

# Перспективы генотипирования CYP2D6 в психиатрической практике

Долгорукова А.Н., 540 гр.  
ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова  
2016г.

# Фармакогенетика

- наука, изучающая наследственные основы  
вариабельности эффектов лекарственных средств.

*F. Vogel*

В дальнейшем было показано, что генетические полиморфизмы в ферментных системах детоксикации способны изменять фармакокинетику ЛС, что имеет особое значение для препаратов с узким терапевтическим диапазоном

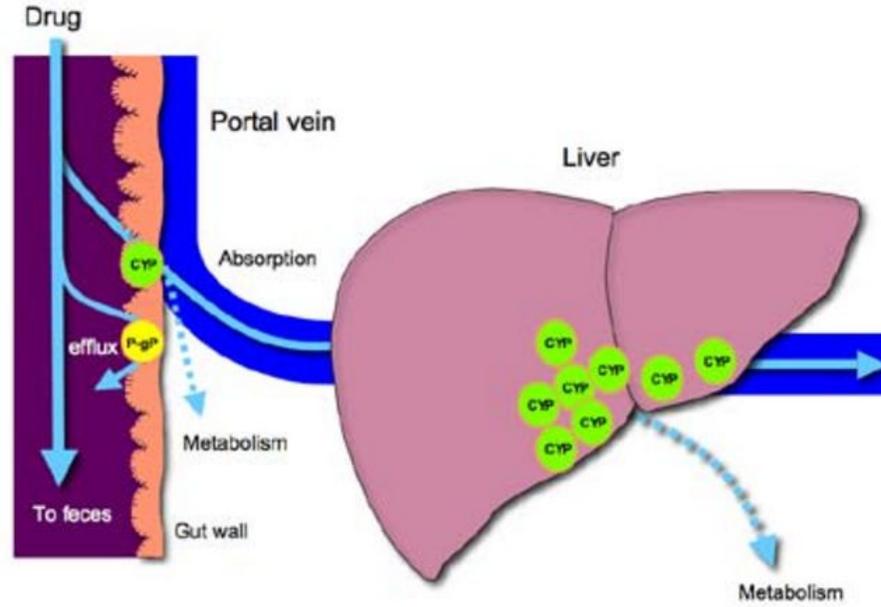
# Краткий исторический очерк

- В общей медицине фармакогенетические исследования стали проводиться с 30-х годов XX века
- 50-е: впервые описаны клинические наблюдения наследственных различий в эффектах препаратов что привело к развитию фармакогенетики
- В психиатрии – с 70-х годов
- Начало 2000-х: разработка и внедрение в клиническую практику фармакогенетических тестов для выбора лекарственного средства и их режимов дозирования
- 2005: FDA одобрено применение первого алгоритма фармакогенетического тестирования психотропных препаратов AmpliChip P450
- 2007: Проведен расширенный полногеномный ассоциативный анализ (GWAS), включавший 14000 человек, на основе которого были показаны достоверные связи между генетическими полиморфизмами и некоторыми заболеваниями. Данное исследование положило начало применению GWAS-анализов в медицине
- 2010: Проект «1000 геномов», на основе которого установлено до 95% встречаемых в различных популяциях полиморфизмов, мутаций, структурных изменений ДНК

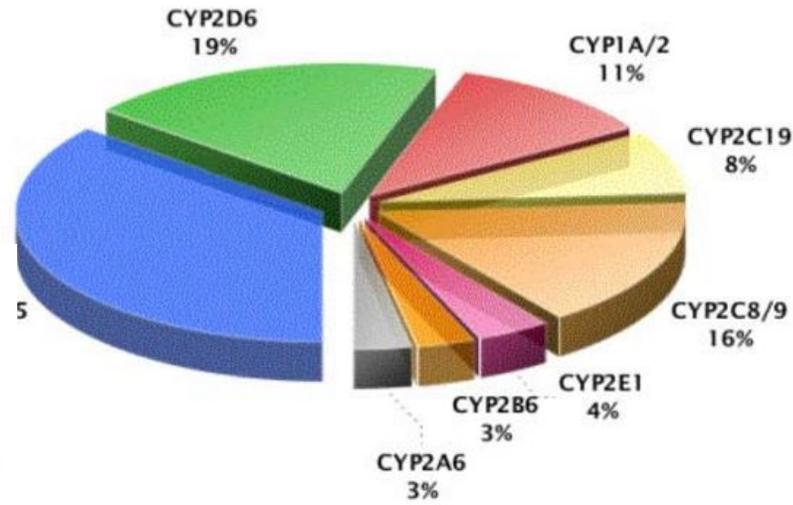
*William E. Evans et al., 2003  
Иващенко Д.В. и др., 2015*

# Цитохромы P-450 (CYP)

- ферменты  
микросомального  
ОКИСЛЕНИЯ



Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



CYP2C19\*8

Cytochrome P450 Family Sub-family Enzyme Allele



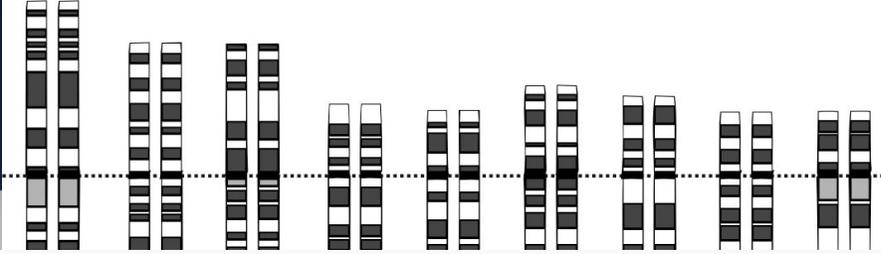
# Изоферменты цитохрома Р-450 и метаболизм некоторых лекарственных препаратов

	<b>CYP1A2</b>	<b>CYP2C19</b>	<b>CYP2C9</b>	<b>CYP2D6</b>	<b>CYP3A4</b>
<b>Нейролептики</b>	Клозапин, галоперидол			Клозапин, флуфеназин, галоперидол, перфеназин, ремоксиприд, респеридон, тиоридазин, тиотиксен, флупентиксол	
<b>Антидепрессанты</b>	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, флувоксамин	Амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, имипрамин, моклобемид, флувоксамин, флуоксетин	Моклобемид, флуоксетин	Амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, тримипрамин, миансерин, тразадон, сертралин, флуоксетин, пароксетин, моклобемид, венлафаксин	Амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, дезипрамин, флуоксетин, флувоксамин
<b>Транквилизаторы</b>		Диазепам			Альпразолам, бромазепам, дiazепам, мидазолам, триазолам
<b>Барбитураты</b>		Фенобарбитал, гексенал			
<b>Антиконвульсанты</b>		Дифенин			Карбамазепин

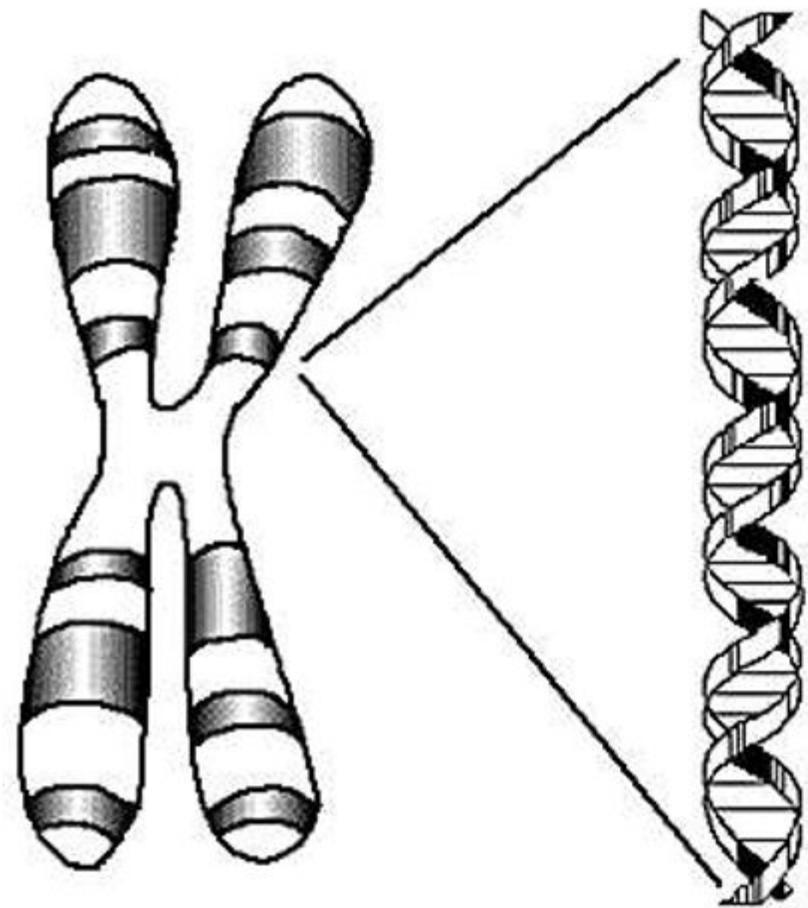
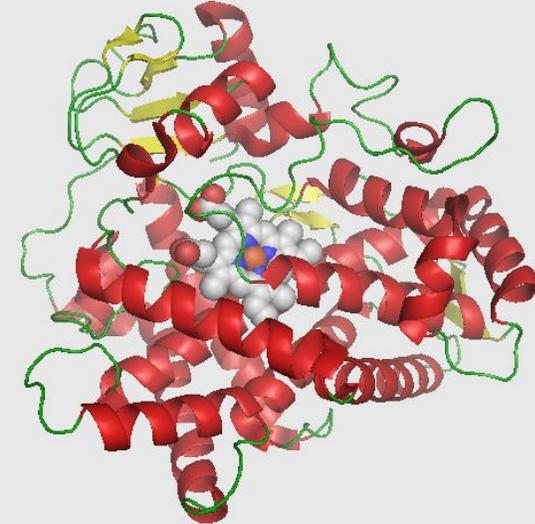
# CYP2D6 – основной метаболический путь

Antipsychotics		Antidepressants	
<b>Typical antipsychotics</b>	Chlorpromazine	<b>Selective serotonin reuptake inhibitors</b>	Paroxetine(1,2) Fluvoxamine(2) Fluoxetine(2) Duloxetine(1) Venlafaxine(1)
Phenothiazines	Perphenazine Fluphenazine Thioridazine		
Butyrophenone derivatives	Haloperidol(1) <b>58%*</b>	<b>Tricyclic Antidepressants</b>	Amitriptyline(1,3)
Thioxanthenes	Zuclopenthixol(1) Flupenthixol(1)	<b>Non-selective monoamine reuptake inhibitors</b>	Imipramine(1,3) Clomipramine(1,3) Trimipramine(3) Doxepin(1,3) Protriptyline Nortriptyline(1,3) Desipramine(3)
<b>Atypical antipsychotics</b>	Sertindole Aripiprazole(1) Risperidone(1)		<b>Tetracyclic antidepressants</b>
<b>Centrally acting sympathomimetics</b>		<b>Other Antidepressants</b>	Venlafaxine(1) Mirtazapine(1) Duloxetine(1) Vortioxetine
Atomoxetine(1)			

\*А.А.Курылев и др., 2012  
Психиатрическая больница  
№1 им. П.П. Кащенко



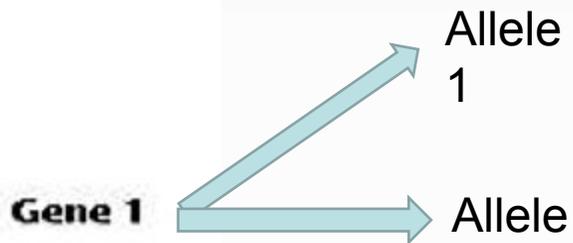
# CYP2D6



Chromosome

DNA

**Genes**

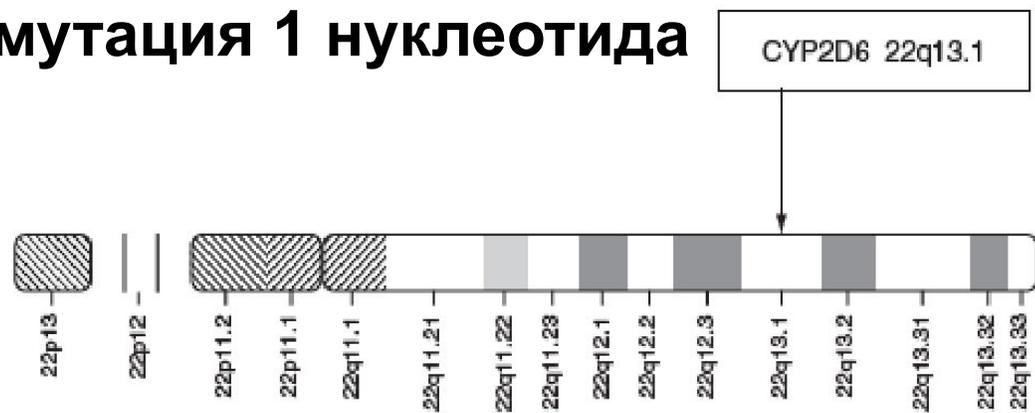


определяют альтернативные варианты развития одного и того же признака

**SNP (Single nucleotide polymorphism)**

**– мутация 1 нуклеотида**

Gene 2



Mrazek DA: Psychiatric Pharmacogenomics, 2010

# CYP2D6 имеет более 100 полиморфизмов

Распространенность полиморфизмов имеет выраженные межэтнические различия

The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database

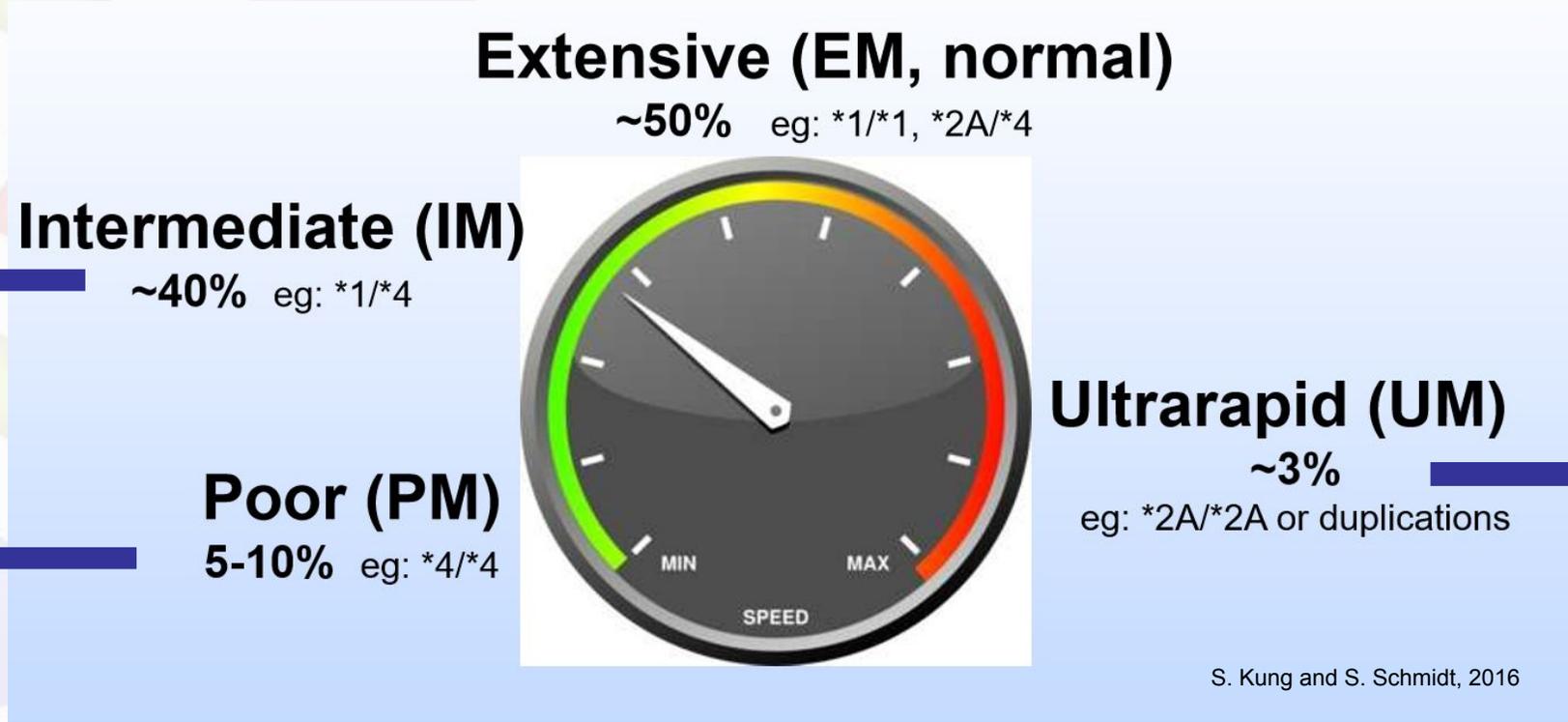
Allele	Protein	Nucleotide changes, Gene <a href="#">M33388</a> *	Region sequenced	XbaI haplotype (kb)	Trivial name	Effect	Enzyme activity		References
							In vivo	In vitro	
CYP2D6*1A	<a href="#">CYP2D6.1</a>	None		29	Wild-type		Normal	Normal	<a href="#">Kimura et al., 1989</a>
CYP2D6*1B	CYP2D6.1	3828G>A		29			Normal (d. s)		<a href="#">Marez et al., 1997</a>
CYP2D6*1C	CYP2D6.1	1978C>T			M4		Normal (s)		<a href="#">Marez et al., 1997</a>
CYP2D6*1D	CYP2D6.1	2575C>A			M5				<a href="#">Marez et al., 1997</a>

\*Contains sequencing errors. [AY545216](#) represents CYP2D6\*1 without sequencing errors; positions after 600 in [M33388](#) should be numbered with -1 nucleotide (601delC), positions after 1330 with 0 nucleotides (1330\_1331insG), and positions after 1439 with +1 nucleotide (1439\_1440insC) as compared with [AY545216](#). CG at position 1289-90 should read GC. All positions in the table are numbered according to [M33388](#).

Таблица 1. Распространенность и функциональное значение некоторых вариантов генетического полиморфизма гена CYP2D6 в населении трех разных стран

Аллели CYP2D6	Функциональная мутация	Функциональное значение	Частота встречаемости аллели, %		
			Швеция	Китай	Зимбабве
*1 или *2	Немутантные варианты	Нормальная активность	69	43	54
*3	Делеция фрагмента A2637	Смещение фрагмента	2	0	0
*4	Замена на аденозин в участке G1934	Дефект сплайсинга	22	0-1	2
*5	Делеция гена	Отсутствие фермента	4	6	4
*10	Тимидин в участке C188	Нестабильная активность фермента	-	51	6
*17	Тимидин в участке C1111	Сниженное сродство фермента к субстрату	-	-	34

# Фенотипы CYP2D6



синтез «дефектного» фермента со сниженной активностью

Отсутствие фермента

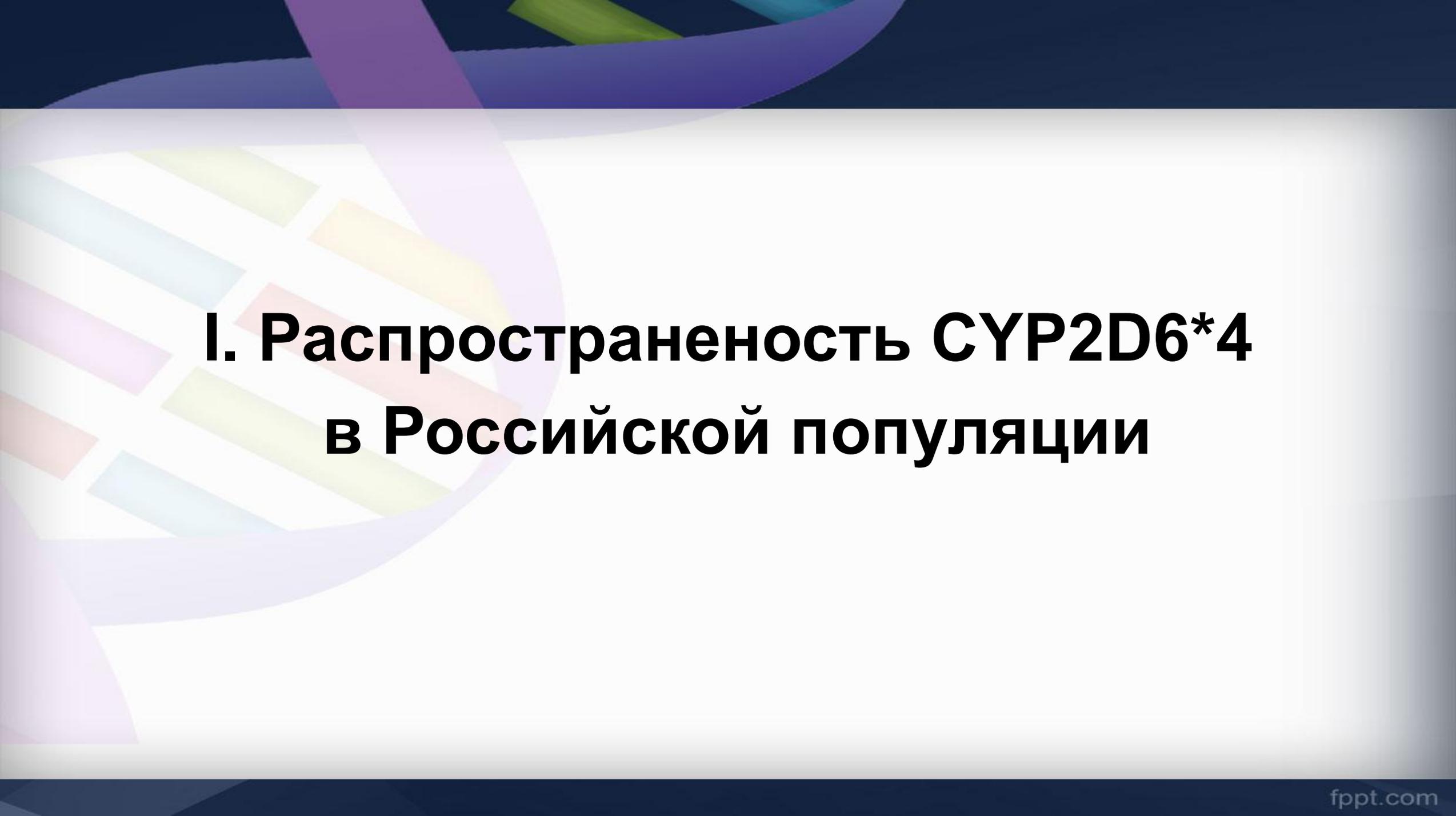
Активность фермента увеличена

применение субстратов CYP2D6 в стандартных дозах характеризуется плохой переносимостью

применение субстратов CYP2D6 в стандартных дозах малоэффективно

## Требования к фармакогенетическому тесту, при которых он может быть внедрен в клиническую практику

- Выявляемый полиморфизм (как правило минорный аллель) должен встречаться в популяции, проживающей на данной территории с частотой не менее 1%
- Продемонстрирована выраженная ассоциация между выявляемым полиморфизмом и неблагоприятным фармакологическим ответом в популяции, проживающей на территории, в которой планируется внедрить фармакогенетический тест
- Высокая специфичность, чувствительность, прогностическая ценность фармакогенетического теста
- Хорошо разработанный алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогенетического теста



# **I. Распространенность CYP2D6\*4 в Российской популяции**

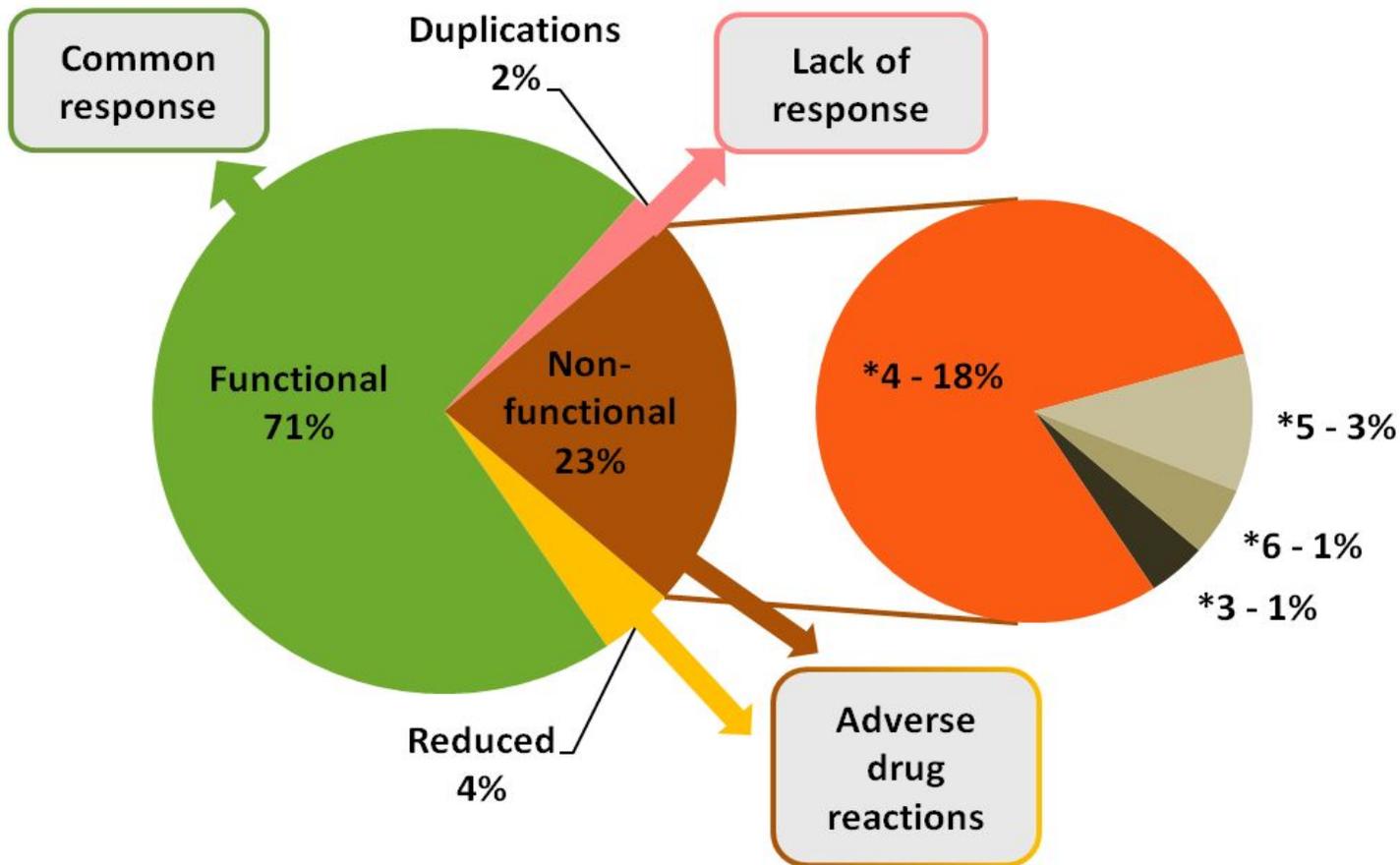
# Регионы, включенные в обзор распространённости СУР2D6\*4



- 1 – Estonia (the Russians);
  - 2 – North Caucasus (the Cherkess, the Karachays);
  - 3 – Bashkortostan Republic (the Tatars, the Bashkirs);
  - 4 – Western Siberia: Novosibirsk and Altai regions (the Caucasians);
  - 5 – Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (the Tundra Nenets);
  - 6 – Northern Siberia: Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Taymyr Dolgano-Nenets Autonomous Okrug (the Russians, the Forest Nenets, the Selkups, the Nganasans).
- The shaded area is the European part of Russia (The Russians)

# Частота встречаемости CYP2D6\*4 в русской популяции (г. Воронеж)

Functional		Non-functional			Reduced	Duplications		
*1	*3	*4	*5	*6	*10	*1x2 (UM)	*2x2	4X2



Gaikovitch et al., 2003

Варианты CYP2D6\*3, \*4, \*5, и \*6 составляют от 93 - 97% всех медленных инактиваторов CYP2D6 в европейской популяции.

Hersberger et al., 2000

# Межэтнические различия встречаемости CYP2D6\*4 в России

CYP2D6\*4 может быть использован как маркер медленного метаболизма антипсихотиков и антидепрессантов



# Частота генотипов CYP2D6\*4

Европеоиды

1846AA - 3.37%

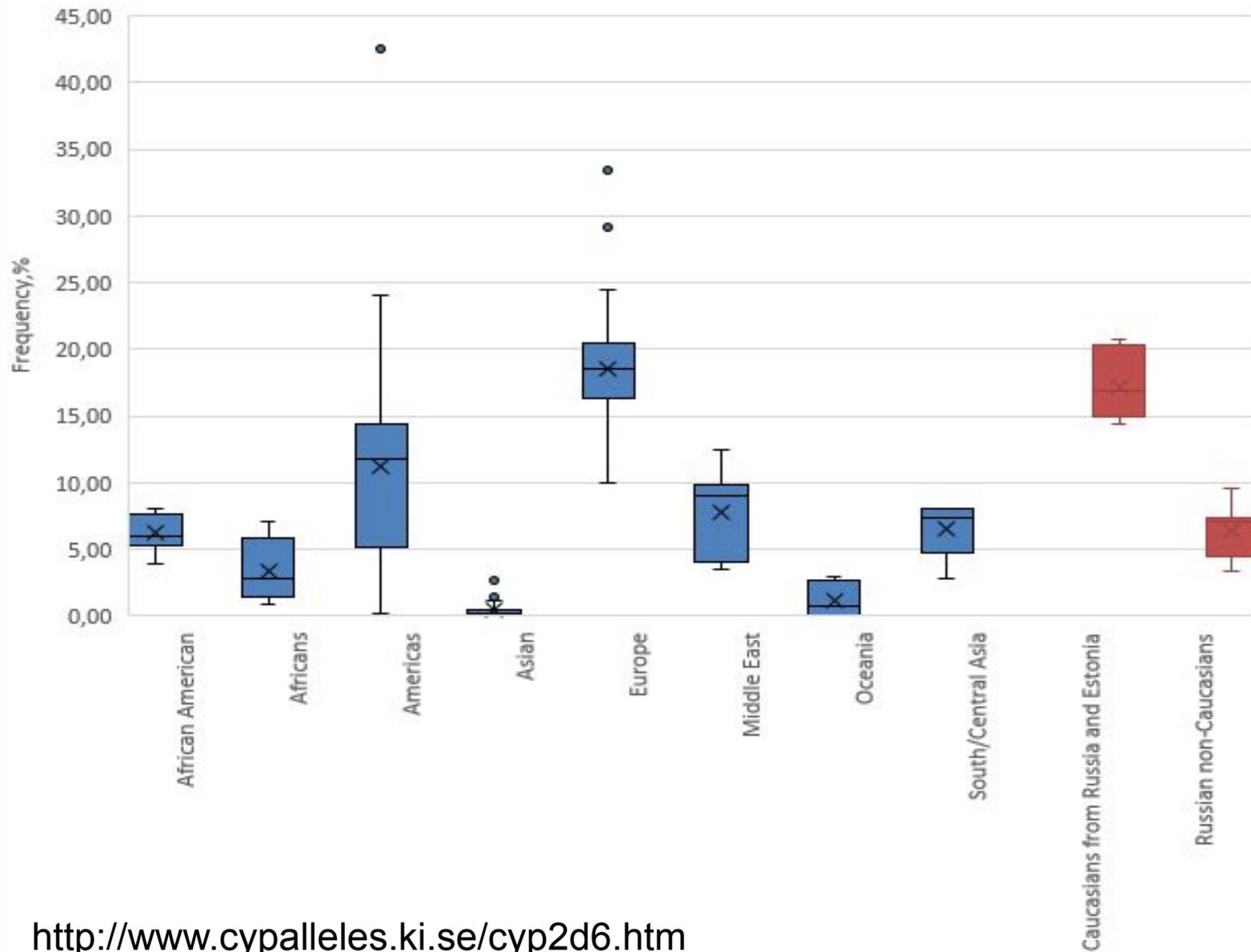
1846GA - 26.64%

Не европеоиды

1846AA 0.25 %

1846GA - 10.82%

# Общеплановая распространённость CYP2D6\*4



<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>

**II. Ассоциации CYP2D6\*4  
с неблагоприятным  
фармакологическим ответом**

Однонуклеотидные полиморфизмы в том или ином гене, передаваемые из поколения в поколение, могут определять генетический вклад в индивидуальный фармакологический ответ, в частности:

- развитие неблагоприятной побочной реакции;
- резистентность или вообще отсутствие эффекта при применении ЛС.

# Факторы, влияющие на индивидуальный фармакологический ответ



частота назначения комбинированной терапии 2-3 препаратами – 51%

Сычев Д.А. и др., 2009

Ингибиторы	Индукторы
<b>Сильные</b>	
Флуоксетин	Глутетимид
Пароксетин	
Бупропион	
Хинидин	
Цинакальцет	
Ритонавир	
<b>Средние</b>	
<b>Потенциальные</b>	
Серталин	Дексаметазон
Дулоксетин	Рифампицин
Тербинафин	

## Другие субстраты CYP2D6

- β-адреноблокаторы,
- антиаритмические,
- тамоксифен,
- противорвотные ЛС,
- блокаторы H1-гистаминовых рецепторов

**PharmGKB**  
The Pharmacogenomics Knowledgebase

About Us | News & Events | CPIC | Projects | Search | Download | Help

Search PharmGKB:  Search

**What is the PharmGKB?**

Find out how we go from extraction of gene-drug relationships in the literature to implementation of pharmacogenomics in the clinic...

[LEARN MORE](#)

**Latest News**

- Coverage of PharmCAT in GenomeWeb
- Response to the American Academy of Pediatrics statement on codeine: let's consider CYP2D6
- Clinical implementation of PGx discussed in JAMA article

Primary Pharmacogenomic Literature

Knowledge Extraction

Knowledge Annotation, Aggregation & Integration

Clinical Interpretation

Clinical Implementation

Pharmacogenomics Knowledge Implementation

# Ретроспективный анализ 575 историй болезней

Одновременное назначение более 2 антипсихотиков

Экстрапирамидные  
побочные эффекты

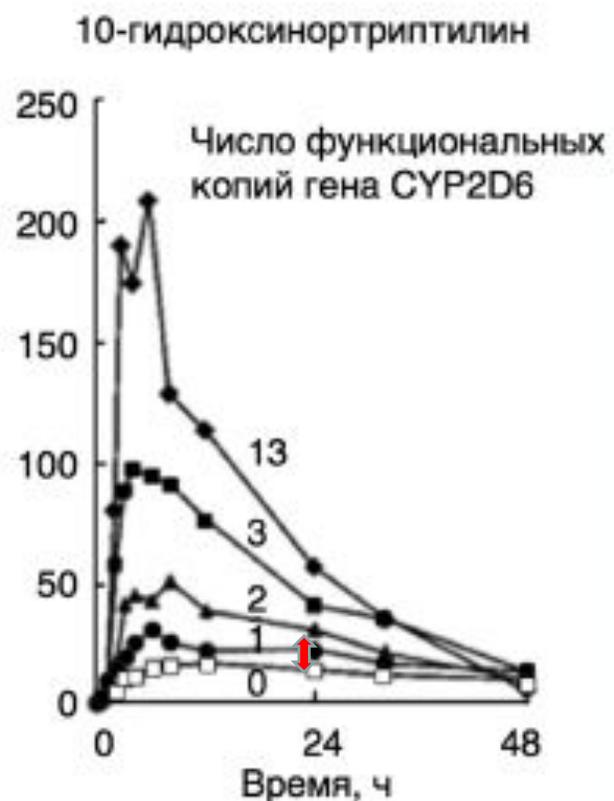
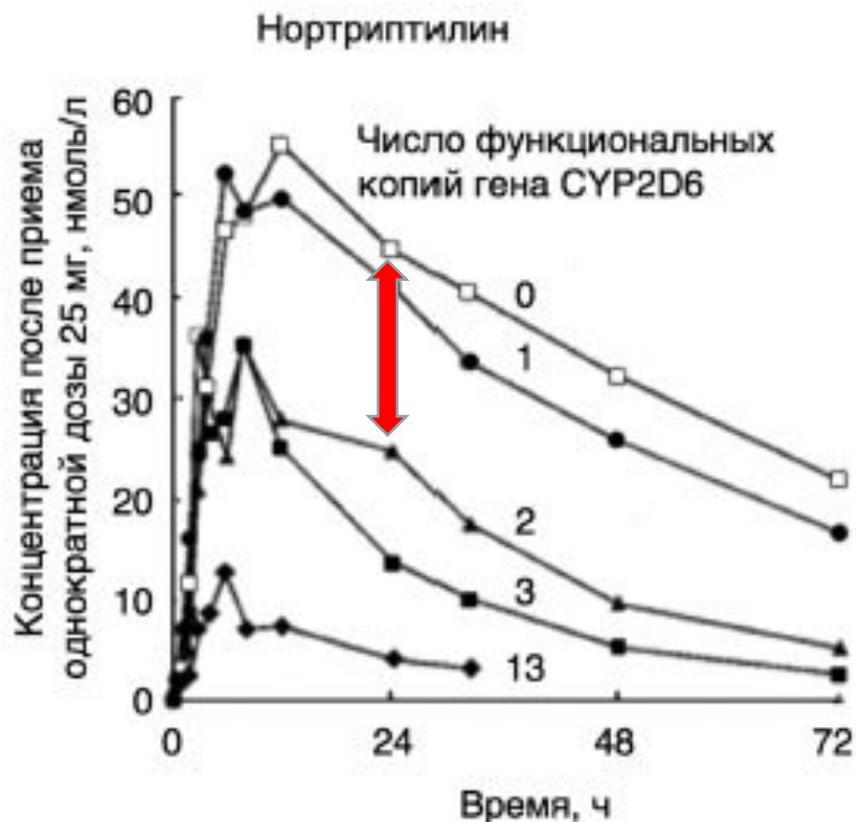
Ухудшение качества  
ремиссии

Вегетативные  
побочные эффекты

Удлинение  
интервала QT

Гипогликеми  
я

**Рис. 2. Зависимость концентрации нортриптилина и его метаболита после приема однократной дозы нортриптилина 25 мг в зависимости от числа функциональных копий гена CYP2D6.**



- у медленных метаболизаторов эффективными окажутся крайне низкие дозы антидепрессанта нортриптилина (10–20 мг),
- у быстрых – за пределами верхней границы рекомендованных доз (вплоть до 500–600 мг),
- при нормальном диапазоне суточных доз в 100–150 мг.

# Показана ассоциация CYP2D6\*4 с побочными реакциями на фоне антипсихотической терапии в популяции российских психиатрических пациентов

- Экстрапирамидные побочные эффекты (71,43% и 16,33%, соответственно;  $p < 0,01$ , Курылев А.А. и др., 2012: 198 пациентов с параноидной шизофренией)
- Гиперпролактинемия (Вялова и др., 2014: 128 пациентов с диагнозом параноидной шизофрении)
- В первой психиатрической научно-практической конференции в Москве в 2015 были представлены доказательства того, что эффективность и безопасность антидепрессантов и продолжительность лечения в стационаре зависит от наличия CYP2D6 \* 4 в генотипе пациента (Казаков Р. Е., 128 пациентов с диагнозом депрессивного расстройства)
- Тардивная дискинезия (Иванова и др., 2016: 475 пациентов с диагнозом шизофрении)



Влияние генотипа CYP2D6 на длительность госпитализации и безопасность применения антипсихотиков в повседневной клинической практике показано в исследовании А.А.Курылев (Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко)

- средняя разница по сравнению с быстрыми инактиваторами составила 18,99 дней,  $p=0,02$

Впервые в российских экономических условиях была проведена фармакоэкономическая экспертиза целесообразности применения генотипирования CYP2D6 у пациентов психиатрического стационара.

Применение генотипирования полиморфизмов цитохрома P450 изофермента 2D6 перед началом психофармакотерапии является экономически обоснованной стратегией, так как позволяет получить дополнительную важную клиникофармакологическую информацию без увеличения средней стоимости госпитализации. Стратегия с генотипированием остается экономически целесообразной, в т.ч. и в случае увеличения стоимости лабораторного анализа до 1505,40 руб., а также при разнице в длительности госпитализации между медленными и быстрыми инактиваторами не менее 6,52 дней.

# приказ Минздрава №494 от 22.10.03 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов»

- «...в крупных ЛПУ должны быть организованы специальные лаборатории фармакогенетики в которых будут проводиться подобные исследования, результаты которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования...»
- указанный приказ носит лишь декларативный характер. Серьезным препятствием к внедрению фармакогенетических тестов в клиническую практику является низкий уровень знаний в области клинической фармакогенетики у врачей и организаторов здравоохранения

# Фармакогенетическое тестирование

- Фармакогенетический тест - это выявление конкретных генотипов по однонуклеотидным полиморфизмам (генотипирование пациентов). В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР) в разных вариантах. При этом в качестве источника ДНК используется или кровь больного, или соскоб буккального эпителия, или слюна.
- инструмент персонализированной медицины.

Выявление "медленных"  
аллельных вариантов CYP



### **III. Алгоритм применения ЛС в зависимости от результатов фармакогнетического теста**

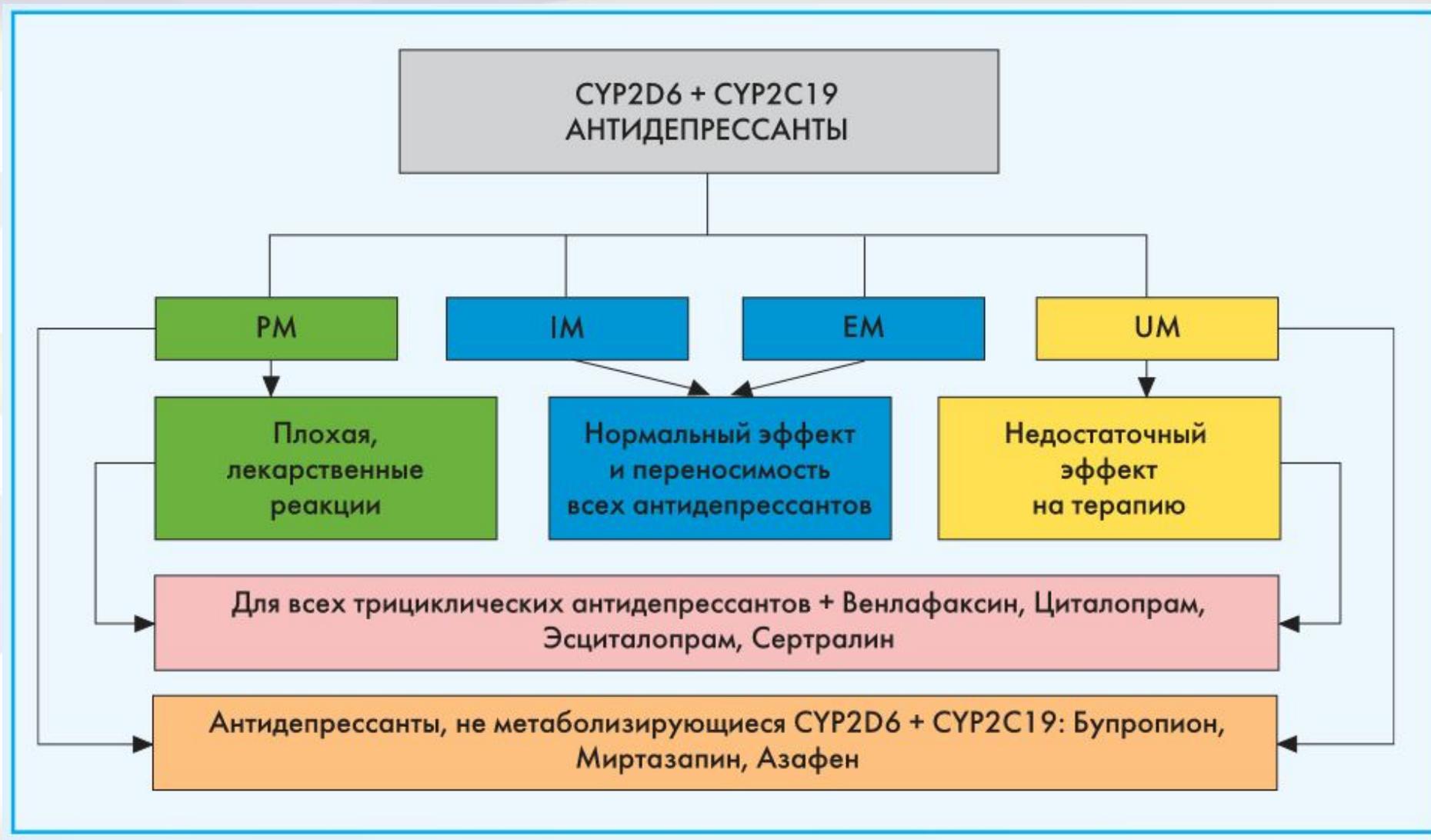
## Рекомендации для лекарственных средств – субстратов CYP2D6

- (1): Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG): (53 drugs associated with genes coding for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9)
- (2): Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) for dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors;
- (3): CPIC for dosing of tricyclic antidepressants.

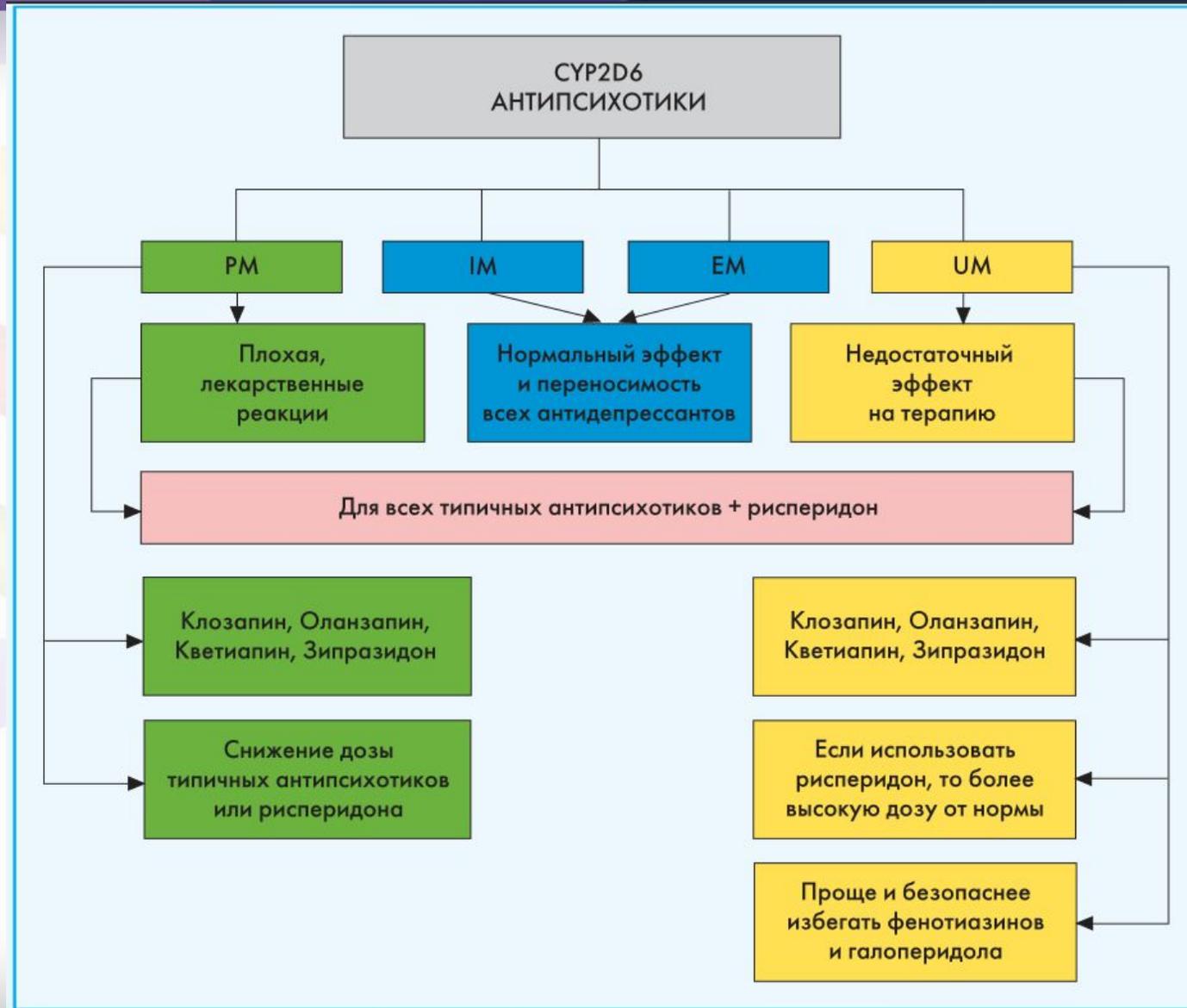
## Рекомендации для лекарственных средств – субстратов CYP2D6

- Не комбинировать с другими субстратами CYP2D6
- Для пациентов с нормальным метаболизмом (EM) в генотипе - не исключать возможность снижения метаболизма вследствие воздействия других факторов. Эффективность препарата необходимо отслеживать и фиксировать побочные эффекты.
- Для пациентов с медленным метаболизмом (IM, PM) – начинать применение препарата с минимальных доз, титровать дозу исходя из ответа на препарат.

# Алгоритм персонализированного выбора антидепрессантов (АД) по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2D6 и CYP2C19



# Алгоритм персонализированного выбора нейролептиков (антипсихотиков) по результатам фармакогенетического тестирования по CYP2D6



«...в настоящее время уже нет никаких сомнений в том, что внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику, является реальным путем к персонализированной медицине и, как следствие, к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии»

*Сычев Д.А., доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, зав. отделом персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП Министерства здравоохранения РФ*

# Полезные ссылки

- **Приказ Минздрава РФ от 22 октября 2003 г. N 494 «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов».** <http://kpfu.ru/portal/docs/F1078334157/494.pdf>
- **Лекарственные взаимодействия психотропных препаратов**  
Малин Д.И. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (часть 1). // Психиатрия и психофармакотерапия, т.2, № 6, 2000, с. 20- 24  
<http://cnsinfo.ru/library/scientific/cm/291.html>  
Д.И. Малин Московский НИИ психиатрии Минздрава России. Лекарственные взаимодействия психотропных средств (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2001; 01:  
<http://cnsinfo.ru/library/scientific/cm/292.html>
- **The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database**  
<http://www.cypalleles.ki.se/>
- **База знаний по Фармакогеномике**  
<https://www.pharmgkb.org/>