

О. В. Горгун, Т. Ф. Гемза, И. В. Кононович,
И. М. Голоенко, О. Д. Левданский

ОПЫТ КОРРЕКЦИИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ НЕОБЪЯСНИМОЙ ТРЕВОГЕ У ПАЦИЕНТА С ШИЗОТИПИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ НА ОСНОВАНИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ GST-M1 И GST-T1

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Городской клинический психиатрический диспансер, Минск, Республика Беларусь,
Национальная академия наук Республики Беларусь, Минск

В статье рассматривается случай коррекции антипсихотической терапии при необъяснимой тревоге у пациента с шизотипическим расстройством на основании найденных мутаций в генах GST-M1 и GST-T1, которые свидетельствуют о нарушенной работе ферментов глутатион-S-трансфераз, что является причиной неспецифической эндогенной интоксикации активными метаболитами антипсихотиков и развития лекарственно индуцированной акатизии, которая может проявляться субъективными жалобами тревожного спектра.

Ключевые слова: шизотипическое расстройство, лекарственно индуцированная акатизия, эндогенная интоксикация.

O. V. Gorgun, T. F. Gemza, I. V. Kononovich, I. M. Holoenko, O. D. Levdansky

EXPERIENCE OF CORRECTION OF ANTIPSYCHOTIC THERAPY WITH UNEXPLAINED ANXIETY IN A PATIENT WITH SCHIZOTYPIC DISORDER BASED ON THE POLYMORPHISM OF GST-M1 AND GST-T1 GENES

Summary: The article deals with the case of correction of antipsychotic therapy with unexplained anxiety in a patient with schizotypal disorder based on found mutations in GST-M1 and GST-T1 genes, which indicate that glutathione-S-transferase enzymes have been impaired, which is the cause of non-specific endogenous intoxication by active metabolites of antipsychotics and the development of drug induced akathisia, which may be manifested by subjective complaints of anxiety spectrum.

Key words: schizotypal disorder, drug induced akathisia, endogenous intoxication

Расстройства шизофренического спектра являются наиболее тяжелыми и распространенными в психиатрической практике [1]. Одним из самых больших достижений в области лечения таких расстройств является использование антипсихотических лекарственных средств (далее – АП), с помощью которых нередко удается не только купировать психотические, но и положительно влиять на негативные симптомы этих заболеваний [2]. В связи с тем, что в клинической практике АП используются с 50-х годов прошлого века, накопился большой клинический материал по их эффективности, разработаны и написаны клинические протоколы, в которых подробно описаны тактические приемы терапии расстройств шизофренического спектра (в Республике Беларусь – Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами; Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 1387 от 31.10.2010).

Основной проблемой, осложняющей применение АП для лечения расстройств шизофренического спектра, является возникновение нежелательных лекарственных реакций, патогенетически связанных с экстрапирамидной системой головного мозга [3]. Все лекарственно индуцированные экстрапирамидные расстройства (далее – ЭПР) разделяются на острые (ранние), хронические и поздние. Ранние ЭПР, к которым относятся дистония, дискинезия, нейролептический синдром, паркинсонизм и акатизия, возникают в течение первых часов или нескольких дней после начала приема АП и регрессируют после отмены данных лекарственных средств, или при переводе пациента на АП другой химической группы. Среди острых лекарственно индуцированных ЭПР наиболее часто встречаются паркинсонизм и акатизия [4, 5]. Хронические ЭПР возникают через несколько недель и после отмены АП также обнаруживают обратное развитие, что является одним из главных диагностических критериев, отличающих хронические и поздние лекарственно индуцированные ЭПР. Поздние ЭПР, к которым относится поздняя дискине-

зия и поздняя акатизия, возникают вследствие длительного приема АП, и имеют стойкий необратимый характер и продолжают после отмены АП. Развитие острых ЭПР является фактором риска возникновения в дальнейшем поздних ЭПР [6].

Долгое время основное внимание специалистов было приковано к хроническим и поздним ЭПР. Но оказалось, что ранние ЭПР также важны для клинической практики. По данным ряда исследований, ранние ЭПР часто принимаются за симптомы болезни, могут усугублять психотические и аффективные симптомы основного заболевания [7, 8, 9], способствовать низкому комплаенсу [10], ухудшать качество жизни пациентов [11], а также негативно влиять на трудовую и социальную активность [12]. Острые ЭПР также могут приводить к когнитивным нарушениям [13] и к дополнительной социальной стигматизации пациентов [11].

В нашем исследовании мы обратили внимание на наличие у пациента с шизотипическим расстройством длительной необъяснимой тревоги и неприятных ощущений в теле, которые продолжали его беспокоить на фоне относительно постоянного приема различных видов АП. Ситуация, когда у пациента на фоне лечения АП может оставаться или наоборот усиливаться тревога, является нередкой во врачебной практике. Перед лечащим врачом тогда возникает вопрос: данные жалобы пациента следует отнести к его основному заболеванию, или они являются следствием приема АП? Это касается преимущественно лекарственно индуцированной акатизии, которая нередко может протекать без моторного компонента, и выражаться только в субъективных жалобах пациента на внутренний дискомфорт, тревогу, беспокойство, внутренне напряжение, раздражительность, невозможность расслабиться, а также проявляться такими субъективными сенсорными нарушениями, которые пациенты могут описывать, как «желание выпрыгнуть из своей кожи»; неясное «жжение» или «зуд» в ногах, причем в глубине, в мышцах или суставах, а не на коже; «выкручивание» или «выворачивание» суставов или мышц; необъяснимую потребность

двигаться, и временное облегчение этих ощущений во время движения [14, 15].

Основанием для нашего исследования послужил тот научный факт, что у пациентов с острой моторной лекарственно индуцированной акатизией обнаружено увеличение уровня среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови, которые являются основными маркерами неспецифической эндогенной интоксикации [16]. Лекарственные средства, в нашем случае АП, являются ксенобиотками, т.е. чужеродными веществами, и, попадая в кровоток, они сразу же начинают подвергаться биотрансформации, итогом которой является полное их выведение из организма. Метаболизм лекарственных веществ в основном осуществляется в печени. Выделяют две фазы метаболизма лекарств в организме. Во время реакций 1-й фазы, лекарственные вещества переходят в более полярные и более водорастворимые метаболиты, чем исходное лекарственное средство за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп (например, -ОН, -NH₂, -SH). Основными реакциями 1-й фазы являются реакции окисления, которые осуществляются ферментами печеночных цитохромов Р-450. Продукты 1-й фазы обычно неактивны, но некоторые из них обладают столь же выраженным или более мощным действием, а изредка даже приобретают новые фармакологические свойства. Образующиеся в данном случае так называемые активные метаболиты могут длительное время циркулировать в крови, в результате чего, например, в нашем случае, клетки мозга могут подвергаться воздействию как самих этих веществ в плане их связывания с различными рецепторами, так и запускаемой ими реакции оксидативного стресса, что может являться дополнительным патогенетическим фактором развития лекарственной акатизии. Во время 2-й фазы, лекарственные вещества и их метаболиты, образующиеся в результате процессов окисления 1-й фазы, снова попадают в печень и конъюгируются в более гидрофильные соединения, которые беспрепятственно могут экскретироваться почками [17]. Основными ферментами 2-й фазы лекарственного метаболизма являются глутатион-S-трансферазы (GST), которые катализируют конъюгацию различных экзо- и эндогенных соединений с отщеплением глутатиона, в том числе АП. Каталитическая активность GST обеспечивает клетку механизмом защиты от вредного воздействия этих веществ. GST можно разделить на четыре основных класса: А, М, Р и Т [18]. В одном нашем исследовании было выявлено, что делеции (отсутствии) генов GST-M1 и GST-T1, когда ассоциированные с ними ферменты не образуются, в результате чего способность организма избавляться от вредных активных метаболитов снижается, связаны с высоким риском и выраженностью острой лекарствен-

но индуцированной акатизии при антипсихотической терапии шизофрении.

Цель исследования: изучение эффективности коррекции антипсихотической терапии при необъяснимой тревоге у пациента с шизотипическим расстройством на основании полиморфизма генов, ассоциированных с работой ферментов глутатион-S-трансферазы.

Задачи исследования: изучить эффективность лечения необъяснимой тревоги у пациента с шизотипическим расстройством с нарушением работы ферментов глутатион-S-трансферазы антипсихотиком, который не образует активных метаболитов.

Материалы исследования: рассмотрен клинический случай пациента К., 29 лет, находящего на стационарном лечении в УЗ «Городской клинический психиатрический диспансер»

Методы исследования: изучение данных научной литературы; собственное научное исследование; клиническое интервью; клиничко-анамнестический метод; экспериментальный метод; инструментальный метод.

Результаты и обсуждение

Анамнез: Пациент К., 29 лет. Наследственность психопатологически не отягощена. Единственный ребенок в семье. Раннее развитие без особенностей. Образование высшее, окончил БГАТУ по специальности инженер-механик. В июле 2011 г. поступил в магистратуру, но не смог ее окончить. В настоящее время не работает, с 11.05.2015 г. является инвалидом 3-й группы по психическому заболеванию. Холост, детей нет. Проживает с родителями. В армии не служил. Аллергологический анамнез не отягощен. ЧМТ, вирусный гепатит, tbs, эпилептики отрицает. Перенесенные заболевания: простудные, перелом обеих рук, оперирован по поводу геморроя. Курит, употребление алкоголя отрицает.

Считает себя больным с 2009 г., когда постепенно стали подергиваться мышцы, стало плохо дышать, «прихватило сердце». Обратился к психотерапевту в июне 2009 г., был выставлен диагноз: Нейроциркуляторная дистония. F45.3. После этого неоднократно лечился в стационарах ГКПД и РНПЦ ПЗ. В 2012 г. в РНПЦ ПЗ был выставлен диагноз: Соматизированное расстройство. Шизоидное расстройство личности. F45.0, F60.1. 06.09.2014 г. во время стационарного лечения в РНПЦ ПЗ был консультирован доц. Ласым Е. В., диагноз: Шизотипическое расстройство. F21. Последняя госпитализация в РНПЦ ПЗ с 18.05.2016 г. по 10.05.16 г., в ПОДП № 2 с 08.09.2018г. по 26.09.2018г. За неделю до поступления в стационар ГКПД у пациента беспричинно усилилась тревога, появились напряжение и неприятные ощущения в теле, снизилось настроение, стала

периодически возникать одышка и тошнота, усилилась бессонница. 20.03.2018 г. госпитализирован в стационарное отделение ГКПД. Поддерживающее лечение принимает нерегулярно. Нередко отказывается от лечения, так как считает, что «от лекарств становится еще хуже». Считает, что «лучше всего помогает зопиклон». С 2009 г. амбулаторно и стационарно принимал множество различных психотропных препаратов, которые нередко менялись в связи с отказом пациента от их приема и его жалобами на то, что «от них еще больше усиливается тревога, ломит все тело». В разные периоды и в различных сочетаниях принимал: антипсихотики: рисперидон, труксал, клопиксол, неупелтил, бетамакс, клозапин, кетилепт; нормотимики: энкорат хроно, карбамазепин; антидепрессанты: амитриптилин, мапротилин, клофранил, пароксетин; транквилизаторы: диазепам, клоназепам. Непосредственно перед последним поступлением амбулаторно принимал: сульпирид 100 мг 4 капсулы в сутки, клозапин 100 мг 1 таблетка на ночь, энккорат хроно 300 мг 3 таблетки в сутки.

Психический статус при поступлении: В сознании. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. Доступен формальному контакту. Напряжен, тревожен, замкнут. Сидит опустив голову, в глаза собеседнику не смотрит. Фиксирован на своих переживаниях и неприятных ощущениях в теле. Активно к беседе не стремится. На вопросы отвечает короткими фразами. Суицидальные и бредовые мысли не высказывает. Обманы восприятия отрицает. Пессимистически относится к прогнозу своего заболевания. Считает, что улучшения состояния не произойдет. Формально настроен на стационарное лечение. Считает, что «никакие лекарства уже не помогут, я уже все перепробовал». Критика к своему состоянию снижена.

При поступлении в отделение в течение нескольких дней принимал: сульпирид 100 мг 3 капсулы в сутки, велафакс 75 мг 1/2 таблетки в сутки, диазепам 0,5%-2,0 в/м перед сном. Улучшился ночной сон, но продолжали сохраняться напряжение и неприятные ощущения в теле, тревога, сниженное настроение, периодические приступы одышки и тошноты. Было высказано предположение, что данное состояние пациента связано с субъективной лекарственно индуцированной акатизией. 21.03.2018 г. с согласия пациента был взят биоматериал для проведения генотипирования: были исследованы полиморфизмы следующих генов: CYP2D6, GST-M1, GST-T1, DRD2. 27.03.2018 г. согласно результатам проведенного генотипирования, была обнаружена делеция обоих генов GST-M1 и GST-T1, которые ассоциированы с работой фермента глутатион-S-трансферазы, что свидетельствует о том, что у данного пациента нарушена 2-я фаза метаболизма АП, когда их активные метаболиты не конъюгируются и продолжают оказы-

вать вредное воздействие на клетки головного мозга, что может приводить к развитию лекарственной акатизии. В связи с этим пациенту рекомендовано назначение АП, которые не образуют активных метаболитов. Был назначен АП, при метаболизме которого не образуется активных метаболитов, – оланзапин 5 мг 2 таблетки в сутки, а также продолжено лечение велафаксом 75 мг 1 таблетка в сутки и диазепамом 5 мг 1 таблетка перед сном с постепенной отменой. В связи с проведенной коррекцией лечения состояние пациента начало улучшаться: в течение двух недель снизилась тревога, повысилось настроение, исчезли напряжение и неприятные ощущения в теле, преслали беспокоить приступы одышки и тошноты, нормализовался сон. Сам пациент стал отмечать, что «стало как-то легче, могу расслабиться, нет такого напряжения и выкручивания в мышцах, от этого и лучше настроение». Пациент выписан из отделения в связи с улучшением под амбулаторное наблюдение врача-психиатра и с рекомендацией продолжить приём оланзапина 10 мг 1 таблетка в сутки, велафакса 75 мг 1 1/2 таблетки в сутки.

Таким образом, данный клинический случай пациента К. показывает, что необъяснимая тревога и неприятные ощущения в теле при антипсихотической терапии расстройств шизофренического спектра могут быть проявлениями субъективной лекарственно индуцированной акатизии, вследствие неспецифической интоксикации активными метаболитами АП по причине нарушения работы ферментов глутатион-S-трансферазы. И в данном случае имеет смысл проведение генотипирования для выявления делеций генов GST-M1 и GST-T1, которые ассоциированы с ферментами глутатион-S-трансферазы и проведение необходимой направленной коррекции антипсихотической терапии, эффективность которой и показана в исследуемом нами клиническом случае.

Литература

1. Jablensky A. (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci*. Vol. 250, no. 6, pp. 274–285.
2. Gerlach J, Peacock L.(1995) New antipsychotics: the present status. *In ClinPsychopharmacol*. Vol. 10, pp. 39–48.
3. Steck H. (2006) Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments. *Ann Med Psychol (Paris)*. Vol. 12, pp. 737–744.
4. Poyurovsky M (2010). Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry*. Vol. 196, no. 2, pp. 89–91.
5. Plotnikova E. V. (2009) Lekarstvenno-inducirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. T. 12, № 1 (45). S. 192–199.
6. Sachdev P (2004) Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. Vol. 38, no. 6, pp. 445–9.

7. Duncan E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. (2000) Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. *ClinNeuropharmacol.* Vol. 23, pp. 169–173.

8. Peitl M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. (2011) Et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr Danub.* Vol. 23, no. 1, pp. 108–110.

9. Reid A. M., McNamara J. P, Murphy T. K. (2015) Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res.* Vol. 71, pp. 140–147.

10. Lipinski J. F. Jr., Mallya G., Zimmerman P. et al. (1989) Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry.* Vol. 50, no. 9, pp. 339–342.

11. Temmingh H., Stein D. J. (2015) Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs.* Vol. 29, no. 10, pp. 819–832.

12. Kim JH, Byun HJ (2009). Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism. *Hum Psychopharmacol.* Vol. 24, no. 2, pp. 129–134.

13. Kim JH, Kim SY, Byun HJ (2008). Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia. *Parkinsonism Relat. Disord.* Vol. 14, no. 3, pp. 239–242.

14. Lohr J. B., Eidt C. A., Abdulrazzaq Alfaraj A. et al. (2015) The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectr.* 20 Suppl 1:1–14; quiz 15–16.

15. Berrios G. E. (1995) Lad Haskovec and akathisia: an introduction. *Hist Psychiatry.* 6 (22 Pt 2):243–251.

16. Pae CU, Yu HS, Kim JJ, Kim W, Lee CU, Lee SJ, Jun TY, Lee C, Paik IH, Serretti A. (2004) Glutathione S-transferase M1 polymorphism may contribute to schizophrenia in the Korean population. *Psychiatr Genet.* 14:147-150.

17. Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепяхин В. К., Петров В. И. (2009) Клиническая фармакология: национальное руководство. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – С. 854–868.

18. Nnadi CU, Malhotra AK. (2007) Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. *Curr Psychiatry Rep.* 9(4):313-318.