

*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, -NH<sub>2</sub>, -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 лекарственной

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. Холод, 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., Prološčić 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. Berríos 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.