

Влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* на стационарные концентрации венлафаксина и О-десметилвенлафаксина у пациентов с депрессивными расстройствами

Кузьмин И. И.¹, Платова А. И.¹, Поздняков С. А.², Застрожин М. С.³, Мирошниченко И. И.¹

¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

³ — University of California San Francisco, San Francisco, CA

Ключевые слова: генетический полиморфизм; стационарные концентрации лекарств; антидепрессанты

Для цитирования:

Кузьмин И. И., Платова А. И., Поздняков С. А., Застрожин М. С., Мирошниченко И. И. Влияние генетического полиморфизма *CYP2D6* на стационарные концентрации венлафаксина и О-десметилвенлафаксина у пациентов с депрессивными расстройствами. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):19–20. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-19-20>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Венлафаксин (ВЛФ) — наиболее широко назначаемый антидепрессант из группы ингибиторов обратного захвата моноаминов (серотонина, норадреналина и, в меньшей степени, дофамина). ВЛФ метаболизируется в активный метаболит О-десметилвенлафаксин (ОДВ), посредством изоформы цитохрома P450 2D6. Выраженный полиморфизм соответствующего гена обуславливает вариабельность активности этого изофермента между пациентами и, соответственно, большой разброс уровней ВЛФ и ОДВ в крови. Суммарный терапевтический диапазон ВЛФ с активным метаболитом составляет 100–400 нг/мл. Известно, что более высокие концентрации антидепрессантов, обычно характерные для сниженного метаболизма по *CYP2D6* [1], ассоциированы с большей частотой и степенью выраженности побочных реакций. К медленным метаболитаторам (poor metabolizers — PM) относят гомозиготных носителей двух дефектных аллелей, гетерозиготы с одним дефектным аллелем составляют промежуточный тип (intermediate metabolizers — IM), а носители 2 функциональных аллелей являются интенсивными метаболитаторами (extensive metabolizers — EM). Среди аллелей медленного метаболизма в России выделяют *cyp2d6*4*, *cyp2d6*2* и *cyp2d6*6*. Вариант *cyp2d6*4* является самым распространённым с долей носительства около 30 % населения страны. В нашем исследовании для повышения эффективности и индивидуализации лечения ВЛФ пациентов с большим депрессивным эпизодом, выполняли терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [2] с генотипированием *cyp2d6*.

Цель

Определение наблюдений, выходящих за пределы референсного диапазона; оценка частот разных типов метаболизма по *CYP2D6* и их связь; изучение влияния генотипа *cyp2d6* на стационарную нормированную на дозу концентрацию (C/D) ВЛФ, ОДВ, их суммарную антидепрессивную фракцию (AM), а также на отношение метаболита к исходному веществу (MPR); определение перспектив фенотипического определения активности цитохрома 2D6 по данным ТЛМ венлафаксина и О-десметилвенлафаксина.

Материалы и методы

Исследуемую популяцию составили стационарные пациенты с депрессивными расстройствами, получавшими ВЛФ.

Образцы крови брали на 14-й и 28-й день лечения на уровне остаточных (C_{min}), непосредственно перед приёмом очередной дозы, а также условно пиковых концентраций (C_{max}) — через 3–4 часа после приёма ВЛФ.

Количественное определение проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. Генотипирование проводили с использованием ДНК периферических лимфоцитов путём полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Аликвоты для генотипирования хранили при температуре -80°C .

Для анализа уровни концентрации нормировали на суточную дозу. Описательные статистики данных представлены как «медиана (разброс)». Сравнение независимых выборок проводили с помощью критерия Манна–Уитни.

Сбор и подготовку данных регистрировали в MS Office Excel, статистический анализ выполняли в программах SPSS v24 и NCSS v 2022.

Результаты

Результаты получены для 44 пациентов. Средняя суточная доза ВЛФ составила $98,7 \pm 66,8$ мг.

Остаточные уровни АМ составляли 350 (39–1034) нг/мл и находились выше терапевтического диапазона в 11,36 % наблюдений, ниже — в 27,27 % измерений. Пиковые уровни АМ составили 413 (30–1123) нг/мл.

Медиана и разброс C/D (в нг/мл/мг) составили 0,97 (0,06–17,55) и 1,92 (0,06–17,55) у ВЛФ; 1,83 (0,51–12,24) и 2,51 (0,51–12,24) — у ОДВ; 2,85 (0,88–18,27) и 4,33 (0,88–18,27) — для АМ для минимальных и пиковых уровней, соответственно.

При генотипировании для *CYP2D6* был обнаружен генотип *G/G* (полнофункциональные аллели, ЕМ) у 26 пациентов, а также генотип *G/A* у 18 пациентов (РМ, с заменой гуанина на аденин в 1846 нуклеотидной паре, 1846G>A, замедленный метаболизм).

Замедленный метаболизм был связан с более высоким C/D ВЛФ для остаточных и пиковых концентраций ($p = 0,002$ и $0,019$, соответственно), пиковые уровни ОДВ при этом были ниже ($p = 0,025$). Отношение MPR как для пиковых, так и для минимальных концентраций было ниже у ИМ-метаболизаторов. Медианы и квартили (1-й и 3-й) для MPR составили у ИМ 1,10 [0,76; 1,60], у ЕМ — 3,52 [1,61; 8,54] на уровне остаточных концентраций, а на пиковых значениях были следующими: для ИМ — 0,81 [0,48; 0,96], для ЕМ — 2,61 [1,47; 4,21]. Для прочих величин статистически достоверных различий обнаружено не было.

Логистическая регрессия показала предсказательную важность MPR для дифференцировки генотипов ИМ и ЕМ, измеренного на уровне остаточных концентраций (0,014, тест Вальда). Однако ROC-анализ не предоставил возможности использовать этот параметр как бинарный классификатор для фенотипирования активности цитохрома 2D6. Это говорит о влиянии неучтенных факторов на величину MPR. Результаты согласуются с данными литературы.

Заключение

Получены предварительные результаты ТЛМ и генотипирования *CYP2D6*. Аллель *CYP2D6*4*, распространённый среди россиян, является важным предиктором для определения межиндивидуальных различий в уровнях ВЛФ и его активного метаболита. При приёме ВЛФ при проведении ТЛМ рекомендовано совместное выполнение генотипирования *CYP2D6*.

Список литературы / References

1. Kootstra-Ros JE, Van Weelden MJ, Hinrichs JW, De Smet PA, van der Weide J. Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. *J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;46(11):1320–1327. DOI: 10.1177/0091270006293754.
2. Mitchell PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52 Suppl 1(Suppl 1):45S–54S. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1045.x.