

В. Г. Обьедков, О. А. Скугаревский, И. М. Голоенко

СПОСОБ ПРОГНОЗА ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЛС) ИЗ ГРУППЫ АНТИПСИХОТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

ГУ «РНПЦ психического здоровья»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»

Содержатся результаты патентного поиска способов предсказания терапевтического ответа у пациентов с шизофренией. Отмечаются их сущность, описывается технология и недостатки.

Описывается способ прогноза, основанный на исследовании генетических особенностей пациентов. Сопоставляется результативность терапии с вариантами генов системы цитохрома, ответственными за фармакокинетику лекарственных средств из группы антипсихотиков.

Следует отметить, что предлагаемый способ является фармакогенетическим и, следовательно, соответствует современным взглядам и подходам к оптимизации терапии в рамках персонафицированной медицины.

Ключевые слова: *прогноз, антипсихотики, шизофрения.*

V. G. Objedkov, O. A. Skugarevsky, I. M. Goloyenko

WAY OF THE FORECAST OF THE RESPONSE TO THERAPY AT PRESCRIPTION OF MEDICINES (PM) FROM GROUP OF ANTI-PSYCHOTICS AT PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

Results of patent search of ways of a prediction of the therapeutic answer at patients with schizophrenia contain. Are marked out them essence, the technology and shortcomings is described. The way of the forecast based on research of genetic features of patients is described.

Productivity of therapy is compared with the options of genes of system of cytochrome responsible for pharmacokinetics of medicines from group of anti-psychotics.

It should be noted that the offered way is farmakogeneticheskyy and, therefore, corresponds to modern views and approaches to optimization of therapy within the personified medicine.

Key words: forecast, anti-psychotics, schizophrenia.

Изобретение относится к медицине, а именно к психиатрии. Изобретение предназначено для прогнозирования ответа на терапию лекарственными средствами (ЛС) из группы антипсихотиков (код АТС/DDD – N05A ANTIPSYCHOTICS).

По разным оценкам от 5 до 60% пациентов с шизофренией не отвечают на терапию или отвечают не в достаточной степени. У значительной части пациентов со слабым ответом на ЛС, либо отсутствием ответа на ЛС, недостаточная эффективность терапии обусловлена неправильным подбором ЛС и режима его дозирования. Следствием эмпирического набора ЛС и режима его дозирования применительно к конкретным пациентам, что является рутинной практикой в практической медицине, становится развитие вторичной лекарственной резистентности в силу альтерации рецепторов нейрометаболизма и развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Частая замена ЛС в надежде опытным путем найти нужный препарат на практике приводит к появлению синдрома отдачи, клиническая феноменология которого сопоставима с симптомами самой болезни. Развитие НЛР в форме экстрапирамидных осложнений является одной из актуальных проблем психофармакологии шизофрении из-за того, что эти побочные эффекты лекарственной терапии усиливают страдания пациентов и ограничивают их трудоспособность. Актуальным является фармакоэкономический аспект проблемы неэффективного прогноза ЛС из-за возрастающих прямых расходов в связи с регоспитализацией пациентов в стационары. Из-за дефицита инструментов эффективного прогноза ЛС образуется «проигрыш» во времени, когда адекватная терапия подобрана, но время для ее эффективного применения упущено.

Выбор лекарственного средства (ЛС) из группы антипсихотиков (код АТС/DDD – N05A ANTIPSYCHOTICS) и коррекция режима дозирования выбранного ЛС при проведении терапии шизофрении регламентирован Клиническими протоколами оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами. Руководство Клиническими протоколами в профессиональной деятельности врача является законодательно закрепленным. Выбор лекарственных средств и доз в каждом конкретном случае проводят на основании четырех основных показателей:

- психопатологической структуры приступа (обострения), характера и выраженности имеющейся у пациента психопатологической симптоматики;
- спектра психотропной активности лекарственного средства;
- реакции пациента на лечение (наличие лечебного эффекта);

– степени переносимости лекарственного средства пациентом, наличия либо отсутствия побочных эффектов и осложнений.

Таким образом, назначение ЛС основано на прогнозе терапевтического ответа на ЛС. Клинико-анамнестический метод, являясь базовым, безальтернативным и законодательно закрепленным, тем не менее, не гарантирует необходимый уровень прогноза ответа на ЛС при проведении терапии шизофрении. Психопатологическая структура приступа, соотношение ее со спектром психотропной активности ЛС и данные лекарственного анамнеза способны давать удовлетворительный прогноз эффективности психофармакотерапии только в 40–50% случаев.

Предложен ряд способов, повышающих эффективность прогноза ответа на ЛС при терапии шизофрении.

Известен способ прогнозирования эффективности психофармакотерапии путем клинического исследования на фоне терапии через 3–6 недель после начала лечения [1]. Недостатком этого способа является длительность исследования 3–6 недель, а также субъективность оценки состояния пациентов в зависимости от квалификации врача.

Известен способ прогнозирования эффективности лечения антипсихотиками резидуальной шизофрении путем определения концентрации нейростероида дегидроэпиандростерона, кортизола и показателя апоптоза нейтрофилов [2]. Недостатком этого способа является трудоемкость, дороговизна исследования.

Известен способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией нейролептиком – галоперидолом путем проведения клинических и электроэнцефалографических (ЭЭГ) исследований до и после приема тест-дозы препарата с проведением спектрального и когерентного анализов ЭЭГ [3]. Недостатком этого способа является невозможность прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией до начала терапии нейролептическими средствами – галоперидолом, оланзапином, рисполептом, сероквелем. Недостатком способа так же является избыточно высокая чувствительность и низкая специфичность электрофизиологических методов исследования.

Известен способ прогнозирования эффективности лечения атипичными нейролептиками шизофрении путем клинико-биологического исследования, отличающийся тем, что дополнительно к клиническому исследованию определяют одновременно активность моноаминоксидазы (MAO) в тромбоцитах в нмоль бензальдегида на 1 мг белка в час и активность семикарбозидзависимой аминоксидазы (CAO) в сыворотке крови в нмоль бензальдегида на мл сыворотки крови в час. Далее рассчитывают соотноше-

ние активности САО в сыворотке крови к активности МАО тромбоцитов, и при величине показателя более 0,6 прогнозируют положительный результат лечения шизофрении атипичными нейролептиками [4]. Недостатком способа является трудоемкость, потребность в редких реактивах и прогноз эффективности терапии только атипичными нейролептиками.

Известен способ прогнозирования эффективности лечения больных шизофренией нейролептическими средствами – галоперидолом, оланзапином, rispолептом, сероквелем путем проведения клинико-электроэнцефалографических исследований с когерентным анализом электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в диапазоне от 0 до 32 Гц, отличающийся тем, что до начала терапии вычисляют среднюю когерентность (КсрК) лобных, центральных, теменных, затылочных и височных корковых областей головного мозга. Полученные данные сравнивают с КсрК здоровых испытуемых и при снижении КсрК более 15% по сравнению с показателем КсрК здоровых испытуемых прогнозируют отрицательный результат лечения больных шизофренией нейролептическими средствами – галоперидолом, оланзапином, rispолептом, сероквелем [5]. Недостатком способа является прогнозирование эффективности только четырех препаратов, в то время как клиника может быть оснащена преимущественно другими АС.

Известен способ прогнозирования эффективности поддерживающей терапии у больных шизофренией, включающий субъективную оценку качества жизни больного с помощью опросника, отличающийся тем, что в ходе проведения лекарственной терапии оценивают качество жизни больного с помощью опросника, включающего 13 субфер: эмоциональная неадекватность, ориентировка в себе и окружающей действительности, переживания, связанные с общением, самоконтроль, и отвлечение от неприятных переживаний, самопомощь и психопрофилактика, положительные эмоции, познавательные функции, отрицательные эмоции, выполнение повседневных дел, способность к работе, личные отношения, практическая социальная поддержка и возможности для отдыха и увлечений. Итоговая оценка ниже 80 баллов, соответствующая очень низкому качеству жизни, указывает на низкую эффективность терапии и необходимость проведения корректирующих мероприятий по терапии больного (6). Недостатком способа является субъективность оценки качества жизни. Считаем недостаточно обоснованным решение тактических вопросов терапии на основании впечатления человека о качестве его жизни, так как качество жизни детерминировано множеством обстоятельств социального и психологического характера. Терапия же преимущественно связана с биологическими механизмами. Кроме того, качество жизни не является мишенью лекарственной терапии.

Наиболее близким к заявляемому является способ, включенный в систематический обзор, созданный экспертами Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (2011) [7]. Выявляются промежуточные (при гетерозиготном носительстве) и медленные (при гомозиготном носительстве) метаболиторы АС по генам *CYP2D6*3* (rs35742686), *CYP2D6*4* (rs3892097), *CYP2D6*5* (делеция гена), *CYP2D6*6* (rs5030655), *CYP2D6*7* (rs5030867), *CYP2D6*9* (rs5030656), *CYP2D6*10* (rs1065852), *CYP2D6** (rs28371725) и быстрые метаболиторы АС по дупликации аллеля *CYP2D6**. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* прогнози-

руют слабый ответ на «типичные» антипсихотические АС, rispеридон. На этом основании рекомендуется выбрать атипичные антипсихотические АС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или галоперидол в начальной дозе 0,25 мг/сут, или арипипразол в начальной дозе 10 мг/сут, или зуклопентиксол в начальной дозе 25 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 20 мг/сут). При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*, *CYP2D6*7*, *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*41* не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических АС, rispеридона, следует выбрать атипичные антипсихотические АС (клозапин, оланзапин, кветиапин) или зуклопентиксол в начальной дозе 37,5 мг/сут внутримышечно (при переходе на прием внутрь 30 мг/сут). При выявлении дупликации функциональных аллелей *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* не рекомендуется применение «типичных» антипсихотических АС, rispеридона, галоперидола, зуклопентиксола, следует выбрать атипичные антипсихотические АС (клозапин, оланзапин, кветиапин). При выявлении генотипа *CYP2D6*1/*1* антипсихотические АС «типичные», rispеридон, атипичные) используются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению. Недостатком способа является высокая стоимость метода в связи с использованием технологии биочипа.

Наиболее близким к заявляемому является способ прогнозирования риска развития побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией по активности изоферментов цитохрома P450, участвующих в метаболизме кофеина. (Фенотипическое исследование активности изоферментов цитохрома P450 у больных шизофренией с использованием кофеина в качестве тест-субстрата. Научная библиотека диссертаций и авторефератов disserCat (8). Недостатком данного заявленного метода является прогнозирование возникновения побочных эффектов при применении только двух АС – субстратов изофермента *CYP 1A2*: клозапина и/или оланзапина.

Задача заявляемого изобретения заключается в обеспечении эффективности способа прогнозирования ответа на терапию и экстрапирамидных осложнений при назначении лекарственных средств (АС) из группы антипсихотиков пациентам с шизофренией при терапии шизофрении при минимально достаточной стоимости метода.

Поставленная задача прогноза эффективности АС при терапии шизофрении достигается за счет **сопоставления метаболических путей АС индивидуальным метаболическим особенностям пациентов с шизофренией**. При несоответствии метаболических путей АС индивидуальным метаболическим особенностям пациентов с шизофренией прогнозируется слабый ответ на терапию АС из группы антипсихотиков.

Сущность изобретения заключается в следующем:

АС, которые, с позиций регламента Клинических протоколов, соответствуют клинической ситуации, дополнительно оцениваются врачами с позиций субстратной специфичности АС при помощи таблицы субстратной специфичности антипсихотиков. Из таблицы видно, что все антипсихотические АС представляют собой две группы: АС с исключительным или преимущественным контролем метаболизма со стороны семейства *CYP2D6* системы монооксигеназ Цитохром P-450 и АС с широкой субстратной специфичностью. АС второй группы окисляются ферментами сразу нескольких семейств системы монооксигеназ Цитохром P-450 (*CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*), куда может входить или не входить семейство *CYP2D6*. Далее производят геноти-

пирование *CYP2D6* пациента с целью выявить наиболее важную с точки зрения популяционной распространенности мутацию, представляющую собой замену G > A в положении 1846 в гене *CYP2D6* (номер нуклеотидного полиморфизма по номенклатуре nSNP – rs3892097). Мутация в гомозиготном состоянии *mtm* rs3892097 наиболее распространена среди кавказоидов (популяционная распространенность среди европейцев варьирует от 10 до 30%). Данная мутация, являющаяся неполной делецией, свидетельствует в пользу низкой эффективности терапии пациентов с шизофренией с генотипом *mtm CYP2D6*4* при назначении ЛС из группы антипсихотиков, метаболический путь которых контролируется семейством *CYP2D6*. Множество других мутаций *CYP2D6*, потенциально влияющих на активность фермента *CYP2D6*, имеют распространенность < 10%. Поэтому их рационально не генотипировать с точки зрения экономических затрат, а дефицит информации восполнить оценкой общей окислительной способности печени фенотипированием сегмента системы монооксигеназ Цитохром Р-450, участвующего в метаболизме ЛС из группы антипсихотиков. При наличии данной мутации в гене *CYP2D6* прогнозируется более высокая эффективность ЛС с широкой субстратной специфичностью и низкая для ЛС с метаболизмом, контролируемым только ферментами семейства *CYP2D6* системы ферментов *CYP 450*.

Интерпретация результатов проводится лечащим врачом, прошедшим инструктаж по клиническому использованию данного метода, либо специалистом по фармакологии или фармакогенетике.

Интерпретация результатов исследования. Ключевая информация для интерпретации полученных результатов генотипического обследования содержится в таблице субстратной специфичности ЛС из группы антипсихотиков. Данная таблица используется в качестве ключей для расшифровки результатов исследований. Основной принцип клинического применения результатов исследования: анализ соответствия метаболических путей ЛС (англ., Drug metabolism) и функционального состояния ответственного за метаболизм ЛС из группы антипсихотиков сектора системы монооксигеназ Цитохром Р-450 индивидуальным генетическим особенностям системы монооксигеназ Цитохром Р-450 пациентов с шизофренией.

Из таблицы видно, что ЛС из группы антипсихотиков могут быть разделены на две группы: антипсихотические ЛС с исключительным или преимущественным контролем метаболизма со стороны семейства *CYP2D6* системы монооксигеназ Цитохром Р-450 и ЛС с широкой субстратной специфичностью. ЛС второй группы окисляются ферментами сразу нескольких семейств системы монооксигеназ Цитохром Р-450 (*CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*), куда может входить или не входить семейство *CYP2D6*.

А. ЛС с метаболизмом, контролируемым **только** ферментами семейства *CYP2D6* системы ферментов *CYP 450*: Fluphenazine, Zuclopenthixol, Sulpiride.

Б. ЛС с метаболизмом, контролируемым **в основном** семейством *CYP2D6* системы ферментов *CYP 450* и еще дополнительно в меньшей степени одним или несколькими семействами системы ферментов *CYP 450*: *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*: Chlorpromazine, Aripiprazole, Risperidone.

В. ЛС с метаболизмом, контролируемым семейством *CYP2D6* системы ферментов *CYP 450* и **в равной степени** одним или несколькими семействами системы ферментов *CYP 450*: *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*; Perphenazine, Periciazine, Thioridazine, Haloperidol, Sertindolol, Olanzapine, Paliperidone.

Г. ЛС с метаболизмом, контролируемым одним или несколькими семействами системы ферментов *CYP 450*: *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19* (**но не** *CYP2D6*, либо где *CYP2D6* **играет второстепенную роль**): Trifluoperazine, Thiothixene, Pimozide, Clozapine, Quetiapine.

Базовым теоретическим основанием для способа выбора лекарственного средства (ЛС) при купирующей терапии шизофрении является фундаментальная идея персонализированной медицины о том, что пациентам с минорным аллелем в сегменте системы Р 450, принимающем участие в метаболизме конкретного ЛС, назначается иное ЛС с субстратной специфичностью к другим семействам системы Р 450 «в обход» семейства Р 450 с минорным аллелем.

При этом, для того, что бы найти правильные ориентиры при выборе ЛС, минимально достаточно выявить генотип пациента по полиморфному локусу *CYP2D6*4*. Семейство *CYP2D6* системы монооксигеназ Цитохром Р-450 играет ключевую роль в метаболизме большинства, но не всех, ЛС из группы антипсихотиков. *CYP2D6*4* -мутация, представляющая собой замену G > A в положении 1846 в аллеле *CYP2D6* (номер нуклеотидного полиморфизма по номенклатуре nSNP – rs3892097). Полиморфный локус *CYP2D6*4* имеет крайне высокую степень распространенности: от 10% до 30% популяции у кавказоидов (европейцев и белых американцев). Мутация аллеля *CYP2D6*4*, представляющая собой замену G на A в положении 1846, приводит к синтезу фермента с пониженной функциональностью у гетерозигот (при генотипе *wtm CYP2D6*4*) и отсутствием функциональности у гомозигот (при генотипе *mtm CYP2D6*4*).

Существуют убедительные данные о том, что носительство генотипа *mtm CYP2D6*4* причинно связано с медленным, бедным метаболизмом ЛС (англ., poor metabolizer) и отсутствием терапевтического ответа. Наличие генотипа *mtm CYP2D6*4* позволит научно обосновано выбрать для терапии те ЛС, метаболизм которых контролируется другими семействами системы монооксигеназ Цитохром Р-450 в обход *CYP2D6*.

Интерпретация результатов исследования. Ключевая информация для интерпретации полученных результатов генотипического обследования содержится в таблице субстратной специфичности ЛС из группы антипсихотиков. Данная таблица используется в качестве ключей для расшифровки результатов генотипических исследований. Основной принцип клинического применения результатов генотипирования: подбор ЛС с метаболическими путями (англ., Drug metabolism), соответствующими индивидуальным генетическим особенностям системы монооксигеназ Цитохром Р-450 конкретных пациентов.

Рекомендации по выбору ЛС пациентам с шизофренией:

- гомозиготным по мажорному аллелю *wtw CYP2D6*4*: ЛС из группы антипсихотиков назначаются без ограниченной субстратной специфичностью.

- гомозиготным по минорному аллелю *mtm CYP2D6*4*: исключаются ЛС группы А, назначаются ЛС из группы антипсихотиков с субстратной специфичностью к ферментам *CYP3A4*, *CYP1A2*, *CYP2C19*, но **не** *CYP2D6*: Группа Г, либо где *CYP2D6* играет второстепенную роль: Группа В.

- гетерозиготным по минорному аллелю *wtm CYP2D6*4* (мутация *CYP2D6*4* (rs3892097) ЛС: исключаются ЛС группы А, предпочтительны препараты групп В и Г. ЛС группы Б назначаются в дозах, ниже рекомендуемых на одну четверть.

Полученные в результате генотипических исследований данные следует интерпретировать как (не) соответствующие субъекта субстратной специфичности ЛС.

Субстратная специфичность лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков

код АТС/DDD	Лекарственные средства из группы антипсихотиков	Семейства системы ферментов CYP 450			
		CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C19
N05AA	Phenothiazines aliphatic side-chain				
N05AA011	Chlorpromazine	++	+	+	-
N05AB	Phenothiazines piperazine				
N05AB02	Fluphenazine	++	-	-	-
N05AB03	Perphenazine	++	++	++	++
N05AB06	Trifluoperazine	-	-	++	-
N05AC	Phenothiazines piperidine				
N05AC01	Periciazine	++	++	-	-
N05AC02	Thioridazine	++	++	++	++
N05AD	Butyrophenone derivatives				
N05AD01	Haloperidol	++	++	+	+
N05AE	Indole derivatives				
N05AE03	Sertindoli	++	++	-	-
N05AF	Thioxanthene derivatives				
N05AF04	Thiothixene	-	-	++	-
N05AF05	Zuclopenthixol	++	-	-	-
N05AG	Diphenylbutylpiperidine derivatives				
N05AG02	Pimozide	-	++	++	-
N05AH	Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines				
N05AH02	Clozapine	+	++	++	+
N05AH03	Olanzapine	++	-	++	-
N05AH04	Quetiapine	+	++	-	-
N05AL	Benzamides				
N05AL01	Sulpiride	++	-	-	-
N05AX	Other antipsychotics				
N05AX12	Aripiprazole	++	+	-	-
N05AX13	Paliperidone	++	++	-	-
N05AX08	Risperidone	++	+	-	-

П р и м е ч а н и е: ++ основной метаболический путь; + дополнительный, запасной (второстепенный) метаболический путь.

Литература

1. Авруцкий, Г. Я., Недува А. А. Лечение психических больных. – М.: Медицина, 1988, с. 8–25.
2. Патент РФ № 2319155 C2, 10.03.2008.
3. Юрьева, Л. Н., Носов С. Г. Прогнозирование лечебного эффекта галоперидола у больных параноидной шизофренией на основе спектрально-когерентного анализа ЭЭГ // Шизофрения: новые подходы к терапии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И. И. Кутько, П. Т. Петрюка. – Харьков, 1995. – Т. 2. – С. 131–132.

4. Патент РФ № 2 417 377 C1, 19.03.2010.
5. Патент РФ №2 371 177 C110.06.2008.
6. Патент РФ № 2007 121 233 A, 20.12.2008.
7. Swen, JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte – an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89 (5):662–73.
8. Филимонова, А. А. Фенотипическое исследование активности изоферментов цитохрома P 4560 у больных шизофренией с использованием кофеина в качестве тест-субстрата: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Казань, 2009. – 19 с.

Поступила 21.11.2014 г.