



Влияние полиморфизма гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, на развитие неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля

А.И.Ташенова, Т.Г.Исмагилов, М.И.Савельева, В.Г.Кукес

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Институт клинической фармакологии НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития, Москва

Контактная информация: e-mail: elmed@yandex.ru

Р-гликопротеин, кодируемый полиморфным геном *MDR1*, может участвовать в функционировании гемато-энцефалического барьера, ограничивающего проникновение в ЦНС ряда лекарственных средств, включая антидепрессанты. Генетически детерминированное снижение активности Р-гликопротеина, может приводить к развитию неблагоприятных побочных реакций (НПР) со стороны ЦНС при их применении. В исследование включено 85 пациентов с хроническими депрессивными расстройствами (ХСД) расстройствами в возрасте $41,5 \pm 13,2$ лет: 24 пациента, у которых развивались НПР при применении антидепрессантов и 52 без таковых. Всем пациентам было проведено генотипирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* методом ПЦР-ПДРФ. Частота генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* была статистически значимо (по критерию χ^2) выше в группе пациентов с ХСД у которых развивались НПР при применении антидепрессантов по сравнению с больными без данных осложнений: 42% vs 17%, $p=0,0461$, $\chi^2=3,979$. Обнаружена ассоциация между носительством генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и наличием любых НПР у пациентов с ХСД, принимающих антидепрессанты, находящихся на стационарном лечении.

Ключевые слова: Р-гликопротеин, генетический полиморфизм, фармакогенетика, антидепрессанты, неблагоприятные побочные реакции.

В настоящее время известен ряд факторов, влияющих на безопасность лекарственных средств, однако общепринято, что генетические особенности пациентов являются наиболее важными из них [7]. Это обусловлено тем, что до 50% всех неблагоприятных побочных реакций обусловлены генетическими особенностями пациентов, представляющие собой полиморфизмы генов, кодирующих

белки, которые участвуют в фармакокинетике (ферменты биотрансформации, транспортеры) или фармакодинамике (молекулы-мишени: рецепторы, ионные каналы, ферменты и т.д.) [1]. При этом наиболее подвержены генетическому полиморфизму изоферменты цитохрома Р-450, участвующие в биотрансформации лекарственных средств (ЛС), и транспортеры, в частности Р-гликопротеин

субстратами которого являются многие антидепрессанты, часто применяющиеся в реальной клинической практике в связи с ростом частоты развития хронических депрессивных состояний (ХДС), в значительной степени, осложняющих течение соматических заболеваний (заболеваний сердечно-сосудистой системы, респираторных органов, ЖКТ и т.д.) [1, 2, 7]. В то же время, несмотря на внедрение в клиническую практику современных антидепрессантов новой генерации (ингибиторы обратного захвата серотонина) частота развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) при их применении остается высокой и достигает 20%, включая серьезные, в т.ч. и со стороны ЦНС [7, 8]. Очевидно, что частота и выраженность подобных НПР на прямую зависит от интенсивности проникновения антидепрессантов в ЦНС через гемато-энцефалический барьер, функционирование которого во многом зависит от активности Р-гликопротеина [5, 6, 9]. Поэтому актуальным является изучение влияния генетических факторов путем оценки ассоциаций между полиморфизмом гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин и развитием неблагоприятных побочных реакций при применении антидепрессантов, выявленных методом активного мониторинга. Подобные исследования могут послужить основой для разработки индивидуализированного подхода к выбору как самих антидепрессантов, так и их режима дозирования, что будет способствовать повышению безопасности при проведении фармакотерапии [8, 9].

Целью исследования является оценка ассоциации между носительством генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и развитием всех неблагоприятных побочных реакций при

применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля методом активного мониторинга путем проспективного анкетирования пациентов.

Материалы и методы

Оценка ассоциации между носительством генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и развитием всех НПР при применении антидепрессантов в условиях стационара психиатрического профиля проводилась методом активного мониторинга путем проспективного анкетирования пациентов по специально разработанным анкетам в соответствии с данными из раздела «Побочное действие» типовых клинко-фармакологических статей (www.regmed.ru). Для выявления ассоциации носительства аллельного варианта *TT* полиморфного маркера *C3435T* гена *MDR1*, кодирующего Р-гликопротеин, с развитием НПР при применении антидепрессантов было отобрано 76 пациентов с ХСД расстройствами, 68 женщин (90%) и 8 мужчин (10%), средний возраст которых составил $41,5 \pm 13,2$ лет. Длительность применения антидепрессантов – от 7 дней до 2 месяцев. Из 76 пациентов 33 чел. (43,4%) принимали пароксетин, 15 чел. (19,7%) – венлафаксин, по 8 чел. (по 10,5%) – амитриптилин, тианептин, по 3 чел. (по 3,9%) – циталопрам, миртазапин, кломипрамин, милнаципран. Все пациенты были разделены на две группы: с наличием любых НПР и без НПР. В первую группу (НПР+) вошли 24 пациента (32%), а во вторую (НПР-) – 52 пациента (68%). Обе группы статистически значимо не различались между собой по демографическим и клиническим показателям. Всем пациентам было про-

ведено генотипирование по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* методом полимеразной цепной реакции полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ).

Результаты и обсуждение

Частота генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* была статистически значимо выше в группе пациентов с ХДР у которых развивались НПР при применении антидепрессантов (НПР +) по сравнению с больными без данных осложнений (НПР-): 42% vs 17%, $p=0,0461$, $\chi^2=3,979$ (табл. 1). Это свидетельствует о наличии ассоциации между носительством генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* и наличием любых НПР у паци-

ентов с ХДР, принимающих антидепрессанты, находящихся на стационарном лечении. При этом, выявление генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* с чувствительностью 17% и специфичностью 58% прогнозирует развитие любых НПР при применении антидепрессантов у пациентов с ХДР. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) т.е. выявления генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, составила 47%, а прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) т.е. выявление генотипов *CT* и *CC* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, составила 24%. При расчете отношения шансов (OR) оказалось, что этот показатель составил 0,293 при 95% CI: 0,09910-0,8664.

Таблица 1

Распределение генотипов по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* у больных с ХДР, получающих антидепрессанты, в группе с развитием НПР при их применении (НПР+) и группе в которой НПР не развивались(НПР-)

	Генотипы по полиморфному маркеру <i>C3435T</i> гена <i>MDR1</i> (n=76)		
	CC	CT	TT
НПР-	15	28	9
НПР+	2	12	10
Всего	17	40	19

Таким образом, нами был выявлен генетический фактор риска развития любых НПР при применении антидепрессантов у пациентов с ХДР в условиях стационара психиатрического профиля – это носительство генотипа *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1*, кодирующий Р-гликопротеин,

у больных, принимающих антидепрессанты. По-видимому, выявленная закономерность может быть связана с тем, что у пациентов с генотипом *TT* по полиморфному маркеру *C3435T* гена *MDR1* активность Р-гликопротеина, а скорее всего и его количество, на цитоплазматической мембране эндотели-

оцитов гематоэнцефалического барьера, снижено, значит у этой группы пациентов будет наблюдаться более медленное «выкачивание» ЛС-субстратов Р-гликопротеина из эндотелиоцита в кровь. [3, 10, 12] Это может приводить к более интенсивному проникновению ЛС-субстратов Р-гликопротеина, и, в частности, антидепрессантов, в ЦНС и, как следствие, развитию «центральных» НПР [4, 11]. Можно предположить, что для снижения риска развития НПР при применении антидепрессантов, и, прежде всего со стороны ЦНС, необходимо проводить генотипирование по полиморфному маркера C3435T гена MDR1, кодирующего Р-гликопротеина для персонализированного выбора режима дозирования данных препаратов, разработка которого является предметом дальнейших исследований [7].

Список литературы

1. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.

2. **Кукес В.Г., Сычев Д.А., Алеева Г.Н., Савельева М.И., Гасанов Н.А.** Особенности биотрансформации антидепрессантов: клиническое значение для персонализированного выбора // *Врач.* - 2007. - №11. - С. 6-8.

3. **Fukui N., Suzuki Y., Sawamura K., Sugai T., Watanabe J., Inoue Y., Someya T.** Dose-dependent effects of the 3435 C>T genotype of ABCB1 gene on the steady-state plasma concentration of fluvoxamine in psychiatric patients // *Ther. Drug Monit.* 2007 Apr; 29(2):185-9.

4. **Grauer M.T., Uhr M.** P-glycoprotein reduces the ability of amitriptyline metabolites to cross the

blood brain barrier in mice after a 10-day administration of amitriptyline // *J. Psychopharmacol.* 2004. Mar; 18(1):66-74.

5. **Kato M., Fukuda T., Serretti A., Wakeno M., Okugawa G., Ikenaga Y., Hosoi Y., Takekita Y., Mandelli L., Azuma J., Kinoshita T.** ABCB1 (MDR1) gene polymorphisms are associated with the clinical response to paroxetine in patients with major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Feb 15; 32(2):398-404.

6. **Laika B., Leucht S., Steimer W.** ABCB1 (P-glycoprotein/MDR1) gene G2677T/a sequence variation (polymorphism): lack of association with side effects and therapeutic response in depressed inpatients treated with amitriptyline // *Clin. Chem.* 2006 May; 52(5):893-5.

7. **Mihaljević-Peles A., Bozina N., Sagud M.** Pharmacogenetics in modern psychiatry // *Psychiatr. Danub.* 2007 Sep; 19(3):231-3.

8. **Roberts R.L., Joyce P.R., Mulder R.T., Begg E.J., Kennedy M.A.** A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression // *Pharmacogenomics J.* 2002; 2(3):191-6.

9. **Thuerauf N., Fromm M.F.** The role of the transporter P-glycoprotein for disposition and effects of centrally acting drugs and for the pathogenesis of CNS diseases // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2006 Aug; 256(5):281-6.

10. **Uhr M., Steckler T., Yassouridis A., Holsboer F.** Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption // *Neuropsychopharmacology.* 2000 Apr; 22(4):380-7.

11. *Uhr M., Tontsch A., Namendorf C., Ripke S., Lucae S., Ising M., Dose T., Ebinger M., Rosenhagen M., Kohli M., Kloiber S., Salyakina D., Bettecken T., Specht M., Pütz B., Binder E.B., Müller-Myhsok B., Holsboer F.* Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression // *Neuron*. 2008 Jan 24; 57(2):203-9.
12. *van der Sandt I.C., Smolders R., Nabulsi L., Zuideveld K.P., de Boer A.G., Breimer D.D.* Active efflux of the 5-HT(1A) receptor agonist flesinoxan via P-glycoprotein at the blood-brain barrier // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2001 Aug; 14(1):81-6.

Influence of polymorphism of gene *MDR1* coding P-glycoprotein, on development of adverse drug reactions at application of antidepressants in psychiatric hospital

**A.I.Tashenova, T.G.Ismagilov, M.I.Saveleva, I.V.Ignatev,
D.A.Sychev, V.G.Kukes**

P-glycoprotein, coded by polymorphic gene MDR1, can participate in functioning barrier limiting penetration in brain of some drugs, including antidepressants. Genetically determined decrease in activity P-glycoprotein, can lead to development of adverse drug reactions (ADR) from outside brain under their application. 85 patients are included in research with chronic depressive frustration (CDF) frustration at the age of $41,5 \pm 13,2$ years: 24 patients at whom developed ADR at application of antidepressants and 52 without those. To all patients it has been spent genotyping on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 by method PTSR-PDRF. Frequency of a genotype of a TT on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 was statistically significantly above in group of patients with CDF at which developed ADR at application of antidepressants in comparison with patients without the given complications: 42 % vs 17 %, $p=0,0461$. It is found out associations between carrying TT genotype on polymorphic marker C3435T of gene MDR1 and presence of any ADR in patients with CDF, accepting the antidepressants, being on hospitalisation.

Key words: P-glycoprotein, genetic polymorphism, pharmacogenetics, antidepressants, adverse drug reactions.