

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(1)-30

УДК: 615.03:615.21

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ТЕРАПІЮ АНТИДЕПРЕСАНТАМИ НА ТЛІ ЇХНЬОЇ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Яковлева О. О., Семененко С. І., Щербенюк Н. В., Жамба А. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: natali.scherbenyuk@gmail.com

Статтю отримано 03 грудня 2024 р.; прийнято до друку 09 січня 2025 р.

Анотація. Проводячи фармакотерапію необхідно враховувати генетичний поліморфізм цитохромів P450, особливо під час негативної відповіді організму на лікування. Військовий стан в Україні сприяв збільшенню використання антидепресантів. Під час призначення антидепресантів потрібно враховувати генетичний поліморфізм їхнього метаболізму. Мета огляду – узагальнити сучасні міжнародні уявлення про вибір, призначення, контроль ефективності та прогнозування безпеки під час фармакотерапії депресивних станів антидепресантами різних груп. Проведено аналітичний пошук праць щодо особливостей застосування антидепресантів різними категоріями пацієнтів у міжнародних інформаційних джерелах та базі наукових даних PubMed. В огляді наведено результати дослідження генетичного поліморфізму цитохрому P450 у вагітних та в різних вікових групах. Вони також відрізняються в різних країнах, особливо під час застосування окремих груп антидепресантів, які мають відмінності в метаболізмі через впливи цитохрому P450. Під час фармакогенетичного тестування (PGx) необхідно враховувати повільні, проміжні, нормальні, швидкі та ультрашвидкі типи метаболізаторів CYP2D6 та CYP2C19. Як терапію першої лінії в дослідженнях у вагітних використовували селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Метаболізм пароксетину реалізується переважно CYP2D6, а циталопраму, есциталопраму та сертраліну – ферментами CYP2C19. Відомо, що вагітність може збільшувати активність CYP2D6 на 25-200%, а CYP2C19 – зменшувати на 50%. Оцінка швидкості метаболізму антидепресантів саме на тлі повільних або проміжних алельних варіантів генотипу цитохрому P450 може збільшувати ризики токсичності їхнього застосування. Уточнення цих проблем залишається перспективним напрямом майбутнього аналізу у відповідних популяціях на тлі різних фізіологічних станів організму та відмінностях у перебігу депресії.

Ключові слова: цитохром P450, антидепресанти, поліморфізм генів, метаболізатори.

Вступ

Природні механізми пристосування організмів до зовнішнього середовища численні та різноманітні. Серед них біохімічні реакції ферментів сімейства цитохромів P450 відіграють важливу метаболічну роль та реалізують значний вплив на реакції взаємодії організмів із зовнішнім та внутрішнім середовищем. В останні 2-3 десятиріччя увага до вивчення цитохромів P450 зросла до сотні досліджень та відповідних статей. Це й не дивно, враховуючи роль цих ферментів у детоксикації канцерогенів, токсинів, лікарських засобів, харчових субстратів, ендогенних компонентів – стероїдів, жирних кислот, простагландинів тощо. Цитохроми P450 сприяють утворенню холестерину, стероїдів, тромбоксану A2 [11], але особливої актуальності значенню цих ферментів надають реакції взаємодії лікарських засобів через утручання цитохрому P450 в метаболічне знешкодження ліків [1]. Водночас експресія цих ферментів регулюється на генетичному рівні, що було враховано під час розроблення міжнародних рекомендацій [6].

З урахуванням сучасної екстремальної ситуації в Україні, зокрема стану військових дій, очевидно, що стресові чинники призводять до низки негативних наслідків для здоров'я населення. Депресивні розлади постійно зростають, що зумовлено й попередньою світовою пандемією COVID-2019, яка значно погіршила психічне здоров'я.

Військовий стан має безліч стресових чинників:

втрата позицій та територій країни; загибель членів родини; вимушена еміграція; втрата життя, роботи, житла; насильство та грабїж загарбниками; хвилювання батьків за долю дітей; економічні втрати. Цей перелік індивідуальний та безумовно трагічний у кожному випадку. Тому не дивно, що в Україні майже 8,5 млн осіб мають психічні розлади через стрес, ще 15 млн – потребують психологічної допомоги.

Депресія – достатньо серйозне захворювання, яке перебігає в середньоважкій чи важкій формах, має рецидиви, сприяє втраті працездатності, зниженню якості життя, а через невдале лікування призводить до суїцидальних спроб. Отже, оптимальне призначення антидепресантів на всіх етапах медичної допомоги вимагає чіткого, всебічного розуміння їхнього застосування. З іншого боку, через притаманну антидепресантам варіабельність метаболізму, зумовлену генетичними чинниками, це завдання достатньо складне в практичному виконанні. Водночас відбувається постійне доповнення наукової інформації з клінічної фармакології.

Метою огляду було узагальнити сучасні наукові уявлення про вибір, режим призначення, контроль ефективності та прогнозування безпеки під час фармакотерапії депресивних станів антидепресантами різних груп з урахуванням низки генетично зумовлених особливостей їхнього метаболізму.

Матеріали та методи

Проведено аналітичний пошук праць щодо особливостей застосування антидепресантів з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів у міжнародних інформаційних джерелах та базі наукових даних PubMed. Відібрана інформація проаналізована, оброблена та викладена в цьому огляді.

Результати. Обговорення

Індивідуальних варіантів структури цитохрому P450 виявилось так багато, що виникла необхідність створення відповідної номенклатури. Вона ґрунтується на таких міркуваннях: кожний фермент CYP450 кодується певним геном, один генетичний алель успадковується від кожного з батьків, їхня перевага в загальній популяції визначається як «дикий тип», за умови існування в метаболізаторах двох копій таких алелів формується «інтенсивний», тобто нормальний варіант [11]. У назві ферментної системи вказують присутність цитохрому «CYP», далі арабськими цифрами кодують їхню родину (сімейство), наприклад, CYP1, CYP2, CYP3 тощо, далі літерами визначають підсімейство (A, B, C тощо), а віддзеркалення варіабельності визначає гени ізоферменту-ізоформи теж цифрами (CYP2C4, CYP3A4, CYP3A5). Самі ізоформи кодуються та розрізняються специфічними до субстратів генами, яких може бути значна кількість (наприклад, CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*3). Ізоензими в межах одного сімейства можуть мати майже (менше-більше) 40% гомологічних амінокислот, їхня кількість у підсімействах приблизно 55% гомологів. Наприклад, CYP2D6 належить до 2-го сімейства, підродини D, кодується геном 6, назва самого гена – CYP2D6 (табл. 1). Різні етнічне походження може впливати на варіабельність відповіді на лікарське втручання: так, до 7% білих осіб та 2-7% темношкірих частіше мають повільні метаболізатори CYP2D6, який реалізує реакції на бета-блокатори, антидепресанти, опіоїди [2].

Генетичну варіабельність слід враховувати, коли відповідь на фармакотерапію виходить за межі очікуваної ефективності в рекомендованих дозах: пацієнти не реагують на препарати (резистентність), або навпаки проявляють надзвичайну чутливість до розвитку небажаних лікарських реакцій. Це вимагає ретельного контролю впродовж спостереження за динамікою лікування.

Цікаво було з'ясувати, як працюють ці залежності на ранніх етапах формування людини. Дійсно доведено, що одними з ранніх психологічних розладів у житті жінки є розвиток депресивних станів на тлі вагітності. Їхня частотність варіюється в популяціях залежно від методів спостереження та термінів вагітності, проте вона може досягати 10–15% і частина жінок потребує призначення антидепресантів. Оскільки рекомендації для їхнього вибору обмежуються інформацією про невагітних жінок, виникає потреба в безпосередньому

Таблиця 1. Варіанти цитохромів P450 за номенклатурою та функціями.

Родина	Функція	Представники	Назви
CYP1	метаболізм ліків і стероїдів (особливо естрогенів), детоксикація бензопірену	3 підродини, 3 гени, 1 псевдоген	(CYP1A1), CYP1A2, (CYP1B1)
CYP2	метаболізм ліків і стероїдів	13 підродин, 16 генів, 16 псевдогенів	(CYP2A6), (CYP2A7), (CYP2A13), (CYP2B6), (CYP2C8), CYP2C9, (CYP2C18), CYP2C19, CYP2D6, (CYP2E1), (CYP2F1), (CYP2J2), (CYP2R1), (CYP2S1), (CYP2U1), (CYP2W1)
CYP3	метаболізм ліків і стероїдів (включно з тестостероном)	1 підродина, 4 гени, 2 псевдогени	CYP3A4, CYP3A5, (CYP3A7), (CYP3A43)
CYP4	метаболізм арахідонової та інших жирних кислот	6 підродин, 12 генів, 10 псевдогенів	(CYP4A11), (CYP4A22), (CYP4B1), (CYP4F2), (CYP4F3), CYP4F8, (CYP4F11), (CYP4F12), (CYP4F22), (CYP4V2), (CYP4X1), (CYP4Z1)

контролі ефективності та безпеки антидепресантів під час вагітності, уточненні показань з акцентом на генетичний поліморфізм ферментів, які метаболізують антидепресанти, зокрема цитохроми P450. Складність такого аналізу має декілька аспектів: безпосередньо генетичний контроль призначених ліків як субстратів метаболізму; зміна фармакокінетичних параметрів, зумовлених вагітністю, що можуть включати зміни обсягу розподілу лікарських засобів; динаміка функції печінки та швидкості клубочкової фільтрації нирок; вплив гормональних регуляторів. Додати потрібно і ризики для матері і плоду в умовах фармакологічного навантаження та небажаних лікарських реакцій від нього [8], тому навіть може виникати питання щодо рішення на користь життя жінки або дитини. Тоді фармакогенетичне тестування може стати цінним інструментом для вибору найкращого варіанту лікування [8].

Рекомендації щодо тактики вибору препаратів залежно від генетичного контролю, привертають увагу до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CI33C), причому вони відрізняються в різних препаратах. Так, метаболізм пароксетину реалізується переважно CYP2D6 (альтернативні варіанти: CYP3A4, CYP1A2), водночас циталопрам, есциталопрам та сертралін – ферментами CYP2C19 (альтернативні варіанти: CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6).

Одне з перших досліджень динаміки активності ферментів сімейства цитохромів P450 під час вагітності було проведено лікарями університетських клінік Канади та США: умови включали: прижиттєвий діагноз депресії (діагностування за Единбурзькою шкалою EPDS), вагітність (другий-третій триместр), регулярне вживання CI33C, генотипування для CYP2D6 та CYP2C19; аналіз охоплював більше десяти алелів з урахуванням 4 варіантів фенотипів; виявлено 53 нормальні метаболізатори, 15 – ультрашвидких, 10 – проміжних, 5 – повільних. Не встановлено статистичної

різниці між рівнями депресії за EPDS у вагітних жінок у цих чотирьох групах метаболізаторів [8]. Автори вважають результати недостатньо обґрунтованими через невеликі вибірки, хоча відомо, що під час вагітності активність CYP2D6 може збільшуватись на 25-200%, а CYP2C19 – навпаки зменшуватись на 50%. Усе це свідчить про недостатній рівень інформації щодо терапії депресії під час вагітності, складність вирішення цих проблем [8].

Наступною ілюстрацією аналогічних висновків може стати датське когортне дослідження фенотипів CYP2D6 та CYP2C19 під час терапії антидепресантами молодих осіб. Так, під час популяційного дослідження в Данії виявили, що 17 297 осіб, народжених упродовж 1981-2005 років, страждали на депресію протягом 1996-2012 років та потребували застосування антидепресантів [15]. У дослідженні McAllister-Williams та співавторів підкреслено, що терапія останніми часто (до 30%) може бути тривалою та неуспішною у спробах застосування різних препаратів [12], що зумовлено генетичними варіантами цитохромів P450, переважно тих, які експресуються в печінці [4]. Тому під час фармакогенетичного тестування (PGx) необхідно враховувати повільні (PM), проміжні (IM), нормальні (NM), швидкі (RM) та ультрашвидкі (UM) метаболізатори CYP2D6 та CYP2C19. Антидепресанти C133C, як терапію першої лінії, застосовували до 4% в Данії, до 8% у Великобританії, до 11% в США до 2021 року [15]. Суперечки щодо впровадження PGx-тестування зберігаються між країнами ЄС, США, Канади, Японії, що є наслідком відсутності в Данії таких рекомендацій. Тому автори дослідили асоціації тестування генів CYP2C19 та CYP2D6: серед досліджених було 70% жінок, 90% молодше 26 років та всі мали датське/європейське походження; вони застосовували есциталопрам, сертралін або флуоксетин. Зафіксовано, що діти та підлітки з варіантами PM мали на тлі есциталопраму вищу, більш ніж вдвічі, частоту самогубств/самопошкодження проти нормальних фенотипів CYP2C19. Аналогічно в групі PM CYP2C19, молоді особи на тлі сертраліну змінили його на інший препарат, а метаболізатори PM CYP2D6 на тлі флуоксетину частіше в 3 рази зверталися за невідкладною психіатричною допомогою порівняно з нормальними фенотипами. Серед дітей, підлітків та дорослих були асоціації з U-подібною зворотною кривою фенотипів статусу UM та PM CYP2C19 на тлі есциталопраму. Додамо, що в 2010 році з'явилась інформація-попередження про ризики суїциду від есциталопраму, тому його застосування до 2021 року знизилось у дітей та підлітків майже до нуля; часто застосовували флуоксетин та сертралін. Статус метаболізаторів CYP2D6 у дітей та підлітків для флуоксетину навпаки не впливав на 8- або 12-тижневу відповідь на терапію, навіть серед повільних фенотипів названі ризики були знижені. Однак молоді та дорослі пацієнти мали збільшені ризики заміни препаратів або потреби в невідкладній допомозі. Це підкреслює значення вікового аналізу в таких дослідженнях, тим більше що в дитячих популяціях вони маловідомі [15].

Ретроспективне дослідження в Австралії, яке охоплювало 9500 учасників із депресивними синдромами, присвячене вивченню поліморфізму ферментів P 450 на тлі терапії препаратами селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та аналізу частоти алелів CYP2C19 [7]. Автори підкреслюють «пробіл» інформації або її протиріччя щодо їхньої ефективності та безпеки, враховуючи неоднорідність клінічного перебігу депресії під час коморбідності, в поєднанні з генетичним поліморфізмом ферментів метаболізму сертраліну, циталопраму та есциталопраму. Особливістю цих досліджень було визначення варіантів концентрацій в крові вказаних препаратів під час невеликих вибірок [5, 9]. Розподіл алелів був такий: n=3869 (40%) віднесено до нормальних, n=199 (2,1%) – повільних та n=448 (4,7%) – ультрашвидких метаболізаторів, також найбільше n=2400 (25,8%) було проміжних та n=2555 (26,8%) – швидких. Результати анкетування та оцінка стану пацієнтів підтвердили більшу ефективність сертраліну для повільних типів, також есциталопраму та циталопраму. Особи з швидким метаболізмом краще переносили та рідше відмовлялися від терапії порівняно з нормальним фенотипом. Швидкі варіанти CYP2C19 були пов'язані з кращим перенесенням есциталопраму, а повільні – сертраліну на відміну від нормальних варіантів. В осіб із проміжним типом були вищі шанси отримати більше побічних реакцій (найчастіше зменшення маси тіла, втомлюваність та сонливість від сертраліну), хоча деякі результати не досягали статистично вірогідних значень. Можливими чинниками відсутності достовірності є: додаткові впливи інших ферментів метаболізму; компенсаторні реакції і зміни концентрацій ліків у головному мозку; гетерогенність депресій за етіологією; вплив шкідливих звичок; взаємодія з іншими ліками через індукцію або інгібування ферментів; відсутність аналізу концентрацій ліків у крові.

З урахуванням можливих впливів антидепресантів C133C на вагу під час взаємозв'язку депресії та ожиріння, в Mayo Clinic RIGHT було досліджено динаміку цього ускладнення залежно від фенотипів метаболізаторів через 6 місяців терапії [13]. Раніше доведено, що ожиріння під час депресії має ризики приросту до 55%, а під час депресії, якщо вихідний індекс маси тіла (ІМТ) нормальний або низький (частіше в жінок та після 65 років) ризик ожиріння зростає до 58% [14, 16]. Водночас нагадаємо, що різні антидепресанти мають різні домінувальні фенотипові варіанти метаболізму: циталопрам – CYP2C19, пароксетин – CYP2D6, флуоксетин – CYP2D6 та CYP2C9, сертралін – CYP2D6 та CYP2C19, що відображають протоколи з рекомендаціями індивідуальної терапії [3].

До дослідження, проведеного в клініці Mayo, увійшло 663 особи, зокрема 76% білих жінок віком 46-72 роки, серед яких 38% страждали на ожиріння; терапію в 1,5-5,7% пацієнтів комбінували з інгібіторами/індукторами цитохромів P450. Аналіз провели окремо для

початкового IMT, фенотипу CYP450 та динаміки відмови від терапії. Встановлено, що на відміну від нормальних метаболізаторів CYP2C19 повільний-проміжний статус призводив до приросту маси тіла на 1,7-3% через 6 місяців на тлі вживання циталопраму; флуоксетин та сертралін не мали значущого впливу на IMT; пароксетин – надав максимальний приріст. Різниця в прирості ваги не спостерігалась між фенотипами метаболізаторів під час недостатньої, нормальної ваги та ожиріння на тлі вживання циталопраму, флуоксетину, сертраліну або пароксетину [13]. Автори вважають, що значна кількість різновекторних впливів під час оцінки асоціацій статусу метаболізаторів цитохромів та динаміки маси тіла відповідно до спектру побічних реакцій антидепресантів, потребують подальших досліджень.

Результати клінічної ефективності можуть значно залежати від досягнення певних рівнів лікарського засобу в крові пацієнтів. Таке дослідження проведено групою авторів (Канада, Німеччина) у процесі динамічного контролю призначення есциталопраму (ефективного S-енантіомеру рацематичного циталопраму, він переважно метаболізується CYP2C19; перша фаза контролю проводилася протягом 0-8 тижнів); надалі у другій фазі протягом 9-16 тижнів під час терапії великого депресивного розладу призначали арилпіразол (антипсихотик другого покоління, метаболіт CYP2D6). Серед 178 запрошених проведено 177 тестів для CYP2C19 та 170 – для CYP2D6 [10]. У першій фазі дослідження, коли призначали лише есциталопрам, ризики небажаних лікарських реакцій (НЛР) з боку ЦНС були вищими в 7,69 раза серед нормальних метаболізаторів порівняно з проміжними та повільними метаболізаторами. У другій фазі (комбінація двох препаратів) вони були в 11,5 раза вищі для проміжних + повільних на відміну від нормальних метаболізаторів CYP2D6. Порушення статевої функції виникали в 6,72 раза частіше серед проміжних і повільних метаболізаторів порівняно з нормальними. Вищі концентрації есциталопраму мали в сироватці крові проміжні та повільні метаболізатори CYP2C19, тобто у більш повільних типів CYP2C19 зу-

стрічаються вищі концентрації препарату, навіть вищі терапевтичного діапазону, що дозволяє думати про зменшення ефективної дози для них.

Відносно варіанту CYP2D6 відмічені складні реакції взаємодії, що дозволило підтвердити зв'язок із концентраціями лише в першій фазі терапії, але не в другій. Під час збільшення НЛР в ЦНС у проміжних + повільних варіантах CYP2D6 можливі безпосередні впливи CYP2D6 на метаболізм нейрональних амінів. Необхідно додати, що контроль ефективності та побічних реакцій в цьому пріоритетному дослідженні відбувався достатньо часто – через 1-2 тижні спостереження (Канадська інтеграція біомаркерів депресії – CAN-BIND-1) [10].

Отже, наведені наукові ілюстрації впливу генетичного поліморфізму ферментів біотрансформації лікарських засобів свідчать про їхню вагому роль у забезпеченні ефективності та безпеки терапії сучасних депресивних станів.

Висновки та перспективи подальших розробок

Уточнення теоретичних положень відповідно до генетичного контролю метаболізму лікарських засобів повинно бути науково обґрунтованим в широкому діапазоні світових досліджень.

Практичне розуміння цих положень сприятиме збільшенню ефективності та безпеки індивідуальної відповіді на фармакотерапію депресій.

Відмінності в швидкості метаболізму антидепресантів на тлі повільних або проміжних алельних варіантів генотипу цитохрому P450 можуть збільшувати ризики токсичності їхнього застосування.

Наукові праці з прогнозування ефективності та безпеки фармакотерапії антидепресантами можуть бути значно доповнені через збільшення чисельності респондентів переважно в межах однорідних популяцій для отримання достовірних результатів в однакових етнічних групах. Такі завдання зумовлюють майбутні наукові досягнення в напрямках корекції психічного здоров'я.

Список посилань – References

- [1] Badyal, D. K., & Dadhich, A. P. (2001). Cytochrome P450 and drug interaction. *Indian Journal Pharmacology*, 33(4), 248-259.
- [2] Bernard, S., Neville, K. A., Nguyen, A. T., & Flockhart, D. A. (2006). Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*, 11(2), 126-35. doi: 10.1634/theoncologist.11-2-126
- [3] Bielinski, S. J., St Sauver, J. L., Olson, J. E., Larson, N. B., Black, J. L., Scherer, S. E., ... & Weinshilboum, R. M. (2020). Cohort Profile: The Right Drug, Right Dose, Right Time: Using Genomic Data to Individualize Treatment Protocol (RIGHT Protocol). *International journal of epidemiology*, 49(1), 23-24k. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz123>
- [4] Bousman, C. A., Bengesser, S. A., Aitchison, K. J., Amare, A. T., Aschauer, H., Baune, B. T., ... & Muller, D. J. (2021). Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(1), 5-17. <https://doi.org/10.1055/a-1288-1061>
- [5] Braten, L. S., Haslemo, T., Jukic, M. M., Ingelman-Sundberg, M., Molden, E., & Kringen, M. K. (2020). Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(3), 570-576. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0554-x>
- [6] Cacabelos, R. (2012). *World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics*. EuroEsper Publishing. Corunna, Spain. ISBN: 978-84-940770-0-5
- [7] Campos, A. I., Byrne, E. M., Mitchell, B. L., Wray, N. R., Lind, P. A., Licinio, J., ... & Renteria, M. E. (2022). Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study. *The pharmacogenomics journal*, 22(2), 130-135. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00267-7>

- [8] Hippman, C., Slomp, C., Morris, E., Batallones, R., Inglis, A., Carrion, P., ... & Austin, J. (2022). A cross-sectional study of the relationship between CYP2D6 and CYP2C19 variations and depression symptoms, for women taking SSRIs during pregnancy. *Archives of women's mental health*, 25(2), 355-365. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01149-w>
- [9] Hodgson, K., Tansey, K., Dermovsek, M. Z., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., ... & McGuffin, P. (2014). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 28(2), 133-141. <https://doi.org/10.1177/0269881113512041>
- [10] Islam, F., Marshe, V. S., Magarbeh, L., Frey, B. N., Milev, R. V., Soares, C. N., ... & Muller, D. J. (2022). Effects of CYP2C19 and CYP2D6 gene variants on escitalopram and aripiprazole treatment outcome and serum levels: results from the CAN-BIND 1 study. *Translational psychiatry*, 12(1), 366. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02124-4>
- [11] Lynch, T., & Price, A. (2007). The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *American family physician*, 76(3), 391-396. PMID: 17708140
- [12] McAllister-Williams, R. H., Arango, C., Blier, P., Demyttenaere, K., Falkai, P., Gorwood, P., ... & Rush, A. J. (2020). The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *Journal of affective disorders*, (267), 264-282. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023>
- [13] Ricardo-Silgado, M. L., Singh, S., Cifuentes, L., Decker, P. A., Gonzalez-Izundegui, D., Moyer, A. M., ... & Acosta, A. (2022). Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a retrospective cohort study. *BMC medicine*, 20(1), 261. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02433-x>
- [14] Singh, S., Ricardo-Silgado, M. L., Bielinski, S. J., & Acosta, A. (2021). Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 29(2), 265-273. <https://doi.org/10.1002/oby.23068>
- [15] Thiele, L. S., Ishtiaq-Ahmed, K., Thirstrup, J. P., Agerbo, E., Lunenburg, C. A. T. C., Muller, D. J., & Gasse, C. (2022). Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 15(7), 870. <https://doi.org/10.3390/ph15070870>
- [16] Uguz, F., Sahingoz, M., Gungor, B., Aksoy, F., & Askin, R. (2015). Weight gain and associated factors in patients using newer antidepressant drugs. *General hospital psychiatry*, 37(1), 46-48. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.10.011>

MODERN VIEWS ON THERAPY WITH ANTIDEPRESSANTS ON THE BACKGROUND OF THEIR INDIVIDUAL PHARMACOGENETICS

Yakovleva O. O., **Semenenko S. I.**, **Shcherbeniuk N. V.**, **Zhamba A. O.**

Annotation. In conducting pharmacotherapy, it is necessary to consider the genetic polymorphism of cytochromes P450, especially when receiving an inadequate response to treatment. Martial law in Ukraine contributed to an increase in the use of antidepressants. When prescribing antidepressants, the genetic polymorphism of their metabolism should be taken into account. The aim of the review is a generalization of modern international ideas regarding the selection, appointment, effectiveness control, and safety forecast in the pharmacotherapy of depressive states with antidepressants of different groups. An analytical search was conducted in international information sources and PubMed scientific database regarding the peculiarities of the use of antidepressants in various categories of patients. The review presents the results of the study of genetic polymorphism of cytochrome P450 in pregnant women and different age groups, they also differ in different countries, especially when using certain groups of antidepressants, which have differences in metabolism due to the effects of cytochrome P450. During pharmacogenomic testing (PGx), it is desirable to take into account the presence of slow, intermediate, normal, fast, and ultrafast types of metabolizers CYP2D6 and CYR2C19. Selective serotonin reuptake inhibitors were used as first-line therapy in studies of pregnant women. Metabolism of paroxetine is carried out mainly by CYR2D6, citalopram, escitalopram, and certraline - CYR2C19 enzymes. It is known that pregnancy can increase the activity of CYR2D6 by 25-200%, and CYR2C19, on the contrary, decreases it by 50%. Assessment of the rate of metabolism of antidepressants against the background of slow or intermediate allelic variants of the cytochrome P450 genotype can increase the risks of toxicity of their use. Clarification of these problems remains a promising direction of future analysis in relevant populations, against the background of various physiological states of the body and differences in the course of depression.

Keywords: cytochrome P450, antidepressants, gene polymorphism, metabolizers.