор и обработка данных; Походня Ю.Г. – вклад в замысел и дизайн исследования; Сяхович В.Э. – вклад в замысел и дизайн исследования; Походня Е.Н. – сбор и обработка данных.

Подана: 01.11.2023

Принята: 21.12.2023

Контакты: tatyana.gol2011@yandex.by

Резюме

Введение. Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, в терапии которого важным фактором может выступать биохимический показатель уровня концентрации антипсихотиков в плазме крови. С учетом уровня данного показателя разрабатывается возможность проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

Цель. Изучить связь терапевтического эффекта у пациентов с шизофренией с уровнем концентрации антипсихотических лекарственных средств в плазме крови, их типом метаболизма и полиморфными локусами ряда фармакогенов.

Материалы и методы. В исследование были включены 114 человек с шизофренией в возрасте от 18 до 60 лет. У всех пациентов определяли уровень концентрации антипсихотиков в плазме крови и генетический полиморфизм по локусам ряда фармакогенов (CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T гена MDR1). Определение концентрации лекарственных средств проводилось с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрии. В отдельной подгруппе тестировали тип метаболизма с применением амитриптилина в качестве тест-субстрата.

Результаты. Оценка фенотипических особенностей метаболизма лекарственных средств и их связи с эффективностью и безопасностью лечения, а также индивидуальными генетическими факторами у значительной части пациентов с медленным типом метаболизма обнаружила серьезные побочные эффекты. Для пациентов с быстрым типом метаболизма при назначении им низких доз антипсихотика

установлено, что концентрация препарата в крови была ниже средней терапевтической и наблюдалась фармакорезистентность.

Выводы. Побочные эффекты антипсихотической терапии шизофрении могут быть связаны с медленным типом метаболизма, в то время как фармакорезистентность к терапии – с быстрым типом метаболизма антипсихотиков.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, терапевтический лекарственный мониторинг, фармакогенетическое тестирование

Golubeva T.¹ ✉, Dokukina T.¹, Halayenka I.¹, Obedkov V.¹, Hreben N.¹, Sergeev G.², Bokut O.², Pohodnya Yu.², Syahovich V.³, Pohodnya E.³

¹ Republican Scientific and Practical Center for Mental Health, Minsk, Belarus

² Institute of Bioorganic Chemistry NAS of Belarus, Minsk, Belarus

³ National Anti-Doping Laboratory, Minsk, Belarus

The Relationship between the Type of Drug Metabolism and the Therapeutic Effect in Patients with Schizophrenia

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Golubeva T. – significant contribution to the idea and design of the study, analysis and interpretation of data, preparation of a draft article; Dokukina T. – significant contribution to the idea and design of the study, significant processing of important scientific and intellectual content of the article, final approval of the version of the article for publication; Halayenka I. – contribution to the idea and design of the study, data collection; Obedkov V. – contribution to the idea and design of the study, significant processing of the important scientific and intellectual content of the article; Hreben N. – data collection and processing; Sergeev G. – contribution to the idea and design of the study; Bokut O. – data collection and processing; Pohodnya Yu. – contribution to the idea and design of the study; Syahovich V. – contribution to the idea and design of the study; Pohodnya E. – data collection and processing.

Submitted: 01.11.2023

Accepted: 21.12.2023

Contacts: tatyana.gol2011@yandex.by

Abstract

Introduction. Schizophrenia is a severe mental disorder, in the therapy of which an important factor may be the biochemical indicator of the level of concentration of antipsychotics in blood plasma. Taking into account the level of this indicator, the possibility of therapeutic drug monitoring is being developed.

Purpose. To study the relationship of the therapeutic effect in patients with schizophrenia with the level of concentration of antipsychotic drugs in blood plasma, their type of metabolism and polymorphic loci of a number of pharmacogens.

Materials and methods. The study included 114 people with schizophrenia aged 18 to 60 years. The level of concentration of antipsychotics in blood plasma and genetic polymorphism at the loci of a number of pharmacogens (CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F, C3435T of the MDR1 gene) were determined in all patients. The concentration of drugs was determined using liquid chromatography-mass spectrometry. In a separate subgroup, the type of metabolism was tested using amitriptyline as a test substrate.

Results. Evaluation of the phenotypic features of drug metabolism and their relationship with the effectiveness and safety of treatment, as well as individual genetic factors in a significant part of patients with a slow type of metabolism revealed serious side effects. For patients with a rapid type of metabolism, when they were prescribed low doses of antipsychotic, it was found that the concentration of the drug in the blood was lower than the average therapeutic and pharmacoresistance was observed.

Conclusions. Side effects of antipsychotic therapy for schizophrenia may be associated with a slow type of metabolism, while pharmacoresistance to therapy with a fast type of antipsychotic metabolism.

Keywords: schizophrenia, antipsychotics, therapeutic drug monitoring, pharmacogenetic testing

■ ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная эффективность и побочные эффекты антипсихотической терапии серьезно влияют на выздоровление пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Доказательство связи между результатами применения антипсихотиков и биомаркерами, такими как уровень концентрации препарата в крови у пациентов и полиморфные локусы фармакогенов, важно для понимания их влияния на эффективность ответа на терапию, возникновение нежелательных лекарственных реакций [1]. Предсказательная ценность фармакогенетического тестирования в настоящее время является предметом активных исследований и дискуссий. Возможность ее использования для ожидаемого положительного клинического эффекта зависит от наличия надежных биомаркеров [2, 3].

В систематическом обзоре метаанализов за последнее десятилетие в числе значимых фармакогенетических вариантов на сегодняшний день насчитывается около 70. В это число входят полиморфные локусы генов, отвечающих за фармакокинетику и фармакодинамику антипсихотиков [4]. Важным фактором, связанным с эффективностью терапии, является биохимический показатель уровня концентрации антипсихотиков в плазме крови. С учетом уровня данного показателя разрабатывается возможность проведения терапевтического лекарственного мониторинга – комплекса мероприятий для определения концентрации лекарственных средств в физиологической жидкости пациента с целью выбора оптимальной схемы дозирования [5]. Скорость метаболизма антипсихотиков у конкретных пациентов может существенно различаться, а эффективность и токсичность конкретных препаратов во многом определяются полиморфизмом генов различных фаз детоксикации ксенобиотиков. Наиболее значимая связь показана для полиморфных локусов генов цитохромов CYP2D6 и CYP2C19 [4]. Однако связь различных полиморфных локусов генов может зависеть от этнической принадлежности пациента.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение связи терапевтического эффекта с уровнем концентрации антипсихотических лекарственных средств в плазме крови пациентов с шизофренией, их типа метаболизма и носительства ими ряда полиморфных локусов фармакогенов.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 114 человек с шизофренией (код по МКБ-10 – F20) в возрасте от 18 до 60 лет ($39,2\pm1,0$ года). У всех пациентов, включенных в исследование, определяли уровень концентрации антипсихотиков в плазме крови и генетический полиморфизм ряда фармакогенов. Определение концентрации клозапина, кветиапина, оланзапина, рисперидона, галоперидола и других антипсихотических лекарственных средств в плазме крови пациентов проводилось по методике, включающей ацетонитрильную экстракцию и последующий анализ образцов с использованием жидкостной хромато-масс-спектрометрии. Для определения наличия полиморфных локусов генов изоферментов цитохрома P-450 (CYP2D6*4, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP1A2*F), полиморфизма C3435T гена MDR1 использовали стандартные методики выделения нуклеиновых кислот с применением полимеразной цепной реакции. В подгруппе из 67 пациентов, включенных в исследование, проводили тестирование типа метаболизма (нормальный, медленный, быстрый) с использованием метода терапевтического лекарственного мониторинга с применением амитриптилина в качестве тест-субстрата.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для лечения пациентов с шизофренией наиболее частым в использовании антипсихотическим препаратом был клозапин (42,1%), так же часто применялось сочетание антипсихотиков (39,5%) (табл. 1).

Анализ образцов плазмы крови 114 пациентов с шизофренией позволил определить диапазоны концентраций антипсихотиков (табл. 2) и сравнить их с рекомендуемыми [6]. У 64 пациентов (56,1%) величина концентрации антипсихотического лекарственного средства находилась в норме, у 33 человек (28,9%) – в субтерапевтическом диапазоне, у 17 человек (14,9%) – в токсическом диапазоне.

По результатам тестирования типа метаболизма 67 пациентов с шизофренией, включенных в исследование, медленный тип метаболизма был выявлен у 29 человек (43,3%), из них серьезные побочные эффекты на антипсихотики имелись у 15 человек (51,7%) (табл. 3), т. е. достоверно чаще, чем у пациентов с другим типом метаболизма

Таблица 1
Частота назначения лекарственных средств пациентам основной группы
Table 1
Frequency of prescribing medicines to patients of the main group

Лекарственное средство	Частота назначения	
	Число пациентов	%
Кветиапин	4	3,5
Клозапин	48	42,1
Оланзапин	6	5,3
Рisperидон	6	5,3
Галоперидол	2	1,8
Зуклопентиксол	2	1,8
Флуфеназин	1	0,9
Несколько антипсихотиков	45	39,5
Всего	114	100,0

Таблица 2
Диапазоны концентраций антипсихотиков
Table 2
Ranges of antipsychotic concentrations

Антипсихотик	Зарегистриро- ванный средний диапазон	Рекомендуемый терапевтический диапазон [6]	Калибровоч- ный диапазон	Токсический предел
Кветиапин	10–600	100–500	1–1000	1500
Клозапин	190–450	350–600	1–2000	1500
Оланзапин	18–80	20–80	1–250	150
Рisperидон	0,8–20	20–60	0,1–100	50
Палиперидон	0,8–20	20–60	0,1–100	50
Галоперидол	2–17	1–10	0,5–50	30
Зуклопентиксол	5–100	5–100	0,5–100	150
Флуфеназин	1–10	1–10	0,5–50	100

($\varphi=2,451$, $p<0,01$, критерий Фишера). Быстрый тип метаболизма выявлен у 4 пациентов (6,0%), из них фармакорезистентными были 3 пациента (75,0%) (табл. 3). У пациентов с медленным типом метаболизма токсическая концентрация лекарственного средства в крови может достигаться даже при назначении антипсихотиков в дозе ниже средней терапевтической (табл. 4). У 3 из 4 пациентов с быстрым типом метаболизма концентрация антипсихотика в крови была ниже средней терапевтической, 3 пациента были фармакорезистентны (табл. 3). При генотипировании у всех 3 фармакорезистентных пациентов были обнаружены аллельные варианты генов, ассоциированных, по литературным данным, с быстрым лекарственным метаболизмом. Два пациента являлись носителями гомозиготного генотипа AA по полиморфному локусу CYP1A2*1F, один пациент – гомозиготного генотипа TT по полиморфному локусу CYP2C19*17.

При сопоставлении данных терапевтического лекарственного мониторинга с данными генотипирования всех 114 пациентов, включенных в исследование, достоверных ассоциаций не выявлено (табл. 5).

Таблица 3
Сопоставление результатов тестирования типа метаболизма и данных терапевтического лекарственного мониторинга
Table 3
Comparison of the results of testing the type of metabolism and therapeutic drug monitoring data

Тип метабо- лизма	Число пациентов	Число фарма- корези- стентных пациентов	Число пациентов, имеющих серьезные побочные эффекты	Концентрация антипсихотика в крови		
				ниже ми- нимальной эффективной	нормальная	выше ми- нимальной токсической
Нормаль- ный	34 (50,7%)	18 (52,9%)	7 (20,6%)	14 (41,2%)	18 (52,9%)	2 (5,9%)
Медлен- ный	29 (43,3%)	20 (69,0%)	15 (51,7%)	11 (37,9%)	16 (55,2%)	2 (6,9%)
Быстрый	4 (6,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0)	–

Таблица 4
Сопоставление результатов тестирования типа метаболизма, дозы лекарственного средства и данных терапевтического лекарственного мониторинга
Table 4
Comparison of the results of testing the type of metabolism, drug doses and therapeutic drug monitoring data

Тип метаболизма	Число пациен-тов	Доза анти-психотика	Число пациентов	Концентрация антипсихотика в крови		
				ниже ми-нимальной эффективной	нормаль-ная	выше ми-нимальной токсической
Нормальный	34 (50,7%)	малая	18 (52,9%)	10 (55,6%)	8 (44,4%)	–
		нормальная	14 (41,2%)	4 (28,6%)	8 (57,1%)	2 (14,3%)
		высокая	2 (5,9%)	–	2 (100,0%)	–
Медленный	29 (43,3%)	малая	17 (58,6%)	7 (41,2%)	9 (52,9%)	1 (5,9%)
		нормальная	10 (34,5%)	3 (30,0%)	8 (70,0%)	–
		высокая	2 (6,9%)	1 (50,0%)	–	1 (50,0%)
Быстрый	4 (6,0%)	малая	4 (100,0%)	3 (75,0%)	1 (25,0%)	–

Таблица 5
Сопоставление данных терапевтического лекарственного мониторинга с данными генотипирования
Table 5
Comparison of therapeutic drug monitoring data with genotyping data

Концентрация антипсихотика в крови	Число пациентов	Число фармакорезистентных пациентов	Число пациентов, имеющих серьезные побочные эффекты	Генотип
Ниже минимальной эффективной	33 (28,9%)	20 (60,6%)	10 (30,3%)	CYP2D6*4 (генотип GA или AA) – 8 пациентов (24,2%); CYP2C19*2 – 9 пациентов (27,3%); CYP2C9*2 – 6 пациентов (18,2%); CYP2C9*3 – 5 пациентов (15,2%); CYP1A2*1F (генотип AA) – 15 пациентов (45,5%); CYP2C19*17 (генотип TT) – 5 пациентов (15,2%)
Нормальная	64 (56,1%)	41 (64,1%)	24 (37,5%)	CYP2D6*4 (генотип GA или AA) – 21 пациент (32,8%); CYP2C19*2 – 16 пациентов (25,0%); CYP2C9*2 – 10 пациентов (15,6%); CYP2C9*3 – 9 пациентов (14,1%); CYP1A2*1F (генотип AA) – 30 пациентов (46,9%); CYP2C19*17 (генотип TT) – 13 пациентов (20,3%)
Выше минимальной токсической	17 (14,9%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)	CYP2D6*4 (генотип GA или AA) – 7 пациентов (41,2%); CYP2C19*2 – 2 пациента (11,8%); CYP2C9*2 – нет; CYP2C9*3 – 4 пациента (23,5%); CYP1A2*1F (генотип AA) – 6 пациентов (35,3%); CYP2C19*17 (генотип TT) – 3 пациента (17,6%)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное тестирование типа метаболизма у пациентов, принимающих антипсихотическую терапию, и мониторинг эффективности и безопасности лечения пациентов исследуемых групп показали, что у значительной части пациентов с медленным типом метаболизма могут наблюдаться серьезные побочные эффекты. В то же время у пациентов с быстрым типом метаболизма при назначении низких доз антипсихотика концентрация препарата в крови может быть ниже средней терапевтической и наблюдается фармакорезистентность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rafaniello C., Sessa M., Bernardi F.F. 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.
2. Halayenka I.M., Obyedkov V.G., Golubeva T.S. Relevance of pharmacogenetic testing in the antipsychotic therapy of schizophrenia. *Molecular and Applied Genetics.* 2023;3:121–132. (in Russian)
3. Cong L., Wan Z., Li P. Metabolic, genetic, and pharmacokinetic parameters for the prediction of olanzapine efficacy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022;177:106277.
4. Teng Y., Sandhu A., Liemburg E.J., The Progress and Pitfalls of Pharmacogenetics-Based Precision Medicine in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* 2023;13(3):471.
5. Vaiman E.E., Shnyder N.A., Zhuravlev N.M. Genetic Biomarkers of Antipsychotic-Induced Prolongation of the QT Interval in Patients with Schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(24):15786.
6. Miroshnichenko I.I. *Therapeutic drug monitoring of antipsychotic drugs. Methodological recommendations.* M.; 2020. P. 18. (in Russian)