

Материалы и методы

Открытое, обсервационное, проспективное исследование. Нами были протестированы 65 пациентов (53 муж — 81,54 %, 12 жен — 18,46 %) в возрасте от 18 до 60 лет европеоидной расы с диагнозом F20 на определение тяжести ТД на фоне монотерапии типичными и атипичными АП по шкалам BARS, SAS, ESRS. Проведено молекулярно-генетическое исследование носительства ОНВ *rs1800995* промотора гена *DRD4*. Первая группа наблюдения — 22 пациента (33,8 %), которые получали типичные АП. Вторая группа наблюдения — 43 человека (66,2 %) получали атипичные АП. Тестирование проводилось в динамике: 1-й визит — до начала терапии АП; 2-й визит — через 8 недель от начала терапии.

Результаты

При анализе динамики оценок между первым и вторым визитами средние различия были следующими. По шкале BARS: $0,65 \pm 0,91$ баллов у больных, принимавших типичные АП, и $-0,02 \pm 0,05$ баллов — у больных, принимающих атипичные АП ($p = 0,02$). По шкале SAS: $2,92 \pm 3,07$ балла у больных, принимавших типичные АП и $-0,19 \pm 0,53$ — у принимавших атипичные АП ($p = 0,01$). По шкале ESRS: $10,08 \pm 6,84$ балла — у больных, принимавших типичные АП, и $0,31 \pm 0,87$ — у больных, принимавших АПВГ ($p = 0,0003$). При анализе данных, включая расчёт отношения шансов (ОШ), не было выявлено статистически значимых ассоциаций между носительством аллельных вариантов *rs1800955* промотора гена *DRD4* и вероятностью развития АП-индуцированной ТД: шкала BARS — аллель Т (ОШ = 0,39; ДИ: 0,03–3,87), аллель С (ОШ = 2,55; ДИ: 0,25–25,21); шкала SAS — аллель Т (ОШ = 1,33; ДИ: 0,58–3,03), аллель С (ОШ = 0,75; ДИ: 0,33–1,70); шкала ESRS — аллель Т (ОШ = 0,83; ДИ: 0,32–2,08), аллель С (ОШ = 1,20; ДИ: 0,47–3,03).

Заключение

По результатам пилотного фармакогенетического исследования, носительство ОНВ *rs1800955* в промоторной части гена *DRD4*, кодирующего дофаминовый рецептор D_4 , не ассоциировано с развитием АП-индуцированной ТД в исследуемой популяции, что может быть обусловлено как особенностями дрейфа генов, так и объёмом выборки.

Влияние полиморфизма *CYP2D6**4 на эффективность терапии большого депрессивного эпизода

Доценко А. М.¹, Морковин Е. И.², Стрыгин А. В.², Ефимова Н. Д.²

¹ – ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград

² – ГБУ Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград

Ключевые слова: депрессивный эпизод; антидепрессанты; однонуклеотидный полиморфизм; *CYP2D6*; *rs389207*

Для цитирования:

Доценко А.М., Морковин Е.И., Стрыгин А.В., Ефимова Н.Д. Влияние полиморфизма *CYP2D6**4 на эффективность терапии большого депрессивного эпизода // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 10–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10045

Введение

В широком спектре аффективных нарушений доминируют субдепрессивные и депрессивные расстройства различного генеза (эндогенные, психогенные, органические, соматогенные). Исследования последних лет подтверждают сведения об увеличении числа больных депрессией, наличии тенденции к хроническому течению монополярных депрессий, а также об инвалидизирующем характере этих аффективных расстройств [1].

Антидепрессанты третьего поколения, в частности, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, часто назначаются и являются первой линией фармакологического лечения таких пациентов. При этом эффективность и переносимость терапии, в основном, зависит от полиморфизма генов ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков [2, 3].

Носительство аллельных вариантов *CYP2D6*4* ассоциируется с замедлением биотрансформации антидепрессантов, в частности флувоксамина, что приводит к быстрому развитию нежелательных реакций и последующей отмене препарата.

Цель

Оценить обоснованность выявления однонуклеотидного полиморфизма (SNP) 1846G > A гена *CYP2D6* (rs3892097, *CYP2D6*4*) у пациентов с депрессивными расстройствами для оптимизации терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов с большим депрессивным эпизодом, средний возраст которых $37,96 \pm 7,23$ лет. Оценка степени тяжести депрессии осуществлялась по шкале Гамильтона (HDRS). Выявление полиморфизма rs389207 (G1846A) гена *CYP2D6* производилось на real-time амплификаторе CFX96 (Bio-Rad). Критерии исключения: курение и наличие в терапии любых психотропных препаратов, кроме флувоксамина. Пациенты были обследованы в 1-й и 14-й дни амбулаторного лечения. Статистический анализ результатов проводили методами описательной и аналитической статистики.

Результаты

В результате генотипирования пациентов с большим депрессивным эпизодом было выявлено, что 19 пациентов (63,34 %) не являются носителями мутантного аллеля *CYP2D* (rs3892097), 11 пациентов (36,66 %) оказались медленными метаболиторами, согласно выявленному мутантному аллелю в гетерозиготном состоянии – генотип GA; ультрамедленных метаболиторов выявлено не было.

В ходе дисперсионного анализа установлено, что наиболее значимыми факторами, вносящими вклад в дисперсию среднего балла по шкале Гамильтона, были фактор «время» ($p < 0,0001$) и взаимодействие факторов «время*генотип» ($p = 0,0107$). Вклад фактора «генотип» носил характер тенденции ($p = 0,0762$). Межгрупповые различия в оценке по шкале Гамильтона на 14-й день от начала терапии были статистически значимыми ($p = 0,01$, критерий Ньюмена–Кеулса). Среднее изменение оценки по шкале Гамильтона составило $-10,26 \pm 3,6$ против $-7,18 \pm 1,17$ баллов. Выявлена корреляция между снижением оценки по шкале Гамильтона и генотипом ($r = 0,603$, $p = 0,0004$).

Заключение

В результате исследования выявлена зависимость характера ответа на терапию флувоксамином пациентов с большим депрессивным эпизодом от полиморфизма гена *CYP2D6*4*.

Литература

1. Барденштейн Л. М. Хронические депрессии: дистимия // *Российский медицинский журнал*. – 2012. – № 5. – С. 32–34. [Bardenshtein L.M. The chronic depressions: dysthymia. *RMJ*. 2012;5:32–34. (In Russ).]
2. Кукес В.Г. *Клиническая фармакогенетика*. [Электронный ресурс] / Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с. – ISBN 978-5-9704-0458-4 [Kukes V.G. *Klinicheskaya farmakogenetika*. [Elektronnyj resurs] / Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Moscow: GEOTAR-Media. 2007. (In Russ).] Режим доступа: <http://www.medcollelib.ru>
3. Innocenti F. *Pharmacogenomics: Methods and Protocols, New Methods in Molecular Biology*. Humana Press. 2005.