

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПОДБОРА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Махров М. В.¹, Докукина Т. В.¹, Голубева Т. С.¹, Гилеп А. А.², Гайдукевич И. В.²,
Роменский А. В.¹, Королевич П. П.¹, Шеремет Е. А.¹

¹Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,
г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. В исследовании использовали персонализированный подход к терапии шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств с учетом индивидуальных особенностей метаболизма лекарственных средств. Частота встречаемости полиморфизмов генов изоферментов цитохромов CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 в популяции 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и 110 здоровых лиц существенно не различалась. Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, чаще встречался в группе пациентов (32,1 %), чем в группе здоровых лиц (14,2 %), критерий Фишера $\varphi^*_{эмп.} = 2,896$ ($p < 0,01$). По результатам фармакогенетического тестирования для каждого обследованного пациента готовилось заключение с индивидуальными рекомендациями по коррекции медикаментозной терапии.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, шизофрения, фармакогенетическое тестирование.

Введение. Одной из актуальных проблем современной психиатрии остается проблема фармакорезистентности, которая обусловлена в т. ч. особенностями биотрансформации лекарственных средств. Отсутствие эффекта от лечения антипсихотическими лекарственными средствами наблюдается у 30–40 % пациентов [1, 2]. Имеет место позднее выявление проблемы недостаточного терапевтического ответа (спустя 4–12 недель с начала терапии). Серьезные побочные эффекты при назначении антипсихотических лекарственных средств регистрируются у 55–70 % пациентов (экстарпирамидные симптомы, нейроэндокринные побочные эффекты и т. п.) [3]. Эффективность лечения шизофрении типичными антипсихотическими лекарственными средствами недостаточна и, например, при использовании галоперидола составляет всего около 70 %. Кроме того, у 20–30 % пациентов при длительном лечении возникает такое тяжелое осложнение, как поздняя дискинезия [4]. Новые атипичные антипсихотики, например, клозапин, реже вызывают позднюю дискинезию, но приводят к увеличению массы тела, усиливают сонливость, слюноотделение и повышают риск развития агранулоцитоза [5].

В литературе и медицинской практике большинство врачей и фармакологов оперируют дозой вещества, приводимой, как правило, к единице массы или поверхности тела. Однако такой подход не учитывает генетически обусловленную зависимость метаболизма и биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных веществ, которая существенно различается между индивидуумами [6].

Лечение психических заболеваний зависит в основном от состояния и полиморфизма таких важных систем организма, как комплекс ферментов метаболизма и детоксикации ксенобиотиков (далее — ФМДК), дофаминергическая и серотонинергическая системы [7–10]. Оценка полиморфизма системы ФМДК проводится в основном на ферментах фазы I биотрансформации и связана с изучением активности отдельных изоформ цитохрома P-450 (CYP), причем наиболее важными являются ферменты CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Ферменты фазы II метаболических превращений могут также существенно влиять на общий «метаболический портрет» организма [11]. Перенос лекарственных средств в системе гематоэнцефалического барьера обеспечивает транспортный белок гликопротеин-P, кодируе-

мый геном MDR1 [12]. Изменение его транспортной активности влияет на внутримозговую концентрацию препаратов, тем самым воздействует на лекарственный ответ [13]. Сниженная активность гликопротеина Р приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и ЦНС, что означает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [14, 15].

Однонуклеотидные полиморфизмы в генах ферментов, метаболизирующих лекарственные средства, приводят к синтезу ферментов с измененной активностью. В результате скорость метаболизма лекарственных средств повышается или снижается. В зависимости от скорости метаболизма лекарственных средств среди населения выделяют следующие группы: активные метаболизаторы (активность ферментов не изменена — большинство населения), «медленные» метаболизаторы, которым следует назначать лекарственные средства в меньшей дозе, «сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы, для которых назначаемая доза лекарственного средства должна быть выше среднетерапевтической.

Частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации может значительно варьировать в различных этнических группах и популяциях. Все носители медленных аллелей являются группами риска развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до смертельных исходов. При быстром типе метаболизма желаемый терапевтический эффект не достигается вследствие низкой действующей концентрации лекарственного средства [16].

Одним из путей повышения эффективности и безопасности терапии пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и, следовательно, сокращения частоты и длительности пребывания в стационаре является внедрение индивидуализированного подхода при выборе фармакотерапии с использованием результатов фармакогенетического тестирования [17].

Цель работы — обоснование необходимости внедрения в клиническую практику метода персонализации терапии фармакорезистентных форм шизофрении, шизотипических и бредовых расстройств с учетом индивидуальных особенностей метаболизма антипсихотиков.

Материалы и методы. В исследование включены 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами (рубрика F2 согласно МКБ-10) и 110 здоровых лиц, которые не страдали какими-либо психическими или поведенческими расстройствами. Критерии включения в исследовательскую группу: возраст от 18 до 55 лет, отсутствие тяжелых соматических заболеваний, белорусы или русские по национальности, не родственники друг другу, информированное согласие на участие в исследовании.

Исследуемый материал: пробы буккального эпителия, слюна. Методики: выделение нуклеиновых кислот, экстракция метаболитов, ПЦР-анализ, выделение рекомбинантных белков, реконструирование ферментной активности, масспектрометрический анализ.

Генетический полиморфизм изоферментов цитохрома P-450 и полиморфизм C3435T гена MDR1 определяли в лаборатории Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Исследовали частоту встречаемости полиморфизмов генов изоферментов цитохромов CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 и полиморфизма C3435T гена MDR1 в популяции пациентов и здоровых лиц.

Включенных в исследование пациентов диагностировали дважды (первоначально и через 1 мес. после коррекции психотропной терапии):

- клиническое обследование (осмотр, сбор анамнестических сведений, анализ опыта лечения, тщательное клинико-лабораторное, инструментальное обследование (при необходимости — ЭЭГ, МРТ), консультации узких специалистов);

- психиатрическое интервью, психологическое исследование (когнитивные функции, личность, мышление, психометрические шкалы SANS, SAPS, дефекта функционирования в разных социальных сферах, UCU).

По результатам фармакогенетического тестирования для каждого обследованного пациента готовилось заключение с индивидуальными рекомендациями по коррекции медикаментозной терапии с учетом выявленных особенностей метаболизма психоактивных лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. Среди аллельных вариантов CYP2C9, связанных с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, вариант CYP2C9*2 (генотип ТТ или СТ) был обнаружен у 16 человек (21,7 %), вариант CYP2C9*3 (генотип АС) — у 6 человек (7,7 %), вариантов с генотипом СС обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP2C19 вариант CYP2C19*2 (генотип АА или GА), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 17 человек (21,8 %), вариант CYP2C19*17 (генотип СТ или ТТ), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 11 обследованных (50,0 %). Среди аллельных вариантов CYP2D6 вариант CYP2D6*4 (генотип GА), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 5 человек (25,0 %), вариантов с генотипом АА обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP1A2 вариант CYP1A2*1F (генотип АА), связанный

с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 7 человек (31,8 %). Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина (генотип CC), был обнаружен у 25 человек (32,1 %). Результаты фармакогенетического тестирования 78 пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами представлены в таблице 1.

Таблица 1. — Результаты генотипирования пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами

Полиморфизм	rs номер	Всего образцов	Частота встречаемости генотипов					
			CC		CT		TT	
			n	%	n	%	n	%
CYP2C9*2 (C430T)	rs1799853	74	CC		CT		TT	
			58	78,4	15	20,3	1	1,4
CYP2C9*3 (A1075C)	rs1057910	78	AA		AC		CC	
			72	92,3	6	7,7	–	–
CYP2C19*2 (681G>A)	rs4244285	78	GG		GA		AA	
			61	78,2	15	19,2	2	2,6
CYP2C19*17 (-806C>T)	rs4986893	22	CC		CT		TT	
			11	50,0	8	36,4	3	13,6
CYP2D6*4 (1846G>A)	rs3892097	20	GG		GA		AA	
			15	75,0	5	25,0	–	–
CYP1A2*1F (-163C>A)	rs762551	22	CC		CA		AA	
			2	9,1	13	59,1	7	31,8
MDR1 (C3435T)	rs1045642	78	CC		CT		TT	
			25	32,1	36	46,2	17	21,8

Было также проведено генотипирование образцов биоматериала, полученных от 110 здоровых лиц. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. — Результаты генотипирования группы здоровых лиц

Полиморфизм	rs номер	Всего образцов	Частота встречаемости генотипов					
			CC		CT		TT	
			n	%	n	%	n	%
CYP2C9*2	rs1799853	106	CC		CT		TT	
			87	82,1	19	17,9	–	–
CYP2C9*3	rs1057910	110	AA		AC		CC	
			94	85,5	16	14,5	–	–
CYP2C19*2	rs4244285	104	GG		GA		AA	
			77	74,0	23	22,1	4	3,8
CYP2C19*17	rs4986893	81	CC		CT		TT	
			44	54,3	34	42,0	3	3,7
CYP2D6*4	rs3892097	63	GG		GA		AA	
			45	71,4	16	25,4	2	3,2
CYP1A2*1F	rs762551	81	CC		CA		AA	
			14	17,3	39	48,1	28	34,6
MDR1 C3435T	rs1045642	106	CC		CT		TT	
			15	14,2	57	53,8	34	32,1

Как следует из таблицы 2, среди аллельных вариантов CYP2C9, связанных с фенотипом медленно-го лекарственного метаболизма, вариант CYP2C9*2 (генотип CT) был обнаружен у 19 человек (17,9 %), вариантов с генотипом TT обнаружено не было, вариант CYP2C9*3 (генотип AC) имелся у 16 человек (14,5 %), вариантов с генотипом CC обнаружено не было. Среди аллельных вариантов CYP2C19 вариант CYP2C19*2 (генотип AA или GA), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма,

был обнаружен у 27 человек (25,9 %), вариант CYP2C19*17 (генотип СТ или ТТ), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 37 человек (45,7 %). Среди аллельных вариантов CYP2D6 вариант CYP2D6*4 (генотип GA или AA), связанный с фенотипом медленного лекарственного метаболизма, был обнаружен у 18 человек (28,6 %). Среди аллельных вариантов CYP1A2 вариант CYP1A2*1F (генотип AA), связанный с фенотипом быстрого лекарственного метаболизма, был обнаружен у 28 человек (34,6 %). Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, был обнаружен у 15 человек (14,2 %).

При сравнении частоты встречаемости генотипов в группе пациентов с шизофренией, шизотипическими и бредовыми расстройствами и группе здоровых лиц с использованием критерия Фишера не наблюдалось различий между группами в частоте встречаемости полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2D6*4, CYP1A2*1F. Генотип CC полиморфизма C3435T гена MDR1, ассоциированный с повышенной экспрессией Р-гликопротеина, чаще встречался в группе пациентов (32,1 %), чем в группе здоровых лиц (14,2 %), критерий Фишера $\varphi^*_{эмп.} = 2,896$ ($p < 0,01$). Данные различия можно объяснить большей потребностью в госпитализации пациентов с генотипом CC ввиду ассоциации данного генотипа с фармакорезистентностью.

Всем пациентам после получения информированного согласия проводилось фармакогенетическое тестирование. По результатам исследования на наличие полиморфизма C3435T гена MDR1 пациентам с генотипом CC рекомендовали корректировать дозу лекарственного средства в сторону увеличения или использовать немедикаментозные методы терапии [18]. При выявлении медленных аллельных вариантов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2D6*4 рекомендовали выбирать лекарственное средство, не являющееся субстратом соответствующего изофермента, или корректировать дозу лекарственного средства-субстрата в сторону уменьшения из-за возрастания риска возникновения побочных эффектов. При выявлении быстрых аллельных вариантов CYP1A2*1F или CYP2C19*17 рекомендовали выбрать лекарственное средство, не являющееся субстратом соответствующего изофермента, или корректировать дозу лекарственного средства-субстрата в сторону увеличения из-за снижения эффективности терапии.

Разработан алгоритм интерпретации фармакогенетических данных. Создано программное обеспечение, позволяющее автоматически формировать заключение на основании фармакогенетического анализа о целесообразности применения и рекомендуемых дозировках для более чем 50 действующих веществ психотропных лекарственных средств (антипсихотики, антидепрессанты, транквилизаторы, нормотимики).

Через 1 мес. после коррекции терапии по данным фармакогенетического анализа более чем у 85 % пациентов наблюдалось значительное клиническое улучшение, что статистически подтверждалось данными психолого-психиатрических исследований. У 82 % пациентов с наличием побочных реакций на фоне психофармакотерапии при первоначальном обследовании они не выявлялись или значительно уменьшились при обследовании через 1 месяц. Клинический, экономический и социальный эффект внедряемого метода является значительным.

Заключение. Применение метода персонализации терапии психотропными лекарственными средствами с использованием алгоритма интерпретации персональных генетических данных о наличии аллельных вариантов генов ферментов метаболизма лекарственных средств позволяет предсказать скорость и особенности метаболизма антипсихотиков в зависимости от активности вовлекаемых в его метаболизм ферментных систем и транспортеров и индивидуализировать медикаментозную терапию в психиатрической практике.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки результатов использования данного подхода, применение которого, по всей видимости, позволяет в ряде случаев преодолеть фармакорезистентность, снизить частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций. Это будет способствовать значительному снижению затрат здравоохранения на неэффективное лечение, экономических потерь в связи с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией населения.

Литература

1. Assessment of EPS and tardive dyskinesia in clinical trials. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations // J. Clin. Psychiatry. — 1998. — Vol. 59, suppl. 12. — P. 23–27.
2. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment response and side effects / B. Mackenzie [et al.] // Therapy. — 2010. — Vol. 7. — P. 191–198.
3. Real-world data in atypical antipsychotic medication side effects / E. Cascade [et al.] // Psychiatry (Edgmont). — 2010. — Vol 7, № 7. — P. 9–12.
4. Kane, J. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979 / J. Kane, J. Smith // Arch. Gen. Psychiat. — 1982. — Vol. 39. — P. 473–481.
5. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment: lessons learned from clozapine / M. Masellis [et al.] // Biol. Psychiat. — 2000. — Vol. 47. — P. 252–266.

6. Суханов, В. А. Фармакогенетические проблемы лечения психических заболеваний / В. А. Суханов, Л. А. Пирузян // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2004. — № 8. — С. 83–86.
7. Alda, M. Genetic factors and treatment of mood disorders / M. Alda // Bipolar. Dis. — 2001. — Vol. 3. — P. 318–324.
8. Psychiatric Pharmacogenetics / M. Masellis [et al.] // In : Pharmacogenomics. The Search for Individualized Therapies / eds. : J. Licinio, M. Wong, eds.). — Weinheim, 2002. P. 369–416.
9. Pickar, D. Pharmacogenomics of psychiatric disorders / D. Pickar, K. Rubinow // Trends Pharmacol. Sci. — 2001. — Vol. 22, № 2. — P. 75–83.
10. Serretti, A. Pharmacogenetics in affective disorders / A. Serretti, R. Lilli, E. Smeraldi // Eur. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 438. — P. 117–128.
11. Медико-биологические аспекты метаболического портретирования / Л. А. Пирузян [и др.] // ДАН. — 2001. — Т. 377, № 1. — С. 129–131.
12. Nnadi, C. U. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics / C. U. Nnadi, A. K. Malhotra // Curr. Psychiatry Rep. — 2007. — Vol. 9, № 4. — P. 313–318.
13. Brandl, E. J. Pharmacogenetics of Antipsychotics / E. J. Brandl, J. L. Kennedy, D. J. Muller // Can. J. Psychiatry. — 2014. — Vol. 59, № 2. — P. 76–88.
14. Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic Abcb1a P-glycoprotein-deficient mice than FVB1 (wild-type) animals / J. S. Wang [et al.] // Neuropsychopharmacology. — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 551–557.
15. Kurose, K. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans : implications in the clinical trials for novel drug development / K. Kurose, E. Sugiyama, Y. Saito // Drug Metab. Pharmacokinet. — 2012. — Vol. 27, № 1. — P. 9–54.
16. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств : от теории к практике / В. Г. Кукек [и др.] // Биомедицина. — 2007. — № 6. — P. 29–47.
17. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств : от теории к практике / В. Г. Кукек [и др.] // Биомедицина. — 2007. — № 6. — С. 29–47.
18. Метод определения полиморфизма гена MDR1 у пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, для индивидуализации лечения антипсихотическими лекарственными средствами : инструкция по применению / Т. В. Докукина [и др.] ; ГУ «РНПЦ психического здоровья» ; ГНУ «Институт биоорганической химии». — Минск, 2015. — 9 с.
19. Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами : приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 1 декабря 2010 г. № 1387 — Минск, 2010.

MODERN OPPORTUNITIES FOR THE SELECTION OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY IN PATIENTS WITH DISORDERS OF THE SCHIZOPHRENIC SPECTRUM

*Makhrov M. V.¹, Dokukina T. V.¹, Golubeva T. S.¹, Gilep A. A.², Haidukevich I. V.²,
Romensky A. V.¹, Korolevich P. P.¹, Sheremet E. A.¹*

¹*State Institution “Republican Research and Practice Center for Mental Health”, Minsk, Republic of Belarus*

²*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

The study used a personalized approach to the treatment of Schizophrenia, schizotypal and delusional disorders, taking into account the individual characteristics of the metabolism of drugs. The frequency of polymorphisms of cytochrome CYP1A2*1F, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*17, CYP2D6*4 and polymorphism C3435T MDR1 gene in a population of 78 patients with schizophrenia, schizotypal and delusional disorders and 110 healthy individuals was not significantly different. CC genotype of C3435T polymorphism of MDR1 gene associated with increased expression of p-glycoprotein, was more common in the group of patients (32.1 %) than in the healthy group (14.2 %), Fisher's exact test $\varphi^*_{emp.} = 2.896$ ($p < 0,01$). As a result of pharmacogenetic testing each patient received a conclusion with individual recommendations for the correction of drug therapy.

Keywords: genetic polymorphism, schizophrenia, pharmacogenetic testing.