

ID: 2015-02-1212-A-5245

Оригинальная статья

Собакина О.Ю., Исмаилова А.С., Сизов С.В.

Эффективность терапии рисперидоном у больных шизофренией с учётом полиморфизма гена BDNF*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России***Резюме**

Целью настоящего исследования было изучение эффективности терапии рисперидоном у больных шизофренией с учётом полиморфизма Val66Met гена BDNF. В исследование были включены 66 пациентов (средний возраст – 29,7±0,65 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. Все пациенты получали рисперидон в дозе 6 мг в сутки в течение шести недель. Эффективность терапии оценивалась по шкале CGI-C (Clinical Global Impression – Change). По результатам проведённого исследования, влияния полиморфизма Val66Met гена BDNF на эффективность шестинедельной терапии рисперидоном больных шизофренией обнаружено не было.

Ключевые слова: шизофрения, рисперидон, ген BDNF

Введение

Ведущее место в терапии шизофрении занимают нейролептики (антипсихотики). От адекватности выбора антипсихотического средства зависит эффективность терапии. Генетические маркеры, благодаря своей стабильности, могли бы стать надежными предикторами эффективности психофармакотерапии у больных шизофренией. В научной литературе освещены результаты некоторых фармакогенетических исследований антипсихотических средств [5, 6], однако тактика назначения нейролептиков при шизофрении требует дальнейшей объективизации.

По данным литературы, мозговой нейротрофический фактор может быть причастен к нейропластическим изменениям мозговой ткани и нарушениям синаптической передачи при шизофрении [9]. Белок, называемый мозговым нейротрофическим фактором (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), синтезируется глиальными клетками, в норме присутствует в мозге, регулируя рост и деление нейроцитов. Существуют исследования, указывающие на 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 терапии рисперидоном у больных шизофренией с учётом полиморфизма Val66Met гена BDNF.

Материал и методы

В исследование были включены 66 пациентов (средний возраст – 29,7±0,65 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 28 женщин и 38 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 считается корректным и ранее использовалось в ряде научных работ [2,5]. Генотипы ValMet и MetMet гена BDNF объединили в группу, обозначенную Met+, генотип ValVal, соответственно, получил обозначение Met-.

Оценивалась эффективность краткосрочной шестинедельной терапии атипичным антипсихотиком на примере рисперидона. Все пациенты получали рисперидон в дозе 6 мг в сутки в течение шести недель.

Эффективность терапии оценивалась по выраженности психоза при рецидиве и результативности его купирования. Оценка данного параметра производилась по шкале CGI-C (Clinical Global Impression – Change). 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 ($\Phi^*_{эмп}$).

Результаты

По результатам генотипирования группу Met- составили 39 пациентов, группу Met+ – 27 пациентов.

В группе пациентов с отсутствием аллеля Met в генотипе (группа Met-) через шесть недель терапии рисперидоном у 7 человек (17,9%) было отмечено выраженное улучшение состояния (2 балла по шкале CGI-C) по сравнению с началом лечения, у 21 человека (53,9 %) отмечено незначительное улучшение (3 балла по шкале CGI-C), у 10 пациентов (25,6 %) какие-либо изменения психического состояния на фоне шестинедельной терапии рисперидоном отсутствовали (4 балла по шкале CGI-C), у 1 больного (2,6 %) 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 терапии рисперидоном было отмечено у 5 человек (18,5 %), незначительное улучшение (3 балла по шкале CGI-C) – у 10 человек (37,0 %), изменения в психическом состоянии отсутствовали (4 балла по шкале CGI-C) у 9 человек (33,4 %), у троих пациентов (11,1%) отмечалось клиническое ухудшение разной степени выраженности (5-7 баллов по шкале CGI-C).

Полученные результаты наглядно представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели CGI-C через 6 недель терапии рисперидоном у больных шизофренией (n=66) 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= 27	5 (18,5%)	10 (37,0%)	9 (33,4%)	3 (11,1%)
Met-, n=39	7 (17,9%)	21 (53,9%)	10 (25,6%)	1 (2,6%)
Ф*эмп (p-value**)	0.06 (p>0,05)	1.354 (p>0,05)	0.675 (p>0,05)	1.418 (p>0,05)

* - критерий углового преобразования Фишера для групп Met+ и Met-.

** - уровень статистической значимости.

Обсуждение

Изучение эффективности шестинедельной терапии рисперидоном больных шизофренией 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]. Планируется продолжение исследования на большей выборке больных шизофренией.

Заключение

По результатам проведенного исследования, влияния полиморфизма Val66Met гена BDNF на эффективность шестинедельной терапии рисперидоном больных шизофренией обнаружено не было.

Литература

1. Галактионова Д.Ю., Гра О.А., Низамутдинов И.И. и др. Анализ ассоциации полиморфизма генов HTR2A, BDNF и SLC6A4 с развитием параноидной формы шизофрении и суицидального поведения. *Журнал неврологии и психиатрии* 2012; (10): 39-44.
2. Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е. и др. Исследование связи полиморфных маркеров генов мозгового нейротрофического фактора и рецептора серотонина типа 2A с показателями произвольного и непроизвольного зрительного внимания при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2008; (4): 62-69.
3. Колесниченко Е.В., Вильянов В.Б. Особенности перекисного окисления липидов и нейротрофической регуляции при параноидной шизофрении. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2008; 4(3): 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.
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). www.science-education.ru/113-11406 (дата обращения: 09.03.2015).
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): 89-92.
7. Skibinska M., Hauser J., Czernski P.M., et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5(4): 215-220.
8. Salimi K., Jarskog L.F., Lieberman J.A. Antipsychotic drugs for first episode schizophrenia: a comparative review. *CNS Drugs* 2009; 23: 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; 259(2): 241-248.