

# РОЛЬ ЦИТОХРОМ Р450-ЗАВИСИМОЙ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МЕТАБОЛИЗМЕ АНТИПСИХОТИКОВ

О.О. Фурса, В.Л. Козловский

*ФГБУ Санкт-Петербургский научно-исследовательский  
психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева*

В настоящее время широко исследуется индивидуальная вариабельность метаболизма лекарственных препаратов. В зависимости от скорости метаболизма у разных людей различается и реакция на препарат, который при назначении в одной и той же дозировке может быть неэффективным для одних пациентов и вызывать тяжелые побочные эффекты у других [3, 44]. Невозможность предсказания индивидуальной реакции на терапию ввиду отсутствия объективных методов является проблемой, актуальной для психиатров [4]. Так, при назначении антипсихотиков частота встречаемости побочных эффектов очень велика: у пациентов, получающих типичные антипсихотики, только экстрапирамидные побочные эффекты проявляются в 50–75% случаев [7], у пациентов, получающих атипичные антипсихотики, какой-либо побочный эффект наблюдается в 54% случаев [13]. Не менее важной проблемой является отсутствие ответа на терапию, наблюдающееся у 20% [4] – 40% [25] больных шизофренией. Определение особенностей метаболизма у пациента может позволить назначить препарат в индивидуально подходящей дозе и снизить риск развития нежелательных явлений.

## **Индивидуальные особенности метаболизма цитохромов**

Одной из главных причин вариабельности метаболизма является полиморфизм генов изоферментов системы цитохрома Р450, обуславливающих окислительный этап биотрансформации ксенобиотиков. В метаболизме антипсихотиков ведущую роль играют три цитохрома: СYP2D6, СYP1A2 и СYP3A4. Все три изофермента участвуют в метаболизме различных ксенобиотиков и эндогенных веществ, что затрудняет оценку вклада отдельных цитохромов в метаболизм конкретного препарата у отдельно взятого индивидуума и может определять риск развития нежелательных лекарственных взаимодействий.

Хотя скорость метаболизма у каждого пациента индивидуальна, всю популяцию людей условно можно разделить на три основные группы в соответствии со скоростью биотрансформации ксенобиотиков. В основе различий между группами лежат генетические мутации, закрепленные в геноме

и передающиеся из поколения в поколение [35]. На основании этих различий с помощью генотипирования или фенотипирования по каждому из ферментов можно выделить группы медленных метаболизаторов (ММ), быстрых метаболизаторов (БМ) и ультрабыстрых метаболизаторов (УМ) [29, 33]. Наиболее многочисленной всегда является группа БМ, индивиды с этим статусом метаболизма имеют как минимум одну активную генетическую копию. Рекомендуемые дозы препаратов обыкновенно являются для них оптимальными, эффективными и адекватно переносимыми. Лица со статусом метаболизма ММ встречаются значительно реже (к медленным метаболизаторам по СYP 2D6 относят 7% европеоидов и 1–2% представителей других рас [15]), они имеют неактивный аллельный вариант гена; УМ, численность которых среди европеоидов приблизительно равна 5% [26], имеют дублированные или амплифицированные генетические копии. Вышесказанное предполагает, что концентрация исходного вещества в плазме у ММ будет повышенной при стандартной дозе препарата и может явиться причиной высокого риска развития побочных эффектов. УМ, напротив, чаще нечувствительны к терапии антипсихотиками за счет ускорения метаболизма и появления в плазме крови низких концентраций активных компонентов препарата [27]. Таким образом, пациентам с генетически детерминированным статусом ММ требуются сниженные дозы антипсихотического средства. Напротив, УМ будут нуждаться в увеличенной дозе препарата [6]. В отношении лиц с разными статусами метаболизма СYP 2D6 зарубежными исследователями было предложено назначать ММ дозу, составляющую 30–70% от стандартной, а УМ – 135–180% от стандартной [26], однако официально принятых рекомендаций по этому поводу не существует.

## **Особенности биотрансформации антипсихотиков**

Метаболизм разных классов антипсихотиков идет разными путями, он многокомпонентен и вовлекает как цитохром-опосредованные, так и нецитохромовые механизмы элиминации. Очевидно, что при назначении разных классов антипсихотиков вклад активности отдельных изоферментов в биотрансфор-

мацию различается. Так, если препарат является активным субстратом, а изофермент цитохрома катализирует реакцию образования из него неактивного соединения, то между количеством экспрессируемого фермента и эффективностью терапии должна наблюдаться обратная зависимость. Наглядным примером может служить атипичный антипсихотик кветиапин. Основную роль в его метаболизме играет CYP 3A4, катализирующий реакции окисления, сульфатирования, N-дезалкилирования и O-дезалкилирования кветиапина [8] и отвечающий по некоторым данным за 89% всего метаболизма препарата [18]. Из всех перечисленных реакций к образованию активного метаболита ведет только N-дезалкилирование, а доминирующими метаболическими путями являются сульфатирование и окисление. Таким образом, посредством CYP 3A4 активный кветиапин биотрансформируется главным образом до неактивных метаболитов, и в случае повышенной активности изофермента быстрее снижается концентрация активного вещества в крови и соответственно ниже терапевтическая эффективность. В случае же сниженной активности CYP 3A4 метаболизм препарата замедляется, концентрация активного вещества в крови будет возрастать, что отразится не только на эффективности, но и на большей выраженности побочных эффектов. Однако столь четкая картина метаболизма является редкостью, обыкновенно схемы биотрансформации более многофакторны.

В случае если активность метаболитов не уступает активности исходного вещества, а процент активных метаболитов относительно неактивных высок, оценка влияния цитохрома на метаболизм препарата становится более сложной. Примером может стать препарат рисперидон, который гидроксилируется в печени под действием изофермента CYP 2D6 до активного метаболита 9-гидроксирисперидона [11]. По результатам исследований, назначение ингибиторов CYP 2D6 снижает его концентрацию и увеличивает концентрацию исходного препарата [17], но концентрация активного метаболита (рисперидон+9-гидроксирисперидон) не претерпевает значимых изменений [28], из-за чего оценить влияние цитохрома на эффективность и переносимость терапии становится значительно сложнее.

Наиболее затруднительна оценка влияния изофермента цитохрома на метаболизм в тех случаях, когда у одного препарата имеется множество метаболических путей, как цитохром-опосредованных, так и нецитохромовых. К примеру, классический антипсихотик хлорпромазин способен образовывать до 168 метаболитов, 70 из которых обнаруживаются в плазме крови *in vivo*, и 10–12 из них имеют доказанное клиническое значение [1]. Исходя из этого, сложно проанализировать степень вклада того или иного изофермента цитохрома в метаболический процесс. Ферментом с наибольшим вкладом в биотрансформацию хлорпромазина является CYP 2D6, и от-

дельные авторы рекомендуют генотипирование по этому ферменту перед назначением хлорпромазина [45]. Однако, по данным других исследователей, значимость влияния CYP 2D6 на метаболизм препарата представляется спорной [24]. Сравнимой сложностью биотрансформации отличается также галоперидол, в метаболизм которого вовлечены все три основных изофермента цитохрома, но степень вклада каждого из них является недостаточно изученной [31, 34, 37], а изофермент CYP 3A4 катализирует не только биотрансформацию галоперидола, но и окисление восстановленного галоперидола до исходного соединения [30], влияя, таким образом, на противоположные процессы.

Известны препараты, в метаболизме которых практически не участвует система изоферментов цитохрома. В ряду антипсихотиков это палиперидон и амисульприд, которые на 90% экскретируются из организма в неизменном виде [39].

Таким образом, метаболизм каждого антипсихотика имеет свои особенности и значимость активности изоферментов цитохрома, которую желательно определить при назначении препарата-субстрата для выбора «индивидуальной дозы». Без учета индивидуальных особенностей метаболизма проводимая фармакотерапия может оказаться малоэффективной, с одной стороны, инициируя выраженные побочные реакции, а с другой, почти полное отсутствие терапевтического эффекта. И в том, и другом случае пациенты прекращают прием препаратов и посещение медицинских учреждений, нарушается комплаенс и возрастает риск рецидива заболевания [23, 36].

### Лекарственные взаимодействия

В психиатрии не менее чем в других отраслях медицины актуальна проблема лекарственных взаимодействий. Это обусловлено необходимостью комбинированного применения лекарств в терапии психических расстройств с целью достижения полной редукции патологических симптомов, а также назначением препаратов, необходимых для лечения сопутствующей патологии. В этой связи роль активности системы изоферментов цитохрома P450 практически не изучена, или точнее, факты не систематизированы для их реализации в виде практических рекомендаций.

Как указывалось, цитохромы участвуют в метаболизме практически всех поступающих в организм ксенобиотиков, в том числе и не являющихся лекарствами (пищевые продукты, химические агенты из окружающей среды), а также эндогенных веществ (стероиды, лейкотриены, биогенные амины, желчные кислоты и т.д.) [2]. Одни химические соединения влияют на метаболизм других посредством конкурентного ингибирования, и скорость биотрансформации лекарственных препаратов может замедляться не только при комбинированной терапии, но и вследствие поступления в организм ксенобиотиков

с пищей и воздухом (к примеру, пищевые мутагены – субстраты цитохрома 1A2 [32], продукты горения табака – также субстраты цитохромов семейства 1A [46]), либо за счет повышения экспрессии эндогенных веществ (для цитохрома 3A4 субстратом являются стероидные гормоны [43]). Помимо конкурентного взаимодействия, активность ферментов может изменяться под воздействием индукторов или ингибиторов соответствующих изоферментов. В отношении таких воздействий цитохромы подразделяются на конститутивные и индуцибельные: конститутивные ферменты продуцируются в достаточно постоянном количестве, в то время как экспрессия индуцибельных может увеличиваться либо уменьшаться под воздействием экзогенных веществ. [21]. Назначение ингибитора цитохрома может снижать экспрессию последнего и, соответственно, скорость метаболизма препарата, увеличивая риск и выраженность побочных эффектов, даже если генетически пациент относится к группе БМ. При назначении индуктора фермента пациент «трансформируется в фенотип» с более быстрым метаболизмом (из БМ в УМ, из ММ в БМ соответственно), что сопровождается снижением фармакологической активности препарата базовой терапии.

Липофильные препараты, индуцирующие или ингибирующие ферменты, часто являются субстратами ферментов, которые они индуцируют, и у них, как правило, определяется длительный период полувыведения. Препараты антипсихотического ряда соответствуют этим критериям [1], и некоторые из них доказано могут выступать аутоиндукторами или аутоингибиторами метаболизма. Вероятность развития варианта аутоиндукции или аутоингибирования активности изоферментов цитохрома может на протяжении курса лечения трансформировать изначально адекватную дозу и стать причиной её «избыточности/недостаточности», что потребует коррекции [22, 42].

Главным образом антипсихотики вступают во взаимодействие конкурентного ингибирования за изофермент цитохрома, субстратом которого они же и являются. Так, в отношении метаболической конкуренции с субстратами CYP 2D6 вступают классические антипсихотики фенотиазинового ряда хлорпромазин [38] и тиоридазин [9]. В меньшей степени эти же препараты способны ингибировать метаболизм кофеина и других субстратов CYP 1A2 [14]. Еще один широко применяемый классический антипсихотик галоперидол может быть не только субстратом, но и ингибитором CYP 2D6 [20]. Из атипичных антипсихотиков свойствами ингибиторов в отношении CYP 2D6 обладают кветиапин [41] и рисперидон [19], в отношении CYP 1A2 по конкурентному типу – клозапин [16] и оланзапин [12].

Это означает, что при назначении двух и более препаратов одному пациенту следует учитывать не только ингибирующую/индуцирующую способность антипсихотиков, но и соответствующие свойства па-

раллельно назначаемых препаратов. Так, ряд антидепрессантов групп СИОЗС и СИОЗСиН (флуоксетин, пароксетин, сертралин, венлафаксин) являются ингибиторами CYP 2D6 [5], флувоксамин – ингибитор CYP 1A2 [10]. Комбинации нейрорептиков и антидепрессантов применяются как в случае депрессии с бредовой симптоматикой, так и в случае шизофрении с депрессивной или тревожной симптоматикой в структуре. При применении в комбинации антипсихотика-субстрата CYP 2D6 (хлорпромазин, тиоридазин, зуклопентиксол, рисперидон, в меньшей степени галоперидол) и антидепрессанта-ингибитора CYP 2D6 концентрация антипсихотика в крови возрастает за счет снижения экспрессии фермента. Выраженность побочных эффектов может также возрасти, в связи с чем в данной комбинации потребуются снижение дозы нейрорептика. Аналогичная ситуация возникнет в случае одновременного применения флувоксамина и препаратов-субстратов CYP 1A2 клозапина и оланзапина. Барбитураты и антиконвульсанты (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин) являются индукторами CYP 3A4 [40], и при их назначении вместе с препаратами антипсихотического ряда, в метаболизм которых вносит вклад CYP 3A4 (галоперидол, клозапин, кветиапин), концентрация нейрорептика в крови будет снижаться быстрее обычного, что может привести к недостаточной эффективности или ее снижению. В этом случае доза антипсихотика должна быть повышенной для эффективности терапии. Таким образом, в случаях, когда психическое состояние пациента требует одновременной терапии препаратами разных фармакологических групп, особенности метаболизма каждого из препаратов должны быть учтены, а в случае коморбидной патологии желательно учитывать субстратную активность иных назначаемых препаратов. На систему цитохрома P450 оказывают влияние некоторые антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, антибиотики, противовирусные препараты, ингибиторы протонной помпы и многие другие. Способностью изменять активность системы цитохромов наряду с лекарственными средствами обладают и продукты питания – грейпфрутовый сок, кофеин, а также никотин и другие вещества.

### Заключение

Таким образом, роль системы изоферментов цитохрома в метаболизме антипсихотиков важна в связи с выбором адекватной дозы на основе индивидуальных особенностей метаболизма. Для определения скорости метаболизма по тому или иному изоферменту цитохрома до назначения фармакотерапии предпочтительно проведение гено- или фенотипирования. Однако с учетом множества путей метаболизма для каждого препарата, и особенно при одновременном получении нескольких средств, потенциальная предикция эффективности посредством проведения генетических тестов может оказаться не столь значимой.

К сожалению, в настоящее время как роль различных путей метаболизма для каждого из антипсихотиков, так и характер лекарственных взаимодействий с другими препаратами изучены недостаточно. Дальнейшее развитие этого направления иссле-

ований представляется перспективным для совершенствования терапевтической тактики в отношении разработки индивидуализированного подхода к выбору эффективного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004. 144 с.
2. Райс Р.Х., Гуляева Л.Ф. Биологические эффекты токсических соединений: курс лекций. Новосибирск: Новосиб. Гос. Ун-т, 2003. 208 с.
3. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакокинетика // Клиническая фармакология / под ред. академика РАМН, проф. В.Г.Кукеса. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 325 с.
4. Ackenheil M., Weber K. Differing response to antipsychotic therapy in schizophrenia: pharmacogenomic aspects // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2004. Vol. 6, N 1. P. 71–77.
5. Alfaro C.L., Lam Y.W., Simpson J., Ereshefsky L. CYP2D6 inhibition by fluoxetine, paroxetine, sertraline, and venlafaxine in a crossover study: intraindividual variability and plasma concentration correlations // *J. Clin. Pharmacol.* 2000. Vol. 40, N 1. P. 58–66.
6. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // *Molecular Psychiatry.* 2007. Vol. 12. P. 707–747.
7. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations // *J. Clin. Psychiatry.* 1998. Vol. 59, Suppl. 12. P. 23–27.
8. Bakken G.V., Rudberg I., Christensen H. et al. Metabolism of quetiapine by CYP3A4 and CYP3A5 in presence or absence of cytochrome B5 // *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37, N 2. P. 254–258.
9. Baumann P., Meyer J.W., Amey M. et al. Dextromethorphan and mephenytoin phenotyping of patients treated with thioridazine or amitriptyline // *Ther. Drug. Monit.* 1992. Vol. 14, N 1. P. 1–8.
10. Becquemont L., Ragueneau I., Le Bot M.A. et al. Influence of the CYP1A2 inhibitor fluvoxamine on tacrine pharmacokinetics in humans // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 61, N 6. P. 619–627.
11. Berez R., Dorado P., De La Rubia A. et al. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions // *Curr. Drug Targets.* 2004. Vol. 5, N 6. P. 573–579.
12. Carrillo J.A., Herranz A.G., Ramos S.I. et al. Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003. Vol. 23, N 2. P. 119–127.
13. Cascade E., Kalali A.H., Mehra S., Meyer J.M. Real-world data on atypical antipsychotic medication side effects // *Psychiatry (Edgmont).* 2010. Vol. 7, N 7. P. 9–12.
14. Daniel W.A., Syrek M., Rylko Z., Kot M. Effects of phenothiazine neuroleptics on the rate of caffeine demethylation and hydroxylation in the rat liver // *Pol. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 53, N 6. P. 615–621.
15. de Leon J., Susce M.T., Pan R.M. et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation // *J. Clin. Psychiatry.* 2005. Vol. 66, N 1. P. 15–27.
16. Eiermann B., Engel G., Johansson I. et al. The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997. Vol. 44. P. 439–446.
17. Fang J., Bourin M., Baker G.B. Metabolism of risperidone to 9-hydroxyrisperidone by human cytochromes P450 2D6 and 3A4 // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 1999. Vol. 359, N 2. P. 147–151.
18. Hasselstrom J., Linnet K. In vitro studies on quetiapine metabolism using the substrate depletion approach with focus on drug-drug interactions // *Drug Metabol. Drug Interact.* 2006. Vol. 21, N 3–4. P. 187–211.
19. Jover F., Cuadrado J.M., Andreu L., Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction // *Clin. Neuropharmacol.* 2002. Vol. 25, N 5. P. 251–253.
20. Kudo S., Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update // *Clin. Pharmacokinet.* 1999. Vol. 37. P. 435–456.
21. Levy R.H. et al. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 793 p.
22. Li A., August J.T., Murad F., Anders M.W. Drug-Drug Interactions: Scientific and Regulatory Perspectives. Academic Press, 1997. 304 p.
23. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. P. 1209–1223.
24. Lohmann P.L., Bagli M., Krauss H. et al. CYP2D6 polymorphism and tardive dyskinesia in schizophrenic patients // *Pharmacopsychiatry.* 2003. Vol. 36. P. 73–78.
25. Mackenzie B., Souza R., Likhodi O. et al. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects // *Therapy.* 2010. Vol. 7. P. 191–198.
26. Maier W., Zobel A. Contribution of allelic variations to the phenotype of response to antidepressants and antipsychotics // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008. Vol. 258, Suppl. 1. P. 12–20.
27. Mihaljevic-Peles A., Sagud M., Bozina N. et al. Pharmacogenetics and antipsychotics in the light of personalized pharmacotherapy // *Psychiatr. Danub.* 2010. Vol. 22, N 2. P. 335–337.
28. Mihara K., Kondo T., Yasui-Furukori N. 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, N 3. P. 287–293.
29. Ozaki N. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Nagoya J. Med. Sci.* 2004. Vol. 67, N 1–2. P. 1–7.
30. Pan L., Belpaire F.M. In vitro study on the involvement of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 in the metabolism of haloperidol and reduced haloperidol // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55, N 8. P. 599–604.
31. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D. et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // *Ther. Drug Monit.* 2007. Vol. 29, N 4. P. 417–422.
32. Peterson S., Lampe J.W., Bammler T.K. et al. Apiaceous vegetable constituents inhibit human cytochrome P-450 1A2 (hCYP1A2) activity and hCYP1A2-mediated mutagenicity of aflatoxin B1 // *Food Chem. Toxicol.* 2006. Vol. 44, N 9. P. 1474–1484.
33. Prior T.I., Baker G.B. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics // *J. Psychiatry Neurosci.* 2003. Vol. 28, N 2. P. 99–112.
34. Roh H.-K., Chung J.-Y., Oh D.Y. et al. Plasma concentrations of haloperidol are related to the CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001. Vol. 52. P. 265–271.
35. Rothstein M.A. Pharmacogenomics. New Jersey, 2003. 368 p.
36. Shah R. Development of neuroleptic agents: pharmacogenetics and current safety issues of regulatory concern // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2002. Vol. 4, N 4. P. 449–462.
37. Shimoda K., Someya T., Morita S. et al. Lack of impact of CYP1A2 genetic polymorphism (C/A polymorphism at position 734 in intron 1 and G/A polymorphism at position -2964 in the 5'-flanking region of CYP1A2) on the plasma concentration of haloperidol in smoking male Japanese with schizophrenia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002. Vol. 26, N 2. P. 261–265.
38. Shin J.G., Soukhova N., Flockhart D.A. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6 // *Drug Metab. Dispos.* 1999. Vol. 27, N 9. P. 1078–1084.
39. Spina E., de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007. Vol. 100. P. 4–22.
40. Spina E., Pisani F., Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update // *Clin. Pharmacokinet.* 1996. Vol. 31, N 3. P. 198–214.
41. Uehlinger C., Cretol S., Chassot P. et al. Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007. Vol. 27, N 3. P. 273–278.
42. Wojcikowski J., Maurel P., Daniel W.A. Autoinduction of the metabolism of phenothiazine neuroleptics in a primary culture of human hepatocytes // *Pharmacol. Rep.* 2012. Vol. 64, N 6. P. 1578–1583.
43. Yamazaki H., Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochromes P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes // *Arch. Biochem. Biophys.* 1997. Vol. 346, N 1. P. 161–169.
44. Zandi P.P., Judy J.T. The promise and reality of pharmacogenetics in psychiatry // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2010. Vol. 33, N 1. P. 181–224.
45. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II // *Clin. Pharmacokinet.* 2009. Vol. 48, N 12. P. 761–804.
46. Zevin S., Benowitz N.L. Drug interactions with tobacco smoking. An update // *Clin. Pharmacokinet.* 1999. Vol. 36. P. 425–438.

# РОЛЬ ЦИТОХРОМ Р450-ЗАВИСИМОЙ БИОТРАНСФОРМАЦИИ В МЕТАБОЛИЗМЕ АНТИПСИХОТИКОВ

О.О. Фурса, В.Л. Козловский

В статье обсуждается проблема индивидуализации терапии с позиций определения активности изоферментов цитохрома Р450 и метаболизма антипсихотиков. Определение активности изоферментов цитохрома Р450 с применением методов генотипирования перед назначением антипсихотиков может повысить эффективность терапии и уменьшить выраженность побочных эффектов. Однако ввиду неспецифичности действия изоферментов и их вовлеченности в биотрансформацию множества ксенобиотиков, полностью исключить неже-

лательные последствия лекарственных взаимодействий при проведении комбинированной терапии и влияние других веществ на скорость метаболизма антипсихотиков не представляется возможным. Множественные пути метаболизма нейролептиков и факторы, влияющие на их активность, обсуждаются в данной статье.

**Ключевые слова:** фармакотерапия, антипсихотики, система изоферментов цитохрома Р450, фармакогенетика, лекарственные взаимодействия.

## THE ROLE OF CYTOCHROME P450-DEPENDENT BIOTRANSFORMATION IN METABOLISM OF ANTIPSYCHOTICS

O.O. Foursa, V.L. Kozlovsky

This article discusses the issue of personalized treatment in perspective of activity of cytochrome P450 isoenzymes and metabolism of antipsychotics. Measuring the activity of cytochrome P450 isoenzymes before prescription of antipsychotics by means of gene encoding methods may increase the efficacy of medication and reduce the severity of side effects. However, because of nonspecific effects of isoenzymes and their involvement in biotransformation of many xenobiotic substances, adverse

effects of drug interactions in multiple drug use and the effects of other substances on metabolism of antipsychotics cannot be avoided. The authors discuss various ways of antipsychotics metabolism and the factors influencing the activity of medication.

**Key words:** pharmacotherapy, antipsychotics, cytochrome P450 isoenzymes system, pharmacogenetics, drug interaction.

---

**Фурса Ольга Олеговна** – младший научный сотрудник отделения клинических испытаний новых психотропных средств, Федеральное Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева; e-mail: fursa.olga@yandex.ru

**Козловский Владимир Леонидович** – доктор медицинских наук, руководитель отделения клинических испытаний новых психотропных средств, Федеральное Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М.Бехтерева; e-mail: kvl@mail.ru