

ID: 2015-05-1212-A-4854

Оригинальная статья

Собакина О.Ю., Исмаилова А.С.

Эффективность шестинедельной антипсихотической терапии шизофрении с учётом гена BDNF

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии

Научный руководитель: к.м.н. Колесниченко Е.В.

Резюме

Поиск надежных предикторов эффективности психофармакотерапии у больных шизофренией остаётся актуальной проблемой для современной психиатрии. Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности шестинедельной антипсихотической терапии шизофрении с учётом полиморфизма Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора (BDNF). В исследование были включены 206 пациентов (средний возраст – 31,2±0,71 лет), страдающих параноидной шизофренией (F 20.0 по критериям МКБ-10), проходивших лечение в психиатрических стационарах г. Саратова и Саратовской области по поводу обострения шизофренического процесса. По результатам проведённого исследования предположено, что полиморфизм Val66Met гена BDNF не влияет на эффективность недифференцированной шестинедельной антипсихотической терапии у больных шизофренией и не может использоваться в качестве маркера терапевтического ответа.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, ген мозгового нейротрофического фактора**Введение**

Шизофрения – психическое расстройство психотического уровня, приводящее к инвалидности, которое одинаково часто поражает лиц обоих полов. Основным методом лечения шизофрении является психофармакотерапия. Поиск надежных предикторов эффективности психофармакотерапии у больных шизофренией остаётся актуальной проблемой для современной психиатрии. В литературе имеются указания на ряд фармакогенетических исследований антипсихотических средств [5, 6], однако тактика назначения нейролептиков при шизофрении требует дальнейшей объективизации.

Современный этап в изучении шизофрении характеризуется значительным расширением исследований, направленных на выявление биологических процессов, определяющих возникновение и развитие шизофренического процесса. Белок, называемый мозговым нейротрофическим фактором (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), синтезируется глиальными клетками, в норме присутствует в мозге, регулируя рост и деление нейроцитов. В соответствии с одной из современных гипотез патогенеза шизофрении, мозговой нейротрофический фактор может быть причастен к некоторым нейропластическим изменениям мозговой ткани и нарушениям синаптической передачи, встречающимся при шизофрении [9]. Существуют исследования, подтверждающие вовлеченность BDNF в патогенез параноидной формы шизофрении. Снижение сывороточного уровня мозгового нейротрофического фактора коррелирует с тяжестью, длительностью заболевания и результативностью лечения [3, 4]. Активно изучается влияние гена BDNF на развитие и проявления шизофрении [1, 2, 5, 7].

Цель: изучение эффективности шестинедельной антипсихотической терапии шизофрении с учётом полиморфизма Val66Met гена BDNF.

Материал и методы

В исследование были включены 206 пациентов (средний возраст – 31,2±0,71 лет), страдающих параноидной шизофренией (F 20.0 по критериям МКБ-10), проходивших лечение в психиатрических стационарах г. Саратова и Саратовской области по поводу обострения шизофренического процесса. Из них 97 женщин, 109 мужчин. Были исключены пациенты с первым психотическим эпизодом, так как считается, что чувствительность к терапии у данной категории выше, чем у пациентов на отдалённых этапах болезни [8].

Молекулярно-генетическая часть исследования проводилась в лаборатории генетики НЦПЗ РАМН. Был исследован маркер: полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) для гена BDNF. Для снижения вероятности получения ложноположительных результатов в группе больных шизофренией, связанных с небольшим размером исследуемой выборки, было проведено объединение групп больных с выявленными генотипами. Подобное объединение ранее использовалось в ряде работ и считается корректным [2, 5]. Генотипы ValMet и MetMet гена BDNF объединили в группу, обозначенную Met+, генотип ValVal, соответственно, получил обозначение Met-.

Оценивалась эффективность краткосрочной недифференцированной шестинедельной терапии антипсихотиками. Все пациенты получали разные варианты купирующей антипсихотической психофармакотерапии в течение 6 недель. Для всех больных были рассчитаны суммарные суточные дозы антипсихотических препаратов по хлорпромазиновому (аминазиновому) эквиваленту. Средняя суточная доза антипсихотиков в группе пациентов с генотипом Met+ была равна 900,9±466,3 в пересчёте на хлорпромазиновый эквивалент, в группе пациентов с генотипом Met- среднесуточная нейролептическая нагрузка равнялась 896,1±396,1. Средние суточные дозы антипсихотиков в двух группах значимо не различались.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности психоза при рецидиве и результативности его купирования. Оценка данного параметра производилась по шкалам CGI-S (Clinical Global Impression) и CGI-C (Clinical Global Impression – Change).

Таблица 1. Показатели CGI-C через 6 недель недифференцированной антипсихотической терапии у больных шизофренией (n=206) в зависимости от аллельного варианта гена BDNF (полиморфизм Val66Met)

| Аллельный вариант | CGI-C | | | |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| | Выраженное улучшение (2 балла) | Незначительное улучшение (3 балла) | Без изменений (4 балла) | Ухудшение (баллы 5-7) |
| Met+ (n= 50) | 7 (14,0%) | 22 (44,0%) | 18 (36,0%) | 3 (6%) |
| Met- (n=156) | 26 (16,7%) | 80 (51,3%) | 47 (30,1%) | 3 (1,9%) |
| ϕ^* эмп (p-value**) | 0.462 (p> 0,05) | 0.898 (p> 0,05) | 0.775 (p> 0,05) | 1.341 (p> 0,05) |

Примечание: * - критерий углового преобразования Фишера для групп Met+ и Met-; ** - уровень статистической значимости

Клиническое улучшение соответствовало 2 или 3 баллам по шкале CGI-C, отсутствие улучшения или ухудшение – 4 или 5 баллам, ярко выраженное ухудшение – 7 баллам.

Достоверность различий процентного распределения пациентов между носителями альтернативных аллельных вариантов оценивали с помощью критерия углового преобразования Фишера (ϕ^* эмп).

Результаты

По результатам генотипирования группу Met- составили 156 пациентов, группу Met+ – 50 пациентов.

В группе пациентов с отсутствием аллеля Met в генотипе (группа Met-) через шесть недель антипсихотической терапии у 26 человек (16,7%) было отмечено выраженное улучшение состояния (2 балла по шкале CGI-C) по сравнению с началом лечения, у 80 человек (51,3%) отмечено незначительное улучшение (3 балла по шкале CGI-C), у 47 человек (30,1%) какие-либо изменения психического состояния на фоне шестинедельной психофармакотерапии отсутствовали (4 балла по шкале CGI-C), у 3 больных (1,9%) было зафиксировано незначительное ухудшение состояния (5 баллов по шкале CGI-C).

В группе носителей аллеля Met гена BDNF (группа Met+) выраженное улучшение психического состояния (2 балла по шкале CGI-C) на фоне шестинедельной антипсихотической терапии было отмечено у 7 человек (14%), незначительное улучшение (3 балла по шкале CGI-C) – у 22 человек (44,0%), изменения в психическом состоянии отсутствовали (4 балла по шкале CGI-C) у 18 человек (36,0%), у двоих пациентов (4,0%) было зафиксировано незначительное ухудшение (5 баллов по шкале CGI-C), у одного пациента (2,0%) – ярко выраженное ухудшение (7 баллов по шкале CGI-C).

Полученные результаты наглядно представлены в таблице 1.

Обсуждение

Изучение эффективности недифференцированной шестинедельной антипсихотической терапии шизофрении в группах с наличием аллеля Met для полиморфизма Val66Met гена BDNF и с отсутствием аллеля Met в генотипе показало отсутствие статистически значимых различий в частоте встречаемости клинических вариантов изменения психического состояния, оцениваемого по шкале CGI-C. Полученные результаты противоречат данным исследования, в котором предполагалось, что наличие в генотипе аллеля Met для изучаемого полиморфизма Val66Met гена BDNF обуславливает тенденцию к меньшей эффективности краткосрочной купирующей терапии и детерминирует формирование резистентности к антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией с ранними манифестами [5].

Недостатком нашего исследования является недифференцированный подход к психофармакотерапии. Возможно, при учёте варианта антипсихотической терапии – традиционной или атипичной, вовлечённость гена BDNF в клинические исходы терапии сможет быть определена. Необходимо продолжить исследование эффективности антипсихотической терапии с учётом гена BDNF в выборках, однородных по полу, длительности шизофрении, варианту психофармакотерапии.

Заключение

По результатам проведённого исследования, полиморфизм Val66Met гена BDNF не влияет на эффективность недифференцированной шестинедельной антипсихотической терапии у больных параноидной шизофренией и не может использоваться в качестве маркера терапевтического ответа.

Литература

1. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения / Галактионова Д.Ю., Гра О.А., Низамутдинов И.И., Шершов В.Е., Кузнецова В.Е., Чудинов А.В., Гареева А.В., Закиров Д.Ф., Хуснутдинова Э.К., Лысов Ю.П., Наседкина Т.В. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 10. – С. 39-44.
2. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2A с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении / Алфимова М. В., Лежейко Т. В., Голимбет В. Е., Коровайцева Г.И., Лаврушина О.М., Колесина Н.Ю., Фролова Л.П., Муратова А.А., Абрамова Л.И., Каледва В.Г. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №4. – С. 62-69.
3. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при параноидной шизофрении / Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 81-83.

4. Колесниченко Е.В. Клинико-терапевтические аспекты дифференцированного применения нейролептиков с учетом показателей перекисного окисления липидов и мозгового нейротрофического фактора: дисс..... канд. мед. наук. – М.. 2009 – С. 52-104.
5. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Эффективность краткосрочной купирующей терапии у больных параноидной шизофренией с ранним началом с учётом полиморфизма гена BDNF // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6; URL: www.science-education.ru/113-11406 (дата обращения: 22.02.2015).
6. Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Голимбет В.Е. Исследование влияния полиморфизма C939T гена DRD2 на эффективность психофармакотерапии больных параноидной шизофренией с ранним началом // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10-1. – С. 89-92.
7. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder / Skibinska M, Hauser J, Czerski PM, Leszczynska-Rodziewicz A, Kosmowska M, Kapelski P, Slopian A, Zakrzewska M, Rybakowski JK.// World J Biol Psychiatry. – 2004. – Vol. 5, N 4. – P. 215-20.
8. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review // CNS Drugs. 2009. Vol. 23. P. 837-855.
9. Sanfeliu N. Exposure to NMDA increases release of arachidonic acid in primary cultures of rat hippocampal neurons and not in astrocytes // Brain Res. – 1990. – Vol. 259, N 2. – P. 241-248.