

М.С. Застрожин^{*1, 2}, В.В. Смирнов^{3, 4}, А.С. Сорокин², Е.А. Гришина¹,
К.А. Рыжикова¹, И.А. Бедина², В.В. Шипицын², Л.М. Савченко¹, О.Ж. Бузик^{1, 2}, С.Г. Копоров²,
Е.А. Брюн^{1, 2}, Д.А. Сычев¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

² Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Российская Федерация

³ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью

411

Обоснование. Алкогольная зависимость часто сочетается с аффективными расстройствами, в частности депрессивным расстройством, что отрицательно сказывается на прогнозе течения обоих заболеваний. Для лечения депрессивного расстройства используют лекарственные средства из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, представителем которого является флувоксамин. Терапия флувоксамином сопряжена с риском развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности. В более ранних исследованиях было показано возможное влияние полиморфизма гена CYP2D6, кодирующего одноименный изофермент, на частоту и выраженность нежелательных реакций флувоксамина. **Цель исследования** — изучить влияние активности изофермента CYP2D6 на эффективность и безопасность терапии флувоксамином у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом. **Методы.** Исследование проведено на 117 русских пациентах с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Пациентам с целью коррекции депрессивных расстройств в рамках циклотимии был назначен флувоксамин в дозировке 50–150 мг/сут. Генотипирование CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией. Эффективность и безопасность оценивали с помощью валидизированных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций. Для оценки активности CYP2D6 использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита — отношение 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина. **Результаты.** К 9-му дню исследования выраженность депрессивной симптоматики по шкале HAMD статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 7,0 [6,0; 8,0], (GA) 4,0 [3,0; 5,0] ($p<0,001$); показатель безопасности, оцененный по шкале UKU: 3,0 [2,0; 4,0], (GA) 4,0 [4,0; 4,2] ($p<0,001$). Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [1,0; 3,0] ($p<0,001$); показатель безопасности, оцененный по шкале UKU: (GG) 9,0 [9,0; 10,0], (GA) 6,0 [6,0; 7,0] ($p<0,001$). Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой обратной корреляции средней степени силы между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r=-0,467$, $p<0,05$). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r=0,173$, $p>0,05$). **Заключение.** В данном исследовании было продемонстрировано влияние активности CYP2D6, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина, на показатель эффективности терапии флувоксамином. Повышение активности CYP2D6 снижает эффективность терапии флувоксамином. Влияние активности CYP2D6 на безопасность подтверждено не было. Тем не менее обнаружено влияние полиморфизма гена CYP2D6 на профиль безопасности.

Ключевые слова: фармакогенетика, флувоксамин, персонализированная медицина, CYP2D6, пинолин.

(Для цитирования: Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сорокин А.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Бедина И.А., Шипицын В.В., Савченко Л.М., Бузик О.Ж., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Вестник РАМН. 2018;73(6):411–419. doi: 10.15690/vramn1035)

Обоснование

Флувоксамин рекомендуется для лечения пациентов с депрессивным расстройством [1]. При этом исследования показывают, что частота встречаемости случаев фармакорезистентности пациентов с депрессивным расстройством составляет почти 40% [2].

В настоящее время известно, что основным изоферментом, принимающим участие в метаболизме психо-

тропных лекарств, является CYP2D6 [3, 4]. Кодирующий CYP2D6 ген имеет высокий уровень полиморфизма [5]. Выделяют 4 основные группы носителей различных полиморфизмов в зависимости от уровня активности CYP2D6: нормальные (распространенные), медленные, промежуточные, ультрабыстрые метаболитаторы. Среди медленных метаболитаторов чаще всего встречаются носители аллельных вариантов *3, *4, *5 и *6. Ультрабыстрый метаболизм отмечается у пациентов-носителей

ду- и мультипликаций нормальных аллельных вариантов: (CYP2D6*1) \times N и (CYP2D6*2) \times N. Уже имеются данные о влиянии активности CYP2D6 на показатели индивидуального ответа таких антидепрессантов, как пароксетин [6–8], флуоксетин [6, 5, 9], нортриптилин [10, 11], венлафаксин [12–15].

Флувоксамин по механизму действия селективно ингибирует обратный захват серотонина, оказывая также некоторый ингибирующий эффект на захват норадреналина и дофамина. Таким образом, за счет повышения серотонинергической передачи в мозге препарат снижает депрессивную симптоматику. Есть данные о том, что в метаболизме флувоксамина принимают участие изоферменты CYP2D6, CYP1A2 и CYP2C19. При этом активные метаболиты у самого препарата отсутствуют [16]. Флувоксамин является мощным ингибитором CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2D6, что нужно учитывать при назначении лекарств, являющихся субстратами данных изоферментов [16].

Исследования, в ходе которых изучался вопрос о влиянии полиморфизма CYP2D6 на скорость элиминации флувоксамина, имеют противоречивые результаты. Скорее всего, противоречия могут быть связаны с нелиней-

ной кинетикой (вследствие эффекта аутоингибирования CYP2D6). По результатам двух исследований пациентов с рекуррентной депрессией, которые получали терапию флувоксамином в дозе 50–200 мг/сут, было показано отсутствие статистически значимой разницы в показателях концентрации препарата в плазме [17, 18]. В японском исследовании на 46 пациентах с депрессией было показано отсутствие влияния медленного полиморфизма CYP2D6*10 на уровень плазменной концентрации антидепрессанта [19].

По результатам исследований были предложены рекомендации по выбору дозы флувоксамина в зависимости от активности CYP2D6. Для носителей медленных аллельных вариантов рекомендовано назначение стартовой дозы в размере 70% от соответствующей клинической картины, для сверхбыстрых — 150%. Титрование дозы следует проводить под контролем терапевтического лекарственного мониторинга [20].

При этом на сегодняшний день данные о влиянии полиморфизма CYP2D6 на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов русской популяции отсутствуют. Также отсутствуют данные исследований на

M.S. Zastrozhin^{*1,2}, V.V. Smirnov^{3,4}, A.S. Sorokin², E.A. Grishina¹,
K.A. Ryzhikova¹, I.A. Bedina², V.V. Shipitsyn², L.M. Savchenko¹, O.Zh. Buzik^{1,2}, S.G. Koporov²,
E.A. Bryun^{1,2}, D.A. Sychev¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² Moscow Research and Practical Centre on Addictions, Moscow, Russian Federation

³ National Research Center Institute of Immunology of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Influence of CYP3A Activity on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Patients Depressive Disorders and Comorbid Alcohol Use Disorder

BACKGROUND: Alcohol dependence is often combined with affective disorders, in particular, depressive disorder (DD), which worsens adversely affects the prognosis of the course of both diseases and their outcomes. For the treatment of DD, drugs from the group of selective serotonin reuptake inhibitors, whose representative is fluvoxamine, are used. Fluvoxamine therapy is often associated with a risk of development is shown to be ineffective, and a part of patients develop dose-dependent adverse drug reactions (ADR) and pharmacoresistance. **OBJECTIVE:** To study the effects of CYPD6 isoenzyme activity on the efficacy and safety of fluvoxamine therapy in patients with depressive disorders, comorbid with alcoholism. **METHODS:** The study was conducted on 117 Russian patients with DD, alcohol-dependent comorbid. For the purpose of correction of depressive disorders within the framework of cyclothymia, fluvoxamine (Fevarin) was administered to patients at a dosage of 50–150 mg/day. Genotyping was carried out by the method of polymerase chain reaction in Real-time mode with allele-specific hybridization. Efficacy and safety were assessed using validated psychometric scales and an assessment of the severity of ADR. To evaluate the activity of CYP2D6, the method of high performance liquid chromatography with mass spectrometry was used to measure the urinary content of the endogenous substrate of this isoenzyme and its metabolite, the ratio of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline. **RESULTS:** By the 9th day of the study, the severity of depressive symptoms on the HAMD scale was statistically significantly different in patients with different genotypes: (GG) 7.0 [6.0; 8.0], (GA) 4.0 [3.0; 5.0] ($p < 0.001$); safety indicator, estimated on a UKU scale: 3.0 [2.0; 4.0], (GA) 4.0 [4.0; 4.2] ($p < 0.001$). The presence of differences persisted on the 16th day: (GG) 5.0 [3.0; 6.0], (GA) 1.5 [1.0; 3.0] ($p < 0.001$); safety indicator, estimated on a UKU scale: (GG) 9.0 [9.0; 10.0], (GA) 6.0 [6.0; 7.0] ($p < 0.001$). The calculation of the correlation coefficients between the difference in the number of scores on psychometric scales and the metabolic ratio showed a statistically significant inverse correlation of the average power degree between the efficiency index estimated by the HAMD scale ($r = -0.467$, $p < 0.05$). There was no connection with the difference on the UKU scale ($r = 0.173$, $p > 0.05$). **CONCLUSION:** In a study of a group of 117 patients with DD, comorbid with alcohol dependence, the effect of CYP2D6 activity, estimated by the ratio of the endogenous substrate concentrations of pinolin and its metabolite 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline, on the efficacy of fluvoxamine therapy. This effect was also shown using the results of genotyping. The results of genotyping also showed the existence of a difference in the safety index in patients with different genotypes from the polymorphic marker CYP2D6 1846G>A.

Key words: pharmacogenetics, fluvoxamine, personalized medicine, CYP2D6, pinoline.

(For citation): Zastrozhin MS, Smirnov VV, Sorokin AS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Bedina IA, Shipitsyn VV, Savchenko LM, Buzik OZh, Koporov SG, Bryun EA, Sychev DA. Influence of CYP3A Activity on the Efficacy and Safety of Fluvoxamine in Patients Depressive Disorders and Comorbid Alcohol Use Disorder. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(6):411–419. doi: 10.15690/vramn1035

пациентах с коморбидной алкогольной зависимостью, имеющих в анамнезе поражения печени различной степени выраженности, несмотря на высокую частоту встречаемости депрессивных расстройств у данной категории пациентов.

Цель исследования — изучить влияние активности изофермента CYP2D6 на эффективность и безопасность терапии флувоксамином у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом.

Методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное многоцентровое проспективное выборочное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- наличие диагноза «Депрессивное расстройство (F.32)» и коморбидных диагнозов «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя»; «Синдром зависимости средней стадии неосложненный»; «Воздержание в условиях, ограничивающих потребление алкоголя (F.10.212)»;
- терапия, содержащая флувоксамин в таблетированной форме в дозировке 100 [50; 150] мг/сут длительностью 16 дней;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии исключения:

- применение в терапии иных психотропных препаратов, помимо флувоксамина, за исключением получаемого в период лечения абстинентного синдрома бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина (Феназепам);
- наличие других психических расстройств;
- наличие выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии);
- масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг;
- клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л);
- наличие противопоказаний к применению флувоксамина;
- возраст 75 лет и более.

Феназепам назначался всем больным в течение 5 дней, предшествующих терапии флувоксамином (в период терапии абстинентного синдрома), в дозе 4,0 [2,0; 6,0] мг/сут.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе круглосуточных стационаров крупнейшего на территории Российской Федерации центра для лечения пациентов наркологического профиля — Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, включая 2 клинических филиала.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с октября 2016 по октябрь 2017 г. Исследование проводилось в течение 16 дней. Промежуточный контроль осуществлялся на 9-й день исследования.

Описание медицинского вмешательства

Пациенты с целью терапии депрессивной симптоматики в течение 16 дней получали флувоксамин в табле-

тированной форме в дозировке 50–150 мг/сут. В первый день пациенты сдавали мочу. Исследования с помощью психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) выполнялись в 1; 9 и 16-й дни. На 16-й день пациенты сдавали мочу и кровь.

Исходы исследования

Основной исход исследования: безопасность терапии флувоксамином, оцененная с помощью шкалы оценки выраженности НЛР (Udvalg for Kliniske Undersogelser Side-Effect Rating Scale, UKU).

Дополнительные исходы исследования: эффективность терапии флувоксамином, оцененная с помощью психометрических шкал; активность CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения концентрации специфического эндогенного субстрата CYP2D6 пинолина и его метаболита в моче.

Анализ в подгруппах

Подгруппы сформированы в соответствии с генетическим полиморфизмом CYP2D6: пациенты с генотипами GG, GA и AA.

Методы регистрации исходов

Для оценки эффективности флувоксамина использовались следующие международные психометрические шкалы:

- Пенсильванская шкала патологического влечения (PACS) [21];
- Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю (ВАШ);
- Шкала общего клинического впечатления (CGI) [22];
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) [23];
- Шкала депрессии Гамильтона (HAMD) [24];
- Шкала депрессии Бека (BDI) [25].

Профиль безопасности исследовали с помощью шкалы оценки побочного действия (UKU) [26].

Целью трехкратного исследования (1; 9; 16-й дни) пациентов с депрессивными расстройствами, обусловленными алкогольной зависимостью, с помощью данных шкал было отследить период восстановления нормального состояния, поскольку редукция депрессивной симптоматики на фоне применения антидепрессантов у таких больных развивается быстрее, чем у пациентов с люцидной депрессией.

Оценку активности изофермента CYP2D6 осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией путем детекции в моче концентрации эндогенного субстрата данного изофермента пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина [27–29].

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной на 16-й день от начала исследования. Кровь собиралась в вакуумные пробирки VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия). Для изучения однонуклеотидных генетических полиморфизмов CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Использовали амплификаторы Dtlite компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с программным обеспечением CFX Manager (BioRad, США), а также наборы «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия). В каждом наборе «SNP-Скрин» использовались два аллельспецифичных зонда, которые позволили раздельно детектировать сразу

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика испытуемых пациентов

| Показатель | Пациенты, носители генотипов (%) | | p* |
|--|----------------------------------|-------------|-------|
| | GG; n=85 | GA; n=32 | |
| Возраст, лет | 35,3±9,2 | 33,8±8,9 | >0,05 |
| Масса, кг | 86,4±15,7 | 84,2±19,36 | >0,05 |
| Рост, см | 175,6±18,1 | 172,3±19,62 | >0,05 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27,9±3,2 | 27,6±3,8 | >0,05 |
| Доза флувоксамина, мг/сут | 95,5±41,5 | 91,5±40,6 | >0,05 |
| Алкогольный стеатогепатит | 83 (97,6) | 30 (93,8) | >0,05 |
| Токсическая энцефалопатия | 71 (83,5) | 28 (87,5) | >0,05 |
| Токсическая полинейропатия верхних конечностей | 17 (20,0) | 8 (25,0) | >0,05 |
| Токсическая полинейропатия нижних конечностей | 8 (9,4) | 3 (9,4) | >0,05 |
| Вирусный гепатит С | 4 (4,7) | 1 (3,1) | >0,05 |
| Язвенная болезнь желудка | 12 (14,1) | 4 (12,5) | >0,05 |
| Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки | 0 (0,0) | 1 (3,1) | >0,05 |
| Артериальная гипертензия | 23 (27,1) | 11 (34,4) | >0,05 |
| Активное курение | 82 (96,5) | 31 (96,9) | >0,05 |

Примечание.* — по результатам теста Бенджамини–Хохберга (на основе результатов t-теста Стьюдента для независимых переменных с поправкой Уэлча для количественных переменных и двустороннего теста Фишера для качественных признаков).

414

два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено на заседании Локального этического комитета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 6 от 16.05.2017).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Расчет размера выборки производился с использованием пакета *rwr* на основе данных, полученных в ранее проведенном исследовании на 45 пациентах [30]. Анализ мощности показал, что размер выборки в 117 пациентов является достаточным для минимизации ошибки 2-го рода (<0,2).

Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network R версии 3.3.2 (2016-10-31) с установленным пакетом *checkpoint* для контроля версий используемых статистических пакетов. Для программирования использовалась среда разработки R Studio версии 1.0.136. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали U-тест Манна–Уитни с последующей поправкой на множественное сравнение с помощью теста Бенджамини–Хохберга. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), а в случае нормального характера их распределения — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD). Сравнение частоты генотипов, а также частоты случаев НЛР производили с помощью теста хи-квадрат Пирсона.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании принимали участие 117 мужчин (средний возраст — 34,32±8,16 года). Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Сравнимые выборки пациентов были репрезентативными ввиду отсутствия статистически значимых различий по изучаемым показателям.

Основные результаты исследования

По результатам генотипирования CYP2D6 по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097) у 117 испытуемых были получены следующие данные:

- число пациентов, являющихся носителями генотипа GG, составило 85 (72,6%);
- число пациентов, являющихся носителями генотипа GA, составило 32 (27,4%);
- пациентов с генотипом AA не обнаружено.

Распределение генотипов подчинялось закону Харди–Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 2,94, p = 0,09$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР для пациентов, получавших Феназепам, представлены в табл. 2–4.

На рис. 1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 13,0 [13,0; 14,0], (GA) 14,0 [13,0; 15,0], $p = 0,395$. К 9-му дню исследования выраженность депрессивной симптоматики по шкале HAMD статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 7,0 [6,0; 8,0], (GA) 4,0 [3,0; 5,0], $p < 0,001$. Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [1,0; 3,0], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 (rs3892097) на 9-й и 16-й дни исследования.

Таблица 2. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), в 1-й день исследования

| Шкала | Пациенты, носители генотипов | | p* |
|-------|------------------------------|-------------------|-------|
| | GG (n=85) | GA (n=32) | |
| PACS | 7,0 [6,0; 7,0] | 7,0 [6,0; 7,0] | 0,902 |
| ВАШ | 30,0 [28,0; 33,0] | 31,0 [27,0; 33,0] | 0,752 |
| CGI | 3,0 [3,0; 3,0] | 3,0 [3,0; 3,0] | 0,889 |
| HADS | 22,0 [20,0; 24,0] | 22,0 [20,8; 24,2] | 0,273 |
| HAMD | 13,0 [13,0; 14,0] | 14,0 [13,0; 15,0] | 0,395 |
| UKU | 1,0 [1,0; 1,0] | 1,0 [1,0; 1,0] | 0,725 |

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: * — по результатам теста Бенджамини–Хохберга (на основе результатов U-теста Манна–Уитни). PACS — Пенсильванская шкала патологического влечения, VAS — Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HAMD — Шкала депрессии Гамильтона, UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций.

Таблица 3. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), на 9-й день исследования

| Шкала | Пациенты, носители генотипов | | p* |
|-------|------------------------------|------------------|--------|
| | GG (n=85) | GA (n=32) | |
| PACS | 4,0 [3,0; 4,0] | 2,0 [2,0; 3,0] | <0,001 |
| ВАШ | 16,0 [14,0; 19,0] | 10,0 [7,0; 12,0] | <0,001 |
| CGI | 2,0 [1,0; 2,0] | 1,0 [1,0; 1,0] | <0,001 |
| HADS | 12,0 [10,0; 14,0] | 7,0 [6,0; 9,0] | <0,001 |
| HAMD | 7,0 [6,0; 8,0] | 4,0 [3,0; 5,0] | <0,001 |
| UKU | 3,0 [2,0; 4,0] | 4,0 [4,0; 4,2] | <0,001 |

Таблица 4. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), на 16-й день исследования

| Шкала | Пациенты, носители генотипов | | p* |
|-------|------------------------------|----------------|--------|
| | GG (n=85) | GA (n=32) | |
| PACS | 3,0 [2,0; 3,0] | 1,0 [0,0; 2,0] | <0,001 |
| ВАШ | 10,0 [8,0; 13,0] | 4,0 [2,0; 7,0] | <0,001 |
| CGI | 1,0 [1,0; 1,0] | 1,0 [0,0; 1,0] | <0,001 |
| HADS | 8,0 [6,0; 10,0] | 4,0 [2,8; 6,0] | <0,001 |
| HAMD | 5,0 [3,0; 6,0] | 1,5 [1,0; 3,0] | <0,001 |
| UKU | 6,0 [5,0; 7,0] | 9,0 [8,0; 9,0] | <0,001 |

Сравнение баллов по шкале выраженности нежелательных лекарственных реакций UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рис. 2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (GG) 1,0 [1,0; 1,0],

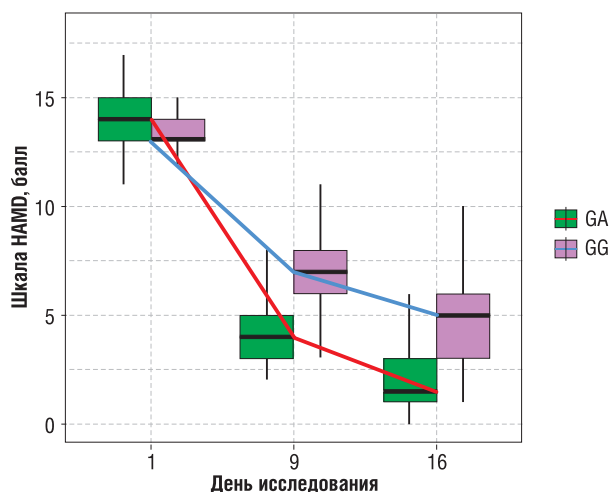


Рис. 1. Динамика симптоматики по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) у пациентов с разными генотипами

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (цветные линии соединяют медианы в разные дни исследования).

(GA) 1,0 [1,0; 1,0], $p=0,725$. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 3,0 [2,0; 4,0], (GA) 4,0 [4,0; 4,2], $p<0,001$. Разница нарастала на 16-й день терапии: (GG) 9,0 [9,0; 10,0], (GA) 6,0 [6,0; 7,0], $p<0,001$.

Дополнительные результаты исследования

Результаты фенотипирования представлены в табл. 5. Была получена статистически значимая зависимость в показателе метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол: GA — 0,21 [0,09; 0,43], GG — 0,56 [0,16; 1,29], $p=0,001$ (рис. 3).

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой средней силы обратной

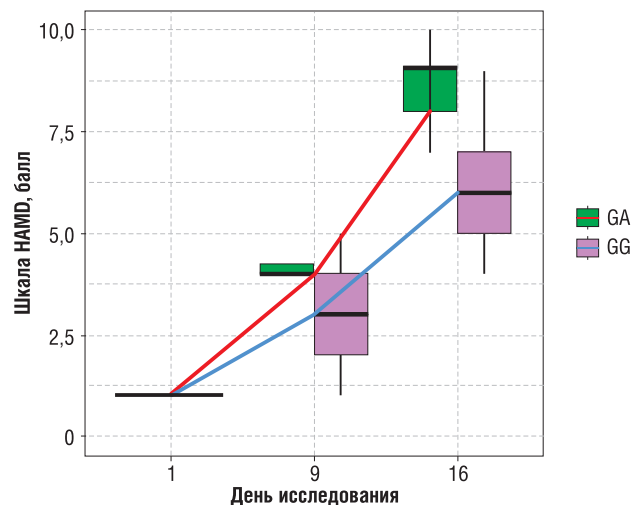


Рис. 2. Динамика симптоматики по шкале выраженности нежелательных лекарственных реакций (UKU) у пациентов с разными генотипами

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (цветные линии соединяют медианы в разные дни исследования).

Таблица 5. Разница в показателях концентрации кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

| Показатель | Пациенты, носители генотипов | | p* |
|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| | GA (n=32) | GG (n=85) | |
| Отношение ТНВС/пинолин, у.е. | 0,21 [0,09; 0,43] | 0,56 [0,16; 1,29] | 0,001 |
| Пинолин, пг/мл | 1462,20 [1143,44; 1839,17] | 1628,43 [1353,36; 2121,62] | 0,120 |
| 6М-ТНВС, пг/мл | 298,35 [106,40; 658,14] | 846,85 [222,32; 2179,40] | 0,001 |

Примечание. ТНВС (от tetrahydro-b-carboline) — тетрагидро-бета-карболин, 6М-ТНВС — 6-метил-тетрагидро-бета-карболин.

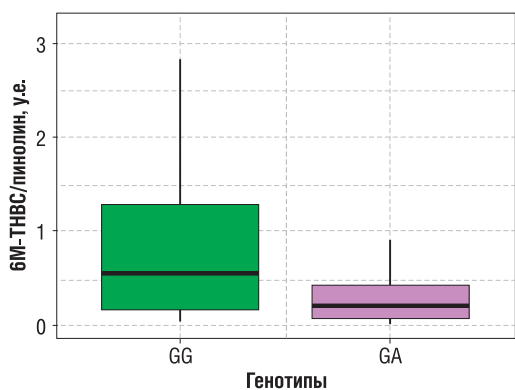


Рис. 3. Разница в показателе отношения концентраций пинолина и его метаболита у пациентов с разными генотипами

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r=-0,467$, $p<0,05$; рис. 4). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r=0,173$, $p>0,05$; рис. 5).

Нежелательные явления

Нежелательные явления, которые могут быть потенциально связаны с изучаемым медицинским вмешательством, отсутствовали.

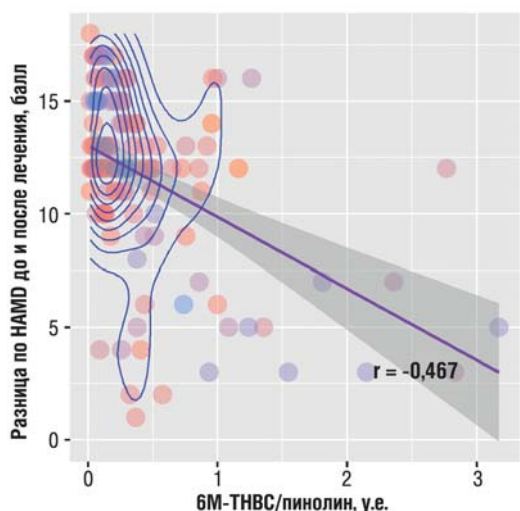


Рис. 4. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с эффективностью терапии депрессивного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD)

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097) гена CYP2D6. У пациентов, являющихся носителями генотипов GA, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей минорного аллеля A, терапия флувоксамином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля A. При этом эффективность терапии флувоксамином, оцененная с помощью психометрических шкал, была более выражена у пациентов с генотипом GA в сравнении с пациентами, имеющими генотип GG.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты нашей работы совпадают с данными метаанализа, опубликованного Каролинским фармакогенетическим консорциумом, в который вошли исследования с участием европейских пациентов, страдающих

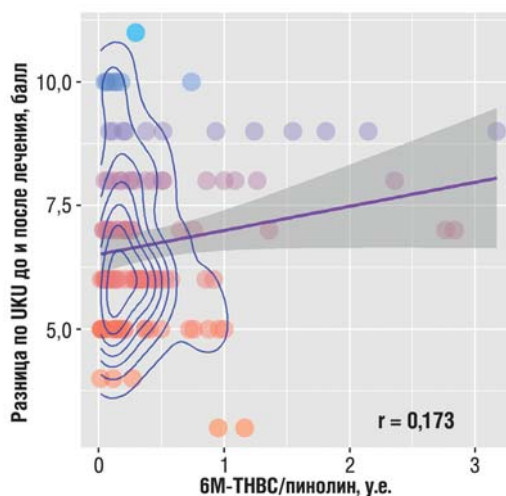


Рис. 5. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности нежелательных лекарственных реакций UKU

рекуррентными депрессивными расстройствами [31], а также с результатами нашего обсервационного исследования на небольшой выборке, не включавшего части фенотипирования [30].

Анализируя показатель безопасности флувоксамина, можно предположить, что у пациентов-носителей минорного аллеля А повышается риск развития нежелательных реакций. Вероятнее всего, это может быть связано с падением активности изофермента CYP2D6, что обуславливает замедление биотрансформации и элиминации флувоксамина из организма, нарастание его плазменной концентрации, что в свою очередь может повысить риск развития нежелательных лекарственных реакций вследствие большего поступления активного лекарства к рецепторам-мишеням. Аналогичным механизмом можно объяснить и более выраженный эффект терапии флувоксамином пациентов с депрессивными расстройствами.

Данные генотипирования частично подтверждаются результатами фенотипирования, учитывающего возможные отклонения в активности CYP2D6, оцененного по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита, ввиду наличия сопутствующих поражений печени у пациентов. Было показано, что с возрастанием активности CYP2D6, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболического отношения, снижалась эффективность терапии флувоксамином, представленная разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам до и после лечения.

Изменение показателя безопасности, к сожалению, не удалось подтвердить с помощью фенотипического исследования, таким образом, говорить о влиянии активности CYP2D6 на безопасность Феназепама в терапии пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом, не представляется возможным. Тем не менее мы вернемся к данному вопросу после того, как будут получены результаты фармакокинетического исследования (плазменные уровни равновесных концентраций Феназепама, полученные с помощью терапевтического лекарственного мониторинга), а также данные фармакотранскриптомного исследования (уровни равновесных концентрация микро-РНК, с помощью которых возможно произвести оценку активности CYP2D6).

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является отсутствие результатов терапевтического лекарственного мониторинга, что позволяет лишь предполагать изменение скорости метаболизма флувоксамина путем оценки эффективности и безопасности терапии.

Заключение

В исследовании пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, было изучено влияние активности CYP2D6, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина, на показатель эффективности терапии флувоксамином. Данное влияние было также продемонстрировано благодаря результатам генотипирования. По результатам генотипирования показано в том числе существование разницы в показателе

безопасности у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру CYP2D6 1846G>A. Проанализировав полученные данные, а также на основании имеющихся результатов других исследований, мы предположили, что носительство аллеля А пациентами в положении 1846G>A гена CYP2D6 может приводить к замедлению скорости элиминации флувоксамина, что клинически может выражаться повышенным риском развития его нежелательных лекарственных реакций, но в то же время и более выраженным эффектом препарата. Это необходимо учитывать при назначении флувоксамина пациентам с депрессивными расстройствами, являющимся носителями аллеля А. В частности, с целью снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций у данной категории пациентов рекомендуется начинать терапию с более низких доз флувоксамина, чем того требует клиническая картина, не выходя при этом за рамки существующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 18-75-10073).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Застрожин М.С. — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, взятие биоматериала, статистическая обработка данных, написание статьи; Смирнов В.В. — проведение фенотипирования, написание статьи; Сорокин А.С. — проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Рыжикова К.А. — проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Гришина Е.А. — разработка дизайна лабораторной части исследования, проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Бедина И.А. — разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи; Шипицын В.В. — участие в наборе участников исследования, проверка и редактирование текста статьи; Савченко Л.М. — разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; Бузик О.Ж. — разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи; Копоров С.Г. — разработка клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; Брюн Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи; Сычев Д.А. — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

Выражение признательности. Авторы выражают глубокую благодарность всем врачам и заведующим Московского научно-практического центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы за неоценимую помощь в проведении данного исследования, а также сотрудникам и администрации учреждений, на базе которых проводились лабораторные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shiv G, Akhilesh J, Manaswi G. Clinical Practice Guidelines for the management of depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(5):34–50. doi: 10.4103/0019-5545.196973.
2. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*. 2001;7(5):201–204. doi: 10.1016/s1471-4914(01)01986-4.
3. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(2):111–122. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x.
4. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(5):361–390. doi: 10.2165/00003088-199835050-00003.
5. Shen H, He MM, Liu H, et al. Comparative metabolic capabilities and inhibitory profiles of CYP2D6.1, CYP2D6.10, and CYP2D6.17. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(8):1292–1300. doi: 10.1124/dmd.107.015354.
6. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, et al. Polymorphisms in the CYP2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit*. 2003;25(6):738–742. doi: 10.1097/00007691-200312000-00014.
7. Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(8):553–557. doi: 10.1007/s00228-004-0792-6.
8. Ueda M, Hirokane G, Morita S, et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006;30(3):486–491. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.11.007.
9. Wang Z, Wang S, Huang M, et al. Characterizing the effect of cytochrome P450 (CYP) 2C8, CYP2C9, and CYP2D6 genetic polymorphisms on stereoselective N-demethylation of fluoxetine. *Chirality*. 2014;26(3):166–173. doi: 10.1002/chir.22289.
10. Dalen P, Dahl ML, Roh HK, et al. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):630–634. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01804.x.
11. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, et al. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit*. 2006;28(3):382–387. doi: 10.1097/01.ftd.0000211823.80854.db.
12. Eap CB, Bondolfi G, Zullino D, et al. Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P4502D6 poor and extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(3):330–334. doi: 10.1097/00004714-200106000-00013.
13. Fukuda T, Nishida Y, Zhou Q, et al. The impact of the CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine pharmacokinetics in a Japanese population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(2):175–180. doi: 10.1007/s002280050737.
14. McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine. *Ther Drug Monit*. 2011;33(1):14–20. doi: 10.1097/FTD.0b013e3181fcf94d.
15. Nichols AI, Lobello K, Guico-Pabia CJ, et al. Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):383–386. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181acc4dd.
16. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011;44(6):195–235. doi: 10.1055/s-0031-1286287.
17. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Effects of the CYP2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamine acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit*. 2003;25(4):463–468. doi: 10.1097/00007691-200308000-00008.
18. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, et al. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. *Ther Drug Monit*. 2008;30(6):705–708. doi: 10.1177/0269881110370504
19. Ohara K, Tanabu S, Ishibashi K, et al. CYP2D6*10 alleles do not determine plasma fluvoxamine concentration/dose ratio in Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58 (10):659–661. doi: 10.1007/s00228-002-0529-3.
20. Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry*. 2013;18(3):273–287. doi: 10.1038/mp.2012.42.
21. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM, et al. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(8):1289–1295. doi: 10.1111/j.1530-0277.1999.tb04349.x.
22. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007;4(7):28–37.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
24. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
25. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4(6):561–571. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
26. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
27. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3):443–446. doi: 10.1124/dmd.108.025056.
28. Sychev DA, Zastrozhin MS, Grishina EA, et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016;9:89–95. doi: 10.2147/PGPM.S110385.
29. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II, et al. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab Pers Ther*. 2017;32(3):129–136. doi: 10.1517/dmpt-2017-0021.
30. Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:113–119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
31. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127–134. doi: 10.1002/cpt.147.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Застрожин Михаил Сергеевич*, к.м.н. [*Mikhail S. Zastrozhin*, MD, PhD]; адрес: 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1 [address: 37/1, Lyublinskaya street, 109390 Moscow, Russia]; тел.: +7 (495) 709-64-04; e-mail: mszastrozhin@gmail.com; SPIN-код: 5681-4767, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

Смирнов Валерий Валериевич, к.фарм.н. [*Valery V. Smirnov*, PhD]; e-mail: valsmirnov@gmail.com; SPIN-код: 4171-3871, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

Сорокин Александр Сергеевич [*Alexander S. Sorokin*]; e-mail: assorokin@gmail.com; SPIN-код: 5874-3924; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-8252>

Гришина Елена Анатольевна, к.б.н., доцент [*Elena A. Grishina*, PhD, Assistant professor]; e-mail: eagrishina@gmail.com; SPIN-код: 3357-3591, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

Рыжикова Кристина Анатольевна [*Kristina A. Ryzhikova*]; e-mail: karyzhikova@gmail.com; SPIN-код: 2604-1922; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

Бедина Инесса Александровна, к.м.н., доцент [*Inessa A. Bedina*, MD, PhD, Assistant professor]; e-mail: iabedina@gmail.com; SPIN-код: 8875-1830; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8472-9573>

Шипицын Валерий Валериевич [*Valery V. Shipitsyn*]; e-mail: vshipitsyn@gmail.com; SPIN-код: 2261-1516, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-9385-9275>

Савченко Людмила Михайловна, к.м.н., профессор [*Ludmila M. Savchenko*, MD, PhD, Professor]; e-mail: lmsavchenko@gmail.com, SPIN-код: 6638-6651, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>

Бузык Олег Жанович, д.м.н., доцент [*Oleg Zh. Buzik*, MD, PhD, Professor]; e-mail: ozhbuzik@gmail.com; SPIN-код: 2747-6209; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-8265-9274>

Копоров Сергей Георгиевич, к.м.н. [*Sergey S. Koporov*, MD, PhD]; e-mail: sergeykoporov@gmail.com; SPIN-код: 2747-6209, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2584-4832>

Брюн Евгений Алексеевич, д.м.н., профессор [*Evgeny A. Bryun*]; e-mail: evgenybryunrmapo@gmail.com; SPIN-код: 6736-7656; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8366-9732>

Сычев Дмитрий Алексеевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор [*Dmitry A. Sychev*, MD, PhD, Professor]; e-mail: dmitrysychevrmapo@gmail.com; SPIN-код: 4525-7556, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>