

# Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности терапии тразодоном

Добродеева В. С., Шнайдер Н. А., Насырова Р. Ф.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»; Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

**Резюме.** *Актуальность:* Повышение эффективности и безопасности терапии антидепрессантами является актуальной проблемой. Менее 25 % пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) получают надлежащее лечение, и до 20–30 % из тех, кто получал адекватное лечение, демонстрируют остаточные симптомы психического расстройства и неполную ремиссию. Тразодон – антидепрессант из группы производных триазолопиридина может использоваться в качестве монотерапии или в качестве усиливающего агента в сочетании с другими антидепрессантами для лечения резистентного к терапии БДР. *Цель.* Изучение и систематизация данных о фармакогенетических факторах, влияющих на эффективность и развитие ОНП при терапии тразодоном. *Методы.* Был проведён анализ русскоязычной и зарубежной литературы, по ключевым словам, с глубиной поиска 43 года (1976–2018 гг.). Поиск осуществлялся по следующим базам данных: Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY, PharmGKB. *Результаты.* Было проанализировано 8 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов цитохрома P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 и CYP3A5) и P-гликопротеина (ABCB1). Вывод. Наиболее перспективными маркерами безопасности и эффективности действия тразодона на сегодняшний день являются ОНП генов рецепторов серотонина, генов-метаболизаторов системы цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP1A2) и P-гликопротеина (ABCB1). Однако неоднозначные результаты были получены только для полиморфизмов rs1045642 гена ABCB1 и CYP3A5\*3 гена CYP3A5, остальные ОНП дают либо противоречивый, либо недостаточно значимый вклад в развитие терапевтического ответа. Необходимо проведение многоцентровых исследований для нахождения новых ассоциаций ОНП генов-кандидатов среди представителей различных этнических групп.

**Ключевые слова:** тразодон; фармакогенетика; депрессивное расстройство; ОНП; персонализированная медицина

## Для цитирования:

Добродеева В.С., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности терапии тразодоном // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 25–28. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10038

## Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of trazodone therapy

Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Nasyrova RF

V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St-Petersburg, Russia

**Abstract.** *Objective:* The effectiveness and safety of antidepressant therapy is a major problem. Only 25 % of patients with major depressive disorder (MDD) received adequate treatment, whereas only 20–30 % of patients whose symptoms were fully controlled by treatment relapsed. Trazodone is a triazolopyridine derivative can be used as monotherapy and as part of a combination strategy for addressing patients with treatment-resistant depression. *Purpose:* Systematization of data about the role of pharmacogenomics factors on trazodone effectiveness and adverse trazodone reactions. *Method:* A literature search was conducted from Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY and Pharm GKB databases from 1976 to 2018 using the combination of terms Trazodone AND Personalized Medicine OR SNP OR Pharmacogenetics. *Results:* 8 single-nucleotide polymorphisms (SNPs) cytochrome P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2 and CYP3A5) and P-glycoprotein (ABCB1) genes were analyzed. *Conclusions:* The most promising markers of safety and efficacy of trazodone are SNP serotonin receptors genes, cytochrome P450 genes (CYP3A4 and CYP1A2) and ABCB1 gene. However, unambiguous results were obtained only for rs1045642 polymorphisms ABCB1 gene and CYP3A5\*3 CYP3A5 gene. Other genotype dSNPs not having any strong association with the therapeutic response. Future studies, including larger sample sizes, are needed.

**Keywords:** trazodone; pharmacogenetics; major depressive disorder; SNP; personalized medicine

## For citations:

Dobrodeeva VS, Shnayder NA, Nasyrova RF. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety of trazodone therapy. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019;1:25–28. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10038

**Введение**

Большое депрессивное расстройство (БДР) является распространённым и инвалидизирующим состоянием, которое является причиной высоких социальных издержек, значительного ухудшения качества жизни и функционирования пациентов. По оценкам, менее 25 % пациентов с БДР получают надлежащее лечение и до 20–30 % из тех, кто получал адекватное лечение, демонстрируют остаточные симптомы и неполную ремиссию психического расстройства [1]. Антидепрессант тразодон (ТРЗ) показывает эффективность, аналогичную таковой для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИЗОС) и трициклических антидепрессантов (ТЦА), однако, благодаря мультифункциональному воздействию на серотониновые рецепторы, в последние годы препарат чаще назначают для лечения бессонницы, несмотря на малое количество нежелательных побочных реакций и высокую клиническую эффективность даже у пожилых пациентов для терапии депрессивных расстройств [2]. Тразодон обладает широким рецепторным профилем, ингибирует обратный захват серотонина и блокирует рецепторы гистамина и альфа-1-адренергические рецепторы. Уникальное свойство тразодона заключается в одновременном ингибировании рецепторов серотонина, 5-НТ2А и 5-НТ2С-рецепторов, что позволяет избежать выраженных проблем сексуальной дисфункции, бессонницы и тревоги, которая обычно наблюдается при лечении СИОЗС [3]. Активный метаболит тразодона, м-хлорфенилпиперазин (mCPP), действует как агонист большинства рецепторов серотонина [4]. Однако исследований, изучающих ассоциацию однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов рецепторов серотонина с терапевтическим ответом на тразодон не проводилось.

Тразодон подвергается интенсивному метаболизму в печени. Выбор исследователей системой цитохрома

P450, прежде всего CYP3A4 и CYP1A2 [5], фармакогенетических аспектов безопасности и эффективности терапии тразодоном остановился именно на генах, продукты которых участвуют в метаболизме и транспорте препарата.

**Целью** данного исследования является изучение и систематизация данных о фармакогенетических факторах, влияющих на эффективность и безопасность терапии тразодоном.

**Материалы и методы**

В ходе работы был проведён анализ русско- и англоязычной литературы, по ключевым словам, в следующий базах данных: Google Scholar, PubMed, Oxford academic, Scopus, PubChem, MedLine, Web of Science, e-LIBRARY, PharmGKB с глубиной поиска 21 год (1997–2018 гг.). Для поиска использовались следующие ключевые слова на русском языке: тразодон, ОНП, полиморфизм, фармакогенетика, персонализированная медицина; и на английском языке: trazodone, SNP, polymorphism, pharmacogenetic, personalized medicine.

**Результаты**

В литературе, первые попытки исследования ассоциации ОНП с эффективностью и безопасностью терапии тразодоном были предприняты в 1997 г. группой японских учёных. Однако тогда не было описано никакой связи между фенотипами CYP2D6 и уровнями тразодона или mCPP в плазме крови пациентов [6].

В единичных исследованиях, наиболее перспективными ОНП, по данным проанализированных нами публикаций, являются ОНП генов ABCB1, CYP2D6 и CYP3 (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты ассоциативных генетических исследований эффективности и безопасности терапии ТРЗ**

Ген	Полиморфизм	Продукт	Результат	Ссылка
CYP3A4	CYP3A4*22	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	8
CYP3A5	CYP3A5*3	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	P-гликопротеин	T/T – более низкие концентрации и более высокий клиренс	10
CYP1A2	CYP1A2 *1C –2964G> A	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	
ABCB1	rs1045642 (C3435T)	P-гликопротеин	T/T – более высокая частота пролонгированного QTc и головокружений	8
CYP2D6	CYP2D6*6	Цитохром P450	Повышенная вероятность развития головокружения	
	CYP2D6*7		Повышенная вероятность развития головокружения	
CYP2D6*9	Повышенная вероятность развития головокружения			
CYP3A5	CYP3A5 *3	Цитохром P450	*3/*3 – повышенный риск развития парестезии	8
CYP3A4	CYP3A4*22	Цитохром P450	Не оказывает влияние на фармакокинетику тразодона	

## Обсуждение результатов

### *P*-гликопротеин (ABCB1)

*P*-гликопротеин или белок множественной лекарственной устойчивости 1 – продукт гена ABCB1 представляет собой АТФ-зависимый белок-транспортер из семейства ABC-переносчиков, принимающий участие в транспорте эндогенных и экзогенных субстратов из клеток во внеклеточное пространство и биологические жидкости [7]. Среди ОНП этого гена значимым в отношении действия тразодона является полиморфизм rs1045642 (C3435T) (см. табл. 1). Было показано, что носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 проявляют значительно более высокую частоту возникновения пролонгированного интервала QT на ЭКГ и возникновения головокружения при приеме тразодона, что может быть объяснено более высокой концентрацией активного метаболита в плазме крови. Ранее было описано, что у гомозигот по мажорному типу (С/С) было зарегистрировано меньше побочных эффектов при лечении другими антидепрессантами, такими как эсциталопрам или сертралин. ОНП гена ABCB1 также влияют и на фармакокинетические параметры многих лекарственных средств. Было показано, что носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 имеют более низкие концентрации и более высокий клиренс лекарственных препаратов, что было показано и для тразодона [8].

### Цитохром P450 (CYP3A, CYP2D)

В нескольких исследованиях изучение полиморфизмов генов-метаболизаторов тразодона не привело к ожидаемым результатам. Ген изофермента цитохрома CYP2D6 является высокополиморфным. Было идентифицировано более 100 известных аллельных вариантов, и существуют существенные этнические различия в наблюдаемых частотах аллелей. Наиболее часто встречающиеся аллели делятся на функциональные группы следующим образом: нормальная функция (например, CYP2D6\*1 и \*2), снижение функции (например, CYP2D6\*9, \*10 и \*41) и отсутствие функции (например, CYP2D6\*3 – \*6) [9]. Однако не было описано никакой связи между фенотипами изофермента CYP2D6 и уровнями в крови тразодона или mCPP [6]. В исследовании 2017 г. было показано, что полиморфизмы генов CYP3A4 и CYP3A5 – CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3 не влияют на фармакокинетику тразодона. Однако была установлена связь между аллелями «быстрого метаболизма» гена CYP2D6 и частотой головокружения у пациентов, принимающих тразодон. У носителей полиморфизмов CYP2D6\*6, \*7 и \*9 частота головокружений при приеме препарата была выше, чем у носителей альтернативных аллелей. Также было

установлено, что у носителей ОНП CYP3A5\*3/\*3 чаще регистрировалась парестезия при приеме тразодона, чем у носителей альтернативных аллелей [8].

## Заключение

На сегодняшний день в научной литературе представлено крайне мало информации о фармакогенетических аспектах безопасности и эффективности тразодона. Это может быть связано с хорошей переносимостью и высокой эффективностью препарата благодаря сочетанному антагонизму серотонинергических рецепторов и ингибированию обратного захвата серотонина [11]. В открытых источниках нет информации о проведении фармакогенетических исследований действия тразодона, основанных на нахождении ОНП генов рецепторов серотонина, гистамина или альфа-адренорецепторов. Относительно изученными генами являются гены CYP2D6 и ABCB1. Основываясь на материалах исследований, можно предположить, что некоторые НПР могут быть связаны с полиморфизмами и различиями в фармакокинетических параметрах, однако авторы рекомендуют интерпретировать результаты с осторожностью, учитывая небольшой размер выборки и единичный характер исследования [8].

В частности, в одном исследовании наблюдалась связь между наличием фенотипа «быстрого» метаболизма CYP2D6 и частотой возникновения головокружения. Носительство полиморфизмов CYP2D6\*6, \*7 и \*9 было связано с повышенной частотой головокружения при приеме тразодона [8]. Кроме того, носители генотипа Т/Т полиморфизма rs1045642 гена ABCB1 показали значительно более высокую частоту пролонгированного QTc и головокружения, что может быть объяснено более высокой концентрацией активного метаболита, поскольку они показали низкие концентрации тразодона. Ранее было описано, что обычные гомозиготы (С/С) данного полиморфизма имели меньше побочных эффектов при лечении другими антидепрессантами, такими как эсциталопрам или сертралин [12].

Фармакогенетика может помочь персонализировать лечение антидепрессантами. В случае тразодона изоферменты цитохрома CYP2D6, CYP3A и *P*-гликопротеин могут участвовать в фармакокинетики как тразодона, так и его активного метаболита mCPP. Таким образом, полиморфизмы в этих генах могут объяснить изменчивость в эффективности и безопасности. Тем не менее, необходимо проведение многоцентровых исследований для подтверждения данных результатов.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

### Добродеева Вера Сергеевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dobro.vera@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1367-1669

SPIN-код: 3924-3369

м. н. с. отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

### Насырова Регина Фаритовна

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN-код: 3799-0099

д. м. н., главный научный сотрудник, руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

### Шнайдер Наталья Алексеевна

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-код: 6517-0279

д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения персонализированной психиатрии и неврологии, ФГБУ НМИЦ им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

### Dobrodeeva Vera

Corresponding author

e-mail: dobro.vera@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-1367-1669

SPIN-code: 3924-3369

Junior researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St-Petersburg, Russia

### Nasyrova Regina

ORCID ID: 0000-0003-1874-9434

SPIN-code: 3799-0099

DM, Senior Researcher, Head of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation

### Shnayder Natalia

ORCID ID: 0000-0002-2840-837X

SPIN-code: 6517-0279

DM, Professor, Leading Researcher of the Department of Personalized Psychiatry and Neurology, V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, St.-Petersburg, Russian Federation

## Литература / References

1. Buoli M, Rovera C, Pozzoli SM, et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectrums*. 1–7.
2. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63.
3. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, et al. Trazodone Effects on Obstructive Sleep Apnea and Non-REM Arousal Threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 May;12(5):758–764.
4. Hamik A, Peroutka SJ. 1-(m-chlorophenyl)piperazine (mCPP) interactions with neurotransmitter receptors in the human brain. *Biol Psychiatry*. 1989;25(5):569–575.
5. Jauch R, Kopitar Z, Prox A, et al. Pharmacokinetics and metabolism of trazodone in man (author's transl). *Arzneimittelforschung (In German)*. 1976;26:2084–2089.
6. Mihara K, Otani K, Suzuki A, et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133(1):95–98.

7. Schinkel AH, Mayer U, Wagenaar E, et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug-transporting) P-glycoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997; 94(8):4028–4033.
8. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-Fernández N, et al. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Pharmacogenomics*. 2017;18(16):1491–1502.
9. Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, et al. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;83:234–242.
10. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*. 2009;41(2):289–295.
11. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009; 14(10):536–46.
12. Komar AA. Silent SNPs: impact on gene function and phenotype. *Pharmacogenomics*. 2007;8(8):1075–1080.