

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Edgaras
DLUGAUSKAS

CYP2D6 ir *CYP2C19* genų
polimorfizmų įtaka klinikiniam
antidepresantų efektyvumui
gydant vidutinio sunkumo ir
sunkią depresiją

DAKTARO DISERTACIJA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
medicina, M 001

VILNIUS 2019

Disertacija rengta 2014–2018 metais Vilniaus universitete

Mokslinis vadovas – prof. dr. Algirdas Utkus (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

Mokslinė konsultantė – prof. dr. Sonata Jarmalaitė (Vilniaus universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010)

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS	7
1.1. Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė	7
1.2. Darbo tikslas	9
1.3. Darbo uždaviniai	9
1.4. Ginamieji teiginiai	10
1.5. Darbo mokslinis naujumas	10
1.6. Praktinė darbo reikšmė	10
1.7. Darbo aprobacija	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA	14
2.1. Depresijos istorija	14
2.2. Depresijos epidemiologija	15
2.3. Depresijos etiologija	18
2.3.1. Paveldimumo įtaka depresijos atsiradimui	19
2.3.2. Genetinių veiksnių įtaka medikamentiniam atsakui	20
2.3.3. Amžius ir depresija	20
2.3.4. Psichosocialiniai veiksniai	21
2.3.5. Rizikos veiksnių sąveika	22
2.3.6. Neuroendokrininiai sutrikimai ir neurodegeneracinės ligos	23
2.4. Depresijos patofiziologija	23
2.4.1. Smegenų struktūros ypatumai ir depresija	24
2.5. Depresijos klinika	25
2.6. Depresijos klausimynai	26
2.7. Depresijos klasifikacija	29
2.8. Depresijos gydymas	31
2.8.1. Psichofarmakologijos istorija	32
2.8.2. Antidepresantų veikimo mechanizmas	33
2.8.3. Serotonino reabsorbcijos slopinimas	33
2.8.4. Uždegimą malšinantys veiksniai	35
2.8.5. Antidepresantų grupės	36
2.8.6. Kiti medikamentai	40
2.8.7. Kiti nemedikamentiniai gydymo metodai	41

2.9. Citochromų P450 sistema	43
2.9.1. CYP fermentų atradimų istorija	43
2.9.2. CYP450 fermentų sistema	44
2.9.3. Citochromų nomenklatūra	44
2.9.4. CYP polimorfizmai ir fenotipai	46
2.9.5. CYP fermentų indukcija ir inhibicija	48
2.9.6. Šalutinis vaistų poveikis	48
2.9.7. CYP2D6 ir jo svarba	49
2.9.8. CYP2D6 geno polimorfizmai	50
2.9.9. CYP1A2 fermento svarba	52
2.9.10. CYP2C9 geno polimorfizmai	53
2.9.11. CYP2C19 ir jo svarba	53
2.9.12. CYP2C19 geno polimorfizmai	54
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA	56
3.1. Tiriamieji ir jų atranka	56
3.2. Tyrimo eiga	58
3.3. Vertinti rodikliai	59
3.3.1. Demografiniai, epidemiologiniai ir klinikiniai	59
3.3.2. Genetinis ištyrimas	60
3.4. Statistinė analizė	61
3.5. Autoriaus indėlis	63
4. REZULTATAI	64
4.1. Pacientų grupės vertinti rodikliai	65
4.2. Depresijos simptomų skalių vertinimas	67
4.3. CYP2C19 genotipo dažnis	68
4.3.1. CYP2C19 polimorfizmų dažnis pacientų grupėje	68
4.3.2. CYP2C19 polimorfizmų dažnio palyginimas	69
4.3.3. CYP2C19 fenotipo dažnis	69
4.4. CYP2D6 genotipo dažnis	70
4.4.1. CYP2D6 polimorfizmų dažnis pacientų grupėje	70
4.4.2. CYP2D6 polimorfizmų dažnis kontrolinėje grupėje	71
4.4.3. CYP2D6 polimorfizmų dažnių palyginimas	71
4.4.4. CYP2D6 prognozuojamo fenotipo dažnis	73
4.5. Pagal CYP2D6 genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skyrus gydymą empiriškai	75

4.6. Pagal <i>CYP2C19</i> genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skyrus gydymą empiriškai	78
4.7. Pagal <i>CYP2C19</i> ir <i>CYP2D6</i> genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai	81
4.8. Pagal <i>CYP2C19</i> ir <i>CYP2D6</i> genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, kai skirtas gydymas vaistais, kurie metabolizuojami fenotipiškai pakitusiu fermentu	84
5 REZULTATŲ APTARIMAS	89
5.1. Demografiniai ir epidemiologiniai rodikliai	89
5.2. Depresijos simptomų skalių vertinimas	90
5.3. <i>CYP2C19</i> genotipo ir prognozuojamo fenotipo dažnis pacientų grupėje	91
5.4. <i>CYP2D6</i> genotipo polimorfizmą ir prognozuojamo fenotipo dažnis	91
5.5. <i>CYP2D6</i> fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai	92
5.6. <i>CYP2C19</i> prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai	92
5.7. <i>CYP2C19</i> ir <i>CYP2D6</i> prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai	93
5.8. <i>CYP2C19</i> ir <i>CYP2D6</i> fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, kai paskirtas gydymas vaistais, kurie metabolizuojami fenotipiškai pakitusiu fermentu	94
6. IŠVADOS	98
7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	100
LITERATŪROS SĄRAŠAS	102
PRIEDAI	119

SANTRUMPOS

BDNF	smegenų neurotrofinis faktorius
cAMP	ciklinis adenzino monofosfatas
CYP	citochromai P450, geležį turintys, oksidoreduktazių klasei priklausantys fermentai
CNS	centrinė nervų sistema
DSM	Amerikos psichiatrų asociacijos psichikos sutrikimų diagnostikos ir statistikos vadovas
EIT	elektros impulsų terapija
HAM-D	Hamiltono depresijos skalė
MADRS	Montgomerio ir Asberg depresijos vertinimo skalė
MAO	monoaminooksidazės inhibitoriai
NaSSA	noradrenalino ir specifinio serotonerginio poveikio antidepresantai
NRI	noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai
PET	pozitronų emisijos tomografija
PSO	Pasaulio sveikatos organizacija
SARI	serotonino antagonistai ir serotonino reabsorbcijos inhibitoriai
SNRI	serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai
SSRI	selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai
TCA	tricikliai antidepresantai
TLK-10-AM	Tarptautinė ligų klasifikacija, 10-asis leidimas, Australijos modifikacija
TMS	transkranijinė magnetinė stimuliacija
VNP	vieno nukleotido polimorfizmas
VU MF BMI ŽMGK	Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra
VUL SK NCPS	Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centro Psichiatrijos skyrius
VUL SK MGC	Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centras

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė

Psichiatrijoje yra vartojama daugiau kaip šimtas įvairių vaistų. Psichofarmakoterapija, gydymas vaistais – svarbus ir efektyvus terapijos būdas gydant daugelį psichikos sutrikimų bei simptomų. Tačiau pacientų atsakas į standartines psichotropinių vaistų dozes yra skirtingas ir individualus. Tik nuo 25 % iki 60 % medikamentinio gydymo atvejų yra sėkmingi skiriant standartines vaistų dozes [1]. Tai yra rimta medicinos problema – individualus atsakas į gydymą gali pasireikšti nepakankamu gydymo efektyvumu, sunkiais šalutiniais reiškiniais arba netikėta sąveika su kitais vaistais [2]. Manoma, kad taip gali būti dėl įvairių veiksnių: amžiaus, lyties, sergamumo, prasto paciento ir gydytojo bendradarbiavimo, taip pat dėl vaistų tarpusavio sąveikos, mitybos bei rūkymo įpročių. Visgi viena iš esminių priežasčių – CYP450 fermentų sistemos, atsakingos už daugelio vaistų metabolizmą, genų polimorfizmai. Nustatyta, kad vaistų poveikis pasireiškia tada, kai susidaro pakankama jo koncentracija organizme. CYP450 fermentų aktyvumas lemia vaistų metabolizmą ir yra vienas iš svarbiausių veiksnių, lemiančių vaisto koncentraciją. Fermentų aktyvumas priklauso nuo genotipo ir jo polimorfizmo. Dėl skirtingo genotipo variacijų fermento veiklumas – kartu ir vaisto koncentracija plazmoje – gali skirtis net iki 1 000 kartų. JAV atliktos metaanalizės duomenimis, sunkių šalutinių reiškinių dažnis siekia 6,7 %, jie sukelia 100 000 mirčių kasmet [3]. Sveikatos apsaugos sistemai tai papildomai kainuoja daugiau kaip 100 mlrd. dolerių per metus [4]. Žinoma, kad apie 10–20 % europidų *CYP* didšeimės genai yra pakitę. Neturime pakankamai duomenų apie padėtį Lietuvoje, tad tikslūs skaičiai nežinomi. Statistiškai tai galėtų būti apie 300 tūkst. žmonių, kurie į gydymą reaguotų „nestandartiškai“. Jiems įprastos vaistų dozės sukeltų šalutinių reiškinių arba nebūtų veiksmingos.

Įvairių citochromų P450 fermentų savybės yra gerai ištirtos, šių fermentų įtaka daugelio vartojamų vaistų metabolizmui taip pat yra žinoma. Remiantis šiomis žiniomis būtų galima geriau suprasti ir numatyti pacientų individualų atsaką į gydymą vaistais, kuris gali būti nulemtas vaistų sąveikos ir geninės įvairovės. Aktualiausi psichiatrijos praktikoje gydant depresiją – CYP2D6 ir CYP2C19 fermentai.

Farmakogenetika – tai sparčiai besivystanti genetikos šaka, kurią tiriant gauti rezultatai tiesiogiai pritaikomi kasdienėje klinikinėje praktikoje. Farma-

kogenetinių tyrimų skyrimas gali sumažinti perteklines medicinos išlaidas, nepageidaujamas vaistinio preparato reakcijas bei padidinti paciento gydymo efektyvumą. Lietuvoje jau atliekami molekuliniai genetiniai tyrimai, už vaistų metabolizmą atsakingų genų tyrimai, kurie leidžia tiksliau pritaikyti vaistinių preparatą bei jo pirminę dozę.

Praktinė farmakogenetinių tyrimų reikšmė kasmet didėja. Farmakogenetiniai tyrimai sėkmingai pritaikyti individualizuojant gydymą kardiologijos, endokrinologijos bei onkologijos srityse [5, 6].

Naujausi tyrimai [7, 8] rodo, kad CYP450 fermentų genotipo nustatymas gali suteikti reikšmingos informacijos apie psichotropinių vaistų metabolizavimo tempus ir padėti kryptingai parinkti vaistus bei jų dozes.

Šio tiriamojo darbo tikslas yra nustatyti, kaip *CYP450* genų (*CYP2D6* ir *CYP2C19*) polimorfizmai lemia klinikinį antidepresantų efektyvumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią depresiją. Reikia turėti galvoje ir tai, kad depresija sergančių žmonių *CYP* genų polimorfizmo dažnis reikšmingai skiriasi nuo sveikų ir kitomis psichikos ligomis sergančių pacientų [9].

Pasaulyje vis daugiau dėmesio skiriama farmakogenetiniams tyrimams, vaistų metabolizmui, bet išsamių darbų, jungiančių genetinius veiksnius, lemiančius vaistų metabolizmą, ir kliniką, nėra gausu. Dabar farmakogenetiniai tyrimai dažniausiai naudojami retrospektyviai – nustatant ar bandant paaiškinti netipiško (neefektyvaus ar toksiško) atsako į gydymą atvejus.

Šis tyrimas buvo vykdomas perspektyviu būdu ir pirmą kartą Lietuvos istorijoje susiejo genetinius veiksnius su klinicine psichiatrija.

Psichiatrams klinikinėje praktikoje trūksta rekomendacijų dėl vaistų dozių pritaikymo atsižvelgiant į CYP450 farmakogenetinį testavimą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje psichotropinių vaistų, taip pat ir antidepresantų, parinkimas atliekamas empiriškai, remiantis klinikiniu atsaku arba jo nebuvimu bei šalutinių reiškinių atsiradimu. Dėl individualaus atsako į psichotropinius vaistus taikomas bandymo ir klaidos metodas [10], kuris iki šiol daro įtaką ne tik dažnai pasitaikančioms gydymo nesėkmėms, bet ir pacientų nepasitikėjimui gydymo tikslingumu.

Svarbu ir tai, kad klinikiniame darbe skiriant antidepresantus taikomas titravimo nuo mažiausios dozės būdas, o šie vaistai pradeda veikti tik po 2 savaitių. Keičiant vaistą dėl neveiksmingo gydymo, naujo antidepresanto poveikio ir vėl tenka laukti ne trumpiau negu 2 savaites. Todėl tinkamo ir efektyvaus gydymo antidepresantais parinkimas užtrunka dar ilgiau negu gydant kitais psichotropiniais vaistais (pvz., benzodiazepiniais, neuroleptikais).

Dėl nepakankamai greito klinikinių simptomų palengvėjimo depresijos kamuojamam žmogui gali didėti beviltiškumo jausmas. Tai ne tik suteikia papildomų kančių pacientui, bet ir didina savižudybės riziką.

Tik 30–60 % pacientų gydymas yra veiksmingas skiriant vaistus įprastomis dozėmis. Parenkant gydymą neatsižvelgiama į žmogaus individualias genetines biochemines savybes, todėl pacientai gali būti klaidingai priskiriami prie sergančiųjų atsparia ligos forma arba sukeliamas pavojingas šalutinis vaistų poveikis. Atsiradus naujoms galimybėms tirti žmogaus genomą, diegiant naujus vaistų skyrimo genetinės atrankos kriterijus būtini detalesni *CYP* genotipavimo reikšmingumo tyrimai, atskleidžiantys genotipavimo ir fenotipavimo privalumus bei klinikinę naudą dar prieš paskiriant gydymą. Šio tyrimo tikslas – padėti individualizuoti gydymą, dar labiau objektyvizuoti vaistų ir jų dozių parinkimą bei siekti, kad genetiniai tyrimai kiekvienam pacientui leistų parinkti individualizuotą gydymą.

1.2. Darbo tikslas

Nustatyti *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmų įtaką klinikiniam antidepresantų efektyvumui gydant Lietuvos pacientų vidutinio sunkumo ir sunkią depresiją.

1.3. Darbo uždaviniai

- I. Sudaryti tiriamųjų, Lietuvos pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia depresija, grupę ir įvertinti jos demografinius rodiklius.
- II. Nustatyti vidutinio sunkumo ir sunkia depresija sergančių pacientų *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmus bei įvertinti jų dažnį.
- III. Nustatyti sveikų asmenų *CYP2D6* genų polimorfizmus ir palyginti jų dažnį su depresija sergančių pacientų.
- IV. Įvertinti klinikinius depresijos simptomus naudojant standartizuotus depresijos klausimynus tyrimo pradžioje bei po gydymo antidepresantu (-ais).
- V. Įvertinti pacientams nustatytų *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmų koreliaciją su klinikiniu antidepresantų efektyvumu.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. *CYP2C19* ir *CYP2D6* genų polimorfizmų dažnis Lietuvoje nesiskiria nuo Europos populiacijos.
2. *CYP2C19* ir *CYP2D6* genų polimorfizmų dažnis pacientų ir kontrolinėje grupėse yra skirtingas.
3. *CYP2D6* ir (ar) *CYP2C19* genų polimorfizmai turi įtakos klinikiniam antidepressantų efektyvumui.

1.5. Darbo mokslinis naujumas

Moksliniuose straipsniuose tik pastaraisiais metais nagrinėjamas ryšys tarp genotipų nulemtų fenotipų ir vaistų koncentracijos plazmoje. Kiti autoriai bando rasti koreliaciją tarp vaistų koncentracijos ir klinikinio jų efektyvumo. Šiame tyrime buvo nustatyti depresija sergančių Lietuvos pacientų *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmai ir šių genominių veiksnių įtaka klinikiniam antidepressantų efektyvumui. Iki šiol mokslinėje medicinos literatūroje nebuvo duomenų apie Lietuvoje labiausiai paplitusius *CYP2D6* ir *CYP2C19* alelių dažnius bei jų polimorfizmų įtaką empiriškai skiriamų antidepressantų veiksmingumui.

1.6. Praktinė darbo reikšmė

NAUDA PACIENTAMS: atliekant šį mokslinį tyrimą, pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia depresija, buvo nustatytas *CYP2D6* ir *CYP2C19* genominis polimorfizmas, kuris turi įtakos šių fermentų metabolizuojamų antidepressantų farmakokinetikai. Papildomai vykdyta reguliari objektyviziota depresinės būklės stebėseną naudojant skales. Nustatyti polimorfizmai ir jų prognozuojama fenotipinė išraiška, galinti turėti įtakos farmakoterapijai, buvo užfiksuoti pacientų elektroninėje kortelėje. Dalyvavimas tyrime pacientams suteikė informacijos apie jų genų polimorfizmus, o ši informacija išlieka aktuali visą gyvenimą. Tokios žinios tirtiems pacientams ir ateityje padės pritaikyti greičiau veikiančią ir mažiau šalutinių reiškinių turintį individualizuotą gydymą, suteiks papildomos informacijos apie galimą pacientui skirtą bet kokių vaistų tarpusavio sąveiką.

MOKSLINĖ NAUDA: atlikus molekulinis genomo tyrimus, buvo nustatyti genų polimorfizmo dažniai tirtose grupėse, jų skirtumai tarp grupių bei palyginti genų polimorfizmo dažniai su europidų populiacija. Atlikus

statistinę medicininių duomenų analizę, nustatyta koreliacija tarp *CYP* genų polimorfizmo prognozuojamos fenotipinės išraiškos ir atsako į gydymą antidepressantais tirtoje pacientų grupėje. Įvertinta galimybė atlikti farmakogenetinius tyrimus klinikinėje praktikoje.

PRAKTINĖ NAUDA: šis tyrimas buvo perspektyvusis ir pirmą kartą Lietuvos istorijoje susiejo genetinius veiksnius, lemiančius antidepressantų metabolizmą, su klinicine psichiatrija. Pradėtas mokslinis psichiatrų ir genetikų bendradarbiavimas, įvaldyti nauji laboratorinių tyrimų metodai. Nustatytas *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmų dažnis Lietuvos populiacijoje – to iki šiol nebuvo atlikta tokiu mastu. Nustačius prognozuojamą fenotipą, galinti turėti įtakos vaistų veiksmingumui, pacientams buvo rekomenduota keisti gydymą. Išsiaiškintas Lietuvoje trūkstamų tyrimų būtinumas – vaistų koncentracijos nustatymas kraujyje. Pagerėjo psichiatrų žinios apie farmakogenetikos taikymo problemas. Tyrimas parodė genotipavimo ir fenotipavimo privalumus bei klinikinę naudą dar prieš paskiriant gydymą.

1.7. Darbo aprobacija

DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

- E. Długauskas, A. Utkus, V. Danilevičiūtė. „Citochromų P450 įtaka psichofarmakoterapinių vaistų klinikiniam efektyvumui“. Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 113–120.
- E. Čiūras, E. Długauskas, V. Danilevičiūtė. „Antidepressantų sąveika su priešepilepsiniais, antihipertenziniais, nesteroidiniais priešuždegiminiais ir priešinfekciniais vaistais“. Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 77–83.
- A. Lengvenytė, R. Strumila, E. Długauskas, A. Utkus. „Farmakogenetinio tyrimo vertinimas psichiatrijoje: retrospektyvi klinikinių atvejų analizė“. Laboratorinė medicina 2016, t. 18, Nr. 1(69), p. 23–28.
- E. Długauskas, R. Strumila, A. Lengvenyte, L. Ambrozaityte, E. Dągyte, A. Molyte, A. Navickas, A. Utkus. „Analysis of Lithuanian CYP2D6 polymorphism and its relevance to psychiatric care of the local population“. Nordic Journal of Psychiatry, Published online: 19 Jan 2019.

DISERTACIJOS TEMA PRISTATYTI PRANEŠIMAI

- E. Długauskas. Žodinis pranešimas „Paveldimumo įtaka psichotropinių vaistų efektyvumui“. Tarptautinė mokslinė praktinė konferencija „Genetika psichiatrijoje“. 2015 m. rugsėjo 4 d., Vilnius.
- E. Długauskas. Žodinis pranešimas „Individualizuotas depresijos gydymas“. Mokslinė praktinė konferencija „Nervų ir psichikos ligų diagnostika ir gydymo pasiekimai bei pritaikymas klinikinėje praktikoje“. 2015 m. spalio 14 d., Vilnius.
- E. Długauskas, A. Lengvenyte, R. Strumila, A. Utkus. Stendinis pranešimas „Influence of CYP450 enzymes genetic polymorphism on treatment of depression and bipolar disorder“. Tarptautinė konferencija „Evolutionary medicine: pre-existing mechanisms and patterns of current health issues“. 2016 m. birželio 14–17 d., Vilnius.
- E. Długauskas, R. Strumila, A. Lengvenyte, A. Utkus. Stendinis pranešimas „CYP450 enzymes genetic polymorphism influence on treatment of affective disorders“. 25-asis Europos psichiatrijos kongresas. 2017 m. balandžio 1–4 d., Florencija.
- E. Długauskas, R. Strumila, A. Lengvenyte, A. Utkus. Stendinis pranešimas „Poor CYP2D6 and ultrarapid CYP2C19 metabolizer: clinical challenge in psychiatric treatment“. 25-asis Europos psichiatrijos kongresas. 2017 m. balandžio 1–4 d., Florencija.
- E. Długauskas. Žodinis pranešimas „Farmakogenetika psichiatrijoje – kelias į individualizuotą gydymą“. LMA jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“. 2017 m. gruodžio 7 d., Vilnius.
- A. Utkus, E. Długauskas, E. Dągyte. Žodinis pranešimas „The Beginning of Pharmacogenetic Research with Psychiatric Drugs in Lithuania“. Pasaulio psichiatrų asociacijos kongresas. 2017 m. gegužės 3–6 d., Vilnius.
- A. Lengvenyte, R. Strumila, E. Długauskas, A. Navickas, A. Utkus. Stendinis pranešimas „Pharmacogenomic testing for Lithuanian depression patients“. Pasaulio psichiatrų asociacijos kongresas. 2017 m. kovo 3–6 d., Vilnius.
- K. Baronas, E. Dągytė, E. Długauskas, L. Ambrozaitytė, A. Utkus. Žodinis pranešimas „Clinical applications of pharmacogenetic testing“. 9-oji tarptautinė mokslinė konferencija „Innovations in the management of rare diseases“. 2018 m. kovo 16 d., Vilnius.

- E. Długauskas, R. Strumila, A. Lengvenyte, A. Utkus. Stendinis pranešimas „Lithuanian CYP2D6 polymorphism analysis (pilot study)“. 32-asis Šiaurės šalių psichiatrų kongresas „Psychiatry – shaping the future“. 2018 m. birželio 13–16 d., Reikjavikas.

STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS:

- E. Biliūtė-Rodinienė, E. Długauskas, V. Danilevičiūtė. „Katatonijos diagnostika ir gydymas“. Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 105–112.
- K. Pakutkaitė, E. Długauskas, A. Navickas, V. Danilevičiūtė, B. Diomšina. „Kūno dismorfofobinio sutrikimo epidemiologiniai ir klinikiniai aspektai: literatūros apžvalga“. Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 84–93.
- R. Šlikaitė, A. Šapolienė, E. Długauskas, V. Danilevičiūtė, G. F. Kaubrys. „Disociacinio judesių sutrikimo ir sustingusio žmogaus sindromo diferencinė diagnostika: klinikinis atvejis“. Neurologijos seminarai 2015; 19(64): 128–133.
- M. Markevičiūtė, A. Matusevičiūtė, E. Długauskas, V. Danilevičiūtė, M. Miglinas, L. Rimševičius. „Depresijos simptomų paplitimas tarp 3–5 stadijų lėtine inkstų liga sergančių pacientų“. Medicinos teorija ir praktika 2016; 22 (Nr. 3): 228–232.
- I. Bingelytė, J. Kuzmickienė, E. Długauskas. „Neuropsichiatrinė hipofizės adenomos ir ekstrapontinės mielinolizės išraiška: atvejo analizė“. Neurologijos seminarai 2016; 20(68): 112–115.
- A. Vilkaitė, A. Audickaitė, M. Bylaitė-Bučinskienė, E. Długauskas. „Šizofrenija ir depresija sergančiųjų odos ir jos priedų būklės įvertinimas“. Neurologijos seminarai 2017; 21(73): 154–161.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Depresijos istorija

Dar nuo antikos laikų mėginta aiškinti psichikos sutrikimus ir juos gydyti. Senovės Graikijoje buvo manoma, jog ligą sukelia keturių pagrindinių kūno skysčių (lot. *humor*) pusiausvyros sutrikimas. Tai buvo humoralinės teorijos užuomazgos. Vėliau šią teoriją plėtojo Galenas Romoje. Verčiant iš graikų *melas* „juoda“ ir *kholé* „tulžis“ – melancholija. Hipokratas (460–377 pr. Kr.) melancholiją aprašė kaip juodosios tulžies pertekliaus sukeltą ligą su fiziniais ir psichiniais simptomais [11, 12]. Avicenos (980–1037) darbas „Medicinos kanonai“ kartu su Hipokrato ir Galeno darbais formavo medicininę požiūrį į melancholiją [11].

Krikščioniškoje viduramžių Europoje vyravo moralinės ir dvasinės teorijos. Melancholija vadinta lotyniškai *acedia* – tinginyste ir Bažnyčios buvo priskirta prie mirtinų nuodėmių. XVIII amžiuje humoralinę teoriją keičia ligos aiškinimas energijos bei kraujo cirkuliacijos sutrikimais. Besivystant mokslui, atsiranda mechaninis ir elektrinis ligos aiškinimas. Tik XIX a. buvo atskirti terminai *melancholija* ir *melancholikas*: pirmasis nurodo patologinę būklę, o antrasis – asmenybės temperamentą.

Depresijos terminas yra kilęs iš lotynų kalbos žodžio *deprimere* – „spausti žemyn“. XVII a. anglų metraštininkas Richardas Bakeris „Kronikose“ pamini žmogų, turintį „dvasios depresiją“ [15, 18].

Vienas iš pirmųjų, jau 1856 metais, terminą kaip psichiatrinį simptomą pavartojo prancūzų psichiatras Louisas Delasiauve. Vokiečių psichiatras Emilis Kraepelinas (1804–1893) „Psichiatrijos vadove“, išleistame 1915 metais, kaip atskirą nozologinį vienetą aprašė maniakinę depresinę psichozę ir pagal etiologiją pradėjo skirstyti sutrikimus į endogeninius ir egzogeninius [13].

Sunkia depresija sergantys asmenys patiria ne tik dvasines kančias, bet ir jaučia kankinantį fizinį skausmą širdies plote – vitalinį skausmą. Todėl sunkią depresiją dar vadindavo vitaline depresija.

Anglų psichiatras Henry Maudsley (1835–1918) pasiūlė visapusiškesnį terminą – afektiniai sutrikimai [14].

Sigmundas Freudas (1856–1939) savo veikale „Gedulas ir melancholija“ 1917 metais melancholiją apibūdino kaip patologinį gedėjimą, sukeltą sąmoninės narcistinės traumos netekus mylimo asmens arba jo vietą užėmusios abstrakčios sąvokos.

XX a. antrojoje pusėje prof. Stuartas Montgomery nemažai savo darbų skyrė depresijos tyrimams. Jo sudaryta depresijos vertinimo skalė plačiai taikoma tiek diagnostikos tikslais, tiek vertinant šių sutrikimų dinamiką gydant antidepresantais.

Maxas Hamiltonas (1912–1988) besigilindamas į medicininę statistiką 1960 metais sukūrė depresijos vertinimo skalę [17].

Lietuvos, kaip ir kitų šalių, psichiatrija nuėjo ilgą kelią nuo primityvaus psichikos sutrikimų supratimo iki mokslinio jų vertinimo. Senovėje manyta, kad psichikos liga yra velnio apsėdimas, Dievo bausmė, tačiau jau tada pradėta gydyti ligonius užkalbėjimais, vaistažolėmis. Lenkijos ir Lietuvos valstybėje buvo leidžiamos vaistažolių knygos – „žolynai“. Didžiausioje iš jų, parašytoje Simono Sirenijaus 1613 m., iš 1 500 receptų 175 skirti psichikos sutrikimams gydyti [11].

Pirmieji gydytojai Lietuvoje radosi tik XV a. viduryje. Psichiatrijos, kaip atskiros specialybės, tuo metu dar nebuvo. Pirmoji psichiatrijos ligoninė buvo įkurta 1635 m. Vilniuje prie Šv. Kryžiaus bažnyčios.

Vienas iš psichiatrijos pradininkų ne tik Lietuvoje, bet ir visoje carinėje Rusijoje XIX a. pabaigoje buvo iš Jašiūnų, Šalčininkų raj., kilęs Jonas Balinskis. Jis 1857 metais Peterburgo medicinos ir chirurgijos akademijoje įkūrė pirmąją Rusijoje Psichiatrijos katedrą, 1859 metais – Psichiatrijos kliniką [210].

Jonas Kairiūkštis (1896–1957), žymus Lietuvos gydytojas, nuo 1924 iki 1932 metų vadovavo Tauragės valstybinei psichiatrijos ligoninei. Vėliau nuo 1944 iki 1951 metų buvo Medicinos fakulteto dekanas. Šiuo metu jo vardu pavadintoje gatvėje įsikūręs Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Psichiatrijos skyrius [211].

Nepaisant to, jog depresija yra žinoma nuo antikos laikų, iki šiol supratimas bei žinios apie šį sutrikimą yra kaupiamos bei gilinamos. Pateikta ilgą ir sudėtingą depresijos tyrinėjimų istorija padeda geriau suprasti depresiją kaip ligą. Pastarųjų kelių dešimtmečių atradimai psichofarmakologijos srityje lėmė didelį šuolį organizuojant pagalbą pacientams, tačiau iki šiol išlieka dar nemažai iššūkių.

1.2. Depresijos epidemiologija

Depresija yra vienas dažniausiai pasitaikančių psichikos sutrikimų [19], kurio įtaka žmogaus požiūriui į gyvenimą, mąstymo procesui, interesams bei miego, apetito pokyčiams yra itin reikšminga. Įvairių autorių duomenimis, kartą gyvenime depresiją patiria apie trečdalis gyventojų (5–30 %) [38].

Pasaulio sveikatos organizacijos (toliau – PSO) duomenimis, depresija serga daugiau kaip 350 mln. žmonių, vien Europoje – per 40 mln. [19]. Bendras sergamumas sudaro daugiau negu 5 % visos žmonių populiacijos [39]. Depresija yra vyraujanti negalios apsunkintų gyvenimo metų priežastis ir 2015 metais sudarė 7,5 % viso negalios apsunkintų gyvenimo metų laiko [19, 22]. Tokių didelį depresijos paplitimą lemia vis didėjantis pirminis sergamumas ir lėtinis šio psichikos sutrikimo pobūdis [20, 21].

Depresijos pasireiškimo spektras yra itin platus, tačiau šio sutrikimo padariniai gali būti itin sunkūs: mažėja žmogaus darbingumas ar net kyla pavojus gyvybei dėl didelės savižudybės rizikos, o ši yra dešimteriopai didesnė nei bendroje populiacijoje. Kasmet nusižudo apie 1 mln. žmonių ir depresija yra viena iš pagrindinių priežasčių.

Pasaulio ekonomika dėl depresijos kasmet netenka apie 750 mlrd. eurų [23], Europoje dėl šios ligos prarandama 350 mln. darbo dienų [40]. Šios ligos sukeliama emocinė bei ekonominė našta (pvz., prarastas darbingumas, negalios apsunkinti gyvenimo metai) užima antrą vietą po širdies ir kraujagyslių ligų [22].

Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktų epidemiologinių tyrimų duomenimis, per 2009–2012 m. 7,6 % amerikiečių, vyresnių nei 12 metų, sirgo depresija (vidutinio sunkumo ar sunkios depresijos simptomai per paskutines 2 savaites). Depresija buvo labiau paplitusi tarp moterų nei vyrų ir tarp 40–59 metų amžiaus nei kitų suaugusiųjų amžiaus grupių. 2015 m. JAV apie 16,1 mln. vyresnių nei 18 metų žmonių praeityje patyrė bent vieną depresijos epizodą. Tai sudarė 6,7 % visų JAV gyventojų [24, 25].

T. Helgasonas stebėjo Islandijos populiacijos 1895–1897 m. gimimo kohortą iki 74–76 metų amžiaus. Jis apskaičiavo, kad afektinio sutrikimo rizika per visą gyvenimo laikotarpį moterų buvo 14,8 %, vyrų – 9,8%. Tirdama depresinius sutrikimus PSO nustatė didelį simptomų panašumą skirtingų kultūrų šalyse: Kanadoje, Irane, Japonijoje ir Šveicarijoje [26, 27].

Siekiant nustatyti psichinių sutrikimų paplitimą suaugusiųjų populiacijoje, perspektyviu būdu buvo stebėti vienos Kanados apygardos gyventojai. Tyrimas prasidėjo netrukus po Antrojo pasaulinio karo ir truko daugiau kaip 40 metų. Buvo nustatyta, kad depresijos dažnis 1952, 1970 ir 1992 metais išliko to paties lygio – apie 5 % [29]. Tačiau 2000 metų imtyje padidėjo sergamumas jaunesnio amžiaus grupėje, palyginti su vyresnio amžiaus grupe, bei moterų ir vyrų santykis.

J. R. M. Copelandas su kolegomis tirdamas devynias Europos populiacijas nustatė, kad depresijos paplitimas tarp vyresnio amžiaus žmonių yra labai

didelis. Metaanalizė parodė, kad bendras paplitimas yra 12,3 %, tarp moterų – 14,1 %, tarp vyrų – 8,6 %. Moterų, patiriančių depresiją, yra maždaug du kartus daugiau nei vyrų [30]. Tai lemia ne tik biologiniai veiksniai. Moterų socialinė ir ekonominė padėtis yra labiau pažeidžiama, todėl patiriamas didesnis psichosocialinis stresas.

J. H. Kashani ir D. D. Shermano tyrimo duomenimis, depresijos dažnis tarp ikimokyklinio amžiaus vaikų sudarė apie 0,9 %, tarp mokyklinio amžiaus vaikų – 1,9 % ir tarp paauglių – 4,7 % [31]. Kitame tyrime apklausus vidurinės mokyklos moksleivius paaiškėjo, kad 22 % mergaičių ir 11 % berniukų teigė išgyvenę mažiausiai vieną depresijos epizodą [32].

Iki lytinio brendimo berniukų ir mergaičių sergamumas yra vienodas. B. Hankinas su kolegomis nustatė, kad sergamumo depresija skirtumui atsirasti priklausomai nuo lyties labai svarbus 15–18 metų amžiaus laikotarpis. Tuo metu padaugėja ir naujų depresijos atvejų bei padidėja bendras sergamumas [28].

Nors moterų ir vyrų depresijos pasireiškimo pikas yra 25–44 metų amžius, kliniškai reikšmingų depresinių simptomų pasireiškimas su amžiumi didėja. Tai siejama su lėtinėmis somatinėmis ligomis ir socialiniais klausimais. Dažnai vyresnio amžiaus žmonėms pasireiškia netipinės depresijos klinika, pavyzdžiui, su distiminiu komponentu [37].

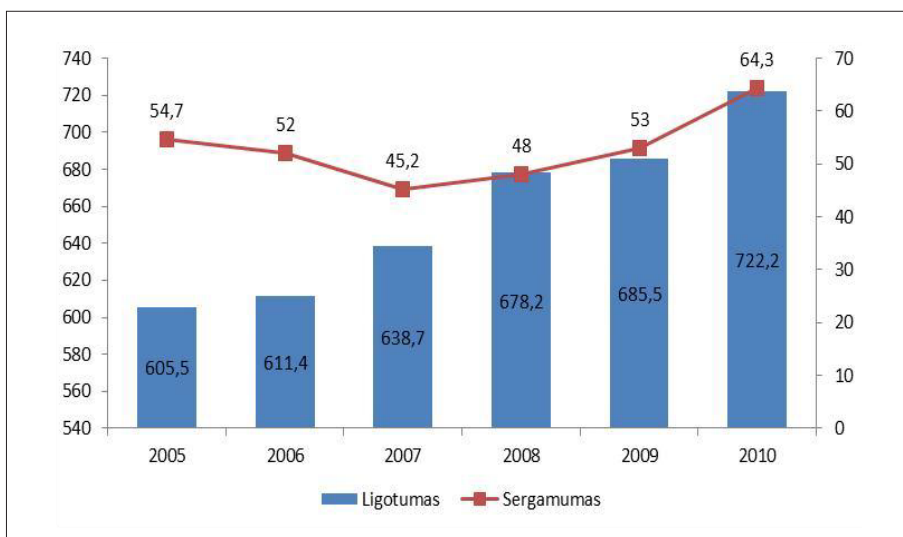
Vertinant depresijos epidemiologinius tyrimus pastebima, kad šio sutrikimo paplitimas skiriasi priklausomai nuo lyties, amžiaus, išsilavinimo, užimtumo bei šeiminės padėties [36].

Depresija dažniau serga ekonomiškai ir socialiai pažeidžiami asmenys: turintys menką išsilavinimą, vieniši, bedarbiai, neįgalūs asmenys [35]. Nustatyta, kad mažėjant gyventojų pajamoms auga sergamumas depresija.

Depresijos paplitimas skiriasi ir tarp miesto ir kaimo gyventojų. Nors atrodytų, kad ramus gyvenimas kaime, artimesni socialiniai žmonių tarpusavio ryšiai gali teigiamai veikti psichikos sveikatą, tačiau pagyvenusių žmonių vienišumas, blogesnė ekonominė situacija, bedarbystė, nepalankios alkoholio vartojimo tradicijos, sunkesnis paslaugų prieinamumas dėl atstumo, neigiamos nuostatos į žmones, turinčius psichikos sveikatos problemų, lemia kitokią Lietuvos statistiką. Mūsų šalies kaimuose depresija sergančių žmonių yra dukart daugiau nei miestuose [34].

Remiantis Valstybinio psichikos sveikatos centro bei Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, Lietuvoje ligotumas depresija viršija 1 500 atvejų 100 000 gyventojų: nors ligonių skaičius pastarąjį dešimtmetį išlieka gana stabilus, ligotumas nuo 2000-ųjų iki 2010-ųjų beveik padvigubėjo.

Higienos instituto Sveikatos informacinio centro duomenimis, Lietuvos gyventojų sergamumas depresija ir šio sutrikimo ligotumas didėja (1 paveikslas). Galima manyti, kad tikslus sergamumas depresija ir jos paplitimas nėra žinomas. Dalis depresinių sutrikimų nediagnozuojama. Dažnai pacientai kreipiasi dėl somatinių ligų, kurių klinika gali maskuoti depresijos simptomatiką. Dalis žmonių nesikreipia pagalbos dėl neigiamo visuomenės požiūrio ir galimų socialinių apribojimų diagnozavus depresiją [33]. Oficiali statistika atspindi tik tą depresijos dalį, su kuria susiduria psichikos sveikatos specialistai [34].



1 paveikslas. Lietuvos gyventojų sergamumo depresija ir jos paplitimo (ligotumo) dinamika 2005–2010 m. (atvejų skaičius 100 000 gyventojų)

Nors skirtingi autoriai pateikia kiek skirtingą depresijos paplitimo statistiką, vienareikšmiškai galima pasakyti, kad tai – vienas iš labiausiai paplitusių bei invalidizuojančių sutrikimų. Depresija griaua ne tik asmeninį žmogaus gyvenimą, bet kartu atneša ir didžiulius ekonominius nuostolius valstybei.

1.3. Depresijos etiologija

Specifinis ir vienintelis veiksnys, galintis sukelti depresiją, iki šiol nėra žinomas. Kaip ir daugelį psichikos sutrikimų, depresiją suprantame remdamiesi biopsichosocialine paradigma, – tai daugiaveiksnė, heterogeniška sutrikimų grupė, kurią lemia genetiniai, psichologiniai bei aplinkos veiksniai [41].

1.3.1. Paveldimumo įtaka depresijos atsiradimui

Įrodyta, kad genetiniai veiksniai atlieka svarbų vaidmenį vystantis depresijai. Dvynių tyrimų duomenys rodo, kad konkordantiškumas sergant depresija siekia 40–50 % [42]. Rizika susirgti depresija padidėja tris kartus, jeigu ja serga pirmos eilės giminaitis, tačiau žinoma, kad depresija paliečia žmones ir be paveldimumo veiksnių.

Tyrimai, atlikti H. Akiskalo, E. Weller, M. M. Weissman su bendraautoriais, parodo reikšmingą genetinį komponentą depresijos sutrikimų etiologijoje. Asmenys, kurių šeimoje yra sergančių afektiniais ar nerimo sutrikimais, priklausomų nuo alkoholio, patys turi padidėjusią riziką susirgti depresija [51, 52].

Nustatyti du svarbūs lokusai, tačiau specifiniai genai, lemiantys ligą, iki šiol neidentifikuoti. Pirmas lokusas yra 12q22–q23.2 ir siejamas su vyrų depresija [43], kitas – 15q25.2–q26.2 vietoje, koreliuoja su ankstyvu depresijos epizodu arba pasikartojančiais epizodais [44].

Nors polinkį į depresiją gali lemti daugelis genų, šiuo metu dėmesio centre yra genai, reguliuojantys serotonino apykaitos sistemą, juolab kad ir daugelis antidepressantų veikia per serotonerginę sistemą [45]. *SLC6A4* genas, esantis 17q11.2, koduoja serotonino nešantįjį baltymą, dar žinomą kaip 5-hidroksitriptamino nešantysis baltymas, – jis yra atsakingas už serotonino pašalinimą iš sinapsės.

Geno *SLC6A4* promotoriaus polimorfizmai iš 44 bazių porų kartotinių elementų insercijų arba delecijų nulemia alelio pailgėjimą arba sutrumpėjimą. A. Caspi su bendraautoriais nustatė, kad homozigotiniai arba heterozigotiniai pagal trumpą alelį asmenys turi daugiau depresinių simptomų ir didesnę savižudybės riziką reaguojant į stresinius gyvenimo įvykius, palyginti su tais, kurie yra homozigotiniai pagal ilgą alelį [46].

Kiti tyrimai taip pat atskleidžia genų, atsakingų už serotonino gamybą arba metabolizavimą, svarbą depresijos patogenezėje. *TPH2* genas koduoja triptofano hidrolazę, kuri reguliuoja serotonino sintezės greitį. *TPH2* polimorfizmo *R441H* tyrimais *in vitro* nustatyta, kad serotonino gamyba sumažėja 80 procentų. Vis dėlto klinikinė šio polimorfizmo reikšmė išlieka neaiški. X. Zhang ir kt. nustatė, kad *R441H* mutacija depresija sergantiems pacientams randama dažniau negu bendroje populiacijoje [47], tačiau H. A. Garriock ir kt. vėliau atlik-tame tyrime pacientams, sergantiems depresija, šios mutacijos nenustatė [48].

HTR3A ir *HTR3B* regionai, kurie koduoja serotonino receptorius ir yra chromosomos 11q23.2 vietoje, taip pat yra susiję su depresijos rizika tiek Europos, tiek Japonijos populiacijose. K. Yamada tyrė 29 polimorfizmus, esan-

čius *HTR3A* ir *HTR3B* genuose, ir nustatė vieno nukleotido polimorfizmą, kuris buvo susijęs su moterų depresija [49].

Pogumburio–hipofizės–antinksčių ašies genų tyrimas parodė, kad pacientams, sergantiems depresija, *FKBP5* geno homozigotiškumas pagal T alelį buvo susijęs su greitesniu atsaku į gydymą antidepressantais negu heterozigotams ar homozigotams pagal C alelį. Tačiau *FKBP5* geno homozigotams pagal T alelį depresija dažniau kartodavosi [50].

2.3.2. Genetinių veiksnių įtaka medikamentiniam atsakui

Genetinis veiksnys taip pat yra labai svarbus prognozuojant atsaką į farmakoterapinę depresijos gydymą. Geno *ABCBI*, kuris koduoja glikoproteino pernašą ir yra atsakingas už vaistų perėjimą per hematoencefalinį barjerą, tyrimai rodo, kad vieno nukleotido polimorfizmas yra susijęs su pasiekama remisija gydant citalopramu, paroksetinu, amitriptilinu ir venlafaksinu [53].

Apie 40 % pacientų, gydytų selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (toliau – SSRI), nutraukia arba keičia gydymą dėl šalutinių reiškinių. Tyrimas atskleidė, kad didesnė SSRI sukeltos seksualinės disfunkcijos rizika yra susijusi su *5HT2A* ir *GHB3* genų aleliais [54].

Tyrimas, kuriuo vertintas atsakas į gydymą citalopramu, parodė statistiškai patikimą ryšį tarp gydymo rezultatų ir *HTR2A* žymens, esančio 13q14.2 chromosomos srityje ir koduojančio serotonino 2A receptorių. Vieno nukleotido polimorfizmas šio geno introne – A alelis, baltaodžiams sumažina tikimybę, kad nebus gautas atsakas į gydymą citalopramu. Tačiau afroamerikiečiams toks ryšys nenustatytas. AA genotipas 16–18 % sumažino riziką, kad nebus atsako į gydymą [55].

2.3.3. Amžius ir depresija

Šeimų ir dvynių tyrimai atskleidė, kad ankstyvos vaikystės depresiją labiau lemia psichosocialiniai veiksniai nei genetinis paveldimumas. Paauglių ir suaugusiųjų depresija yra labiau paveldima negu prepubertatinė. Nors jai taip pat daro įtaką genų ir aplinkos veiksnių sąveikos.

M. Nobile ir kt. išsiaiškino, kad sergančių depresija vaikų ir paauglių trombocitų 5-HT įsisavinimas (angl. *uptake*) nevienodas lyginant su sveikais vaikais. Tam įtakos turi serotonino pernašos geno (*5-HTTLPR*) bendras promotoriaus regiono skirtingas genetinis variantas. Depresija sergančių pacientų serotonino įsisavinimas buvo menkesnis, kaip ir mažesnė serotonino disociacijos konstanta [56].

B. Birmaheris ir kt. nustatė, jog dar iki afektinio sutrikimo pasireiškimo vaikai, dėl šeiminės anamnezės patenkantys į didesnės rizikos susirgti depresija grupę, patyrė tokį patį neuroendokrininį atsaką į serotonerginio pirmtako (5-hidroksi-L-triptofano) infuziją kaip ir depresija jau sergantys vaikai. Palyginti su mažos rizikos vaikų grupe, šiems vaikams kortizolio sekrecija, o mergaitėms – ir prolaktino sekrecija buvo reikšmingai mažesnė. Šie radiniai galėtų tapti vaikų depresijos žymenimis [57].

Yra įrodymų, jog vėlyvos pradžios depresija (vyresnių nei 60 metų asmenų) etiologiškai bei kliniškai skiriasi, tad ir genetiniai veiksniai mažiau svarbūs. Visgi nustatyta keletas genetinių žymenų – tai apolipoproteinas E, smegenų neurotrofinis faktorius (toliau – BDNF; angl. *brain-derived neurotrophic factor*) ir serotonino pernašos genų polimorfizmai [58]. Tie patys žymenys yra siejami ir su kognityviniu pažeidimu, pogumburio tūriu bei atsaku į gydymą antidepressantais.

2.3.4. Psichosocialiniai veiksniai

Nors depresija gali atsirasti be jokių akivaizdžių išgyvenimų, stresas ir netektis neabejotinai padidina šio sutrikimo riziką. Pavyzdžiui, vieno iš tėvų netekimas iki 10 metų amžiaus padidina riziką susirgti depresija vyresniame amžiuje [58].

Lėtinis skausmas, liga ir psichosocialinis stresas taip pat gali atlikti svarbų vaidmenį atsirandant depresijai. Senyvo amžiaus žmonėms ligos gali kelti psichologinį stresą dėl galimos negalios, sumažėjusio savarankiškumo ir socialinių ryšių praradimo [59]. Lėtiniai simptomai, pavyzdžiui, skausmas, gali sutrikdyti miegą ir kitus bioritmus, dėl kurių gali išsivystyti depresija. Kiti psichosocialiniai rizikos veiksniai, susiję su depresija vėlyvajame amžiuje, yra nepakankama socialinė parama, globėjo našta, vienišumas, netektis, neigiami gyvenimo įvykiai [60].

Depresijos kognityviniai ir elgsenos modeliai rodo, kad neigiami gyvenimo įvykiai kartu su jų suvokimu (negatyvus požiūris ir pagrindinė „viskas ar nieko“ mąstymo schema) ir reakcija į juos gali turėti įtakos depresijos simptomų atsiradimui ir palaikymui [58]. Asmenys, kurie linkę neigiamai vertinti sunkumų priežastis, save ir ateities perspektyvas, yra labiau linkę į depresiją. Tai iš dalies gali paaiškinti vyrų ir moterų sergamumo depresija skirtumus (pvz., Hyde, Mezulis, Abramson, 2008). Elgsenos modeliai rodo, kad depresija gali atsirasti dėl nepakankamo teigiamo atsako gavimo ir netinkamų socialinių įgūdžių arba vyraujant vengimo elgesio modeliui. Reagavimas

į neigiamus gyvenimo įvykius vengimu arba neigiamomis emocijomis gali lemti depresijos simptomų pablogėjimą [61–63].

Maža to, neurocheminės hipotezės nurodo žalingą kortizolio ir kitų su stresu susijusių medžiagų įtaką afektui. Žinoma, kad tam tikri farmakologiniai preparatai padidina depresijos riziką (pvz., rezerpinas, beta adrenoblokatoriai, tokie steroidai kaip kortizolis). Priklausomybę sukeliančios medžiagos – kokainas, amfetaminas, kitos psichoaktyviosios medžiagos ir alkoholis taip pat didina riziką susirgti depresija. Visgi dažnai nėra tiksliai žinoma, ar depresija yra piktnaudžiavimo padarinys, ar priežastis [71].

Tėvų ir vaikų santykių modelis depresiją apibrėžia kaip prasto tėvų ir vaikų bendravimo rezultatą. Suaugę pacientai pasakoja apie menką tėvų įsitraukimą ar smarkiai perdėtą motinos globą ankstyvojoje vaikystėje. Sergančių depresija vaikų ir paauglių santykiai su tėvais, broliais ir seserimis bei tėvų tarpusavyje dažnai yra sutrikę. Vieno iš tėvų afektinis sutrikimas gali tapti vaiko ligos priežastimi dėl jo nepriežiūros ir (ar) smurto. Pastarosios priežastys, kartu ir kumuliaciniai viso gyvenimo stresoriai yra siejami tiek su ankstyva, tiek su vėlyvos pradžios depresija [64].

C. Hammen ir kt. nustatė, jog vaikai, kurių motinos serga depresija, o jie patys patiria stresogeninę situaciją, depresija suserga dažniau nei tie vaikai, kurie susiduria tik su stresogeniniais įvykiais [69]. Motinos pasveikimas nulemia ir vaiko nuotaikos bei elgesio pokyčius – tai buvo nustatyta *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Child* tyrime [70].

2.3.5. Rizikos veiksnių sąveika

Pastaruoju metu intensyviai tiriamas genomo pažaidų, aplinkos stresinių situacijų ir smegenų struktūros pokyčių sąryšis ir svarba depresijos raidai. Atlikę magnetinio rezonanso ir genetinius tyrimus T. Frodlas ir kt. nustatė, kad pacientai, sergantys depresija, esantys *5-HTTLPR* S alelio nešiojai bei patyrę vaikystėje nepriežiūrą, turėjo mažesnę hipokampą nei pacientai, kuriems buvo tik vienas iš šių veiksnių. Mokslininkai padarė išvadą, kad dėl streso atsirandantys struktūriniai hipokampo pokyčiai gali būti depresijos rizikos veiksnys ir šie pokyčiai ryškesni asmenims, turintiems S alelį [64].

Yra prieštaringų įrodymų apie serotonino pernašos promotoriaus (*5-HTTLPR*) ir streso įtaką depresijos vystymuisi. 2011 metais atlikta metaanalizė parodė, kad *5-HTTLPR* sumažina ryšį tarp streso ir depresijos [65]. Ankstesnės, mažesnės apimties metaanalizės nepatvirtino tokios sąveikos egzistavimo.

2.3.6. Neuroendokrininiai sutrikimai ir neurodegeneracinės ligos

M. D. De Bellis ir kt. nustatė, kad vaikų, sergančių depresija, kortizolio lygis per pirmas keturias miego valandas yra žemesnis nei sveikųjų [66], nors, pasak autorių, naktinės adrenokortikotropinio hormono, augimo hormono ir prolaktino sekrecijos lygis nesiskyrė.

Senyvų žmonių depresijai atsirasti labai svarbūs biologiniai rizikos veiksniai. Sergantiems Alzheimerio liga, Parkinsono liga, išsėtine skleroze, epilepsija, onkologinėmis ligomis, esant geltonosios dėmės degeneracijai arba lėtiniam skausmui bei patyrusiems insultą labai padidėja rizika susirgti depresija [67]. Kartu atlikto ilgalaikio tyrimo duomenimis, anksti prasidėjusi depresija padidina Alzheimerio ligos riziką. Analizuojant Geteborgo mieste Švedijoje atliktą kohortinį moterų populiacijos tyrimą, pradėtą dar 1968 metais, nustatyta, kad moterims, patyrusioms depresijos epizodą iki 20 metų amžiaus, rizika susirgti Alzheimerio liga išauga tris kartus [68].

Kraujagyslinė depresijos teorija teigia, kad galvos smegenų kraujagyslinės ligos gali sukelti arba prisidėti prie senyvo amžiaus žmonių depresijos išsivystymo. Tokie teiginiai remiasi tyrėjų gautais faktais, kad depresijos epizodų padaugėja po kairės smegenų pusės insulto [67]. Vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems depresija, ryškesni baltosios smegenų medžiagos išeminiai pokyčiai. Yra įrodytas depresijos ir koronarinės širdies ligos bei diabeto abipusis ryšys, didesnis depresijos dažnis tarp kraujagysline demencija nei Alzheimerio liga sergančių pacientų.

Endokrininiai depresijos sukelti pokyčiai yra akivaizdūs visą gyvenimą, tačiau senstant kai kurie jų yra unikalūs. Nustatyta, kad moterims, kurioms anksčiau buvo depresija, menopauzės metu yra didesnė depresijos rizika, nors estrogenų pakaitinė terapija nepalengvina depresijos simptomų; mažas testosterono kiekis buvo susijęs su vyresnio amžiaus vyrų depresija [67].

Vėlyvosios pradžios depresijos modelis teigia, kad su amžiumi bei ligomis susiję smegenų pokyčiai (pvz., smegenų kraujagyslinės ligos), fiziologinius pažeidimus sukeliantys psichosocialiniai sunkumai kartu su genetinė predispozicija lemia emocijų reguliavimo funkcinės sistemos sutrikimus – būtent žievinų struktūrų hipometabolizmą ir limbinių struktūrų hipermetabolizmą [68].

2.4. Depresijos patofiziologija

Pagrindinis patofiziologinis depresijos mechanizmas nėra iki galo iširtas. Yra žinoma, kad reikšmės turi neuromediatorių, jų receptorių reguliavimo ir jautrumo sąveika.

Klinikiniai tyrimai atskleidė serotonino sistemos aktyvumo sutrikimo centriniame nervų sistemoje svarbą. Svarbūs ir kiti neuromediatoriai – noradrenalinai, dopaminas, glutamatas, BDNF [72]. Vis dėlto tokios medžiagos kaip kokainas arba amfetaminas, kurios labai padidina neuromediatorių kiekį smegenyse, neturi depresiją slopinančio poveikio.

Serotoninas yra sintetinamas iš aminorūgšties L-triptofano. L-triptofanas presinapsiniuose neuronuose yra hidroksilinamas, o perėjęs hematoencefalinį barjerą labai greitai dekarboksilinamas iki serotonino (5-hidroksitriptamino ar 5-HT) [71]. Žmogaus organizme yra 5–10 mg serotonino: 90 % jo yra žarnyne, likęs kiekis – trombocituose ir smegenyse. Išskiriami du serotonino poveikio mechanizmai – centrinis ir periferinis. Centrinėje nervų sistemoje (toliau – CNS) serotoninas atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant psichinius procesus. Taip patofiziologiškai yra pagrįstas SSRI antidepresantų terapinis veiksmingumas. Dirbtinai mažinant triptofano kiekį, kartu laikinai sumažinant ir serotonino kiekį, pasireiškė depresijos simptomai. Nors SSRI iš karto veikia serotonino apykaitą, jų poveikis depresijai pasireiškia tik po kelių savaičių. Be to, kai kurie antidepresantai neveikia serotonino apykaitos (pvz., desipraminas), o antidepresantas tianeptinas didina serotonino suvartojimą. Visa tai byloja, kad yra svarbūs ir kiti veiksniai – genų raiška, receptorių jautrumas bei kiti neuromediatoriai [72].

Žiemos tipo depresija, prasidedanti rudens ir žiemos laikotarpiu, o pavasarį praeinanti, yra viena iš sezoninių afektinių sutrikimų formų. Jos išsivystymą skatina nepakankamas saulės aktyvumas ir cirkadinio ritmo sutrikimai, kurie labiau veikia per melatonino apykaitą ir kitus neuromediatorius.

Kraujagysliniai smegenų pažeidimai gali paveikti smegenų dalis, atsakingas už emocijų reguliavimą. Pogumburio, esančio tarpinėse smegenyse, migdolinio kūno ir priekinės smilkininės smegenų skilties, galvos smegenų pamato mazgų pažeidimai gali sukelti klinikinius depresijos simptomus [73]. Svarbu yra ne tik pažeidimo vieta, bet ir tam tikrų galvos smegenų dalių aktyvumo pokyčiai.

2.4.1. Smegenų struktūros ypatumai ir depresija

Neurovizualiniai tyrimai patvirtina prielaidą, kad depresija yra siejama su sumažėjusiu metaboliniu aktyvumu naujoje smegenų žievėje ir padidėjusiu metaboliniu aktyvumu limbinėje sistemoje [74]. Serotonerginiai neuronai, susiję su emociniais sutrikimais, randami dugno ritės branduolyje, limbinėje sistemoje ir kairėje prefrontalinės žievės dalyje.

Metaanalizė, kuri palygino depresija sergančių pacientų smegenų struktūrą su sveikųjų ir su pacientų, sergančių bipoliniu sutrikimu, atskleidė ryšį tarp depresijos ir padidėjusio šoninio skilvelio, didesnio smegenų skysčio kiekio, mažesnės apimties pamato branduolių, pogumburio, frontalinės skilties, orbitofrontalinės žievės ir tiesiojo vingio. Pacientai, patiriantys depresijos epizodą, turėjo mažesnę pogumburį negu pasiekusieji remisiją [75].

Pacientams, sergantiems depresija arba bipolinio afektinio sutrikimo depresijos epizodu, pozitronų emisijos tomografijos (toliau – PET) būdu nustatytas labai sumažėjęs aktyvumas prefrontalinėje žievėje. Ši smegenų dalis yra susijusi su emociniu atsaku ir palaiko glaudžius ryšius su kitomis smegenų sritimis, įskaitant tas, kurios yra atsakingos už dopamino, noradrenalino (melsvoji dėmė, lot. *locus coeruleus*) ir serotonino (siūlės branduoliai, lot. *raphe nuclei*) reguliavimą [76].

Esant depresijos epizodui randama struktūrinių ir funkcinų pokyčių tose pačiose smegenų srityse. J. Sacher ir kt. nustatė gliukozės metabolizmo padidėjimą dešinės pusės pokelinėje ir prieškelinėje priekinio juostinio vingio žievėje ir pilkosios medžiagos sumažėjimą migdoliniame kūne, užpakalinėje vidurinėje kaktinėje (frontomedialinėje) žievėje ir dešinės pusės vidinėje prefrontalinėje žievėje [76].

Vis daugiau atrandama neurobiologinių, psichosocialinių veiksnių, lemiančių depresijos atsiradimą, tačiau vienos, viską apimančios etiopatogenetinės teorijos šiuolaikinis mokslas dar neturi.

2.5. Depresijos klinika

Tipiškam depresijos sindromui būdinga požymių triada: liūdna, prislėgta nuotaika, sulėtėjęs mąstymas ir sulėtėję judesiai. Dažnai pasireiškia somatiniai simptomai: sumažėja pasitenkinimas, siaurėja interesai ir mažėja dėmesio koncentracija, kamuoja didelis nuovargis net ir nuo minimalių pastangų. Paprastai būdingas sutrikęs miegas – prabudimas ryte keliomis valandomis anksčiau nei įprastai ir sumažėjęs apetitas bei svorio netekimas. Taip pat būdingas lytinio potraukio susilpnėjimas [11]. Beveik visada sumažėja savivertė ir pasitikėjimas savimi, o kaltės ir bevertiškumo mintys būdingos net ir lengvos depresijos epizodui. Bloga nuotaika mažai kinta, jos neveikia aplinkybės. Įprasta, jog depresijos simptomai yra ryškiausi rytais. Kartais klinikiniame vaizde vyrauja ne stiprus psichomotorinis slopinimas, bet susijaudinimas (ažitacija) [212]. Priklausomai nuo simptomų skaičiaus ir išraiškos, depresijos epizodas skirstomas į lengvą, vidutinį ir sunkų.

Simptomai turi trukti ne trumpiau nei dvi savaites ir skirstomi į pagrindinius, kitus ir somatinius.

Pagrindiniai simptomai:

1. bloga nuotaika;
2. interesų, pasitenkinimo praradimas (anhedonija);
3. energijos stoka, pasireiškianti nuovargiu ir aktyvumo sumažėjimu.

Kiti simptomai:

1. nesugebėjimas susikaupti, dėmesio susilpnėjimas;
2. savęs nuvertinimas ir pasitikėjimo savimi sumažėjimas;
3. kaltės jausmas;
4. pesimistinės mintys apie ateitį;
5. mintys apie savižudybę;
6. miego sutrikimai;
7. sumažėjęs apetitas.

Somatiniai simptomai:

1. nubundama 2–3 val. anksčiau nei įprasta;
2. blogesnė savijauta rytais;
3. nėra apetito;
4. per mėnesį > 5 % sumažėja svoris;
5. sumažėja lytinis potraukis;
6. objektyviai matomas psichomotorinis slopinimas arba sujaudinimas;
7. interesų arba pasitenkinimo praradimas.

Tipinės depresijos simptomus kliniškai nėra sudėtinga atpažinti, tačiau neretai paciento asmenybės bruožai, gretutiniai psichikos sutrikimai ir būsenos realiame klinikiniam darbe labai apsunkina diferencinę diagnostiką.

2.6. Depresijos klausimynai

Klinikiniam depresijos kiekybiniam įvertinimui yra taikomos klinikinės simptomų vertinimo skalės – klausimynai. Toliau aprašomos skalės: Beko depresijos klausimynas, kurį pildė pacientas, bei Hamiltono depresijos skalė ir Montgomerio ir Asberg depresijos vertinimo skalė, kurias pildė gydytojas psichiatras.

BEKO DEPRESIJOS KLAUSIMYNĄ (7 priedas) 1961 metais sukūrė gydytojas Aaronas T. Beckas. Savęs vertinimo Beko depresijos klausimynas yra laikomas auksiniu standartu [172]. Iš pradžių jis buvo sukurtas psichoanali-

tinės psichoterapijos efektyvumui gydant depresiją įvertinti, atsakant į klausimus apie savijautą. Sukūrus klausimyną, buvo vertinama būseną atsakymo momentu, vėliau vertinimo laikotarpis pailgintas iki 2 savaičių [173, 174]. Beko klausimyną, dar vadinamą Beko depresijos skale, sudaro 21 klausimas apie depresijos nustatymo rodiklius. Kiekvienam rodikliui vertinti teikiamas klausimas su 4 atsakymais, iš kurių kiekvienas vertinamas balais nuo 0 iki 3.

Beko klausimyno antrasis leidimas buvo pritaikytas DSM-IV depresijos kriterijams įvertinti [175]. Atsižvelgiant į depresiją sudarančius komponentus, klausimynas gali būti padalytas į du pogrupius – afektinį ir fizinį. Afektinis apima aštuonis klausimus, susijusius su pesimizmu, praeities nesėkmėmis, kaltės ir baudimo jausmu, nepasitenkinimu savimi, perdėta savikritika, suicidinėmis mintimis ir bevertiškumo jausmu. Jie iš esmės priklauso nuo psichologinės tiriamųjų būsenos ir su tuo susijusio požiūrio į save. Fizinis, arba somatinis, pogrupis apima likusius trylika rodiklių: liūdesio, anhedonijos, veiksmo, susierzinimo, interesų praradimo, neryžtingumo, energijos stokos, miego pokyčių, dirglumo, apetito pokyčių, sunkumų susikaupti, nuovargio ir (ar) silpnumo ir sumažėjusio lytinio potraukio, kurie priklauso nuo fizinės būklės pokyčių ir elgesio išraiškos.

Kadangi dalis klausimų atspindi somatinę būseną ir asmenų, sergančių gretutine liga, kuriai būdingi fiziniai simptomai (pavyzdžiui, nuovargis, apetito nebuvimas), tai gali lemti klaidingai aukštesnę bendrą balų sumą ir sunkinti klausimyno taikymą esant gretutinėms ligoms [176].

Be to, naudojant savikontrolės testavimą, koreliacijos koeficientas gali padidėti ir dėl pakartotinio pildymo bei atminties efekto. Savęs vertinimo skalės turi tam tikrų pranašumų, palyginti su klinikiniu vertinimu, nes užtrunka mažiau laiko, nereikalingas apmokytas personalas, o rezultatų vertinimo procesas yra labiau standartizuotas. Atsakydamas į klausimyno klausimus, asmuo turi juos suprasti ir gebėti pasirinkti jam tinkamą atsakymą.

Beko klausimyno vertinimo diapazonas yra nuo 0 iki 63 balų. Depresijos pasireiškimo lygis vertinamas pagal surinktų balų skaičių: jeigu jis siekia 14–19 balų, respondentui galima nustatyti lengvą depresiją, jeigu 20–28 balus – vidutinę depresiją, jeigu 29–63 balus – sunkią depresiją.

HAMILTONO DEPRESIJOS VERTINIMO SKALĖ (8 priedas), žinoma ir kaip Hamiltono depresijos skalė (toliau – HAM-D, angl. *The Hamilton Depression Rating Scale*), yra klinikinis paciento psichinės būklės vertinimo instrumentas, kurį gydytojai naudoja depresinių sutrikimų sunkumui nustatyti [177]. Hamiltonas šį instrumentą paskelbė 1960 metais [178], bet vėliau jis

buvo keletą kartų peržiūrimas ir modifikuojamas [179]. HAM-D skalė yra laikoma depresijos vertinimo aukšiniu standartu [180]. Dažniausiai ji naudojama depresijos sunkumui ir kitimui įvertinti gydant depresinius sutrikimus. HAM-D išlieka vienu populiariausių instrumentų atliekant mokslinius depresijos tyrimus, nors plačiai naudojama ir klinikiniam darbe.

HAM-D skalė daug dėmesio skiria somatiniams ir miego sutrikimų simptomams.

Naudodamas šį instrumentą, gydytojas vertina įvairių nuotaikos ir su ja susijusių tokių simptomų kaip nemiga, sujaudinimas, nerimas, apetito ir svorio kitimas sunkumą. Kiekvienam teiginiui yra 3 arba 5 galimi atsakymai, surikiuoti sunkėjimo tvarka. Pastaruoju metu depresijos sunkumui nustatyti dažniausiai naudojama pirmųjų 17 teiginių (HAM-D-17) suma, o 18–21 teiginiai suteikia papildomos informacijos apie simptomus, susijusius su depresija, pavyzdžiui, apie paros ritmą, paranoidinius simptomus, obsesijas ir kompulsijas [178]. Nors skalė yra paplitusi, ji turi ir trūkumų: neįtraukiami visi depresijos simptomai (neurovegetaciniai), vertinami skirtingi simptomai (dirglumas ir nerimas, interesų stoka ir beviltiškumas), nevienodas „svoris“ priskiriamas skirtingoms simptomų grupėms (pvz., nemiga gali būti vertinama iki 6 balų, o nuovargis – tik 2 balais) [179, 181].

HAM-D skalė turi daug dimensijų ir tai reiškia, kad tam tikras vieno klausimo rezultatas negali būti laikomas visos skalės prognoziniu rodikliu. Tai taip pat reiškia, kad du skirtingi pacientai gali gauti skirtingus klinikinius rezultatus (t. y. kelių parametrų gautas aukštas suminis įvertis gali prilygti vidutiniam daugelio parametrų įverčiui).

Bendras rezultatas gaunamas sumuojant kiekvieno elemento balą 0–4 (simptomo nėra, yra lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus) arba 0–2 (nėra, silpnas ar trivialus, akivaizdus).

HAM-D-17 versijos balų suma gali būti nuo 0 iki 54.

Vertinimo balai

Dauguma specialistų pripažįsta, kad 0–6 balai rodo, kad depresijos nėra, 7–17 balų rodo lengvą depresiją, 18–24 balai – vidutinio sunkumo depresiją, o > 24 balai – sunkią depresiją. Po gydymo bendras HAM-D balas 7 ar mažiau daugumai pacientų yra remisijos rodiklis [182]. Balų sumažėjimas 50 % ar daugiau nuo pradinio lygio per gydymo kursą laikomas klinikinio atsako rodikliu, arba kitais žodžiais – kliniškai reikšmingu pokyčiu.

MONTGOMERIO IR ASBERG DEPRESIJOS VERTINIMO SKALĖ (toliau – MADRS; angl. *Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale*) (9 priedas) yra diagnostinis klausimynas, kuriuo psichiatrai vertina depresijos simptomų intensyvumą. Ją sukūrė britas Stuartas A. Montgomery ir švedė Marie Asberg 1979 metais kaip HAM-D papildantį instrumentą [183]. Skalė pasižymi didesniu jautrumu pokyčiams, sukeltiems antidepresantų ir kitų gydymo formų [183]. Pradinis jos variantas pirmiausia buvo sukurtas triciklių antidepresantų efektyvumui įvertinti, ir nuo tuo laiko skalė nebuvo peržiūrėta ar keista. Dažniausiai ji naudojama klinikiuose tyrimuose vertinant naujų vaistų efektyvumą [184–186].

Skalę sudaro dešimt klausimų:

- matomas (objektyvus) liūdesys,
- išsakytas liūdesys,
- vidinė įtampa,
- pablogėjęs miegas,
- pablogėjęs apetitas,
- koncentracijos sunkumai,
- nuovargis,
- nesugebėjimas jausti,
- pesimistinės mintys,
- suicidinės mintys.

Klausimai neatspindi neurovegetacinių simptomų dinamikos. Kiekvienas klausimas vertinamas nuo 0 iki 6. Bendra suma – nuo 0 iki 60.

Rekomenduojami šie vertinimai: nuo 0 iki 6 – norma, nuo 7 iki 19 – lengva depresija, nuo 20 iki 34 – vidutinio sunkumo ir > 34 – sunki depresija, < 10 – remisija.

Naudojami depresijos klausimynai padeda nustatyti depresijos simptomų sunkumą bei vertinti dinaminį pokyčius gydymo laikotarpiu. Klausimynai plačiai taikomi klinikiuose tyrimuose, – vertinant gydymo efektyvumą antidepresantais, bei klinikiame darbe, – objektyvizuojant simptomų vertinimą.

2.7. Depresijos klasifikacija

Lietuvoje psichikos sutrikimams, kartu ir depresijai klasifikuoti yra naudojama Tarptautinė statistinė ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacija, dešimtas pataisytas ir papildytas leidimas, Australijos modifikacija (TLK-10-AM). Afektyvių, arba nuotaikos, sutrikimų skyriuje (kodai F30–F39) koduojami manijos epizodai, bipoliniai afektyviai sutrikimai ir depresija (2 paveikslas).

NUOTAIKOS [AFEKTINIAI] SUTRIKIMAI (F30–F39)		
F32 Depresijos epizodas	F32.0 Lengvos depresijos epizodas	F32.X0 nepatikslintas kaip atsirandantis postnataliniu periodu
	F32.1 Vidutinio sunkumo depresijos epizodas	
	F32.2 Sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų	F32.X1 atsirandantis postnataliniu periodu
	F32.3 Sunkios depresijos epizodas su psichozės simptomais	
F33 Pasikartojantis depresinis sutrikimas	F33.0 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, lengvos depresijos epizodas	
	F33.1 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas	
	F33.2 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų	
	F33.3 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas su psichozės simptomais	

2 paveikslas. Depresijos klasifikacija

Depresijos sutrikimai skirstomi į atsitikusius pirmą kartą (depresijos epizodas F32) ir pakartotinai (pasikartojantis depresinis sutrikimas F33). Sergantis pasikartojančiu depresiniu sutrikimu asmuo gali patirti daug depresijos epizodų. Jeigu gyvenime nors kartą buvo manijos arba hipomanijos epizodas, diagnozė yra keičiama į bipolinio afektinio sutrikimo (F31).

Priklausomai nuo simptomų skaičiaus ir jų išraiškos nustatant ligą, depresijos epizodas skirstomas į lengvą, vidutinį ir sunkų. Sunkus epizodas savo ruožtu būna be psichozės simptomų arba su jais. Depresijos sunkumas yra koduojamas pirmu skaičiumi po taško:

- 0 – lengvas epizodas,
- 1 – vidutinio sunkumo epizodas,
- 2 – sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų,
- 3 – sunkios depresijos epizodas su psichozės simptomais.

Pavyzdžiui: F33.1 Pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas.

Sirgdamas vidutinio sunkumo depresija, pacientas paprastai turi didelių sunkumų atlikti savo kasdienę veiklą. Sutrinka socialinė, darbinė ir buitinė veikla. Sergant sunkia depresija, greta kitų depresijos simptomų pasireiškia savęs nuvertinimo, menkavertiškumo ir kaltės jausmai. Šiam sutrikimui būdingos suicidinės mintys ir veiksmai bei įvairūs somatiniai simptomai. Pacientas nesugeba atlikti socialinės, darbinės ir buitinės veiklos.

Pacientui pirmą kartą susirgus depresija, koduojamas ir antras skaičius po taško:

0 – nepatikslintas kaip atsirandantis postnataliniu periodu,

1 – atsirandantis postnataliniu periodu.

Pavyzdžiui: F32.10 Vidutinio sunkumo depresijos epizodas, nepatikslintas kaip atsirandantis postnataliniu periodu.

TLK-10-AM aprašo ir kitus psichikos sutrikimus, pasižyminčius depresijos simptomatika: mišrų nerimo ir depresinį sutrikimą – neurozių skyriuje, organinę depresiją – organinių psichikos sutrikimų skyriuje, pošizofreninę depresiją ir šizoafektinio sutrikimo depresijos epizodą – šizofrenijos skyriuje.

Depresijos ir depresijos simptomų suskirstymas toliau tobulinamas ir koreguojamas TLK-11 ir DSM 5 klasifikacijose.

2.8. Depresijos gydymas

Pagrindinis vidutinio sunkumo bei sunkios depresijos epizodų gydymo metodas – psichofarmakoterapija antidepresantais. Dėl įvairių priežasčių (vėlyvos diagnostikos, individualaus paciento atsako į skirtą gydymą, jo amžiaus, kitų vaistų vartojimo, rūkymo bei mitybos įpročių, bendradarbiavimo su specialistais trūkumo, gretutinių sutrikimų bei daugelio kitų) šis sutrikimas yra linkęs įgyti lėtinę eigą, o iki 15 % atvejų nustatoma gydymui atspari ligos forma [90, 91].

PSO duomenimis, 50 % sergančių depresija žmonių negauna jokio gydymo ir tik 10 % gydomi veiksmingai. Kiekvienas investuotas euras į depresijos gydymą sugrįžta į ekonomiką kaip keturi eurai [77].

Per paskutinius kelis dešimtmečius buvo sukurta daug įvairių depresijos gydymo metodų. Juos sąlygiškai galima suskirstyti į tokias grupes kaip farmakoterapija, psichoterapija, biologiniai ir kiti metodai.

2.8.1. Psichofarmakologijos istorija

Farmakoterapija (gr. *Pharmakon* – vaistas ir *therapeia* – gydymas) – gydymas vaistais. Istoriskai depresijai gydyti buvo vartojamos įvairios augalinės kilmės medžiagos, net opioidai ir amfetamino grupės preparatai [213]. Dabar opioidai taikomi medicinoje kaip stiprios skausmą malšinančios medžiagos ir psichiatrijoje nebevartojami. Kai kurie amfetamino grupės preparatai dabar skiriami aktyvumo ir dėmesio sutrikimui gydyti. Ieškant efektyvesnio depresijos gydymo atliekami tyrimai su kita narkotine medžiaga – ketaminu [214].

Pirmasis sintetinis antidepresantas buvo atrastas atsitiktinai. Iproniazidas buvo sukurtas kaip vaistas nuo tuberkuliozės, bet 1952 metais mokslininkai pastebėjo, kad pacientai, gydyti izoniazidu, struktūriniu iproniazido analogu, tampa linksmesni. Tad 1958 metais jis buvo patvirtintas kaip pirmasis antidepresantas. Nors po kelerių metų vaistas buvo išimtas iš apyvartos dėl hepatotoksiškumo, istorinė šio įvykio svarba didelė – prasidėjo psichofarmakoterapinio depresijos gydymo era [215]. Pagerejo ligos patofiziologijos supratimas, toliau plėtotą hipotezę apie neuromediatorių svarbą, buvo pradėta kurti antidepresantų grupė – monoaminooksidazės (toliau – MAO) inhibitoriai [216].

Tiriant 1950 metais atrastus antihistamininius preparatus prometaziną, chlorpromaziną ir kitas panašias chemines medžiagas, pastebėta, kad kai kurie preparatai gerina ir nuotaiką [217]. Gydant kitus psichikos sutrikimus imipraminu, nustatyta, kad būseną ypač pagerėja depresijos simptomų turintiems pacientams. Taip buvo atrastas pirmasis triciklis antidepresantas [218]. Vėliau buvo sukurti ir iki šių dienų yra vartojami kiti tos pačios grupės preparatai – amitriptilinas, nortriptilinas.

Nors triciklių antidepresantų grupė pasižymėjo įvairiomis kitomis farmakologinėmis savybėmis – raminamuoju ar analgetiniu poveikiu, buvo manoma, jog depresijos simptomus jie slopindavo blokuodami neurotransmiterio noradrenalino atgalinį įsiurbimą į noradrenerginius neuronus. Juos vartojant iš dalies padidėja ir serotonino koncentracija. Sukūrus triciklius antidepresantus, gimė pirmoji galima depresijos kilmės teorija – depresiją sukelia noradrenalino trūkumas sinapsėse. Vėliau farmakologai ėmė tyrinėti ir kitų neurotransmiterių – biogeninių aminų – atgalinį įsiurbimą, to įsiurbimo slopinimą nervų sistemoje, ypač serotonino [219].

Taip atsirado antroji depresijos kilmės teorija: depresija išsivysto esant serotonino trūkumui nervinėse sinapsėse. MAO inhibitoriai slopina endogeninių aminų skaidymą nervo galūnėje per fermentą monoaminooksidazę, iš čia ir kilo pavadinimas MAO inhibitoriai. Tais pačiais metais atsirado pirmasis

antidepresantas – MAO inhibitorius nialamidas [220]. 1974 metais pristatyti pirmieji tyrimai su iš difenhidramino sukurtu trečiosios kartos antidepresantu – selektyviu serotonino reabsorbcijos inhibitoriumi fluoksetinu, registruotu firminiu prozako pavadinimu [221].

Istorija byloja, kad daugelis psichofarmakoterapinių vaistų atrasti eksperimentų, bandymų būdu. Ir tik vėliau mėginta pagrįsti jų veikimo mechanizmą bei paaiškinti ligos kilmę. Per 70 metų nuo 1950-ųjų sukurta daugybė preparatų nuo depresijos, nors jos priežastys iki galo nėra iširtos.

2.8.2. Antidepresantų veikimo mechanizmas

Dauguma vartojamų antidepresantų veikia moduliuodami neuromediatorių neurotransmisiją smegenyse. Šių vaistų pagrindinis mechanizmas – padidinti neuromediatorių (serotonino, noradrenalino ir dopamino) koncentraciją sinapsėje. Tai pasiekama blokuojant neuromediatoriaus reabsorbciją į presinapsinį neuroną grįžtamai ar negrįžtamai slopinant fermentą, atsakingą už neuromediatorių skaldymą (MAO inhibitoriai). Tam tikri antidepresantai taip pat veikia presinapsinių ar posinapsinių neuronų receptorių. Klinikiniame darbe skiriami ir netipiniai antidepresantai, pavyzdžiui, antipsichotikai, gliukokortikoidų antagonistai, neurokinino antagonistai (NK-1), melatonerginiai vaistai. Žinoma, kad antidepresantai pradeda veikti tik po kelių savaičių nuo gydymo pradžios, todėl jų veikimas labiau siejamas ne su staigiais neuromediatorių ar receptorių pokyčiais, bet su neuroplastiškumu, naujų aksonų atšakų atsiradimu, viduląsteliniais pokyčiais, įtraukiančiais neutrotropinius ir transkripcijos veiksnius [222].

SSRI padidina neuromediatoriaus serotonino užląstelinį lygį, apribodami jo reabsorbciją į presinapsinę ląstelę, padidindami serotonino lygį sinapsiniame tarpe ir galimybę prisijungti prie posinapsinių receptorių. Jie turi skirtingą selektyvumą kitiems monoamino nešikliams, o gryni SSRI pasižymi tik silpnu giminiškumu (afinitetu) noradrenalino ir dopamino nešikliams.

Daugelyje šalių SSRI yra dažniausiai vartojami antidepresantai [89]. Vis dėlto SSRI efektyvumas gydant lengvą ir vidutinio sunkumo depresiją yra diskutuotinas [90, 91, 92].

2.8.3. Serotonino reabsorbcijos slopinimas

Smegenyse impulsai iš vienos nervinės ląstelės kitai perduodami per cheminę sinapsę – mažą tarpą tarp ląstelių. Presinapsinė ląstelė, kuri siunčia impulsą, išskiria į sinapsę neuromediatorių (pvz., serotoniną). Tuomet neu-

romediatorius atpažįsta ląstelės recipiento posinapsiniame paviršiuje esantys receptoriai, kurie po šio stimuliavimo savo ruožtu perduoda impulsą. Šiame procese apie 10 % neuromediatorių prarandama; kitus 90 % monoaminų pernašos grąžina į presinapsinę ląstelę, ir šis procesas vadinamas pakartotiniu įsisavinimu, arba reabsorbcija.

SSRI slopina serotonino reabsorbciją, pakartotinį įsisavinimą, tad serotoninas lieka sinapsiniame tarpe ilgiau nei įprastai ir gali pakartotinai stimuliuoti ląstelių recipientų receptorių. Per trumpą laiką tai padidina perduodamų per sinapses impulsų skaičių, kurių pagrindinis neuromediatorius yra serotoninas [222]. Dėl ilgalaikio skyrimo padidėja posinapsinių receptorių, susijungusių su neuromediatoriumi, skaičius ir siunčiamas signalas presinapsiniam neuronui gaminti ir išskirti mažiau serotonino. Serotonino kiekis sinapsėje krinta, tada vėl padidėja, galiausiai sukeliamas fenomenas, kai ląstelės paviršiuje sumažėja receptorių skaičius (angl. *downregulation* fenomenas) [78]. Kitas netiesioginis poveikis gali būti padidėję noradrenalino, ciklinio adenosino monofosfato (toliau – cAMP) ir tokių reguliuojančių veiksnių kaip BDNF ir transkripciją reguliuojančio faktoriaus kiekiai [79]. Kadangi trūksta plačiai pripažintos visapusiškos afektų sutrikimų biologinės teorijos, nėra ir vienos teorijos, aiškinančios SSRI depresijos ir nerimo mažinamąjį poveikį.

Be serotonino reabsorbcijos inhibicijos, kai kurie SSRI taip pat jungiasi prie sigma (σ) receptorių [80, 81]. Sigma receptoriai savo prigimtimi nėra tikri opioidiniai receptoriai, nors ir priklauso jų grupei. Jų agonistai yra dekstrometorfanas ir pentazocinas. Sigma receptorių stimuliavimas sukelia judesių sutrikimus ir psichotomimezę. Psichotropiniai vaistai, pavyzdžiui, haloperidolis, ypač gerai prisijungia prie sigma receptorių.

Fluvoksaminas yra σ_1 receptoriaus agonistas, sertralinas yra σ_1 receptoriaus antagonistas, o paroksetinas neveikia σ_1 receptorių. Nė vienas iš SSRI neturi reikšmingo giminiškumo σ_2 receptoriams. Serotonino noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriai, skirtingai nuo SSRI, nesijungia prie jokių σ receptorių. Atliekant PET tyrimus nustatyta, kad fluvoksaminas yra stipriausiai veikiantis σ_1 receptorių SSRI grupės antidepresantas ir kad daug σ_1 receptorių buvo susijungusių su fluvoksaminu. Manoma, kad fluvoksamino agonizmas σ_1 receptoriams gali turėti teigiamą poveikį pažintinėms funkcijoms [80, 81]. Priešingai nei fluvoksamino, kitų SSRI giminiškumas yra mažas ir jų įtaka σ_1 receptoriams nepakankamai ištirta.

2.8.4. Uždegimą malšinantys veiksniai

Uždegimo ir imuninės sistemos vaidmuo vystantis depresijai buvo tirtas išsamiai. Įrodymai, patvirtinantys šią sąsają, buvo pateikti daugelyje paskutinių dešimties metų tyrimų. Mažesnių kohortų tyrimai ir metaanalizės neatskleidė koreliacijos tarp jau esamų uždegiminių ligų, tokių kaip I tipo diabetas, reumatoidinis artritas (toliau RA) ar hepatitas, ir padidėjusios rizikos sirgti depresija. Duomenys taip pat rodo, kad vartojant uždegimą sukeliančius preparatus gydant kitas ligas, pavyzdžiui, melanomą, gali pasireikšti depresija. Kelių metaanalizių autoriai nustatė, kad depresija sergantiems pacientams padidėja uždegiminių citokinų kiekis [82]. Šis ryšys paskatino mokslininkus ištirti antidepresantų poveikį imuninei sistemai.

SSRI grupės antidepresantai buvo išrasti siekiant padidinti esamą užląstelinį serotonino kiekį sinapsėje. Tačiau uždelstas klinikinis atsakas į pradėtą gydymą SSRI grupės antidepresantais lėmė mokslininkų išvadą, kad ir kitos aktyvios molekulės yra susijusios su šių vaistų veiksmingumu [83]. Atlikti tyrimai ir paskelbtos S. Köhlerio ir kt. bei M. Więdłochos metaanalizės įrodė, kad gydant antidepresantais sumažėjo uždegiminių citokinų kiekis [84, 85]. Olandų mokslininkai nagrinėjo ryšį tarp depresijos sutrikimų, klinikinių simptomų, uždegimo ir antidepresantų. Nustatyta, kad pacientams, vartojantiems SSRI, sumažėjo interleukino (toliau – IL) - 6, citokino lygis, palyginti su pacientais, kuriems gydymas SSRI nebuvo skirtas [85].

Gydant SSRI, sumažėjo tokių uždegiminių citokinų kaip IL-1 β , tumoro nekrozės faktoriaus α , IL-6 ir interferono γ , sumažėjo uždegimo lygis, o vėliau atitinkamai ir imuninis atsakas [86]. Nustatyta, kad šie uždegiminiai citokinai aktyvuoja smegenų mikrogliją, kurioje yra specializuoti makrofagai. Makrofagai yra imuninių ląstelių po grupis, atsakingas už organizmo šeimninko imuninę apsaugą. Makrofagai gali išskirti citokinus ir kitas medžiagas, sukeliančias uždegiminį atsaką. Periferinis uždegimas gali paskatinti mikroglijos uždegiminį atsaką ir sukelti nervų uždegimą. SSRI slopina uždegiminių citokinų gamybą ir mažina mikroglijos bei periferinių makrofagų aktyvumą. SSRI ne tik slopina uždegiminių citokinų gamybą, bet ir padidina tokių uždegimą slopinančių citokinų kaip IL-10 kiekį. Tai sumažina bendrą uždegiminį imuninį atsaką [86, 87].

Taip pat yra įrodymų, kad gydymas SSRI turi įtakos imuninės sistemos ląstelių, atsakingų už įgimtą bei įgytą imunitetą, proliferacijai ir gyvybingumui. Įrodyta, kad SSRI gali slopinti T ląstelių proliferaciją, kurios yra svarbios įgy-

tam imunitetui, ir gali sukelti uždegimą. SSRI taip pat gali sukelti apoptozę, užprogramuotą T ląstelių mirtį. SSRI uždegimą slopinančio poveikio mechanizmas nėra iki galo aiškus. Vienas iš galimų veikimo mechanizmų – cAMP kiekio padidėjimas, kuris blokuoja proteino kinazės aktyvaciją. Kiti galimi veikimo būdai yra kalcio jonų kanalų blokavimas arba indukuojama mitogenų aktyvuota baltymų kinazė (angl. *mitogen-activated protein kinase*) ir taip sukeliama ląstelių mirtis [88].

Uždegimą slopinantis SSRI poveikis paskatino tirti SSRI veiksmingumą gydant autoimunines ligas, pavyzdžiui, išsėtinę sklerozę, reumatoidinį artritą, uždegimines žarnų ligas ir sepsinį šoką. Fluoksetinas buvo veiksmingas gydant gyvūnams sukeltą transplantato prieš šeimininką ligą [88]. SSRI taip pat buvo sėkmingai naudojami kaip skausmą mažinančios priemonės onkologiniams pacientams. Manoma, kad šios grupės vaistų efektyvumas iš dalies yra nulemtas jų poveikio slopinti uždegimą [87].

2.8.5. Antidepresantų grupės

TRICIKLIAI ANTIDEPRESANTAI (toliau – TCA; angl. *tricyclic antidepressants*): nortriptilinas, klomipraminas, amitriptilinas ir kt.

Pavadinimas kilo iš vaistų cheminės struktūros, kurią sudaro trys atomų žiedai. Tai viena iš seniausiai klinikoje vartojamų antidepresantų grupių ir nuo 1960 iki 1980 metų buvo pirmos eilės vaistai depresijai gydyti. TCA blokuoja serotonino bei noradrenalino atgalinį įsiurbimą ir taip didina šių neuromediatorių koncentraciją sinapsėje. Serotoninas ir noradrenalinas turi vieną iš pagrindinių vaidmenų depresijos ir nerimo genezėje.

Be to, daugelis TCA turi stiprų giminiškumą kaip antagonistai 5-HT₂, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, α ₁-adreno receptoriams bei N-metil-D-aspartato receptoriams [98], taip pat yra agonistai kai kuriems opioidiniams receptoriams, todėl viena iš šių vaistų indikacijų yra skausmo gydymas. Stiprus giminiškumas histamino receptoriams ir antagonistinis poveikis H₁, H₂ ir muskarininiams receptoriams lemia antihistamininį ir anticholinerginį veikimą [99]. Veikiant šiuos receptorių sukiamas sedacinis efektas, kuris gali būti pageidaujamas gydant depresiją su nerimu bei šalutinį poveikį – nerūškų matymą, burnos džiūvimą, obstipacijas, sedaciją [219].

Toks neselektyvus veikimas prisideda prie klinikinio vaistų veikimo bei lemia daug šalutinių reiškinių. Natrio ir kalcio kanalų blokavimas perdozavus vaisto dažnai sukelia mirtinų komplikacijų dėl kardiotoksiškumo [101, 102]. Tai lėmė, kad šiuo metu plačiau skiriami saugesni kitų grupių antidepresantai.

TETRACIKLIAI ANTIDEPRESANTAI (angl. *tetracyclic antidepressants*): mianserinas, maprotilinas, setiptilinas ir kt.

Tai cheminiai dariniai, savo chemine struktūra panašūs į triciklius, tik turi keturis atomų žiedus. Iš čia ir kilęs pavadinimas. Pirmieji buvo atrasti 1970 metais. Iš šios grupės vaistų minėtinas mianserinas. Jo veikimas panašus į triciklių antidepresantų, bet sukelia mažiau nepageidaujamų reiškinių, yra gerai toleruojamas, tinkamas vyresnio amžiaus žmonėms, somatogeninėms, organinės kilmės depresijoms gydyti [223].

MONOAMINOOKSIDAZĖS INHIBITORIAI (angl. *monoamine oxidase inhibitor*): tranilciprominas, fenelzinas, izokarboksazidas ir kt.

Tai grupė vaistų, slopinančių vieną ar abu monoaminooksidazės fermentus: monoaminooksidazę A (MAO-A) ir monoaminooksidazę B (MAO-B). Šios grupės vaistai pradėti vartoti kaip antidepresantai. Šiuo metu kai kurie iš jų skiriami Parkinsono ir kitoms ligoms gydyti. Depresijai gydyti vartojami selektyvūs ir grįžtamojo poveikio MAO-A – jie yra saugesni negu senesni, neselektyvūs, negrįžtamojo poveikio MAO inhibitoriai (pvz., fenelzinas, tranilciprominas). Dėl galimos pavojingos sąveikos su maisto produktais ir kitais medikamentais MAO inhibitoriai vartojami kaip rezerviniai antidepresantai atsparioms depresijos formoms gydyti [103].

Slopinant monoaminooksidazės aktyvumą, sinapsėje neskykla monoaminai ir atitinkamai padidėja jų koncentracija bei sustiprėja poveikis. MAO-A izoforma daugiausia skaldo serotoniną, melatoniną, noradrenaliną, MAO-B – fenetilaminą [104]. Dopaminas ir tiraminas suardomas abiejų izoformų. Todėl MAO-B selektyvus slopinimas nereikalauja griežtos maistinės dietos.

Vartojant MAO inhibitorius svarbu riboti produktus, turinčius didelį kiekį tiramino (pvz., sūris, marinuoti agurkai ir vynai). Padidėjęs tiramino kiekis padidina noradrenalino kiekį, kurio skaldymas dėl MAO yra užslopintas. Kliniškai tai gali pasireikšti hipertenzine krize ir net mirtimi [105].

Kiti medikamentai, didinantys serotoniną kiekį sinapsėje, bei triptofano papildai gali sukelti pavojingą serotoninerginį sindromą.

SELEKTYVŪS SEROTONINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*): sertralinas, citalopramas, escitalopramas, paroksetinas, fluoksetinas, fluvoksaminas.

SSRI veikimo mechanizmas grindžiamas serotoniną reabsorbcijos blokvimu smegenų neuronuose. Gydomo pradžioje serotoniną padaugėja tik presinapsėje, tuomet stimuliuojami presinapsiniai 5-HT_{1A} autoreceptorai, –

serotonino išsiskyrimas į sinapsės plyšį gali net sumažėti [91]. Po 2–4 savaičių presinapsiniai 5-HT_{1A} receptoriai pakankamai blokuojami, tad suaktyvėja posinapsiniai 5-HT_{1A} receptoriai, kurie absorbuoja išsiskyrusį serotoniną į posinapsines struktūras [92]. Pasireiškia terapinis efektas.

Lyginant su TCA grupės antidepresantais, SSRI turi mažesnę poveikį histamino ir muskarino receptoriams, todėl yra geriau toleruojami. Gydant SSRI galimi nepageidaujami reiškiniai: sustiprėjęs nerimas, prakaitavimas, pykinimas, vėmimas, galvos skausmai, lytinė disfunkcija [96].

Nors nėra klinikinių įrodymų, kad SSRI yra veiksmingesni už TCA, geresnis jų toleravimas, taip pat mažesnis mirtingumas perdozavus, saugumas gydant pacientus, sergančius širdies ir kraujagyslių ligomis, ir mažesnis svorio padidėjimas lemia tai, jog SSRI yra pirmo pasirinkimo antidepresantai [97].

Padidėjus serotonino lygiui, perdozavus SSRI, esant lėtam metabolizmui dėl CYP genų polimorfizmų, skiriant kartu keletą serotonerginių vaistų, gali pasireikšti serotonerginis sindromas. Jo klinika gali pasireikšti nuo švelnių simptomų iki gyvybei pavojingos būsenos. Pradiniai simptomai: akatizija, ažitacija, tachikardija, hipertenzija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, toliau progresuojant – raumenų rigidiškumas, hipertermija, sąmonės sutrikimas [223].

SSRI yra veiksmingi nerimo, potrauminio streso sutrikimo, obsesinio kompulsinio sutrikimo ir valgymo sutrikimų gydymui.

SEROTONINO IR NORADRENALINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (toliau – SNRI; angl. *serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors*): venlafaksinas, duloksetinas ir kt.

SNRI veikia slopinant neuromediatorių, atsakingų už nuotaiką, serotonino ir noradrenalino reabsorbciją. Serotonino ir noradrenalino nešantieji membranos baltymai yra atsakingi už šių neuromediatorių reabsorbciją [93]. SNRI veikia per abu neuromediatorius, todėl gali pasižymėti platesniu veikimo spektru.

SNRI gydoma ne tik depresija, bet ir nerimo, obsesiniai kompulsiniai sutrikimai, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimas, lėtinis skausmas, fibromialgijos sindromas. Jie skiriami ir menopauzės sukeltiems simptomams slopinti.

SEROTONINO MODULIATORIAI IR STIMULATORIAI (angl. *serotonin modulator and stimulator*): ši grupė turi vienintelį atstovą – vortiooksetiną.

Dažnai vadinami tiesiog serotonino modulatoriais, kurie veikia specifiskai per neuromediatoriaus serotonino sistemą. Vienu metu moduliuoja vieną

ar daugiau serotonino receptorių ir slopina serotonino reabsorbciją [94]. Terminas buvo sukurtas norint apibūdinti vortioksetino veikimą: šis vaistas yra serotonino reabsorbcijos inhibitorius, dalinis 5-HT_{1A} receptorių agonistas ir 5-HT₃ ir 5-HT₇ receptorių antagonistas [95].

SEROTONINO ANTAGONISTAI IR SEROTONINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (toliau – SARI; angl. *serotonin antagonist and reuptake inhibitors*): trazodonas, nefazodonas ir kt.

Jie veikia blokuodami 5-HT_{2A} serotonino receptorių ir slopindami serotonino, noradrenalino ir dopamino reabsorbciją į presinapsę. Be to, dauguma šių vaistų veikia ir kaip α 1-adrenerginių receptorių antagonistai [95], pasižymi nerimą slopinančiu ir miegą gerinančiu poveikiu. Dauguma SARI yra fenilpiperazino dariniai.

NORADRENALINO REABSORBCIJOS INHIBITORIAI (toliau – NRI; angl. *norepinephrine reuptake inhibitors*): bupropionas, maprotilinas ir kt.

Grupė vaistų, blokuojančių neuromediatoriaus noradrenalino nešiklį, todėl jie veikia kaip neuromediatoriaus noradrenalino reabsorbcijos slopikliai. Tai padidina užląstelinę noradrenalino koncentraciją.

Dažniausiai šios grupės vaistai dėl psichostimuliuojamojo poveikio yra skiriami narkolepsijos, dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo gydymui. Dėl apetitą mažinančio poveikio skiriami ir nutukimui gydyti. Taip pat dažnai vartojami kaip antidepresantai esant depresijai, nerimui ir panikai [96]. Nors daugelis priklausomybę sukeliančių medžiagų, pavyzdžiui, kokainas ir metilfenidatas, taip pat turi NRI poveikį, tačiau neveikiant ir neįtraukiant dopaminerginės sistemos priklausomybės rizika yra menka. Sinergiškai veikiant abu neuromediatorius – noradrenalina ir dopamina, gaunamas psichostimuliuojamasis, priklausomybę sukeliantis poveikis.

NORADRENALINO IR SPECIFINIO SEROTONERGINIO POVEIKIO ANTIDEPRESANTAI (toliau – NaSSA; angl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*): mirtazapinas, teciptylinas ir kt.

Šios grupės vaistų veikimas pagrįstas α 2-autoadrenerginių receptorių ir serotonerginių 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} ir 5-HT₃, 5-HT₆, kai kuriais atvejais ir 5-HT₇ receptorių blokada [96, 97]. Blokuodamas receptorių antidepresantas padidina neuromediatorių noradrenalino ir serotonino kiekį smegenų neuronų sinapsėse, sukeldamas depresiją mažinantį poveikį. Dėl posinapsinių 5-HT_{2A} ir 5-HT₃ receptorių blokavimo [97] šios grupės medikamentai neturi SSRI

būdingų nepageidaujamų reiškinių: nerimo, pykinimo, seksualinės disfunkcijos.

MELATONINERGINIŲ RECEPTORIŲ AGONISTAS IR 5-HT_{2C} RECEPTORIŲ ANTAGONISTAS: ši grupė turi vienintelį atstovą – agomelatiną.

Agomelatinas veikia melatonino 1 ir 2 tipo receptorius kaip agonistas bei blokuoja serotonino 2C tipo receptorius. Jis sukelia labai mažai šalutinių poveikių: nesutrikdo lytinės funkcijos, neturi jokios įtakos kūno svoriui bei yra gerai toleruojamas. Kaip 5-HT_{2C} receptorių antagonistas, pasižymi antidepresiniu poveikiu, sustiprindamas dopamino ir norepinefrino išsiskyrimą smegenų prefrontalinėje žievėje. Agomelatinas metabolizuojamas CYP450 1A2 ir CYP2C9 ir yra gerai toleruojamas vaistas, nebūna jo nutraukimo simptomų, jį galima derinti su kitais antidepresantais [96].

2.8.6. Kiti medikamentai

Esant gydymui atspariai depresijai, augmentacijai yra skiriamas litis, atipiniai neuroleptikai, skydliaukės hormonai [106].

Antidepresantai dažnai skiriami gydant ir kitas psichiatrines, neurologines ar somatines ligas. Nors polifarmakoterapija padidina vaistų sąveikos riziką, ji dažnai taikoma klinikinėje psichiatrijos praktikoje.

MAO inhibitoriai susiję su reikšminga žalingos farmakodinaminės sąveikos su kitais vaistais rizika. TCA turi santykinai didelę farmakodinaminės sąveikos riziką veikdami daug receptorių. SSRI grupės antidepresantai labai skiriasi tarpusavyje gebėjimu slopinti CYP450 izofermentus [107].

Antidepresantai vartojami gydant įvairaus sunkumo depresiją ir yra parenkami atsižvelgiant į:

- paciento gydymosi antidepresantais patyrimą;
- gretutines ligas;
- galimą sąveiką su kitais vartojamais medikamentais;
- tikėtiną AD šalutinį poveikį;
- depresijos epizodo savybes;
- atipinius depresijos požymius;
- paciento pageidavimus;
- vaisto kainą.

Statistikos departamento duomenimis, Lietuvoje antidepresantų suvartojama labai nedaug (6 kartus mažiau negu Švedijoje) [108]. Turint omenyje, kad tik 30 % depresija sergančių pacientų pasiekia visišką remisiją gydant pirmuo-

ju antidepresantu, kitiems 30 % pacientų galima padėti parenkant kitą antidepresantą, o dar trečdaliui simptomai iki galo neišnyks net ir taikant intensyvių gydymą keliais skirtingais antidepresantais keletą mėnesių. Todėl kiekvienas klinicistas turi ne tik diagnozuoti depresiją, bet ir atsakyti į klausimą – kuri antidepresantą pasirinkti gydymui. Ir susitaikyti su mintimi, kad pasirinktas gydymas ne visada bus veiksmingas.

2.8.7. Kiti nemedikamentiniai gydymo metodai

PSICHOTERAPIJA – plačiai taikomas gydymo būdas kartu su farmakoterapija. Tai depresijos gydymo būdas, kai pacientas kalbasi su psichikos sveikatos specialistu apie savo būseną ir susijusius iššūkius. Psichoterapijos tikslas – padėti pacientui išsiugdyti emocinės savireguliacijos įgūdžius ir ateityje efektyviau spręsti psichologines problemas ir krizines situacijas. Yra daug skirtingų efektyvių psichoterapijos rūšių ir jos parenkamos individualiai [11]. Psichoterapija gali padėti išgyvenančiam depresiją pacientui prisitaikyti prie krizinės situacijos ar kitų sunkumų, atsikratyti neigiamų įsitikinimų, plėtoti tarpasmeninius santykius su kitais, gerinti impulsų kontrolę, tikroviškiau matyti gyvenimo tikslus, naudoti sveikesnius psichologinio elgesio modelius.

ELEKTROS IMPULSŲ TERAPIJA (toliau – EIT; angl. *electroconvulsive therapy*). 1938 m. balandžio 11 d. Romoje italai Uga Cerletti ir Lucino Bini sukonstravo specialų aparatą ir pirmą kartą paveikė elektros srove šizofrenija sergantį ligonį. Po kelerių metų šis metodas pradėtas taikyti ir Lietuvoje (N. Indrašius, J. Rubinšteinas, A. Smalstys). Patobulinta elektros traukulių terapija (ETT), dar vadinama elektros impulsų terapija (EIT), gana plačiai taikoma ir dabar [33].

Šiuo metu EIT atliekama sukėlus bendrąją nejautrą – tai pagerina toleravimą ir sumažina šalutinių reiškinių. Metodas taikomas siekiant greitesnio antidepresinio poveikio, esant atsparumui vaistams, paciento pageidavimu. Dėl greitesnio atsako į gydymą šis metodas naudojamas esant didelei savižudybės rizikai [109]. EIT veikimo mechanizmas nėra iki galo žinomas.

Galima išskirti neurocheminę ir neurofiziologinę EIT veikimo hipotezes. Neurocheminė hipotezė teigia, kad EIT metu keičiasi neurotransmiterių funkcija, susilpnėja adrenerginių posinapsinių receptorių funkcija ir padidėja 5-HT₂, DA receptorių jautrumas. Neurofiziologinė hipotezė remiasi tuo faktu, kad traukulių priepuolio metu smegenų dalis būna metaboliškai hiperaktyvi, o po priepuolio hipoaktyvi. Tai nustatyta PET, smegenų regioninės kraujotakos funkciniu tyrimu bei KT. Gydant EIT pastebima ir neuroendokrininių pokyčių (padidėja prolaktino, endorfinų kiekis).

Tyrėjai taip pat pastebėjo BDNF lygio padidėjimą atspariems farmakoterapiniam gydymui pacientams po EIT procedūrų.

2012 metais atliktos metaanalizės duomenimis, metodo efektyvumas siekia daugiau kaip 50 % gydant vaistams atsparią depresiją [109].

TRANSKRANIJINĖ MAGNETINĖ STIMULIACIJA (toliau – TMS; angl. *transcranial magnetic stimulation*) yra palyginti naujas gydymo metodas, kurio veikimo mechanizmas panašus į EIT, tik tam nereikia anestezijos. Metodas saugus, neskausmingas ir tinkamas taikyti ambulatorinėmis sąlygomis. TMS aparatas turi elektromagnetinę ritę, kuri yra laikoma prie galvos bei generuoja kintamąjį magnetinį lauką [110]. Jis pereina kaukolę ir pasiekia smegenų žievės centrus. Kintamas magnetinis laukas indukuoja elektrinį lauką smegenų žievėje – taip yra sužadunami norimos srities neuronai. TMS plačiausiai taikoma vaistams atspariai depresijai gydyti. Nustatyta, jog remisiją pasiekė net 30,4 % sunkia depresija sergančių pacientų, kurie 5 savaites buvo aktyviai gydyti TMS, tačiau tik 14 % pacientų, kurie sudarė kontrolinę grupę [112].

Šis būdas rekomenduojamas pacientams, kurių gydymas antidepresantais buvo neefektyvus ar kurie nutraukė gydymą AD dėl šalutinių reiškinių.

ŠVIOSOS TERAPIJA (angl. *light therapy*) – efektyvus būdas gydyti sezoninei (rudens / žiemos) depresijai.

Gydymas veikia per melatonino apykaitą, pirmas apie tai 1980 metais padarė pranešimą A. Levi. Nuo 1995-ųjų šviesos terapija pradėta taikyti Vilniaus universiteto Psichiatrijos klinikoje (doc. Alvydas Navickas).

Dėl šviesos poveikio mažėja melatonino koncentracija kraujyje, daugėja serotonino ir dopamino. Naudojama intensyvi 10 000 liuksų šviesa po 30–90 minučių kasdien, geriausia rytais. Metodas taikomas kartu su medikamentiniu gydymu ir jį sustiprina [113, 114].

Kiti gydymo būdai: klajoklio nervo (*n. vagus*) stimuliacija, gilioji smegenų stimuliacija. Tam reikia chirurginės operacijos būdu į smegenis implantuoti prietaisą – neurostimuliatorių. JAV maisto ir vaistų administracija yra patvirtinusi *n. vagus* stimuliacijos gydymo metodą suaugusiems pacientams, kuriems nebuvo atsako į keturis gydymo kursus antidepresantais adekvačiomis dozėmis ir (ar) EIT [111].

Depresijos gydymas yra kompleksinis, derinami visi prieinami metodai: medikamentinis gydymas ir kiti biologiniai metodai (pvz., elektros impulsų terapija), psichosocialinės priemonės, psichiatrinis švietimas (psichoedukacija), psichologinė, psichoterapinė ir socialinė pagalba, įvairūs reabilitacijos

metodai, fiziniai pratimai, relaksacinio kvėpavimo technikos, maisto papildai, miego deprivacija [115]. Nors nepakanka duomenų, kad fizinis aktyvumas galėtų pakeisti antidepresantus, tačiau atliekant tyrimus su depresija sergančiais pacientais pastebėtas teigiamas jo poveikis.

Depresijos gydymas per paskutinius dešimtmečius išpūdingai pažengė į priekį, tačiau dėl empiriškai parenkamo gydymo kiekvieną kartą išlieka iššūkiu gydančiam gydytojui.

2.9. Citochromų P450 sistema

Vaistai – antidepresantai, kaip ir visos cheminės medžiagos (gamtinės ar dirbtinės), patenkančios iš aplinkos į organizmą, vadinami ksenobiotikais. Už jų biotransformaciją (aktyvavimą ir detoksikavimą) organizme daugiausia yra atsakinga kepenų CYP450 fermentų sistema, vykdanči oksidacijos, I fazės biotransformacijos reakcijas. Smegenų CYP fermentai atlieka svarbų vaidmenį vykstant endobiotikų metabolizmui, biosintezei arba endogeninių medžiagų deaktyvacijai. Genetinis vaistus metabolizuojančių fermentų kintamumas yra svarbus ne tik psichiatriniam gydymui, bet ir smegenų funkcijų reguliavimui.

2.9.1. CYP fermentų atradimų istorija

Pirmasis individualų atsaką į ksenobiotikus aprašė Pitagoras 510 m. prieš Kr., pastebėjęs, kad kai kuriems žmonėms, suvalgiusiems didžiųjų pupų, išsivysto hemolizinė anemija. Dabar žinoma, kad tai yra viena iš įgimtų hemolizinių anemijų, kuriai būdinga fermento gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės stoka. 1902 m. A. E. Garrodas ir M. D. Oxonas, aiškindami šalutinių reiškinių biocheminius procesus asmenims, kuriems šie reiškiniai pasireiškia dėl fermentų trūkumo, pasiūlė įtraukti ir genetinį komponentą [116]. Prireikė dar trijų dešimtmečių, kol 1932 m. H. L. Snyderis pirmą kartą epidemiologiniame tyrime aprašė etninius farmakogenetinius skirtumus [117]. 1957 metais A. G. Motulsky patobulino A. E. Garrodo ir M. D. Oxono idėjas, pareiškęs, kad individualūs vaistų efektyvumo ir šalutinių reiškinių atsiradimo skirtumai pasireiškia dėl genetinių variacijų [118]. 1959 m. F. Vogelis pasiūlė terminą – farmakogenetika [119].

Daugelis didžiausių atradimų P450 srityje buvo padaryta stebint šalutinius reiškinius, pasireiškiančius vienam asmeniui arba mažoje grupėje. Nuo pradinio fenotipinio polimorfizmo aprašymo iki genetinio pagrindo atradimo mokslininkai užtruko apie dešimtmetį. Didžiausias istorinis proveržis įvyko XX a. viduryje.

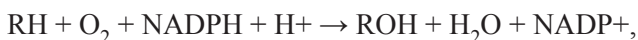
Pradžioje M. Klingenbergas ir D. Garfinkeli aprašė naują kepenų mikrosomose esantį ir anglies monoksido turintį pigmentą. T. Omura ir R. Sato nustatė ir aprašė jį kaip b tipo citochromą, kuris vėliau pavadintas citochromu P450. Jų darbas publikuotas žurnale „Journal of Biological Chemistry“ 1964 metais [224]. Tuo pačiu metu JAV R. Estabrookas su kolegomis pirmieji ėmė tirti citochromų P450 oksigenazinį aktyvumą.

2.9.2. CYP450 fermentų sistema

Žmogaus organizme didžiausias *CYP450* izofermentų kiekis yra sutelktas kepenų ląstelių endoplazminiame tinkle, antinksčių ir lytinių liaukų ląstelių mitochondrijose [120]. Jų aptinkama plonojoje žarnoje ir jie yra svarbūs mažinant geriamų vaistų biologinį prieinamumą. Taip pat *CYP450* randama plaučiuose, placentoje ir inkstuose [121]. Šie fermentai katalizuoja endogeninių lipofilinių junginių (steroidų, tulžies rūgščių, prostaglandinų) ir egzogeninių junginių (ksenobiotikų) oksidacijos ir redukcijos reakcijas, taip paversdami medžiagas labiau hidrofiliskomis ir palengvindami jų pašalinimą su šlapimu [122]. *CYP450* fermentai dalyvauja ir svarbių organizmui junginių sintezėje (pvz., cholesterolio, steroidinių hormonų, tromboksano A2, vit. D apykaitoje).

Pagrindinė *CYP450* fermentų katalizinė funkcija yra pačių įvairiausių substratų oksidavimas – monooksigenazės reakcija [123]. Tai vieno deguonies atomo prijungimas prie organinio substrato ir kito redukavimas į vandens molekulę.

Reakciją bendru atveju galima užrašyti tokia lygtimi:



čia RH – substratas; ROH – oksiduotas substratas.

2.9.3. Citochromų nomenklatūra

Citochromų *CYP450* fermentų (monooksigenazių) didšeimės pavadinimas yra kilęs iš jų lokalizacijos ląstelės membranoje (cito) bei sudėtyje esančių geležies (hemo) kompleksą turinčio baltymo (porfirino) ir pigmento (P), kuris po reakcijos su anglies monoksidu sugeria 450 nm ilgio šviesos bangas [124].

Kiekvienas fermentas žymimas raidėmis CYP, toliau eina arabiškas skaičius, kuris rodo grupės numerį, raidė – pošeimį, ir dar vienas skaičius, kuris nurodo konkretų geną koduojantį izofermentą. Norint pažymėti geną visas pavadinimas rašomas kursyvo šriftu. Pavyzdžiui, *CYP2E1* koduoja fermentą CYP2E1.

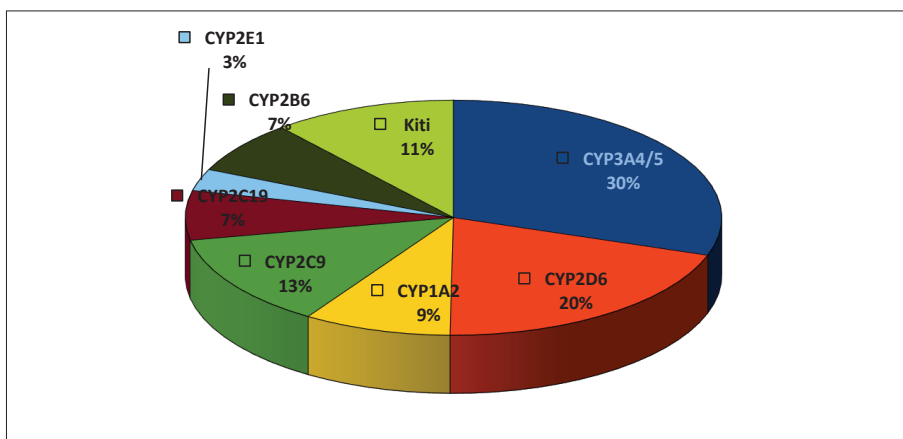
CYP fermentus koduojantys genai yra polimorfiški – skirtingi aleliniai variantai yra žymimi * ir skaičiumi. Pavyzdys *CYP2D6*1*: po CYP pavadinimo skaičius 2 – šeima, toliau D – pošeimis, 6 – konkretus genas, *1 – alelio variantas [125].

Kadangi CYP fermentams būdingas persidengiantis substratų specifiškumas (tai reiškia, kad tą patį substratą gali metabolizuoti keletas fermentų), nomenklatūra, priimta 1996 metais [126], remiasi CYP450 aminorūgščių sekos panašumais, o ne substrato, kuris metabolizuojamas, panašumu.

Dabartinės nomenklatūros gairės nurodo, kad naujų CYP šeimos nariai turi > 40 % bendrų aminorūgščių, o pošeimės > 55 %.

Nomenklatūros komitetai priskiria ir stebi bazinių genų pavadinimus (*Cytochrome P450* tinklalapis <http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>) ir alelių pavadinimus (*CYP Allele Nomenclature Committee* <https://www.pharmgkb.org/>).

Nauji atradimai skatina ir toliau tobulinti CYP nomenklatūrą ir vienodinti jų žymėjimą. Yra sukurta visiems prieinama duomenų bazė, kuri jungia visą informaciją apie CYP ir juos koduojančius genus (*The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database* <https://www.pharmvar.org/>).



3 paveikslas. Citochromų P450 izoformos ir jų metabolizuojamų vaistų procentas

Šiuo metu yra žinoma daugiau negu 100 CYP450 grupei priklausančių fermentų, tačiau šis skaičius nuolat auga. Šeši iš jų: CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ir CYP3A5 – metabolizuoja daugiau negu 80 % visų kliniškai vartojamų vaistų (3 paveikslas) [1].

2.9.4. CYP polimorfizmai ir fenotipai

Visi genai, koduojantys CYP450 grupei priklausančius fermentus, yra polimorfiški. Fermento ekspresiją ir aktyvumą (fenotipą) lemia aktyvių geno alelių kiekis, o jis yra labai individualus ir įvairuojantis. DNR grandinė susideda iš mažesnių vienetų, vadinamųjų nukleotidų – tai adeninas (A), guaninas (G), citozinas (C) ir timinas (T), kuriems būdinga tam tikra įprasta seka. Genas, DNR segmentas, yra atsakingas už specifinio baltymo sintezę. Kai įprasta bazių seka pasikeičia, tai vadinama vieno nukleotido polimorfizmu (toliau VNP, angl. *single nucleotide polymorphisms*) [1], pasikeičia ir geno seka, o kartu keičiasi ir koduojamo baltymo funkcija.

Tyrimais buvo patvirtintos genetinės variacijos (arba polimorfizmai) ir tai, kad jos yra viena iš svarbiausių skirtingo atsako į gydymą priežasčių. Nustatyta, kad šios variacijos atsiranda dėl VNP.

Genetinis polimorfizmas lemia, kaip konkretus CYP450 fermentas metabolizuos vaistą.

Atsižvelgiant į fermento aktyvumą, išskiriamos keturios fenotipo grupės: 1) lėto metabolizmo (angl. *poor metabolizers*), kai fermentas nėra aktyvus; 2) vidutinio (tarpinio) metabolizmo (angl. *intermediary metabolizers*), kai fermento aktyvumas yra sumažėjęs ir šie pacientai turi vieną aktyvų (iš dalies aktyvų) ir vieną neaktyvų alelį arba du iš dalies aktyvius alelius; 3) normalaus metabolizmo (angl. *extensive metabolizers*), šie pacientai turi du įprastus alelius ir tai lemia normalų fermento aktyvumą; 4) ultragreito metabolizmo (angl. *ultrarapid metabolizers*), šie pacientai turi keletą aktyvių genų kopijų, todėl fermento aktyvumas itin padidėja. Pagal aptinkamas mutacijas CYP fermentą koduojančiame gene, vartojant atitinkamą vaistą, gali pasireikšti skirtingas klinikinis atsakas [131]. 1 lentelėje pateikiama informacija, kai vaistas yra aktyvi medžiaga, o jo metabolitas neaktyvus. Prognozuojamas klinikinis atsakas bus priešingas, jeigu vaistas yra neaktyvus, o jo metabolitas – aktyvus.

Nustatyta, kad vaistų koncentracija esant skirtingiems fenotipams gali skirtis iki 1 000 kartų [127]. Klinikinėje praktikoje tai pasireiškia kaip nepakankamas vaisto veikimas arba toksiškumas vartojant standartinėmis dozėmis [128]. Skirtingų rasių pacientų nevienodas atsakas į vaistus taip pat yra nulemtas CYP450 sistemos polimorfizmo [129]. Nuo 1 % iki 10 % europidų ir nuo 10 % iki 29 % afrikiečių turi ultragreitą metabolizmą pagal CYP2D6, kuris metabolizuoja daugelį beta blokatorių, taip pat antidepresantų ir opioidų [130].

1 lentelė. Fenotipų klinikinis pasireiškimas

Genotipas	Fermento aktyvumas	Fenotipas	Prognozuojamas klinikinis pasireiškimas
Du pažeisti aleliai	Fermentas neaktyvus	Lėto metabolizmo	Stipresnis efektas, nei siekiama
Vienas aktyvus ir vienas neaktyvus alelis AR vienas neaktyvus ir vienas iš dalies aktyvus alelis AR du iš dalies aktyvūs aleliai	Sumažėjęs fermento aktyvumas	Vidutinio metabolizmo	Potencialiai stipresnis efektas, nei siekiama
Bent vienas ir ne daugiau nei du funkcionuojantys aleliai	Normalus fermento aktyvumas	Normalaus metabolizmo	Prognozuojamas atsakas
Funkcionalaus alelio duplikacijos	Didesnis fermento aktyvumas	Ultragreito metabolizmo	Nepakankamas klinikinis efektas

Svarbu pažymėti, kad selektyvių serotonino pernašos inhibitorių savybė slopinti vaistus metabolizuojančių fermentų aktyvumą dar labiau sunkina individualios dozės parinkimą. Todėl, susidūrus su klinikiniais sunkumais skiriant selektyvius serotonino pernašos inhibitorius, rekomenduojama keisti vaistą, o ne titruoti dozę.

Nepaisant individualaus metabolizmo, vaistų dozavimas dabar remiasi populiaciniu vidurkiu, t. y. vaisto koncentracija plazmoje gaunama išvedus vidurkį populiacijai, vartojusiai nustatytą dozę. Tai reiškia, kad tinkama vaisto dozė konkrečiam asmeniui rutiniškai nėra nustatoma. Tai aktualu 5,5 % žmonių, kurių metabolizmas yra ultragreitas – jiems norimas atsakas į gydymą įprastomis dozėmis negaunamas dėl greito vaistų skilimo. Tokių žmonių Europoje yra 15–20 milijonų. Dar 20–30 milijonų (7 % populiacijos), kurie turi silpną metabolizmą, dėl per didelės vaistų koncentracijos plazmoje patiria daug šalutinių reiškinių [132]. Dėl vaistų dozavimo remiantis statistiniu vidurkiu 35–50 milijonų europiečių gali visiškai priešingai reaguoti į gydymą trečdaliu visų vaistų, metabolizuojamų CYP2D6, mat nėra atsižvelgiama į jų genotipą.

Skirtingą atsaką į gydymą gali lemti ir kitos priežastys: prastas gydymo režimo laikymasis, blogas paciento ir gydytojo bendradarbiavimas, nepageidaujama vaistų sąveika bei patofiziologinės būsenos [127].

2.9.5. CYP fermentų indukcija ir inhibicija

Antidepressantai, kaip ir kiti vaistai, yra ne tik metabolizuojami citochromo P450 sistemos, bet ir patys gali turėti įtakos šių fermentų aktyvumui. Tai ypač svarbu politerapijos atvejais.

Visų vaistų sąveika su citochromo P450 fermentu pasireiškia trimis būdais. Vaistas gali būti tik metabolizuojamas (substratas), gali slopinti (inhibuoti) arba skatinti (indukuoti) fermentus. Inhibitorius metabolizmą blokuoja per vieną ar kelis fermentus. Šis poveikis priklauso ir nuo vaisto dozės, ir nuo inhibitoriaus giminiškumo fermentui. Pavyzdžiui, sertralinas (SSRI grupės antidepressantas): vartojant 50 mg dozę jis yra silpnas CYP2D6 inhibitorius, bet padidinus dozę iki 200 mg jo poveikis tampa labai stiprus [133].

Inhibitoriaus poveikis pasireiškia iš karto. Vaistas gali būti metabolizuojamas ir kartu slopinti tą patį fermentą (pvz., eritromicinas yra metabolizuojamas CYP3A4 ir kartu jį slopina) arba metabolizuojamas vieno, o slopinti kitą fermentą (pvz., antidepressantas bupropionas yra metabolizuojamas CYP2B6, o stipriai slopina CYP2D6 izofermentą) [134]. Kai kuriais atvejais vaistai sąmoningai derinami, kad būtų gauta naudos iš fermentų inhibicijos: ritonaviras, proteazių inhibitorius ir potencialus CYP3A4 inhibitorius, yra derinamas su lopinaviru, kad padidintų jo kiekį ŽIV užsikrėtusių pacientų serume, – taip gaunamas stipresnis terapinis poveikis [1].

Induktoriai fermentų aktyvumą didina skatindami fermentų sintezę. Todėl dažniausiai, skirtingai nuo fermentų slopinimo, šis procesas užtrunka ir priklauso nuo induktoriaus skilimo pusperiodžio. Vaisto, metabolizuojamo per CYP2C9, koncentracija pasikeis praėjus 24 valandoms po rifampicino paskyrimo (rifampicinas yra stiprus CYP2C9 induktorius), o paskirto fenobarbitalio indukuojamas poveikis fermentui gali išlikti visą savaitę [135].

Vaistas gali būti metabolizuojamas to paties fermento, kurį ir indukuoja. Karbamazepinas, fermento induktorius, gydymo pradžioje turi būti skiriamas mažesnėmis dozėmis, o vėliau, laipsniškai mažėjant jo skilimo pusperiodžiui, dozė turėtų būti didinama kas savaitę.

2.9.6. Šalutinis vaistų poveikis

Terapinės vaistų dozės dėl padidėjusios jų koncentracijos kraujo serume gali sukelti šalutinių reiškinių pacientams, kurių metabolizmas yra silpnas, arba pacientams, gydomiems vaistų deriniais su CYP450 fermentų inhibitoriumi [136]. Šalutiniai reiškiniai tikėtini dažniau, jeigu vaistas turi siaurą terapinį langą ir jo metabolizmas vyksta tik per vieną izofermentą.

Dėl polimorfizmų, veikiančių vaistų metabolizmą, gali pasireikšti vaistų toksiskumas, nepageidaujamas poveikis, sustiprėjęs poveikis, sumažėjusi veiksminga dozė arba sumažėjęs vaisto veiksmingumas, dažnesnė vaistų tarpusavio sąveika, nepakankama vaisto aktyvacija.

Pavyzdžiui, paroksetino (SSRI grupės antidepresanto) slopinamasis poveikis CYP2D6 fermentui gali turėti įtakos vaistų metabolizuojamai to paties fermento koncentracijai plazmoje, kartu ir klinikiniam efektyvumui bei šalutiniams reiškiniams.

2.9.7. CYP2D6 ir jo svarba

Ypač svarbų vaidmenį atlieka CYP2D6, jis yra iširtas geriausiai. CYP2D6 sudaro tik 1–2 % visų kepenyse esančių CYP, tačiau yra atsakingas net už 25 % visų vartojamų vaistų metabolizmą.

Yra žinoma daugiau negu 100 jo polimorfizmų. CYP2D6, arba vadinamoji debriso-kvino-4-hidrolazė (angl. *debrisoquine-4-hydroxylase*), buvo pavadintas pagal pirmą aprašyto vaisto metabolizmą. Pastebėta, kad, skiriant debriso-kvino vienodomis dozėmis, jo koncentracija plazmoje itin skiriasi. Taip buvo aprašyti skirtingi fenotipai [137].

CYP2D6 geno polimorfizmai yra susiję su plačiu sąrašu ligų: arterine hipertenzija, leukemija, vaikų apnėja, skydliaukės ir krūties vėžiu, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, porfirija, taip pat ir su žmonių gebėjimu metabolizuoti skirtingus vaistus.

Metoksifeniletilamino metabolizmas į tiraminą (hidroksifeniletilaminą) ir tiramino – į dopaminą katalizuojamas CYP2D6, kuris randamas dopaminerginiuose neuronuose [138]. Serotonino metabolizme CYP2D6 irgi yra labai svarbus. Jis atlieka endogeninio 5-metoksiindolo etilamino O-demetilazės, transformuojančios 5-metoksitriptaminą į serotoniną, funkciją. Tačiau dar atlikta nedaug *in vivo* tyrimų, patvirtinančių CYP2D6 įtaką endogeninio serotonino ir dopamino gamybai. Netiesiogiai CYP2D6 gali paveikti dopaminerginę funkciją ir per serotonerginių bei dopaminerginių sistemų sąveiką [225].

CYP2D6 dalyvauja ir progesterono 2β- ir 21-hidroksilinime.

CYP2D6 metabolizuojamų vaistų grupę daugiausia sudaro tokie lipofiliniai junginiai kaip beta blokatoriai, antidepresantai, neuroleptikai, antiaritmiškai ir opioidai, vaistai nuo vėžio, pavyzdžiui, tamoksifenas. Daugeliui iš jų yra būdingas siauras terapinis langas [139].

Kodeinas dalyvaujant CYP2D6 O-demetilinimo būdu yra paverčiamas į morfiną, kuris vartojamas skausmui slopinti [140]. Todėl lėtą metabolizmą turintys pacientai, gydomi kodeinu, gauna mažesnę terapinį efektą.

CYP2D6 metabolizuoja daug psichotropinių vaistų, kuriais gydoma depresija bei kiti sunkūs psichikos sutrikimai. SSRI grupės antidepresantai, tricikliai antidepresantai ir neuroleptikai: haloperidolis, risperidonas, zuklopentiksolis ir kiti. Tricikliai antidepresantai yra metabolizuojami CYP2D6 fermento į hidroksilo metabolitus. Dėl sumažėjusio baltymo aktyvumo triciklių antidepresantų koncentracija kraujo plazmoje bus padidėjusi. Tokiu atveju gali pasireikšti šalutinės vaisto reakcijos, pavyzdžiui, centrinės nervų sistemos, širdies funkcijos sutrikimai. Tačiau dėl CYP2D6 nulemtu per didelio fermentinio aktyvumo triciklių antidepresantų koncentracija kraujyje sumažėja, todėl gydymo efektyvumas gali labai sumažėti arba gydymas gali būti visiškai neveiksmingas [139].

Tyrimais įrodyta, kad nortriptilino farmakokinetika yra tiesiogiai priklausoma nuo aktyvių CYP2D6 fermentų koduojančių genų kopijų skaičiaus ir dozavimas norint pasiekti tokią pačią koncentraciją kraujo plazmoje svyruoja nuo 30–50 mg lėto metabolizmo atveju ir 500 mg – ultragreito [127].

Stipriausi CYP2D6 inhibitoriai iš antidepresantų yra paroksetinas, toliau mažėjimo tvarka rikiuojasi fluoksetinas, sertralinas (dozė > 50 mg/p), fluvoksaminas, venlafaksinas, klomipraminas, amitriptilinas. Į tai svarbu atsižvelgti pasirenkant tinkamą gydymą politerapijos atvejais [141]. Taip pat pastebėta, kad rūkančių ir vartojančių alkoholį asmenų smegenyse, palyginti su nevartojančiais asmenimis, CYP2D6 lygis buvo aukštesnis, o lygis kepenyse nesiskyrė [143].

2.9.8. *CYP2D6* geno polimorfizmai

CYP2D6 polimorfizmų dažnis labai įvairuoja tarp skirtingų rasių ir priklauso nuo geografinės padėties ir etninės populiacijos sudėties.

Nuo 7 % iki 10 % europidų pasižymi lėtu vaistų metabolizmu pagal *CYP2D6* [142]. Tai gali lemti dažnesnius vaistų sukeltus šalutinius reiškinius arba, priešingai, nepakankamą jų veikimą, jeigu tam reikalingas vaisto virtimas į aktyvų metabolitą.

Nuo 1 % iki 10 % europidų turi ultragreitą metabolizmą. Šiaurės Afrikoje ir Azijoje šis skaičius siekia 10–29 % [132]. Jiems vaistų poveikis dėl greito skilimo bus nepakankamas.

Iš daugiau negu 75 *CYP2D6* aprašytų skirtingų alelių daugiau kaip 15 koduoja neaktyvią izoformą ar fermentą, o kitus variantus sudaro genų duplikacijos.

*CYP2D6*1* alelis yra laukinio tipo ir siejamas su normaliu fermento aktyvumu ir normaliu metabolizmu fenotipiškai. *CYP2D6* aleliai *2, *33 ir *35 yra normalaus aktyvumo.

Kiti *CYP2D6* aleliai apima variantus, atsakingus už nefunkcionuojantį fermentą (pvz., *3, *4, *5 ir *6) arba už sumažėjusio aktyvumo (pvz., *10, *17 ir *41). Nefunkcionuojantis *CYP2D6*4* alelis baltaodžių populiacijoje sudaro 15–21 %. Sumažėjusio aktyvumo *CYP2D6*10* tarp Azijos gyventojų sudaro daugiau kaip 57 % ir *CYP2D6*17* – tarp 20–34 % juodaodžių. Keturi nefunkcionuojantys aleliai: *3, *4, *5 ir *6, randami 97 % asmenų, kurie turi lėto metabolizmo fenotipą [129].

Iš Azijos kilusiems asmenims tik 50 % *CYP2D6* alelių yra normalios funkcijos ir duplikacijų dažnis yra didesnis negu 45 %. Nefunkcionuojantys *CYP2D6*36* ir *CYP2D6*10* labiausiai paplitę Azijoje.

Afrikos populiacijoje irgi tik apie 50 % *CYP2D6* alelių yra normalios funkcijos. *CYP2D6* polimorfizmų pasiskirstymas tarp etninių grupių pateikiamas 2 lentelėje.

2 lentelė. *CYP2D6* polimorfizmas tarp etninių grupių [7, 129]

Alelių variantai	Fenotipas	Dažnis
<i>CYP2D6*1, *2</i>	Normalaus metabolizmo	60–85 % europidų populiacijos
<i>CYP2D6*9, *10, *17, *14</i>	Vidutinio metabolizmo	10–15 % europidų, iki 50 % azijiečių (defektinis *10 alelis) iki 30 % afrikiečių (*17 alelis)
<i>CYP2D6(*1, *2) x n</i>	Ultragreito metabolizmo	Labiau paplitęs Pietų nei Šiaurės Europoje, 20 % Saudo Arabijoje, 29 % Etiopijoje
<i>CYP2D6</i> nuliniai aleliai *3, *4, *6 ir delecija *5	Lėto metabolizmo	5–10 % europidų

Apie 5–10 % populiacijos turi lėtą metabolizmą [130].

Lėtą metabolizmą turinčių žmonių daugiausia yra tarp baltaodžių asmenų iš Europos ir jų palikuonių. Pagrindiniai aleliai šioje populiacijoje yra normalios funkcijos *CYP2D6*1* (70 %) bei *CYP2D6*4* ir *CYP2D6**, kurie lemia didelį skaičių žmonių, turinčių fenotipiškai lėtą metabolizmą.

Ultragreitu metabolizmu pasižymintys žmonės turi mažiausiai tris *CYP2D6* genokopijas. Jie sudaro vidutiniškai apie 1–2 % visų pacientų, bet jų dažnis įvairiose populiacijose labai skiriasi: 28 % Šiaurės Afrikos, Etiopijos ir arabų šalyse, daugiau kaip 10 % baltaodžių ir 3 % Amerikos juodaodžių, daugiau kaip 1 % ispanakalbių, Kinijoje ir Japonijoje. Ryšys tarp *CYP2D6* alelių variantų ir *CYP2D6* fermento aktyvumo yra pateikiamas 3 lentelėje.

Apie 2–11 % pacientų pasižymi vidutinio stiprumo metabolizmu – jie turi du sumažėjusio aktyvumo alelius arba vieną sumažėjusio aktyvumo, kitą normalų.

3 lentelė. CYP2D6 genotipo fenotipinė išraiška [129–132, 139]

Tikėtinas fenotipas	Aktyvumo vienetai	Fermento aktyvumas	CYP2D6 genotipo pavyzdžiai
Ultragreito metabolizmo (~1–2 % pacientų)	> 2,0	Padidėjusio aktyvumo	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
Normalaus metabolizmo (~77–92 % pacientų)	2,0–1,0	Normalaus aktyvumo	*1/*1, *1/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *2/*2, *41/*41
Vidutinio stiprumo metabolizmo (~2–11 % pacientų)	0,5	Sumažėjusio aktyvumo	*4/*10, *4/*41, *5/*9
Lėto metabolizmo (~5–10 % pacientų)	0	Neaktyvus	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

Apie 77–92 % individų turi nors vieną normaliai funkcionuojantį alelį (*1 ar *2) arba du iš dalies funkcionuojančius alelius. Tokie asmenys turėtų fenotipiškai normaliai reaguoti į CYP2D6 substratus. Tačiau nėra žinomos priežastys, kodėl yra tokia plati atsako skirtumų įvairovė tarp fenotipiškai normalų metabolizmą ir tą patį genotipą turinčių asmenų.

2.9.9. CYP1A2 fermento svarba

Veikiant šiam fermentui vyksta pirminis psichotropinių vaistų: chlorpromazino, perfenazino, tioridazino, klozapino, olanzapino, diazepam, ir antrinis haloperidolio, perfenazino metabolizavimas [7]. CYP1A2 yra svarbus ir skaidant teofiliną bei yra pagrindinis fermentas, kuris dalyvauja hidroksilinant 17-beta-estradiolį.

Nustatyta, kad jį indukuoja poliaromatiniai hidrokarbonatai, esantys cigarečių dūmuose ir ant grotelių keptame maiste [143]. Tai vienintelis izofermentas, kurį veikia tabakas – tai paaiškina, kodėl siekiant terapinio efekto rūkaliams reikalingos didesnės teofilino dozės negu nerūkantiems asmenims. Indukuojamu poveikiu pasižymi ir karbamazepinas. Todėl rūkantiems asmenims, gydomiems klozapinu, olanzapinu ir karbamazepinu, yra svarbu koreguoti dozes. J. Van der Weide'as su bendradarbiais 2003 m. atlikę tyrimą nustatė, kad terapinė klozapino dozė rūkaliams buvo beveik du kartus didesnė negu nerūkantiems asmenims [144]. 1995 m. paskelbta informacija, kad rūka-

liams reikalingos didesnės diazepam dozės tam, kad būtų pasiektas nerimą slopinantis poveikis [145].

Šio fermento aktyvumą mažina ir uždegimas. Manoma, kad tai vyksta per citokinus, išsiskiriančius esant uždegiminei reakcijai [146].

Priešingu poveikiu pasižymi inhibitoriai (pvz., antidepresantas fluvoksaminas). Jų poveikis pasireiškia vaistų, metabolizuojamų CYP1A2, koncentracijos plazmoje didinimu. Dėl to gali sustiprėti nepageidaujamas vaistų poveikis bei toksiškumas.

Kofeinas, esantis kavoje, arbatoje ar kituose gėrimuose, gali konkuruoti su kitais substratais, kartu ir su vaistais, dėl fermento CYP1A2. Dėl polimorfizmo kai kuriems asmenims, vartojantiems kofeino turinčius produktus, gali labai padidėti vaistų koncentracija plazmoje ir pasireikšti toksinis bei šalutinis jų poveikis [147, 148].

2.9.10. *CYP2C9* geno polimorfizmai

CYP2C9 turi kliniškai reikšmingų polimorfizmų. Daugiau negu 50 jų yra aprašyti, bet tik du iš jų yra labiau paplitę ir funkciškai reikšmingi, – tai *CYP2C9*2* ir **3* [149]. Europidų populiacijoje *CYP2C9 *2* ir **3* turi atitinkamai 11 % ir 7 % žmonių, jų fenotipas pasižymi sumažėjusiu fermento aktyvumu [150]. Šis fermentas atsakingas už biotransformaciją tokių substratų kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, varfarinas. Stiprus šio fermento inhibitorius yra flukonazolis – aprašytos sunkios būsenos ir stiprūs kraujavimai dėl varfarino ir flukonazolio sąveikos [151].

2.9.11. *CYP2C19* ir jo svarba

CYP2C19 dalyvauja antidepresantų [152], benzodiazepinų [153], protonų siurblio inhibitorių [154], klopidogrelis [155] metabolizme. *CYP2C19* yra vienas iš pagrindinių fermentų, metabolizuojančių tokius antidepresantus kaip imipraminą, klomipraminą, citalopramą, sertralina ir moklobemidą [156]. Fermentas yra ekspresuojamas daugiausia kepenyse ir mažesniais kiekiais – plonojoje žarnoje [157].

Pagrindinis *CYP2C19* alelio polimorfizmas, atsakingas už lėto metabolizmo fenotipą, yra *CYP2C19*2*, europidų populiacijoje jo paplitimas sudaro 13 %, juodaodžių – 20 % ir azijiečių – net 32 %. Tai gali būti gyvybiškai svarbu gydant kardiovaskulines komplikacijas bei siekiant reikalingo antikoaguliacinio poveikio. Klopidogrelis yra neaktyvus provaistas – jo aktyvavimui reikalingas normaliai funkcionuojantis *CYP2C19*. Klinikiniuose tyrimuose

aprašyta padidėjusios trombų susidarymo rizikos, miokardo infarkto ir net kardialinių mirčių atvejų esant *CYP2C19* polimorfizmui, susijusiam su visišku fermento neaktyvumu [158].

Nustatyta, kad didesnė triciklių antidepresantų metabolitų koncentracija randama lėto metabolizmo žmonių kraujo plazmoje, palyginti su normalų fermento aktyvumą turinčiais asmenimis. Tai parodo *CYP2C19* fermento reikšmę metabolizmui, nors už triciklių antidepresantų metabolizmą atsakingi ir kiti fermentai [159, 160].

Nepageidaujamas vaistų poveikis gali būti siejamas ne tik su polimorfizmais, bet ir su vaistų sąveika, kai slopinamas fermentas ir taip sumažinamas jo aktyvumas. Lėtą *CYP2C19* metabolizmą turintys pacientai blogai toleruoja triciklius antidepresantus, taip pat citalopramą, escitalopramą ir sertralina [132]. Kai kurie SSRI, kaip fluoksetinas, fluvoksmaninas [161, 162], bei protonų siurblio inhibitoriai [163–165] pasižymi slopinamuoju *CYP2C19* efektu. Tokia sąveika gali lemti nepakankamą klinikinį poveikį, jei kartu skiriamas vaistas, kurį metabolizuoja šis CYP. Vyksta tyrimai dėl polimorfizmų sąsajos su onkologinėmis ligomis [166] bei įtakos terapinių vaistų (klopidogrelis bei protonų siurblio inhibitorių) farmakokinetikai [167, 168].

2.9.12. *CYP2C19* geno polimorfizmai

CYP2C19 genas labai polimorfiškas, aprašoma daugiau negu 35 skirtingų alelių variantai.

*CYP2C19*1* alelis susijęs su normalaus aktyvumo fermentu ir fenotipiškai – su normaliu metabolizmu.

*CYP2C19*17* alelis susijęs su padidėjusiu fermento aktyvumu ir fenotipiškai – su ultragreitu metabolizmu [169].

*CYP2C19*2* yra nefunkcionuojantis variantas ir gamina neaktyvų baltymą. *CYP2C19*2* pasitaiko apie 15 % baltaodžių ir juodaodžių, 29–35 % azijiečių.

Kitas nefunkcionuojantis variantas yra *CYP2C19*3*, jis dažnas tarp Azijos gyventojų ir sudaro 2–9 %, rečiau pasitaiko kitų rasių atstovams [170].

Maziau negu 1 % bendros populiacijos randamas neveikiantis *CYP2C19*4-8* variantas.

CYP2C19 vidutinio stiprumo metabolizuotojai turi vieną kopiją nefunkcionuojančio alelio ar sumažėjusio aktyvumo alelį (pvz., *1/*2), lėto metabolizmo asmenys yra homozigotai arba heterozigotai dviejų alelių, koduojančių nefunkcionuojančius fermentus (pvz., *2/*2, *2/*3) [170].

Tarp *CYP2C19* geno polimorfizmų nepasitaiko duplikacijų, kurios lemia fenotipiškai ultragreitą metabolizmą, tačiau yra promotoriaus polimorfizmas,

kuris pagreitina CYP2C19 metabolizuojamų vaistų skaldymą. Jo klinikinė svarba nėra iki galo ištirta. Lėtą metabolizmą turi apie 5 % baltaodžių [168].

CYP2C19 polimorfizmo paplitimo tarp etninių grupių įvairovė pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė. *CYP2C19* polimorfizmas tarp etninių grupių [169, 170–172]

Alelių variantai	Fenotipas	Dažnis
<i>CYP2C19*1</i>	Normalus CYP2C19 fermento aktyvumas	55–63 % afrikiečių 65–74 % europidų 61 % azijiečių
<i>CYP2C19*2</i>	Nėra fermento aktyvumo	15 % afrikiečių 29–35 % azijiečių 12–15 % europidų
<i>CYP2C19*3</i>	Sumažėjęs fermento aktyvumas ar jo nėra	Labiausiai paplitęs tarp azijiečių – 2–9%
<i>CYP2C19(*17) x n</i>	Padidėjęs fermento aktyvumas	16 % afrikiečių 3–6 % azijiečių 16–21 % europidų

CYP fermentų bei genų polimorfizmų tyrimai būtų svarbi dėlionės, pavadinimu individualizuotas gydymas, dalis.

Šis mokslinis darbas nagrinėja daugiadisciplinę temą iš skirtingų mokslo sričių – psichiatrijos, farmakologijos ir genetikos. Literatūros apžvalgos tikslas yra padėti geriau suprasti problemos aktualumą, kompleksiškumą bei pamatyti jos sudėtingumą ir nevienareikšmiškumą.

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODIKA

Atsižvelgiant į darbo tikslus ir uždavinius sudaryta tyrimo programa, apimanti keletą etapų:

1. Literatūros apžvalga; tyrimo protokolo sudarymas ir tyrimui reikalingų dokumentų rengimas; gautas bioetikos leidimas atlikti tyrimą.
2. Tiriamųjų atranka į tiriamąsias grupes pagal pasirinktus įtraukimo kriterijus.
3. Pacientų klinikinių depresijos simptomų vertinimas pagal depresijos skales: atvykus, po 2 savaitių ir po 4 savaitių.
4. Pacientų genetinis ištyrimas ir genetiko konsultacija, molekuliniai genetiniai DNR tyrimai dėl *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų polimorfizmų.
5. Kontrolinės grupės DNR tyrimas ieškant *CYP2D6* geno polimorfizmų.
6. Duomenų suvedimas, statistinė analizė, išvadų rengimas.

Tyrimo protokolą patvirtino Lietuvos bioetikos komitetas 2015-02-03, leidimas Nr. 158200-15-769-286 (1 priedas). Leidimą tvarkyti asmens duomenis išdavė Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija (2 priedas). Tyrėjai ir biomedicininio tyrimo užsakovas – Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos klinika ir Žmogaus ir medicininės genetikos katedra. Mokslinis darbas buvo atliekamas nuo 2015 iki 2018 metų Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Neurologijos centro Psichiatrijos skyriuje (toliau – VULSK NCPS) ir Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Žmogaus ir medicininės genetikos katedroje (toliau – VU MF BMI ŽMGK).

3.1. Tiriamieji ir jų atranka

PACIENTŲ GRUPĖ

Tyrimo dalyvavo asmenys, sergantys vidutinio sunkumo depresijos epizodu (kodas pagal TLK-10-AM sisteminę ligų sąrašą F32.10/F32.11 ar F33.1) arba sunkios depresijos epizodu (kodas F32.20/F32.21 ar F33.2). Šie asmenys sudarė pirmą tiriamųjų (pacientų) grupę. Atvykusiam depresija sergančiam pacientui buvo siūloma dalyvauti tyrime, jis buvo supažindinamas su tyrimo protokolu, tikslais ir eiga, aiškiai ir suprantamai buvo atsakoma į visus jo užduotus klausimus. Pacientas, sutikęs dalyvauti tyrime, buvo įvertinamas pagal įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. Įtraukimo kriterijus atitinkantis pacientas susipažindavo su Asmens informavimo forma tiriamiesiems Nr. 1

(3 priedas), o sutinkantis dalyvauti tyrime pacientas pasirašydavo Informuoto asmens sutikimo formą (tiriamiesiems) Nr. 1 (5 priedas).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai (pacientų grupė):

- amžius 18–99 metai;
- depresijos diagnozė nustatyta licencijuoto gydytojo psichiatro (TLK-10-AM kodai F32.10/F32.11; F32.20/F32.21; F33.1; F33.2);
- gydomi antidepresantu (-ais), kuri (-iuos) skiria licencijuoti gydytojai psichiatrai;
- raštiškai sutikę dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai (pacientų grupė):

- sunki somatinė patologija ir negebėjimas suprasti bei pasirašyti sutikimo dalyvauti tyrime;
- negaunantys gydymo antidepresantu (-ais) (pvz., gydomi psichoterapija ar kitų grupių vaistais);
- depresinis sindromas kito psichikos sutrikimo sudėtyje (pvz., šizoafektinis sutrikimas, depresijos tipas, organinė depresija);
- atsisakymas dalyvauti tyrime bet kuriame gydymo etape.

KONTROLINĖ GRUPĖ

Antrą grupę (kontrolinę) sudarė savanoriai (kitų fakultetų, kitų mokslo įstaigų studentai, medicinos personalas, VUL SK Šeimos centro pacientai), sutikę dalyvauti tyrime. Jie buvo supažindinami su tyrimo protokolu, tikslais ir eiga, aiškiai ir suprantamai buvo atsakoma į visus jų užduotus klausimus. Įtraukimo kriterijus atitinkantys asmenys susipažindavo su Asmens informavimo forma tiriamiesiems Nr. 2 (4 priedas), o dalyvauti tyrime sutinkantys asmenys pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą (tiriamiesiems) Nr. 2 (6 priedas).

Įtraukimo į tyrimą kriterijai (kontrolinė grupė):

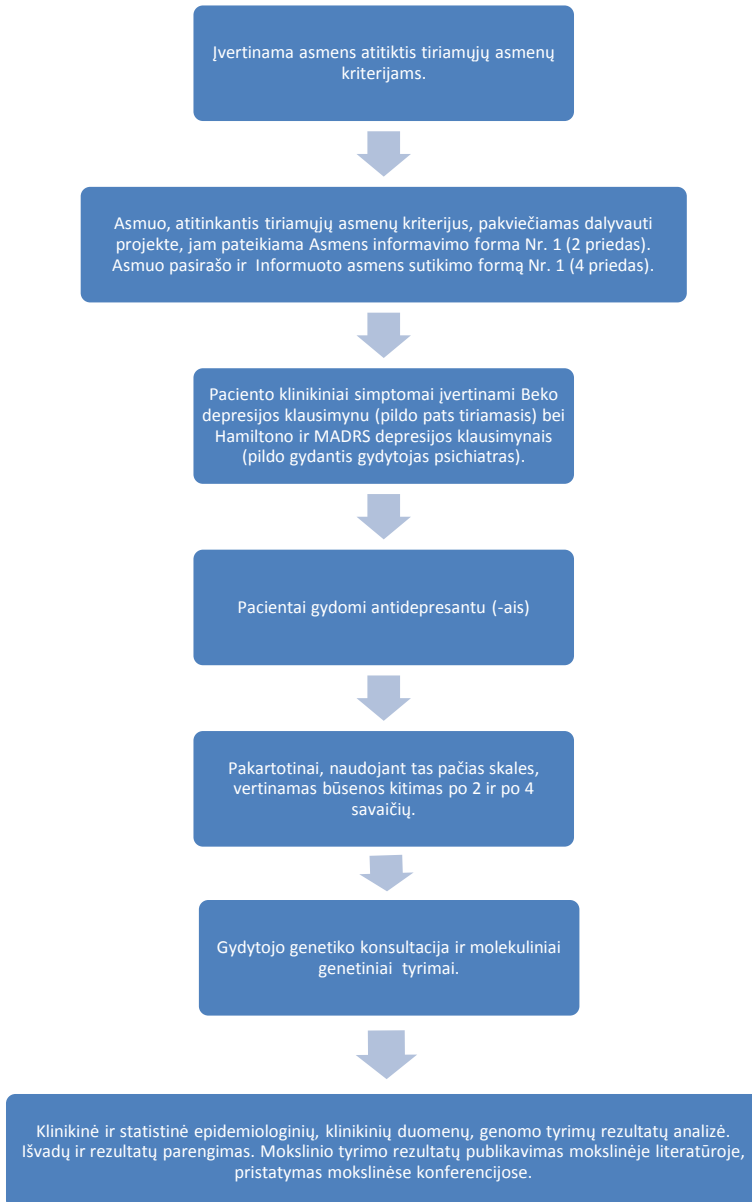
- amžius 18–99 metai;
- raštiškas tiriamojo sutikimas dalyvauti tyrime.

Neįtraukimo į tyrimą kriterijai (kontrolinė grupė):

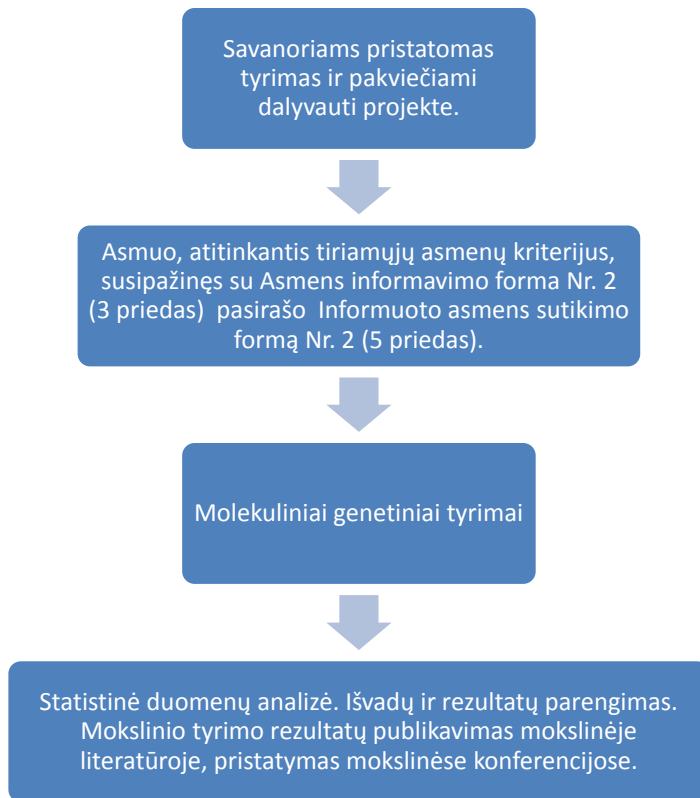
- negebėjimas suprasti ir pasirašyti sutikimo dalyvauti tyrime;
- iš anamnezės žinomas nors vienas depresijos epizodas;
- atsisakymas dalyvauti tyrime.

3.2. Tyrimo eiga

Tyrimo eigos schemas pateikiamos 4 ir 5 paveiksluose.



4 paveikslas. Pacientų grupės tyrimo eiga



5 paveikslas. Kontrolinės grupės tyrimo eiga

3.3. Vertinti rodikliai

3.3.1. Demografiniai, epidemiologiniai ir klinikiniai

- Lytis.
- Amžius.
- Gydomo būdas – ambulatorinis ar stacionarinis.
- Lovadienių skaičius (stacionare gydomų pacientų).
- Pacientų gaunami antidepresantai ir jų dozės.
- Depresijos klausimynų (Beko, Hamiltono ir MADRS) rezultatai pacientui atvykus, po 2 ir po 4 savaičių.
- Molekulinis genetinis tyrimas dėl *CYP* genų polimorfizmų.

3.3.2. Genetinis ištyrimas

Tyrimas atliktas visiems pacientams VŠĮ VUL SK MGC Molekulinės genetikos ir citogenetikos laboratorijoje (MGCL), kontrolinės grupės asmenims – VU MF BMI ŽMGK.

Tirta genomine DNR išgryninta iš periferinio kraujo leukocitų, taikant fenolio-chloroformo-izoamilio alkoholio metodą pagal VŠĮ VUL SK MGC patvirtintą procedūrą.

Diagnostinį ištyrimą sudarė šie genetiniai tyrimai:

- a) *CYP2D6* geno variantų tyrimas sekoskaitos metodu. Tirti *CYP2D6* geno variantai: 740C>T (rs28624811**), 678G>A (rs28633410*), 100C>T (rs1065852*), 124G>A (rs5030862*), 214G>C (rs1080995*), 221C>A (rs1080996*), 223C>G (rs74644586*), 227T>C (rs76312385*), 232G>C (rs75276289*), 233A>C (rs28695233*), 245A>G (rs1081000*), 883G>C (rs201377835*), 974C>A (rs28371703*), 984A>G (rs28371704*), 997C>G (rs28371705*), 1023C>T (rs28371706*), 1659G>A (rs61736512*), 1661G>C (rs1058164*), 1707delT (rs5030655*), 1758G>A/T (rs5030865*), 1846G>A (rs3892097*), 2549delA (rs35742686*), 2615_2617delAAG (rs5030656*), 2850C>T (rs16947*), 2935A>C (rs5030867*), 2988G>A (rs28371725*), 3183G>A (rs59421388*), 4180G>C (rs1135840*) [187, 188];
- b) *CYP2C19* geno variantų tyrimas sekoskaitos metodu. Tirti *CYP2C19* geno variantai: -3402C>T (rs11188072*), -806C>A/806C>T (rs12248560*), 1A>G (rs28399504*), 50T>A/50T>C/50T>G (rs55752064*), 55A>C (rs17882687*), 99C>T (rs17885098*), 276G>C (rs17878459*), 358T>C (rs41291556*), 395G>A (rs72552267), 431G>A/431G>C (rs17884712*), 449G>A (rs58973490*), 636G>A (rs4986893*), 680C>T (rs6413438*), 681G>A (rs4244285*), 819+2T>A/819+2T>C (rs72558186*), 991A>G (rs3758581*), 1228C>T (rs17879685*), 1297C>T (rs56337013*), 1473A>C/1473A>T (rs55640102*) [189];
- c) *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų delecijų / duplikacijų tyrimas dauginės liguojamų zondų amplifikacijos (angl. *multiplex ligation-dependent probe amplification* – MLPA) metodu [191].

Tyrimas atliktas naudojant *SALSA MLPA P128-CYP450* rinkinį. Buvo tiriamas specifinių *CYP450* bei glutationo S-transferazės genų fragmentų kopijų skaičius [192]. Specifiniai zondai buvo hibridizuojami prie atitinkamų

* dbSNP

tiriamą DNR *CYP450* genų egzonų promotoriaus srities kontrolinių sekų ir vėliau gausinami PGR metodu [193].

CYP2D6 ir *CYP2C19* genų pagausinimas atliktas PGR metodu, naudojant specifinius oligonukleotidinius pradmenis. *CYP2D6* geno tiesioginis pradmuo: 5'-GGCCTACCCTGGGTAAGGGCCTGGAGCAGGA-3'; atvirkštinis pradmuo: 5'-CTCAGCCTCAACGTACCCCTGTCTCAAATGCG-3' [190].

Abiejų kryptų sekoskaita atlikta naudojant rinkinį *BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit* (*Applied Biosystems*, JAV). Sekoskaitai naudoti specifiniai oligonukleotidiniai pradmenys *CYP2D6* atskiriems egzonams ir 5'-ne-transliuojamai sričiai (11 priedas) bei *CYP2C19* geno pradmenys (10 priedas).

Sekoskaitos produktas buvo išvalomas, išdžiovinamas, atliekama kapiliarinė elektroforezė genetiniu analizatoriumi *ABI PRISM™ 3130xl*. Fluorescencijos signalai analizuoti *Sequence Analysis v5.1* programa (*Applied Biosystems*, JAV) bei *Coffalyserv.140721.1958* (*MRC-Holland*, Nyderlandai) programomis.

Nustatyti *CYP2D6* geno variantai buvo lyginami su referentine seka duomenų bazėje (NCBI Nucleotide *CYP2D6* NM_000106; <http://www.ensembl.org>). Nustatyti *CYP2C19* geno variantai buvo lyginami su referentine seka duomenų bazėje (NCBI Nucleotide *CYP2C19* NM_000769; <http://www.ensembl.org>).

Genų variantų analizė buvo atlikta pagal *CYP* alelių nomenklatūros duomenų bazėje (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6> ir <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>) nurodytą informaciją, nustatyti *CYP2D6* ir *CYP2C19* genų aleliai. Interpretacija dėl vaistų toleravimo atlikta pagal duomenų bazėse (<https://www.pharmgkb.org>, <https://cpicpgx.org>) pateikiamą naujausią informaciją. Pagal gautus *CYP2D6* genotipavimo duomenis, remiantis *CYP2D6* geno tipo lentele (https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_Diplotype_Phenotype_Table.xlsx cyp2d6_diplotype_phenotype_table), buvo nustatomas vaisto metabolizavimo fenotipas.

3.4. Statistinė analizė

Duomenų statistinė analizė atlikta naudojant atvirojo kodo programas R versiją 3.4.3.

Imties dydis apskaičiuotas pagal formulę:

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times s^2}{\Delta^2}, s^2 = p \times (1 - p),$$

kur n – atvejų skaičius atrankinėje grupėje; z – koeficientas, surandamas iš vadinamųjų Stjudento pasiskirstymo lentelių ir pasirenkamas pagal tai, koki patikimumą norime gauti. Kai patikimumas 95 proc. ($p = 0,05$), $z = 1,96$;

s – imties vidutinis kvadratinis nuokrypis, kuris gali būti nustatomas anksčiau atliktais tyrimais arba literatūros šaltiniais; Δ (delta) – leistinas netikslumas.

Depresijos paplitimo tyrimai, atlikti keliose Europos šalyse, pateikia Europos vidurkį – 10,4 % [235]. Tada

$$s^2 = 0,104 \times (1 - 0,104) = 0,093184$$

$$z_\alpha = 1,96; \Delta = 0,05$$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,093184}{0,05^2} = \frac{3,8416 \cdot 0,093184}{0,0025} = \frac{0,3579756544}{0,0025} = 143,19$$

Imties dydis yra 143 ir tyrime analizuotų pacientų skaičius ($n - 75$) būtų nepakankamas.

Remiantis Lietuvos statistikos departamento duomenimis, depresijos paplitimas yra apie 5 %. Tada, skaičiuojant pagal anksčiau pateiktą formulę, imties dydis $n = 0,0475 \times 3,8416/0,0025$. Imties dydis būtų 73.

Vertinant tai, kad gautos reikšmės yra paribinės, ir vengiant gautų duomenų klaidingo interpretavimo, disertacijoje vartota sąvoka „polimorfizmų dažnis“, o ne „paplitimas“.

Vertinant kiekybinius rodiklius – respondentų amžių, lytį, lovdienius, skiriamus antidepresantus, taip pat depresijos skalių (Beko, HAM-D bei MADRS) rezultatus, buvo apskaičiuojamas aritmetinis vidurkis: $\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n x_j$. Taip pat buvo skaičiuojamas standartinis nuokrypis (s), kuris parodo atsitiktinio dydžio įgyjamų reikšmių sklaidą apie vidurkį. Jis apskaičiuojamas pagal formulę:

$$s = \sqrt{\sum_{j=1}^n (x_j - \bar{x})^2 / (n - 1)}.$$

Dažniams palyginti buvo skaičiuojamas ir vertinamas χ^2 kriterijus. Esant mažam stebėjimų skaičiui arba kai nors vienas tikėtinas stebėjimų skaičius mažiau kaip penki, papildomai buvo skaičiuojamas tikslusis Fišerio kriterijus. χ^2 kriterijus parodo, ar empirinio ir teorinio skirstinių skirtumas yra reikšmingas, t. y. tikrinama, ar turimas empirinis skirstinys suderinamas su teoriniu modeliu. χ^2 kriterijaus reikšmė apskaičiuojama pagal formulę: $\chi^2 = \sum_{i=1}^k (O_i - E_i)^2 / E_i$, čia O_i – nustatyti dažniai, E_i – tikėtini dažniai, k – bendras kintamųjų kategorijų ir grupių skaičius, lygus kryžminės lentelės eilučių ir stulpelių sandaugai.

Hipotezėms apie kintamojo skirstinio normalumą patikrinti buvo naudojamas Šapiro ir Vilko (angl. *Shapiro–Wilk*) testas bei grafiniai būdai, t. y. histograma ir stačiakampė diagrama.

Dviem nepriklausomoms imtims palyginti buvo taikomas t testas arba Mano, Vitnio ir Vilkoksono (angl. *Mann–Whitney–Wilcoxon*) rangų sumų kriterijus, atsižvelgiant į duomenų normalumo sąlygą [226].

Dviejų dydžių tiesinei priklausomybei įvertinti buvo skaičiuojami Pirsono (r_p) bei Spirmeno (r_s) koreliacijos koeficientai, atsižvelgiant į duomenų normalumo prielaidą. Tarkime, jog kintamųjų poros (X, Y) stebėjimai yra poros $(x_i, y_i), \dots, (x_n, y_n)$. Spirmeno koreliacijos koeficientą skaičiuojame, kai duomenys netenkina normalumo prielaidos arba duomenų mažai (mažiau kaip 20 stebėjimų). Iš pradžių duomenys ranguojami. Po rangavimo duomenis sudaro poros $(R_{x1}, R_{y1}), \dots, (R_{xn}, R_{yn})$. Spirmeno koreliacijos koeficientas apskaičiuojamas pagal formulę [227]:

$$r_s = \frac{\sum_{i=1}^n \left(R_{xi} - \frac{n+1}{2}\right) \left(R_{yi} - \frac{n+1}{2}\right)}{\sqrt{\sum_{i=1}^n \left(R_{xi} - \frac{n+1}{2}\right)^2} \sqrt{\sum_{i=1}^n \left(R_{yi} - \frac{n+1}{2}\right)^2}}$$

čia R_{xi} yra x_i rangas, o $R_{yi} - y_i$ rangas. Spirmeno koreliacijos koeficientas yra Pirsono koreliacijos koeficientas, apskaičiuotas ne pačioms kintamųjų reikšmėms, o jų rangams. Tarp kintamųjų priklausomybė yra stipresnė, kai koeficientas absoliučioju didumu yra didesnis. Teigiamas koreliacijos koeficientas rodo tiesioginę kintamųjų priklausomybę (didesnes X reikšmes atitinka didesnės Y reikšmės), neigiamas – atvirkštinę (didesnes X reikšmes atitinka mažesnės Y reikšmės) [228].

Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai reikšmingumo lygmuo $\alpha < 0,05$. Darbe p reikšmė, mažesnė nei 0,05, pažymėta paryškintu šriftu.

3.5. Autoriaus indėlis

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas	100 proc.
Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai pranešimas apie išankstinę patikrą ir duomenų saugą bei leidimo gavimas	100 proc.
Tiriamųjų atrankos kriterijų sudarymas	100 proc.
Tiriamųjų atranka ir įtraukimas į tyrimą	100 proc.
Tiriamųjų pacientų psichiatrinis ištyrimas	100 proc.
Depresijos skalių įverčių vertinimas ir analizavimas	100 proc.
Tiriamųjų pacientų genetinis konsultavimas	0 proc.
Molekuliniai genetiniai tyrimai (atlikimas, interpretavimas)	30 proc.
Statistinė duomenų analizė	50 proc.
Publikacijos, stendiniai ir žodiniai pranešimai	80 proc.

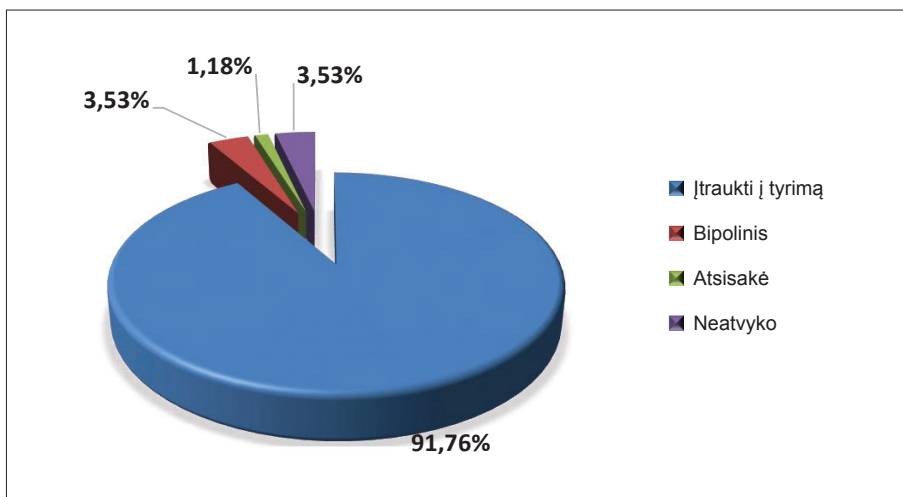
4. REZULTATAI

KONTROLINĖ GRUPĖ

Į kontrolinę grupę buvo pakviesti 108 asmenys, niekada gyvenime nesirgę depresija. Į tyrimą įtraukti 104 asmenys buvo ištirti dėl *CYP2D6* geno polimorfizmą. Jokie kiti duomenys apie kontrolinės grupės asmenis nebuvo renkami ir papildomų tyrimų neatlikta.

PACIENTŲ GRUPĖ

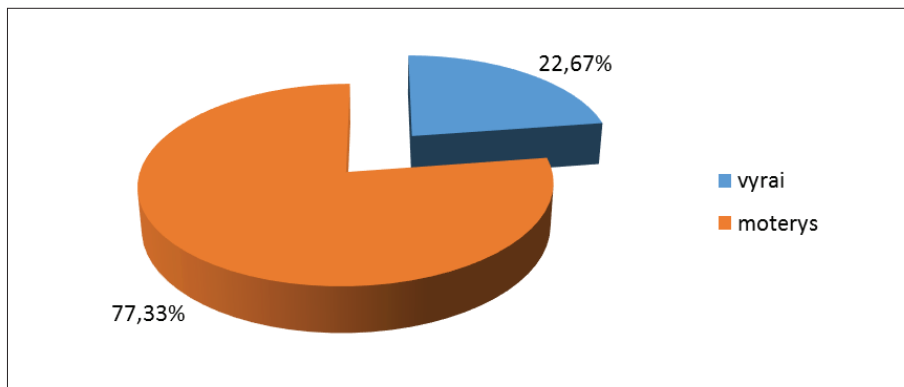
Šią grupę sudarė visi asmenys, kurie buvo gydomi arba konsultuojami VUL SK NCPS nuo 2016 m. kovo iki 2018 m. liepos mėnesio imtinai ir kuriems patyrusio psichiatro, turinčio bent 5 metų klinikinę patirtį, buvo nustatyta depresijos epizodo (F32) arba pasikartojančio depresinio sutrikimo (F33) diagnozė pagal TLK-10AM klasifikaciją. Iš 85 asmenų, kurie atitiko įtraukimo į tyrimą kriterijus, galiausiai buvo įtraukti 78 asmenys. Septyni pacientai nebuvo įtraukti dėl šių priežasčių: trys – dėl afekto inversijos gydymo laikotarpiu ir atitinkamai diagnozei pasikeitus į bipolinį afektinį sutrikimą, trys neatvyko į genetinę konsultaciją ir vienas pacientas atsisakė toliau dalyvauti tyrime (6 paveikslas).



6 paveikslas. Įtrauktų ir neįtrauktų į tyrimą pacientų pasiskirstymas

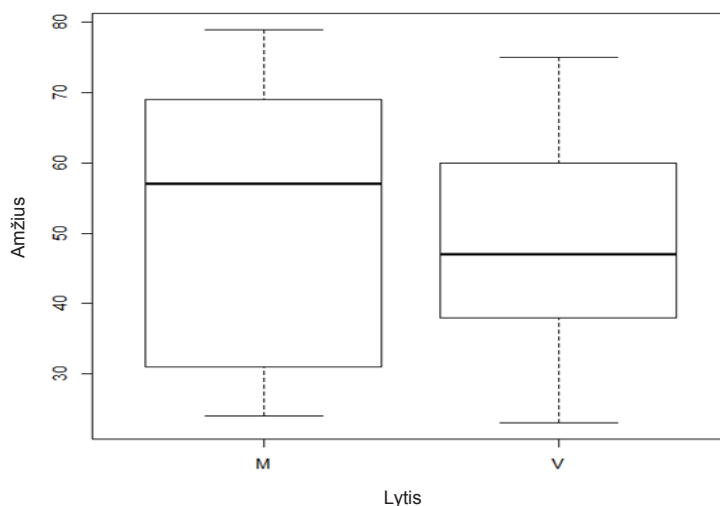
4.1. Pacientų grupės vertinti rodikliai

Į tyrimą buvo įtrauktos 58 moterys ir 17 vyrų. Procentinis pasiskirstymas pateiktas 7 paveiksle.



7 paveikslas. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį

Pacientų pasiskirstymas pagal amžių buvo tolygus, didelių nuokrypių nepastebėta. Amžiaus vidurkis tarp lyčių nesiskyrė. Vidutinis vyrų amžius buvo $48,94 \pm 16,50$ (mediana 47), moterų $51,09 \pm 18,94$ (mediana 57) metų (8 paveikslas).



8 paveikslas. Vyrų ir moterų pasiskirstymas pagal amžių

Tiriamojame grupėje 17 (santykinis dažnis – 22,67 %) pacientų buvo nustatytas vidutinio sunkumo depresijos epizodas, nepatikslintas kaip atsirandantis postnataliniu periodu (kodas F32.10 pagal TLK-10-AM); 9 (12,00%) – sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų, nepatikslintas kaip atsirandantis postnataliniu periodu (F32.20); 1 (1,33 %) – sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų, atsirandantis postnataliniu periodu (F32.21); 25 (33,33 %) – pasikartojantis depresinis sutrikimas, vidutinio sunkumo depresijos epizodas (F33.1); 23 (30,67 %) – pasikartojantis depresinis sutrikimas, sunkios depresijos epizodas be psichozės simptomų (F33.2). Didžiąją dalį pacientų (n = 48; 64,00 %), sudarė asmenys, kuriems nustatytas pasikartojantis depresinis sutrikimas. Pacientų pasiskirstymas pateikiamas 5 lentelėje.

5 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį ir diagnozę

Diagnozė Lytis	F32.10	F32.20	F32.21	F33.1	F33.2	Iš viso
Vyrai	29,41 %	33,33 %	0,00 %	24,00 %	13,04 %	22,67 %
Moterys	70,59 %	66,67 %	100,00 %	76,00 %	86,96 %	77,33 %

Tiriamųjų pacientų grupėje 62 (82,67 %) asmenys buvo gydomi stacionare – VUL SK NCPS. Vidutinis lovdienių skaičius šioje grupėje buvo 24,56 (standartinis nuokrypis ± 8,43) (mediana 24).

Trylika (17,33 %) pacientų buvo gydomi ambulatoriškai ir konsultuoti VUL SK NCPS.

Visiems pacientams dėl depresijos simptomatikos, remiantis klinikiniais simptomais, empiriškai buvo skirtas arba tęsiamas gydymas antidepresantais bei kitais vaistais (neuroleptikais, benzodiazepiniais).

Vienu antidepresantu buvo gydyti 39 (50,00 %) pacientai, kiti 39 (50,00 %) – dviem antidepresantais.

Dažniausiai skirtas vaistas buvo mirtazapinas (n = 30; 25,64 %). Antras pagal dažnį buvo paroksetinas (n = 19; 16,23 %), kiek rečiau – sertralinas bei venlafaksinas (abiem atvejais n = 15; 12,82 %). 58 pacientai (49,56 %) buvo gydomi SSRI grupės antidepresantais (6 lentelė).

Dažniausiai skiriamas dvejų antidepresantų derinys buvo mirtazapinas su SSRI. Paroksetinu ir mirtazapinu buvo gydomi 8 pacientai (20,51 %), sertralino ir mirtazapino deriniu – 7 pacientai (17,95 %), citalopramo ir mirtazapino – 6 pacientai (15,38 %).

6 lentelė. Antidepresantų, kuriuos vartojo pacientai, pasiskirstymas pagal dažnį

Antidepresantų grupė	Antidepresantas	Dažnis	Dažnis, %
SSRI	Paroksetinas	19	16,23
	Sertralinas	15	12,82
	Escitalopramas	11	9,40
	Citalopramas	10	8,55
	Fluoksetinas	3	2,56
NaSSA	Mirtazapinas	30	25,64
SNRI	Venlafaksinas	15	12,82
	Duloksetinas	2	1,71
Melatonerginių receptorių agonistas ir 5-HT _{2c} receptorių antagonistas	Agomelatinas	7	5,98
SARI	Trazodonas	4	3,42
Tricikliai antidepresantai	Klomipraminas	1	0,85

4.2. Depresijos simptomų skalių vertinimas

Pacientų grupėje depresijos simptomai vertinti standartizuotu būdu – validuotomis depresijos sunkumo vertinimo skalėmis lietuvių kalba. Vertinant depresijos simptomus pagal Beko depresijos klausimyną, po dviejų savaičių gydymo antidepresantais 25 (32,05 %) pacientams atsakas į gydymą buvo teigiamas. Slenkstinė vertė atsakui vertinti buvo pradinės balų sumos sumažėjimas ≥ 50 % pradinio lygio. Po keturių savaičių gydymo antidepresantais teigiamas atsakas gautas 46 (58,97 %) pacientams.

Naudojant skales, kuriomis psichikos būklę vertino gydytojas psichiatras, teigiamas atsakas į gydymą nustatytas didesniai skaičiui pacientų nei naudojant Beko klausimyną, kuriuo pacientai patys vertino savo būklę. Atitinkamai pagal HAM-D skalę po 2 ir po 4 savaičių gydymo teigiamas atsakas į gydymą buvo 32 (41,03 %) ir 68 (87,18 %) pacientams, pagal MADRS depresijos vertinimo skalę – 25 (32,05 %) ir 62 (79,49 %). Dinamika pateikiama 7 lentelėje. Tiek patiems pacientams, tiek gydytojui psichiatrai įvertinus psichikos būklę paaiškėjo, kad daugumai pacientų gydymas po 4 savaičių buvo veiksmingas.

Atlikus statistinę analizę nustatyta, kad, vertinant Beko klausimyno įverčius atvykus bei po 2 ir po 4 savaičių, pacientų būklė reikšmingai ($p < 0,001$) pagerėjo. Vertinant būseną HAM-D ir MADRS skalėmis, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$) pagerėjimas visais atvejais. Skalių rezultatų palyginimas pateikiamas 8 lentelėje.

7 lentelė. Pacientų depresijos skalių dinamika po 2 ir po 4 savaitių

Skalės	Pagal Beko klausimyną ¹	Pagal Beko klausimyną ²	Pagal HAM-D skalę ¹	Pagal HAM-D skalę ²	Pagal MADRS skalę ¹	Pagal MADRS skalę ²
Dažnis	25	46	32	68	25	62
Dažnis, %	32,05	58,97	41,03	87,18	32,05	79,49

¹ – kiek pacientų būklė pagerėjo ≥ 50 % nuo atvykimo po 2 savaitių; ² – kiek pacientų būklė pagerėjo ≥ 50 % nuo atvykimo po 4 savaitių.

8 lentelė. Skalių vidutiniai įverčiai ir pokytis pacientų grupėje

Skalės	Atvykus	Po 2 savaitių	p reikšmė	Po 4 savaitių	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$		$\bar{X} \pm S$	
Beko	27,64 ± 10,95	17,46 ± 9,74	< 0,001*	12,38 ± 9,59	< 0,001*
HAM-D	29,27 ± 7,05	15,32 ± 7,18	< 0,001*	8,24 ± 5,32	< 0,001*
MADRS	32,67 ± 6,72	18,13 ± 8,18	< 0,001*	10,49 ± 7,01	< 0,001*

* – statistiškai reikšmingas pokytis; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis

4.3. *CYP2C19* genotipo dažnis

4.3.1. *CYP2C19* polimorfizmų dažnis pacientų grupėje

Ištyrus 75 pacientų *CYP2C19* geną nustatyta, kad, vertinant bendrą alelių dažnį (sudėjus pirmą ir antrą alelius), labiausiai paplitę *1, *2 ir *17 aleliai (atitinkamai 64,00 %, 11,33 % ir 23,33 %). Plačiau alelių pasiskirstymas pateikiamas 9, 10 ir 11 lentelėse.

9 lentelė. Pirmo alelio *CYP2C19* dažnis

Pacientų grupė	Pirmas alelis			Iš viso
	*1	*2	*17	
Dažnis	66	6	3	75
Dažnis, %	88,00	8,00	4,00	100

10 lentelė. Antro alelio *CYP2C19* dažnis

Pacientų grupė	Antras alelis					Iš viso
	*1	*2	*4	*8	*17	
Dažnis	30	11	1	1	32	75
Dažnis, %	40,00	14,67	1,33	1,33	42,67	100

11 lentelė. Labiausiai paplitusių *CYP2C19* alelių dažnis ir funkcinis aktyvumas

Pacientų grupė	Aleliai					Iš viso
	*1	*2	*4	*8	*17	
Dažnis	96	17	1	1	35	150
Dažnis, %	64,00	11,33	0,67	0,67	23,33	100
Funkcinis aktyvumas	F	NF	NF	NF	IF	-

F – funkcionuojantis alelis; DF – sumažėjusio aktyvumo alelis; NF – nefunkcionuojantis alelis; IF – padidėjusio aktyvumo alelis

4.3.2. *CYP2C19* geno polimorfizmų dažnio palyginimas

Pasinaudojus genų duomenų baze, kurioje pateikiamas *CYP2C19* alelių dažnis europidų populiacijoje (Myrand ir kt., 2008) [229], buvo palygintas alelių paplitimas tarp tiriamos pacientų grupės ir nustatyto alelių paplitimo tarp europidų – Šiaurės Amerikos ir Europos gyventojų.

Statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta. Lietuvos pacientų, dalyvavusių tyrime, *CYP2C19* alelių dažnių palyginimas su europidų dažniais pateikiamas 12 lentelėje.

12 lentelė. *CYP2C19* geno alelių skirtumai

Aleliai \ Grupės	*1	*2	*4	*8	*17	Iš viso
Pacientų grupė	96	17	1	1	35	150
Europidai	189	39	1	0	57	286
p reikšmė	0,199	0,495	1'	0,344	0,408	-

' – Fišerio tikslusis testas

4.3.3. *CYP2C19* fenotipo dažnis

Tiriamajoje grupėje normalaus aktyvumo *CYP2C19**1/*1 geną turėjo 40 % pacientų, kiti turėjo arba greito, arba lėto metabolizmo fenotipą lemiantį geną.

Pasinaudojus genų duomenų baze, kurioje pateikiamas *CYP2C19* genotipo dažnis europidų populiacijoje (Myrand ir kt., 2008) [229], buvo palygintas genotipo paplitimas tarp tiriamosios pacientų grupės ir nustatyto genotipo paplitimo tarp europidų – Šiaurės Amerikos ir Europos gyventojų. Reikšmingų skirtumų nerasta. Genotipo dažnių bei prognozuojamo fenotipo palyginimas pateikiamas 13 lentelėje.

13 lentelė. *CYP2C19* genotipo ir prognozuojamo fenotipo dažnių palyginimas

<i>CYP2C19</i> genotipas	*1/*1	*1/*2	*1/*4	*1/*8	*1/*17	*2/*17	*17/*17	*2/*2	Iš viso
Pacientų grupė	30	10	1	1	24	5	3	1	75
Europidai	58	27	0	0	46	9	1	2	143
p reikšmė	0,936	0,299	0,344 ¹	0,344 ¹	0,980	1 ¹	0,119 ¹	1 ¹	–
Fenotipas	NM	VM	VM	VM	GM	VM	UG	LM	–

NM – normalaus metabolizmo; GM – greito metabolizmo; UG – ultragreito metabolizmo; VM – vidutinio (tarpinio) metabolizmo; LM – lėto metabolizmo,¹ – Fišerio tikslusis testas.

4.4. *CYP2D6* genotipo dažnis

4.4.1. *CYP2D6* geno polimorfizmų dažnis pacientų grupėje

75 ištirtų pacientų *CYP2D6* geno pirmo ir antro alelio pasiskirstymas pateikiamas 14 ir 15 lentelėse.

14 lentelė. *CYP2D6* pirmo alelio dažnis

Pacientų grupė	Pirmas alelis						Iš viso
	*1	*2	*3	*4	*5	*41	
Dažnis	55	15	0	3	1	1	75
Dažnis, %	73,33	20,00	0	4,00	1,33	1,33	100

15 lentelė. *CYP2D6* antro alelio dažnis

Pacientų grupė	Antras alelis									Iš viso
	*1	*2	*3	*4	*6	*9	*10	*41	*2x2	
Dažnis	14	16	1	27	1	1	3	11	1	75
Dažnis, %	18,67	21,33	1,33	36,00	1,33	1,33	4,00	14,67	1,33	100

Sudėjus pirmą ir antrą alelius nustatyta, kad labiausiai paplitę buvo *1, *2 ir *4 – atitinkamai 46,00 %, 20,67 % ir 20,00 % (16 lentelė).

16 lentelė. *CYP2D6* alelių dažnis

Pacientų grupė	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*41	*2x2	Iš viso
Dažnis	69	31	1	30	1	1	1	3	12	1	150
Dažnis, %	46,00	20,67	0,67	20,00	0,67	0,67	0,67	2,00	8,00	0,67	100

4.4.2. *CYP2D6* geno polimorfizmų dažnis kontrolinėje grupėje

Kontrolinės grupės (n = 104) *CYP2D6* geno tyrimų rezultatai pateikiami 17 ir 18 lentelėse.

17 lentelė. *CYP2D6* pirmo alelio dažnis

Kontrolinė grupė	Pirmas alelis				Iš viso
	*1	*2	*3	*4	
Dažnis	67	30	2	5	104
Dažnis, %	64,42	28,85	1,92	4,81	100

18 lentelė. *CYP2D6* antro alelio dažnis

Kontrolinė grupė	Antras alelis						Iš viso
	*1	*2	*4	*6	*10	*41	
Dažnis	25	42	15	1	2	19	104
Dažnis, %	24,04	40,38	14,42	0,96	1,92	18,27	100

Sudėjus pirmą ir antrą alelius kontrolinėje grupėje, nustatyta, kad labiausiai paplitę buvo *1, *2, *4 ir *41 – atitinkamai 44,23 %, 34,62 %, 9,62 % ir 9,13 %. Alelių dažniai pateikiami 19 lentelėje.

19 lentelė. *CYP2D6* alelių dažnis

Kontrolinė grupė	*1	*2	*3	*4	*6	*10	*41	Iš viso
Dažnis	92	72	2	20	1	2	19	208
Dažnis, %	44,23	34,62	0,96	9,62	0,48	0,96	9,13	100

4.4.3. *CYP2D6* geno polimorfizmų dažnių palyginimas

Įvertinus alelių dažnį pacientų ir kontrolinėje grupėse, nustatytas *2 ir *4 alelių paplitimo skirtumas. Pacientų grupėje buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,004$) mažiau aktyvių funkcionuojančių *2 alelių ir statistiškai reikšmingai ($p < 0,005$) daugiau nefunkcionuojančių *4 alelių. Kiti skirtumai tarp alelių paplitimo nebuvo statistiškai reikšmingi (20 lentelė).

20 lentelė. Pacientų ir kontrolinės grupių *CYP2D6* alelių dažnių skirtumai

Grupės	Aleliai									
	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*10	*41	*2x2	Iš viso
Pacientų grupė	69	31	1	30	1	1	3	12	1	150
Kontrolinė grupė	92	72	2	20	0	1	2	19	0	208
p reikšmė	0,740	0,004 ¹	1 ²	0,005 ¹	0,419 ²	1 ²	0,653 ²	0,706	0,419 ²	0,740

1 – Bonferonio korekcija, $P < 0,0056$

2 – Fišerio tikslusis testas

Sujungus kontrolinę ir pacientų grupes į vieną, gautas bendras tiriamųjų *CYP2D6* alelių dažnis (imties dydis $n = 179$). Rezultatai pateikiami 21 lentelėje.

21 lentelė. *CYP2D6* alelių dažnis

Tiriamieji	Aleliai										
	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*41	*2x2	Iš viso
Dažnis	161	103	3	50	1	2	1	5	31	1	358
Dažnis, %	44,97	28,77	0,84	13,97	0,28	0,56	0,28	1,40	8,66	0,28	100

Pasinaudojus genų duomenų baze, kurioje pateikiamas *CYP2D6* alelių dažnis europidų populiacijoje pagal M. Mano ir kt. 2010 m. duomenis [234] (22 lentelė), buvo palygintas alelių paplitimas tarp ištirtų Lietuvos gyventojų ir nustatyto alelių paplitimo tarp europidų – Šiaurės Amerikos ir Europos gyventojų ($n = 454$).

22 lentelė. *CYP2D6* alelių dažnis europidų populiacijoje

Europidai	Aleliai										
	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*9	*10	*17	*34
Dažnis	380	228	20	171	30	15	1	15	25	1	5
Dažnis, %	41,90	25,10	2,20	18,80	3,30	1,70	0,10	1,70	2,80	0,10	0,50

Atlikus statistinę analizę nustatyta, kad *5 alelio paplitimas statistiškai reikšmingai ($p < 0,002$) skyrėsi tarp duomenų, pateiktų apie Šiaurės Amerikos ir Europos populiaciją, bei Lietuvos tiriamųjų (pacientų ir kontrolinės grupių). Kitų alelių paplitimas tarp populiacijų reikšmingai nesiskyrė. Rezultatai pateikiami 23 lentelėje.

23 lentelė. *CYP2D6* alelių dažnio skirtumai

Populiacijos	Aleliai							
	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*9	*10
Lietuvos	161	103	3	50	1	2	1	5
Europidų	380	228	20	171	30	15	15	25
P reikšmė	0,312	0,181	0,101	0,040	0,002 ²	0,176 ¹	0,052 ¹	0,152

1 – Fišerio tikslusis testas, 2 – Bonferonio korekcija, $P < 0,00625$

4.4.4. *CYP2D6* prognozuojamo fenotipo dažnis

Įvertinus iš genotipo prognozuojamą fenotipą, nustatytas bendras alelių pasiskirstymas pagal funkcionavimo balą. Rezultatai pateikiami 24 lentelėje.

24 lentelė. *CYP2D6* alelių pasiskirstymas pagal fenotipo aktyvumo balus

Charakteristikos	Aleliai									
	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*41	*2x2
Dažnis, n	161	103	3	50	1	2	1	5	26	1
Dažnis, %	44,97	28,77	0,84	13,97	0,28	0,56	0,28	1,40	8,66	0,28
Aktyvumo balas	1	1	0	0	0	0	0,5	0,5	0,5	> 2
Funkcionavimas	F	F	NF	NF	NF	NF	DF	DF	DF	IF

n – skaičius; F – funkcionuojantis alelis; DF – sumažėjusio aktyvumo alelis; NF – nefunkcionuojantis alelis; IF – padidėjusio aktyvumo alelis

Susumavus visus funkcionuojančius, sumažėjusio aktyvumo bei nefunkcionuojančius alelius ir palyginus pacientų grupę su kontroline grupe, nustatytas statistiškai reikšmingai didesnis nefunkcionuojančių alelių skaičius pacientų grupėje: 33 vs 23 ($p < 0,0170$), ir statistiškai reikšmingai mažesnis funkcionuojančių alelių skaičius: 101 vs 164 ($p < 0,0142$). Rezultatai pateikiami 25 lentelėje.

25 lentelė. Skirtumas tarp funkcionuojančių, sumažėjusio aktyvumo bei nefunkcionuojančių alelių tarp pacientų ir kontrolinės grupių

Lietuvos populiacija	Funkcionuojantys aleliai (1, 2 ir 2x2)	Nefunkcionuojantys aleliai (3–8; 11–15; 19–21; 31; 38)	Sumažėjusio aktyvumo aleliai (9; 10; 17; 29; 41)	Iš viso
Pacientai	101	33	16	150
Kontrolė	164	23	21	208
P reikšmė	0,014 ¹	0,005 ¹	0,8611	–

1 – Bonferonio korekcija, $P < 0,0167$

Iš 75 ištirtų pacientų 5 turėjo genetinį polimorfizmą, galintį paveikti vaistų metabolizmą: 4 (5,33 %) pacientams remiantis genotipu apskaičiuotas sumažėjusio fermento aktyvumo prognozuojamas fenotipinis variantas ir 1 (1,33 %) pacientui – ultragreito metabolizmo. Kontrolinės grupės 5 (4,81 %) asmenys iš 104-ių turėjo sumažėjusio aktyvumo prognozuojamą fenotipą, 2 (1,92 %) – lėto metabolizmo fenotipą, prognozuojamą pagal genotipą.

Pacientų ir kontrolinės grupės pacientų pasiskirstymas pagal genotipo prognozuojamą fenotipą pateikiamas 26 lentelėje.

26 lentelė. Prognozuojamas fenotipas pagal *CYP2D6* genotipą

Grupės	n	Fenotipas			
		LM %	UM %	VM %	NM %
Pacientų grupė	75	0 (0 %)	1 (1,33 %)	4(5,33 %)	70 (93,33 %)
Kontrolinė grupė	104	2 (1,92 %)	0(0 %)	5(4,81 %)	97 (93,27 %)
Iš viso	179	2 (1,12 %)	1 (0,56 %)	8(4,47 %)	167 (93,85 %)

n – skaičius asmenų; LM – lėto metabolizmo fenotipas; UM – ultragreito metabolizmo; VM – vidutinio (tarpinio) metabolizmo; NM – normalaus metabolizmo

Pasinaudojus genų duomenų baze, kurioje pateikiamas *CYP2D6* genotipo dažnis europidų populiacijoje pagal S. Myrando ir kt. 2008 m. duomenis [229], buvo palygintas genotipo paplitimas tarp ištirtų pacientų ir nustatyto alelių paplitimo tarp europidų. Palyginimo rezultatai pateikiami 27 lentelėje. Į ją neįtraukti genotipai, kurių kiekvienoje grupėje buvo po vieną.

27 lentelė. *CYP2D6* genotipo palyginimas

Genotipai <i>CYP2D6</i>	*1/*1	*1/*2	*1/*4	*1/*41	*1/*10	*2/*2	*2/*4	*2/*41	*4/*41
Pacientų grupė	14	14	19	3	3	2	8	3	3
Europidai	27	39	16	0	1	11	17	0	0
p reikšmė	0,969	0,159	0,006	0,039	0,118	0,227	0,788	0,039	0,039
Aktyvumo balas	2	2	1	1,5	1,5	2	1	1,5	0,5

4.5. Pagal *CYP2D6* genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skyrus gydymą empiriškai

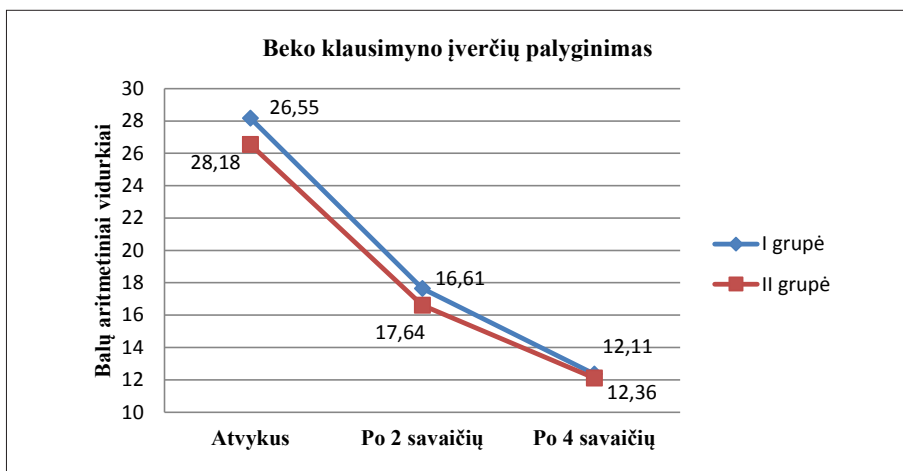
Atsižvelgiant į fenotipą, prognozuotą pagal *CYP2D6* geno variantą, vertinti depresijos simptomų pagal skalių balus ir prognozuoto fenotipo ryšio negalime, nes skirtingų prognozuojamų fenotipų imčių dydžiai labai netolygūs – 4, 70, 1.

Remiantis iš genotipo prognozuojamais fermentų aktyvumo balais, pacientai suskirstyti į dvi grupes:

- I grupė – fenotipiškai normalų metabolizmą turintys pacientai, pagal *CYP2D6* fenotipą aktyvumo balai 1,5 ir 2;
- II grupė – jungianti sulėtėjusio metabolizmo ir ultragreito metabolizmo fenotipo pacientus, aktyvumo balai 0,5; 1; > 2.

Remiantis šiuo skirstymu, pirmą grupę sudarė 39 pacientai, antrą – 36. Šios dvi grupės buvo palygintos tarpusavyje (normalus metabolizmas lygintas su pakitusiu).

Atlikus statistinę analizę nustatyta, kad vertinant pagal Beko klausimyną pirmos grupės depresijos balus atvykus, po 2 savaičių ir po 4 savaičių gydymo statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo antros grupės rezultatų (9 paveikslas).



9 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

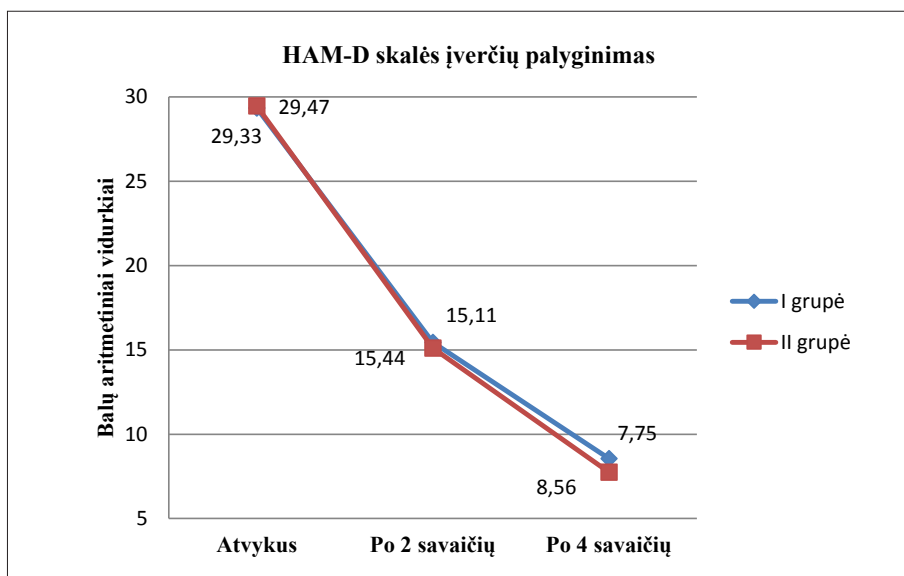
Abiejų grupių Beko klausimyno įverčių aritmetiniai vidurkiai ir vidutiniai imties standartiniai nuokrypiai pateikiami 28 lentelėje.

28 lentelė. Beko klausimyno įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 39)	II grupė (n = 36)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
B I	28,18 ± 11,59	26,55 ± 10,1	0,520
B II	17,64 ± 10,46	16,61 ± 8,23	0,639
B III	12,36 ± 9,84	12,11 ± 9,44	0,912

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis atvykus; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaitių; B III – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; n – tiriamųjų skaičius

Abi grupės palygintos tarpusavyje pagal HAM-D klausimyno įverčius. Pirmos grupės ir antros grupės įverčiai po 2 savaitių ir po 4 savaitių gydymo gerokai sumažėjo, palyginti su rezultatais atvykus. Tačiau visais atvejais statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (10 paveikslas).



10 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

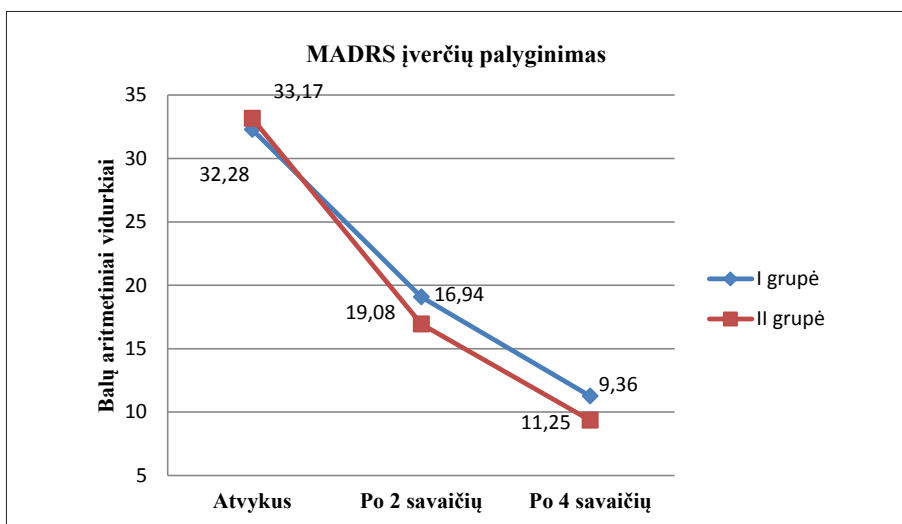
Abiejų grupių HAM-D skalės balų aritmetiniai vidurkiai ir vidutiniai imties standartiniai nuokrypiai pateikiami 29 lentelėje.

29 lentelė. HAM-D skalės įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 39)	I grupė (n = 36)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
H I	29,33 ± 6,99	29,47 ± 7,44	0,934
H II	15,44 ± 6,85	15,11 ± 7,67	0,847
H III	8,56 ± 5,92	7,75 ± 4,38	0,503

H I – HAM-D skalės įvertis atvykus; H II – HAM-D skalės įvertis po 2 savaitių; H III – HAM-D skalės įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; n – tiriamųjų skaičius

Ištirus abiejų grupių MADRS vidutinius įverčius atvykus, po 2 ir 4 savaitių, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta (11 paveikslas).



11 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Abiejų grupių MADRS balų aritmetiniai vidurkiai ir vidutiniai imties standartiniai nuokrypiai pateikiami 30 lentelėje.

30 lentelė. MADRS įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 39)	II grupė (n = 36)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
M I	32,28 ± 6,87	33,17 ± 6,69	0,575
M II	19,08 ± 8,02	16,94 ± 7,73	0,245
M III	11,25 ± 7,67	9,36 ± 5,69	0,231

M I – MADRS įvertis atvykus; M II – MADRS įvertis po 2 savaitių; M III – MADRS įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; n – tiriamųjų skaičius

4.6. Pagal *CYP2C19* genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skyrus gydymą empiriškai

Vertinant *CYP2C19* genotipo įtaką fenotipinei išraiškai ir vaistų klinikiniam efektyvumui, buvo pasirinkti visi pacientai, kurie pagal *CYP2D6* prognozuojamą fenotipą turėjo normalų metabolizmą, ir jie suskirstyti į dvi grupes pagal *CYP2C19* polimorfizmus:

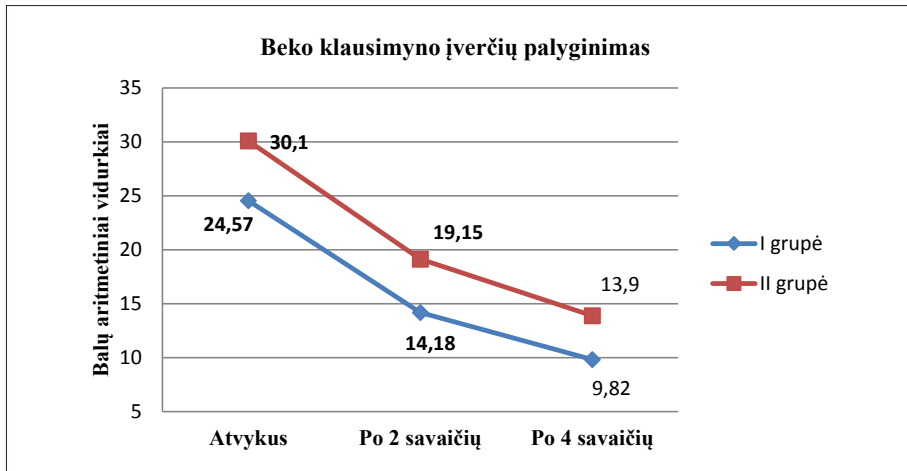
- I grupė – normalaus metabolizmo pagal *CYP2D6* ir normalaus metabolizmo pagal *CYP2C19* (n = 28);
- II grupė – normalaus metabolizmo pagal *CYP2D6* ir sutrikusio (lėto, sulėtėjusio ir ultragreito) metabolizmo pagal *CYP2C19* (n = 40).

Atlikus statistinę analizę nustatyta, kad pirmos grupės Beko klausimyno vidutinis įvertis pirmo vertinimo metu, t. y. pacientui atvykus į gydymo įstaigą, buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,043$) mažesnis negu antros grupės. Tai reiškia, kad balų skaičius, lemiantis depresijos simptomų sunkumo išraišką, buvo didesnis antroje grupėje. Po 2 savaičių skirtumas tarp grupių išliko statistiškai reikšmingas ($p < 0,030$), ir vėl antros grupės balų vidurkiai buvo didesni. Po 4 savaičių skirtumai tarp grupių išliko (31 lentelė ir 12 paveikslas). Medianos gerokai skyrėsi: I gr. – 6 balai ir II gr. – 11 balų, tačiau skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi.

31 lentelė. Beko klausimyno įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 40)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
B I	24,57 ± 12,08	30,10 ± 9,92	0,043*
B II	14,18 ± 7,87	19,15 ± 9,82	0,030*
B III	9,82 ± 8,74	13,90 ± 10,04	0,087

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis atvykus; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaičių; B III – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaičių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius



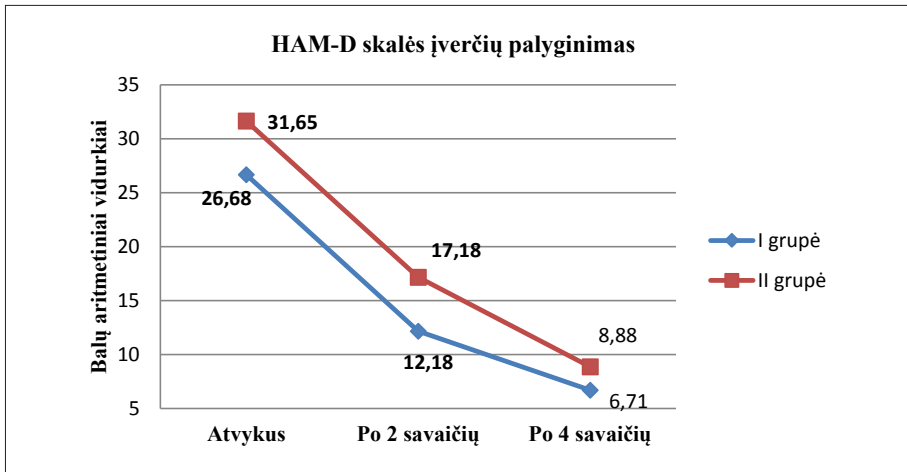
12 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Abi grupės buvo palygintos tarpusavyje pagal HAM-D skalės įverčius. Antros grupės balų vidurkiai pacientams atvykus ir po 2 savaitių buvo statistiškai reikšmingai didesni ($p < 0,006$ ir $p < 0,005$). Atitinkamai stipresni ir depresijos simptomai negu pirmos grupės (32 lentelė). Vertinant po 4 savaitių gydymo skirtumas tarp grupių išliko, tačiau dėl mažo tiriamųjų skaičiaus abiejose grupėse skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (13 paveikslas).

32 lentelė. HAM-D skalės įverčių palyginimas

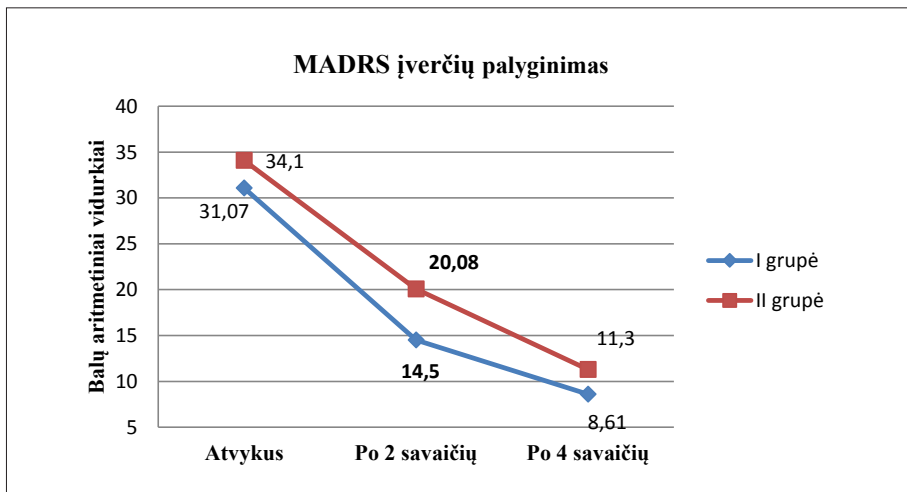
Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 40)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
H I	26,68 ± 7,92	31,65 ± 6,37	0,006*
H II	12,18 ± 8,05	17,18 ± 6,18	0,005*
H III	6,71 ± 4,91	8,88 ± 5,14	0,087

H I – HAM-D skalės įvertis atvykus; H II – HAM-D skalės įvertis po 2 savaitių; H III – HAM-D skalės įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius



13 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Atlikus statistinę analizę ir ištyrus MADRS įverčius, palyginus grupes tarpusavyje statistiškai reikšmingai skyrėsi vertinimo rezultatai tarp grupių po 2 savaitių ($p < 0,005$) (14 paveikslas). Vertinant pacientus atvykus ir po 4 savaitių, skirtumai tarp grupių buvo ryškūs, tačiau statistiškai nereikšmingi (33 lentelė).



14 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

33 lentelė. MADRS įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 40)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
M I	31,07 ± 7,44	34,10 ± 6,37	0,077
M II	14,50 ± 7,96	20,08 ± 7,57	0,005*
M III	8,61 ± 6,62	11,30 ± 6,94	0,114

M I – MADRS įvertis atvykus; M II – MADRS įvertis po 2 savaičių; M III – MADRS įvertis po 4 savaičių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius

4.7. Pagal *CYP2C19* ir *CYP2D6* genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai

Vertinant *CYP2D6* ir *CYP2C19* genotipo polimorfizmų įtaką fenotipinei išraiškai ir vaistų klinikiniam efektyvumui, visi pacientai pagal prognozuojamą iš genotipo fenotipą buvo suskirstyti į dvi grupes:

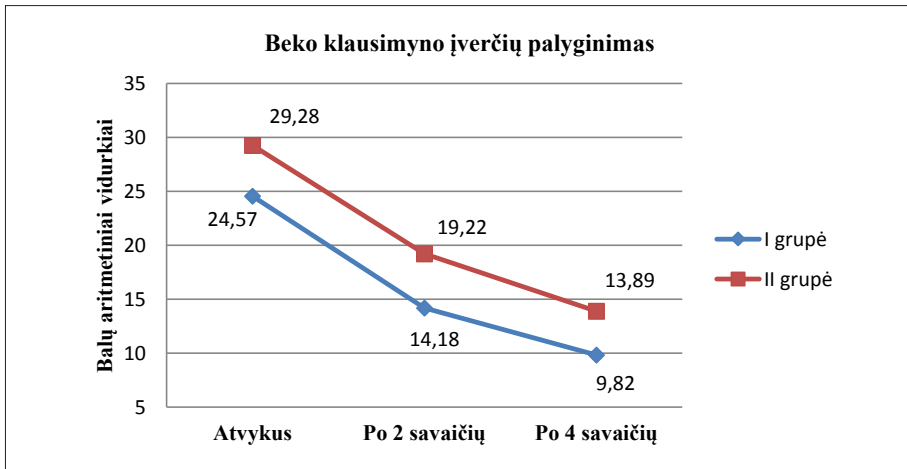
- I grupė – normalaus metabolizmo pagal *CYP2D6* ir pagal *CYP2C19* genotipus (n = 28);
- II grupė – sutrikusio metabolizmo (sulėtėjusio bei ultragreito) fenotipiniai variantai pagal *CYP2D6* ir *CYP2C19* genotipus (n = 45).

Beko depresijos klausimyno įverčiai atvykus, po 2 ir po 4 savaičių antroje grupėje buvo didesni, tačiau reikšmingų skirtumų nenustatyta (15 paveikslas). Klausimyno abiejų grupių reikšmių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai bei p reikšmės pateikiamos 34 lentelėje.

34 lentelė. Beko klausimyno reikšmių palyginimas

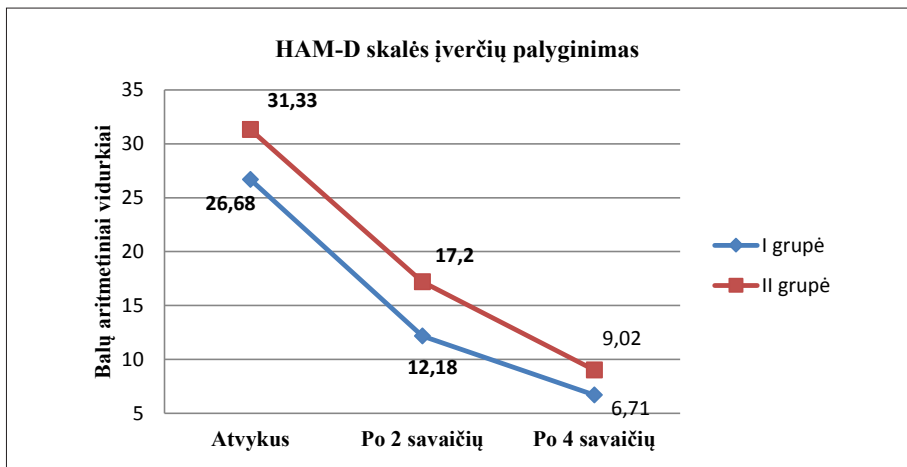
Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 45)	p reikšmė
	Vd ± Sn	Vd ± Sn	
B I	24,57 ± 12,08	29,28 ± 9,82	0,722
B II	14,18 ± 7,87	19,22 ± 9,65	0,072
B III	9,82 ± 8,74	13,89 ± 9,85	0,078

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis atvykus; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaičių; B III – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaičių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; Md – duomenų mediana; n – tiriamųjų skaičius



15 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

I ir II grupės buvo palygintos tarpusavyje pagal HAM-D skalės įverčius. Pirmos grupės HAM-D skalės vidutinis įvertis atvykus ir po 2 savaitių buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,006$ ir $p < 0,003$) mažesnis negu antros grupės. Po 4 savaitių skirtumas tarp grupių tapo statistiškai nereikšmingas (16 paveikslas). Abiejų grupių skalių įverčių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai, medianos bei p reikšmės pateikiamos 35 lentelėje.



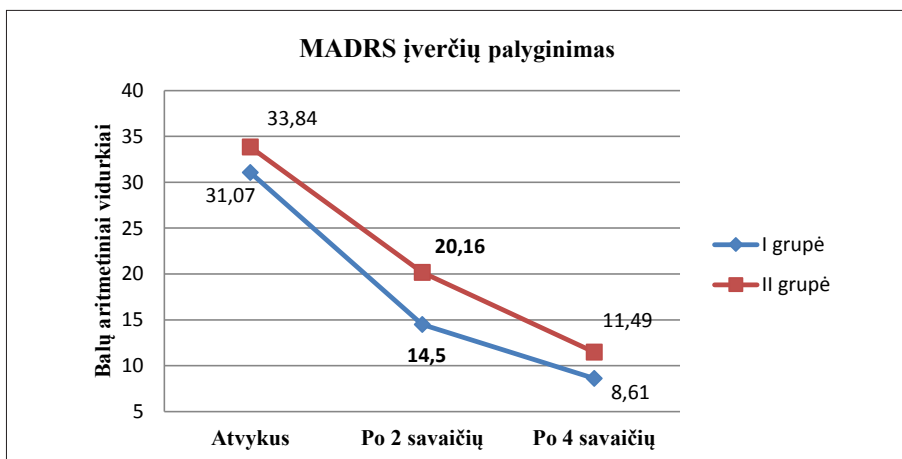
16 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

35 lentelė. HAM-D skalės įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 45)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
H I	26,68 ± 7,92	31,33 ± 6,13	0,006*
H II	12,18 ± 8,05	17,20 ± 5,93	0,003*
H III	6,71 ± 4,91	9,02 ± 4,97	0,057

H I – HAM-D skalės įvertis atvykus; H II – HAM-D skalės įvertis po 2 savaitių; H III – HAM-D skalės įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius

MADRS įvertis po 2 savaitių nuo gydymo pradžios buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,003$) mažesnis pirmos grupės negu antros. Atvykus ir po 4 savaitių skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas (17 paveikslas).



17 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Abiejų grupių skalių įverčių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai bei p reikšmės pateikiami 36 lentelėje.

36 lentelė. MADRS įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 45)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
M I	31,07 ± 7,44	33,84 ± 6,27	0,092
M II	14,50 ± 7,96	20,16 ± 7,26	0,003*
M III	8,61 ± 6,62	11,49 ± 6,70	0,077

M I – MADRS įvertis atvykus; M II – MADRS įvertis po 2 savaitių; M III – MADRS įvertis po 4 savaitių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingas skirtumas; n – tiriamųjų skaičius

Statistiškai buvo įvertinti abiejų grupių kliniškai reikšmingai pagerėjusios būklės pacientų balų vidurkiai pagal visas tyrime naudotas depresijos skalės. Nustatyta, kad antros grupės pacientai jautėsi statistiškai reikšmingai geriau po 4 savaičių gydymo pagal Beko depresijos klausimyną ($p < 0,001$) ir MADRS ($p < 0,014$) bei po 2 savaičių gydymo pagal HAM-D ($p < 0,004$) vertinimo skalę. Duomenys pateikti 37 lentelėje.

37 lentelė. Kliniškai reikšmingai pagerėjusios būklės pacientų ir balų palyginimas tarp fenotipiškai skirtingų grupių

Skalės	I grupė (n = 28)		II grupė (n = 45)		p reikšmė
	Dažnis n (%)	$\bar{X} \pm S$	Dažnis n (%)	$\bar{X} \pm S$	
B I	12 (42,86 %)	9,25 ± 5,77	12 (26,67 %)	10,17 ± 5,11	0,684
B II	16 (57,14 %)	4,00 ± 1,75	27 (60,00 %)	8,26 ± 5,16	<0,001*
H I	14 (50,00 %)	6,79 ± 4,19	16 (35,56 %)	11,88 ± 4,60	0,004*
H II	26 (92,86 %)	6,23 ± 4,45	39 (86,67 %)	7,82 ± 3,97	0,137
M I	15 (53,57 %)	9,07 ± 6,05	9 (20,00 %)	9,89 ± 2,93	0,660
M II	22 (78,57 %)	6,18 ± 4,84	37 (82,22 %)	9,24 ± 4,27	0,014*

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaičių; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaičių; H I – HAM-D skalės įvertis po 2 savaičių; H II – HAM-D skalės įvertis po 4 savaičių; M I – MADRS įvertis po 2 savaičių; M II – MADRS įvertis po 4 savaičių; dažnis n (%) – skaičius pacientų, kuriems buvo reikšmingas (≥ 50 % skalės vertės) sumažėjimas nuo pradinio lygio; $\bar{X} \pm S$ – aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis skalių reikšmių; p reikšmė palyginus aritmetinius vidurkius tarp dviejų grupių; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius

4.8. Pagal *CYP2C19* ir *CYP2D6* genotipą prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, kai skirtas gydymas vaistais, kurie metabolizuojami fenotipiškai pakitusiu fermentu

Vertinant *CYP2D6* ir *CYP2C19* genotipo polimorfizmų įtaką fenotipinei išraiškai ir vaistų klinikiniam efektyvumui ir turint genetinio tyrimo rezultatus bei žinant, koks antidepresantas buvo empiriškai paskirtas gydymui, pacientai pagal *CYP2C19* ir *CYP2D6* polimorfizmų prognozuojamą fenotipinę išraišką buvo suskirstyti į dvi grupes:

- I grupė – pacientai, turintys normalų metabolizmą pagal *CYP2D6* ir pagal *CYP2C19* genotipus (n = 28). Grupė liko ta pati, kaip ir aprašytoji pirmiau;
- II grupė – pacientai, kurie pagal iš genotipo prognozuojamą fenotipą buvo sulėtėjusio metabolizmo bei ultragreito metabolizmo pagal

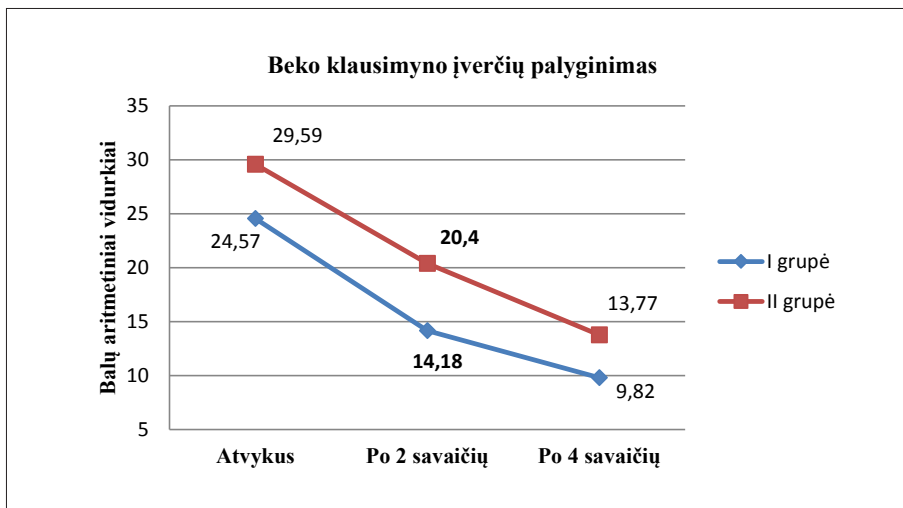
CYP2D6 ir (arba) lėto metabolizmo, sulėtėjusio metabolizmo bei ultragreito metabolizmo pagal *CYP2C19*. Retrospektyviai buvo įvertinta, kad šie pacientai buvo gydomi antidepresantu, metabolizuojamu per *CYP2C19* ar *CYP2D6* (n = 22).

Beko depresijos klausimyno įverčiai antroje grupėje buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,015$) didesni po 2 savaičių gydymo. Nors skirtumai tarp grupių fiksuoti ir atvykus bei po 4 savaičių gydymo, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi (18 paveikslas). Klausimyno abiejų grupių reikšmių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai bei p reikšmės pateikiami 38 lentelėje.

38 lentelė. Beko klausimyno įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 22)	p reikšmė
	Vd ± Sn	Vd ± Sn	
B I	24,57 ± 12,08	29,59 ± 9,76	0,120
B II	14,18 ± 7,87	20,40 ± 9,65	0,015*
B III	9,82 ± 8,74	13,77 ± 8,57	0,116

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis atvykus; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaičių; B III – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaičių; Vd ± Sn – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius



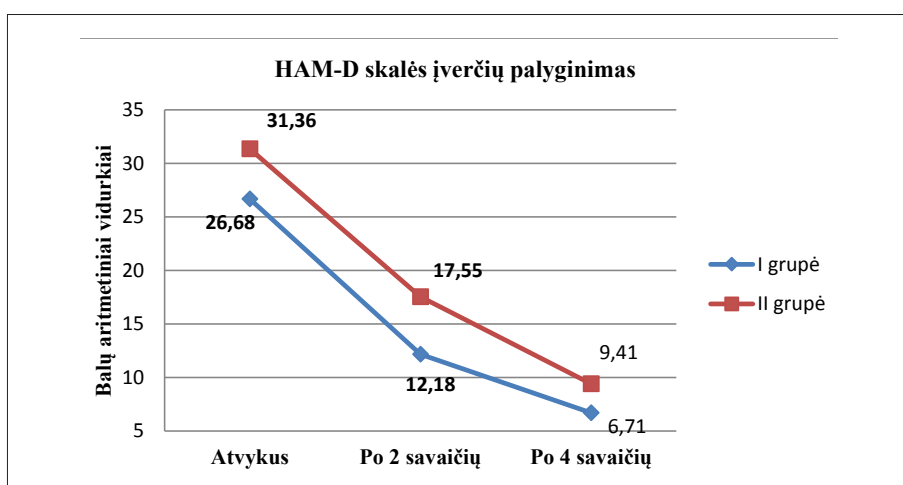
18 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Abi grupės buvo palygintos tarpusavyje pagal HAM-D skalės įverčius. Pirmos grupės HAM-D skalės vidutinė reikšmė atvykus ($p < 0,024$) ir po 2 savaičių ($p < 0,012$) buvo statistiškai reikšmingai mažesnė negu antros grupės. Po 4 savaičių skirtumas tarp grupių išliko, tačiau nebuvo statistiškai reikšmingas (19 paveikslas). Abiejų grupių skalių įverčių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai bei p reikšmės pateikiami 39 lentelėje.

39 lentelė. HAM-D skalės įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 22)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
H I	26,68 ± 7,92	31,36 ± 5,74	0,024*
H II	12,18 ± 8,05	17,55 ± 5,84	0,012*
H III	6,71 ± 4,91	9,41 ± 5,86	0,083

H I – HAM-D skalės įvertis atvykus; H II – HAM-D skalės įvertis po 2 savaičių; H III – HAM-D skalės įvertis po 4 savaičių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius



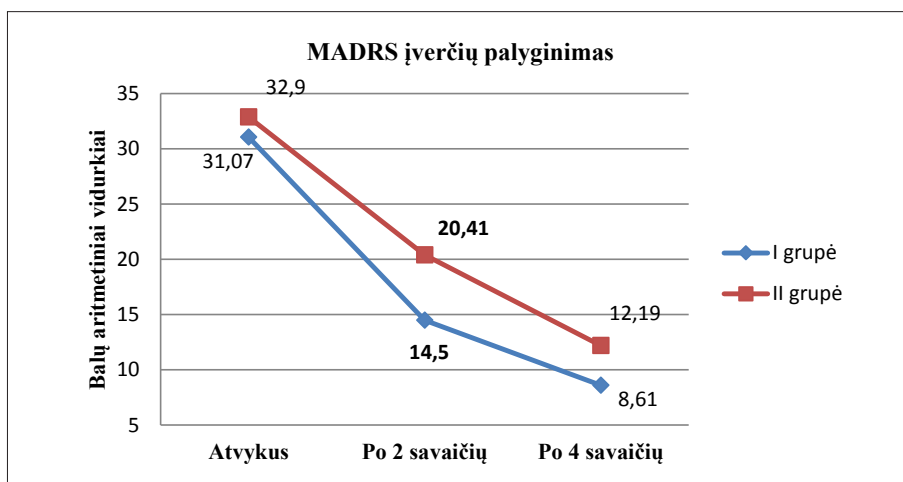
19 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Pirmos grupės MADRS vidutinis įvertis po 2 savaičių buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,008$) mažesnis negu antros grupės. Atvykus ir po 4 savaičių skirtumas tarp grupių buvo statistiškai nereikšmingas (20 paveikslas). Abiejų grupių skalių įverčių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai bei p reikšmės pateikiami 40 lentelėje.

40 lentelė. MADRS įverčių palyginimas

Skalė	I grupė (n = 28)	II grupė (n = 22)	p reikšmė
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
M I	31,07 ± 7,44	32,90 ± 5,62	0,341
M II	14,50 ± 7,96	20,41 ± 6,97	0,008*
M III	8,61 ± 6,62	12,19 ± 6,70	0,075

M I – MADRS įvertis atvykus; M II – MADRS įvertis po 2 savaičių; M III – MADRS įvertis po 4 savaičių; $\bar{X} \pm S$ – duomenys pateikti kaip aritmetiniai vidurkiai ± vidutinis imties standartinis nuokrypis; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius



20 paveikslas. Įverčių palyginimas tarp tiriamųjų grupių

Palyginus abiejų grupių kliniškai reikšmingai pagerėjusios būklės pacientų įverčius pagal skales, nustatytas skirtumas tarp grupių. Statistiškai reikšmingai antros grupės pacientų balai buvo mažesni po 4 savaičių gydymo pagal Beko depresijos klausimyną ($p < 0,004$) ir MADRS ($p < 0,048$) bei po 2 savaičių gydymo pagal HAM-D ($p < 0,006$) vertinimo skalę (41 lentelė).

41 lentelė. Kliniškai reikšmingai pagerėjusios būklės pacientų ir balų palyginimas tarp fenotipiškai skirtingų grupių

Skalės	I grupė (n = 28)		II grupė (n = 22)		p reikšmė
	Dažnis n (%)	$\bar{X} \pm S$	Dažnis n (%)	$\bar{X} \pm S$	
B I	12 (42,86 %)	9,25 ± 5,77	6 (27,27 %)	11,67 ± 6,77	0,473
B II	16 (57,14 %)	4,00 ± 1,75	13 (59,09 %)	8,62 ± 4,70	0,004*
H I	14 (50,00 %)	6,79 ± 4,19	9 (40,91 %)	12,89 ± 4,70	0,006*
H II	26 (92,86 %)	6,23 ± 4,45	19 (86,36 %)	8,00 ± 4,67	0,207
M I	15 (53,57 %)	9,07 ± 6,05	5 (22,72 %)	11,40 ± 2,07	0,216
M II	22 (78,57 %)	6,18 ± 4,84	17 (77,28 %)	9,12 ± 4,12	0,048*

B I – Beko depresijos klausimyno įvertis po 2 savaitių; B II – Beko depresijos klausimyno įvertis po 4 savaitių; H I – HAM-D vertinimo skalės įvertis po 2 savaitių; H II – HAM-D vertinimo skalės įvertis po 4 savaitių; M I – MADRS įvertis po 2 savaitių; M II – MADRS įvertis po 4 savaitių; dažnis n (%) – skaičius pacientų, kuriems buvo reikšmingas $\geq 50\%$ skalės vertės sumažėjimas nuo pradinio lygio; $\bar{X} \pm S$ – aritmetiniai vidurkiai \pm vidutinis imties standartinis nuokrypis skalių reikšmių; p reikšmė palyginus aritmetinius vidurkius tarp dviejų grupių; * – statistiškai reikšmingi skirtumai; n – tiriamųjų skaičius

5. REZULTATŲ APTARIMAS

5.1. Demografiniai ir epidemiologiniai rodikliai

Tyrimo rezultatai rodo, kad moterys sudaro didesnę dalį ligonių, sergančių depresija, ir tai sutampa su pasaulio ir Europos tendencijomis. Tyrime dalyvavo tris kartus daugiau moterų negu vyrų. Europoje atliktų metaanalizių duomenimis, depresija sergančių moterų yra iki dviejų kartų daugiau [29]. Tai iš dalies paaiškinama mažesniu vyrų sergamumu, retesniu kreipimusi į sveikatos priežiūros specialistus, ypač psichiatrus, kitais socialiniais ir kultūriniais aspektais. Tyrime dalyvauti atsisakė vienodas skaičius moterų ir vyrų, todėl įtrauktų į tyrimą pacientų pasiskirstymas pagal lytį atspindi ir VUL Santaros klinikų Neurologijos centro Psichiatrijos skyriuje besigydančių nuo depresijos pacientų pasiskirstymą.

Pagal aritmetinį vidurkį ir vidutinį imties standartinį nuokrypį nustatyta, kad didesnė dalis pacientų buvo brandaus amžiaus. Vyrų amžiaus mediana buvo 47 metai, moterų – 57 metai. Tai paaiškinama ir biologiniais veiksniais (vyresnio amžiaus depresija dėl neuromediatorių apykaitos sutrikimo), lėtinėmis somatinėmis ligomis, taip pat psichologiniais, egzistenciniais, socialiniais pasikeitimais tokiame amžiuje. Panašius duomenis paskelbė ir užsienio mokslininkai [36, 37].

Didesnę dalį tiriamųjų sudarė pakartotinai patiriantys depresijos simptomus pacientai. Vidutinio sunkumo ir sunkios depresijos atvejų buvo beveik po lygiai. Yra žinoma, kad depresijos sutrikimas linkęs kartotis ir dažnai tampa lėtinis [20, 21]. Pirmą kartą ir pakartotinai besigydančių pacientų pasiskirstymas pagal lytį išliko vienodas.

Didesnę dalį pacientų sudarė tie, kurie buvo gydomi psichiatrijos stacionare, nors depresija dažniau gydoma ambulatoriškai ir tik esant atsparumui vaistams, savižudybės rizikai ar gretutiniams sutrikimams pacientas yra siunčiamas į stacionarą. Kadangi tyrėjas dirba VUL Santaros klinikų Neurologijos centro Psichiatrijos skyriuje, didesnė dalis pacientų, įtrauktų į tyrimą, buvo gydomi stacionare. Gauti rezultatai labiau atspindi įtraukimo į tyrimą aplinkybes negu demografinę situaciją.

Galima teigti, kad visi pacientai buvo gydomi šiuolaikiniais naujausiais registruotais Europos Sąjungoje antidepresantais, kurie pasižymi tokiu pačiu efektyvumu, kaip ir anksčiau klinikoje plačiai vartoti tricikliai antidepresantai, tačiau sukelia daug mažiau šalutinių reiškinių. Pusė visų į tyrimą įtrauktų

pacientų buvo gydomi SSRI grupės antidepresantais. Pusė pacientų buvo gydoma vienu antidepresantu, kita pusė – dviem. Tai galima paaiškinti tuo, kad didesnė dalis pacientų buvo stacionarizuoti ir iš jų anamnezės buvo žinoma, kad gydymas buvo nesėkmingas, o jų būseną buvo sunkesnė, todėl prirėikė gydyti dviem antidepresantais. Pacientai pagal būseną papildomai buvo gydomi nuo gretutinių būsenų neuroleptikais, benzodiazepiniais, vaistais nuo diagnozuotų somatinių ligų. Papildomai skirto gydymo poveikis antidepresantų klinikiniam efektyvumui šiame tyrime nebuvo vertintas.

5.2. Depresijos simptomų skalių vertinimas

Gydymas buvo skiriamas empiriškai – pagal kliniką, vertinant anamnezę, nusiskundimus – bei koreguojamas pagal poreikį. Įvertinus pacientų būseną depresijos skalėmis nustatyta, kad didesnei daliai pacientų gydymas buvo efektyvus ir jų būseną pagerėjo. Pagal Beko depresijos skalę, kurią pildė patys pacientai, daugiau negu pusei pacientų (59 %) nustatytas klinikinis pagerėjimas, t. y. balų suma sumažėjo ≥ 50 % pradinio lygio. Pagal HAM-D vertinimo bei MADRS skales, kurias pildė psichiatrai, šis skaičius buvo dar didesnis – atitinkamai 87 % ir 79 %. Įvertinus pacientų visų skalių balų vidurkių pokyčius po 2 ir po 4 savaičių gydymo, visais atvejais pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas ($p < 0,001$). Toks aukštas efektyvumo lygis gali būtų aiškinamas tuo, kad pacientai dažniausiai buvo stebimi stacionaro sąlygomis, gaudavo papildomo dėmesio kaip tyrimo dalyviai, greičiau buvo koreguojamas jų gydymas pagal kliniką ir prieš tai buvusią ambulatorinę patirtį, jiems nebuvo skiriami ankstesni neveiksmingi vaistai. Gretutinių sutrikimų korekcijai – nerimui slopinti, mentizmo reiškiniams mažinti, antidepresiniam poveikiui sustiprinti – papildomai buvo skiriami ir kitų grupių vaistai (benzodiazepinai, neuroleptikai, normotimikai). Psichiatrų vertinimu, būseną pagerėjo didesnei daliai pacientų, negu pačių pacientų vertinimu. Depresijos simptomų vertinimo skirtumams galėjo turėti įtakos nevienodas dėmesys somatiniams ir psichologiniams simptomams. Psichiatrų pildomos skalės daugiau akcentuoja somatinius vegetacinius depresijos simptomus, kurie greičiau sumažėja gydant antidepresantais. Pavyzdžiui, HAM-D skalės 3 iš 17 kriterijų vertina miego sutrikimus (nemigą) ir tai sudaro iki 11,5 % bendro įverčio. Kitos skalės (pvz., Beko klausimynas) nėra tokios jautrios somatiniam veiksniumi [192]. Subjektyviai pacientai net ir gydomi jausdavo pasitikėjimo savimi stoka, nerimą dėl ateities, nepasitenkinimą savo išvaizda, kalte. Psichologiškai galėjo jausti poreikį parodyti gydytojui savo būsenos „nevisišką pagerėjimą“.

5.3. *CYP2C19* genotipo ir prognozuojamo fenotipo dažnis pacientų grupėje

Ištirus 75 pacientų *CYP2C19* polimorfizmus, nustatytas alelių dažnis atitinka dažnį tarp europidų, remiantis literatūros duomenimis. Statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

Įvertinus *CYP2C19* genotipą nustatyta, kad iš genotipo prognozuojamo fenotipo dažnis pacientų grupėje atitinka dažnį europidų populiacijoje [229]. Fenotipiškai vertinant tik 40 % pacientų turi normalų metabolizmą ir jiems galima numatyti atsaką į gydymą. 36 % tirtų pacientų turi greitą metabolizmą pagal fenotipą ir jiems gali pasireikšti *CYP2C19* fermento metabolizuojamų vaistų nepakankamas efektyvumas dėl greito vaistų metabolizavimo. Kitų pacientų metabolizmas vidutinis arba lėtas (1,33 %) ir tai galėjo lemti didesnę šalutinių reiškinių riziką [193].

5.4. *CYP2D6* genotipo polimorfizmų ir prognozuojamo fenotipo dažnis

Nustačius pacientų grupės ir kontrolinės depresija nesergančių asmenų grupės *CYP2D6* polimorfizmus ir palyginus juos tarpusavyje, nustatyta, kad alelių dažniai skiriasi. Pritaikius Bonferonio korekciją, pacientų grupėje buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,004$) mažiau funkcionuojančio alelio *2 ir statistiškai reikšmingai ($p < 0,005$) daugiau *4 nefunkcionuojančio alelio. Kiti gauti skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi.

Pacientų grupėje buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,005$) daugiau visų nefunkcionuojančių alelių bendrai sudėjus ir statistiškai reikšmingai ($p < 0,014$) mažiau funkcionuojančių alelių negu kontrolinėje grupėje.

Palyginus bendros (pacientų ir kontrolinės) grupės asmenų alelius su *CYP2D6* alelių dažniu europidų populiacijoje iš genų duomenų bazės [229], nustatyta, kad Lietuvos populiacijoje nefunkcionuojančio *5 alelio buvo statistiškai reikšmingai ($p < 0,002$) mažiau negu europidų populiacijoje [194]. Fenotipiškai ultragreitą ir lėtą metabolizmą pagal *CYP2D6* genotipą turinčių pacientų grupėje ir kontrolinėje grupėje nustatyta labai nedaug – apie 6 %, todėl statistinė analizė buvo negalima.

Palyginus pacientų grupės *CYP2D6* genotipus su paplitimu tarp europidų, nustatyti keturi statistiškai reikšmingi dažnių skirtumai. Pacientų grupėje pasitaikė dažniau *1/*4, *1/*41, *2/*41 ir *4/*41 genotipai. Tačiau kliniškai reikšmingas, kuris galėtų turėti įtakos vaistų metabolizmui, yra tik *4/*41

(lėto metabolizmo fenotipas). Tokių turėjo tik trys pacientai – vėlgi statistinė analizė buvo negalima.

5.5. *CYP2D6* fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai

Palyginus pagal *CYP2D6* prognozuojamo fenotipo aktyvumo balą dvi grupės – turinčių fenotipiškai normalų metabolizmą ir turinčių pakitusį metabolizmo greitį (ultragreitą, lėtą ir sulėtėjusio metabolizmo) – ir žinant, kad pacientams buvo skirtas gydymas antidepresantais dar nenustačius genotipo, buvo vertinamas klinikinis atsakas. Pagal depresijos skalių įverčius šios grupės statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Svarbu tai, kad nebuvo atrinkti pacientai, gydomi būtent *CYP2D6* fermento metabolizuojamais antidepresantais. Didesnė dalis pacientų buvo gydoma SSRI grupės antidepresantais, kurių metabolizmui svarbesnis yra *CYP2C19* fermentas.

Gautiems rezultatams galėjo turėti įtakos tai, kad į pasikeitusio metabolizmo grupę buvo įtraukti pacientai, kurių prognozuojamo fenotipo aktyvumo reikšmės buvo paribinės. Visi pacientai papildomai pagal poreikį buvo gydomi ir kitų grupių vaistais, gydymas antidepresantais buvo koreguojamas pagal pacientų būseną ir kliniką, didesnės dalies gydomų pacientų klinikinė būklė pagerėjo, todėl skirtumas tarp grupių nebuvo reikšmingas.

5.6. *CYP2C19* prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai

Tiriant *CYP2C19* fenotipo įtaką buvo atmesta galima *CYP2D6* polimorfizmų įtaka. Analizuoti tik tie tiriamieji, kurie turi normalų pagal prognozuojamą fenotipą *CYP2D6* metabolizmą, ir jie buvo suskirstyti į dvi grupes pagal *CYP2C19*: į normalaus metabolizmo ir sutrikusio metabolizmo.

Atvykę ir po 2 savaičių gydymo pacientai, kurių metabolizmas buvo sutrikęs, jautėsi blogiau. Tai reiškia, kad ambulatoriškai ir gydymo ligoninėje pradžioje paskirtas gydymas buvo mažiau veiksmingas, pacientai sveiko lėčiau. Skirtumai tarp skirtingų skalių įverčių gali būti paaiškinami skirtingų somatinių ir psichologinių depresijos simptomų akcentavimu.

Pažymėtina, kad po 2 savaičių skirtumas tarp grupių pagal visų skalių įverčius buvo statistiškai reikšmingas (pagal Beko klausimyną $p < 0,030$, pagal HAM-D ir MADRS $p < 0,005$), o būtent po 2 savaičių pradeda veikti antidepresantai.

Tai patvirtina prielaidą, kad pacientai, turintys polimorfizmus, lemiančius kitokį negu normalų fenotipą, jaučiasi blogiau, nes reaguoja į vaistus nestandartiškai. Vėliau tas skirtumas sumažėja dėl empiriškai parenkamo ir koreguojamo pagal kliniką gydymo ir taikomos polifarmakoterapijos.

5.7. *CYP2C19* ir *CYP2D6* prognozuojamo fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, skiriant gydymą empiriškai

Kartu su pirmiau aprašytais *CYP2C19* polimorfizmais vertinant ir *CYP2D6* polimorfizmus, pirma normalų metabolizmą turinčių tiriamųjų grupė nepasikeitė, prie antros papildomai buvo priskirti penki pacientai, turintys pasikeitusį prognozuojamą fenotipą pagal *CYP2D6*. Sudarant grupes nebuvo atsižvelgta į tai, ar pacientai buvo gydomi antidepresantais, metabolizuojamais pasikeitusio aktyvumo fermentų. Tokia situacija yra realaus empirinio vaistų skyrimo modelio atkartojimas.

Psichiatrų vertinimu, skirtumas tarp grupių liko identiškas, kaip ir buvo aprašytas nagrinėjant *CYP2C19* fenotipo poveikį. Nors pacientai, turintys pakitusį polimorfizmą, savo būseną subjektyviai vertino kaip blogesnę, tačiau skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Kliniškai pagerėjusių pacientų buvo daugiau normalaus metabolizmo grupėje. Jų depresijos skalių balų vidurkiai buvo statistiškai reikšmingai mažesni (pagal HAM-D ($p < 0,004$) po 2 sav. gydymo, pagal Beko klausimyną ($p < 0,001$) ir MADRS ($p < 0,014$) po 4 sav. gydymo) negu pacientų, turinčių polimorfizmus, prognozuojančius pagreitetą arba sulėtėtą metabolizmo fenotipą. Tai reiškia, kad normalaus prognozuojamo fenotipo pacientai po gydymo turėjo mažiau ir menkesnės išraiškos depresijos simptomų.

Nedidelis skaičius pacientų, turinčių fenotipiškai svarbius *CYP2D6* polimorfizmus, paaiškina išliekančius skirtumus tarp grupių. Vertinant kartu *CYP2C19* ir *CYP2D6* polimorfizmus ir jų prognozuojamus fenotipus, tendencijos lieka tos pačios, kaip ir vertinant tik *CYP2C19* polimorfizmus. Netgi papildžius grupę pacientais, kurių metabolizmas pasikeitęs, kai kurie reikšmingi skirtumai (pagal Beko klausimyną) išnyksta. Tai rodo, kad *CYP2D6* polimorfizmai nėra reikšmingi naujesnių antidepresantų klinikiniam efektyvumui.

5.8. *CYP2C19* ir *CYP2D6* fenotipo įtaka antidepresantų klinikiniam efektyvumui, kai paskirtas gydymas vaistais, kurie metabolizuojami fenotipiškai pakitusiu fermentu

Buvo siekiama nustatyti, kokią reikšmę klinikiniam efektyvumui turi pasiskyrimas antidepresantų, metabolizuojamų fenotipiškai pasikeitusios, pagreitėjusios ar sulėtėjusios fermentinės sistemos.

Pirma grupė liko nepakitusi – ją sudarė pacientai, turintys normalų metabolizmą pagal *CYP2C19* ir *CYP2D6*. Į antrą atrinkti tik tie pacientai, kurie turėjo pasikeitusį prognozuojamą fenotipą ir gydyti antidepresantais, metabolizuojamais pakitusio aktyvumo fermentu.

Nors antrą grupę sudarė beveik dvigubai mažiau atrinktų pacientų negu anksčiau lygintoje su *CYP2C19* polimorfizmais, tačiau rezultatai yra beveik identiški. Reikšmingi skirtumai nustatyti pagal visas skales po 2 savaičių gydymo: pagal Beko klausimyną ($p < 0,015$), pagal HAM-D ($p < 0,012$) ir pagal MADRS ($p < 0,008$). Tai dar kartą patvirtina *CYP2C19* polimorfizmų svarbą klinikiniam antidepresantų efektyvumui.

Įvertinus abiejų grupių pacientus, kuriems nustatytas klinikinis pagerėjimas, t. y. skalių reikšmių sumažėjimas 50 % ir daugiau, nustatyta, kad tokių pacientų buvo mažiau antroje grupėje ir jų balų įverčiai pagal Beko klausimyną ($p < 0,004$) ir pagal MADRS ($p < 0,048$) buvo statistiškai didesni negu pirmos grupės, kurios prognozuojamas fenotipas normalus. Tai reiškia, kad normalaus prognozuojamo fenotipo pacientai sveiko greičiau ir patyrė lengvesnius bei mažiau simptomų.

Gauti rezultatai visiškai sutampa su rezultatais, kai nebuvo atsižvelgta, ar pacientas yra gydomas antidepresantais, kuriuos metabolizuoja pasikeitusio aktyvumo fermentai. Galima daryti prielaidą, kad skiriant gydymą empiriškai, kas atitinka realią klinikinę situaciją, polimorfizmų įtaka klinikiniam antidepresantų efektyvumui išlieka tokia pat akivaizdi, kaip ir dirbtinai parenkant gydymą antidepresantais, metabolizuojamais pakitusių fermentų.

Toks svarbus rezultatas rodo, kad CYP fermentų polimorfizmai skiriant gydymą empiriškai, tai yra realiomis sąlygomis, turi didelę įtaką klinikiniam efektyvumui.

Apibendrinant atlikto tyrimo rezultatus, galima teigti, kad *CYP2D6* polimorfizmai klinikinės įtakos antidepresantų efektyvumui neturėjo, o *CYP2C19* polimorfizmai turėjo įtakos klinikiniam antidepresantų efektyvumui.

Veiksnius, galėjusius turėti įtakos gautiems rezultatams, galima suskirstyti į kelias grupes.

Genetiniai veiksniai:

- nedidelis skaičius sutrikusio *CYP2D6* metabolizmo asmenų, kai kurių dėl labai netolygių imčių nebuvo galima įvertinti statistiškai;
- žinoma, kad genetinės variacijos atsakingos tik už dalį individo atsako į gydymą [195];
- dažniausiai vaisto poveikį lemia daugiau nei vienas genetinis veiksnys [196];
- nepaisant genotipo, daug kitų veiksnių lemia genų raišką, įskaitant promotorius ir reguliacines sekas, transkripcijas, mRNR stabilumą, potranskripcinę reguliaciją, epigenetinius DNR metilinimo veiksnius, histonų modifikaciją ar nekoduojančią RNR. Pažymėtina, kad daugelio CYP fermentų aktyvumą keičia DNR metilinimas promotoriaus regione [195];
- nėra reikšmingesnių įrodymų, kad alelių polimorfizmas būtų susijęs su gydymo klinikišku efektyvumu bei saugumu. Atlikta mažai tyrimų, rodančių tokius ryšius egzistuojant, ir visi jie yra nedidelės apimties [197];
- daugelio psichotropinių vaistų veikimas nėra iki galo aiškus, trūksta įrodymų apie genetinių veiksnių ryšį su naujos kartos antidepresantų klinikišku atsaku [198].

Su antidepresantų metabolizmu ir veikimu susiję veiksniai:

- CYP2D6 fermentas daugiausia metabolizuoja triciklius antidepresantus, kuriais tiriamieji nebuvo gydomi, išskyrus vieną atvejį;
- vaistai, kaip ir visos medžiagos, yra ne tik metabolizuojami CYP sistemos – yra jos substratas, bet gali būti šios sistemos induktoriai bei inhibitoriai;
- aktyvūs vaistų metabolitai savo pačių metaboliniais keliais gali keisti prognozuojamą terapinį pagrindinio vaisto poveikį [200];
- papildomi metaboliniai keliai (II fazės fermentai, vaisto pernašos) taip pat keičia fermentų polimorfizmo įtaką galutiniam vaisto poveikiui [200];
- vaistai, taip pat ir antidepresantai, dažnai metabolizuojami kelių fermentų. Sumažėjusį pagrindinio vaisto metabolinio kelio aktyvumą gali koreguoti suaktyvėjęs šalutinis metabolinis kelias;

- netiesioginis vaistų poveikis, pavyzdžiui, antidepresantų sukeltas uždegiminių citokinų slopinimas, gali keisti CYP aktyvumą priešinga kryptimi nei pats antidepresantas [200];
- mityba, alkoholis, rūkymas indukuoja CYP fermentus, kurie metabolizuoja kai kuriuos antidepresantus taip, kad jų kiekis sumažėja iki 50 % [200], ir į tai nebuvo atsižvelgta tyrime;
- CYP fermentų randama ne tik kepenyse, bet ir smegenyse, todėl veiksniai, veikiantys kepenų fermentus, bet nepereinantys hematoencefalinio barjero, gali neturėti klinikinės įtakos.

Depresija sergančių pacientų, įtrauktų į tyrimą, ypatumai:

- buvo pasiekti labai aukšti visų pacientų pagerėjusios būsenos rodikliai;
- depresija sergantys asmenys pasižymi jautrumu placebui, todėl skirtumai tarp grupių gali būti ne tokie ryškūs;
- nors tik apie 35–45 % antidepresantais gydomų pacientų pasiekia remisiją vartodami pirmuoju pasirinkimu skirtus vaistus, didelė dalis įtrauktų į tyrimą asmenų sirgo pakartotinai, tad gydymas jau buvo parinktas anksčiau;
- tyrime nebuvo vertinama tokių veiksnių kaip išsilavinimas, ekonominė padėtis, amžius, šeiminė padėtis, lėtinės ligos, gretutiniai sutrikimai, pavyzdžiui, nerimas ir kt., įtaka klinikiniam atsakui [201];
- nebuvo vertinama, kaip depresija sergančių pacientų gretutinės ligos ir kartu vartojami vaistai veikia antidepresantų klinikinį efektyvumą [197];
- skalių įverčiai gauti skirtingi – subjektyvus pagerėjusios būsenos vertinimas buvo menkesnis nei objektyvus dėl pirmiau aptartų priežasčių.

Farmakogenetinių antidepresantų tyrimų rezultatai yra priešaringi. J. Kirchheiner su bendraautorais dar 2004 metais aprašė rekomendacijas [230], kaip koreguoti kelių antidepresantų dozes atsižvelgiant į genotipą. Tačiau 2007 metų tarptautinės darbo grupės EGAPP (angl. *The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention*) [231] rekomendacijose buvo nurodyta dėl įrodymų trūkumo susilaikyti nuo CYP450 rutininių tyrimų prieš pradėdant gydymą SSRI grupės antidepresantais, kol bus atlikti išsamesni tyrimai.

Medicinos visuomenėje vyksta diskusija, ar farmakogenetinį tyrimą atlikti visiems pacientams, ar išskirti rizikos grupes.

Argumentai už antrą variantą būtų tokie: apie 90 % žmonių fenotipiškai turi vidutinio stiprumo ir normalų metabolizmą, tad tokiems pacientams at-

saką į medikamentinį gydymą galima prognozuoti. Dėl palyginti nedidelio skaičiaus pacientų, kuriems po farmakogenetinio visuotinio patikrinimo reikia koreguoti gydymą, galima tikėtis nepalankaus išlaidų efektyvumo balanso. Farmakogenetinio tyrimo naudingumas ir efektyvumas labai išauga, jei tiriami pacientai, kurių gydymo klinikinis efektyvumas yra nepakankamas arba kuriems pasireiškia nepageidaujamas poveikis. Farmakogenetiniai testai, naudojami kaip diagnostikos įrankiai, padedantys nustatyti terapinių nesėkmių ar šalutinių reiškinių priežastis, įgauna labai didelę svarbą.

Galima daryti išvadą, kad farmakogenetiniai tyrimai kol kas nepaaiškina visų atsako į gydymą antidepresantais skirtumų ir yra tik svarbi dalis sudėtingoje „dėlionėje“ [202]. Remdamiesi didžiausiais farmakogenetiniais tyrimais – JAV atliktu *Star*D* ir Europoje atliktu *GenDep* [232], įvertinusi ryšį tarp *CYP2C19* polimorfizmų ir atsako į gydymą antidepresantais, – D. A. Mrazekas su bendraautoriais nustatė *CYP2C19* genotipo įtaką gydymo citalopramu klinikiniam efektyvumui [233].

Tačiau tyrime, atliktame Europoje, buvo nustatytas ryšys tik su vaisto koncentracija kraujyje, o ne su klinikiu efektyvumu.

Šio mokslinio tyrimo rezultatai, kaip ir pasaulinės tendencijos, rodo, kad individualiai parenkant psichofarmakoterapinį gydymą pagal paciento metabolizmo profilį, galima būtų greičiau pasiekti terapinį efektą, kartu sumažinti gydymo kainą, šalutinių reiškinių skaičių ir vartojamų vaistų kiekį [203]. Farmakogenetinis tyrimas padės kurti geresnę psichiatro ir paciento bendradarbiavimą [204], sumažins savigydos atvejų, pagerins vaistų režimo laikymąsi [205], padidins gydytojo autoritetą [206].

Nors pirminis farmakogenetinių tyrimų tikslas yra individualizuotas gydymas – geresnis vaistų ir jų dozių parinkimas, antrinė nauda yra padidėjęs paciento pasitikėjimas psichiatrinio gydymo objektyvumu [207]. Pats genetinio tyrimo faktas gali sumažinti nerimą dėl skirto vaisto tinkamumo. Tai didina tikimybę, kad pacientas geriau laikysis gydymo režimo ir gydymas bus sėkmingas [208].

Visa tai padės mažinti psichiatrinio gydymo stigmatizaciją ir paskatins žmones anksčiau kreiptis profesionalios pagalbos. Farmakogenetinių tyrimų kaina augant susidomėjimui šiais tyrimais mažėja, atsiranda masto ekonomija. Taigi tikėtina, kad kaina ateityje ir toliau mažės [199, 201, 209].

Farmakoekonominė tyrimo nauda vis didėja, o plėtojant elektroninės ligos istorijos projektą rezultatais gali pasinaudoti įvairių specialybių gydytojai ir visą paciento gyvenimą.

6. IŠVADOS

- I. Depresija sergančių tiriamųjų grupės pasiskirstymas pagal lytį, amžių ir ligos sunkumą nesiskyrė nuo Lietuvos ir Europos epidemiologinių duomenų.
- II. Pagal prognozuojamą fenotipą Lietuvos tiriamų pacientų grupėje buvo daugiau
 - normalaus metabolizmo asmenų, turinčių genotipą *CYP2D6**1/*4, *CYP2D6**1/*41 ir *CYP2D6**2/*4,
 - bei sulėtėjusio metabolizmo asmenų, turinčių genotipą *CYP2D6**4/*41, nei europidų populiacijoje. Vidutinio sunkumo ir sunkia depresija sergančių pacientų *CYP2C19* genų polimorfizmai bei prognozuojamo fenotipo dažnis nesiskiria nuo kitų mokslininkų nustatyto polimorfizmų paplitimo europidų populiacijoje.
- III. Pacientų grupėje, palyginti su kontroline sveikų asmenų grupe, yra statistiškai reikšmingai
 - mažiau aktyvių *CYP2D6* *2 alelių ($p < 0,004$),
 - mažiau visų funkcionuojančių *CYP2D6* alelių ($p < 0,014$),
 - daugiau nefunkcionuojančių *4 alelių ($p < 0,005$),
 - daugiau visų nefunkcionuojančių alelių ($p < 0,005$).

Lietuvos tiriamųjų grupėje yra statistiškai reikšmingai mažiau nefunkcionuojančio *5 alelio, negu rodo kitų mokslininkų gauti šio polimorfizmo paplitimo europidų populiacijoje duomenys ($p < 0,002$).
- IV. Įvertinus depresijos klinikinius simptomus pasitelkiant depresijos skalę ir klausimynus, nustatyta, kad pacientų būklė, įvertinta po 2 ir po 4 savaičių gydymo antidepresantais, statistiškai reikšmingai pagerėjo. Kliniškai reikšmingą pagerėjimą, skalių balų sumažėjimą daugiau negu 50 %, palyginti su pirmuoju įvertinimu, po keturių savaičių gydymo antidepresantais pasiekė: 46 (58,97 %) pacientai pagal Beiko skalę, 68 (87,18 %) pacientai pagal HAM-D skalę, 62 (79,49 %) pacientai pagal MADRS.

V. Įvertinus *CYP2D6* genotipo prognozuojamo fenotipo įtaką, nustatyta, kad *CYP2D6* genų polimorfizmai neturėjo įtakos klinikiniam antidepresantų efektyvumui arba poveikio nebuvo galima įvertinti statistiškai dėl pavienių pakitusio fenotipo atvejų ir labai netolygių imčių dydžių. Įvertinus *CYP2C19* genotipo prognozuojamo fenotipo įtaką, paaiškėjo, kad *CYP2C19* genų polimorfizmai turi įtakos klinikiniam antidepresantų efektyvumui: pacientai, turintys pakitusį metabolizmo greitį (lėtą metabolizmą, sulėtėjusį metabolizmą ir ultragreitą metabolizmą), sveiko lėčiau ir patyrė statistiškai reikšmingai daugiau ir sunkesnių depresijos simptomų.

7. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis tyrimo rezultatais galima teigti, kad *CYP* genų polimorfizmų nustatymas, kaip dalis farmakogenetinio tyrimo, yra reikšmingas ir svarbus įrankis einant link individualizuotos medicinos.

Farmakogenetinis tyrimas turi didesnę praktinę naudą pacientams, kuriems:

- gydymas paskirtais vaistais neduoda numatomo terapinio efekto;
- taikoma polifarmakoterapija – vienu metu skiriami įvairių grupių vaistai;
- reikia vengti pavojingų vaistų sąveikų;
- numatomas ilgalaikis medikamentinis gydymas skirtingų grupių vaistais (sergantiems lėtinėmis somatinėmis ar onkologinėmis ligomis, po transplantacijų ir pan.).

Pažymėtina, kad genetinio ištyrimo rezultatai nesikeičia visą asmens gyvenimą, todėl gauta farmakogenetinė informacija išlieka aktuali ne tik retrospektyviai vertinant nesėkmingus gydymo atvejus, bet ir ateityje skiriant individualizuotą gydymą.

Svarbu kuo daugiau gydytojų specialistų supažindinti su farmakogenetinėmis tyrimais ir jų taikymo galimybėmis.

Dėl gausios, vis atsinaujinančios ir papildančios informacijos gydytojams specialistams tikslinga naudotis licencijuotomis kompiuterinėmis programomis arba internetiniais tinklalapiais, padedančiais įvertinti tam tikro polimorfizmo klinikinę svarbą.

Reikalingi sveikatos politikos formuotojų ir ekonomistų skaičiavimai, kokiais pacientų grupei kompensuojant farmakogenetinio tyrimo kainą būtų galima sutaupyti valstybės skiriamų sveikatos apsaugai lėšų, siekiant išvengti nesėkmingo gydymo padarinių.

PADĖKA

Ypatinga padėka Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Medicininės genetikos centro kolektyvui už konsultacijas rašant darbą, atliktus genetinius tyrimus bei pagalbą atliekant duomenų statistinę analizę.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] Wilkinson GR. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211–21.
- [2] Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76: 391–6.
- [3] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
- [4] Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabilille M. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 301–8.
- [5] Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics* 2013; 14: 315–24.
- [6] Toomula N, Bindu H. Pharmacogenomics- Personalized Treatment of Cancer, Diabetes and Cardiovascular Diseases. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics* 2012; 3.
- [7] Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *Pharmacogenomics J* 2011; 11: 1–14.
- [8] Gvozdic K, Brandl EJ, Taylor DL, Müller DJ. Genetics and personalized medicine in antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5853–78.
- [9] LLerena A, Berecz R, Dorado P, González AP, Peñas-Lledó EM, De la Rubia A. CYP2C9 gene and susceptibility to major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2003; 3: 300–2.
- [10] Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Paziienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a geriatric unit: a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf* 2008; 31: 545–56.
- [11] Dembinskas A. *Psichiatrija*. Vilnius: Vaistų žinios, 2003.
- [12] Saul LJ. The History of Psychiatry: An Evaluation of Psychiatric Thought and Practice from Prehistoric Times to the Present. *JAMA J Am Med Assoc* 1966; 196: 806.
- [13] Beer MD. History of psychopathology, psychiatric treatments and the psychiatric profession. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 599–604.
- [14] Micale MS. *Discovering the History of Psychiatry*. New York City, Oxford University Press. *Psychiatr Serv* 1994; 45: 1049–NaN-1050.
- [15] Beer MD. History of psychiatry and the psychiatric profession. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 594–600.

- [16] Shorter E. *A History of Psychiatry: From the Era of the Asylum to the Age of Prozac*. New York: Wiley, 1997.
- [17] Berrios GE, Bulbena-Villarasa A. The Hamilton Depression Scale and the numerical description of the symptoms of depression. *Psychopharmacol Ser* 1990; 9: 80–92.
- [18] Laffey P. Psychiatric therapy in Georgian Britain. *Psychol Med* 2003; 33: 1285–97.
- [19] Depression and other common mental disorders: global health estimates, Geneva: World Health Organization, 2017, p. 1–24.
- [20] Saver BG, Van-Nguyen V, Keppel G, Doescher MP. A Qualitative Study of Depression in Primary Care: Missed Opportunities for Diagnosis and Education. *J Am Board Fam Med* 2007; 20: 28–35.
- [21] Toney SD. Identifying and managing depression in women. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: S16-22.
- [22] Murray LJC, Lopez DA, Alan D, World Health Organization, World Bank & Harvard School of Public Health. *The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary/edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez*. Geneva: World Health Organization, 1996
- [23] Bloom DE, et al. *The Global Economic Burden of Noncommunicable Diseases*. Geneva: World Economic Forum, 2011.
- [24] King RA, Segman RH, Anderson GM. Serotonin and suicidality: the impact of acute fluoxetine administration. I: Serotonin and suicide. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1994; 31: 271–9.
- [25] Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: What is the relationship? *J Affect Disord* 2004; 79: 81–95.
- [26] *Major Depression Among Adults*. 2010.
- [27] Helgason T. Epidemiology of Mental Disorders in Iceland. aAPsychiatric and Demographic Investigation of 5395 Icelanders. *Acta Psychiatr Scand* 1964; 40: SUPPL 173:1+.
- [28] Hankin BL, Abramson LY, Moffitt TE, Silva PA, McGee R, Angell KE. Development of depression from preadolescence to young adulthood: emerging gender differences in a 10-year longitudinal study. *J Abnorm Psychol*. 1998 Feb. 107(1): 128-40.
- [29] Murphy JM, Laird NM, Monson RR, Sobol AM, Leighton AH. Incidence of depression in the Stirling County Study: historical and comparative perspectives. *Psychol Med* 2000; 30: 505–14.
- [30] Copeland JRM, Beekman ATF, Dewey ME, Hooijer C, Jordan A, Lawlor BA, et al. Depression in Europe. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 312–21.
- [31] Kashani JH, Sherman DD. Childhood depression: Epidemiology, etiological models, and treatment implications. *Integr Psychiatr* 1998; 6: 1-21.

- [32] Garrison CZ, Waller JL, Cuffe SP, McKeown RE, Addy CL, Jackson KL. Incidence of major depressive disorder and dysthymia in young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 458–65.
- [33] Sidlauskaite-Stripeikiene I, Zemaitiene N, Klumbiene J. Associations between depressiveness and psychosocial factors in Lithuanian rural population. *Medicina (Kaunas)* 2010; 46: 693–9.
- [34] Davidonienė O, Stanislavovienė J, Utkuvienė J. Depresiškumo paplitimas tarp Lietuvos kaimo gyventojų. *Sveik Moksl* 2012; 22: 15–20.
- [35] Toney SD. Identifying and managing depression in women. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: S16–22.
- [36] Shvartzman P, Weiner Z, Vardy D, Friger M, Sherf M, Biderman A. Health services utilization by depressive patients identified by the MINI questionnaire in a primary care setting. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23: 18–25.
- [37] Thielke SM, Diehr P, Unützer J. Prevalence, incidence, and persistence of major depressive symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Aging Ment Health* 2010; 14: 168–76.
- [38] Vandeleur CL, Fassassi S, Castelao E, Glaus J, Strippoli MPF, Lasserre AM, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 major depressive and related disorders in the community. *Psychiatry Res* 2017; 250: 50–8.
- [39] Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014 /692/699/476/1414 /692/499 article. *Sci Rep* 2018; 8: 2861.
- [40] World Health Organization, Sixty-fifth world health assembly, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/events/2012/wha65/journal/en/index4.html>
- [41] Rice F. Genetics of childhood and adolescent depression: Insights into etiological heterogeneity and challenges for future genomic research. *Genome Med* 2010; 2: 68.
- [42] Tsuang MT, Faraone SV. The genetics of mood disorders. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1990.
- [43] Abkevich V, Camp NJ, Hensel CH, Neff CD, Russell DL, Hughes DC, et al. Predisposition Locus for Major Depression at Chromosome 12q22-12q23.2. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 1271–81.
- [44] Holmans P, Zubenko GS, Crowe RR, DePaulo JR, Scheftner WA, Weissman MM, et al. Genomewide Significant Linkage to Recurrent, Early-Onset Major Depressive Disorder on Chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 1154–67.
- [45] Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2010; 12: 539–46.
- [46] Caspi A. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science* (80-) 2003; 301: 386–9.
- [47] Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu J-M, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB, et al. Loss-of-Function Mutation in Tryptophan Hydroxylase-2 Identified in Unipolar Major Depression. *Neuron* 2005; 45: 11–6.

- [48] Garriock HA, Allen JJB, Delgado P, Nahaz Z, Kling MA, Carpenter L, et al. Lack of association of TPH2 exon XI polymorphisms with major depression and treatment resistance. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 976–7.
- [49] Yamada K, Hattori E, Iwayama Y, Ohnishi T, Ohba H, Toyota T, et al. Distinguishable Haplotype Blocks in the HTR3A and HTR3B Region in the Japanese Reveal Evidence of Association of HTR3B with Female Major Depression. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 192–201.
- [50] Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, et al. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004; 36: 1319–25.
- [51] Akiskal H, Weller E. Mood disorders and suicide in children and adolescents. In: Kaplan H, Saddock B, editors. *Compr. Textb. Psychiatry*. 5th ed., Lippincott Williams & Wilkins, 1989.
- [52] Weissman MM, Leckman JF, Merikangas KR, Gammon GD, Prusoff BA. Depression and anxiety disorders in parents and children. Results from the Yale family study. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 845–52.
- [53] Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, Ripke S, Lucae S, Ising M, et al. Polymorphisms in the Drug Transporter Gene ABCB1 Predict Antidepressant Treatment Response in Depression. *Neuron* 2008; 57: 203–9.
- [54] Bishop JR, Moline J, Ellingrod VL, Schultz SK, Clayton AH. Serotonin 2A –1438 G/A and G-Protein Beta3 Subunit C825T Polymorphisms in Patients with Depression and SSRI-Associated Sexual Side-Effects. *Neuropsychopharmacology* 2006.
- [55] McMahon FJ, Buervenich S, Charney D, Lipsky R, Rush AJ, Wilson AF, et al. Variation in the Gene Encoding the Serotonin 2A Receptor Is Associated with Outcome of Antidepressant Treatment. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 804–14.
- [56] Nobile M, Begni B, Giorda R, Frigerio A, Marino C, Molteni M, et al. Effects of serotonin transporter promoter genotype on platelet serotonin transporter functionality in depressed children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1396–402.
- [57] Birmaher B. Neuroendocrine Response to 5-Hydroxy-L-Tryptophan in Prepubertal Children at High Risk of Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1113.
- [58] Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 249–65.
- [59] Bruce ML. Psychosocial risk factors for depressive disorders in late life. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 175–84.
- [60] O’Hara MW, Neunaber DJ, Zekoski EM. Prospective study of postpartum depression: prevalence, course, and predictive factors. *J Abnorm Psychol* 1984; 93: 158–71.

- [61] Abramson LY, Metalsky GI, Alloy LB. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychol Rev* 1989; 96: 358–72.
- [62] Hyde JS, Mezulis AH, Abramson LY. The ABCs of depression: Integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychol Rev* 2008; 115: 291–313.
- [63] Lewinsohn PM. A behavioral approach to depression. Friedman RJ, Katz MM. *The psychology of depression: Contemporary theory and research*. Washington, DC: Winston-Wiley, 1974, p. 157-178.
- [64] Frodl T, Reinhold E, Koutsouleris N, Donohoe G, Bondy B, Reiser M, et al. Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1383–90.
- [65] Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The Serotonin Transporter Promoter Variant (5-HTTLPR), Stress, and Depression Meta-analysis Revisited. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 444.
- [66] De Bellis MD, Dahl RE, Perel JM, Birmaher B, Al-Shabbout M, Williamson DE, et al. Nocturnal ACTH, cortisol, growth hormone, and prolactin secretion in prepubertal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1130–8.
- [67] Krishnan KR. Biological risk factors in late life depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 185–92.
- [68] Anderson P. Early-Life Depression Boosts Alzheimer’s Risk. *Medscape Med News* 2017. <http://www.medscape.com/viewarticle/883327>.
- [69] Hammen C, Burge D, Adrian C. Timing of mother and child depression in a longitudinal study of children at risk. *J Consult Clin Psychol* 1991; 59: 341–5.
- [70] Wickramaratne P, Gameroff MJ, Pilowsky DJ, Hughes CW, Garber J, Malloy E, et al. Children of Depressed Mothers 1 Year After Remission of Maternal Depression: Findings From the STAR*D-Child Study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 593–602.
- [71] Hardebo JE, Owman C. Barrier mechanisms for neurotransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interface. *Ann Neurol* 1980; 8: 1–11.
- [72] Dunlop BW, Nemeroff CB. The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 327.
- [73] Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961–70.
- [74] Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 675–82.
- [75] Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, Geddes JR, Simmons A, Frangou S, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 675–90.

- [76] Sacher J, Neumann J, Fünfstück T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: A meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012; 140: 142–8.
- [77] Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *The Lancet Psychiatry* 2016; 3: 415–24.
- [78] Goodman L, Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2001.
- [79] Kolb B, Wishaw I. *An Introduction to Brain and Behavior*. New York: Worth Publishers, 2006.
- [80] Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2010; 25: 193–200.
- [81] Albayrak Y, Hashimoto K. *Sigma-1 Receptor Agonists and Their Clinical Implications in Neuropsychiatric Disorders*, 2017, p. 153–61.
- [82] Kishimoto A, Todani A, Miura J, Kitagaki T, Hashimoto K. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry* 2010; 9: 23.
- [83] Bafna SL, Patel DJ, Mehta JD. Separation of Ascorbic Acid and 2-Keto-L-gulonic Acid. *J Pharm Sci* 1972; 61: 1333–4.
- [84] Köhler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, Adli M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 13–22.
- [85] Więdocha M, Marcinowicz P, Krupa R, Janoska-Jaździk M, Janus M, Dębowska W, et al. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers – A meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018; 80: 217–26.
- [86] Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman ATF, Kluit C, Neuteboom J, Hoogendijk W, et al. Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry* 2012; 2: e79–e79.
- [87] Kalkman HO, Feuerbach D. Antidepressant therapies inhibit inflammation and microglial M1-polarization. *Pharmacol Ther* 2016; 163: 82–93.
- [88] Nazimek K, Strobel S, Bryniarski P, Kozłowski M, Filipczak-Bryniarska I, Bryniarski K. The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs. *Immunobiology* 2017; 222: 823–30.
- [89] Menke A, Klengel T, Binder EB. Epigenetics, depression and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5879–89.
- [90] Vialou V, Feng J, Robison AJ, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Depression and Antidepressant Action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013; 53: 59–87.

- [91] Preskorn S, Ross R, Stanga C. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. In: Preskorn SH, Feighner HP, Stanga CY, Ross R, editors. *Antidepressants Past, Present Futur.*, Berlin: Springer, 2004, p. 241–62.
- [92] Undurraga J, Baldessarini RJ. Randomized, Placebo-Controlled Trials of Antidepressants for Acute Major Depression: Thirty-Year Meta-Analytic Review. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 851–64.
- [93] Pies R. Antidepressants Work, Sort of-Our System of Care Does Not. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 101–4.
- [94] Pies RW. Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 1–4.
- [95] Cashman JR, Ghirmai S. Inhibition of serotonin and norepinephrine reuptake and inhibition of phosphodiesterase by multi-target inhibitors as potential agents for depression. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 6890–7.
- [96] Muntner N, Stahl MS. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application*. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2013.
- [97] Linde K, Kriston L, Rucker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, et al. Efficacy and Acceptability of Pharmacological Treatments for Depressive Disorders in Primary Care: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ann Fam Med* 2015; 13: 69–79.
- [98] Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, Thase ME, Quitkin F, Warden D, et al. Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243–52.
- [99] Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1836–55.
- [100] Mischoulon D, Nierenberg AA, Kizilbash L, Rosenbaum JF, Fava M. Strategies for Managing Depression Refractory to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment: A Survey of Clinicians. *Can J Psychiatry* 2000; 45: 476–81.
- [101] Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: Systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy: Review. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 174–9.
- [102] Sánchez C, Hyttel J. Comparison of the effects of antidepressants and their metabolites on reuptake of biogenic amines and on receptor binding. *Cell Mol Neurobiol* 1999; 19: 467–89.
- [103] Fowler JS, Logan J, Azzaro AJ, Fielding RM, Zhu W, Poshusta AK, et al. Reversible inhibitors of monoamine oxidase-A (RIMAs): robust, reversible inhibition of human brain MAO-A by CX157. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 623–31.
- [104] Edmondson DE, Binda C, Mattevi A. Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Arch Biochem Biophys* 2007; 464: 269–76.

- [105] Massaro JE. Handbook of Neurotoxicology. New York: Humana Press, 2002.
- [106] Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 696–707.
- [107] Spina E, Trifirò G, Caraci F. Clinically Significant Drug Interactions with Newer Antidepressants. *CNS Drugs* 2012; 26: 39–67.
- [108] Lietuvos sveikatos statistika. Lietuvos sveikatos apsaugos ministerija, Higienos instituto Sveikatos informacijos centras. Vilnius: 2006. http://www.hi.lt/uploads/pdf/leidiniai/Statistikos/LT_sveik_stat_health/la2016.pdf.
- [109] Dierckx B, Heijnen WT, van den Broek WW, Birkenhäger TK. Efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar versus unipolar major depression: a meta-analysis. *Bipolar Disord* 2012; 14: 146–50.
- [110] Janicak P, Dokucu ME. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015: 1549.
- [111] Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 493–500.
- [112] Cassels C. FDA Clears TMS Device for Resistant Depression. *Medscape Med News* 2013. <https://www.medscape.com/viewarticle/777357>.
- [113] Lam RW, Levitt AJ, Levitan RD, Michalak EE, Cheung AH, Morehouse R, et al. Efficacy of Bright Light Treatment, Fluoxetine, and the Combination in Patients With Nonseasonal Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 56.
- [114] Wirz-Justice A, Bader A, Frisch U, Stieglitz R-D, Alder J, Bitzer J, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Light Therapy for Antepartum Depression. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 986–93.
- [115] Cooper C, Katona C, Lyketsos K, Blazer D, Brodaty H, Rabins P, et al. A Systematic Review of Treatments for Refractory Depression in Older People. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 681–8.
- [116] Garrod AE, Oxon MD. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. 1902. *Mol Med*. 1996; 2: 274–82.
- [117] Snyder HL. Studies on human inheritance. IX. The inheritance of taste deficiency in man. *Ohio J Sci* 1932; 32: 436–40
- [118] Motulsky AG. Drug Reactions, Enzymes, and Biochemical Genetics. *J Am Med Assoc* 1957; 165: 835.
- [119] Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd* 1954; 12: 52-125.
- [120] Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997; 29: 413–580.

- [121] Slaughter RL, Edwards DJ. Recent Advances: the Cytochrome P450 Enzymes. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 619–24.
- [122] Nelson DR. The Cytochrome P450 Homepage. *Hum Genomics* 2009;4:1.
- [123] Rittle J, Green MT. Cytochrome P450 compound I: Capture, characterization, and C-H bond activation kinetics. *Science* (80-) 2010; 330: 933–7.
- [124] Omura T, Sato R. The Carbon Monoxide-binding Pigment of Liver Microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239: 2370–8.
- [125] Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1–51.
- [126] Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1–42.
- [127] Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 193–200.
- [128] Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SMG, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenetics* 2004; 14: 1–18.
- [129] Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002;3:229–43.
- [130] Abraham BK, Adithan C. Genetic polymorphism of CYP2D6. *Indian J Pharmacol* 2001; 33: 147–69.
- [131] Stingl JC, Brockmöller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 273–87.
- [132] de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical Guidelines for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75–85.
- [133] Sproule BA, Otton S V, Cheung SW, Zhong XH, Romach MK, Sellers EM. CYP2D6 inhibition in patients treated with sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 102–6.
- [134] Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351: 1089–96.
- [135] Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* n.d.; 18: 84–112.
- [136] Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667–71.

- [137] Mahgoub A, Dring LG, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic Hydroxylation of Debrisoquine in Man. *Lancet* 1977; 310: 584–6.
- [138] Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* (80-) 1999; 286: 487–91.
- [139] Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119–37.
- [140] Yue Q, Svensson J, Alm C, Sjoqvist F, Sawe J. Codeine O-demethylation co-segregates with polymorphic debrisoquine hydroxylation. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 639–45.
- [141] Crewe H, Lennard M, Tucker G, Woods F, Haddock R. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262–5.
- [142] Steiner E, Bertilsson L, Säwe J, Bertling I, Sjöqvist F. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 431–5.
- [143] Pelkonen O, Pasanen M, Kuha H, Gachalyi B, Kairaluoma M, Sotaniemi E, et al. The effect of cigarette smoking on 7-ethoxyresorufin O-deethylase and other monooxygenase activities in human liver: analyses with monoclonal antibodies. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 125–34.
- [144] Van Der Weide J, Steijns LSW, Van Weelden MJM. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 169–72.
- [145] Schein JR. Cigarette Smoking and Clinically Significant Drug Interactions. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1139–48.
- [146] Heeringa M, van Grootheest AC. [Delirium due to increase in clozapine level during an inflammatory reaction]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001; 145: 427–30.
- [147] Carrillo JA, Benitez J. Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39: 127–53.
- [148] Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ. Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004; 94: 13–8.
- [149] Rettie AE, Wienkers LC, Gonzalez FJ, Trager WF, Korzekwa KR. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 39–42.
- [150] Scordo MG, Aklillu E, Yasar U, Dahl ML, Spina E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 447–50.
- [151] De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the

- polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46: 594–8.
- [152] Brosen K. Some Aspects of Genetic Polymorphism in the Biotransformation of Antidepressants. *Therapie* 2004; 59: 5–12.
- [153] Yasumori T, Nagata K, Yang SK, Chen L-S, Murayama N, Yamazoe Y, et al. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics* 1993; 3: 291–301.
- [154] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821–7.
- [155] Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenville C, et al. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. *Blood* 2006; 108: 2244–7.
- [156] Scott SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot J-S, Thorn CF, Altman RB, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics* 2012; 22: 159–65.
- [157] Dressman JB, Thelen K. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol* 2009; 61: 541–58.
- [158] Jang J-S, Cho K-I, Jin H-Y, Seo J-S, Yang T-H, Kim D-K, et al. Meta-Analysis of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Coronary Artery Disease Patients of Different Ethnic Groups Treated With Clopidogrel. *Am J Cardiol* 2012; 110: 502–8.
- [159] Koyama E, Tanaka T, Chiba K, Kawakatsu S, Morinobu S, Totsuka S, et al. Steady-State Plasma Concentrations of Imipramine and Desipramine in Relation to S-Mephenytoin 4'-Hydroxylation Status in Japanese Depressive Patients. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 286–93.
- [160] Morinobu S, Tanaka T, Kawakatsu S, Totsuka S, Koyama E, Chiba K, et al. Effects of genetic defects in the CYP2C19 gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 253–7.
- [161] Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update. *Clin Ther* 2008; 30: 1206–27.
- [162] Yu KS, Yim DS, Cho JY, Park SS, Park JY, Lee KH, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 266–73.
- [163] Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation

- to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype*. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 619–28.
- [164] Ko JW, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 853–62.
- [165] Gorbachenko EA, Goreva OB, Domnikova NP, Grishanova AY. Role of Xenobiotic Metabolism Enzyme Gene Polymorphism in the Formation of Chemotherapy Resistance in Patients with Chronic Lymphoproliferative Diseases. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155: 676–9.
- [166] Mao L, Jian C, Changzhi L, Dan H, Suihua H, Wenyi T, et al. Cytochrome CYP2C19 polymorphism and risk of adverse clinical events in clopidogrel-treated patients: A meta-analysis based on 23,035 subjects. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 517–27.
- [167] Tsantes AE, Ikonomidis I, Papadakis I, Bonovas S, Gialeraki A, Kottaridi C, et al. Impact of the proton pump inhibitors and CYP2C19*2 polymorphism on platelet response to clopidogrel as assessed by four platelet function assays. *Thromb Res* 2013; 132: e105–11.
- [168] Scott SA, Sangkuhl K, Gardner EE, Stein CM, Hulot J-S, Johnson JA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) Genotype and Clopidogrel Therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 328–32.
- [169] Martis S, Peter I, Hulot J-S, Kornreich R, Desnick RJ, Scott SA. Multi-ethnic distribution of clinically relevant CYP2C genotypes and haplotypes. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 369–77.
- [170] McGraw J, Waller D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012; 8: 371–82.
- [171] Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: An opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342–9.
- [172] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–71.
- [173] Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri WF. Comparison of Beck Depression Inventories-IA and-II in Psychiatric Outpatients. *J Pers Assess* 1996; 67: 588–97.
- [174] Steer R a, Clark D a, Beck AT, Ranieri WF. Common and specific dimensions of self-reported anxiety and depression: the BDI-II versus the BDI-IA. *Behav Res Ther* 1999; 37: 183–90.
- [175] Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
- [176] Lecrubier Y. Physical components of depression and psychomotor retardation. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 6: 23–6.

- [177] Hedlund JL, Viewig BW. The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *J Oper Psychiatry* 1979; 10: 149–165.
- [178] Hamilton M. A rating scale for depression. *J NeuroNeurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
- [179] Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 21–4.
- [180] Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: Has the Gold Standard Become a Lead Weight? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2163–77.
- [181] Williams JBW. Research assessments: to standardize or not to standardize? In: Fava M, Rosenbaum JF, editors. *Res. Des. Methods Psychiatry*, Amsterdam: Elsevier, 1992, p. 31–36.
- [182] Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 851–5.
- [183] Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382–9.
- [184] Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badia X, Baró E, et al. [Validation of the Spanish versions of the Montgomery-Asberg depression and Hamilton anxiety rating scales]. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 493–9.
- [185] Fleck MP, Guelfi JD, Poirier-Littré MF, Lóo H. [Application of a structured interview guide adapted to 4 depression scales]. *Encephalen.d.*; 20: 479–86.
- [186] Williams JBW, Kobak KA. Development and reliability of a structured interview guide for the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (SIGMA). *Br J Psychiatry* 2008; 192: 52–8.
- [187] Dunnen JT den, Antonarakis SE. Mutation nomenclature extensions and suggestions to describe complex mutations: A discussion. *Hum Mutat* 2000; 15: 7–12.
- [188] Bonfield JK, Rada C, Staden R. Automated detection of point mutations using fluorescent sequence trace subtraction. *Nucleic Acids Res* 1998; 26: 3404–9.
- [189] Ellard S, Shields B, Tysoe C, Treacy R, Yau S, Mattocks C, et al. Semi-Automated Unidirectional Sequence Analysis for Mutation Detection in a Clinical Diagnostic Setting. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009; 13: 381–6.
- [190] Ewing B, Hillier L, Wendl MC, Green P. Base-calling of automated sequencer traces using phred. I. Accuracy assessment. *Genome Res* 1998; 8: 175–85.
- [191] Patton SJ. Benchmark for Evaluating the Quality of DNA Sequencing: Proposal from an International External Quality Assessment Scheme. *Clin-Chem* 2006; 52: 728–36.

- [192] Cusin C, Yang H, Yeung A, Fava M. Rating Scales for Depression. *Handb. Clin. Rat. Scales Assess. Psychiatry Ment. Heal.*, Totowa, NJ: Humana Press, 2009, p. 7–35.
- [193] Fabbri C, Tansey KE, Perlis RH, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies. *EurNeuropsychopharmacol* 2018; 28: 945–54.
- [194] Man M, Farmen M, Dumauval C, Teng CH, Moser B, Irie S, et al. Genetic Variation in Metabolizing Enzyme and Transporter Genes: Comprehensive Assessment in 3 Major East Asian Subpopulations With Comparison to Caucasians and Africans. *J ClinPharmacol* 2010; 50: 929–40.
- [195] Lotrich FE, Bies RR, Smith GS, Pollock BG. Relevance of assessing drug concentration exposure in pharmacogenetic and imaging studies. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 33–40.
- [196] Tremblay J, Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism* 2013; 62: S2–5.
- [197] Serretti A. Pharmacogenomics of psychotropic drugs. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1509–10.
- [198] Fakruddin M, Chowdhury A. Pharmacogenomics- The Promise of Personalized Medicine. *Bangladesh J Med Sci* 2013; 12.
- [199] Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jürgens G. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with Diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? *Basic ClinPharmacolToxicol* 2013; 113: 266–72.
- [200] Yang X, Zhang B, Molony C, Chudin E, Hao K, Zhu J, et al. Systematic genetic and genomic analysis of cytochrome P450 enzyme activities in human liver. *Genome Res* 2010; 20: 1020–36.
- [201] Serretti A. Genetics and pharmacogenetics of mood disorders. *Psychiatr Pol* 2017; 51: 197–203
- [202] Dubovsky SL. The usefulness of genotyping cytochrome P450 enzymes in the treatment of depression. *Expert Opin Drug MetabToxicol* 2015; 11: 369–79.
- [203] Winner J, Allen JD, Anthony Altar C, Spahic-Mihajlovic A. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry* 2013; 3: e242–e242.
- [204] Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary Medication Non-Adherence: Analysis of 195,930 Electronic Prescriptions. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 284–90.
- [205] Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. Genomics and Drug Response. *N Engl J Med* 2011; 364: 1144–53.

- [206] Tolou-Ghamari Z. Antiepileptic drugs (AEDs) polypharmacy could lead to buried pharmacokinetic interactions due to CYP450. *Drug MetabLett* 2012; 6: 207–12.
- [207] Vogel DL, Wester SR, Larson LM. Avoidance of Counseling: Psychological Factors That Inhibit Seeking Help. *J Couns Dev* 2007; 85: 410–22.
- [208] Haga SB, LaPointe NMA. The potential impact of pharmacogenetic testing on medication adherence. *Pharmacogenomics J* 2013; 13: 481–3.
- [209] Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care* 2015; 21: e357-65.
- [210] Balinskis J. *Visuotinė lietuvių enciklopedija, T. XV (Mezas–Nagurskiai)*. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos institutas, 2007.
- [211] Kairiūkštis J. *Visuotinė lietuvių enciklopedija, T. IX (Juocevičius–Khiva)*. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos institutas, 2006.
- [212] Kanter J, Busch A, Weeks C, Landes S. The Nature of Clinical Depression: Symptoms, Syndromes, and Behavior Analysis. *Behav Anal* 2008; 31: 1–21.
- [213] Weber M, Emrich M. Current and historical concepts of opiate treatment in psychiatric disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1988; 3: 255–66.
- [214] Serafini G, Howland R, Rovedi F, Girardi P, Amore M. The Role of Ketamine in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review. *Curr Neuropsychopharmacol* 2014; 12: 444–461.
- [215] Deverteuil R, Lehmann H. Therapeutic trial of iproniazid (marsilid) in depressed and apathetic patients. *Can Med Assoc J* 1958; 15: 131–3.
- [216] Fiedorowicz J, Swartz K. The role of monoamine oxidase inhibitors in current psychiatric practice. *J Psychiatr Pr* 2004; Jul: 239–48.
- [217] Ban T. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007; Aug: 495–500.
- [218] Healy D. *The Antidepressant Era*, Harvard University Press, 1997, p. 211.
- [219] Gillman P. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* 2007; Jul: 737–748. doi:10.1038/sj.bjp.0707253.
- [220] Shulman K, Herrmann N, Walker S. Current Place of Monoamine Oxidase Inhibitors in the Treatment of Depression. *CNS Drugs* 2013; 27: 789–797. doi:10.1007/s40263-013-0097-3.
- [221] Wong D, Bymaster F, Engleman E. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci* 1995; 57: 411–41. doi:10.1016/0024-3205(95)00209-O.
- [222] Taylor C, Fricker A, Devi L, Gomes I. Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways. *Cell Signal* 2005; 17: 549–57.

- [223] Šiurkutė A. Klinikinės psichofarmakoterapijos pagrindai. Vilnius: Vilniaus universiteto leidykla, 2018.
- [224] Sychev DA, Ashraf GM, Svistunov AA, Maksimov ML, Tarasov VV, Chubarev VN, Otdelenov VA, Denisenko NP, Barreto GE AG. The cytochrome P450 isoenzyme and some new opportunities for the prediction of negative drug interaction in vivo. *Drug Des Devel Ther* 2018; May 8: 1147–56.
- [225] Zhou S. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance. *Clin Pharmacokinet* 2009; 48: 689–723.
- [226] Aho K. Foundational and Applied Statistics for Biologists Using R. 1st Editio. Chapman and Hall/CRC, 2013.
- [227] Shong C. Pearson's Versus Spearman's and Kendall's Correlation Coefficients for Continuous Data. Pittsburgh: University of Pittsburgh, 2010.
- [228] Čekanavičius V, Murauskas G. Statistika ir jos taikymai, III knyga. TEV, 2009.
- [229] Myrand SP et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 2008; Sep: 347–61.
- [230] Kirchheiner J et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; May: 442–73.
- [231] Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genet Med* 2007; Dec: 819–25.
- [232] GENDEP Investigators, MARS Investigators, STAR*D Investigators. Common genetic variation and antidepressant efficacy in major depressive disorder: a meta-analysis of three genome-wide pharmacogenetic studies. *Am J Psychiatry* 2013; Feb: 207–17.
- [233] Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, Snyder KA, Stevens SR, Rush AJ WR. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011; Jan: 1–9.
- [234] Man M, Farmen M, Dumauval C, Teng CH, Moser B, Irie S, Noh GJ, Njau R, Close S, Wise S HR. Genetic variation in metabolizing enzyme and transporter genes: comprehensive assessment in 3 major East Asian subpopulations with comparison to Caucasians and Africans. *J Clin Pharmacol* 2010; Aug: 929–40.
- [235] Craven MA, Bland R. Depression in primary care: current and future challenges. *Can J Psychiatry*. 2013 Aug; 58(8): 442-8.

Disertacijoje naudojami internetiniai šaltiniai:

1. Cytochrome P450 Homepage [Internet]. Available from: <http://dnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html> [žiūrėta 2017-11-20].
2. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) [Internet]. Available from: <https://cpicpgx.org> [žiūrėta 2018-08-29].
3. PharmVar: Pharmacogene Variation Consortium - CYP2C19 [Internet]. Available from: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19> [žiūrėta 2018-07-14].
4. PharmVar: Pharmacogene Variation Consortium - CYP2D6 [Internet]. Available from: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6> [žiūrėta 2018-07-14].
5. Ensembl Genome Browser 95 [Internet]. Available from: <http://www.ensembl.org> [žiūrėta 2018-08-29].
6. PharmGKB [Internet]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/> [žiūrėta 2018-10-08].

PRIEDAI

1 priedas. Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas



VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.

Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705, el. p. mf@mf.vu.lt

VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININĮ TYRIMĄ

2015-02-03 Nr.158200-15-769-286

Tyrimo pavadinimas:

CYP450 GENUŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJA

Protokolo Nr.:	5
Versija:	2
Data:	2015-01-27
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Nr. 1
Versija:	1
Data:	2015-01-27
Asmens informavimo ir informuoto asmens sutikimo forma:	Nr. 2
Versija:	1
Data:	2015-01-27
Montgomery-Asberg Depresijos vertinimo skalė (MADVS):	
Versija:	1
Data:	2015-01-20
Hamiltono depresijos vertinimo skalė:	
Versija:	1
Data:	2015-01-20
Beck depresijos klausimynas:	
Versija:	1
Data:	2015-01-20
Pagrindiniai tyrėjai:	Algirdas Utkus
Įstaigos pavadinimas:	Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas
Adresas:	M. K. Čiurlionio g. 21, Vilnius
Leidimas galioja iki:	2018-09-30

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2015/02), vykusio 2015 m. vasario mėn. 3 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. dr. Laimutė Jakavonytė	filosofija	ne
2	prof.dr. Jolanta Dadonienė	epidemiologija, medicina	ne
3	doc.dr. Jaunius Gumbis	teisė	ne
4	Genovaitė Bulzgytė	slauga	taip
5	Laura Linkevičienė	odontologija	taip
6	prof.dr. Augustina Jankauskienė	medicina	taip
7	dr. Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	Eglė Zubienė	psichologija	taip
9	Ugnė Sakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirminkė



Laura Malinauskienė

LR Asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 10 str. 3 punktą numato, jog asmens duomenys apie asmens sveikatą automatiniu būdu, taip pat mokslinio **medicininio tyrimo tikslais** gali būti tvarkomi tik pranešus Valstybinei duomenų apsaugos inspekcijai. Šiuo atveju Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija privalo atlikti išankstinę patikrą.

Pasibaigus tyrimui, tyrėjas ar tyrimo užsakovas privalo informuoti VRBTEK raštu apie tyrimo pabaigą bei pateikti tyrimo ataskaitos santrauką.

Reikalavimas pateikti pranešimą apie tyrimo pabaigą bei ataskaitos santrauką įsigaliojo nuo 2010 m. gegužės 6 d. Ši reikalavimą rasite Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymo "Dėl leidimų atlikti biomedicininį tyrimą išdavimo tvarkos aprašo patvirtinimo" (Žin., 2008, Nr. 6-225; 2010, Nr. 55-2706; 2011, Nr. 233-1570; Nr. 67-3184) 18¹ punkte „*Leidimas atlikti biomedicininį tyrimą galioja iki biomedicininio tyrimo paraiškoje nurodytos tyrimo pabaigos datos. Biomedicininų tyrimų užsakovas, jo įgaliotas atstovas ir (ar) pagrindinis tyrėjas per 30 kalendorinių dienų privalo raštu pranešti leidimą atlikti biomedicininį tyrimą išdavusiai institucijai (Lietuvos bioetikos komitetui ar regioniniam biomedicininų tyrimų etikos komitetui) apie tyrimo pabaigą ir per 90 kalendorinių dienų pateikti tyrimo vykdymo ataskaitos santrauką*“.

Įsakymo nuostata taikoma visiems biomedicininėms tyrimams.

2 priedas. Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimas



VALSTYBINĖ DUOMENŲ APSAUGOS INSPEKCIJA

Vilniaus universitetui
Universiteto g. 3, LT-03101 Vilnius
(registruotu. laišku ir el. p. mf@mf.vu.lt)

SPRENDIMAS DĖL LEIDIMO VILNIAUS UNIVERSITETUI ATLIKTI ASMENS DUOMENŲ TVARKYMO VEIKSMUS

2015 m. birželio 10 d. Nr. 2R-3499 (2.6-1.)
Vilnius

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, išnagrinėjusi Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 2015-04-10 Pranešimą dėl išankstinės patikros (toliau – Pranešimas) (Inspekcijoje gauta 2015-04-13, reg. Nr. 1R-2705) dėl asmens duomenų tvarkymo mokslinio tyrimo tikslu, Vilniaus universiteto 2015-05-14 raštu Nr. 12300-SR-857, raštu „Dėl Pranešimo 2015-05-26 rašto Nr. 2R-3147(2.6.) dėl išankstinės patikros patikslinimo“ pateiktus patikslinimus ir raštu „Dėl Pranešimo 2015-06-12 rašto Nr. 2R-3553(2.6.) dėl išankstinės patikros patikslinimo“ (toliau – Patikslinimas) (Inspekcijoje gauta 2015-05-16, reg. Nr. 1R-3584, 2015-06-03, reg. Nr. 1R-4109 ir 2015-06-22, reg. Nr. 1R-4563),

n u s t a t ė,

kad Vilniaus universiteto Pranešime ir patikslinimuose nurodyti asmens duomenų tvarkymo veiksmai atitinka Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatyme nustatytus asmens duomenų tvarkymo ir duomenų subjektų teisių įgyvendinimo reikalavimus, bei numatytos tinkamos organizacinės ir techninės duomenų saugumo priemonės.

Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija, vadovaudamasi Lietuvos Respublikos asmens duomenų teisinės apsaugos įstatymo 33 straipsniu, Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos direktoriaus 2006 m. vasario 2 d. įsakymu Nr. 1T-6 patvirtintų Išankstinės patikros atlikimo taisyklių 11 ir 18.1 punktais,

n u s p r e n d ė i a

Vilniaus universitetui išduoti leidimą atlikti Pranešime ir patikslinimuose nurodytų asmens duomenų apie sveikatą tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo „CYP450 genų polimorfizmų ir kitų genominių veiksnių įtaka klinikiniam psichotropinių vaistų efektyvumui gydant sergančiuosius depresija“, prof. Nr. 5, tikslu veiksmus.

Direktorius



dr. Algirdas Kunčinas

V. Perednieņė, tel. (8 5) 219 7279, el. p. vanda.peredniens@ada.lt;
A. Savkinas, tel. (8 5) 219 7266, el. p. andrejus.savkinas@ada.lt



Biudžetinė įstaiga
A. Juozapavičiaus g. 6,
LT-09310 Vilnius

Tel. (8 5) 279 1445
Faks. (8 5) 261 9494
El. p. ada@ada.lt

Duomenys kaupiami ir saugomi
Juridinių asmenų registre
Kodas 188607912

3 priedas. Asmens informavimo forma tiriamiesiems Nr. 1

ASMENS INFORMAVIMO FORMA TIRIAMIESIEMS NR.1

BIOMEDICININIO TYRIMO PAVADINIMAS:

“CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJA“

Tyrimo užsakovas:

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Čiurlionio g. 21, Vilnius

Tyrimo užsakovo atstovas:

Prof. Dr. (HP) Algirdas Utkus

Pagrindinis tyrėjas:

Prof. Dr. (HP) Algirdas Utkus

Tyrimo trukmė: 2015 m. balandžio mėn. 01d. – 2018 m. rugsėjo 30 d. .

Šios asmens informavimo formos paskirtis yra suteikti tiriamajam visą pagrindinę informaciją apie tyrimą, kuriame jie sutinka dalyvauti, taip pat informuoti apie naudą, galimus nepatogumus ir žalą tyrimo metu. Šioje sutikimo formoje pateikta informacija, padėsianti Jiems apsispręsti dėl dalyvavimo tyrime.

Mes, Vilniaus universiteto Medicinos Fakulteto mokslininkai, tirame įtaką žmogaus genomo vaistų skaldymui ir vaistų efektyvumui gydant sergančiuosius depresija. Norime pakviesti Jus dalyvauti moksliniame tyrime „CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJA“ Prieš Jums apsisprendžiant, ar dalyvausite, svarbu, kad suprastumėte, kodėl tyrimas atliekamas, ir kaip jis vyksta. Prašytume Jūsų atidžiai perskaityti šią informaciją ir klausiti mūsų, jei kas nors neaišku, arba informacijos nepakanka.

Gydymas vaistais yra svarbus ir efektyvus gydant daugelį psichikos sutrikimų bei simptomų. Tačiau pacientų atsakas į standartinės vaistų dozes yra skirtingas ir individualus, - gali pasireikšti nepakankamu gydymo efektyvumu, sunkiais pašaliniais reiškiniais, arba netikėta sąveika su kitais medikamentais. Viena iš pagrindinių tokio atsako priežasčių yra tam tikrų fermentų (CYP450) aktyvumo apspręstas vaistų skaldymas, o fermentų aktyvumas priklauso nuo žmogaus įgimtu savybių – jo genetikos arba mokslininkai vadina DNR. Šio tyrimo tikslas – nustatyti sąsajas tarp žmogaus įgimtu savybiu vaistų skaldymo greičio, kas lemia DNR ir vaistų efektyvumo. Tai ateityje gydytojams galėtų padėti kiekvienam parinkti individualų ir efektyvų gydymą.

Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti tyrime?

Šiame moksliniame tyrime bus renkama ne mažesnė nei 100 asmenų tiriamųjų grupė nuo 18 m. iki 99 m. amžiaus sergančiųjų depresija.

Kokia galima dalyvavimo moksliniame tyrime nauda?

Šio biomedicininio tyrimo metu gali būti nustatytas genomis polimorfizmas (tam tikri Jūsų įgimti DNR ypatumai), kuris gali turėti įtakos vaistų skaldymui bei gydymo vaistais klinikiniam efektyvumui. Tai nėra liga, bet gali būti svarbu norint ateityje parinkti būtent Jums tinkamą gydymą ne tik psichiatrijoje naudojamais vaistais. Gautos žinios bus naudingos ir mokslo progresui psichikos sutrikimų gydymo vaistais srityje. Asmenys, dalyvaudami tyrime, prisidės prie svarbių genetikos mokslo tiriamųjų darbų.

Ar privalote dalyvauti?

Ar sutiksite dalyvauti, priklauso tik nuo Jūsų. Jei nuspręsite dalyvauti, Jums atiduosime šią informaciją bei prašysime pasirašyti Informuoto asmens sutikimo formą. Net jei dabar nuspręstumėte dalyvauti, vėliau bet kada galite pakeisti savo nuomonę ir atsisakyti. Atsisakius dalyvauti tyrime nepasikeis nei Jūsų gydymas, nei Jūsų sveikatos priežiūra.

Kas bus atliekama, jei Jūs sutiksite dalyvauti?

Bioetikos komiteto leidimas: 2015-02-03 Nr.158200-15-769-286

Versija Nr.1, 2015 01 27

Moksliniam tyrimui bus naudojama Jūsų medicininė informacija, esanti VŠĮ VUL Santariškių klinikų medicininuose dokumentuose. Skalių (specialiai paruoštų klausimynų) pagalba bus vertinami Jūsų ligos simptomai prieš gydymą ir po 2 ir 4 savaičių. Taip sužinuosime apie gydymo vaistais efektyvumą. Tyrimo metu bus vienkartinai imamas Jūsų kraujas iš periferinės venos (iki 10 ml) DNR ištyrimui bei vaistų koncentracijos kraujyje nustatymui. Genetiniai tyrimai bus atliekami naudojant pažangiausias technologijas.

Kokie galimi nepatogumai ir žala, susiję su Jūsų dalyvavimu moksliniame tyrime?

Dėl dalyvavimo biomediciniame tyrime sugaišite laiką, reikalingą perskaityti šią asmens informavimo formą, perskaityti ir pasirašyti Informuoto asmens sutikimo formą ir užpildyti skalės (specialiai paruoštas anketas) Jūsų ligos simptomų ir gydymo vaistais efektyvumo vertinimui. Kraujo paėmimo metu galimas nedidelis skausmas, kraujosruva dūrio vietoje. Visas procedūras atliks sertifikuoti medicinos darbuotojai.

Dalyvaujant biomediciniame tyrime Jūsų gydymo ir sveikatos priežiūra nesikeis.

Dėl kokių priežasčių galite būti pašalinti iš tyrimo?

Numatomas tiriamųjų asmenų dalyvavimas biomediciniame tyrime visą tyrimo laikotarpį, nebent vėliau nuspręstumėte atsisakyti tolesnio Jūsų dalyvavimo. Jei taip nutartumėte, Jūsų medicininiai duomenys ir DNR mėginiai tiriami nebus. Jums atsisakius nepasikeis nei Jūsų gydymas, nei Jūsų sveikatos priežiūra.

Ar dalyvavimas moksliniame tyrime bus konfidencialus?

Šio tyrimo metu ir jam pasibaigus Jūsų asmens tapatybės bei tyrimo duomenys nebus atskleisti, bus taikomos procedūros, skirtos užtikrinti, kad tyrimo rezultatai nebūtų susieti su Jumis. Bet kokia informacija, gauta iš Jūsų, bus laikoma griežtai konfidencialia. Visiems Jūsų duomenims bus suteiktas unikalus identifikacinis kodas, todėl tolimesni tyrimai bus atliekami, naudojant tik šį kodą. Šie duomenys bus prieinami tik tyrimo tyrėjams. Tiriamąjį identifikuojanti informacija nebus pateikta jokiose mokslinėse ir kitose publikacijose. Aukščiau aprašytu būdu nustatytos procedūros reikalingos tam, kad genetinio tyrimo rezultatų susiejimas su tiriamaisiais taptų kiek galima sudėtingesnis, tam kad būtų užtikrinta maksimali asmens duomenų apsauga. Informacija bus saugoma, laikantis Lietuvos Respublikos įstatymų.

Ar bus mokama už dalyvavimą tyrime?

Už dalyvavimą moksliniame tyrime kompensacija ar užmokestis tiriamiesiems nebus mokamas.

Ar tiriamieji yra apdrausti dėl galimos žalos, patirtos dalyvaujant tyrime?

Visi tiriamieji, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. gruodžio 31 d. įsakymu Nr.V-1481, yra apdrausti civilinės atsakomybės už pacientams padarytą žalą draudimu.

Ar bus supažindinama su šio tyrimo rezultatais?

Jums pageidaujant būsite informuotas apie Jums atliktų genetinių tyrimų rezultatus.

Su genetinių tyrimų rezultatais Jus supažindins tyrėjas E.Dlugauskas.

Kas bus daroma su mokslinio tyrimo rezultatais?

Mokslinio tyrimo rezultatai bus pristatomi mokslinėse publikacijose, leidiniuose, bet nei vienas tiriamasis asmuo jame nebus įvardytas, nebus pateikiami duomenys, leidžiantys nustatyti asmens tapatybę.

I ką galima kreiptis, iškilus klausimams?

Dėl klausimų apie Jūsų, kaip tyrimo dalyvio, teises galite kreiptis į Vilniaus regioninį biomediciniųjų tyrimų etikos komitetą telefonu (8-5) 2686998, el. paštu: rbtek@mf.vu.lt arba tyrėją gydytoją psichiatrą Edgarą Dlungauską telefonu 8 (5) 2658 515, el.paštu: edgaras.dlungauskas@santa.lt bei projekto pagrindinį tyrėją prof. dr. (HP) Algirdą Utką telefonu (8 5) 2501798, el. paštu: algirdas.utkus@mf.vu.lt

Perskaičiau ir sutinku

Vardas Pavardė

Parašas

Data

Sutikimą aptarusio asmens

Parašas

Data

Vardas, Pavardė

Bioetikos komiteto leidimas: 2015-02-03 Nr.158200-15-769-286

Versija Nr.1, 2015 01 27

4 priedas. Asmens informavimo forma tiriamiesiems Nr. 2

ASMENS INFORMAVIMO FORMA TIRIAMIESIEMS NR. 2

BIOMEDICININIO TYRIMO PAVADINIMAS:

“CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJA“

Tyrimo užsakovas:

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas
M. K. Ciurlionio g. 21, Vilnius

Tyrimo užsakovo atstovas:

Prof. Dr. (HP) Algirdas Utkus

Pagrindinis tyrėjas:

Prof. Dr. (HP) Algirdas Utkus

Tyrimo trukmė: 2015 m. balandžio mėn. 01 d. – 2018 m. rugsėjo 30 d.

Šios asmens informavimo formos paskirtis yra suteikti tiriamajam visą pagrindinę informaciją apie tyrimą, kuriame jie sutinka dalyvauti, taip pat informuoti apie naudą, galimus nepatogumus ir žalą tyrimo metu. Šioje sutikimo formoje pateikta informacija, padėsianti Jiems apsispręsti dėl dalyvavimo tyrime.

Mes, Vilniaus universiteto Medicinos Fakulteto mokslininkai, tiriamo žmogaus genomo įtaką vaistų skaldymui ir vaistų efektyvumui gydant sergančiuosius depresija. Norime pakviesti Jus dalyvauti moksliniame tyrime „CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJA“. Prieš Jums apsisprendžiant, ar dalyvausite, svarbu, kad suprastumėte, kodėl tyrimas atliekamas, ir kaip jis vyksta. Prašytume Jūsų atidžiai perskaityti šią informaciją ir klausti mūsų, jei kas nors neišku, arba informacijos nepakanka.

Gydymas vaistais yra svarbus ir efektyvus gydant daugelį psichikos sutrikimų bei simptomų. Tačiau pacientų atsakas į standartines vaistų dozes yra skirtingas ir individualus, - gali pasireikšti nepakankamu gydymo efektyvumu, sunkiais pašaliniais reiškiniais, arba netikėta sąveika su kitais medikamentais. Viena iš pagrindinių tokio atsako priežasčių yra tam tikrų fermentų (CYP450) aktyvumo apspręstas vaistų skaldymas, o fermentų aktyvumas priklauso nuo žmogaus įgimtų savybių – jo genetikos (DNR). Šio tyrimo tikslas – nustatyti sąsajas tarp žmogaus įgimtų savybių (mūlimų DNR) ir vaistų skaldymo greičio bei vaistų efektyvumo. Tai ateityje gydytojams galėtų padėti kiekvienam parinkti individualų ir efektyvų gydymą.

Kodėl reikalingas sveikų žmonių dalyvavimas?

Jūsų dalyvavimas reikalingas tam, kad galėtume palyginti sveikų žmonių įgintas savybes (Jūsų DNR) su sergančiųjų depresija.

Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti tyrime?

Šiame moksliniame tyrime bus renkama ne mažesnė nei 100 asmenų tiriamųjų savanorių grupė nuo 18 m. iki 99 m.

Kokia galima dalyvavimo moksliniame tyrime nauda?

Šio biomedicininio tyrimo metu gali būti nustatytas genomis polimorfizmas (tam tikri įginti DNR ypatumai), kuris gali turėti įtakos vaistų skaldymui bei gydymo vaistais klinikiniam efektyvumui. Gautos žinios bus naudingos ir mokslo progresui psichikos sutrikimų gydymo vaistais srityje. Asmenys, dalyvaudami tyrime, prisidės prie svarbių genetikos mokslo tiriamųjų darbų. Asmeninės naudos Jūs neturėsite.

Ar privalote dalyvauti?

Ar sutiksite dalyvauti, priklauso tik nuo Jūsų. Jei nuspręsite dalyvauti, Jums atiduosime šią informaciją bei prašysime pasirašyti Informuoto asmens sutikimo formą. Net jei dabar nuspręstumėte dalyvauti, vėliau bet kada galite pakeisti savo nuomonę ir atsisakyti.

Versija Nr.1, 2015 01 27

Kas bus atliekama, jei Jūs sutiksite dalyvauti?

Reikės vieną kartą atvykti Jums patogiu laiku (darbo dienomis nuo 8.00 iki 15.00) į VUL SK Psichiatrijos skyrių, prieš tai susiskambinus tel. +37062030227 su tyrėju E. Džugausku. Bus vienkartinai imamas Jūsų kraujas iš periferinės venos (iki 10 ml) DNR ištyrimui. Genetiniai tyrimai bus atliekami naudojant pažangiausias technologijas.

Kokie galimi nepatogumai ir žala, susiję su Jūsų dalyvavimu moksliniame tyrime?

Dėl dalyvavimo biomediciniame tyrime sugaišite laiką, reikalingą perskaityti šią asmens informavimo formą, perskaityti ir pasirašyti Informuoto asmens sutikimo formą, bei atvykti į VUL SK Psichiatrijos skyrių. Kraujo paėmimo metu galimas nedidelis skausmas, kraujosruva dūrio vietoje. Visas procedūras atliks sertifikuoti medicinos darbuotojai.

Dėl kokių priežasčių galite būti pašalinti iš tyrimo?

Numatomas tiriamųjų asmenų dalyvavimas biomediciniame tyrime visą tyrimo laikotarpį, nebent vėliau nuspręstumėte atsisakyti tolesnio Jūsų dalyvavimo. Jei taip nutartumėte, Jūsų DNR mėginiai tiriami nebebus.

Ar dalyvavimas moksliniame tyrime bus konfidencialus?

Šio tyrimo metu ir jam pasibaigus Jūsų asmens tapatybės bei tyrimo duomenys nebus atskleisti, bus taikomos procedūros, skirtos užtikrinti, kad tyrimo rezultatai nebūtų susieti su Jumis. Bet kokia informacija, gauta iš Jūsų, bus laikoma griežtai konfidencialia. Visiems Jūsų duomenims bus suteiktas unikalus identifikacinis kodas, todėl tolimesni tyrimai bus atliekami, naudojant tik šį kodą. Šie duomenys bus prieinami tik tyrimo tyrėjams. Tiriamąjį identifikuojanti informacija nebus pateikta jokiose mokslinėse ir kitose publikacijose. Aukščiau aprašytu būdu nustatytos procedūros reikalingos tam, kad genetinio tyrimo rezultatų susiejimas su tiriamaisiais taptų kiek galima sudėtingesnis, tam kad būtų užtikrinta maksimali asmens duomenų apsauga. Informacija bus saugoma, laikantis Lietuvos Respublikos įstatymų.

Ar bus mokama už dalyvavimą tyrime?

Už dalyvavimą moksliniame tyrime kompensacija ar užmokestis tiriamiesiems nebus mokamas.

Ar tiriamieji yra apdrausti dėl galimos žalos, patirtos dalyvaujant tyrime?

Visi tiriamieji, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2014 m. gruodžio 31 d. įsakymu Nr.V-1481, yra apdrausti civilinės atsakomybės už pacientams padarytą žalą draudimu.

Kas bus daroma su mokslinio tyrimo rezultatais?

Mokslinio tyrimo rezultatai bus pristatomi mokslinėse publikacijose, leidiniuose, bet nei vienas tiriamasis asmuo jame nebus įvardytas, nebus pateikiami duomenys, leidžiantys nustatyti asmens tapatybę.

I ką galima kreiptis, iškilus klausimams?

Dėl klausimų apie Jūsų, kaip tyrimo dalyvio, teises galite kreiptis į Vilniaus regioninių biomedicininį tyrimų etikos komitetą telefonu (8-5) 2686998, el. paštu: rbtek@mif.vu.lt arba tyrėją gydytoją psichiatrą Edgarą Džugauską telefonu 8 (5) 2658 515, el. paštu: edgaras.dzugauskas@santa.lt bei projekto pagrindinį tyrėją prof. dr. (HP) Algirdą Utkų telefonu (8 5) 2501798, el. paštu: algirdas.utkus@mif.vu.lt

5 priedas. Informuoto asmens sutikimo forma (tiriamiesiems) Nr. 1

Informuoto asmens sutikimo forma (tiriamiesiems) Nr.1

BIOMEDICININIO TYRIMO “ CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ “

(Bioetikos komiteto leidimas: 2015-02-03 Nr.158200-15-769-286)

Aš,

Vardas Pavardė

sutinku dalyvauti moksliniame tyrime “ CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ “.

Man buvo pateikta Asmens informavimo forma Nr.1 (versija Nr.1, 2015 01 27) bei žodinė informacija apie tyrimą “CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ“, jo tikslus ir trukmę.

Aš suprantu, kad dalyvavimas šiame tyrime yra visiškai laisvanoriškas ir aš galiu atsisakyti toliau dalyvauti tyrime, nepateikdamas paaiškinimo. Aš suprantu, kad man atsisakius toliau dalyvauti tyrime, mano gydymas ir sveikatos priežiūra nesikeis.

Aš sutinku, kad mano DNR mėginys būtų naudojami genetiniams tyrimams.

Aš suprantu, kad šis mėginys bus koduotas, asmeninė informacija bus įslaptinta.

Aš sutinku, kad mano medicininiai duomenys, susiję su šiuo tyrimu, būtų pateikiami tyrėjams, visa gauta informacija saugoma, vadovaujantis asmens duomenų apsaugą reglamentuojančių teisinių aktų reikalavimais.

Aš sutinku, kad mokslinio tyrimo “CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ“ rezultatai būtų spausdinami mokslinėje literatūroje, pristatomi Lietuvos ir tarptautinėse konferencijose, nepateikiant informacijos apie asmens tapatybę.

Prašau, pažymėkite, ar sutinkate, kad su Jumis būtų susisiepta ateityje.

Aš sutinku / aš nesutinku*, kad ateityje su manimi būtų susisiepta dėl papildomos informacijos arba mustačius genų polimorfizmą, galintį turėti įtakos vaistų efektyvumui. (* Prašome išbraukti netinkamą variantą)

Perskaičiau ir sutinku

Vardas Pavardė

Paršas

Data

Sutikimą aptarusio asmens

Paršas

Data

Vardas, Pavardė

6 priedas. Informuoto asmens sutikimo forma (tiriamiesiems) Nr. 2

Informuoto asmens sutikimo forma (tiriamiesiems) Nr.2

**BIOMEDICININIO TYRIMO
“ CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM
PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ “**

(Bioetikos komiteto leidimas: 2015-02-03 Nr.158200-15-769-286)

Aš,

Vardas Pavardė

sutinku dalyvauti moksliniame tyrime “ CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ “.

Man buvo pateikta Asmens informavimo forma Nr.2 (versija Nr.1, 2015 01 27) bei žodinė informacija apie tyrimą “CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ“, jo tikslus ir trukmę.

Aš suprantu, kad dalyvavimas šiame tyrime yra visiškai laisvanoriškas ir aš galiu atsisakyti dalyvauti tyrime, nepateikdamas paaiškinimo.

Aš sutinku, kad mano DNR mėginys būtų naudojami genetiniams tyrimams.

Aš suprantu, kad šis mėginys bus koduotas, asmeninė informacija bus įslaptinta.

Aš sutinku, kad mano medicininiai duomenys, susiję su šiuo tyrimu, būtų pateikiami tyrėjams, visa gauta informacija saugoma, vadovaujantis asmens duomenų apsaugą reglamentuojančių teisinių aktų reikalavimais.

Aš sutinku, kad mokslinio tyrimo “CYP450 GENŲ POLIMORFIZMŲ IR KITŲ GENOMINIŲ VEIKSNIŲ ĮTAKA KLINIKINIAM PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ EFEKTYVUMUI GYDANT SERGANČIUOSIUS DEPRESIJĄ“ rezultatai būtų spausdinami mokslinėje literatūroje, pristatomi Lietuvos ir tarptautinėse konferencijose, nepateikiant informacijos apie asmens tapatybę.

Perskaičiau ir sutinku

Vardas Pavardė

Parašas

Data

Sutikimą aptarusio asmens
Vardas, Pavardė

Parašas

Data

7 priedas. Beko depresijos klausimynas

Beck depresijos klausimynas

Vardas, Pavardė

Šis klausimynas susideda iš 21 grupės teiginių. Įdėmiai perskaitykite kiekvieną teiginių grupę, apibraukite skaičių (0, 1, 2 ar 3), atitinkantį teiginį iš tos grupės, kuris geriausiai apibūdina, kaip jūs jaučėtės paskutines dvi savaites įskaitant ir šią dieną. Prieš pasirinkdami perskaitykite visus grupės teiginius.

1	0	Aš nesu liūdnas.	12	0	Aš nenustojau domėtis kitais žmonėmis.
	1	Aš esu liūdnas.		1	Aš mažiau domiuosi kt. žmonėmis negu anksčiau.
	2	Aš esu liūdnas visą laiką ir negaliu iš to išsivaduoti.		2	Aš daug mažiau domiuosi kitais žmonėmis.
	3	Aš esu toks liūdnas ar nelaimingas, kad negaliu to išverti.		3	Aš nustojau domėtis kitais žmonėmis.
2	0	Aš nelabai bijau ateities.	13	0	Aš apsisprendžiau taip pat lengvai, kaip ir paprastai.
	1	Aš bijau ateities.		1	Aš atidedu sprendimus dažniau negu anksčiau.
	2	Aš jaučiu, kad neturiu ko laukti iš ateities.		2	Man sunkiau apsispręsti, negu anksčiau.
	3	Aš jaučiu, kad ateitis yra beviltiška ir kad niekas negali pagerėti.		3	Aš visai nebegaliu apsispręsti.
3	0	Aš nesijaučiu nevykėlis.	14	0	Aš nesijaučiu, kad atrodau blogiau negu anksčiau.
	1	Aš jaučiu, kad man nesisekė labiau, negu vidutiniškai žmonėmis.		1	Aš susirūpinęs, kad aš atrodau senas ar nepatrauklus.
	2	Kai aš peržvelgiu savo gyvenimą, matau vien tik daugybę nesėkmių.		2	Aš jaučiu, kad yra pastovūs pakitimai mano išvaizdoje, kurie daro mane nepatraukliu.
	3	Aš jaučiu, kad esu visiškai nevykėlis.		3	Aš įstikinęs, kad esu negražas.
4	0	Mane viskas džiugina kaip ir paprastai.	15	0	Aš galiu dirbti taip pat gerai, kaip ir anksčiau.
	1	Aš nesidžiaugiu viskuo taip, kaip anksčiau.		1	Reikia daug pastangų, kad pradėčiau ką nors daryti.
	2	Niekas man nebeteikia pasitenkinimo.		2	Aš turiu labai prisiversti, ką nors padaryti.
	3	Aš esu viskuo nusivylęs, viskas man įkyrėjo.		3	Aš negaliu atlikti jokio darbo.
5	0	Aš nesijaučiu ypatingai kaltas.	16	0	Aš galiu miegoti taip pat gerai, kaip visada.
	1	Aš dažnai jaučiuosi kaltas.		1	Aš nemiegu taip pat gerai, kaip anksčiau.
	2	Aš jaučiuosi kaltas beveik visada.		2	Aš pabundu 1-2 val. anksčiau negu paprastai ir man sunku vėl užmigti.
	3	Aš jaučiuosi kaltas nuolat.		3	Aš prabundu keliom valandom anksčiau negu esu įpratęs ir nebegaliu užmigti.
6	0	Aš nesijaučiu, kad esu baudžiamas.	17	0	Aš nepavargstu labiau negu paprastai.
	1	Aš jaučiu, kad galiu būti nubaustas.		1	Aš pavargstu greičiau negu anksčiau.
	2	Aš laikiu, kad būsiu nubaustas.		2	Aš pavargstu darydamas beveik viską.
	3	Aš jaučiuos, kad mane baudžia.		3	Aš esu per daug pavargęs ką nors daryti.
7	0	Aš nesijaučiu nusivylęs savimi.	18	0	Mano apetitas ne blogesnis negu visada.
	1	Aš esu nusivylęs savimi.		1	Mano apetitas nėra toks geras, kaip anksčiau.
	2	Aš bjauriuosi savimi.		2	Mano apetitas dabar yra daug blogesnis.
	3	Aš nekenčiu savęs.		3	Aš visai nebeturiu apetito.
8	0	Aš nesijaučiu blogesnis už kitus.	19	0	Aš neparadavau svorio paskutiniu metu.
	1	Aš esu savikritiškas savo silpnybėmis ir klaidoms.		1	Aš netekau daugiau kaip 3 kg.
	2	Aš visą laiką kaltinu save dėl savo klaidų.		2	Aš netekau daugiau kaip 5 kg.
	3	Aš kaltinu save už visą blogį kuris atsitinka.		3	Aš netekau daugiau kaip 7 kg.
9	0	Aš neturiu jokių minčių apie savižudybę.			Aš specialiai stengiuosi numesti mažiau valgydamas Taip _____ Ne _____
	1	Aš mąstau apie savižudybę, bet neįvykdysiu jos.	20	0	Aš nesu susirūpinęs savo sveikata labiau negu paprastai.
	2	Aš norėčiau nusižudyti.		1	Aš susirūpinęs dėl fizinių problemų, tokių kaip maudimas ar skausmas, sutrikęs virškinimas, vidurių užkietėjimas.
	3	Aš nusižudyčiau, jeigu pasitaikytų galimybė.		2	Aš labai susirūpinęs dėl fizinių problemų ir man sunku galvoti apie ką nors kitą.
10	0	Aš neverkiu daugiau, negu paprastai.	3		Aš taip susirūpinęs savo sveikata, kad negaliu apie nieką kita galvoti.
	1	Aš dabar verkiu dažniau negu anksčiau.	21	0	Mano domėjimasis seksu nepakitę pastaruosiu metu.
	2	Aš dabar verkiu nuolat.		1	Aš mažiau domiuosi seksu negu anksčiau.
	3	Aš galėdavau verkti, tačiau dabar aš negalėčiau verkti, nors ir noriu.		2	Aš dabar žymiai mažiau domiuosi seksu.
11	0	Aš dabar nesu labiau susierzinęs negu visada.	3		Aš visai nustojau domėtis seksu.
	1	Aš lengviau susierzinu ir susinervinu negu paprastai.			
	2	Aš jaučiuosi suirzęs visą laiką.			
	3	Manęs neerzina tie dalykai, kurie mane erzindavo anksčiau.			

8 priedas. Hamiltono depresijos vertinimo skalė

Vardas, Pavardė

<p>1. Depresiška nuotaika 0 Nėra 1 Ši jausmų būseną nurodyta tik apklausos metu 2 Ši jausmų būseną spontaniškai išreikšta žodžiais 3 Neverbaliniu būdu perduoda šią jausmų būseną, t. y. veido išraiška, laikysena, balsas, polinkis verkti 4 Pacientas verbaliniai ir neverbaliniai išreiškia TIK šią jausmų būseną</p>	<p>11. Somatinis nerimas <i>Fiziologiniai nerimą lydinys simptomai:</i> Virškinimo sistemos: džiūstanti burna, pilvo išsipūtimas, nevirškinimas, viduriavimas, diegliai, raugėjimas Širdies ir kraujagyslių sistemos: širdies plakimas, galvos skausmas Kvėpavimo sistemos: hiperventiliacija, atodūsių Dažnas šlapinimasis Prakitavimas 0 Nėra 1 Nedidelis 2 Vidutinis 3 Didelis 4 Nevaldomas</p>
<p>2. Kaltės jausmas 0 Nėra 1 Kaltina save, jaučiasi nuvylęs kitus 2 Kaltės arba buvusių klaidų, arba nuodėmingų veiksmų apmąstymas 3 Dabartinė liga yra bausmė. Kaltės klaidesys 4 Girdi kaltinančius ar smerkiančius balsus ir patiria vizualines, grasinančias halucinacijas</p>	<p>12. Somatiniai virškinimo simptomai 0 Nėra 1 Nėra apetito, tačiau valgo be personalo raginimo. Sunkumo jausmas pilve 2 Be personalo raginimo valgo sunkiai. Reikia arba prašo laisvinamųjų, tuštinamųjų lengvinančių vaistų, arba vaistų virškinimo sutrikimams</p>
<p>3. Savizudybė 0 Nėra 1 Jaučia, kad neverta gyventi 2 Nori, kad būtų miręs, arba kankina bet kokios mintys apie savo galimą mirtį 3 Mintys apie savizudybę arba jas išduodantis elgesys 4 Bandymas žudytis (4 balais vertinamas bet koks rimtas bandymas žudytis)</p>	<p>13. Bendrieji somatiniai simptomai 0 Nėra 1 Galūnių, nugaros ir galvos sunkumas Nugaros, galvos ir raumenų skausmas Energijos praradimas ir nuovargis 2 Bet kokie aiškūs simptomai vertinami 2 balais</p>
<p>4. Ankstyvoji nemiga 0 Nesunku užmigti 1 Skundžiasi, jog kartais sunku užmigti, t. y., neužmiega per pusę valandos 2 Skundžiasi, kad sunku užmigti kiekvieną naktį</p>	<p>14. Lytiniai simptomai Tokie simptomai kaip lytinio potraukio nebuvimas, mėnesinių sutrikimas 0 Nėra 1 Nedideli 2 Stiprūs</p>
<p>5. Vidurinioji nemiga 0 Nėra sunkumų 1 Pacientas skundžiasi neramiu ir sutrikusiu miegu naktį 2 Pabunda naktį. Bet koks atsikėlimas iš lovos vertinamas 2 balais (<i>išslyrus dėl poreikio šlapintis ir tuštintis</i>)</p>	<p>15. Hipochondrija 0 Nėra 1 Savęs stebėjimas (kūno) 2 Nuolatinis rūpestis sveikata 3 Dažni skundai, pagalbos prašymai ir pan. 4 Hipochondriniai klaidesiai</p>
<p>6. Vėlyvoji nemiga 0 Nėra sunkumų 1 Atsibunda anksti rytą, bet vėl užmiega 2 Jeigu atsikelia iš lovos, po to nebegali užmigti</p>	<p>16. Svorio netekimas. Vertinkite A arba B <i>A. Vertinant pagal anamnezę:</i> 0 Neprarasta svorio 1 Galimas svorio kritimas, susijęs su dabartine liga 2 Tikrai netekta svorio (pagal pacientą) B. Savaitinis vertinimas, kuoj atlieka palatos psichiatras, kai matuojami faktiniai svorio pokyčiai 0 Per savaitę netenkama mažiau kaip 0,5 kg svorio 1 Per savaitę netenkama daugiau kaip 0,5 kg svorio 2 Per savaitę netenkama daugiau kaip 1 kg svorio</p>

Vardas, Pavardė

<p>7. Darbas ir veikla 0 Nėra sunkumų 1 Mintys ir jausmai apie nepajėgumą, nuovargį arba silpnumą, susiję su veikla, darbu bei pomėgiais 2 Veikla, pomėgiai arba darbas tampa neįdomūs, pacientas tai nurodo tiesiogiai, arba netiesiogiai suprantama iš jo abejingumo, neryžtingumo ir svyravimų (<i>turi prisiversti atlikti darbą arba veiklą</i>) 3 Sutrumpėja veiklai skirtas laikas arba sumažėja produktyvumas. Ligoninėje vertinkite pacientą 3 balais, jei jis skiria mažiau kaip 3 valandas tam tikrai veiklai (<i>ligoninės darbai ar pomėgiai</i>), išskyrus palatos ruošą 4 Nedirba dėl dabartinės ligos. Ligoninėje vertinkite 4 balais, jei pacientas neužsiima jokia veikla, išskyrus palatos ruošą, arba jei pacientas nesusitvarko palatos be pagalbos</p>	<p>17. Įžvalga 0 Pripažįsta, kad yra prisilėgta ir serga 1 Pripažįsta ligą, tačiau dėl to kaltina blogą maistą, klimata, pervargimą, virusinę infekciją, poilsio trūkumą ir t. t. 2 Visiškai neigia, kad serga</p>
<p>8. Sulėtėjimas Minčių ir kalbos sulėtėjimas; sutrikęs gebėjimas susikaupti; sumažėjusi motorinė veikla 0 Normalus kalbėjimas ir mąstymas 1 Lengvas sulėtėjimas apklausos metu 2 Akivaizdus sulėtėjimas apklausos metu 3 Apklausa vyksta sunkiai 4 Visiškai stuporas</p>	<p>18. Paros svyravimai <i>A. Atkreipkite dėmesį į tai, ar simptomai sunkesni rytą arba vakare. Jei NERA svyravimų paros laikotarpiu, pažymėkite, kad nėra svyravimų.</i> 0 Nėra svyravimų 1 Blogiau rytą 2 Blogiau vakare <i>B. Jeigu yra, pažymėkite svyravimų stiprumą. Pažymėkite „Nėra“, jei nėra svyravimų</i> 0 Nėra 1 Lengvas 2 Stiprus</p>
<p>9. Sujaudinimas 0 Nėra 1 Nenustygimas 2 Žaidžia rankomis, plaukais ir pan. 3 Nuolat juda, negali ramiai pasėdėti 4 Gražo rankas, kramto nagus, peša plaukus, kramto lūpas</p>	<p>19. Depersonalizacija ir derealizacija <i>Tokie simptomai, kaip: nerealaus jausmas, nihilistinės mintys</i> 0 Nėra 1 Nedideli 2 Vidutiniški 3 Sunkūs 4 Labai sunkūs</p>
<p>10. Psichinis nerimas 0 Sunkumų nėra 1 Subjektyvi įtampa ir irzlumas 2 Nerimavimas dėl neesminių dalykų 3 Nuogąstavimas atsispindi veide arba kalboje 4 Baimė išreiškia neklausinėjamas</p>	<p>20. Paranoidiniai simptomai 0 Nėra 1 Įtarinėjimai 2 Santykio idėjos 3 Santykio ir persekiojimo klaidėsiai</p>
	<p>21. Obsesiniai ir kompulsiniai simptomai 0 Nėra 1 Lengvi 2 Sunkūs</p>

9 priedas. Montgomerio ir Asberg depresijos vertinimo skalė

Montgomery–Asberg Depresijos Vertinimo Skalė (MADVS)

Ligonio vardas ir pavardė _____ Data _____

Vertinimas turi remtis klinikiškai apklausa, prasidedančia bendro pobūdžio klausimais apie simptomus ir pereinančia prie išsamesnių klausimų, atsakymai į kuriuos leidžia gana tiksliai įvertinti ligos intensyvumą. Vertintojas turi nuspręsti, ar įvertinimas priklauso įvardintoms skalės padaloms (0, 2, 4, 6) ar yra tarp jų (1, 3, 5).

Pažymėkite langelius, kurie geriausiai apibūdina pacientą šiuo metu.

1. MATOMAS LIŪDESYS:

Pasireiškia prislėgta, niūria būseną ir nusivylimu (tai daugiau negu trumpalaikė pracinanti bloga nuotaika). Tai atspindi kalbą, veido išraišką ir laikyseną. Vertinkite pagal būsenos sunkumą ir nesugebėjimą pralinksmėti).

- ₀ Nėra liūdnas.
- ₁ Atrodo nulūdięs, bet lengvai pralinksmėja.
- ₂
- ₃ Atrodo liūdnas ir nelaimingas didžiąją laiko dalį.
- ₄
- ₅ Atrodo labai nelaimingas visą laiką.
- ₆ Ypač nusiminęs.

2. IŠSAKYTAS LIŪDESYS

Skundžiasi prislėgta nuotaika, nesvarbu, ar tai atspindi išvaizdą, ar ne. Pasireiškia prasta nuotaika, prislėgtumu arba suvokimu, kad padėti neįmanoma ir nėra vilties. Vertinkite pagal intensyvumą, trukmę ir tai, kiek nuotaiką veikia įvykiai.

- ₀ Pasitaikantis liūdesys, priklausantis nuo aplinkybių.
- ₁
- ₂ Liūdnas arba prislėgta, bet nesunkiai pralinksmėja.
- ₃
- ₄ Prasismelkiantis liūdesio ir niūrumo jausmas. Nuotaika vis dar veikiamą išorinių aplinkybių.
- ₅
- ₆ Besiūšiantis, nesikeičiantis liūdesys, kančia ir prislėgtumas.

3. VIDINĖ ĮTAMPA

Tai neapibrėžto diskomforto jausmai, susierzinimas, vidinis nerimas, psichinė įtampa, perauganti į paniką, didžiulę baimę ar kančią. Vertinkite pagal intensyvumą, dažnį, trukmę ir nuraminimo poreikį.

- ₀ Ramus. Trumpalaikė vidinė įtampa.
- ₁
- ₂ Pasitaikantis susierzinimo ir neapibrėžto diskomforto pojūtis.
- ₃
- ₄ Besiūšiantys vidinės įtampos ir protarpinės panikos pojūčiai, su kuriais pacientas sunkokai susitvarko.
- ₅
- ₆ Nesiliaujanti didžiulė baimė, sielvas.

4. PABLOGĖJĘS MIEGAS

Pasireiškia sumažėjusia miego trukme ir gyliu, palyginti su paciento įprastu miegu, kai jis jaučiasi gerai.

- ₀ Miega kaip įprasta.
- ₁
- ₂ Šiek tiek sunkiau užmigti arba miegas sutrumpėja, tampa negilus arba pacientas prabunda.

- ₃
- ₄ Pablogėjęs miegas arba sutrumpėjęs ne mažiau 2 valandomis.
- ₅
- ₆ Miega mažiau nei 2 ar 3 valandas.

5. PABLOGĖJĘS APETITAS

Pasireiškia apetito sumažėjimu, palyginti su apetitu, koks būna, kai pacientas jaučiasi sveikas. Vertinkite, ar prapuolę potraukis maistui, ar pacientas turi prisiversti valgyti.

- ₀ Normalus arba padidėjęs apetitas.
- ₁
- ₂ Šiek tiek pablogėjęs apetitas.
- ₃ Apetito nėra. Maistas beskonis.
- ₄
- ₅
- ₆ Reikia įkalbinėti nors ką nors suvalgyti.

6. KONCENTRACIJOS SUNKUMAI

Sunku sutelkti mintis, o tai lemia nesugebėjimą susikcentruoti.

- ₀ Nesunku susikcentruoti
- ₁
- ₂ Kartais būna sunku susikcentruoti.
- ₃
- ₄ Sunku susikcentruoti ir sutelkti mintis, o tai mažina sugebėjimą skaityti arba palaikyti pokalbį.
- ₅
- ₆ Nesugeba skaityti arba dalyvauti pokalbyje be didelių pastangų.

7. NUOVARGIS

Pasireiškia sunkumu pradėti darbus; kasdieninę veiklą pradeda ir ją atlieka lėtai.

- ₀ Nėra sunku ką nors pradėti. Veikla nesulėtėjusi.
- ₁
- ₂ Sunku pradėti kokią nors veiklą.
- ₃
- ₄ Sunku pradėti paprastą kasdieninę veiklą. Ji atliekama dėdant dideles pastangas.
- ₅
- ₆ Visiškas nuovargis. Nesugeba nieko atlikti be pagalbos.

8. NESUGEBJIMAS JAUSTI

Pasireiškia sumažėjusiu domėjimusi aplinka arba veikla, kuri paprastai teikia malonumą (remiantis subjektyvia pacientopatirtimi). Sugebėjimas adekvačiai reaguoti į aplinkybes arba žmones yra sumažėjęs.

- ₀ Normalus domėjimasis aplinka ir kitais žmonėmis.
- ₁
- ₂ Sumažėjęs gebėjimas džiaugtis tuo, kas paprastai džiugino.

- ₃
- ₄ Prarandamas domėjimasis aplinka. Prarandami jausmai draugams ir pažįstamiems.
- ₅
- ₆ Emocinio paralyžiaus būseną, nesugebėjimas jausti pyktį, skausmą, sielvartą ar malonumą ir visiškai ar netgi skausmingas nesugebėjimas užjausti artimus gimines ar draugus.

9. PESIMISTINĖS MINTYS

Pasireiškia kaltės, nepilnavertiškumo, nuodėmingumo jausmais, priekaištavimu sau, sąžinės graužimu, nusivylimu.

- ₀ Nėra pesimistinių minčių.
- ₁
- ₂ Užcina savigrauža, sąžinės priekaištai arba savęs nuvertinimas.
- ₃
- ₄ Nesibaigiantis savęs kaltinimas arba apibrėžtos, bet dar racionaliios mintys apie kaltes arba nuodėmes. Didėjantis pesimizmas dėl ateities.

- ₅
- ₆ Klaidėjimo idėjos apie žlugimą, neišpirktas nuodėmes, sąžinės graužimas. Savęs kaltinimas, kuris yra absurdiškas ir nepajudnamas.

10. SUICIDINĖS MINTYS

Pasireiškia jausmu, kad gyventi neverta; natūrali mirtis būtų pageidautina. Mintys apie savižudybę ir pasiruošimas jai. Bandymai žudyti patys savaime neturi daryti įtakos vertinimui.

- ₀ Džiaugiasi gyvenimu arba priima jį tokį, koks jis yra.
- ₁
- ₂ Pavargęs nuo gyvenimo. Tik "prabėgancios" mintys apie savižudybę.
- ₃
- ₄ Tikriausiai geriausia būti mirusiam. Dažnos mintys apie savižudybę, savižudybė priimama kaip galimas situacijos sprendimas, bet be specifinių planų ar ketinimų.
- ₅
- ₆ Aiškūs savižudybės planai, kai tik pasitaikys galimybė. Aktyvus ruošimasis savižudybei.

10 priedas. Pradmenys *CYP2C19* geno sekoskaitai

5' netransliuojama sritis 1	tiesioginis pradmuo	5'-TCAAGGGAATAAGATGACAAGACA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-ATTAGATACTGCCCAACTGTCTCC-3'
5' netransliuojama sritis 2	tiesioginis pradmuo	5'-TGGTTCTATTTAATGTGAAGCCTGT-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-ATATTTCAAATGGGAAAAGGGAGA-3'
1 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-CTTCAACCTAGTACAATGAAACCA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-GGAAAAGGCAACAAAAGCCT-3'
2 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-ATTTGAGCCTGTGTGACTGAATAA
	atvirkštinis pradmuo	5'-AAGCTCTGCTAGTCTGTTTTCCAT-3'
3 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-ATGGAAAACAGACTAGCAGAGCTT-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-TGAAATGTTTCCAAGAATGTCAGT-3'
4 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-TTTGCTTTTAAGGAATTCATAGG-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-ATGTACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'
5 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-ACAATAAAAATTTCCCCATCAAGA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-ATGATGCTTACTGGATATTCATGC-3'
7 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-TGATGTTTGGATACCTTCATCAT-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-AGTAATGCACTTCTCTCACCCAGT-3'
8 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-TGGTGTTTCATCATCTGTACATCA
	atvirkštinis pradmuo	5'-AAAACACAGGCATTCAGAACAGT
9 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-AACCACCCATCTATCTACTCATCC
	atvirkštinis pradmuo	5'-TTAATGGAGGCTGAATGTTCACTA

11 priedas. Pradmenys *CYP2D6* geno sekoskaitai

5' netransliuojama sritis	tiesioginis pradmuo	5'-GTGGTCCCATCCAGGAAAC-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-ACACACCTGATGGTGCACAG-3'
1 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-GCCATCATCAGCTCCCTTTA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-GCCTTTGGAAAATCCAGTCC-3'
2 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-CTCCTTCCACCTGCTCACTC-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-TGGCCTGTTTCATGTCCAC-3'
3 ir 4 egzoni	tiesioginis pradmuo	5'-ATAGGGTTGGAGTGGGTGGT-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-CTGCAGAGACTCCTCGGTCT-3'
5 ir 6 egzoni	tiesioginis pradmuo	5'-GAGCACAGGAGGGATTGAGA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-GGTGTCCCAGCAAAGTTCAT-3'
6 ir 7 egzoni	tiesioginis pradmuo	5'-ACCCCGTTCTGTCCCGAGTATG-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-GCAGGTCCTGGTTTGTCTCC-3'
9 egzonas	tiesioginis pradmuo	5'-GGAGTCTTGCAGGGGTATCA-3'
	atvirkštinis pradmuo	5'-GGACCCGAGTTGGA ACTACC-3'

UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla
Universiteto g. 1, LT-01513 Vilnius
El. p. info@leidykla.vu.lt,
www.leidykla.vu.lt
Tiražas 20 egz.