

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра


_____ Е.Л. Богдан

«*07*» *сентября* 2020 г.

Регистрационный № 112-1120

МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ К ПСИХОТРОПНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

АВТОРЫ: к.б.н. Голубева Т.С., д.м.н., доцент Докукина Т.В., д.м.н., профессор Копытов А.В., к.м.н., доцент Григорьева И.В., Горгун О.В., к.х.н. Гилеп А.А., к.х.н. Гайдукевич И.В., к.б.н. Башко Н.П., Бокуть О.С., Мороз А.В.

Минск, 2020

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель министра

_____ Е.Л. Богдан
07.12.2020
Регистрационный № 112-1120

**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
К ПСИХОТРОПНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»

АВТОРЫ: канд. биол. наук Т. С. Голубева, д-р мед. наук, доц. Т. В. Докукина, д-р мед. наук, проф. А. В. Копытов, канд. мед. наук, доц. И. В. Григорьева, О. В. Горгун, канд. хим. наук А. А. Гилеп, канд. хим. наук И. В. Гайдукевич, канд. биол. наук Н. П. Башко, О. С. Бокуть, А. В. Мороз

Минск 2020

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод определения фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение психических и поведенческих расстройств с учетом генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам в стационарных, амбулаторных условиях и/или в условиях отделения дневного пребывания.

Инструкция предназначена для врачей – психиатров-наркологов, психотерапевтов, других врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с психическими и поведенческими расстройствами.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Психотропные лекарственные средства.
2. Медицинские изделия, материалы, реактивы и оборудование для выделения ДНК согласно техническим условиям ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (МКБ-10: F20–F29).
2. Расстройства настроения (аффективные расстройства) (МКБ-10: F30–F39).
3. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Пагубное употребление (МКБ-10: F10.1).
4. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости (МКБ-10: F10.2).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Соответствуют таковым для медицинского применения медицинских изделий, лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Определение генетических маркеров

Полимеразную цепную реакцию, рестрикции амплифицированных фрагментов ДНК, электрофореза и визуализация продуктов рестрикции необходимо осуществлять согласно техническим условиям ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

2. Клиническая значимость результатов

Генетические маркеры фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам используются для определения тактики лечения

пациентов с психическими расстройствами, синдромом зависимости от психоактивных веществ с учетом данных о путях метаболизма лекарственных средств, применяемых в психиатрии (таблица 1).

Перечень генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам и клинические рекомендации при изменении фармакологического ответа, обусловленного наличием генетических маркеров, представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 1. — Пути метаболизма лекарственных средств, применяемых в психиатрии (+ — субстрат фермента; * — активация лекарственного средства под действием фермента)

Группа	Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени					Р-глико-протеин
		CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 2B6	CYP 2C19	CYP 2C9	
Атипичные антипсихотики	Рisperидон		+*				+
	Оланзапин	+					+
	Кветиапин						+
	Арипипразол		+				+
	Сертиндол		+				+
	Зипрасидон	+			+		+
	Азенапин	+	+				+
	Клозапин	+			+		+
Типичные антипсихотики	Галоперидол	+	+		+		+
	Трифлуоперазин	+					+
	Хлорпромазин	+	+				+
	Флуфеназин	+	+				+
	Перфеназин	+	+		+	+	+
	Зуклопентиксол		+				+
	Алимемазин	+	+				+
	Флупентиксол		+				+
	Хлорпротиксен	+	+				+
Антидепрессанты	Флувоксамин	+	+		+	+	+
	Флуоксетин	+	+		+	+	+
	Сертралин	+	+	+	+	+	
	(Эс)циталопрам	+	+		+		+
	Пароксетин		+		+	+	+
	Тразодон		+				+
	Трициклические	+	+		+	+	+
	Мапротилин	+	+				+
	Моклобемид	+	+		+		+
	Венлафаксин		+*		+	+	+
	Дулоксетин	+	+				+
	Агомелатин	+			+	+	+
	Миртазапин	+	+				+
	Вортиоксетин		+		+	+	+
Бупропион			+				
Нормотимики/ антиконвульсанты	Фенитоин				+	+	+
	Карбамазепин	+	+		+	+	

	Окскарбазепин				+		
	Топирамат				+	+	
	Вальпроаты	+		+	+	+	
	Ламотриджин						+
	Леветирацетам						+
Анксиолитики	Диазепам	+	+		+	+	+
	Лоразепам		+				+
	Алпразолам					+	
	Клоназепам		+				+
	Феназепам						
	Гидроксизин						+
	Барбитураты	+			+	+	+

Таблица 2. — Ассоциация между носительством полиморфизмов генов, связанных с фармакокинетикой психотропных лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Полное имя гена	Название генетического маркера	Изменение фармакологического ответа	Клинические рекомендации
Ген CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 gene	Полиморфизм CYP2C9*2 (430C>T) rs1799853	Генотип TT или CT ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 gene	Полиморфизм CYP2C9*3 (1075A>C) rs1057910	Генотип CC или AC ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	
Ген CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 gene	Полиморфизм CYP2C19*2 (681G>A) rs4244285	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
	cytochrome P450, family 2,	Полиморфизм CYP2C19*17	Генотип TT ассоциирован	В связи с возможным снижением

	subfamily C, polypeptide 19 gene	(-806C>T) rs12248560	с повышением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
Ген CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 gene	Полиморфизм CYP2D6*4 (1846G>A) rs3892097	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
		Полиморфизм CYP2D6*41 (2988G>A) rs28371725	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	
Ген CYP2B6	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6 gene	Полиморфизм CYP2B6*6 (516G> T) rs3745274	Генотип TT или GT ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30–50 % меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
Ген CYP1A2	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2 gene	Полиморфизм CYP1A2*1F (-163C>A) rs762551	Генотип AA повышение индуцибельности фермента, увеличение вероятности повышения скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи с возможным снижением эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных

				средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
Ген MDR1	Multidrug resistance 1 (ген Р- гликопротеина)	Полиморфизм С3435Т rs1045642	<p>Генотип СС ассоциирован со снижением вероятности проникновения лекарственных средств- субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер</p> <p>Генотип ТТ ассоциирован с повышением вероятности проникновения лекарственных средств- субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер</p>	<p>В связи с возможным снижением эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина согласно таблице 1</p> <p>В связи с риском возникновения побочных эффектов рекомендуется по возможности не повышать дозу выше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина согласно таблице 1</p>
Ген UGT1A1	UDP- glycosyltrans- ferase 1 gene	Полиморфизм UGT1A1*28 (А(ТА)6ТАА to А(ТА)7ТАА) rs8175347	Снижение экспрессии гена <i>UGT1A1</i> , ассоциация с пониженным образованием клозапин N-глюкуронида, т. е. повышением эффективности и увеличением риска побочных эффектов при лечении клозапином	Рекомендуется не превышать дозу выше средней терапевтической при назначении клозапина

Таблица 3. — Ассоциация между носительством полиморфизмов генов, связанных с фармакодинамикой психотропных лекарственных средств, и неблагоприятными фармакологическими ответами

Ген	Название генетического маркера	Изменение активности рецептора	Изменение фармакологического ответа	Клинические рекомендации
Ген рецептора HTR1A	Полиморфизм C-1019G rs6295	Влияние на работу серотонинового рецептора HTR1A	Генотип GG и CG ассоциирован с устойчивостью к лечению СИОЗС* и антипсихотиками	При наличии генотипа GG или CG и клинических показаний при отсутствии эффекта от лечения СИОЗС и антипсихотиками может быть рекомендовано применение немедикаментозных методов лечения
Ген рецептора HTR2C	Полиморфизм rs1414334 (C>G, интронный вариант)	Влияние на работу серотонинового рецептора HTR2C	Наличие генотипа CG или CC повышает вероятность метаболического синдрома и набора веса при приеме антипсихотиков у пациентов с шизофренией	При наличии генотипа CG или CC полиморфизма rs1414334 (C>G) или генотипа CG, CC или CT полиморфизма rs3813929 (C>G/C>T) и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется назначать антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: ziprasидон, арипипразол, азеннапин
Ген рецептора DRD ₂	Полиморфизм C957T rs6277	Влияние на работу дофаминавого рецептора DR ₂	Генотип CC связан со снижением ответа на арипипразол при лечении шизофрении Генотип CC или CT связан с повышенной вероятностью набора веса	При наличии генотипа CC и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять лекарственные средства, отличные от арипипразола При наличии генотипа CC или CT и клинических

			<p>при приеме клозапина оланзапина, рисперидона для лечения шизофрении</p> <p>Генотип CC связан с повышенной вероятностью развития резистентности к инсулину при приеме рисперидона у детей</p>	<p>показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: ziprasidon, азенапин</p> <p>При наличии генотипа CC при назначении рисперидона у детей контролировать показатели углеводного обмена</p>
<p>Ген ANKK1 анкиринкиназы 1, тесно связанной с рецептором DRD2</p>	<p>TaqI полиморфизм (с.2137 G>A, E713K (E [GAG]>K [AAG]), гена ANKK1 анкиринкиназы 1, rs1800497</p>	<p>Влияние на работу дофаминового рецептора DR₂</p>	<p>Генотип GA (A1/A2) или AA (A1/A1) связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме антипсихотиков, в т. ч. оланзапина или клозапина</p> <p>Генотип GG (A2/A2) ассоциируется с риском развития тардитивной дискинезии, острого лекарственного паркинсонизма</p>	<p>При наличии генотипа GA или AA и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: ziprasidon, арипипразол, азенапин</p> <p>При наличии генотипа GG и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять антипсихотики, которые обладают малой афинностью к рецепторам D2: хлорпротиксен, флупентиксол, сульпирид, амисульпирид, рисперидон, сертиндол, клозапин, оланзапин, кветиапин</p>

<p>Ген моноаминоксидазы А</p>	<p>Полиморфизм MAOA-uVNTR (30bp-VNTR)</p>	<p>Влияние на работу моноаминоксидазы А, метаболизирующей серотонин</p>	<p>Имеется взаимосвязь низкоактивной аллели полиморфизма гена моноаминоксидазы А MAOA-uVNTR (полиморфизм 30bp-VNTR) с суицидальностью, агрессивностью и антисоциальным поведением, предрасположенностью к алкогольной зависимости, с подверженностью стрессу</p>	<p>При наличии низкоактивной аллели полиморфизма гена моноаминоксидазы А MAOA-uVNTR при наличии показаний в комплексном лечении пациентов с психическими и поведенческими расстройствами проводить вмешательства, направленные на снижение суицидальности, агрессивности, антисоциального поведения</p>
<p>Ген SLC6A4</p>	<p>Полиморфизм 5-HTTLPR</p>	<p>Влияние на активность транспортера серотонина 5-НТТ</p>	<p>Генотип SS («короткая» s-форма) ассоциирован с недостаточным ответом на лечение клозапином</p> <p>Генотип SS или SL ассоциирован с менее выраженным антидепрессивным эффектом у европеоидов, увеличением выраженности побочных эффектов, увеличение частоты маниакальных осложнений антидепрессивной терапии, в т. ч. при лечении СИОЗС*</p> <p>Генотип SS («короткая» s-форма) ассоциирован со склонностью к агрессивному поведению, со сниженной способностью переносить стрессовые ситуации</p>	<p>При наличии генотипа SS и клинических показаний рекомендуется выбрать лекарственные средства, отличные от клозапина</p> <p>При наличии генотипа SS или SL и клинических показаний при отсутствии эффекта от лечения антидепрессантами рекомендуется применять немедикаментозные методы лечения</p> <p>При наличии генотипа SS применение последовательных групповых психотерапевтических вмешательств обеспечивает более длительные ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью</p>

			<p>Генотип SL ассоциирован с наличием компульсивного влечения к алкоголю со сниженной способностью переносить стрессовые ситуации</p> <p>Генотип LL ассоциирован с предрасположенностью к быстропрогредиентному варианту формирования синдрома зависимости от алкоголя в присутствии социальных и поведенческих факторов</p>	<p>При наличии генотипа SL применение краткосрочных индивидуальных психотерапевтических вмешательств обеспечивает более длительные ремиссии у пациентов с алкогольной зависимостью</p> <p>При наличии генотипа LL с целью достижения более длительных ремиссий у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя рекомендовано при наличии показаний назначение СИОЗС в сочетании с долгосрочной индивидуальной психотерапией</p>
Ген COMT	Полиморфизм Val158Met rs4680 (G>A)	Влияние на активность катехол-О-метилтрансферазы (фермент, участвующий в разрушении дофамина, эпинефрина и норэпинефрина)	<p>При наличии генотипа GA или AA у пациентов с депрессией наблюдается лучший ответ на лечение СИОЗС (пароксетин, флуоксамин, венлафаксин) по сравнению с гомозиготами GG</p> <p>У пациентов с шизофренией и генотипом AA или AG повышен риск развития поздней дискинезии при приеме антипсихотиков и снижен ответ на данные лекарственные средства</p>	<p>При наличии генотипа GA или AA и клинических показаний у пациентов с депрессией может быть рекомендовано применение СИОЗС (пароксетин, флуоксамин, венлафаксин)</p> <p>При наличии генотипа AA или AG при отсутствии эффекта от лечения антипсихотиками у пациентов с шизофренией может быть рекомендовано применение немедикаментозных методов лечения</p>

			Носительство генотипа GG повышает риск компульсивного и постоянного влечения к алкоголю. Назначение лекарственных средств, влияющих на обмен дофамина (сульпирид, эглонил, бетатакс, кутипин, кветиапин) обеспечивает более длительные ремиссии	При наличии генотипа GG и клинических показаний у пациентов с алкогольной зависимостью может быть рекомендовано применение сульпирида, эглонила, бетатакса, кветиапина с целью обеспечения более длительных ремиссий
	Полиморфизм rs13306278 (C > T)	Влияние на активность катехол-О-метилтрансферазы (фермент, участвующий в разрушении дофамина, эпинефрина и норэпинефрина)	При наличии генотипа СТ или ТТ у пациентов с депрессией снижается вероятность ремиссии при приеме СИОЗС	При наличии генотипа СТ или ТТ и клинических показаний у пациентов с депрессией может быть рекомендовано применение антидепрессантов фармакологических групп, отличных от СИОЗС, либо применение немедикаментозных методов лечения
Ген HLA-A	Полиморфизм HLA-A* 31:01:02 rs1061235 (A>T)	Влияние на работу антигена класса 1 главного комплекса гистосовместимости	У пациентов с одной или двумя копиями полиморфизма HLA-A* 31:01:02 (генотип АТ или ТТ), принимающих карбамазепин, наблюдается повышенный (в 7–10 раз) риск серьезных кожных побочных реакций, таких как синдром Стивена–Джонса, токсический эпидермальный некролиз, папулезные высыпания, по сравнению с пациентами без полиморфизма HLA-A* 31:01:02 (генотип АА)	При наличии генотипа АТ или ТТ не рекомендуется применять карбамазепин, фенитоин, по возможности не рекомендуется применять окскарбазепин, ламотриджин, фенобарбитал, примидон
Ген рецептора DRD ₁	Полиморфизм rs4532 (C>T)	Влияние на работу дофаминового рецептора DR ₁	Наличие генотипа СС или СТ связано со снижением реакции на литий при лечении биполярного расстройства	При наличии генотипа СС или СТ при лечении биполярного расстройства рекомендуются

				лекарственные средства, отличные от лития
Ген CACNG2	Полиморфизм rs2284018 (C > T, интронный вариант)	Влияние на работу гамма 2 субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала	У пациентов с генотипом ТТ полиморфизма наблюдается сниженный ответ на лечение литием при биполярном аффективном расстройстве по сравнению с пациентами с генотипом СС и СТ	При наличии генотипа ТТ пациентам с биполярным аффективным расстройством рекомендуется применять лекарственные средства, отличные от лития

Примечания:

* — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина;

** — селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина.

Применение генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам для определения тактики лечения возможно только при наличии у пациента описанных выше соответствующих фенотипических проявлений изменения фармакологического ответа (таблицы 2, 3).

При наличии нескольких генетических маркеров у одного пациента следует учитывать рекомендации по каждому пункту.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки молекулярно-генетических методов: получение ложноположительных результатов может быть обусловлено загрязнением исследуемых образцов инородным биологическим материалом.

Пути устранения: соблюдение технических условий ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

Ошибки при лечении: отсутствие эффекта от него.

Пути устранения: учет фенотипических проявлений изменения фармакологического ответа.