

М.С. Застрожин<sup>1, 2\*</sup>, В.В. Смирнов<sup>3, 4</sup>, А.С. Сорокин<sup>1</sup>,  
Е.А. Гришина<sup>2</sup>, К.А. Рыжикова<sup>2</sup>, В.В. Шипицын<sup>1</sup>, Л.М. Савченко<sup>2</sup>, О.Ж. Бузик<sup>1, 2</sup>,  
С.Г. Копоров<sup>1</sup>, Е.А. Брюн<sup>1, 2</sup>, Д.А. Сычѐв<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Гематологический научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

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

# Влияние полиморфизма CYP2D6\*4 на профиль эффективности и безопасности миртазапина у пациентов с депрессивным расстройством, коморбидным с алкогольной зависимостью

**Обоснование.** Аффективные расстройства, в частности депрессивные расстройства, часто коморбидно сочетаются с алкогольной зависимостью, что негативно сказывается на прогнозе течения обоих заболеваний. Для лечения депрессивного расстройства используют лекарственные средства из группы тетрациклических антидепрессантов, представителем которого является миртазапин. Терапия миртазапином сопряжена с риском развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности. **Цель исследования** — оценить влияние полиморфного маркера CYP2D6\*4 на профиль эффективности и безопасности терапии миртазапином у пациентов с депрессивным расстройством, коморбидным с алкоголизмом. **Методы.** Исследование проведено на 109 русских пациентах с депрессивным расстройством, коморбидным с алкогольной зависимостью. Пациентам с целью коррекции депрессивных расстройств в рамках циклотимии был назначен миртазапин в дозировке 15–45 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. **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 [3,8; 5,0] ( $p<0,001$ ), показатель безопасности, оцененный по шкале UKU: (GG) 3,0 [3,0; 3,0], (GA) 4,0 [4,0; 5,0] ( $p<0,001$ ). Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [0,8; 3,2] ( $p<0,001$ ), показатель безопасности, оцененный по шкале UKU: (GG) 6,0 [6,0; 7,0], (GA) 8,5 [8,0; 10,0] ( $p<0,001$ ). **Заключение.** По результатам исследования было продемонстрировано влияние полиморфного маркера CYP2D6\*4 на профиль эффективности и безопасности терапии миртазапином. Носительство минорного аллеля A сопряжено с повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций, но улучшением показателей профиля эффективности.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, миртазапин, персонализированная медицина, CYP2D6.

**(Для цитирования):** Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сорокин А.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Савченко Л.М., Бузик О.Ж., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычѐв Д.А. Влияние полиморфизма CYP2D6\*4 на профиль эффективности и безопасности миртазапина у пациентов с депрессивным расстройством, коморбидным с алкогольной зависимостью. *Вестник РАМН.* 2019;74(3):185–191. doi: 10.15690/vramn1075

## Обоснование

На сегодняшний день имеются данные эпидемиологических исследований о том, что алкогольная зависимость часто коморбидно встречается у пациентов с иными психическими заболеваниями [1], что негативно сказывается на прогнозе течения обоих заболеваний и их исходов, проявляясь увеличением риска алкогольного эксцесса и рецидива психического расстройства [2]. Самыми часто встречающимися коморбидными расстройствами у пациентов с алкогольной зависимостью являются расстройства аффективного спектра [3]. Терапия пациентов данной группы остается непростой задачей для врачей психиатров-наркологов.

Миртазапин рекомендуется для лечения пациентов с депрессивным расстройством [4]. При этом исследования показывают, что частота встречаемости случаев

первичной фармакорезистентности пациентов с депрессивным расстройством составляет почти 40% [5].

Ген CYP2D6 обладает выраженным полиморфизмом [6]. Выделяют четыре основные группы носителей различных полиморфизмов в зависимости от уровня активности CYP2D6: нормальные (распространенные), медленные, промежуточные, ультрабыстрые метаболизаторы. К медленным метаболизаторам относят носителей аллельных вариантов \*3, \*4, \*5 и \*6. Быстрые метаболизаторы являются носителями мультимпликаций нормальных генов: (CYP2D6\*1) $\times$ N и (CYP2D6\*2) $\times$ N. Данные о влиянии активности CYP2D6 на показатели индивидуального ответа для некоторых антидепрессантов уже имеются: для пароксетина [7], флуоксетина [7, 8], флувоксамина [9–11], нортриптилина [12], амитриптилина [12].

Замена азотистого основания гуанина на аденин в 1846-й позиции CYP2D6 (CYP2D6\*4, CYP2D6 1846G>T,

rs3892097) приводит к нарушению процесса сплайсинга и снижению активности *CYP2D6*, что в свою очередь обуславливает замедление скорости элиминации ксенобиотиков-субстратов *CYP2D6* из организма [1]. Таким образом, у пациентов, являющихся носителями мутантного аллеля А, будет наблюдаться замедление биотрансформации и элиминации мirtазапина [13].

Несмотря на относительно частое применение мirtазапина врачами, в настоящее время отсутствуют данные о связи полиморфного маркера с эффективностью и безопасностью мirtазапина в популяции русских пациентов. Актуальности теме добавляет проведение данного исследования на пациентах с алкоголизмом, так как частота встречаемости депрессивных расстройств у пациентов указанной категории намного выше, чем в общей популяции: по данным сравнительного исследования L. Boschloo и соавт. [3], количество пациентов с тревогой и депрессией в группе больных алкогольной зависимостью составляет 20,3%, в то время как при отсутствии патологической зависимости — лишь 5,5%. При этом наличие зависимости от алкоголя может негативно сказываться на течении депрессивного расстройства, и наоборот, депрессивное расстройство может усугублять течение заболевания [2]. Помимо этого, у большинства пациентов с алкогольной зависимостью имеется в той или иной степени выраженный алкогольный гепатит или иная патология печени, что теоретически может оказывать влияние на метаболизм ксенобиотиков. Данные факты свидетельствуют об актуальности проведения исследования среди представителей русской популяции ввиду особенностей генетического

профиля, связанных с уникальным распределением частоты встречаемости отдельных полиморфизмов.

Основной целью исследования было изучить влияние полиморфного маркера *CYP2D6*\*4 на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом.

## Методы

### Дизайн исследования

Выполнено обсервационное многоцентровое проспективное неконтролируемое исследование.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- диагноз «Депрессивное расстройство (F.32)» и коморбидное расстройство «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя; синдром зависимости средней стадии неосложненный; воздержание в условиях, ограничивающих потребление алкоголя (F.10.212)»;
- терапия, содержащая мirtазапин в таблетированной форме в дозировке 30 [15; 45] мг/сут длительностью 16 дней;
- наличие подписанного информированного согласия.

#### Критерии невключения:

- использование в качестве терапии иных психотропных препаратов, помимо мirtазапина (за исключением

M.S. Zastrozhin<sup>1, 2\*</sup>, V.V. Smirnov<sup>3, 4</sup>, A.S. Sorokin<sup>1</sup>, E.A. Grishina<sup>2</sup>, K.A. Ryzhikova<sup>2</sup>, V.V. Shipitsyn<sup>1</sup>, L.M. Savchenko<sup>2</sup>, O.Zh. Buzik<sup>1, 2</sup>, S.G. Koporov<sup>1</sup>, E.A. Bryun<sup>1, 2</sup>, D.A. Sychev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

## The Effect of *Cyp2d6* Gene Polymorphism on the Efficacy and Safety of Mirtazapine in Patients with Depressive Disorders Comorbid with Alcohol

**Background:** Alcohol dependence is often combined with affective disorders, in particular, depressive disorder, which adversely affects the prognosis of the course of both diseases. For the treatment of a depressive disorder, drugs from the group of tetracyclic antidepressants, of which mirtazapine is a representative, are used. Therapy with mirtazapine is associated with the risk of undesirable drug reactions and pharmacoresistance. **Aim:** To study the effect of *CYP2D6* isoenzyme activity on the efficacy and safety of mirtazapine therapy in patients with depressive disorders comorbid with alcoholism. **Methods:** The study was conducted on 109 Russian patients with a depressive disorder, comorbid with alcohol dependence. For the correction of depressive disorders within the framework of cyclothymia, mirtazapine was prescribed to patients at a dosage of 15–45 mg/day. *CYP2D6*\*4 genotyping (1846G>A, rs3892097) was carried out using Real-time polymerase chain reaction with allele-specific hybridization. Efficacy and safety were assessed using validated psychometric scales and an assessment of the severity of adverse drug reactions. **Results:** By the 9th day of the study, the severity of depressive symptoms on the HAM-D scale was significantly different in patients with different genotypes: (GG) 7.0 [6.0; 8.0], (GA) 4.0 [3.8; 5.0] ( $p<0.001$ ), safety indicator, estimated on a UKU scale: (GG) 3.0 [3.0; 3.0], (GA) 4.0 [4.0; 5.0] ( $p<0.001$ ). The presence of differences persisted on the 16th day: (GG) 5.0 [3.0; 6.0], (GA) 1.5 [0.8; 3.2] ( $p<0.001$ ), safety indicator, estimated on a UKU scale: (GG) 6.0 [6.0; 7.0], (GA) 8.5 [8.0; 10.0] ( $p<0.001$ ). **Conclusion:** In this study, the effect of *CYP2D6* gene polymorphism on the efficacy and safety of therapy with mirtazapine was demonstrated. Carrying a minor allele A is associated with an increased risk of adverse drug reactions, but improving performance profile performance.

**Keywords:** pharmacogenetics, mirtazapine, personalized medicine, *CYP2D6*.

**(For citation):** Zastrozhin MS, Smirnov VV, Sorokin AS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Shipitsyn VV, Savchenko LM, Buzik OZh, Koporov SG, Bryun EA, Sychev DA. The effect of *CYP2D6* gene polymorphism on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders comorbid with alcohol. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):185–191. doi: 10.15690/vramn1075)

получаемого в период лечения синдрома отмены алкоголя бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина);

- наличие иных психических расстройств;
- масса тела <60 или >100 кг с целью исключения пациентов с крайними значениями показателя объема распределения;
- клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови >1,5 мг/дл (133 мкмоль/л);
- наличие противопоказаний к применению мirtазапина.

Феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) назначался всем пациентам в течение 5 дней, предшествующих терапии мirtазапином (в период терапии синдрома отмены алкоголя), в дозе 4,0 [2,0; 6,0] мг/сут.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе круглосуточных стационаров ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ, включая два клинических филиала.

### Продолжительность исследования

Исследование проводилось с октября 2016 по октябрь 2017 г. В исследование включали всех пациентов, которые в этот период соответствовали критериям включения/исключения.

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 сут получали терапию мirtазапином в таблетированной форме в дозе 15–45 мг/сут. В первые сутки пациентов обследовали с помощью психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР), брали анализ мочи. На 9-й и 16-й дни пациенты повторно проходили опрос с помощью указанных шкал. На 16-й день пациенты сдавали мочу и кровь.

### Исходы исследования

#### Основной исход исследования

Безопасность терапии мirtазапином, оцененная с помощью шкалы оценки выраженности НЛР (Udvalg for kliniske undersogelser side-effect rating scale, UKU).

#### Дополнительные исходы исследования

Эффективность терапии мirtазапином, оцененная с помощью психометрических шкал.

### Анализ в подгруппах

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

### Методы регистрации исходов

Для оценки эффективности мirtазапина применяли международные психометрические шкалы: Пенсильванскую шкалу патологического влечения (Penn alcohol craving scale, PACS) [14], Шкалу общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI) [15], Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale, HADS) [16], Шкалу депрессии Гамильтона (Hamilton rating scale for depression, HAM-D) [17], визуально-аналоговую шкалу оценки влечения к алкоголю (ВАШ). Профиль безопасности исследовали

с помощью шкал оценки побочного действия (UKU) [18]. Исследование пациентов с помощью данных шкал проводили на 1-й, 9-й и 16-й дни терапии ввиду того, что редукция депрессивной симптоматики при применении антидепрессантов у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, развивается быстрее, чем у пациентов с люцидной депрессией.

Генотипирование проводили с использованием венозной крови, собранной на 16-й день от начала проведения исследования. Кровь собиралась в пробирки фирмы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия). Для изучения однонуклеотидного генетического полиморфизма *CYP2D6*\*4 (1846G>A, rs3892097) применяли метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real-time PCR). Использовали амплификаторы Dtlite (ДНК-Технология, Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager (BioRad, США), а также наборы SNP-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия). Методика была отработана в наших более ранних исследованиях [19, 20].

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом 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 с участием 45 пациентов, получавших флувоксамин [9].

#### Методы статистического анализа данных

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием языка программирования R [версии MRAN 3.3.2 (2016-10-31)] с установленным пакетом *checkpoint* с целью контроля версий используемых пакетов. Для программирования использовали RStudio версии 1.0.136. При выборе метода учитывали нормальность распределения данных в выборках, оценку которой осуществляли с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при мощности более 80%). Выборки непрерывных независимых данных сравнивали с помощью U-теста Манна–Уитни с последующей поправкой на множественное сравнение (тест Бенджамин–Хохберга). Данные в работе представлялись в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [Q1; Q3]) либо среднего арифметического и стандартного отклонения (Mean±SD) в случае нормального характера их распределения. Сравнение частоты осуществляли с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 109 пациентов мужского пола (средний возраст  $36,22 \pm 8,34$  года). Клинико-демографические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1. Отсутствие статистически значимых различий по изучаемым показателям подтверждает репрезентативность сравниваемых выборок пациентов.

**Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика испытуемых пациентов

Шкала	GG, n=81	GA, n=28	p*
Возраст, лет	36,4±9,8	35,7±8,9	>0,05
Масса, кг	84,8±17,7	86,5±20,38	>0,05
Рост, см	178,9±19,2	175,4±18,62	>0,05
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,6±3,4	27,8±3,8	>0,05
Доза миртазапина, мг/сут	30,5±14,5	30,5±14,6	>0,05
Алкогольный стеатогепатит, n (%)	79 (97,53)	26 (92,86)	>0,05
Токсическая энцефалопатия, n (%)	74 (91,36)	26 (92,86)	>0,05
Токсическая полинейропатия верхних конечностей, n (%)	21 (25,93)	6 (21,43)	>0,05
Токсическая полинейропатия нижних конечностей, n (%)	6 (7,41)	3 (10,71)	>0,05
Вирусный гепатит С, n (%)	4 (4,94)	2 (7,14)	>0,05
Язвенная болезнь желудка, n (%)	8 (9,88)	3 (10,71)	>0,05
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, n (%)	0 (0,00)	1 (3,57)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)	15 (18,52)	7 (25,00)	>0,05
Активное курение, n (%)	76 (93,83)	27 (96,43)	>0,05

*Примечание.* \*p — p-value по результатам теста Бенджамина–Хошберга (на основе результатов U-теста Манна–Уитни), PACS — Пенсильванская шкала патологического влечения, VAS — Визуальная аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HAM-D — Шкала депрессии Гамильтона, UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций.

**Основные результаты исследования**

По результатам проведенного генотипирования по полиморфному маркеру 1846G>A (rs3892097) гена *CYP2D6* были получены следующие данные:

- пациенты, являющиеся носителями генотипа GG, — 81 (74,3%);
- пациенты, являющиеся носителями генотипа GA, — 28 (25,7%);
- пациентов с генотипом AA не обнаружено.

Распределение подчинялось закону Харди–Вайнберга ( $\chi^2$  Пирсона = 2,37, p=0,12).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций для пациентов, получавших миртазапин, представлены в табл. 2–4.

На рис. 1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 13,0 [12,0; 14,0], (GA) 13,0 [12,0; 13,0], p=0,194. К 9-му дню исследования выраженность депрессивной симптоматики по шкале HAM-D статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 7,0 [6,0; 8,0], (GA) 4,0 [3,8; 5,0], p<0,001. Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [0,8; 3,2], 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.

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], (GA) 1,0 [1,0; 2,0], p=0,774. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 3,0 [3,0; 3,0], (GA) 4,0 [4,0; 5,0], p<0,001. Разница нарастала на 16-й день терапии: (GG) 6,0 [6,0; 7,0], (GA) 8,5 [8,0; 10,0], p<0,001.

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

Шкала	GG, n=81	GA, n=28	p*
PACS	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	0,600
ВАШ	30,0 [27,0; 32,0]	30,5 [29,0; 32,0]	0,373
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,610
HADS	22,0 [21,0; 24,0]	22,0 [20,0; 23,2]	0,341
HAMD	13,0 [12,0; 14,0]	13,0 [12,0; 13,0]	0,194
UKU	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,774

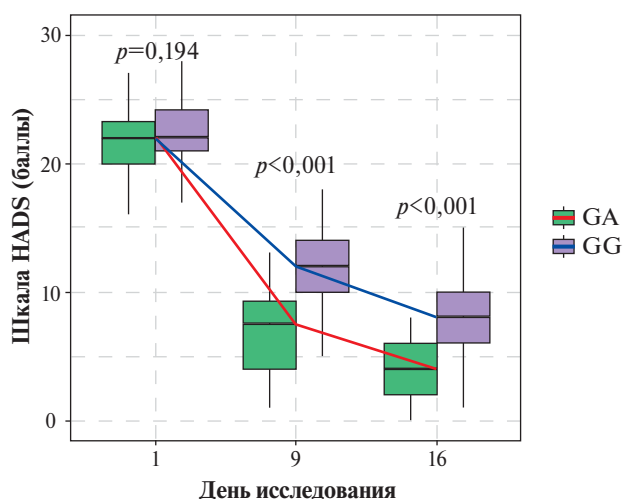
*Примечание.* Здесь и в табл. 3, 4: p — p-value по результатам теста Бенджамина–Хошберга (на основе результатов U-теста Манна–Уитни), PACS — Пенсильванская шкала патологического влечения, VAS — Визуальная аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, HAM-D — Шкала депрессии Гамильтона, UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций.

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

Шкала	GG, n=81	GA, n=28	p*
PACS	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 2,0]	<0,001
ВАШ	17,0 [14,0; 18,0]	11,0 [9,8; 12,0]	<0,001
CGI	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	12,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 9,2]	<0,001
HAMD	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,8; 5,0]	<0,001
UKU	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]	<0,001

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

Шкала	GG, n=81	GA, n=28	p*
PACS	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
ВАШ	11,0 [9,0; 13,0]	4,5 [2,0; 6,5]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	<0,001
HADS	8,0 [6,0; 10,0]	4,0 [2,0; 6,0]	<0,001
HAMD	5,0 [3,0; 6,0]	1,5 [0,8; 3,2]	<0,001
UKU	6,0 [6,0; 7,0]	8,5 [8,0; 10,0]	<0,001



**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).

### Нежелательные явления

Было зарегистрировано развитие следующих нежелательных явлений: седативный эффект, сонливость, заторможенность, головные боли, эмоциональная лабильность, жажда, боли в животе.

### Обсуждение

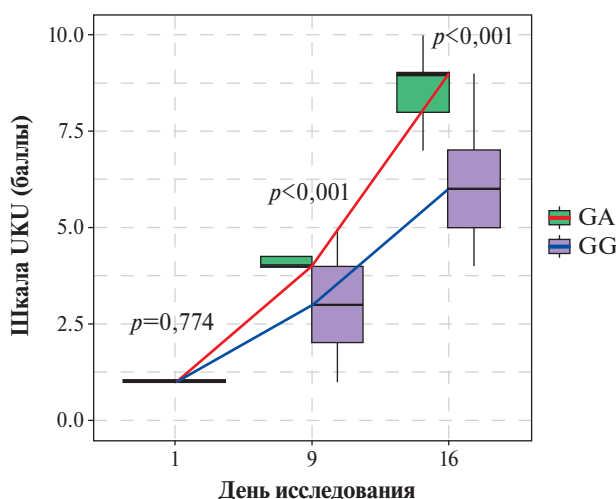
#### Резюме основного результата исследования

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности миртазапина 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-носителей генотипов GA отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU: это свидетельствует о том, что у пациентов, носителей минорного аллеля A, терапия миртазапином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля A. При этом эффективность терапии миртазапином, 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: исследования, вошедшие в него, были проведены с участием европейских пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством [7].

Анализируя показатель безопасности миртазапина, можно предположить, что у пациентов, являющихся носителями минорного аллеля A, повышается риск развития нежелательных реакций. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента *CYP2D6*, что способствует замедлению биотрансформации и элиминации миртазапина из организма, нарастанию его



**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).

плазменной концентрации, что в свою очередь приводит к тому, что до рецепторов-мишеней может дойти больше активного лекарства, а это может повысить риск развития нежелательных лекарственных реакций. Аналогичным механизмом можно объяснить и более выраженный эффект терапии миртазапином пациентов с депрессивными расстройствами.

В дальнейшем, когда будут получены результаты фармакометаболомного исследования (оценка активности изоферментов с помощью метаболических отношений концентраций субстратов и метаболитов), фармакокинетического исследования (плазменные уровни равновесных концентраций миртазапина, полученные с помощью терапевтического лекарственного мониторинга), а также данные фармакотранскриптомного исследования (уровни равновесных концентрация микро-РНК, с помощью которых возможно произвести оценку активности *CYP2D6*), мы планируем улучшить доказательную базу данного исследования.

#### Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются небольшой объем выборки, малая продолжительность лечения миртазапином, которая не позволяет в полной мере оценить эффективность и безопасность препарата. Дополнительным ограничением является отсутствие результатов терапевтического лекарственного мониторинга, что позволяет лишь предполагать изменение скорости метаболизма миртазапина путем оценки эффективности и безопасности терапии.

### Заключение

В исследовании пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, было изучено влияние полиморфизма *CYP2D6* на показатель эффективности и безопасности терапии миртазапином. По результатам показано существование разницы в показателях эффективности и безопасности у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6*

1846G>A. Проанализировав полученные данные и 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 миртазапина, что клинически может выражаться повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций, но в то же время и более выраженным эффектом препарата.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за при поддержке Российского научного фонда (грант № 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, проведение генотипирования, статистическая обработка данных, написание статьи; Смирнов В.В. — проведение фенотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Сорокин А.С., Рыжико-

ва К.А. — проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Гришина Е.А. — разработка дизайна лабораторной части исследования, проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Шипицын В.В., Бузик О.Ж. — участие в наборе участников исследования, проверка и редактирование текста статьи; Савченко Л.М. — разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; Копоров С.Г. — разработка дизайна исследования, помощь в решении административных и этических вопросов, проверка и редактирование текста статьи; Брюн Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи; Сычёв 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.

**Благодарности.** 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.

190

### ЛИТЕРАТУРА

- Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2004;369(1):23–37. doi: 10.1007/s00210-003-0832-2.
- Zarkin GA, Bray JW, Aldridge A, et al. The effect of alcohol treatment on social costs of alcohol dependence: results from the COMBINE study. *Med Care.* 2010;48(5):396–401. doi: 10.1097/MLR.0b013e3181d68859.
- Boschloo L, Vogelzangs N, Smit JH, et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *J Affect Disord.* 2011;131(1–3):233–242. doi: 10.1016/j.jad.2010.12.014.
- Gautam S, Jain A, Gautam M, et al. Guidelines for the pharmacological management of depression. *Indian J Psychiatry.* 2017;59(Suppl 1):S34–S50. doi: 10.4103/0019-5545.196973.
- 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.
- Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53(6):501–510. doi: 10.3109/15563650.2015.1049355.
- 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;2(98):127–134. doi: 10.1002/cpt.147.
- 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;3(26):166–173. doi: 10.1002/chir.22289.
- 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.
- Zastrozhin M.C., Смирнов В.В., Сорокин А.С., и др. Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью // *Вестник РАМН.* — 2018. — Т.73. — №6. — С. 411–419. [Zastrozhin MS, Smirnov VV, Sorokin AS, et al. 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. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1035.
- Zastrozhin M.C., Антоненко А.П., Гришина Е.А., и др. Оценка влияния CYP2C19\*3 на показатели эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* — 2018. — Т.9. — №4. — С. 578–589. [Zastrozhin MS, Antonenko AP, Grishina EA, et al. Evaluation of CYP2C19\*3 effectiveness and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders, comorbide with alcoholism. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya.* 2018;9(4):578–589. (In Russ.)]
- Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93(5):402–408. doi: 10.1038/clpt.2013.2.
- Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte — an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662–673. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
- 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.
- Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4(7):28–37.
- 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.

17. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
18. 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;76(334):1–100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x.
19. Sychev DA, Zastrozhin MS, Smirnov VV, 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. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9:89–95. doi: 10.2147/PGPM.S110385.
20. 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: 10.1515/dmpt-2017-0021.

#### 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]; **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>

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

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

**Бузик Олег Жанович**, д.м.н., доцент [*Oleg Z. Buzik*, MD, PhD, assistant 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*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** evgenybryunrmapo@gmail.com, **SPIN-код:** 6736-7656, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8366-9732>

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