

Оценка влияния активности CYP3A на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью

Застрожин М.С.^{1,2}, Смирнов В.В.^{3,4}, Застрожина А.К.², Гришина Е.А.², Рыжикова К.А.², Скрыбин В.Ю.¹, Шипицын В.В.¹, Брюн Е.А.^{1,2}, Сычев Д.А.²

¹ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Москва)

⁴ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва)

The estimation of influence of CYP3A activity on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder

Zastrozhin M.S.^{1,2}, Smirnov V.V.^{3,4}, Zastrozhina A.K.², Grishina E.A.², Ryzhikova K.A.², Skryabin V.Yu.¹, Shipitsyn V.V.¹, Bryun E.A.^{1,2}, Sychev D.A.²

¹Moscow Research and Practical Centre for Narcology

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow)

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

⁴National Research Center — Institute of Immunology (Moscow)

АННОТАЦИЯ

Введение. Флувоксамин используется для лечения пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом, причем немалая доля пациентов данной группы не отвечает должным образом на терапию, у многих отмечается развитие дозозависимых нежелательных лекарственных реакций. В ранее проводимых исследованиях показано, что в биотрансформации флувоксамина принимает участие CYP3A, активность которого во многом зависит от полиморфизма кодирующего его гена.

Цель. Изучить влияние активности CYP3A на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с расстройствами депрессивного спектра, коморбидными с алкогольной зависимостью.

Материалы и методы. В исследовании принимало участие 96 мужчин с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью (средний возраст — 39.9 ± 15.4 г.). Для лечения применяли флувоксамин в дозе 125.0 ± 50.3 мг/сут. Профиль эффективности оценивали с помощью валидизированных психометрических шкал, профиль безопасности терапии — при помощи международной валидизированной шкалы оценки выраженности побочного действия UKU. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Активность CYP3A оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии по отношению концентраций эндогенного субстрата и его метаболита в моче (6β -гидроксикортизол/кортизол).

Результаты. В ходе проведенного анализа не были получены статистически значимые результаты в показателях оценки эффективности (баллы по шкале HAM-D к концу курса терапии: генотип GG — 4.0 балла [2.0; 8.0], генотип GA — 3.0 балла [1.0; 5.0], $p > 0.999$) и безопасности (баллы по шкале UKU: генотип GG — 3.0 балла [1.0; 5.0], генотип GA — 4.0 балла [3.0; 4.0], $p > 0.999$).

Поступила 19.11.2019
Принята 05.12.2019

*Автор, ответственный за переписку
Застрожин Михаил Сергеевич: ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. 109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1.
E-mail: mszastrozhin@gmail.com

Received 19.11.2019
Accepted 05.12.2019

*Corresponding author
Zastrozhin Mikhail Sergeyevich: Moscow Research and Practical Centre for Narcology, 37/1, Lublinskaya Str., Moscow, 109390, Russia.
E-mail: mszastrozhin@gmail.com

Заключение. В исследовании, проведенном в группе из 96 пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом, было продемонстрировано отсутствие влияния активности CYP3A на показатели клинической эффективности и безопасности флувоксамина.

Ключевые слова: флувоксамин, CYP3A, фармакогенетика, биотрансформация, персонализированная медицина, депрессивные расстройства, алкогольная зависимость.

ABSTRACT

Introduction. Fluvoxamine is used for treatment of patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder while a considerable part of this group does not properly respond to therapy, the development of dose-dependent adverse drug effects is noted in many patients. In early studies it was shown that CYP3A is involved in biotransformation of fluvoxamine the activity of which depends in large part on the encoding gene polymorphism.

Aim of the Research. To study CYP3A activity influence on the efficacy and safety profile of fluvoxamine in patients with comorbid depressive disorders and alcohol addiction.

Materials and Methods. 96 males with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder took part in the study (average age — 39.9 ± 15.4 years). Fluvoxamine at a dose of 125.0 ± 50.3 mg a day was used for treatment. The efficacy profile was estimated by means of the validated psychometric scales, and the therapy safety profile — by means of the UKU side effects rating scale. Genetic typing was performed by the method of real time PCR. CYP3A activity was estimated by high performance liquid chromatography based on the ratio of endogenous substrate and its metabolite concentrations in urine (6β -hydroxycortisol/cortisol).

Results and Discussion. In the course of the analysis no statistically significant results were obtained in terms of the effectiveness assessment (scores on the HAMD scale by the end of therapy: genotype GG — 4.0 scores [2.0; 8.0], genotype GA — 3.0 scores [1.0; 5.0], $p > 0.999$) and safety assessment (scores on the UKU scale: genotype GG — 3.0 scores [1.0; 5.0], genotype GA — 4.0 scores [3.0; 4.0], $p > 0.999$).

Conclusion. In a study conducted in a group of 96 patients with depressive disorders comorbid with alcohol addiction the absence of influence of CYP3A activity on the parameters of clinical efficacy and safety of fluvoxamine was demonstrated.

Keywords: fluvoxamine, CYP3A, pharmacogenetics, biotransformation, personalized medicine, depressive disorders, alcohol use disorder.

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства являются одними из наиболее часто встречающихся коморбидных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью [1]. Антидепрессанты применяются для лечения пациентов с депрессивными расстройствами [2]. Представителем данной группы является флувоксамин [2]. В то же время, несмотря на то, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина внесены в рекомендации по терапии расстройств депрессивного спектра, число резистентных пациентов и пациентов с дозозависимыми нежелательными реакциями продолжает оставаться высоким [3].

Изофермент CYP3A4 принимает участие в метаболизме многих лекарств, используемых в терапии пациентов с депрессивными расстройствами [4]. При этом ген, кодирующий CYP3A4, обладает высокой степенью полиморфизма, что может приводить к изменению активности изоферментов подсемейства CYP3A [5]. Изменение активности влияет на скорость метаболизма ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств (ЛС) — субстратов, что, в свою очередь, отражается на их эффективности и безопасности [6].

INTRODUCTION

Depressive disorders are one of the mostly encountered comorbid conditions in alcohol addicted patients [1]. Antidepressants are used to treat patients with depressive disorders [2]. A representative of this group is fluvoxamine [2]. At the same time, while despite the fact that selective serotonin reuptake inhibitors are listed in guidelines for the therapy of depressive disorders, the number of resistant patients and the patients with dose-dependent adverse effects remains high [3].

Isoenzyme CYP3A4 takes part in metabolism of many drugs used for therapy of patients with depressive disorders [4]. Meanwhile, the gene encoding CYP3A4 has a high degree of polymorphism which can lead to a change in the activity of isoenzymes of CYP3A subfamily [5]. The activity change influences the xenobiotics metabolism rate including medicines (Ms) — substrates, which, in turn, affects their efficacy and safety [6].

Depending on the metabolic rate, 4 groups of metabolizers are distinguished: “prevailing” (extensive metabolizers) — with normal metabolic rate; “slow” (poor metabolizers) — with mutations in CYP3A4 gene resulting in a significant decrease

В зависимости от скорости метаболизма выделяют 4 группы метаболизаторов: «распространенные» (extensive metabolizers) — с нормальной скоростью метаболизма; «медленные» (poor metabolizers) — с мутациями в гене *CYP3A4*, приводящие к значительному снижению активности кодируемого белка и замедлению скорости биотрансформации лекарств-субстратов, что может увеличивать риск развития нежелательных реакций типа А; «промежуточные» (intermediate metabolizers) — с мутациями только в одной из гомологичных хромосом, что снижает активность *CYP3A*, но не настолько выражено, как у медленных метаболизаторов; «ультрабыстрые» (ultra-rapid metabolizers) — с генетически детерминированной высокой активностью *CYP3A*, обуславливающей ускорение элиминации ЛС-субстратов и снижение терапевтической эффективности [7].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние активности *CYP3A* на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с расстройствами депрессивного спектра, коморбидными с алкогольной зависимостью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика испытуемых. В исследовании приняли участие 96 пациентов мужского пола (средний возраст — 39.95 ± 15.4 г.). Критерии включения в исследование: установленный диагноз депрессивного эпизода (код по МКБ-10 — F32), а также наличие коморбидного психического или поведенческого расстройства, вызванного употреблением алкоголя (код по МКБ-10 — F10.2); наличие подписанного информированного согласия; терапия флувоксамином (125.0 ± 50.3 мг/сут), длительностью 16 дней. Критерии исключения: наличие других психических расстройств, а также выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии); применение в терапии иных психотропных препаратов; клиренс креатинина < 50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови > 1.5 мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 кг или более 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к назначению флувоксамина.

Оценка эффективности и безопасности терапии флувоксамином. Профиль эффективности флувоксамина оценивали с помощью международных психометрических шкал: Пенсильванской шкалы патологического влечения (Pennsylvania Alcohol Craving Scale — PACS) [8], Визуально-аналоговой шкалы оценки влече-

ния в кодируемой белком активности и замедления биотрансформации лекарств-субстратов, что может увеличивать риск развития нежелательных реакций типа А; «промежуточные» (intermediate metabolizers) — с мутациями только в одной из гомологичных хромосом, что снижает активность *CYP3A*, но не настолько выражено, как у медленных метаболизаторов; «ультрабыстрые» (ultra-rapid metabolizers) — с генетически детерминированной высокой активностью *CYP3A*, обуславливающей ускорение элиминации ЛС-субстратов и снижение терапевтической эффективности [7].

AIM OF THE RESEARCH

To estimate the *CYP3A* activity influence on the fluvoxamine efficacy and safety profile in patients with depressive disorders with comorbid alcohol dependence.

MATERIALS AND METHODS

Clinical characteristics of the subjects. 96 males took part in the study (average age — 39.9 ± 15.4 years). Criteria for inclusion in the study were as follows: diagnosed depressive episode (ICD-10 code — F32), also the presence of comorbid psychotic or behavioral disorder caused by alcohol consumption (ICD-10 code — F10.2); availability of the signed informative consent; fluvoxamine therapy (125.0 ± 50.3 mg a day) for 16 days. The criteria for exclusion were as follows: presence of other psychotic disorders, also apparent somatic disorders (except for alcoholic hepatitis and toxic encephalopathy); administration of other psychotropic drugs during therapy; creatinine clearance < 50 ml/min, creatinine concentration in blood plasma > 1.5 mg/dl (133 μ mol/l); body mass less than 60 kg or more than 100 kg; age 75 years and more; presence of contraindications for fluvoxamine administration.

The evaluation of the efficacy and safety of fluvoxamine therapy. The profile of fluvoxamine efficacy was estimated by means of international psychometric scales: Pennsylvania Alcohol Craving Scale — PACS [8], Visual Analogue Scale (VAS) for alcohol craving, Clinical Global Impressions Scale — CGI [9], Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS [10], the Hamilton Rating Scale for Depression (HamD) [11]. The safety profile was estimated by means of the UKU Side Effect Rating Scale (UKU) [12]. The examination of patients was performed on the 1st, 9th and 16th days of therapy that included fluvoxamine.

Genetic typing. To perform the genetic typing the venous blood samples were collected in vacuum

ния к алкоголю (ВАШ), Шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions Scale — CGI) [9], Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale — HADS) [10], Шкалы депрессии Гамильтона (HamD) [11]. Профиль безопасности определяли с помощью шкалы оценки выраженности побочного действия ЛС (UKU Side Effect Rating Scale — UKU) [12]. Исследование пациентов проводили на 1-й, 9-й и 16-й день терапии, включавшей флувоксамин.

Генотипирование. Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 16-е сутки после начала применения флувоксамина в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP's) 99366316G>A гена *CYP3A4* (rs35599367) применялся метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах DTlite компании «ДНК-Технология» (Россия) и Real-Time CFX96 Touch с ПО CFX Manager компании Bio-Rad (США) с наборами «SNP-Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия). В каждом наборе «SNP-Скрин» использовались два аллель-специфичных зонда, которые позволяли раздельно определять сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Фенотипирование. Активность *CYP3A* оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией по отношению концентраций эндогенного субстрата и его метаболита в моче (6-бета-гидрокортизол/кортизол) — отношение 6-бета-гидрокортизол/кортизол (6β-ГК/К) [13–15]. Результаты оценки активности *CYP3A* представлены в условных единицах.

Локальный этический комитет. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (протокол № 6 от 16.05.2017).

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 10.0 (Dell Statistica, Tulsa, OK, the USA). При выборе метода учитывали нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью *W*-теста Шапиро — Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$ (при статистической мощности свыше 80 %). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали *U*-тест Манна — Уитни, учитывающий ненормальный

tubes VACUETTE® (Greiner Bio-One, Austria) on the 16th day after the start of fluvoxamine treatment. To identify 99366316G>A single-nucleotide polymorphisms (SNP's) of *CYP3A4* (rs35599367) gene the method of PCR in real time was applied on DTlite DNA-amplifiers manufactured by DNA-Technology (Russia) and CFX96 Touch Real-Time System with CFX Manager software manufactured by Bio-Rad Laboratories Inc. (the USA) with SNP-Screen kits by Sintol (Russia). In each SNP-Screen kit, two allele-specific probes were used, which allowed to separately determine two alleles of the studied polymorphism at a time on two fluorescence channels.

Phenotyping. *CYP3A* activity was evaluated by high performance liquid chromatography with mass-spectrometry according to the concentration ratio of endogenous substrate and its metabolite in urine (6β-hydroxycortisol/cortisol) — the ratio of 6β-hydroxycortisol/cortisol (6β-HC/C) [13–15]. The results of the *CYP3A* activity assessment are presented in arbitrary units (a.u.).

Local Ethics Committee. The research was approved by Local Ethics Committee of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow) (Protocol No. 6 of May 16, 2017).

Statistical analysis of the results was performed by methods, of non-parametric statistics using a package of application programs StatSoft Statistica 10.0 (Dell Statistica, Tulsa, OK, the USA). When choosing the method, we took into account the normality of distribution of samplings estimated by means of Shapiro-Wilk's *W* test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$ (at statistical power over 80%). To compare two samplings of continuous independent evidence Mann-Whitney *U*-test giving consideration the irregular distribution of data was used with the further correction of the value obtained by means of the multiple comparison test. Several samplings of continuous independent evidence were analyzed by means of Kruskal-Wallis *H*-test. Correlation analysis was carried out by means of non-parametric Spearman test which takes into account the abnormal distribution of samplings. The findings in our research work are presented as medians and interquartile range (*Me* [*Q*₁; *Q*₃]), or, in case of normal data distribution, as arithmetic mean and standard deviation (*Mean* ± *SD*).

RESULTS AND DISCUSSION

Based on the results of *CYP3A4* genotyping using 99366316G>A (rs35599367) polymorphic

характер распределения данных, с дальнейшей коррекцией полученных значений с помощью процедуры множественного сравнения. Несколько выборок данных непрерывного типа анализировали с помощью *H*-теста Краскела — Уоллиса. Корреляционный анализ проводился с помощью непараметрического теста Спирмена, учитывающего ненормальный характер распределения выборок. Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me [Q_1; Q_3]$) либо, в случае нормального характера их распределения, — в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($Mean \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам генотипирования CYP3A4 по полиморфному маркеру 99366316G>A (rs35599367) у 96 испытуемых были получены следующие данные:

- количество пациентов, являющихся носителями генотипа GG — 85 (88.5 %);
- количество пациентов, являющихся носителями генотипа GA — 11 (11.5 %);
- пациентов с генотипом AA обнаружено не было.

Распределение генотипов соответствовало закону Харди — Вайнберга для европейской популяции ($\chi^2 = 0.35, p = 0.55$).

Результаты оценки данных по психометрическим шкалам (PACS, ВАШ, CGI, HADS, HamD) и шкале оценки побочного действия ЛС (UKU) у пациентов, получавших флувоксамин, на 1-й, 9-й и 16-й дни исследования представлены в табл. 1.

Динамика изменения баллов по шкалам HamD и UKU у пациентов с разными генотипами представлена на рис. 1. По шкале HamD к 1-му дню исследования не выявлено статистически значимых различий по изучаемому полиморфному маркеру: GG — 23.0 балла [22.0; 24.0], GA — 23.0 балла [22.0; 23.0], $p > 0.999$. К 9-му дню исследования, так же как и в 1-й день, продолжало наблюдаться отсутствие статистически значимой разницы у носителей разных генотипов: GG — 15.0 балла [13.0; 16.0], GA — 15.0 балла [13.0; 16.5], $p > 0.999$. В последний 16-й день исследования статистической разницы получено не было: GG — 4.0 балла [2.0; 8.0], GA — 3.0 балла [1.0; 5.0], $p > 0.999$. По другим психометрическим шкалам была получена аналогичная динамика в изменении баллов, что и по шкале HamD.

По шкале UKU в 1-й день исследования баллы статистически значимо не отличались у носителей разных генотипов: GG — 1.0 балла [0.0; 1.0], GA — 1.0 балла [0.0; 1.5], $p > 0.999$. К 9-му

marker, the following findings were obtained in 96 subjects:

- number of patients with genotype GG — 85 (88.5%);
- number of patients with genotype GA — 11 (11.5%);
- patients with AA genotype were not found.

The distribution of genotypes corresponded to Hardy-Weinberg law for European population ($\chi^2 = 0.35, p = 0.55$).

The results of data analysis performed on psychometric scales (PACS, AVS, CGI, HADS, HamD) and the UKU side effect rating scale in patients taking fluvoxamine on the 1st, 9th and 16th days of the research are presented in Table 1.

The dynamics of change in scores on the HamD and the UKU scales in patients with different genotypes is presented in the Fig. 1. On the HamD scale by the 1st day of the study there were no statistically significant differences revealed by the studied polymorphic marker: GG — 23.0 scores [22.0; 24.0], GA — 23.0 scores [22.0; 23.0], $p > 0.999$. By the 9th day of the research, as on the 1st day, no statistically significant difference in carriers of different genotypes was observed: GG — 15.0 scores [13.0; 16.0], GA — 15.0 scores [13.0; 16.5], $p > 0.999$. On the last 16th day of the research statistically significant difference had not been obtained: GG — 4.0 scores [2.0; 8.0], GA — 3.0 scores [1.0; 5.0], $p > 0.999$. On the other psychometric scales the analogous trends in scores as on the HamD scale were obtained.

On the UKU scale on the 1st day of the study there was no statistically significant difference in scores in carriers of different genotypes: GG — 1.0 scores [0.0; 1.0], GA — 1.0 scores [0.0; 1.5], $p > 0.999$. By the 9th day of the study there was no statistically significant difference either: GG — 2.0 scores [1.0; 3.0], GA — 2.0 scores [1.0; 2.0], $p > 0.999$. Statistically significant difference had not been obtained on the 16th day of the research as well: GG — 3.0 scores [1.0; 5.0], GA — 4.0 scores [3.0; 4.0], $p > 0.999$.

The study of 99366316G>A polymorphism influence of CYP3A4 (rs35599367) gene on the activity of encoded isoenzyme assessed by means of the 6 β -hydroxycortisol/cortisol metabolic ratio demonstrated the presence of statistically significant difference in values of this parameter in patients with different genotypes: GG — 4.32 (a.u.) [3.05; 6.37], GA — 2.64 a.u. [1.84; 3.83], $p = 0.004$ (Table 2, Fig. 2).

Таблица 1. Данные оценки по психометрическим шкалам и шкале оценки побочного действия ЛС у пациентов, получавших флувоксамин, на 1-й, 9-й и 16-й дни исследования, баллы**Table 1.** The results of psychometric scales and the UKU side effect rating scale data analysis in patients who received fluvoxamine, on the 1st, 9th and 16th days of the research, scores

Шкала / Scale	GG	GA	p
<i>День 1 / Day 1</i>			
PACS	11.0 [10.0; 11.0]	12.0 [11.0; 13.0]	>0.999
ВАШ / VAS	53.0 [49.0; 58.0]	49.0 [46.0; 54.5]	>0.999
CGI	5.0 [5.0; 5.0]	5.0 [4.5; 5.5]	>0.999
HADS	36.0 [32.0; 41.0]	36.0 [31.0; 39.5]	>0.999
HamD	23.0 [22.0; 24.0]	23.0 [22.0; 23.0]	>0.999
UKU	1.0 [0.0; 1.0]	1.0 [0.0; 1.5]	>0.999
<i>День 9 / Day 9</i>			
PACS	7.0 [6.0; 8.0]	7.0 [6.0; 8.0]	>0.999
ВАШ / VAS	30.0 [25.0; 36.0]	32.0 [27.5; 37.0]	>0.999
CGI	3.0 [2.0; 4.0]	3.0 [3.0; 4.0]	>0.999
HADS	24.0 [21.0; 28.0]	22.0 [17.5; 23.5]	>0.999
HamD	15.0 [13.0; 16.0]	15.0 [13.0; 16.5]	>0.999
UKU	2.0 [1.0; 3.0]	2.0 [1.0; 2.0]	>0.999
<i>День 16 / Day 16</i>			
PACS	2.0 [1.0; 4.0]	3.0 [2.0; 4.0]	>0.999
ВАШ / VAS	10.0 [4.0; 16.0]	13.0 [8.5; 23.5]	>0.999
CGI	2.0 [1.0; 3.0]	1.0 [0.5; 1.0]	>0.999
HADS	4.0 [2.0; 6.0]	6.0 [1.5; 6.5]	>0.999
HamD	4.0 [2.0; 8.0]	3.0 [1.0; 5.0]	>0.999
UKU	3.0 [1.0; 5.0]	4.0 [3.0; 4.0]	>0.999

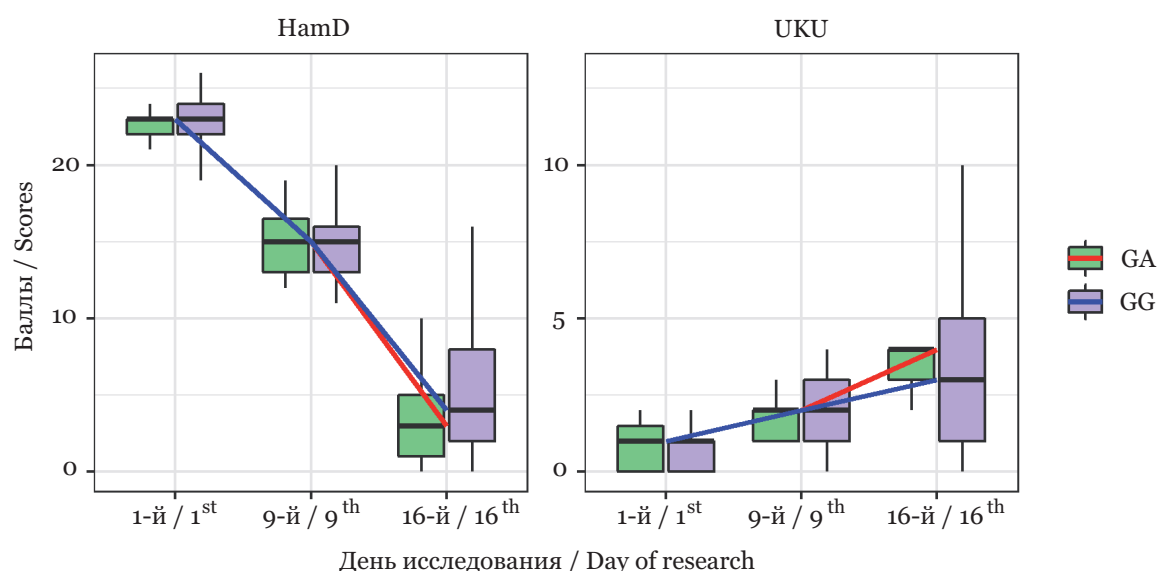
**Рис. 1.** Изменение баллов по шкалам HamD и UKU у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 99366316G>A гена CYP3A4 (rs35599367) (синяя и красная линии соединяют медианы в разные дни исследования)**Fig. 1.** Dynamics in scores on the HamD and the UKU scales in patients with different genotypes by 99366316G>A polymorphic marker of CYP3A4 (rs35599367) gene (blue and red lines join the medians of different days)

Таблица 2. Значения кортизола, 6 β -ГК и отношения 6 β -ГК/К у пациентов с разными генотипами
Table 2. Cortisol and 6 β -HC values and the 6 β -HC/C ratio in patients with different genotypes

Показатель / Parameter	GG	GA	p
6 β -ГК/К (усл. ед.) / 6 β -НС/С (a.u.)	4.32 [3.05; 6.37]	2.64 [1.84; 3.83]	0.004
Кортизол (нг/мл) / Cortisol (ng/ml)	601.29 [431.46; 818.94]	572.01 [424.68; 719.13]	0.479
6 β -ГК (нг/мл) / 6 β -НС (ng/ml)	2541.75 [1904.36; 4106.66]	1522.70 [966.51; 2652.38]	0.011

дню также не было статистически значимой разницы: GG — 2.0 балла [1.0; 3.0], GA — 2.0 балла [1.0; 2.0], $p > 0.999$. Статистически значимая разница не была получена и на 16-й день терапии: GG — 3.0 балла [1.0; 5.0], GA — 4.0 балла [3.0; 4.0], $p > 0.999$.

Изучение влияния полиморфизма 99366316G>A гена *CYP3A4* (rs35599367) на активность кодируемого изофермента, оцененную с помощью метаболического отношения 6 β -гидроксикортизол/кортизол, показало наличие статистически значимой разницы в значениях данного показателя у пациентов с разными генотипами: GG — 4.32 усл. ед. [3.05; 6.37], GA — 2.64 усл. ед. [1.84; 3.83], $p = 0.004$ (табл. 2, рис. 2).

На рис. 3 представлена корреляционная связь между разницей в количестве баллов по шкале HamD и активностью CYP3A, оценен-

Fig. 3 shows the correlation between the difference in score number on the HamD scale and CYP3A activity estimated using the 6 β -hydroxycortisol/cortisol metabolic ratio. The calculation of the Spearman correlation coefficient (r_s) demonstrated the presence of statistically nonsignificant inverse correlation of low power between the fluvoxamine efficacy profile and CYP3A activity ($r_s = -0.039$, $p = 0.706$). The analysis of correlation between difference in score number on the UKU scale and CYP3A activity estimated using the 6 β -hydroxycortisol/cortisol metabolic ratio demonstrated the presence of inverse correlation. But at the same time, as in the case with the results obtained when analyzing the correlation with the efficacy parameter the correlation coefficient was statistically nonsignificant ($r_s = -0.011$, $p = 0.919$) (see Fig. 3).

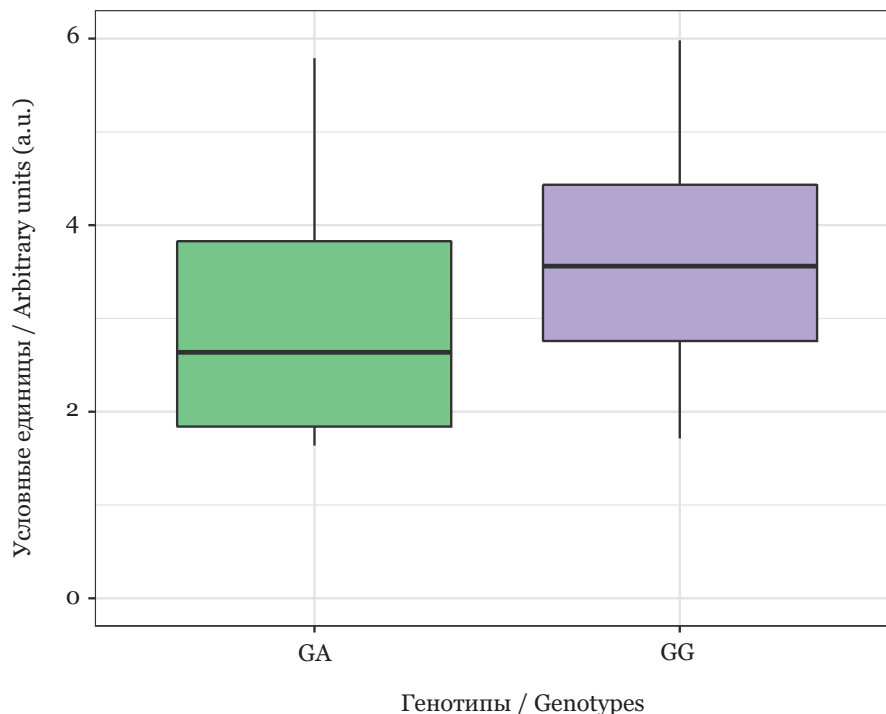


Рис. 2. Разница в показателе активности CYP3A, оцененной с помощью метаболического отношения у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 99366316G>A гена *CYP3A4* (rs35599367)

Fig. 2. Difference in CYP3A activity parameter estimated by means of the metabolic ratio in patients with different genotypes by 99366316G>A polymorphic marker of *CYP3A4* (rs35599367) gene

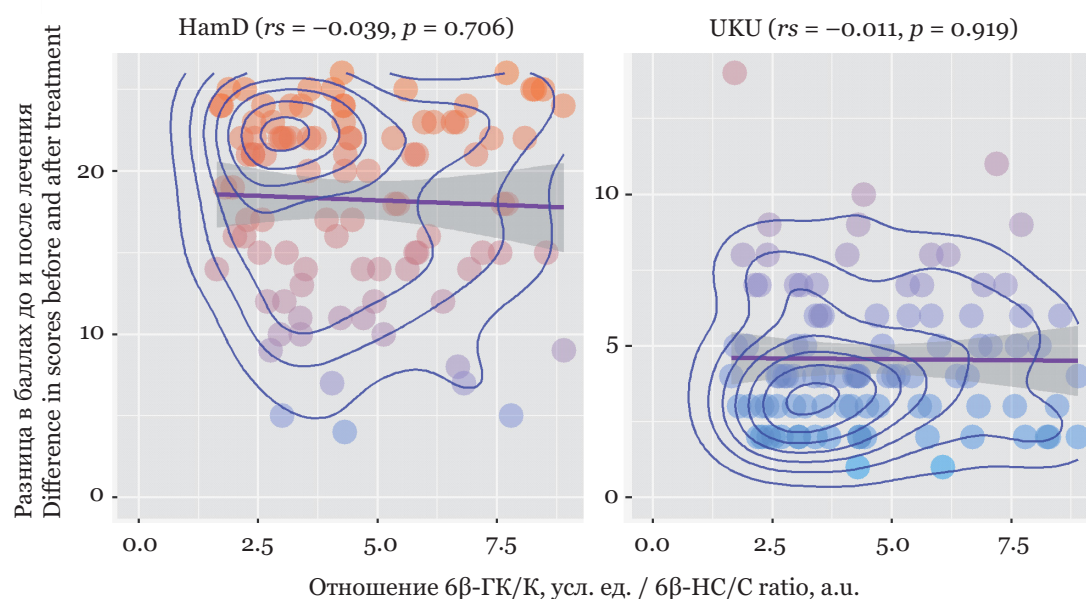


Рис. 3. Связь активности СУРЗА, оцененной с помощью метаболического отношения 6β-ГК/К, с разницей в количестве баллов по шкалам HAM-D и UKU у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью (круговые синие линии — наиболее сконцентрированные объекты (оценка удаленности проведена методом наименьших квадратов); фиолетовые горизонтальные линии — графическое отображение уравнения линейной регрессии)

Fig. 3. The correlation between CYP3A activity estimated by means of the 6β-HC/C metabolic ratio and difference in scores on the HAM-D and the UKU scales in patients with comorbid depressive disorders and alcohol use disorder (blue curved lines — the most concentrated objects (remoteness was estimated by the method of least squares); violet horizontal lines — graphical presentation of linear regression equation)

ной с помощью метаболического отношения 6β-гидрокортизол/кортизол. Расчет коэффициента корреляции Спирмена (r_s) показал наличие статистически незначимой обратной корреляции слабой силы между профилем эффективности флувоксамина и активностью СУРЗА ($r_s = -0.039$, $p = 0.706$). Анализ связи между разницей в количестве баллов по шкале UKU и активностью СУРЗА, оцененной с помощью метаболического отношения 6-бета-гидрокортизол/кортизол, показал наличие обратной корреляции. Но при этом, как и в случае с результатами, полученными при анализе связи с показателем эффективности, коэффициент корреляции был статистически незначимым ($r_s = -0.011$, $p = 0.919$) (рис. 3).

Статистический анализ данных профиля клинической эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 99366316G>A гена *CYP3A4* (rs35599367) показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0.999$). Это может говорить о том, что данный полиморфный маркер не оказывает влияния на клиническую эффективность и безопасность терапии пациентов изучаемой группы.

Statistical analysis of data on the clinical efficacy and safety profile of fluvoxamine in patients with different genotypes by polymorphic 99366316G>A marker of *CYP3A4* (rs35599367) gene demonstrated the absence of statistically significant differences ($p > 0.999$). This may evidence the absence of the influence of this polymorphic marker on clinical efficacy and safety of therapy in patients of the studied group.

Analyzing the correlation between the clinical efficacy profile of fluvoxamine therapy (score dynamics on the HamD scale) and the safety profile (score dynamics on the UKU scale), and CYP3A activity estimated by the metabolic 6β-HC/C ratio we did not reveal statistically significant association between these parameters ($r_s = -0.039$, $p = 0.706$ and $r_s = -0.011$, $p = 0.919$ respectively). Interestingly, the assessment of results of pharmacometabolomic research, namely the comparison of CYP3A activity estimated by means of metabolic 6β-HC/C ratio in patients with different genotypes by polymorphic 99366316G>A marker of *CYP3A4* (rs35599367) gene, demonstrated the presence of statistically significant difference in values of this parameter ($p = 0.004$), i.e., the results of this study once more

Анализируя связь между профилем клинической эффективности терапии флувоксамином (динамика баллов по шкале HamD) и профилем безопасности (динамика баллов по шкале UKU) и активностью CYP3A, оцененной по метаболическому отношению 6-бета-гидроксикортизол/кортизол, мы не выявили статистически значимой ассоциации между данными показателями ($r_s = -0.039$, $p = 0.706$ и $r_s = -0.011$, $p = 0.919$ соответственно). Интересно отметить, что изучение результатов фармакометаболического исследования, а конкретно сопоставление показателя активности CYP3A, оцененного с помощью метаболического отношения 6 β -ГК/К у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 99366316G>A гена CYP3A4 (rs35599367), показало наличие статистически значимой разницы в значениях данного показателя ($p = 0.004$), т. е. результаты данного исследования еще раз подтверждают возможность использования данного маркера для оценки активности CYP3A.

Таким образом, исходя из полученных результатов о том, что полиморфизм 99366316G>A гена CYP3A4 (rs35599367) не оказывает влияния на эффективность и безопасность терапии флувоксамином у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, возможно предположить, что перед назначением флувоксамина пациентам данной категории учитывать результаты генотипирования по локусам данного гена не нужно. В то же время при назначении флувоксамина необходимо принимать во внимание полиморфизм гена CYP2D6, так как показано, что он может оказывать влияние на профиль эффективности и безопасности флувоксамина у пациентов данной категории [16, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании, проведенном в группе из 96 пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, было

confirm the applicability of this marker for the CYP3A activity estimation.

Thus, based on the obtained results of 99366316G>A polymorphism of CYP3A4 (rs35599367) gene not influencing the efficacy and safety of fluvoxamine therapy in patients with comorbid depressive disorders and alcohol dependence we may assume that there is no need to take into account the results of genetic typing by locus of this gene before fluvoxamine administration to the patients of this category. At the same time, when administering the fluvoxamine, it is essential to take into account the polymorphism of CYP2D6 gene since it has been shown to influence the efficacy and safety profile of fluvoxamine in the patients of this category [16, 17].

CONCLUSION

In the study conducted in the group of 96 patients with comorbid depressive disorders and alcohol use disorder the absence of influence of CYP3A activity on the parameters of fluvoxamine efficacy and safety profile was demonstrated.

Funding source. The study was carried out at the Russian Scientific Foundation grant's expense (project No. 18-75-10073).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

продемонстрировано отсутствие влияния активности CYP3A на показатели профиля эффективности и безопасности флувоксамина.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-75-10073).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boschloo L., Vogelzangs N., Smit J.H. 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. Vol. 131 (1–3). P. 233–242.
2. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. Clinical practice guidelines for the management of depression // *Ind. J. Psychiatry.* 2017. Vol. 59. P. 34–50. doi: 10.4103/0019-5545.196973.

REFERENCES

1. Boschloo L., Vogelzangs N., Smit J.H. et al. (2011). 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.*, 131 (1–3), 233–242.
2. Gautam S., Jain A., Gautam M., Vahia V.N., Grover S. (2017). Clinical practice guidelines for the management of depression. *Ind. J. Psychiatry*, 59 (1), 34–50. doi: 10.4103/0019-5545.196973.

3. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics // *Trends Mol. Med.* 2001. Vol. 7 (5). P. 201–204. PMID: 11325631.
4. Williams P.A., Cosme J., Vinkovic D.M. et al. Crystal structures of human cytochrome P450 3A4 bound to metyrapone and progesterone // *Science*. 2004 Jul 30. Vol. 305 (5684). P. 683–686.
5. Klein K., Zanger U.M. Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem // *Front. Genet.* 2013. Vol. 4: 12. Published online 2013 Feb 25. doi: 10.3389/fgene.2013.00012.
6. Lee J.S., Cheong H.S., Kim L.H. et al. Screening of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 genes // *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2013 Dec. Vol. 17 (6). P. 479–484. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.6.479.
7. Van Schaik R.H. Dose adjustments based on pharmacogenetics of CYP450 enzymes // *EJIFCC*. 2008 Apr. Vol. 19 (1). P. 42–47.
8. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1999. Vol. 23 (8). P. 1289–1295.
9. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul. Vol. 4 (7). P. 28–37.
10. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* 1983 Jun. Vol. 67 (6). P. 361–370.
11. Hamilton M. A rating scale for depression // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1960 Feb. Vol. 23. P. 56–62.
12. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. 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.* 334. 1987. Vol. 76. P. 1–100.
13. Lutz U., Bittner N., Ufer M., Lutz W.K. Quantification of cortisol and 6 beta-hydroxycortisol in human urine by LC-MS/MS, and gender-specific evaluation of the metabolic ratio as biomarker of CYP3A activity // *J. Chromatogr. B*. 2010 Jan 1. Vol. 878 (1). P. 97–101. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.11.023.
14. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A. et al. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2017 Dec 28. Vol. 11. P. 1–5. doi: 10.2147/PGPM.S144503.
15. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Miroshnichenko I.I. 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 Sep 26. Vol. 32 (3). P. 129–136. doi: 10.1515/dmpt-2017-0021.
16. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Denisenko N.P. et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder // *Pharmacogenomics Pers. Med.* 2018 Jun 29. Vol. 11. P. 113–119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
17. Zastrozhin M.S., Sorokin A.S., Agibalova T.V. et al. Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers // *Hum. Psychopharmacol.* 2018 Nov. Vol. 33 (6): e2677. doi: 10.1002/hup.2677.
3. Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol. Med.*, 7 (5), 201–204. PMID: 11325631.
4. Williams P.A., Cosme J., Vinkovic D.M. et al. (2004). Crystal structures of human cytochrome P450 3A4 bound to metyrapone and progesterone. *Science*, 305 (5684), 683–686.
5. Klein K., Zanger U.M. (2013). Pharmacogenomics of cytochrome P450 3A4: recent progress toward the “missing heritability” problem. *Front. Genet.*, 4, 12. doi: 10.3389/fgene.2013.00012.
6. Lee J.S., Cheong H.S., Kim L.H. et al. (2013). Screening of genetic polymorphisms of CYP3A4 and CYP3A5 genes. *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 17 (6), 479–484. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.6.479.
7. Van Schaik R.H. (2008, Apr). Dose adjustments based on pharmacogenetics of CYP450 enzymes. *EJIFCC*, 19 (1), 42–47.
8. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. (1999). Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 23 (8), 1289–1295.
9. Busner J., Targum S.D. (2007, Jul). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4 (7), 28–37.
10. Zigmond A.S., Snaith R.P. (1983, Jun). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.*, 67 (6), 361–370.
11. Hamilton M. (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23, 56–62.
12. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. (1987). 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.*, 334, 76, 1–100.
13. Lutz U., Bittner N., Ufer M., Lutz W.K. (2010, Jan 1). Quantification of cortisol and 6 beta-hydroxycortisol in human urine by LC-MS/MS, and gender-specific evaluation of the metabolic ratio as biomarker of CYP3A activity. *J. Chromatogr. B.*, 878 (1), 97–101. doi: 10.1016/j.jchromb.2009.11.023.
14. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A. et al. (2017, Dec 28). The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 11, 1–5. doi: 10.2147/PGPM.S144503.
15. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Miroshnichenko I.I. et al. (2017, Sep 26). Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab. Pers. Ther.*, 32 (3), 129–136. doi: 10.1515/dmpt-2017-0021.
16. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Denisenko N.P. et al. (2018, Jun 29). Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 11, 113–119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
17. Zastrozhin M.S., Sorokin A.S., Agibalova T.V. et al. (2018, Nov). Using a personalized clinical decision support system for bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine dosing in patients with anxiety disorders based on the pharmacogenomic markers. *Hum. Psychopharmacol.*, 33 (6), e2677. doi: 10.1002/hup.2677.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Застрожин Михаил Сергеевич — канд. мед. наук, руководитель лаборатории генетики и фундаментальных исследований ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; доцент кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва).

Смирнов Валерий Валерьевич — канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; заведующий лабораторией фармакокинетики ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (Москва).

Застрожина Анастасия Константиновна — ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва).

Гришина Елена Анатольевна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Рыжикова Кристина Анатольевна — научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Скрябин Валентин Юрьевич — заведующий 16-м наркологическим отделением ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Шипицын Валерий Валерьевич — заместитель директора по медицинской части ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы.

Брюн Евгений Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, президент ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы; заведующий кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва).

Сычев Дмитрий Алексеевич — чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва).

Образец цитирования: Застрожин М.С., Смирнов В.В., Застрожина А.К., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Скрябин В.Ю., Шипицын В.В., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Оценка влияния активности CYP3A на профиль эффективности и безопасности флувоксамин у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 1. С. 65–75.

ABOUT THE AUTHORS

Zastrozhin Mikhail Sergeyevich — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of Genetics and Basic Research, Moscow Research and Practical Centre for Narcology; Associate Professor, Drug Addiction Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Smirnov Valeriy Valeryevich — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head, Laboratory of Pharmacokinetics, National Research Center — Institute of Immunology (Moscow).

Zastrozhina Anastasiya Konstantinovna — Assistant, Pediatrics Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Grishina Elena Anatolyevna — Dr. Sci. (Biol.), Lead Researcher, Molecular Medicine Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Ryzhikova Kristina Anatolyevna — Researcher, Molecular Medicine Division, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Skryabin Valentin Yuryevich — Head, 16th Drug Addiction Unit, Moscow Research and Practical Centre for Narcology.

Shipitsyn Valeriy Valeryevich — Deputy Medical Director, Moscow Research and Practical Centre for Narcology.

Bryun Evgeniy Alekseyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, President, Moscow Research and Practical Centre for Narcology; Head, Drug Addiction Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Sychev Dmitriy Alekseyevich — Corresponding Member (Russian Academy of Sciences), Dr. Sci. (Med.), Professor (Russian Academy of Sciences), Professor, Head, Clinical Pharmacology and Therapy Department, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow).

Citation example: Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Zastrozhina A.K., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Skryabin V.Yu., Shipitsyn V.V., Bryun E.A., Sychev D.A. (2020). The estimation of influence of CYP3A activity on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorders comorbid with alcohol use disorder. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 65–75.