

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ И
ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ
ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПСИХОТРОПНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

МИНСК
2016

УДК 616.89-085

ББК 52.817.105

И 73

Авторы:

**Т.В. Докукина, А.А. Гилеп, А.И. Старцев, Т.С. Голубева,
М.В. Махров, И.В. Гайдукевич, С.А. Марчук, Е.А. Шеремет,
Н.Н. Усова, П.П. Королевич, А.В. Роменский, Ф.П. Хлебоказов**

И 73 **Интерпретация** результатов фармакогенетического тестирования у пациентов с психическими и поведенческими расстройствами при назначении психотропных лекарственных средств: учеб.-метод. пособие / Т. В. Докукина, [и др.]. – Минск: Мисанта, 2016. – 54 с.

ISBN 978-985-7114-24-5

В учебно-методическом пособии приведена методика проведения фармакогенетического тестирования пациентов с целью выявления аллельных вариантов генов, которые необходимо определять при индивидуальном подборе антидепрессантов и антипсихотиков и режима их дозирования, описаны основные принципы интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при психических и поведенческих расстройствах, приведены основные положения, необходимые для интерпретации результатов и написания заключения по результатам фармакогенетического тестирования.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-психиатров-наркологов, неврологов, медицинских генетиков, клинических фармакологов, аспирантов, а также студентов медицинских и биологических ВУЗов.

УДК 616.89-085

ББК 52.817.105

СОДЕРЖАНИЕ

Актуальность проблемы	5
Общие сведения о биотрансформации лекарственных средств	7
Общие вопросы применения фармакогенетического тестирования в клинической практике	11
Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике	11
Показания для проведения фармакогенетического тестирования	12
Требования к лекарственному средству, для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста	13
Этические и организационные аспекты применения фармакогенетического тестирования в клинической практике	13
Генетические маркеры, ассоциированные с измененным метаболизмом лекарственных веществ	14
CYP2D6	14
CYP2C19	17
CYP2C9	18
CYP1A2	19
CYP3A4	21
MDR1	21
Порядок проведения фармакогенетического тестирования	23
Правила сбора биологического материала	23
Требования к бланкам-направлениям на фармакогенетическое тестирование	23
Оптимальные сроки выполнения фармакогенетических тестов	24
Этапы проведения фармакогенетического тестирования	24
Написание заключения по результатам фармакогенетического тестирования	24
Заключение	26
Список использованных источников	28
Приложения	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЛС – лекарственное средство
- НАДФН – никотинамидадениндинуклеотидфосфат Н
- СУРР450 – цитохром Р450
- СУР1А2 – фермент семейства цитохрома Р450, семейство 1, субсемейство А, полипептид 2
- СУР2D6 – фермент семейства цитохрома Р450, семейство 2, субсемейство D, полипептид 6
- СУР3А4 – фермент семейства цитохрома Р450, семейство 3, субсемейство А, полипептид 4
- СУР2С19 – фермент семейства цитохрома Р450, семейство 2, субсемейство С, полипептид 19
- СУР2С9 – фермент семейства цитохрома Р450, семейство 2, субсемейство С, полипептид 9
- MDR1 – multidrug resistance protein 1, белок множественной лекарственной устойчивости 1, р-гликопротеин

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Одной из актуальных проблем современной психиатрии остается проблема фармакорезистентности, которая обусловлена, в том числе, особенностями биотрансформации лекарственных средств. Отсутствие эффекта от лечения психотропными лекарственными средствами наблюдается у 30–40 % пациентов [1, 2]. Имеет место позднее выявление проблемы недостаточного терапевтического ответа (спустя 4–12 недели с начала терапии). Серьезные побочные эффекты при назначении психотропных лекарственных средств регистрируются у 55–70 % пациентов (экстрапирамидные симптомы, злокачественный нейролептический синдром, нейроэндокринные побочные эффекты и т. п.) [3].

Генетические особенности пациентов могут определять до 50 % всех неблагоприятных фармакологических ответов, таких как неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции. Эти особенности зачастую связаны с однонуклеотидными полиморфизмами или аллельными вариантами тех или иных генов [4].

Однонуклеотидные полиморфизмы, определяющие генетически обусловленный индивидуальный фармакологический ответ, могут находиться в генах, кодирующих белки, которые принимают участие в следующих процессах (рис. 1):

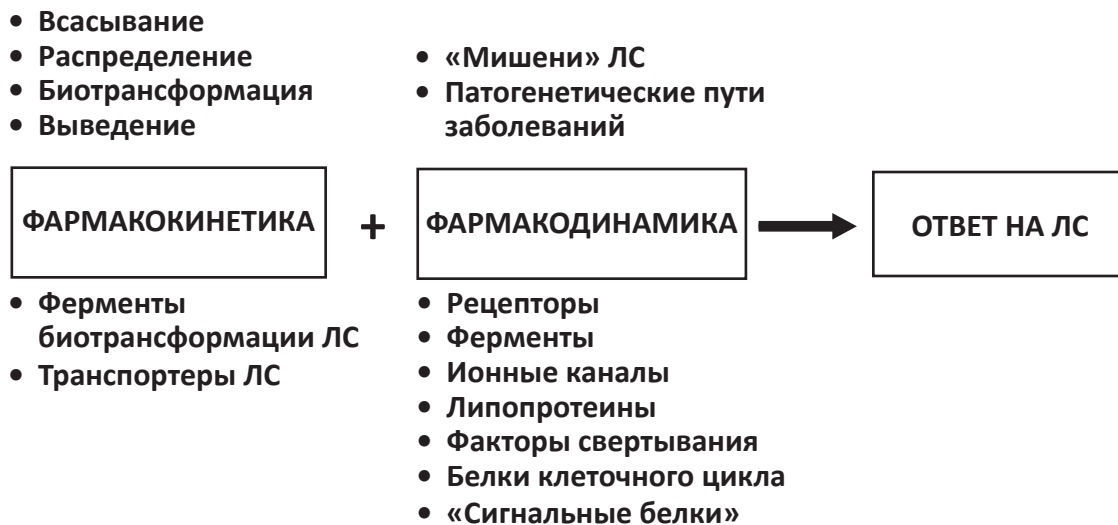


Рис. 1. Белки, полиморфизмы генов которых влияют на фармакологический ответ

- Фармакокинетика (т. н. «фармакокинетические» полиморфизмы): гены, кодирующие:
 - ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций), принимающие участие в метаболизме лекарственных средств;
 - транспортёры лекарственных средств (Р-гликопротеин, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т. д.), принимающие участие в процессах всасывания, распределения и выведения.

- Фармакодинамика (так называемые «фармакодинамические» полиморфизмы): гены кодирующие:
 - молекулы-мишени для лекарственных средств (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т. д.);
 - белки, сопряжённые с молекулами-мишенями лекарственных средств (например, G-белки) или участвующие в патогенетических путях заболевания, при котором применяется лекарственное средство (например, ген, кодирующий NO-синтазу,— NOS) или неблагоприятной побочной реакции (например, гены главного комплекса гистосовместимости HLA и т. д.) [5].

Однонуклеотидные полиморфизмы могут быть представлены:

- заменой одного нуклеотида на другой,
- вставкой одного нуклеотида,
- делецией («выпадением») одного нуклеотида.

Результатом существования таких однонуклеотидных полиморфизмов у пациентов является:

- изменение (повышение/снижение) активности белка (фермента, транспортёра, ионного канала, сопряжённых белков и т. д.), если имеет место однонуклеотидный полиморфизм в структурной части гена (кодирует аминокислотную последовательность белка);
- изменение количества (повышение/снижение) белка (фермента, транспортёра, ионного канала, сопряжённых белков и т. д.), если имеет место однонуклеотидный полиморфизм в регуляторной части гена (не кодирует аминокислотную последовательность белка, но выполняет регулируемую роль по отношению к работе самого гена – процесса транскрипции).

Именно существование однонуклеотидного полиморфизма в том или ином гене, передаваемого из поколения в поколения, может определять генетически обусловленный вклад в индивидуальный фармакологический ответ:

- развитие неблагоприятной побочной реакции,
- резистентность (низкая эффективность или вообще её отсутствие) при применении лекарственного средства.

Внедрение фармакогенетических тестов в клиническую практику позволит индивидуализировано подходить к выбору лекарственного средства и режиму его дозирования (с учетом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента). Подобные подходы лежат в основе персонализированной медицины.

Целью настоящих рекомендаций является формирование единых подходов к клинической интерпретации результатов и написанию заключений фармакогенетического тестирования в психиатрической практике, которые могли бы использоваться врачами-клиническими фармакологами и врачами-психиатрами-наркологами.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О БИОТРАНСФОРМАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

После абсорбции в кишечнике лекарственные средства метаболизируются в печени, их биологическая активность изменяется с образованием водорастворимых метаболитов, которые выводятся из организма с желчью и мочой.

Различают две фазы биотрансформации лекарственных средств. В первой фазе при участии специальных ферментов происходит процесс гидроксирования, окисления, восстановления или гидролиза. Многие липофильные соединения подвергаются окислению в печени под влиянием микросомальной системы ферментов. Основными компонентами этой системы являются цитохром-Р450-редуктаза и цитохром-Р450-гемопротейн, которые катализируют монооксигеназную реакцию, используя в качестве субстрата липофильные вещества, включая большинство лекарственных веществ. Реакция протекает при участии НАДФН и кислорода [6].

Метаболизм лекарственных средств в основном осуществляется цитохромами Р450 семейств 1–3, причем наиболее важными являются ферменты СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP3A4. Информация о путях метаболизма некоторых психотропных лекарственных средств с участием изоферментов системы цитохромов печени и учетом влияния активности транспортера лекарственных средств р-гликопротеина представлена в пополняемой рабочей таблице 1, составленной на основании обзора материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, Барселона, 5–9 октября 2013 г. [7], а также базы данных <http://www.drugbank.ca/drugs>.

Во второй фазе биотрансформации лекарственные средства или их метаболиты соединяются с одной, растворимой в воде, молекулой (глутатионом, сульфатом, глюкуроонидами), как правило, утрачивая биологическую активность. В результате образуются растворимые в воде конъюгаты, элиминирующиеся почками или, если их относительная молекулярная масса превышает 200 кДа, с желчью [6].

На активность изоферментов цитохрома Р-450 влияют следующие факторы, определяющие индивидуальный фармакологический ответ [4]:

- генетический полиморфизм;
- сопутствующие заболевания печени, почек, кишечника, сердечно-сосудистой и респираторной систем;
- совместное применение лекарственных средств-ингибиторов / индукторов изоферментов цитохрома Р-450;
- характер пищевого рациона (например, некоторые фруктовые соки), компоненты которого могут быть ингибиторами / индукторами изоферментов цитохрома Р-450.

Таблица 1

Пути метаболизма и их влияние на активность лекарственных средств, применяемых в психиатрии

Группа лекарственных средств	Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени					p-глико-протеин
		СУР 1A2	СУР 2D6	СУР 3A4	СУР 2C19	СУР 2C9	
Атипичные антипсихотики	Рисперидон		+++*	+			↓
	Оланзапин	+++		+	↓		↓
	Кветиапин			+++	(-)↓		↓
	Арипипразол	↓	+++	+++	(-)↓	(-)↓	↓
	Сертиндол	↓	+++	+++	(-)↓	(-)↓	↓
	Зипрасидон	↓		+		(-)↓	↓
	Азенапин	+++	↓	+			+
	Клозапин	+++		++	++		↓
	Амисульприд			+			+
	Галоперидол	++	↓↓	↓↓	+		↓
Типичные антипсихотики	Трифлуоперазин	+++	(-)↓		(-)↓		↓
	Хлорпромазин	++	↓↓↓	+	(-)↓		↓
	Тиоридазин	++	↓↓↓		+	+	↓
	Флуфеназин	+	↓↓↓				↓
	Перфеназин	++	+++	+	+	+	↓
	Зуклопентиксол	↓	++		(-)↓		↓
	Алимемазин	++	+++				↓
	Флулентиксол	↓	++	+			↓
	Хлорпротиксен	↓	↓	+			↓
	Перициазин	↓	↓				↓
Сульпирид						+	

Антидепрессанты	Флувоксамин	↓↓↓	+++	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	(-)↓	→
	Флуоксетин	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	→
	Сертралин	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓↓ (>200 мг)	↓↓	↓↓↓	(-)↓
	(Эс)циталопрам	++		+++	+++	+++	(-)↓	→
	Пароксетин	↓	+++	(-)↓	(-)↓	++	(-)↓	→
	Тразодон		++	+++((↓↓))				→
	Трициклические	++	↓↓↓	++	++	++		→
	Мапротилин	++	↓↓↓	(-)↓		↓↓↓		→
	Моклобемид	++						→
	Венлафаксин		+++*	++	++	+		→
	Дулоксетин	+++	↓↓↓	↓				→
	Агомелатин	++	+	+	+			+
	Миртазапин	+++	+++	+++	+++			→
	Карбамазепин	↑↑↑	↑↑	↑↑↑(↑↑↑)	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	(-)↑
	Окскарбазепин			↑↑	↑↑	↓↓		
	Нормогимики / антиконвульсанты	Топирамат			↑	↑	↓	++
Вальпроат		↓		(-)↓				
Ламотриджин			(-)↓					+
Леветирацетам								+
Зонисамид				+				+
Диазепам		↓	+	↓↓↓	↓↓↓	↓↓	↓	+
Лоразепам		↓	+	+				+
Алпразолам		↓		+++	+++	(-)↓	↓	(-)↓
Клоназепам		↓	+	+++	+++		(-)↓	+
Феназепам				++	++			
Анксиолитики	Гидроксизин		(-)↓	+	+			→
	Барбитураты	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑↑	↑	↑

Группа лекарственных средств	Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени						p-глико-протеин
		СУР 1A2	СУР 2D6	СУР 3A4	СУР 2C19	СУР 2C9		
β-адреноблокаторы	Пропранолол	↓↓↓	↓↓	+	++			
	Атенолол		++					
	Анаприлин		++					
	Никотин	↑↑						
	Кофеин	↓↓↓						
	Грейпфрут	↓↓		↓↓↓				
	Мята	↓↓↓						
	Ромашка	↓↓↓						
	Капуста	↑↑						
	Зверобой			↑↑↑			↑	

Примечание: + – субстрат фермента;

↓ и ↑ – не только субстрат, но и ингибитор / индуктор фермента;

* – активация лекарственного средства под действием фермента;

++ и +++ – могут вызывать конкурентное ингибирование;

(-)↓ – не является субстратом, но ингибирует.

Чем больше значков, тем более значим метаболический путь для лекарственного средства. Чем больше ферментов метаболизируют лекарственное средство, тем меньше вероятность того, что другие лекарственные средства повлияют на его метаболизм.

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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 лиц, получающих медикаментозную терапию, 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 [4].

Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы пациента по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач-клинический фармаколог или медицинский генетик, интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору лекарственного средства и режима его дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственное средство и персонализировано подойти к выбору лекарственного средства и режима его дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов.

Требования к фармакогенетическому тесту для использования в клинической практике

- Наличие выраженной ассоциации выявляемого аллельного варианта того или иного гена с изменением фармакологического ответа (развитием нежелательных лекарственных реакций, недостаточной эффективностью или высокой эффективностью).
- Фармакогенетический тест должен с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать фармакологический ответ (развитие нежела-

тельных лекарственных реакций, недостаточная эффективность или высокая эффективность).

- Должен быть разработан алгоритм применения лекарственного средства в зависимости от результатов фармакогенетического тестирования (выбор лекарственного средства и режима его дозирования).

- Частота выявляемого аллельного варианта должна быть известна в популяции, в которой планируется применять фармакогенетическое тестирование. Фармакогенетический тест целесообразно внедрять в клиническую практику, если частота выявляемого аллельного варианта в популяции составляет более 1%. Однако если носительство аллельного варианта ассоциируется с опасной для жизни нежелательной лекарственной реакцией, то такой тест необходимо использовать, даже если частота данного аллельного варианта менее 1%.

- Должны быть доказаны преимущества (в том числе экономические) применения лекарственного средства с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом (повышение эффективности, безопасности фармакотерапии и экономическая рентабельность подобного подхода).

- Фармакогенетический тест должен быть доступен для врачей и пациентов [7–9].

В настоящее время этим требованиям удовлетворяет ограниченное число фармакогенетических тестов.

Аллельные варианты (полиморфизмы) генов, которые необходимо определять при выборе лекарственного средства и режима его дозирования, а также алгоритмы интерпретации результатов фармакогенетического тестирования упоминаются в инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств (российских, Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA), Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA)), рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций: рекомендации экспертов Европейского научного фонда (ESF), обсужденные и одобренные участниками Европейской Конференции по фармакогенетике и фармакогеномике в Барселоне в июне 2010 года (опубликовано в марте 2011 года); рекомендации экспертов Рабочей группы фармакогенетики Королевской голландской ассоциации фармацевтов (опубликовано в марте 2011 года); рекомендации экспертов Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC, США, начало публикаций – январь 2011) [7].

Показания для проведения фармакогенетического тестирования

Фармакогенетическое тестирование показано [7–9]:

- пациентам с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций;

- пациентам с наследственным анамнезом по нежелательным лекарственным реакциям;
- фармакорезистентным пациентам;
- пациентам в дебюте психического или поведенческого расстройства.

Требования к лекарственному средству, для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста

К лекарственному средству, для персонализации применения которого планируется использование фармакогенетического теста, предъявляются следующие требования:

- лекарственное средство не имеет альтернатив в той или иной клинической ситуации;
- лекарственное средство с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций;
 - лекарственное средство должно применяться длительно / пожизненно;
 - лекарственное средство имеет узкий терапевтический диапазон;
 - лекарственное средство эффективно у ограниченного числа пациентов, что особенно актуально для дорогостоящих лекарственных средств [7–9].

Этические и организационные аспекты применения фармакогенетического тестирования в клинической практике

При наличии у пациента показаний для проведения фармакогенетического тестирования, лечащий врач должен получить у него (или его законного представителя) информированное согласие на проведение исследования. Информированное согласие на проведение фармакогенетического тестирования может быть подписано пациентом в виде специально разработанной формы или в виде общего плана обследования и лечения, в который включено фармакогенетическое тестирование.

При этом врач должен разъяснить пациенту следующие моменты относительно фармакогенетического тестирования:

- цели фармакогенетического тестирования,
- точность фармакогенетического тестирования для выбора оптимальной схемы фармакотерапии,
- информация, которую дает фармакогенетическое тестирование,
- потенциальная польза и риски проведения фармакогенетического тестирования,
- сроки хранения генетического материала,
- гарантия сохранения конфиденциальности результатов фармакогенетического тестирования [9].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИЗМЕНЕННЫМ МЕТАБОЛИЗМОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Большинство лекарственных средств метаболизируется цитохромами семейства P450: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4. В инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств (российских, FDA, EMA), Рекомендациях международных и национальных профессиональных научных общественных организаций упоминаются некоторые полиморфизмы генов цитохромов P450, которые необходимо определять при выборе терапии группами антипсихотиков и антидепрессантов. Перенос многих лекарственных средств через гистогематические барьеры обеспечивает Р-гликопротеин, кодируемый геном MDR1, полиморфизм которого также в ряде случаев влияет на лекарственный ответ.

CYP2D6

Цитохром CYP2D6, фермент семейства цитохромов P450, принимает участие в метаболизме ~20–25 % применяемых лекарственных средств, включая антипсихотические лекарственные средства, а также оказывает влияние на их фармакокинетику и фармакодинамику. В настоящее время известно более 63 основных полиморфных аллелей гена CYP2D6. Варианты CYP2D6 аллелей могут быть разделены на несколько типов в зависимости от влияния на ферментативную активность: связаны с отсутствием («нулевые аллели»), снижением, увеличением или изменением ферментативной активности по отношению к конкретному субстрату. Наиболее часто встречающимися «нулевыми аллелями» (отсутствие функционального фермента) являются:

- CYP2D6*3(rs35742686) (нарушение сплайсинга),
- CYP2D6*4(rs3892097) (нарушение сплайсинга) – наиболее часто встречающийся аллель данного изофермента у европеоидов,
- CYP2D6*5 (делеция в гене),
- Образование фермента CYP2D6 с пониженной активностью обуславливается чаще всего аллелями,
- CYP2D6*9 (rs5030656),
- CYP2D6*10 (rs1065852),
- CYP2D6*17 (rs28371706, rs16947),
- CYP2D6*41 (rs28371725).

Частота встречаемости аллельных вариантов CYP2D6 варьирует в различных популяциях. Аллели CYP2D6*3 и CYP2D6*4 чаще всего регистрируются среди представителей европеоидной расы, но очень редко встречаются у представителей негроидной или монголоидной расы, тогда как среди последних наиболее важную роль играют соответственно аллели CYP2D6*17 и *10 (таблица 2).

Частота встречаемости генотипов CYP2D6 среди различных популяций

Аллель	Мутация	Активность фермента	Частота встречаемости среди различных популяций (%)		
			Европейцы	Африканцы	Азиаты
<i>CYP2D6*3</i>	A ₂₅₄₉ делеция	отсутствует	2	0	0
<i>CYP2D6*4</i>	G ₁₈₄₆ A замена	отсутствует	12–22	1–2	0–1
<i>CYP2D6*5</i>	Делеция гена	отсутствует	2–7	4–6	6
<i>CYP2D6*10</i>	C ₁₀₀ T замена	снижена	1–2	4–6	51
<i>CYP2D6*17</i>	C ₁₀₂₃ T, C ₂₈₅₀ T замены	снижена	0	17–35	0
<i>CYP2D6*41</i>	C ₋₁₅₈₄ G, G ₂₉₈₈ A замены	снижена	8	10	3

Частота носительства аллельного варианта CYP2D6*4 (гомозиготное и гетерозиготное носительство) в европейских этнических группах – до 12–22 % [10].

Частота дубликаций функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 в европейских этнических группах – до 4,3 % [11].

Носительство аллельных вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 («медленные» аллели) ассоциируется с замедлением биотрансформации антипсихотиков, трициклических антидепрессантов и венлафаксина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (гипотензия, седация, тремор, кардиотоксичность, экстрапирамидные расстройства) [12, 13–17]. Носители дефектных аллелей гена CYP2D6 (*3, *4, *5, *6) имеют концентрацию рисперидона [17, 18] и зуклопентиксола [20] в сыворотке крови на 80 % выше, чем носители дикого типа CYP2D6*1 и лучше отвечают на терапию рисперидоном [21]. M. Hendset et al. (2007) установили, что «медленные» метаболизаторы по гену CYP2D6 имеют концентрацию в крови арипипразола на 30–40 % выше, чем «быстрые» метаболизаторы, в связи с чем доза лекарственного средства у «медленных» метаболизаторов должна быть ниже [22]. Подобные результаты получили S. Mas et al. (2012) для рисперидона, их данными было показано, что «медленные» метаболизаторы по CYP2D6 нуждаются в более низких дозах лекарственного средства, а «ультрабыстрые» – в высоких дозах [23]. В другом исследовании ген CYP2D6 был ассоциирован с положительным эффектом на терапию оланзапином при изучении индийской по-

пуляции [24]. В противоположность последнему, существует ряд исследований полиморфизмов гена CYP2D6, в которых не была установлена ассоциация данных полиморфизмов с ответом на терапию оланзапином [25–27], кветиапином [28], рисперидоном [29] и другими различными антипсихотиками [30, 31]. Проведённый Fleeman et al. (2011) метаанализ проспективных исследований показал достоверное влияние носительства мутантных аллелей CYP2D6 («медленный» тип метаболизма) на повышенный риск развития экстрапирамидных побочных эффектов [32].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP2D6 при персонализации терапии антипсихотиками

1. При выявлении гомозиготного или 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» антипсихотиков, рисперидона, следует выбрать «атипичные» антипсихотики (клозапин, оланзапин, кветиапин, zipрасидон, азенапин), трифлуоперазин или допускается применение галоперидола, арипипразола, флупентиксола или зуклопентиксола в низких дозах.

2. При выявлении дубликации функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 не рекомендуется применение «типичных» антипсихотиков, следует выбрать «атипичные» антипсихотики (клозапин, оланзапин, кветиапин, zipрасидон, азенапин).

3. При выявлении генотипа CYP2D6*1/*1 антипсихотики («типичные», «атипичные») используются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению [6–9].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP2D6 при персонализации терапии антидепрессантами

1. При выявлении гомозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов, венлафаксина, кломипрамина, сертралина, пароксетина, дулоксетина, миртазапина. Рекомендуется выбрать циталопрам, эсциталопрам или агомелатин.

2. При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6, CYP2D6*7, CYP2D6*9, CYP2D6*10, CYP2D6*41 рекомендуется выбрать циталопрам, эс-

циталопрам или агомелатин, или допускается применять трициклические антидепрессанты, венлафаксин, кломипрамин, сертралин, пароксетин, дулоксетин, миртазапин в низких дозах.

3. При выявлении дубликации функциональных аллелей CYP2D6*1, CYP2D6*2 не рекомендуется применять трициклические антидепрессанты, венлафаксин, кломипрамин, сертралин, пароксетин, дулоксетин, миртазапин, следует выбрать циталопрам, эсциталопрам или агомелатин.

4. При выявлении генотипа CYP2D6*1/*1 антидепрессанты применяются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению [6–9].

CYP2C19

CYP2C19 метаболизирует несколько классов лекарственных средств, среди которых нормотимические лекарственные средства (карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты), диазепам, фенобарбитал, примидон, некоторые антидепрессанты (циталопрам, эсциталопрам, сертралин, пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, трициклические антидепрессанты, венлафаксин, моклобемид, агомелатин), ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопразол и др.) и антималярийное лекарственное средство прогуанил.

В настоящее время известно более 30 основных полиморфных аллелей гена CYP2C19. Образование фермента с пониженной активностью обуславливается в основном «медленными» аллелями:

- CYP2C19*2 (rs4244285),
- CYP2C19*3 (rs4986893).

Образование фермента с повышенной активностью обуславливается «быстрым» аллелем CYP2C19*17 (rs12248560)

Частота встречаемости генотипа CYP2C19*2, соответствующего «медленным» метаболиторам в европейской популяции составляет 13 %. Аллель CYP2C19*3 в основном встречается среди азиатов [11] (таблица 3).

«Медленные» метаболиторы, имеющие 2 модифицированных гена CYP2C19 (CYP2C19*2/*2, *2/*3 или *3/*3), встречаются с частотой 2–5 % среди представителей европеоидной расы и афроамериканцев и 13–23 % среди азиатов.

«Медленные» метаболиторы по CYP2C19 (генотипы *2/*2) имеют концентрацию клозапина в крови в 2–3 раза выше [33]. Носительство «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 ассоциируется с замедлением биотрансформации циталопрама, эсциталопрама и сертралина в печени, более высокими их концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (тошнота, рвота, диарея) [14].

Наличие «быстрого» аллельного варианта CYP2C19*17 обуславливает отсутствие антидепрессивного действия трициклических антидепрессантов и антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Частота встречаемости генотипов CYP2C19 среди различных популяций

Аллель	Мутация	Активность фермента	Частота встречаемости среди различных популяций (%)		
			Европейцы	Африканцы	Азиаты
<i>CYP2C19*1</i>	Дикий тип	нормальная			
<i>CYP2C19*2</i>	G ₆₈₁ A замена	снижена	13	13–25	23–32
<i>CYP2C19*3</i>	G ₆₃₆ A замена	снижена	0	0–2	6–10
<i>CYP2C19*17</i>	C ₋₈₀₆ T замена	повышена	18–27	18	2–5

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP2C19 при персонализации терапии антидепрессантами

1. При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов CYP2C19*2, CYP2C19*3 не рекомендуется применение циталопрама (или в начальной дозе не более 5 мг/сут), эсциталопрама, сертралина (или его начальная доза должна составлять 12,5 мг/сут), моклобемида. Рекомендуется выбрать миртазапин, тразодон, мапротилин, дулоксетин или допустимо применять трициклические антидепрессанты, агомелатин, венлафаксин в низких дозах.

2. При выявлении гомозиготного или гетерозиготного носительства «ультрабыстрого» аллельного варианта CYP2C19*17 рекомендуется применение антидепрессантов-субстратов CYP2C19 в дозировках выше на 30–50 % регламентированных (актуально для моклобемида, amitриптилина, кломипрамина, циталопрама, эсциталопрама, сертралина, пароксетина, венлафаксина, флуоксетина, флувоксамина, имипрамина).

3. При выявлении генотипа CYP2C19*1/*1 антидепрессанты применяются в дозах, регламентированных в инструкциях по медицинскому применению [6–9].

CYP2C9

Частота встречаемости аллельного варианта CYP2C9*2 составляет 8–13 % у представителей европеоидной расы, 1–4 % у афроамериканцев, этот аллельный вариант не обнаружен у азиатов. Аллель CYP2C9*3 встречается у 6–10 % представителей европеоидной расы, 1,7–5 % азиатов, у 0,5–1,5 % афроамериканцев [27] (таблица 4).

Гомозиготность по генотипу CYP2C9*2 или CYP2C9*3 относительно редка (~1–2%) у европейцев и такой генотип не был обнаружен у представителей других популяций. Наоборот, сочетанная гетерозиготность по данным мутантным аллелям встречается чаще – до 19 % у европейцев.

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов CYP2C9 в различных популяциях

Аллель	Мутация	Активность фермента	Частота встречаемости среди различных популяций (%)		
			Европейцы	Африканцы	Азиаты
CYP2C9*1	Дикий тип	нормальная			
CYP2C9*2	C ₄₃₀ T (R ₁₄₄ C)	снижена	8–13	1–4	0
CYP2C9*3	A ₁₀₇₅ C (I ₃₅₉ L)	снижена	6–10	0,5–1,5	1,7–5

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP2C9 при персонализации терапии нормотимиками

1. При наличии «медленных» аллельных вариантов гена фермента CYP2C9 (CYP2C9*2, CYP2C9*3) рекомендуется применять более низкие дозы топирамата [8].

CYP1A2

Цитохром CYP1A2 – фермент семейства цитохромов CYP450, составляет 15 % всех цитохромов в человеческой печени и метаболизирует более 20 лекарственных средств, в том числе многие антипсихотики.

Ингибитором данного фермента является флувоксамин, который в комбинации с клозапином или оланзапином приводит к существенному увеличению плазменных концентраций последних, повышая вероятность возникновения побочных эффектов. Оценивая активность данного фермента, следует учитывать, что табакокурение вызывает его индукцию, т. е. снижает эффективность антипсихотиков, а кофеин – конкурентное ингибирование, т. е. повышает риск побочных эффектов терапии. Активность фермента CYP1A2 более выражена у мужчин, чем у женщин, и, кроме того, она ингибируется оральными контрацептивами. Еще одним ингибитором CYP1A2 является ципрофлоксацин. Снижение концентрации субстратов CYP1A2 рекомендуется в случае совместного назначения суб-

стратов с препаратами-ингибиторами фермента, либо в случае генетически обусловленного снижения активности гена либо его продукта [9].

Для CYP1A2 известно более 30 аллельных вариантов. Нормальную активность фермента кодирует аллель CYP1A2*1A, аллельный вариант CYP1A2*1C (rs2069514) обуславливает снижение активности фермента, а CYP1A2*1F (rs762551) – обуславливает повышенную индуцибельность фермента. Полиморфизм *1F гена CYP1A2, при наличии индуцирования активности самого фермента курением, ассоциируется со снижением уровня клозапина [33, 34] и оланзапина [35–38] в плазме крови. В серии работ выявлена ассоциация недостаточного лекарственного ответа на терапию клозапином и оланзапином для полиморфизма *1F гена CYP1A2 вне зависимости от наличия или отсутствия фактора курения [27, 39, 40].

Таблица 5

Частота встречаемости мутантных аллелей CYP1A2 среди различных популяций

Аллель	Мутация	Активность фермента	Частота встречаемости среди различных популяций (%)		
			Европейцы	Африканцы	Азиаты
CYP1A2*1C	G ₋₃₈₆₀ A	снижена	0–2	7	23
CYP1A2*1F	C ₋₁₆₃ A	повышена	68	58	0–2

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP1A2 при персонализации терапии антидепрессантами

Наличие «быстрого» аллельного варианта CYP1A2*1F обуславливает отсутствие антидепрессивного действия амитриптилина, кломипрамина, циталопрама, имипрамина, мапротилина, флуоксетина, флувоксамина, сертралина. В связи с этим, данные лекарственные средства рекомендуется назначать в дозировках на 30–50 % выше регламентируемых инструкцией [6–9].

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении аллельных вариантов гена CYP1A2 перед назначением антипсихотиков

Наличие «быстрого» аллельного варианта CYP1A2*1F(AA) обуславливает снижение антипсихотического действия оланзапина, арипипразола, сертиндола, зипрасидона, азенапина, клозапина, галоперидола, трифлуоперазина, флуфеназина, зуклопентиксола, хлорпротиксена, перициазина. В связи с этим, данные ле-

карственные средства рекомендуется назначать в дозировках на 30–50 % выше регламентируемых инструкцией, либо назначать лекарственные средства, не являющиеся субстратами CYP1A2 (кветиапин, амисульприд, сульпирид).

CYP3A4

Генетический полиморфизм фермента CYP3A4 практически не сказывается на активности фермента. Однако получены данные, указывающие на слабую эффективность терапии риспериδοном у носителей полиморфизмов этого гена [41]. Результаты другого исследования отмечают значительное влияние полиморфизма rs472660 гена CYP3A4 на концентрацию и ответ на терапию оланзапином [42]. По данным F.V. Kohlrausch et al. (2008), полиморфизм -392A>G гена CYP3A4 ассоциирован с недостаточным ответом на терапию антипсихотиками. Так, пациенты, гомозиготные по данному полиморфизму, чаще бывают терапевтически резистентными к применению различных антипсихотиков [27]. Данный фермент играет роль в метаболизме атипичных антипсихотиков, бензодиазепинов и индуцируется карбамазепином, который может снижать эффективность указанных лекарственных средств. Антидепрессанты флувоксамин, флуоксетин, сертралин, тразодон ингибируют фермент, следовательно, при совместном применении с атипичными антипсихотиками, доза последних должна быть уменьшена. Необходимо учитывать, что у женщин активность фермента CYP3A4 выше, а грейпфрутовый сок является его мощным ингибитором.

MDR1

Гликопротеин-P (MDR1, синоним ABCB1) – транспортный белок, основными функциями которого являются препятствие абсорбции ксенобиотиков, включая токсины, пептиды, лекарственные средства в кишечнике, при их проникновении в организм, предотвращение их проникновения через гистогематические барьеры, а также скорейшее выведение печенью в желчь и почками в мочу. В частности именно он обеспечивает перенос лекарственных средств в системе гематоэнцефалического барьера [43]. Изменение его транспортной активности влияет на внутримозговую концентрацию лекарственных средств – тем самым воздействует на лекарственный ответ [44]. D.W. Boulton с коллегами ещё в 2002 году показали в условиях *in vitro*, что ABCB1 существенным образом влияет на прохождение различных антипсихотиков через гематоэнцефалический барьер [45].

Влияние данного гена на эффективность антипсихотической терапии изучалось во многих исследованиях. Так у носителей T-аллеля полиморфных вариантов G2677T/A и C3435T гена MDR1 зарегистрирован хороший лекарственный ответ на терапию оланзапином [46]. Сниженная активность гликопротеина-P приводит к повышению уровня его субстратов в сыворотке и в ЦНС, что дает лучший ответ на терапию, но и больший риск побочных эффектов [47, 48].

Наличие аллеля С полиморфизма С3435Т гена MDR1 повышает риск развития фармакорезистентности к нормотимикам, антипсихотикам и антидепрессантам. Т/Т генотип обуславливает более чем в 2 раза пониженную экспрессию гликопротеина-Р и повышение эффективности терапии, в то же время при этом происходит более интенсивное проникновение психотропных лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер и развитие «центральных» нежелательных реакций [4].

Из лекарственных средств, применяемых в психиатрии, субстратами гликопротеина-Р являются типичные (галоперидол, трифлуоперазин, хлорпромазин, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен, перициазин, сульпирид) и атипичные (рисперидон, оланзапин, кветиапин, арипипразол, сертиндол, зипрасидон, азенапин, клозапин, амисульприд) антипсихотики, антидепрессанты (флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, тразодон, трициклические антидепрессанты, мапротилин, моклобемид, венлафаксин, дулоксетин, агомелатин, миртазапин), ламотриджин, леветирацетам, диазепам, лоразепам, клоназепам, гидроксизин, барбитураты.

Алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования при выявлении полиморфизма С3435Т гена MDR1

1. При выявлении генотипа СС и СТ рекомендуется назначать антипсихотические лекарственные средства, не являющиеся субстратами гликопротеина-Р или производить коррекцию в сторону повышения суточной дозы лекарственного средства-субстрата гликопротеина-Р.

2. При выявлении генотипа СС предпочтительными могут быть немедикаментозные методы лечения (электросудорожная терапия, транскраниальная магнитная стимуляция).

3. При выявлении генотипа ТТ возможно назначение психотропных лекарственных средств, являющихся субстратами гликопротеина-Р [49].

ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ [10]

Правила сбора биологического материала

Биологический материал для фармакогенетического тестирования: кровь, слюна, соскоб буккального эпителия.

Кровь. 2000 мкл венозной крови собирается в одноразовую пластиковую пробирку с 200 мкл раствора антикоагулянта (0,05М раствор ЭДТА или 4 % раствор цитрата натрия, гепарин не использовать!) и тщательно перемешивается (10 переворотов пробирки). При использовании для забора крови вакуумных пробирок с ЭДТА или цитратом натрия дополнительное внесение антикоагулянта не требуется, при этом объем крови, необходимый для исследования, заранее маркируется на пробирке в соответствии с количеством антикоагулянта, помещенного в пробирку. На пробирку наклеивается этикетка, на которой указываются фамилия и инициалы пациента, дата взятия образца. Пробирка с кровью доставляется в лабораторию или хранится при +4 °С до момента передачи в лабораторию. Максимальный срок хранения – две недели. Не замораживать! Транспортировка пробирки с кровью не требует каких-либо охлаждающих средств.

Буккальный эпителий. Сполоснуть рот дистиллированной водой. Для взятия соскоба буккального эпителия использовать ватный зонд из новой неповрежденной упаковки. Аккуратно вскрыть упаковку, зонд держать за один конец, а другим концом круговыми движениями протереть внутреннюю поверхность щеки в течение 30 секунд с небольшим нажимом, при этом одновременно прокручивая, чтобы собрать как можно больше эпителиальных клеток. Зонд аккуратно поместить обратно в упаковку, закрыть и подписать. Хранение и транспортировку осуществлять при комнатной температуре. Не нагревать!

Слюна. Образец слюны необходимо брать не ранее, чем через 1–2 часа после еды. Отобрать 1,0–5 мл слюны в сухую стерильную пробирку вместимостью 50 мл. Хранить и транспортировать при +4 °С. Не замораживать! Использовать для выделения ДНК не позднее, чем через 24 часа.

Требования к бланкам-направлениям на фармакогенетическое тестирование

Биологический материал для проведения фармакогенетического тестирования должен поступать в лабораторию вместе с бланком-направлением, в котором лечащий врач указывает следующую информацию о пациенте:

- паспортная часть: фамилия, имя, отчество, пол, возраст, номер истории болезни / амбулаторной карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, тип биологического материала, дата взятия биологического материала;

- данные о пациенте, необходимые для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования;
- подпись врача, направившего биологический материал для фармакогенетического тестирования.

Бланки направлений хранятся в лаборатории и используются врачом для клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, которая оформляется в виде заключения. Пример бланка представлен в Приложении 1.

Оптимальные сроки выполнения фармакогенетических тестов

Фармакогенетическое тестирование рекомендуется проводить в сроки не более 3 рабочих дней, включая время на клиническую интерпретацию результатов.

Этапы проведения фармакогенетического тестирования

Собственно проведение фармакогенетического анализа представляет собой последовательность нескольких этапов:

1. Выделение ДНК из биологического материала пациента.
2. Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью наработки целевых фрагментов ДНК, содержащих генетический маркер.
3. Проведение рестрикционного анализа (если это необходимо).
4. Визуализация и интерпретация результатов генетического типирования.

Написание заключения по результатам фармакогенетического тестирования

Заключение по результатам фармакогенетического тестирования должно содержать следующие разделы:

Паспортная часть: фамилия, имя, отчество, номер медицинской карты, направившее отделение, фамилия направившего врача, дата взятия биологического материала.

Определяемые в ходе фармакогенетического тестирования аллельные варианты (полиморфные маркеры), выявленный у пациента генотип.

Клиническая интерпретация (рекомендации по выбору лекарственных средств и их режимов дозирования) результатов фармакогенетического тестирования.

Рекомендации по персонализации применения лекарственных средств: выбор лекарственных средств, выбор режима дозирования, индивидуальные особенности контроля за эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

Подпись лица, выполнявшего фармакогенетическое тестирование.

Подпись врача, осуществлявшего интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования.

Заполненный и подписанный бланк заключения фармакогенетического тестирования направляется в отделение и подклеивается в медицинскую карту пациента. Клинические примеры и примеры написания заключения по результатам фармакогенетического тестирования представлены в Приложении 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют многочисленные доказательства того, что очень часто различия в чувствительности людей к лекарственным средствам связаны с неодинаковой интенсивностью их метаболизма из-за генетически обусловленных различий в активности ферментов, обеспечивающих этот процесс. При высокой активности ферментов метаболизм соответствующих веществ происходит быстро, поэтому содержание их в крови, органах и тканях может не достигать терапевтического уровня, и наоборот. Наряду с этим могут иметь значение и генетические факторы, обеспечивающие всасывание и распределение лекарств в организме, как и чувствительность рецепторов органов-мишеней к ним. Генетические факторы оказывают влияние на все этапы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств. Выяснение сущности индивидуальной чувствительности людей к фармакотерапии необходимо для определения оптимальных доз любого лекарственного средства для каждого пациента и составления индивидуальных программ высокоэффективного безопасного лечения. Подобные подходы лежат в основе так называемой персонализированной медицины [8].

В сети Интернет существует постоянно обновляемый ресурс, на котором собраны результаты всех проведенных фармакогенетических исследований: www.pharmgkb.org [Thorn C.F., 2005]. На сайте <http://www.drugbank.ca/drugs> размещается новейшая информация об известных путях метаболизма лекарственных средств, которую врачи могут использовать в своей клинической практике.

Уже сегодня для многих психотропных лекарственных средств на сайте FDA представлены валидные фармакогенетические маркеры, которые могут использоваться для персонализированного выбора терапии [50]. Однако достаточный уровень доказательности достигнут только для генов ферментов цитохрома P450, которые и представлены в специально составленной таблице [50]. Для персонализированного подбора дозы внедряются специальные тест-системы. Наиболее известная – AmpliChip450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная для тестирования генотипов CYP2D6 и CYP2C19 с целью оптимизации терапии антипсихотиками и антидепрессантами [51, 32].

Вторая система – The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit – разработана примерно в одно время с предыдущей, но не одобрена FDA для клинической практики, поэтому применяется в научных целях [51]. Этот набор считается удобным для выявления «медленных» метаболизаторов CYP2C19 и CYP2D6.

Несомненный интерес представляет новый алгоритм персонализации назначения антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight [52-55]. Авторы теста предлагают генотипирование по 4 генам фармакокинетических факторов (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2C9) и двум генам фармакодинамических факторов (ген переносчика серотонина SCL6A4 и ген рецептора серотонина 5-HT_{2A}) [54].

Для оптимизации клинического применения лекарственных средств необходимы дальнейшие изыскания приемов и способов значительного повышения эффективности лекарственного лечения, разработка эффективной фармакотерапии различных заболеваний, предупреждение побочных реакций и осложнений при применении лекарств. Необходимы новые исследования по выяснению роли генетических факторов в индивидуальной реакции организма на лекарства; их взаимосвязи с внешними факторами, по выработке объективных критериев для определения индивидуальной дозировки лекарственных средств с учетом пола, возраста и состояния организма на любой стадии заболевания. Создание классификации лекарственных средств по принципу сходства их метаболизма поможет избежать токсических эффектов при терапии психических и поведенческих расстройств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Assistentment of EPS and tarrdive 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, R. Souza, O. Likhodiet al. // *Therapy*. – 2010. – Vol. 7. – P. 191–198.
3. Real-world data in atypical antipsychotic medication side effects / E. Cascade, A.H. Kalali, S. Mchra, J.M. Meyer // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2010. – Vol 7. – № 7. – P. 9–12.
4. Фармакогенетика системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств: от теории к практике / В.Г. Кукес, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев // *Биомедицина*. – 2007. – № 6. – P. 29–47.
5. Насырова, Р.Ф. Введение в психофармакогенетику / Р.Ф. Насырова, М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов. – СПб: Издательский центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. – 272 с.
6. Михеева, О.М. Печень и лекарственный метаболизм / О.М. Михеева // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2011. – № 1. – С. 121–124.
7. Сюняков, Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства / Т.С. Сюняков // *Обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, Барселона, 5–9 октября 2013 г. / Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. – 2014. – № 3. – С. 25–35.
8. Innocenti, F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) / F. Innocenti // Humana Press, 2005. – 224 p.
9. Клиническая фармакогенетика / Д.А. Сычев, И.В. Игнатъев, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес // Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. – 248 с.
10. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев. – Москва, 2011. – 89 с.
11. Steimer, W. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy / W. Steimer et al. // *Clin. Chem*. – 2005. – Vol. 51. – № 2. – P. 376–385.
12. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in Russian population / Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M. et al. // *Eur J Clin Pharmacol*. – 2003. – Aug. – № 59 (4). – P. 303–312.
13. CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants – a pilot study / T. Rau, G. Wohleben, H. Wuttke et al. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 75. P. 386–393.

14. Полиморфный маркер G1846A гена CYP2D6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов / М.И. Савельева, И.В. Игнатъев, А.С. Авдисова и др. // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2009. – т. 2. – № 1. – С. 74.
15. CYP2C19 variation and citalopram response / D.A. Mrazek, J.M. Biernacka, D.J. O’Kane et al. // Pharmacogenet Genomics. – 2011.–Jan. – № 21 (1). – P. 1–9.
16. Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics / O. Ohmori, T. Suzuki, H. Kojima et al. // Schizophr. Res.– 1998.– Vol. 27. – № 32 (2). – P. 107–113.
17. Van der Weide, J. The Influence of Cytochrome P450 Pharmacogenetics on Disposition of Common Antidepressant and Antipsychotic Medications / J. van der Weide, J. WJ Hinrichs // ClinBiochem Rev. – 2006. – № 27 (1). – P. 17–25.
18. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone / M. Hendset, E. Molden, H. Refsum, M. Hermann // J. Clin. Psychopharmacol. – 2009. –№ 29 (6). – P. 537–541.
19. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects / E. Choong, A. Polari, R.H. Kamdem et al. // J. Clin. Psychopharmacol. – 2013. –№ 33 (3). – P. 289–298.
20. Maintenance therapy with zuclopenthixoldecanoate: associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype / P. Jaanson, T. Marandi, R.A. Kiivet et al. // Psychopharmacology (Berl). – 2002. – № 162 (1). – P. 67–73.
21. CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment / B. Almoguera, R. Riveiro-Alvarez, J. Lopez-Castroman et al. // Pharmacogenet Genomics. – 2013. – 23 (11). – P. 627–630.
22. Impact of the CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of aripiprazole and dehydroaripiprazole / M. Hendset, M. Hermann, H. Lunde et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2007. – № 63 (12). – P. 1147–1151.
23. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes / S. Mas, P. Gassd, S. Alvarez et al. // Pharmacogenomics J. – 2012. № 12 (3). – P. 255–259.
24. Deshpande. Correlates of response to Olanzapine in a North Indian Schizophrenia sample / P.Thomas, V.Srivastava, A.Singh et al. // Psychiatry. Res. – 2008. – № 161 (3). – P. 275–283.
25. Cytochrome P450 2D6 genotype does not determine response to clozapine / M.J. Arranz, E. Dawson, S. Shaikh et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1995. – № 39 (4). – P. 417–420.
26. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drugnaive patients with first episode schizophrenia treated with risperidone / N. Jovanovic, N. Bozina, M. Lovric et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2010. – № 66 (11). – P. 1109–1117.

27. Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6 / S. Kakihara, R. Yoshimura, K. Shinkai et al. // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2005. – № 20 (2). – P. 71–78.
28. Cytochrome P450 and ABCB1 genetics: association with quetiapine and norquetiapine plasma and cerebrospinal fluid concentrations and with clinical response in patients suffering from schizophrenia. A pilot study / G. Nikisch, R. Baumann, B. Oneda et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2011. – № 25 (7). – P. 896–907.
29. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects / M. Riedel, M.J. Schwarz, M. Strassnig et al. // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2005. – № 255 (4). – P. 261–268.
30. Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics / F.B. Kohlrusch, C.S. Gama, M.I. Lobato et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2008. – № 18 (7). – P. 599–609.
31. The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism / D.J. Miiller, E.J. Brandl, R. Hwang, et al. // *Genet. Test Mol. Biomarkers.* – 2012. – № 16 (8). – P. 897–903.
32. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses / N. Fleeman, Y. Dundar, R. Dickson et al. // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – № 11 (1). – P. 1–14.
33. Van der Weide, J. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement / J. Van der Weide, L.S. Steijns, M.J. van Weelden // *Pharmacogenetics.* – 2003. – № 13 (3). – P. 169–172.
34. ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine / E. JaquenoudSiro, B. Knezevic, G.P. Morena, et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2009. – № 29 (4). – P. 319–326.
35. The relationship between the response of clinical symptoms and plasma olanzapine concentration, based on pharmacogenetics: Juntendo University Schizophrenia Projects (JUSP) / M. Nozawa, T. Ohnuma, Y. Matsubara et al. // *Ther. Drug Monit.* – 2008. – № 30 (1). – P. 35–40.
36. Role of the smoking-induced cytochrome P450 CYP1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine / J.A. Carrillo, A.G. Herraiz, S.I. Ramos et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – № 23. – P. 119–127.
37. High correlation between serum and cerebro-spinal fluid olanzapine concentrations in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder medicating with oral olanzapine as the only antipsychotic drug / E. Skogh, I. Sjodin, M. Josefsson, M.L. Dahl // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2011. – № 31. – P. 4–9.
38. Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome / B. Laika, S. Leucht, S. Heres et al. // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – № 10 (1). – P. 20–29.
39. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2

activity and the C→A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine / V. Ozdemir, W. Kalow, A.B. Okey, M.S. Lam, L.J. Albers, C. Reist et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2001. – № 21 (6). – P. 603–607.

40. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene / C.B. Eap, S. Bender, E. Jaquenoud-Sirot et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2004. – № 24 (2). – P. 214–219.

41. Relationship between response to risperidone, plasma concentrations of risperidone and CYP3A4 polymorphisms in schizophrenia patients / A. Zhang, L. Wang, J. Xuan et al. // *J. Psychopharmacol.* – 2010. – № 24 (7). – P. 1115–1120.

42. Genetic variation in CYP3A4 explains racial difference in olanzapine clearance / K.L. Bigos, R.R. Bies, B.G. Pollock et al. // *Mol. Psychiatry.* – 2011. – № 16 (6). – P. 620–625.

43. Nnadi, C.U. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics / C.U. Nnadi, A.K. Malhotra // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2007. – № 9 (4). – P. 313–318.

44. Brandl, E.J. Pharmacogenetics of Antipsychotics / E.J. Brandl, J.L. Kennedy, D.J. Muller // *Can. J. Psychiatry.* – 2014. – № 59 (2). – P. 76–88.

45. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics / D.W. Boulton, C.L. DeVane, H.L. Liston, J.S. Markowitz // *Life Sci.* – 2002. – № 71 (2). – P. 163–169.

46. Associations between MDR1 gene polymorphisms and schizophrenia and therapeutic response to olanzapine in female schizophrenic patients / N. Bozina, M.R. Kuzman, V. Medved et al. // *J. Psychiatr. Res.* – 2008. – № 42 (2). – P. 89–97.

47. Olanzapine penetration into brain is greater in transgenic Abcb1a P-glycoprotein deficient mice than FVB1 (wild-type) animals / J.S. Wang, R. Taylor, Y. Ruan et al. // *Neuropsychopharmacology.* – 2000. – № 29 (3). – P. 551–557.

48. 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. – № 27 (1). – P. 9–54.

49. Докукина, Т.В. Метод определения полиморфизма гена MDR1 у пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, для индивидуализации лечения антипсихотическими лекарственными средствами: инструкция по применению / Т.В. Докукина, А.А. Гилеп, Т.С. Голубева, М.В. Махров и др.; ГУ «РНПЦ психического здоровья», ГНУ «Институт биоорганической химии». – Минск, 2015. – 9 с.

50. US FDA: table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels: www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.

51. De Leon, J. The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool / J. De Leon, M.T. Susce, E. Murray-Carmichael // *Mol. Diagn. Ther.* – 2006. – № 10 (3). – P. 135–151.

52. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder / J.G. Winner, J.M. Carhart, C.A. Altar et al. // *Discov. Med.* – 2013. – № 16 (89). – P. 219–227.

53. Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting / D.K. Hall-Flavin, J.G. Winner, J.D. Allen et al. // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2013. – № 23 (10). – P. 535–548.

54. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression / D.K. Hall-Flavin, J.G. Winner, J.D. Allen et al. // *Transl. Psychiatry.* – 2012. – № 2. – P. 172.

55. Bond, T. Third clinical trial reinforces the use of the GeneSight® pharmacogenomic test / T. Bond // *Pharmacogenomics.* – 2014. – № 15 (3). – P. 257.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Пример бланка-направления на фармакогенетическое тестирование

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

НАПРАВЛЕНИЕ НА ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациента (№ лабор.) № мед. карты

Отделение

ФИО направившего врача

Дата взятия образцов биоматериалов

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs номер)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*3</i> (rs 4986893)			
		<i>CYP2C19*2</i> (rs4244285)			
		<i>CYP2C19*17</i> (rs12248560)			
CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*2</i> (rs1799853)			
		<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)			
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4</i> (rs 3892097)			
CYP1A2	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F</i> (rs 762551)			
MDR1	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	<i>C3435T</i> (rs1045642)			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дата _____ Подпись врача _____

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример 1. Пациент ЯПВ, 1993 года рождения.

Диагноз: острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении, F23.1. Болеет в течение полугода.

Ранее проводилась терапия следующими лекарственными средствами: модитен-депо, депакин, трифтазин, циклодол, сенорм, хлорпромазин, галоперидол. В стационаре в течение 3 недель принимает клозапин в дозе 300 мг/сут.

Со слов отца состояние изменилось около месяца назад. Стал подозрительным, говорил, что за ним могут следить, обматывался фольгой для защиты. Стал раздражительным. Высказывал идеи величия. Говорил, что если он будет защищать людей, то Бог очистит его тело от татуировок. В государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» поступил впервые по направлению консультативно-поликлинического отделения.

Родился старшим из двоих детей в полной семье. Наследственность психопатологически отягощена – дядя по материнской линии страдал психическим заболеванием. Раннее развитие без особенностей. Пошел в школу в 6 лет. Учился средне, окончил 9 классов. Поступил в авиационный колледж. Был отчислен со 2-го курса за неуспеваемость. В данный момент нигде не работает, проживает с родителями. На учете не состоит, к уголовной ответственности не привлекался. В армии не служил (учился). Болел простудными заболеваниями. Аллергоанамнез не отягощен.

Соматически: татуировки на груди, правой руке, нижней части живота. Телосложение правильное. Тоны сердца ритмичные, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Стул, диурез без особенностей.

Неврологически: зрачки равновеликие, оскал симметричен, язык по средней линии. Сухожильные и периостальные рефлексy D=S. Движения в конечностях сохранены в полном объеме, парезов нет, походка обычная. Чувствительность сохранена. Менингеальных и др. патологических симптомов нет.

Лабораторные анализы крови и мочи в пределах нормы.

В ходе психологического исследования выявлены нарушения в виде искажения процесса обобщения, склонность к актуализации латентных свойств объектов, формальность, конкретность, снижение абстрагирования. Критика к состоянию, заболеванию, поведению снижена.

Сумма баллов по шкале для оценки позитивных симптомов (SAPS) – 39, сумма баллов по шкале для оценки негативных симптомов (SANS) – 56.

Экстрапирамидных симптомов не выявлено.

По шкале оценки дефекта функционирования в профессиональной сфере – тяжелый дефект: не работает, не учится, в межличностных отношениях – уме-

ренный дефект: круг знакомств узок, в родительской семье – умеренный дефект: недостаточное участие в жизни семьи при формальном выполнении обязанностей, в организации быта повседневной жизни – умеренный дефект: в семье выполняет лишь конкретные бытовые поручения.

Психически: сознание ясное. Ориентирован полностью. Осмотрен в наблюдательной палате. Пациент возбужден, на месте не удерживается. Эмоционально неустойчив. На вопросы отвечает после паузы. Закрывает глаза, прислушивается – возможно, галлюцинирует. Свои переживания раскрывает неохотно. Высказывает бредовые идеи величия. Мышление дезорганизованное, паралогическое. Видит знаки в происходящем. Сообщил, что в Библии все написано про него. Критики к состоянию нет, просит о выписке. Суицидальных мыслей нет.

Проведено фармакогенетическое тестирование, результаты которого представлены в заключении. Выявлено гомозиготное носительство быстрого аллельного варианта гена MDR1. В связи с вероятной низкой степенью проникновения лекарственных средств-субстратов белка гликопротеина-P через гематоэнцефалический барьер, доза клозапина повышена до 600 мг/сут.

Психотическая симптоматика купировалась в течение 2 суток. Пациент наблюдался в отделении еще 9 дней. Выписан в связи с окончанием лечения под наблюдение участкового психиатра.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациента ЯПВ.

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family, subfamily, polypeptide	<i>CYP2C19*2</i> <i>rs4244285</i>	–	GG	Гомозигота
	cytochrome P450, family, subfamily, polypeptide	<i>CYP2C19*3</i> <i>rs4986893</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family, subfamily, polypeptide	<i>CYP2C9*2</i> <i>rs1799853</i>	–	AA	Гомозигота
	cytochrome P450, family, subfamily, polypeptide	<i>CYP2C9*3</i> <i>rs1057910</i>	–	CC	Гомозигота
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4</i> <i>rs 3892097</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F</i> <i>rs 762551</i>	–	AA	Гомозигота
<i>MDR1</i>	Multidrug resistance 1 (ген Р-глико-протеина)	<i>C3435T</i> <i>rs1045642</i>	С	CC	Гомозигота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с повышенной экспрессией гликопротеина-P (полиморфизм MDR1 C3435T: CC) вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов гликопротеина-P через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность терапии лекарственными средствами-субстратами гликопротеина-P.

В связи со снижением эффективности терапии рекомендуется корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: рисперидон, оланзапин (зипрекса), кветиапин (кетилепт), арипипразол (абилифай), сертиндол (сердолект), зипрасидон (зелдокс), азенапин, клозапин, амисульприд (солиан), галоперидол, трифлуоперазин (трифтазин), хлорпромазин (аминазин), флуфеназин (модитен-депо), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал), перициазин (неулептил), сульпирид (бетамакс), флувоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, тразодон, трициклические антидепрессанты, мапротилин, моклобемид, венлафаксин, дулоксетин, агомелатин, миртазапин, фенитоин, ламотриджин, леветирацетам, зонисамид, диазепам, лоразепам, клоназепам, гидроксизин, барбитураты. При неэффективности лекарственных средств использовать немедикаментозные методы терапии.

Клинический пример 2. Пациент ПТХ, 1975 года рождения.

Диагноз: шизофрения параноидная, эпизодический тип течения F20.01. Парасуицид X64. Болеет в течение 4 лет.

Ранее проводилось лечение: галоперидол, велаксин, рисперидон. В настоящее время получает азапин 300 мг/сут.

Анамнез жизни, история заболевания. Наследственность психопатологически не отягощена. Не судим. Холост. Образование высшее. Работал инженером. Сейчас не работает. Проживает с родителями. Отношения в семье хорошие. Перенесенные заболевания – простудные, язвенная болезнь 12-перстной кишки. Аллергоанамнез не отягощен.

В государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» госпитализируется в 6-й раз, предыдущая госпитализация в 2014 г. (F20). Рекомендованное лечение не принимал. Уходил из дома, ездил бесцельно в электропоездах. Не работает, «не могу, мозг умер». Пациент совершил парасуицид через отравление велаксином, находился в УЗ «Больница скорой медицинской помощи», затем переведен в ГУ «РНПЦ психического здоровья».

Объективно. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожные покровы чистые. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная, суставная система без отклонений от нормы. Температура тела 36,8°C. Пульс 70 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 120\80 мм.рт.ст. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Число дыханий 16 в минуту. Перкуторно: звук ясный, легочной. Дыхание везикулярное. Запах алкоголя изо рта. Хрипов нет. Язык влажный, обложен. Зев не гиперемирован. Печень безболезненна. Желчный пузырь не определяется. Перистальтика кишечника обычная. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул ежедневный, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

Неврологически: черепные нервы без особенностей. Чувствительность сохранена. Движения в конечностях в полном объеме. Походка обычная. Сухожильные и периостальные рефлексy D=S. Менингеальные симптомы отрицательные. Патологических знаков нет.

Лабораторные анализы крови и мочи в пределах нормы.

Психологическое исследование: формальность, снижение продуктивности, отражающие нарушения в мотивационной и эмоциональной сферах.

Сумма баллов по шкале для оценки позитивных симптомов (SAPS) – 54, сумма баллов по шкале для оценки негативных симптомов (SANS) – 54.

Экстрапирамидные симптомы: паркинсонизм – 1 балл, дистония – 1 балл.

По шкале оценки дефекта функционирования в профессиональной сфере – тяжелый дефект: не работает, в межличностных отношениях – умеренный

дефект: круг знакомств узок, в родительской семье – умеренный дефект: недостаточное участие в жизни семьи при формальном выполнении обязанностей, в организации быта повседневной жизни – умеренный дефект: в семье выполняет лишь конкретные бытовые поручения.

Психический статус. Сознание ясное. Ориентирован всесторонне верно. Контакт формален. Высказывания односложные, взгляд отсутствующий. Голос тихий. Гипомимичен. Нарастают проявления дефекта личности. Причин поступления и своего состояния объяснить не может. Не отрицает наличие суицидальных мыслей – «в голове мыслей нет, диагноз шизофрения, жить незачем». Мышление в замедленном темпе, аутичное. Когнитивная продуктивность снижена. Критика отсутствует. Отрицает наличие обманов восприятия.

В отделении замкнут, отгорожен, малообщителен, монотонен. Дефектен. Отчётливой бредево-галлюцинаторной симптоматики, суицидальной активности не обнаруживал. Крайне формален. Навещался мамой, отношения ровные.

Лечение: клопиксол в стандартной терапевтической дозировке в течение трех недель в комплексе с депакином-хроно 400 мг 2 раза в день.

Проведено фармакогенетическое тестирование.

В связи с отсутствием ответа на терапию принято решение о смене лекарственного средства. В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: AA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. В связи с вероятной низкой степенью проникновения лекарственных средств-субстратов белка гликопротеина-P через гематоэнцефалический барьер была выбрана максимальная рекомендуемая терапевтическая доза рисперидона – 6 мг/сут.

Психотическая симптоматика купирована в течение 2 суток. В результате лечения состояние значительно улучшилось, побочные эффекты отсутствуют. Сознание ясное. Фон настроения ровный. Спокоен, упорядочен. Выписан со значительным улучшением. Рекомендовано продолжить прием рисперидона 6 мг/сутки, наблюдение психиатра по месту жительства.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациент ПТХ

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*2 (C430T) rs1799853</i>	–	CC	Гомозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*3 (A1075C) rs1057910</i>	–	AA	Гомозигота
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide	<i>CYP2C19*2 (C681G>A) rs4244285</i>	A	AA	Гомозигота
	cytochrome P450, family, subfamily, polypeptide 19	<i>CYP2C19*17 (-806C>T) rs12248560</i>	–	CC	Гомозигота
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4 (1846G>A)</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F rs 762551</i>	–	AA	Гомозигота
<i>MDR1</i>	Multidrug resistance 1 (ген Р-глико-протеина)	<i>C3435T rs1045642</i>	C	CT	Гетерозигота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: AA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. В связи с повышенной экспрессией гликопротеина-P (полиморфизм MDR1 C3435T: CT) вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов гликопротеина-P через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность терапии лекарственными средствами-субстратами гликопротеина-P.

В связи с возможным снижением эффективности терапии рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: рисперидон, кветиапин (кетилепт), арипипразол (абилифай), сертиндол (сердолект), zipрасидон (зелдокс), азенарин, амисульприд (солиан), трифлуоперазин (трифтазин), хлорпромазин (аминазин), флуфеназин (модитен-депо), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал), перициазин (неулептил), сульпирид (бетамакс), тразодон, мапротилин, дулоксетин, миртазапин, ламотриджин, леветирацетам, зонисамид, лоразепам, клоназепам, гидроксизин.

В связи со снижением скорости метаболизма и высоким риском возникновения побочных эффектов рекомендуется по возможности не назначать следующие лекарственные средства: оланзапин (зипрекса), клозапин, галоперидол, флувоксамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, трициклические антидепрессанты, моклобемид, венлафаксин, агомелатин, вортиоксетин (бринтелликс), фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты, диазепам, барбитураты.

Рекомендуется назначать в средних терапевтических дозах следующие лекарственные средства: алпразолам, феназепам.

Клинический пример 3. Пациент КПП, 1959 года рождения.

Не работает. Поступил в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» 19.06.2014. Выписан 22.07.2014.

Диагноз: рекуррентное депрессивное расстройство, эпизод умеренной депрессии с психотическими эпизодами (F33.2).

Ранее принимал трифтазин, флувоксин, азапин, сетрал, паксил.

Анамнез: образование среднее. В армии служил. Не судим. Женат, проживает с семьей. Симптомов зависимости от психоактивных веществ нет. Работал водителем, сейчас не работает.

Пациент решил, что 30 лет назад перенес венерическое заболевание, которое не вылечил. Начал считать, что заразил жену, других людей. Погрузился в свои переживания, стал депрессивен, похудел на 20 кг, замкнулся, не спал. Появились идеи самообвинения и затем совершил парасуицид (отравление таблетками). В стационар поступает во 2-й раз. Предыдущая госпитализация с 08.04.2014 по 08.05.2014. Дома лечение принимал нерегулярно. Фон настроения снизился. Не спит. Плохой аппетит. Появились идеи виновности и самообвинения. Сообщил, что сломал дома газонокосилку, прочие вещи, хотя родные это отрицают. Снова стал тревожным, появились суицидальные мысли. На госпитализацию направлен врачом-психиатром-наркологом.

Объективные данные. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Кожные покровы, видимые слизистые – без изменений. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная и суставная система – без изменений. Пульс 76 уд. в мин. Артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Шумы – нет. Границы сердца в норме. Дыхание везикулярное. Хрипы – нет. Перкуссия – легочной звук. Частота дыхания 16 в минуту. Печень не увеличена, безболезненна. Желчный пузырь не определяется. Перистальтика кишечника обычная. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул ежедневный. Мочеполовая система в норме.

Неврологический статус: зрачки равновеликие, движения глазных яблок в полном объеме, роговичные рефлексы в норме. Асимметрия оскала, легкая девиация языка влево. Движения в конечностях сохранены в полном объеме. Походка не нарушена. Сухожильные и периостальные рефлексы D=S. Нарушений чувствительности не выявлено. Менингеальных симптомов нет. Легкое пошатывание в позе Ромберга. Пальце-носовую пробу выполняет.

Заключение психолога: на момент исследования на первый план выступает эмоционально-волевое снижение. В мышлении наряду с тенденциями к конкретности отмечается формальность.

ЭЭГ: умеренно выраженная диффузная дезорганизация корковой ритмики в виде альфа-волновой дизритмии на среднем амплитудном уровне.

Лабораторно: СОЭ-15мм/ч, другие анализы крови и мочи в норме. При исследовании кала патогенные бактерии семейства кишечных не выделены.

Психический статус: сознание ясное. Ориентирован верно. Охотно вступает в беседу, но скрытен, переживания раскрывает неохотно. Фон настроения снижен. Звучат идеи самообвинения, самоуничтожения «от меня все страдают, ничего сделать не могу». Формален. Эмоционально тускл. Погружен в себя. Не критичен.

Проведено фармакогенетическое тестирование.

В связи с наличием полиморфизма CYP1A2*F: AA повышается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP1A2, снижается эффективность терапии лекарственными средствами-субстратами CYP1A2. В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: GA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. В связи с наличием полиморфизма CYP2C9*2: CT снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

Таким образом, на основании лекарственного анамнеза и фармакогенетического исследования пациенту назначено лекарственное средство: паксил (пароксетин) 10 мг/сутки; кетилепт (кветиапин) 350 мг/сутки.

В результате лечения состояние значительно улучшилось, побочные эффекты отсутствуют. Сознание ясное. Фон настроения ровный. Поведение упорядоченное. Эмоции уплощены. Психотическая симптоматика купирована в течение 3 суток. Суицидальных идей нет. Выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения амбулаторно пароксетином 10 мг/сутки и кветиапином 350 мг/сутки.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациент КПП

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*2 (C430T)</i> <i>rs1799853</i>	T	CT	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*3 (A1075C)</i> <i>rs1057910</i>	–	AA	Гомозигота
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*2 (681G>A)</i> <i>rs4244285</i>	A	CA	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*17 (-806C>T)</i> <i>rs12248560</i>	–	CC	Гомозигота
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4 (1846G>A)</i> <i>rs 3892097</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F (-163C>A)</i> <i>rs 762551</i>	A	AA	Гомозигота
<i>MDR1</i>	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	<i>C3435T</i> <i>rs1045642</i>	–	TT	Гомозигота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с наличием полиморфизма CYP1A2*F. AA повышается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP1A2, снижается эффективность терапии лекарственными средствами-субстратами CYP1A2. В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: GA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. В связи с наличием полиморфизма CYP2C9*2:CT снижается метаболизм лекарственных средств-субстратов CYP2C9 повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

В связи с возможным снижением эффективности терапии рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: арипипразол (абилифай), сертиндол (сердолект), зипрасидон (зелдокс), азенапин, трифлуоперазин (трифтазин), хлорпромазин (аминазин), флуфеназин (модитен-депо), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал), перициазин (неулептил), мапротилин, дулоксетин, миртазапин, лоразепам, клоназепам.

В связи с риском возникновения побочных эффектов и возможным снижением эффективности терапии рекомендуется при назначении начинать терапию с малых доз и по мере необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: оланзапин (зипрекса), клозапин, галоперидол, флувоксамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, трициклические антидепрессанты, моклобемид, агомелатин, карбамазепин, вальпроаты, диазепам, алпрозолам, барбитураты.

В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении следующих лекарственных средств: венлафаксин, вортиоксетин (бринтелликс), фенитоин, окскарбазепин, топирамат.

Рекомендуется назначать следующие лекарственные средства в средних терапевтических дозах: рisperидон, кветиапин (кетилепт), амисульприд (солиан), сульпирид (бетамакс), тразодон, ламотриджин, леветирацетам, зонисамид, феназепам, гидроксизин.

Клинический пример 4. Пациентка БЕТ, 1987 года рождения.

Работает техником. Поступила в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» 22.12.2014. Выписана 16.03.2015.

Диагноз: органическое аффективное расстройство, депрессивный эпизод. F06.32

Анамнез. Поступает впервые. Образование высшее. Не замужем. Проживает с родителями. Со слов пациентки, страдает гипоталамическим синдромом. В анамнезе черепно-мозговая травма. Признаков зависимости от психоактивных веществ нет. Считает себя больной около месяца, когда появилась тревога, снизилось настроение, нарушился сон, появились идеи отношения, «путаница» в голове. За помощью обратилась самостоятельно. Поступает по направлению консультативно-поликлинического отделения государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья».

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожные покровы: мелкие порезы на кистях. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная, суставная система без отклонений от нормы. Температура тела 36,6 °С. Пульс 78 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 130/90 мм.рт.ст. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Число дыханий 18 в минуту. Перкуторно: звук ясный, легочной. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Рвоты нет. Язык влажный, не обложен. Зев не гиперемирован. Печень безболезненна. Желчный пузырь не определяется. Перистальтика кишечника обычная. Живот мягкий, доступен для глубокой пальпации во всех отделах. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул ежедневный, цвет обычный, патологических примесей нет. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Неврологический статус: без патологической симптоматики.

Психологическое исследование: присутствуют элементы нецеленаправленности мышления (соскальзывания, неточность ассоциативных образов).

ЭЭГ: негрубые диффузные изменения корковой ритмики в виде альфа-волновой дизритмии. Эпилептиформной активности, а также ЭЭГ признаков диффузных микроструктурных изменений в головном мозге не выявлено.

ЭКГ: синусовый ритм, частота сердечных сокращений – 59 в минуту. Вертикальное положение электрической оси сердца.

Лабораторно: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови: в пределах нормы. Микробы кишечной группы не выделены.

Психический статус: сознание ясное. Ориентирована всесторонне верно. Беседует неохотно. В глаза не смотрит, сидит, опустив голову. Напряжена. Тревожна, подозрительна. Звучат идеи самообвинения. Утверждает, что «люди знают обо мне все, и даже то, что нельзя». Настроение снижено. Отмечает что «мысли

путаются». Формальна. Переживаний не раскрывает. Не критична. Погружена в свои переживания.

В процессе лечения у пациентки отсутствовал клинический эффект при приеме следующих лекарственных средств: диазепам, трифтазин, рисперидон, флюанксол, сафрис, флувоксин, топирол.

Проведено фармакогенетическое исследование. В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: GA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19. В связи с наличием полиморфизмов CYP2C9*2*3: CT снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

Учитывая лекарственный анамнез и результаты фармакогенетического тестирования назначен в средней терапевтической дозировке кетилепт (кветиапин) 300 мг/сутки, в низкой дозировке велаксин (венлафаксин) – 50 мг/сутки.

В результате лечения состояние значительно улучшилось, побочные эффекты отсутствуют. В отделении поведенческие и эмоциональные реакции правильные, адекватна. Вне острой психотической симптоматики. Сон, аппетит – достаточные. Суицидальные намерения отрицает. Жалоб не предъявляет. Выписывается в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения амбулаторно.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациент БЕТ

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*2 (C430T)</i> <i>rs1799853</i>	T	CT	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*3 (A1075C)</i> <i>rs1057910</i>	C	AC	Гетерозигота
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*2 (681G>A)</i> <i>rs4244285</i>	A	GA	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*17 (-806C>T)</i> <i>rs12248560</i>	–	CC	Гомозигота
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4 (1846G>A)</i> <i>rs 3892097</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F (-163C>A)</i> <i>rs 762551</i>	–	AA	Гомозигота
<i>MDR1</i>	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	<i>C3435T</i> <i>rs1045642</i>	–	TT	Гомозигота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с наличием полиморфизма CYP2C19*2: GA снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C19, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C19.

В связи с наличием полиморфизма CYP2C9*2: СТ снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

В связи с наличием полиморфизма CYP2C9*3: АС снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов выбирать дозу на 30–50% меньше средней терапевтической при назначении следующих лекарственных средств: оланзапин (зипрекса), клозапин, галоперидол, флувоксамин, флуоксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, трициклические антидепрессанты, моклобемид, венлафаксин, агомелатин, вортиоксетин (бринтелликс), фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты, диазепам, алпразолам, барбитураты.

Рекомендуется назначать в средних терапевтических дозах следующие лекарственные средства: рисперидон, кветиапин (кетилепт), арипипразол (абилифай), сертиндол (сердолект), зипрасидон (зелдокс), азенапин, амисульприд (солиан), трифлуоперазин (трифтазин), хлорпромазин (аминазин), флуфеназин (модитен-депо), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал), перициазин (неулептил), сульпирид (бетамакс), тразодон, мапротилин, дулоксетин, миртазапин, ламотриджин, леветирацетам, зонисамид, лоразепам, клоназепам, феназепам, гидроксизин.

Клинический пример 5. Пациент ШАМ, 1970 года рождения.

Не работает. Поступил в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» 10.10.2014. Выписан 26.11.2014.

Диагноз: полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении (F23.0).

Анамнез жизни: наследственность отягощена алкоголизацией 2-х братьев и матери. Раннее развитие без особенностей. Окончил 9 классов средней школы, среднее профессионально-техническое училище, тракторист. В армии служил. Женат, имеет 2 детей. Поступает повторно. Последняя госпитализация с 08.07.2014 по 15.08.2014. Дома лечение не принимал. Со слов пациента дома скандалы с женой, хочет развестись. «Она меня оговаривает, царапает, сама не знает, что хочет». С января 2014 г. не работает. Ушел устраиваться на работу и 3 дня не приходил домой. Жена подала в розыск. Пациент задержан милицией и доставлен в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» скорой медицинской помощью. Накануне поступления 2 дня выпивал. Сообщил, что из-за семейного конфликта стал депрессивен, потерял интерес к жизни, появились идеи самоуничтожения.

Объективный статус: общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение правильное. Кожные покровы, видимые слизистые без изменений. Лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная, суставная система без отклонений от нормы. Температура тела 36,6 °С. Пульс 74 ударов в минуту, ритмичный. Артериальное давление 130/90 мм.рт.ст. Границы сердца в норме. Тоны сердца ясные, ритмичные. Число дыханий 16 в минуту. Перкуторно: звук ясный, легочной. Дыхание везикулярное. Хрипов нет. Рвоты нет. Язык влажный, не обложен. Зев не гиперемирован. Печень безболезненна. Желчный пузырь не определяется. Перистальтика кишечника обычная. Живот безболезненный. Перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул ежедневный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в норме.

Неврологический статус: без признаков органического поражения.

Лабораторное исследование: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы.

Психологическое исследование: на момент исследования в мышлении наблюдается некоторая формальность и случаи актуализации латентных признаков.

Психический статус: сознание ясное. Ориентирован верно. Неохотно вступает в беседу. Фон настроения снижен. Эмоции уплощены, гипомимичны. Мышление замедлено по темпу с элементами паралолий, смысловыми соскальзываниями. Отмечает потерю интереса к жизни, звучат идеи самообвинения. Тревожен. Напряжен. Формален. Суицидальных мыслей нет. В госпитализации обвиняет жену. В процессе беседы удалось выяснить, что у пациента бывают «голоса и

музыка в голове». Характер галлюцинаций не раскрыл. Не критичен. Погружен в свой мир.

Лечение: флувоксин, флюанксол, модитен-депо, сенорм, клозапин, энкорат, амитриптилин, сетрал, сульпирид– без эффекта.

Проведено фармакогенетическое исследование. Выявлено гомозиготное носительство быстрого аллельного варианта гена MDR1, а также гетерозиготное носительство медленного аллельного варианта гена CYP2C9*2, вследствие чего пациенту назначена высокая дозировка рисперидона – 6 мг в сутки.

В результате лечения состояние значительно улучшилось, побочные эффекты отсутствуют. Сознание ясное. Фон настроения выровнялся. Сон и аппетит в норме. Эмоционально тускл. Держится обособленно, одинок. Спокоен, поведение упорядоченное. Психотическая симптоматика купирована. Суицидальных идей нет.

Выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения амбулаторно.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья»

РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
ДЛЯ ВЫБОРА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИИ

ФИО пациента ШАМ.

При генотипировании выявлены следующие аллели и генотипы:

Ген	Полное имя гена	Название полиморфного локуса (rs)	Выявленный минорный аллель (либо аллель риска)	Выявленный генотип	Комментарий
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*2</i> <i>rs4244285</i>	–	GG	Гомозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	<i>CYP2C19*3</i> <i>rs4986893</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*2</i> <i>rs1799853</i>	T	CT	Гетерозигота
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	<i>CYP2C9*3</i> <i>rs1057910</i>	–	AA	Гомозигота
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	<i>CYP2D6*4</i> <i>rs 3892097</i>	–	GG	Гомозигота
<i>CYP1A2</i>	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2	<i>CYP1A2*F</i> <i>rs 762551</i>	–	CA	Гетерозигота
<i>MDR1</i>	Multidrug resistance 1 (ген Р-гликопротеина)	<i>C3435T</i> <i>rs1045642</i>	C	CC	Гомозигота

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с наличием полиморфизма CYP2C9*2: СТ снижается скорость метаболизма лекарственных средств-субстратов CYP2C9, повышается риск возникновения побочных эффектов при терапии лекарственными средствами-субстратами CYP2C9.

В связи с повышенной экспрессией гликопротеина-P (полиморфизм MDR1 C3435T: CC) вероятность проникновения лекарственных средств-субстратов гликопротеина-P через гематоэнцефалический барьер низкая, снижается эффективность терапии лекарственными средствами-субстратами гликопротеина-P.

Таким образом, в связи со снижением эффективности терапии рекомендуется корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: рисперидон, оланзапин (зипрекса), кветиапин (кети-лепт), арипипразол (абилифай), сертиндол (сердолект), зипрасидон (зелдокс), азенапин, клозапин, амисульприд (солиан), галоперидол, трифлуоперазин (трифтазин), хлорпромазин (аминазин), флуфеназин (модитен-депо), зуклопентиксол (клопиксол), флупентиксол (флюанксол), хлорпротиксен (труксал), перициазин (неулептил), сульпирид (бетамакс), флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам, пароксетин, тразодон, трициклические антидепрессанты, мапротилин, моклобемид, венлафаксин, дулоксетин, агомелатин, миртазапин, ламотриджин, леветирацетам, зонисамид, лоразепам, клоназепам, гидроксизин. При неэффективности лекарственных средств использовать немедикаментозные методы терапии.

В связи с риском возникновения побочных эффектов и возможным снижением эффективности терапии рекомендуется при назначении начинать терапию с малых доз и по мере необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении следующих лекарственных средств: флуоксетин, диазепам, барбитураты. При неэффективности лекарственных средств использовать немедикаментозные методы терапии.

В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении следующих лекарственных средств: сертралин, карбамазепин, топирамат, алпразолам.

Можно назначать в средних терапевтических дозах следующие лекарственные средства: окскарбазепин, вальпроаты, феназепам.

Учебное издание

Докукина Татьяна Васильевна
Гилеп Андрей Александрович
Старцев Александр Иванович и др.

**ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО
ТЕСТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ
И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ
ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

Редактор _____
Компьютерная верстка *С. С. Милютина*
Корректор *М. В. Махров*

Подписано в печать 21.11.2016. Формат 60×84/₈.
Бумага офсетная. Ризография.
Усл.-печ. л. 6,7. Уч.-изд. л. 5,8.
Тираж 200. Заказ 466.

ООО «Мисанта»
Свидетельство о государственной регистрации
издателя, изготовителя, распространителя
печатных изданий № 1/316 от 23 апреля 2014.
Ул. Червякова, 23, 220053, г. Минск.

Напечатано с оригинала-макета заказчика
в ЗАО «ОРГСТРОЙ».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий
№ 2/182 от 15.02.2016.
Ул. Берестянская, 16, 220034, г. Минск.