

Основы психофармакогенетического подхода к терапии аффективных расстройств депрессивного спектра

Штарк М.Б., Загоруйко Е.Н., Коваленко С.П., Шубина О.С.

Psychopharmacogenetic approach in therapy of affective disorders depressive spectrum

Shtark M.B., Zagoruyko Ye.N., Kovalenko S.P., Shubina O.S.

НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, г. Новосибирск

© Штарк М.Б., Загоруйко Е.Н., Коваленко С.П., Шубина О.С.

Исследование нацелено на фармакогенетическое обоснование подбора медикаментозной терапии аффективных расстройств депрессивного спектра. В работе использовалась аллель-специфичная полимеразная цепная реакция для дифференциации аллельных вариантов генов, связанных с метаболизмом антидепрессантов. Обосновано определение генетического статуса пациента для оптимального подбора патогенетической терапии с учетом индивидуальных параметров метаболизма лекарственного средства в каждом клиническом случае, что позволит прогнозировать ее максимальную эффективность, комплаентность и переносимость.

Ключевые слова: психогенетика, психофармакология, депрессия, аффективные расстройства.

This article is dedicated to rationale of pharmacotherapy in the treatment of depressive disorders. Differentiation of allele gene variances, linked to metabolism of antidepressants, was conducted. Genetic status of patients and individual parameters of antidepressant's metabolism took into account in every clinical case. Results of this research can allowed to forecast effectiveness, compliance and tolerance of antidepressants.

Key words: psychogenetics, psychopharmacology, depression, affective disorders.

УДК 616.89508-035:615.214.32:615.851

Введение

Социальные изменения, стремительно происходящие в нашей стране, затронули не только структуру общества, но и структуру психических заболеваний, которая претерпела существенные изменения в сравнительно короткий период. Влияние таких неблагоприятных факторов, как социальная незащищенность, экономическая нестабильность, безработица, отсутствие достаточной личной безопасности, нередко приводит к состоянию эмоционального напряжения и создает условия для развития психических расстройств, среди которых депрессивные состояния приобретают характер аксиального синдрома и нуждаются в своевременной и адекватной терапии [2]. Подобные изменения характерны не только для нашей страны, но и для всего мирового сообщества.

Большой депрессивный эпизод достаточно серьезное заболевание, которое может плохо отвечать на терапию и часто принимает хроническое течение [17]. Депрессивный эпизод нарушает повседневное функционирование и снижает качество жизни пациентов, сопровождаясь разрушительными социальными последствиями. Депрессия связана по-

вышенным риском соматических заболеваний, провоцирует аутодеструктивное поведение и опасна возможностью завершённого суицида. Депрессия является часто встречающимся заболеванием. В прошедшем десятилетии, по данным эпидемиологического исследования, среди лиц старше 18 лет ее распространенность равнялась 16,4% [8]. Частота встречаемости депрессии в XXI в. растет, хотя отчасти это можно объяснить улучшением ее выявления и диагностики [18].

По данным международной статистики, около 400 млн лиц в мире заболевают большой депрессией каждый год и 800 млн человек перенесли депрессивный эпизод хотя бы один раз в жизни [7]. Большая депрессия встречается намного чаще, чем принято думать. По данным на 2003 г., 8–10% взрослого населения страдали большой депрессией [22], в то время как риск возникновения депрессии в течение жизни составляет в настоящее время 15–20%, т.е. в 2 раза больше, чем в 1980-е гг. [13, 21]. Прогностические исследования позволяют предположить, что к 2020 г. около 50% активного населения планеты будут страдать той или иной формой депрессии

[5, 23]. Среди 10 важнейших причин инвалидности депрессия к 2020 г. займет второе место, уступая первенство лишь бесспорному лидеру – ишемической болезни сердца [6, 20]. Общемировому тренду соответствует и отечественная статистика. В течение последних 5 лет в Новосибирской области заболеваемость депрессией непсихотического уровня возросла в 1,5 раза, что определяет все возрастающий научный и практический интерес данной патологии и поиску путей решения обозначенной проблемы.

Депрессивные состояния в настоящее время регистрируются не только в рамках аффективных расстройств, но и в структуре ряда личностных расстройств, нарушения приспособления, посттравматического стрессового расстройства [1]. Не учитывается, что большинство депрессий обусловлено средовыми и (или) социальными стрессорами. Имеются данные, что большие депрессии составляют лишь 20–30% от всех депрессивных состояний [15].

В генезе депрессии в современных условиях имеет значение широкий спектр факторов: биологические, социальные, психологические, культуральные. R. Marshall подчеркивает значение «стресса, бессилия и изоляции» в возникновении депрессивных расстройств [16]. D. Goldberg и P. Huxley показали, что неблагоприятные межличностные отношения могут определить развитие депрессии, которая, в свою очередь, нарушает отношения с близкими, оказывает отрицательное влияние на выполнение профессиональных обязанностей и социальную активность [12]. G. Brown и T. Harris акцентируют значимость социальных факторов [9]. Социальные обстоятельства оказываются также и сильнейшими предикторами выхода из болезни. Неблагоприятный социальный и психологический климат задерживает улучшение состояния даже при проведении адекватной фармакотерапии, что подтверждается экспериментально. L. Earll и J. Kincey установили, что пациенты, получающие психологическую терапию, выздоравливают при применении антидепрессантов быстрее и проявляют хорошую кооперацию в процессе лечения [10].

С точки зрения S. A. Montgomery, существует тенденция к недооценке рецидивирующего характера этого заболевания [18]. В ранних исследованиях около 50% депрессий ограничивалось единичным эпизодом [19], однако не проводилось их адекватное динамическое наблюдение. Позднее, в более тщательно выполненных исследованиях было установлено, что в форме единственного эпизода протекает очень небольшое число депрессий. Например, в 10-летнем когортном проспективном исследовании 78% депрессий были рекуррентными [9]. Тем не менее до сих пор основное внимание уделяется исследованию купирования острого эпизода,

а выбору и определению критериев эффективности длительной поддерживающей терапии, в том числе с учетом биологических и генетических маркеров, на много меньше.

Исходя из вышесказанного, цель исследования – фармакогенетическое обоснование подбора медикаментозной терапии аффективных расстройств депрессивного спектра.

Материалы методы

В работе использовалась аллель-специфичная полимеразная цепная реакция (ПЦР) для дифференциации аллельных вариантов генов, связанных с метаболизмом антидепрессантов. На первом этапе работы проведен синтез олигонуклеотидов, обеспечивающих аллель-специфичную ПЦР, на втором этапе подобраны оптимальные условия ПЦР для дискриминации аллельных вариантов, на третьем этапе выявлены аллельные варианты исследуемых генов у пациентов, которым необходим прием антидепрессантов. Применялись следующие методики и технологии: диагностика большого депрессивного эпизода согласно диагностическим критериям DSM-IV; тестирование по шкале Гамильтона для оценки депрессии и тревоги (HDARS); тестирование по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS); выделение ДНК из лейкоцитов и буккального эпителия; компьютерный анализ последовательностей генов для выбора оптимальных последовательностей с целью анализа аллельных вариантов; синтез специфических олигонуклеотидных праймеров для проведения аллель-специфичной ПЦР; электрофоретическое разделение фрагментов ДНК для определения аллельных вариантов гена; флюоресцентный анализ продуктов ПЦР с использованием приборов, обеспечивающих ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение

Медикаментозная терапия является доминирующей формой лечения депрессий, используемой в психиатрической практике. Многообразие клинической картины и динамики развития депрессивных состояний неизбежно приводит к вопросу выбора оптимального варианта лекарственной терапии, подбора эффективного фармакологического препарата в каждом конкретном случае. Задача оптимального и своевременного подбора определенного препарата из всего многообразия предложенных на фармакологическом рынке средств для лечения первого эпизода, противорецидивной и длительной поддерживающей терапии часто ставит даже опытного психиатра в затруднительное положение [3]. Ситуация усугубляется еще и тем, что в аналогичной ситуации оказываются врач-

интернист, врач общей медицинской практики, первые выявляющие депрессивных пациентов в общей медицинской сети, для которых совершенно очевидно, что должны существовать некие путеводители, учитывающие индивидуальную чувствительность пациентов к разным группам всего спектра антидепрессантов – от традиционных трициклических до селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина.

В настоящее время фармакогенетика – наука о различных ответах на лекарственные препараты в зависимости от генетических особенностей пациента – находится на передовой линии исследований. Наиболее изученным с точки зрения фармакогенетики среди препаратов, используемых в психиатрии, являются антидепрессанты. Основная цель фармакогенетического подхода в психиатрии – индивидуализировать лечение, подобрать оптимальные препараты для каждого конкретного пациента с тем, чтобы добиться максимальной эффективности при минимальной токсичности.

В мире активно ведутся исследования, связанные с фармакогенетикой антидепрессантов. Определены пути метаболизма целого ряда антидепрессантов, продемонстрированы ассоциации генетических полиморфизмов генов цитохромов P-450 с ответами пациента как на трициклические антидепрессанты, так и на препараты – ингибиторы обратного захвата серотонина [14]. Прежде всего это полиморфизмы генов CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19. Сравнительно недавно было продемонстрировано значение полиморфизмов гена, кодирующего транспорт серотонина в премоторной области, для корректного индивидуализированного подбора антидепрессантов. Таким образом, в мировой науке сложились основные представления о вкладах отдельных генов в формирование индивидуальных ответов пациентов. Более того, сравнительно недавно правительственным агентством США FDA (Food and Drug Administration, Агентство по контролю за продуктами и медикаментами) были рекомендованы анализы полиморфизмов генов цитохромов P-450 CYP2D6, CYP2C9 и CYP2C19 перед использованием целого ряда антидепрессантов. Работы по созданию систем анализа генетических полиморфизмов ведутся крупнейшими диагностическими фирмами мира (Roche Molecular Diagnostics, Abbott и т.д.).

В России подобные исследования находятся на стадии разработки. В то же время системы анализа генетического полиморфизма разработаны достаточно хорошо [4]. В ряде научно-исследовательских институтов имеется материальная база для проведения молекулярно-генетического анализа. В лаборатории генно-инженерных методов исследований НИИ

молекулярной биологии и биофизики (МББ) СО РАМН (г. Новосибирск) созданы серьезные заделы для анализа молекулярно-генетического полиморфизма, что может быть с успехом использовано для индивидуального подбора антидепрессантов.

Большая часть применяемых на сегодняшний день антидепрессантов метаболизируются в организме человека при участии цитохромов P-450. Наиболее существенную роль в метаболизме антидепрессантов играют цитохромы CYP2D6 и CYP2C19 [14]. Известно, что в человеческой популяции есть несколько генетически обусловленных вариантов цитохромов CYP2D6 и CYP2C19. Эти варианты различаются по активности, обуславливая четыре типа метаболизма лекарственных препаратов: сверхинтенсивный, интенсивный, умеренный и слабый. Анализ аллельных вариантов цитохромов CYP2D6 и CYP2C19 позволяет выявить их, а следовательно, и тип метаболизма у каждого конкретного пациента еще до приема лекарственных препаратов. Зная тип метаболизма у конкретного пациента, можно избежать нежелательных токсических реакций, с одной стороны, и добиться максимального терапевтического эффекта – с другой. Действительно, токсические реакции развиваются, как правило, у людей со слабым типом метаболизма ввиду того, что при равных исходных дозах концентрация используемых препаратов в их крови значительно повышена по сравнению с таковой у пациентов с нормальным типом метаболизма. Пациенты с интенсивным типом метаболизма в ряде случаев должны использовать повышенные дозы препаратов для получения желаемого эффекта, альтернативно они могут принимать препараты, которые не метаболизируются с участием рассматриваемой системы.

В табл. 1 и 2 приведены установленные эмпирическим путем дозы психофармакологических средств, в том числе антидепрессантов, которые необходимо рекомендовать пациентам в зависимости от степени интенсивности их метаболизма [14].

Таблица 1

Оптимизация дозы антидепрессантов в зависимости от типа метаболизма CYP2D6, % (от рекомендуемой по инструкции дозы)

Препарат	СМ	УМ	ИМ	СИМ
<i>Трициклические антидепрессанты</i>				
Амитриптилин	73	92	111	130
Кломипрамин	60	87	121	155
Дезипрамин	42	83	125	167
Доксепин	36	82	127	172
Имипрамин	28	79	131	183
Нортриптилин	53	96	119	142
Тримипрамин	32	76	141	206
<i>Ингибиторы обратного захвата серотонина</i>				

Циталопрам	98	100	101	102
Флуоксетин	78	94	107	120
Флуоксамин	69	93	112	131
Пароксетин	66	90	114	138
Сертралин	99	100	100	100
<i>Прочие антидепрессанты</i>				
Бупроприон	90	97	104	111
Мапротилин	36	82	127	172
Миансерин	74	90	114	138
Миртазапин	102	101	99	97
Моклобемид	121	107	92	77
Нефазадон	90	97	105	113
Тразадон	80	93	110	127
Венлафаксин	68	86	109	132
<i>Антипсихотики</i>				
Арипипразол	70	92	113	134
Флуэнтиксол	74	86	116	146
Галоперидол	76	97	107	126
Оланзапин	61	105	122	139
Перазин	86	91	110	117
Перфеназин	31	80	129	178
Рisperидон	87	96	106	116
Тиоридазин	40	85	126	140
Зуклопентиксол	63	90	116	142

Примечание. Здесь в табл. 2: СМ – слабый метаболизм; УМ – умеренный метаболизм; ИМ – интенсивный метаболизм; СИМ – сверхинтенсивный метаболизм. Выделены препараты, дозировка которых не связана (или незначительно связана) с генотипом CYP2D6 (CYP2C19), не выделены – разница между крайними точками 50% и более.

Таблица 2

Оптимизация дозы антидепрессантов в зависимости от типа метаболизма CYP2C19, % (от рекомендуемой по инструкции дозы)

Препарат	СМ	УМ	ИМ
<i>Трициклические антидепрессанты</i>			
Амитриптилин	53	81	109
Кломипрамин	62	79	110
Доксепин	48	91	105
Имипрамин	58	83	108
Тримипрамин	45	52	111
<i>Ингибиторы обратного захвата серотонина</i>			
Циталопрам	61	84	108
Флуоксетин	70	86	107
Флуоксамин	93	97	101
Сертралин	75	90	105
<i>Прочие антидепрессанты</i>			
Мапротилин	100	100	100
Миансерин	142	117	92
Моклобемид	54	82	110
<i>Антипсихотики</i>			
Клозапин	78	91	104
Зотепин	82	93	104

В процессе разработки в НИИ МББ находится технология выбора психофармакологического средства с учетом генетических особенностей каждого пациента, создан алгоритм работы с пациентом:

1. После установления диагноза депрессивного расстройства и решения врача о необходимости назначения психофармакологического средства пациент сдает кровь (для анализа достаточно 0,5 мл) или соскоб буккального эпителия.

2. В специализированной лаборатории из крови пациента или буккального эпителия выделяется ДНК и производится генетический анализ (в работе используется аллель-специфичная ПЦР для дифференциации аллельных вариантов генов, связанных с метаболизмом психофармакологических препаратов).

3. На основании генетического анализа принимается решение об интенсивности метаболизма препаратов с участием цитохромов CYP2D6 и CYP2C19.

4. В зависимости от статуса метаболизма пациента (слабый, умеренный, интенсивный, сверхинтенсивный) изменяется доза соответствующего фармакологического препарата (предпочтительно) либо используется лекарственное средство, которое не метаболизируется исследованными системами. Как правило, в последнем случае метаболизм более сложный, часто не исследованный, что не дает возможности разработки рекомендаций по оптимизации дозы препаратов в настоящий момент.

Заключение

Оптимальным и доказательным вариантом выбора фармакологического препарата в каждом клиническом случае является учет индивидуальных параметров метаболизма лекарственного средства. Сегодня в общемедицинском психиатрическом арсенале имеется довольно большое число фармацевтических препаратов, по-разному взаимодействующих с рецепторами, являясь при этом и генетическими индукторами, поэтому составление так называемого фармакогенетического портрета пациента должно предшествовать началу терапии любого депрессивного состояния. Учет генетического статуса пациента позволит не только оптимально подобрать патогенетическую терапию, но и в значительной степени прогнозировать ее эффективность.

Литература

1. Загоруйко Е.Н., Короленко Ц.П. Современная концепция комплексной терапии психических расстройств // Всерос. науч. конгр. «В.М. Бехтерев – основоположник нейронаук, творческое наследие, история и современность». Казань, 2006. С. 56–59.
2. Загоруйко Е.Н., Коваленко С.П., Штарк М.Б., Шубина О.С. Фармакогенетические основы оптимальной лекарственной терапии // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы оказания психиатрической помощи в Северо-

- Западном регионе Российской Федерации», Санкт-Петербург, 13–14 ноября 2008 г.
3. **Короленко Ц.П., Загоруйко Е.Н.** Новые возможности в коррекции аффективной патологии, коморбидной личностным расстройствам (психофармакологический и психотерапевтический подходы): Учебно-методические рекомендации. Новосибирск: Сибмедииздат, 2006. 24 с.
 4. **Митрофанов Д.В., Часовникова О.Б., Королёва Л.С. и др.** Оценка частоты встречаемости мутации 735G→A в сайте сплайсинга интрона 14 гена дигидропириимидиндегидрогеназы (DPYD) с помощью флуоресцентно-меченных олигонуклеотидов среди жителей Новосибирской области // Генетика. 2008. Т. 44. №12. С. 1–8.
 5. **Смулевич А.Б.** Депрессии в общей медицине. М.: МИА, 2001. 254 с.
 6. **Смулевич А.Б.** Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М., 2007. 432 с.
 7. **Andrade J., Moores E.** Ability of dyslexic and control teenagers to sustain attention and inhibit responses // European Journal of Cognitive Psychology. 2000. №12 (4). P. 520–540.
 8. **Angst J.** Natural history and epidemiology of depression // Current Approaches (Eds J. Cobb and N. Goeting). Southampton: Duphar Medical Relations, 1990. P. 1–11.
 9. **Brown G.W., Harris T.** Social origin of depression: a study of psychiatric disorder in women. London: Tavistock, 1978.
 10. **Earl L.L., Kincey J.** Clinical Psychology in General Practice // Journal of the Royal College of General Practitioners. 1982. №32. P. 32–37.
 11. **ISD-10.** Classification of Mental and Behavioural Disorders. Clinical descriptions and guidelines // World Health Organization, Geneva, 1992.
 12. **Goldberg D., Huxley P.** Common Mental Disorders. London: Routledge, 1992.
 13. **Kessler R.** The Effects of Stressful Life Events on Depression // Annual Review of Psychology. 1997. №48. P. 191–214.
 14. **Kirchheiner J.** Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response // Molecular Psychiatry Feature Review. 2004. №9. P. 442–473.
 15. **Klerman G.** Drugs and Psychotherapy in Treatment of Depression // J. Cole, A. Schatzberg, Sh. Frazier (Eds.). Depression. New York; London: Plenum Press, 1978.
 16. **Marshall R.** The role of ideology in the individualization of distress // The Psychologist: Bulletin of the British Psychological Society. 1988. №2. P. 67–69.
 17. **Montgomery S., Dunbar G.** The study of milnacipran in the prevention of relapse of major depression // Jour. International Clinical Psychopharmacology. 1993. №8. P. 189–195.
 18. **Montgomery S.A., Rasmussen J.G., Tangen.** // Jour. International Clinical Psychopharmacology. 1993. №8. P. 181–188.
 19. **Murphy B.** Steroids and depression // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1991. V. 38. P. 537–559.
 20. **Murray C.J.L., Lopez A.D.** The Global Burden of Disease. Geneva: World Health Organization, 1996.
 21. **Offord D.R., Lipman E.L.** Psychosocial morbidity among poor children in Ontario // G. Duncan & J. Brooks-Gunn (eds.). Consequences of Growing Up Poor. Russell Sage Foundation. New York, 1996. P. 239–287.
 22. **Wittchen H.-U., Muhlig S., Pezawas L.** Natural course and burden of bipolar disorders // J. Neuropsychopharmacol. 2003. №6. P. 145–154.
 23. **World Health Organization.** Tenth Revision of the International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10). Geneva: WHO, 1992.

Поступила в редакцию 26.03.2009 г.

Сведения об авторах

М.Б. Штарк – д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зам. директора НИИМББСО РАМН (г. Новосибирск).

Е.Н. Загоруйко – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник НИИМББСО РАМН (г. Новосибирск).

С.П. Коваленко – канд. биол. наук, зав. лабораторией генной инженерии НИИМББСО РАМН (г. Новосибирск).

О.С. Шубина – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник НИИМББСО РАМН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Загоруйко Елена Николаевна, тел. +7-913-943-34-13, e-mail: elena-zn@yandex.ru