



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами**В.Г. Кулес, Н.Н. Иванец, Д.А. Сычев, Н.А. Псарева***ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава РФ**Контактная информация: Кулес Владимир Григорьевич elmed@yandex.ru*

Выполнен анализ литературных данных о современных подходах к персонализации выбора лекарственных средств для лечения депрессивных расстройств на основании результатов фармакогенетического тестирования. Большинство антидепрессантов метаболизируются в печени с помощью изоферментов цитохрома Р-450 2D6 (CYP2D6) и 2C19 (CYP2C19). Важнейшим фактором, влияющим на активность изоферментов цитохрома Р-450, является полиморфизм генов, кодирующих эти изоферменты. Наиболее полиморфным является CYP2D6, участвующий в биотрансформации большинства антидепрессантов. У человека присутствуют около 10 генов CYP, при этом полиморфизмы в генах в виде носительства функционально дефектных аллелей могут обуславливать более высокие концентрации антидепрессантов в крови при лечении и приводить к развитию неблагоприятных лекарственных реакций. Повышенный риск таких реакций отмечается у лиц с медленным метаболизмом лекарственных средств, в то время как при сверхбыстром метаболизме концентрация в плазме препаратов может не достигать терапевтической, что может привести к формированию терапевтической резистентности при лечении депрессий.

Ключевые слова: депрессивные расстройства, антидепрессанты, генетический полиморфизм, безопасность терапии, фармакогенетическое тестирование.

Введение

По данным ВОЗ, ежегодно 25% населения Европейского союза страдают от депрессий или тревожных состояний. Эти нарушения являются причиной до 40% случаев инвалидности, причем депрессия является лидирующей причиной. До 50% длительных отпусков по болезни связаны с депрессией/тревожными состояниями, при этом примерно в половине случаев серьёзные депрессии остаются нелеченными [1, 2]. Согласно резолюции Всероссийской

конференции с международным участием «Психическое здоровье населения как основа национальной безопасности России» (2012), учетная распространенность психических расстройств в РФ составляет более 4 миллионов человек.

Возрастающий интерес к изучению депрессивных состояний связан не только с увеличением числа больных депрессиями, но и с выделением «скрытых», «маскированных», «вегетативных», «соматизированных» депрессий, тенденцией к «соматизации депрес-

сивных синдромов» [3, 4]. По мнению Смулевича А.Б. и др. (2007) клинически очерченная депрессия у соматически больных достоверно чаще приводит к инвалидизации, чем отдельно взятое соматическое заболевание [5]. В ряде исследований показано, что депрессия повышает риск летального исхода соматического заболевания, вероятность смерти в течение 6 мес. после инфаркта миокарда при наличии признаков депрессии увеличивается в 3-4 раза [5, 6]. Важнейшим аспектом является и повышение суицидального риска пациентов, у которых соматическое заболевание сопровождается депрессией [5].

Несмотря на внедрение в клиническую практику все новых лекарственных средств (ЛС) – антидепрессантов с принципиально новыми механизмами действия, актуальность проблемы не только не уменьшается, а приобретает еще более масштабный характер. По сообщениям многих исследователей из разных стран, в последние десятилетия отмечается увеличение количества тяжелых и резистентных к терапии депрессивных состояний. По различным данным, от 15 до 60 % пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, нечувствительны к терапии [5-7].

Поскольку в психиатрической практике подбор антидепрессантов, как правило, сопряжен с продолжительным пребыванием пациентов в стационаре вследствие необходимости подбора наиболее эффективного и безопасного препарата при терапии депрессивного расстройства или замены ЛС из-за неэффективности или плохой переносимости препарата, проблема оценки индивидуальной чувствительности к

проводимой терапии является высокоактуальной для персонализированного подхода к фармакотерапии конкретного пациента [8, 9]. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии антидепрессантами может стать персонализация выбора ЛС в зависимости от результатов генотипирования (т.е. фармакогенетического тестирования).

Общие представления о генетической основе фармакологического ответа на антидепрессанты

Данные, указывающие на возможную генетическую предрасположенность к ответу на лечение антидепрессантами: имипрамин, транилципрамин, флувоксамин [10, 11], были получены без применения молекулярно-генетической методологии, до ее внедрения в исследовательскую практику. Постулировалось, что в фармакодинамическом контексте возможными маркерами могут служить компоненты серотониновой системы, являющейся основной мишенью для действия этих препаратов [12]. В настоящее время эффективность и безопасность антидепрессантов связывают с уровнем их проникновения через гематоэнцефалический барьер в ЦНС. При этом, транспортный белок Р-гликопротеин (Р-гр), локализованный на апикальной мембране эндотелиоцитов церебральных сосудов и кодирующийся геном *MDR1*, не «допускает» некоторое количество антидепрессантов-субстратов Р-гр в ЦНС. Очевидно, что генетический полиморфизм *MDR1*, который может приводить к снижению активности Р-гр, и, как следствие, к более интенсивному проникновению препаратов

в ЦНС, может быть ассоциирован как с более высокой эффективностью, так и с развитием «центральных» нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [13].

Оценка роли генов, ответственных за функционирование моноаминовых систем, традиционно считающихся патогенетически значимыми, достаточно сложна [14]. Напротив, направление исследований, проводящихся с целью выявления генетических маркеров психофармакологического ответа, имеет более определенные успехи, которые позволяют надеяться на исправление ситуации с лечением данной категории пациентов [14, 15].

Общепризнанно, что индивидуальные различия в фармакокинетике психофармакологических препаратов являются следствием вариаций генетического материала, отвечающего за синтез ферментов, которые принимают участие в обмене соответствующих субстанций [16]. Подобные результаты, как минимум, подразумевают наличие метаболизирующей системы, существующей в двух генетических вариантах и работающей с существенно различающейся активностью. В действительности количество ферментов, принимающих участие в метаболизме отдельных ксенобиотиков, значительно больше единицы, более того, некоторые энзиматические реакции имеют обратимый характер, а ферменты способны катализировать как прямой, так и обратный процессы [17].

Остается не совсем ясным вопрос о реализации генетических различий. Во многих случаях установленные маркеры не связаны с кодирующими областями генов и, соответственно, не имеют отражения в структуре и функциональном качестве мишеней. Генетические

вариации мишеней психофармакологических средств обеспечивают различия в скорости процессов, начинающихся с транскрипции соответствующих нуклеотидных последовательностей, и, в конечном счете, различия в уровне адаптации нервной ткани к возмущающим лекарственным воздействиям [18]. Математически выявляемый уровень связи генетических вариантов с ответом на хроническое поступление в организм препарата зависит от процессов формирования функциональной пластичности клеток [19]. Биохимические исследования подтвердили наличие сложной последовательности происходящих при этом процессов, активность которых варьирует вследствие генетических различий [20].

Некоторые полиморфизмы в ключевых регуляторных генах влияют на фармакокинетiku препаратов. При этом исследователи обращают особое внимание на систему цитохромов (СYP) и Р-гликопротеин, которые на данный момент наиболее изучены [21].

Роль системы цитохрома Р-450 в генетически детерминированной биотрансформации антидепрессантов

Согласно современным представлениям, большое значение в механизмах лекарственных взаимодействий психотропных средств отводится процессам биотрансформации препаратов в печени с участием ферментов микросомального окисления цитохромов Р-450. Общеизвестно, что ксенобиотики и многие ЛС, в том числе и психотропные препараты, подвергаются метаболизму в результате микросомального окисления, связываясь с цитохромами Р-450,

которые являются первичными компонентами в окислительной ферментной системе [18, 21]. Дальнейшее окисление лекарственных препаратов происходит под влиянием оксидазы и редуктазы при участии НАДФ и молекулярного кислорода. ЛС могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов, некоторые их разрушают. При одновременном назначении психотропных средств с индукторами микросомальных ферментов (барбитураты, рифампицин, изониазид, карбамазепин, фенитоин) их метаболизм ускоряется, что приводит к снижению эффективности психофармакотерапии. Никотин усиливает биотрансформацию большинства лекарственных препаратов, в том числе и психотропных средств, что приводит к снижению их концентрации в плазме крови [22]. Поэтому, например, у курильщиков эффективность психофармакотерапии заметно снижается, а для достижения желаемого эффекта может потребоваться увеличение дозы принимаемых препаратов.

Известны опасные клинические последствия одновременного приема алкоголя и психотропных средств — нейрорептиков, антидепрессантов, транквилизаторов, гипнотиков. Алкоголь усиливает угнетающее воздействие психотропных средств на ЦНС, вызывая развитие тяжелых побочных эффектов и осложнений с нарушением сознания, расстройством дыхания и кровообращения. Одновременно сами психотропные средства усиливают токсическое действие алкоголя на ЦНС. При приеме алкоголя и трициклических антидепрессантов нередко наблюдается развитие экстрапирамидных расстройств, не свойственных этому классу ЛС [23].

Система CYP участвует в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. У человека присутствуют около 10 важных генов CYP, которые определяют метаболизм лекарственных препаратов. Более 70 функционально различных аллелей были зарегистрированы для *CYP2D6*, более 15 из них кодируют неактивный фермент. В соответствии с унаследованными *CYP2D6* генными аллелями, пациент в зависимости от обмена веществ может быть отнесен к группе медленного, среднего, быстрого, сверхбыстрого метаболизма [25]. При этом установлено, что повышенный риск токсических реакций отмечается у лиц с медленным метаболизмом, в то время как при сверхбыстром метаболизме концентрация в плазме определенных препаратов может не достигать терапевтической, что, в свою очередь, может привести к формированию терапевтической резистентности [26].

Очевидно, что с целью профилактики нежелательных лекарственных взаимодействий следует избегать одновременного назначения средств, подвергающихся биотрансформации одним и тем же изоферментом семейства цитохромов P-450. Информация о том, какие препараты являются субстратами и ингибиторами изоферментов цитохрома P-450, может помочь врачам предвидеть возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия, предупредить нежелательные побочные эффекты и выбрать оптимальную терапевтическую тактику [27]. Поэтому в последние годы FDA (The United States Food and Drug Administration) требует от производителей лекарств указывать, какие основные изоферменты цитохрома P-450 участвуют в метаболизме нового ЛС [26].

Относительно недавно была признана крайне важная практическая значимость этих данных о роли цитохромов Р-450, когда несколько новых ЛС были отозваны с рынка производителями вследствие выявленного эффекта опасного для пациентов взаимодействия этих препаратов с другими ЛС [28].

Молекулярные механизмы этого взаимодействия представляют собой:

- индукцию фермента СYP одним ЛС, который может затем повлиять на метаболизм другого препарата, принятого синхронно или последовательно;

- ингибирование метаболизма одного вещества, в результате конкуренции со вторым ЛС за один и тот же фермент СYP [29].

Примером первого случая является увеличение уровня концентрации циклоспорина после приема лекарств, содержащих гиперичин (один из активных компонентов из растения *Hypericum perforatum* – Зверобой продырявленный), что приводит к серьезным нежелательным реакциям у пациентов после трансплантации вследствие мощной индукции СYP3A4. Примером второго механизма влияния является, в частности, взаимодействие не седативного антигистамина ЛС терфенадина с азоловыми антимикотиками (противогрибковыми препаратами), например, интраконазолом или кетоконазолом. В результате уровень терфенадина (конкурирующего за тот же самый фермент СYP3A4) в плазме крови у пациентов превышает терапевтический уровень, вызывая злокачественную аритмию по типу «пируэт» [24].

Другими ферментами СYP, принимающими участие в метаболизме лекарств, являются СYP2D6 (метаболизи-

рующие, например, β -адреноблокаторы, многие селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин или пароксетин, а также трициклические антидепрессанты), СYP2C9 (с субстратами, такими как S-варфарин, нестероидные противовоспалительные агенты, такие как ибупрофен, пероральные антидиабетические препараты), СYP2C19 (диазепам, трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, имипрамин, а также противоязвенные препараты омепразол и лансопризол), СYP2E1 (с типичными субстратами парацетамолом и ингаляционным анестетиком, таким как галотан, и органическими растворителями. - этанолом, ацетоном, ацетонитрилом, нитрозамином), СYP1A2, метаболизирующими теофиллин, кофеин, клозапин, такрин [24, 30].

Влияние генетического полиморфизма системы цитохрома Р-450 на биотрансформацию антидепрессантов

Кроме конкуренции за ферменты биотрансформации ксенобиотиков другим фактором, влияющим на активность изоферментов цитохрома Р-450, является генетический, в основе которого лежит полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р-450 [24, 31]. При этом из всех изоферментов цитохрома Р-450, наиболее полиморфным является СYP2D6, участвующий в биотрансформации большинства антидепрессантов. Было показано, что «медленные» метаболиты по СYP2D6 являются носителями функционально дефектных аллельных вариантов гена СYP2D6 и применение у них антидепрессантов, метаболизирующихся СYP2D6, в стан-

дартных дозах может приводить к высоким значениям их концентрации и развитию НЛР [32].

Показано, что в России распространенность генотипов, ассоциированных с низкой активностью CYP2D6 (гетеро- и гомозиготы по функционально дефектным аллелям, а в европейских популяциях наиболее распространен *CYP2D6*4*) достигает 20-25% [24]. В нашей стране частота пациентов с генотипами «медленного» метаболизма достигает 20-25%. Однако, наряду с «медленными» метаболиторами по CYP2D6, существуют и «быстрые» метаболиторы по CYP2D6, у которых имеются копии функциональных аллелей данного гена. Применение у этой категории пациентов антидепрессантов, метаболизирующихся CYP2D6, в стандартных дозах будет мало эффективным. Следует отметить, что при выявлении у пациентов генотипов «медленного» или «быстрого» метаболизма необходимо либо выбрать дозу антидепрессанта с помощью специально разработанного алгоритма, либо выбрать антидепрессант, не метаболизирующийся CYP2D6, например азафен (метаболизируется CYP1A2) [33]. Учитывая особенности биотрансформации азафена, можно предположить, что эффективность и безопасность применения данных психотропных ЛС не зависит от генетических особенностей пациентов, и, в частности, полиморфизма гена *CYP2D6*.

Подсемейство цитохрома Р-450 CYP2D включает один изофермент – CYP2D6 с множеством аллельных вариантов. Общая характеристика: CYP2D6 представляет собой белок, состоящий из 497 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген *CYP2D6* находится в 22 хромосоме, локу-

се 22q13.1. CYP2D6 обнаружен, в основном, в печени. CYP2D6 начинает определяться в печени вскоре после рождения. В течение жизни активность CYP2D6 не меняется. В печени взрослых CYP2D6 составляет около 2% от всех изоферментов цитохрома Р-450 [34]. CYP2D6 метаболизирует около 20% всех известных ЛС, в том числе нейролептики, антидепрессанты, β -адреноблокаторы. CYP2D6 метаболизирует некоторые наркотики: кокаин, М-метил-3,4- метилendioксиметамфетамин («экстази») [35].

Для некоторых ЛС окисление CYP2D6 является «дополнительным» путем метаболизма. Например, основным ферментом метаболизма дилтиазема является CYP3A4, в то время как CYP2D6 катализирует «дополнительный» путь метаболизма препарата- N-деметидезацетилирование [36].

CYP2D6, в отличие от других изоферментов цитохрома Р-450, не имеет индукторов. Ряд ЛС являются ингибиторами CYP2D6, из них наиболее мощным ингибитором CYP2D6 является антидепрессант пароксетин. Показано, что совместное применение ЛС-субстратов CYP2D6 с ингибиторами CYP2D6 приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть развитие нежелательных лекарственных реакций, связанных с применением препаратов-субстратов CYP2D6, вплоть до интоксикации за счет замедления их клиренса [37].

Результаты клинических исследования по оценке влияния генетического полиморфизма гена CYP2D6 на профиль безопасности терапии антидепрессантами

Еще в 1977 году Iddle и Mahgoub обратили внимание на различие ги-

потензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин - препарат из группы α -адреноблокаторов, не зарегистрированный в России [38]. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксирования) дебризохина у разных индивидуумов. У «медленных» метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого препарата был наиболее выражен. Позднее было показано, что у «медленных» метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и некоторых других ЛС, в том числе фенаcetина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаинаида, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина.

Дальнейшие исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 являются носителями (как гомозиготы, так и гетерозиготы) функционально дефектных или т.н. «медленных» аллельных вариантов гена *CYP2D6*. Результатом этих вариантов являются:

- отсутствие синтеза CYP2D6 (аллельный вариант *CYP2D6**5);
- синтез неактивного белка (аллельные варианты *CYP2D6**3, *CYP2D6**6, *CYP2D6**7, *CYP2D6**8, *CYP2D6**11, *CYP2D6**12, *CYP2D6**14, *CYP2D6**15, *CYP2D6**19, *CYP2D6**20);
- синтез дефектного белка со сниженной активностью (варианты *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**17, *CYP2D6**18, *CYP2D6**36) [24].

В последнее время большое внимание в литературе уделяется варианту *CYP2D6**10, который практически не встречается у европейцев, однако частота встречаемости этого варианта в азиатских популяциях высока [39]. Например, в Малайзии 43% населения

являются носителями аллельного варианта *CYP2D6**10. Есть данные, что у носителей *CYP2D6**10 (как гомозигот, так и гетерозигот) замедлен метаболизм метопролола, мексилетина, нейрорептиков. При этом носительство варианта *CYP2D6**10 не влияет на метаболизм других субстратов CYP2D6, таких как трамадол, галоперидол, кломипрамин [40].

В исследованиях De Vos A. et al. (2011) была предпринята попытка выявления ассоциации между носительством аллеля *CYP2C19**17 и метаболизмом амитриптилина, циталопрама и кломипрамина у пациентов Датской клиники [41]. Авторы отмечают, что в случае разновидности *17 изофермента CYP2C19 отмечалось ускорение метаболизма некоторых субстратов CYP2C19. В исследование было включено 678 пациентов, у которых оценивали наличие ДНК и сывороточные уровни исходного препарата и основного метаболита. Была оценена взаимосвязь между генотипами *CYP2C19* и результатами изучения метаболизма, в том числе уровня препаратов в сыворотке с учетом дозы и метаболического коэффициента (MR). Показано, что аллель *CYP2C19**17 в значительной степени была связана со снижением MR: для циталопрама (ЦИТ) (*CYP2C19**1/*17 MR = 2,3, по сравнению с *CYP2C19**1/*1 MR = 2,8) и для амитриптилина (АТ) (*CYP2C19**17/*17 MR = 0,8, по сравнению с *CYP2C19**1/*1 MR = 3,7 в *CYP2D6**1/*1). Кроме того, была оценена ассоциация генотипов *CYP2D6* с метаболизмом АТ, ЦИТ, и кломипрамина (КЛОМ). Однако четкой корреляции между уровнями метаболизма кломипрамина и генотипом *CYP2C19* обнаружено не было. Авторы сделали вывод о том, что усиление активности аллели *CYP2C19**17

обуславливает повышенный уровень метаболизма препаратов, которые метаболизируются CYP2C19, в том числе амитриптилина и циталопрама [41].

Thieme D. et al. (2008) предприняли попытку выявить корреляцию между индивидуальными вариациями метаболизма амитриптилина и полиморфизмом *CYP2C19* и *CYP2D6* по показателям исследования волос больных [2]. Соотношение метаболитов амитриптилина (АТ), нортриптилина (НТ) и их 10-гидрокси метаболитов (Е10-ОНАТ, Z10-ОНАТ, Е10-ОННТ и Z10-ОННТ) было оценено с применением метода жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии в образцов волос, взятых у 23 детей европеоидной расы после длительного применения АТ. Исследования показали значительный разброс соотношения метаболитов у разных пациентов (например, НТ/АТ = 0.8-8.1, Е10-ОННТ/Z10-ОННТ = 1.6-10.3). Значение этих изменений было доказано подтверждением временной стабильности этих соотношений внутри волоса. Кроме того, была исследована ассоциация между метаболическим фенотипом и генетически обусловленной предрасположенностью к различной активности метаболизма. С помощью метода полимеразной цепной реакции были изучены генотипы *CYP2C19* (аллели *2*, *3* и *4) и *CYP2D6* (*3*4, и *6). Исследователи считают, что относительный показатель деметилирования (НТ/АТ) может зависеть от количества функциональных аллелей *CYP2C19*, продемонстрировано существенное снижение (в 4,3 раза) интенсивности деметилирования у людей с пониженной метаболической функцией CYP2C19 (3 человека, по сравнению с 15 с повышенным метаболизмом) [2].

Van der Weide J. et al. (2005) оценивали наличие взаимосвязи между метаболическим коэффициентом ЛС и генотипом *CYP2C19* и / или *CYP2D6* на примере применения ряда препаратов: селективного ингибитора обратного захвата серотонина венлафаксина, трициклического антидепрессанта амитриптилина, и антипсихотика рисперидона [42]. Для этого были использованы данные обычного генотипирования и анализ уровней ЛС в сыворотке больных. Соотношения между наблюдаемыми метаболическими показателями и генотипами *CYP2D6* и/или *CYP2C19* были охарактеризованы с помощью непараметрического статистического анализа. Была выявлена корреляция между генотипом *CYP2D6* и интенсивностью метаболизма венлафаксина. Установлено и наличие корреляции между метаболическим коэффициентом венлафаксина, амитриптилина, и рисперидона и генотипами ферментов CYP, участвующими в их метаболизме. Авторы делают вывод, что метаболические соотношения могут служить показанием к генотипированию.

Koski A. et al. (2006) оценивали соотношение генотипов *CYP2D6* и *CYP2C19* и уровней метаболизма амитриптилина в серии судебно-медицинских вскрытий [43]. Использованы данные 202 случаев посмертной токсикологической экспертизы, при этом были типированы гены *CYP2D6* и *CYP2C19*, оценена концентрация амитриптилина и шести его метаболитов. В качестве объекта исследования был выбран АТ, так как в основном он метаболизируется этими ферментами, считается относительно токсичным, и входит в число основных причин смертельных отравлений наркотиками в Финляндии. Цель исследования заклю-

чалась в оценке генетически детерминированных межиндивидуальных различий в сочетании с метаболическими значениями препаратов, обнаруженных в токсикологических анализах в серии судебно-медицинских вскрытий.

Исследование показало наличие положительных корреляций между долей трансгидроксилированных метаболитов и количеством функциональных разновидностей *CYP2D6*, а также между долей деметилированных метаболитов и количеством функциональных разновидностей *CYP2C19*. Ни один из случаев отравления АТ не совпал с генотипом *CYP2D6* или *CYP2C19*, кодирующим снижение метаболизма. Тем не менее, необычно высокая концентрация АТ в крови бедренной артерии (60 мг/л) была найдена в одном случае самоубийства человека с нефункциональным генотипом *CYP2D6*. Авторы полагают, что результаты исследования подтвердили зависимость уровня метаболизма АТ от генотипов *CYP2D6* и *CYP2C19* при наличии сопутствующих факторов [43].

Steimer W. et al. (2004) выполнили оценку аллель-специфичных изменений концентрации и функциональной дозы гена для прогнозирования сувороточной концентрации амитриптилина и нортриптилина при носительстве аллелей генов *CYP2C19* и *CYP2D6* [44]. Было проведено проспективное двойное слепое исследование для выявления корреляции между аллелями генов *CYP2C19**2*3 и *4 и *CYP2D6**1 и *10, *35, *41 и концентрацией препарата у 50 пациентов, получающих амитриптилин (АТ, 75 мг два раза в день). Установлено, что у 18 пациентов - гетерозигот *CYP2C19* (*1/*2) концентрация амитриптилина была значимо выше

($p=0,033$), а концентрация нортриптилина ниже ($p=0,059$), чем у 30 гомозигот (*1/*1). Для *CYP2D6* авторы предложили и рассчитали два новых индекса: аллель-специфическое изменение концентрации на одинаковом фоне (ASCOC) и количественные функциональные дозы гена. Продемонстрированы значительно более высокие концентрации для аллелей *4 (95,6%, $p < 0,0001$), *10 (63,3%, $p < 0,001$), и *41 (39,8%, $p < 0,0001$), но не для *2 и *35. Присвоение полуколичественной «дозы гена» 0, 0,5, или 1 для каждого аллеля вместо применения используемой системы классификации (прогнозируемые фенотипы: 3 с промежуточным метаболизмом, 46 с быстрым метаболизмом, и 1 со сверхбыстрым метаболизмом) привело к значительному различию концентраций нортриптилина по показателю «дозы гена»: 0,5 ($n=3$), 1 ($n=14$), 1,5 ($n=11$), 2 ($n=21$) и 3 ($n=1$, $p < 0,00001$).

Таким образом, по мнению исследователей, концентрации АТ и НТ могут быть предсказаны в рамках группы *CYP2D6* с быстрым метаболизмом. Результаты исследования показали, что именно *CYP2D6*, а не *CYP2C19* влияет на показатели суммарной концентрации АТ и НТ, что может быть использовано для контроля терапии данным ЛС [44].

В ряде исследований было показано, что «медленные» метаболитаторы по *CYP2D6* являются носителями функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6*- это пациенты с генотипами *CYP2D6**1/*4 и *CYP2D6**4/*4 [24, 40, 41]. Rau T. и et al. (2004) выявили, что частота аллельного варианта *CYP2D6**4 среди пациентов, у которых наблюдались нежелательные лекарственные реакции при приеме трицикли-

ческих антидепрессантов (гипотензия, седативный эффект, тремор, кардиотоксичность), была почти в 3 раза выше (20 %) по сравнению с пациентами, у которых терапия этими препаратами протекала без осложнений (7 %) [40].

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует, что в настоящее время неконтролируемость ответа на антидепрессанты остается значимой проблемой современной психофармакологии. Полную ремиссию симптомов под воздействием фармакотерапии достигает меньшая часть пациентов, тогда как у большей части патологический процесс продолжает проявляться [45], приводя к дальнейшим страданиям людей, потере трудоспособности, социальному дисфункционированию [46]. Более того, время формирования ответа на современные психофармакологические средства варьирует и может быть достаточно большим; в течение этого периода психиатр вынужден ждать, не зная, будет ли терапия эффективной, что в какой-то мере обуславливает явление полипрагмазии [47]. Все вышеизложенное позволяет полагать насущным вопрос о поиске возможных предикторов ответа на психофармакологические препараты, среди которых генетические маркеры обладают значимым преимуществом вследствие своей стабильности и высокой точности современных методических подходов.

Таким образом, особенности биотрансформации антидепрессантов заключаются в том, что они метаболизируются различными изоферментами цитохрома Р-450. При этом информация о том, какой изофермент цитохрома

Р-450 принимает участие в метаболизме антидепрессанта, может определять выбор ЛС у конкретного пациента, и только этот выбор будет максимально эффективным и безопасным.

Эта информация важна для прогнозирования фармакокинетического межлекарственного взаимодействия антидепрессантов с другими ЛС на уровне биотрансформации, а также для оценки влияния генетического фактора на их эффективность и безопасность. Также можно заключить, что информация о том, какими изоферментами цитохрома Р-450 метаболизируются психотропные ЛС, является клинически значимой и необходима для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии больных, страдающих психическими расстройствами.

Следует отметить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена *CYP2D6* уже используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейрорептиков. Однако в психиатрической клинике отсутствуют четкие представления, позволяющие прогнозировать формирование ответа на психофармакотерапию, становление ремиссии, переносимость фармакологических воздействий, развитие побочных эффектов. В этой связи трудно переоценить значимость молекулярно-генетических исследований, являющихся достижением самого последнего времени. При этом наиболее перспективной представляется комплексная оценка, включающая взаимовлияние нейромедиаторных, нейроэндокринных, нейровизуализационных и генетических факторов. Такой подход, вероятно, может дать возможность не только очертить нейробиологический профиль терапев-

тически резистентных депрессивных состояний, но и выработать новые лечебные подходы. В перспективе полученные данные будут способствовать снижению длительности индивидуального подбора антидепрессанта, что, в свою очередь, снизит частоту НПР, сократит койко-день и, соответственно, повысит экономическую эффективность лечения больных с депрессией.

Список литературы

1. **Зотов П.Б.** Депрессия в общемедицинской практике (клиника, диагностика, лекарственная терапия) / П.Б. Зотов. М.С. Уманский. М. 2006. 35 с.
2. **Thieme D.** Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms / D. Thieme, B. Rolf, H. Sachs, D. Schmid // Int. J. Legal. Med. 2008. Vol. 122 (2). P. 149-155.
3. **Акарачкова Е.С.** Синдром вегетативной дистонии или депрессия? Депрессивные расстройства в общесоматической практике / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // РМЖ. 2010. Т. 1. № 26.
4. **Abulseoud O.** Free T4 index and clinical outcome in patients with depression / O. Abulseoud, N. Sane, A. Cozzolino A. et al. // J. Affect. Dis. 2007. Vol. 100. P. 271-277.
5. **Смулевич А.Б.** Депрессии и возможности их лечения в общемедицинской практике (предварительные результаты программы ПАРУС) / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, М.Ю. Дробижев и др // Consilium-medicum. 2007. Т. 2. № 2. С. 23-25.
6. **Вертоградова О.П.** Депрессия как общемедицинская проблема / О.П. Вертоградова // Журн. Медицина для всех. 1997. № 2 (4). С. 2-5.
7. **Бунькова К.М.** Эффективность и переносимость кломипрамина, прилиндола и эсциталопрама при терапии депрессий невротического уровня / К.М.Бунькова // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. 2008. № 3. С. 32-39.
8. **Краснов В.Н.** Современные принципы терапии депрессий / В.Н. Краснов // Новая аптека. 2006. № 9. С. 16-25.
9. **Barnett J.H.** Personality and bipolar disorder: dissecting state and trait associations between mood and personality / J.H. Barnett, J. Huang, R. Perlis et al. // Psychol. Med. 2011. Vol. 41 (8). P. 1593-1604.
10. **Anlgst J.** Antidepressiver effect und genetische faktoren / J. Anlgst // Arzneimittelforschung. - 1964. – Vol. 14. – P.496-500.
11. **O'Reilly R.L.** Pharmacogenetic response to antidepressants in a multi-case family with affective disorder / R.L.O'Reilly, L. Bogue, S.M. Sillgh // Biol. Psychiatry. 1994. Vol. 36. P. 467-471.
12. **Olgiati P.** Should pharmacogenetics be incorporated in major depression treatment? Economic evaluation in high- and middle-income European countries / P. Olgiati, E. Bajo, M. Bigelli et al. // Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012. Vol. 36 (1). P. 147-154.
13. **Murphy P.J.** The development of drug metabolism research as expressed in the publications of ASPET: Part 3, 1984-2008 / P.J. Murphy // Drug Metabolism and Disposition. Oct. 2008. Vol. 36. № 10. P. 1977-1982.

14. **Chi M.H.** Brain derived neurotrophic factor gene polymorphism (Val66Met) and short-term antidepressant response in major depressive disorder / M.H. Chi, H.H. Chang, S.Y. Lee et al. // J. Affect. Disord. 2010. Vol.126 (3). P.430-435.
15. **Houston J.P.** Association of catechol-O-methyltransferase variants with duloxetine response in major depressive disorder / J.P.Houston, J. Kohler, K. Ostbye et al. // Psychiatry Res. 2011. Vol.189 (3). P.475-477.
16. **Rundell J.R.** Pharmacogenomic testing in a tertiary care outpatient psychosomatic medicine practice / J.R. Rundell, J.P. Staab, G. Shinozaki et al. // Psychosomatics. 2011. Vol.52 (2). P.141-146.
17. **Mrazek D.A.** CYP2C19 variation and citalopram response / D.A. Mrazek, J.M. Biernacka, D.J. O'Kane et al. // Pharmacogenet. Genomics. 2011. Vol. 21. (1). P.1-9.
18. **Peters E.J.** Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample / E.J. Peters, S.L. Slager, J.B. Kraft et al. // PLoS One. 2008. Vol. 3(4). P.1872.
19. **Celine F.** Long-term adaptive changes induced by serotonergic antidepressant drugs / F.Celine, M.F. Ouissame, H. Nasser // Expert Rev. Neurother. 2006. Vol. 6. № 2. P. 235-245.
20. **Ferreira Ade A.** The role of 5-HTTLPR polymorphism in antidepressant-associated mania in bipolar disorder / A. Ferreira Ade, F.S. Neves, F.F. Da Rocha et al. // J. Affect Disord. 2009. Vol. 112 (1-3). P.267-272.
21. **Choong E.** Follow-up of the metabolic syndrome induced by atypical antipsychotics: recommendations and pharmacogenetics perspectives / E. Choong, A. Solida, C. Lechaire et al. // Rev. Med. Suisse. 2008. Vol. 4 (171). P. 1994-1996.
22. **Domschke K.** Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression / K. Domschke, U. Dannlowski, P. Ohrmann et al. // Eur. Neuropsychopharmacol. 2008. Vol.18 (10). P. 751-759.
23. **Licinio J.** Pharmacogenomics of antidepressant treatment effects / J. Licinio, M. Wong // Dialogues Clin. Neurosci. 2011. Vol. 13 (1). P.63-71.
24. **Кукес, В.Г.** Проблемы клинической фармакогенетики на современном этапе / В.Г. Кукес, Д.А.Сычев, Н.А. Гасанов // Клиническая медицина. 2007. Т. 85. № 2. С. 58-63.
25. **Huezo-Diaz P.** CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP / P. Huezo-Diaz, N. Perroud, E. Spencer et al. // J. Psychopharmacol. 2012. Vol.26 (3). P.398-407.
26. **Lohoff F.W.** Pharmacogenetic considerations in the treatment of psychiatric disorders / F.W. Lohoff, T.N. Ferraro // Expert. Opin. Pharmacother. 2010. Vol. 11 (3). P. 423-439.
27. **Grasmader K.** Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting / K. Grasmader, P. Verwohlt, M. Rietschel et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 60 (5). P. 329-336.
28. **Kirchheiner J.** Cytochrome P450 2D6 genotyping: potential role in improving treatment outcomes in psychiatric disorders / J. Kirchheiner, C. Rodri-

- guez-Antona // *CNS Drugs*. 2009. Vol. 23 (3). P. 181-191.
29. **Brandl E.J.** Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder / E.J. Brandl, A.K. Tiwari, X. Zhou et al. // *Pharmacogenomics J.* 2013. Apr. 2. [Epub ahead of print].
30. **Mamdani F.** Gene expression biomarkers of response to citalopram treatment in major depressive disorder / F. Mamdani, M. Berlim, M. Beaulieu et al. // *Transl. Psychiatry*. 2011. Vol. 21. 13 p.
31. **Serretti A.** Pharmacogenetics of antidepressants and mood stabilizers / A. Serretti, S. Gibiino, P. Olgiati // *Handb. Clin. Neurol.* 2012. Vol.106. P. 715-744.
32. **Vetti H.H.** Is pharmacogenetic CYP2D6 testing useful? / H.H. Vetti, A. Molven, A.K. Eliassen, V.M. Steen // *Tidsskr. Nor Laegeforen.* 2010. Vol.130 (22). P.2224-2228.
33. **Андреев Б.В.** Клиническая фармакология и психиатрия: состояние проблемы / Б.В. Андреев // *Consilium medicum*. 2006. Т.8. № 2.
34. **Hiemke C.** Individualized treatment with tricyclic antidepressives. The pharmacogenetics of depression / C. Hiemke // *Pharm. Unserer Zeit.* 2008. Vol.37 (3). P. 234-240.
35. **Garriock H.A.** A genomewide association study of citalopram response in major depressive disorder / H.A. Garriock, J.B. Kraft, S.I. Shyn et al. // *Biol. Psychiatry*. 2010. Vol.67 (2). P. 133-138.
36. **Lewis D.F.V.** Cytochrome P450 Substrate Specificities, Substrate structural Templates and Enzyme Active Site Geometries / D.F.Lewis, M. Dickins, P.J. Eddershaw et al. // *Drug metabolism and drug interactions*. 1999. Vol. 15 (1). 51 p.
37. **Ising M.** A genomewide association study points to multiple loci that predict antidepressant drug treatment outcome in depression / M. Ising, S. Lucae, E. Binder // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2009. Vol.66 (9). P. 966-975.
38. **Idle J.R.** Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype / J. Idle, A. Mahgoub, R. Lancaster, R.L. Smith // *Life Sci.* 1978. Vol.22. P. 979-984.
39. **Yang Z.** Association of APC and REEP5 gene polymorphisms with major depression disorder and treatment response to antidepressants in a Han Chinese population / Z. Yang, X. Ma, Y. Wang et al. // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2012. Vol.34 (5). P. 571-577.
40. **Rau T.** Effect of the CYP2D6 genotype on metoprolol metabolism persists during long-term treatment / T. Rau, R. Heide, K. Bergmann et al. // *Pharmacogenetics*. 2002. Vol.12 (6). P. 465-472.
41. **De Vos A.** Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients / A. De Vos, J. Van der Weide, H.M. Loovers // *Pharmacogenomics J.* 2011. Vol.11 (5). P. 359-367.
42. **Van der Weide J.** Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 / J. Van der Weide, E. van Baalen-Benedek, J. Kootstra-Ros // *Ther Drug Monit.* 2005. Vol.27 (4). P. 478-483.
43. **Koski A.** CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite

- ratios in a series of medicolegal autopsies / A. Koski, J. Sistonen, I. Ojanpera et al. // *Forensic Sci Int.* 2006. Vol.158 (2-3). P. 177-183.
44. **Steimer W.** Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers / W. Steimer, K. Zopf, S. Von Amelnunxen et al. // *Clin. Chem.* 2004. Vol.50 (9). P. 1623-1633.
45. **Kane J.M.** Pharmacological treatment of schizophrenia / J.M. Kane // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 396-1408.
46. **Kaplan H.I.** Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry / H.I. Kaplan, B.J. Sadock, J.A. Grebb. 7th ed. - Baltimore: Williams & Wilkins. 1994.
47. **Seeringer A.** Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants / A. Seeringer, J. Kirchheiner // *Clin. Lab. Med.* 2008. Vol.28 (4). P. 619-626.

Cytochrome P-450 pharmacogenetics and antidepressants treatment safety

V.G. Kukes, N.N. Ivanets, D.A. Sychev, N.A. Psareva

It was performed an analysis of published data on current approaches to personalize the choice of drugs for the depressive disorders treatment on the pharmacogenetic testing basis. Most antidepressants are metabolized in the liver by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) and 2C19 (CYP2C19). The most important factor influencing the activity of cytochrome P-450 is genes encoding isoenzymes polymorphism. CYP2D6 involved in the biotransformation of most antidepressants is the most polymorphic.

In humans, there are about 10 genes CYP, with polymorphisms in genes as carrier defective alleles may be functionally determining antidepressants higher concentrations in the treatment of blood and may lead to the development of adverse drug reactions. Increased risk of such reactions are observed in patients with slow metabolism of drugs, while at ultrafast metabolism of drugs plasma concentrations can not reach the therapeutic, which may lead to the therapeutic resistance formation in the treatment of depression.

Key words: depressive disorder, antidepressants, genetic polymorphism, the safety of therapy, pharmacogenetic testing.