

Фармакогенетические аспекты нейролептической терапии психических расстройств

М.В. Иванов, А.Н. Чомский

Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева

Резюме. Прогностическая оценка эффективности и безопасности антипсихотической терапии за последние годы получила несомненное развитие благодаря заслугам фармакогенетики. Настоящая статья посвящена некоторым аспектам фармакогенетического подхода в терапии психически больных антипсихотическими средствами.

Ключевые слова: шизофрения, антипсихотики, фармакогенетика, побочные эффекты терапии.

Pharmacogenetic aspects of neuroleptic therapy of mental disorders

M.V. Ivanov, A.N. Chomsky

Saint-Petersburg scientific research psychoneurological institute named V.M. Bekhterev

Abstract. Predictive efficacy and safety of antipsychotic treatment in recent years due to the development was the undoubted merits of pharmacogenetics. This article focuses on some aspects of pharmacogenetic approach to therapy of mentally ill by antipsychotics.

Key words: schizophrenia, antipsychotic drugs, pharmacogenetics, side effects of therapy.

За последние десятилетия попытки решения проблемы прогностической оценки терапевтической чувствительности к препаратам нейролептического ряда, равно как и проблемы безопасности их использования, получили новое развитие. Прежде всего это связано с разработкой фармакогенетического подхода к оценке лекарственного ответа и вероятности развития побочных эффектов вследствие использования антипсихотиков. Со времени введения в научную лексику термина «фармакогенетика», под которым изначально понималось «изучение клинически значимых наследственных особенностей» [15], разработки проблемы индивидуального реагирования на лекарственную терапию постоянно дают исследователям уточненные данные о механизмах, лежащих в основе этого явления. Существенному прогрессу в этой области способствовали идентификация генов цитохромов системы P450 CYP2C19, CYP2D6 и CYP2C9 [4]. Результаты завершившегося в 2003 г. проекта «Геном человека» позволили FDA в 2004 г. одобрить применение первого фармакогенетического чипа AmpliChip P450 и утвердить «Руководство для фармацевтической отрасли по разработке и исследованиям фармакогенетических тестов». Следует отметить, что использование чипов в РФ в рутинной психиатрической практике на сегодняшний день не проводится.

Несмотря на активную работу многих научных коллективов в этом направлении, сложность проблемы заключена и в этнической вариативности в отношении частоты развития нежелательных явлений и лекарственной устойчивости. Основное положение транскультуральной модели сводится к тому, что в экономически развитых странах население на протяжении всей жизни потребляет лекарственные средства и, естественно, в большей степени подвергается воздействию

различных химических веществ, а это приводит к активизации некоторых ферментных систем печени и изменению обмена фармакологических препаратов. В исследованиях, проведенных в процессе терапии психически больных в США, ФРГ и Турции, где применялись стандартные дозы хлорпромазина, было показано, что у больных в Германии и Турции терапевтический эффект достигается с помощью доз препарата в 2–3 раза меньше доз, применявшихся с тем же результатом в США. Однако частота развития и выраженность нежелательных лекарственных реакций у больных шизофренией в ФРГ и Турции была достоверно большей [3].

В качестве генов-кандидатов на роль ответственных за особенности антипсихотического эффекта нейролептиков рассматриваются гены системы серотонина (HTR2C, HTR2A, SLC6A4 и др.) и дофамина (DRD1, DRD3 и др.). С учетом преобладающей роли дофаминовой системы как мишени для действия нейролептиков естественная логика исследований сфокусировала интересы научных групп, занятых обнаружением генетических маркеров эффективности этих препаратов, на молекулах-мишенях, представляющих компоненты дофаминовой нейротрансмиссии при шизофрении. Оказалось, что пациенты, характеризующиеся как респондеры и нонреспондеры, при кратковременном (4 нед.) введении галоперидола демонстрируют различия по генетическим вариантам дофаминового D2-рецептора [9]. Причем редукция позитивной (но не негативной) симптоматики была более выраженной у больных в остром психотическом эпизоде гетерозиготных по локусу 2, по сравнению с гомозиготными. Одновременно не было выявлено различий между индивидуумами с различными нозологическими формами (шизофрения, кратковременное психо-

тическое расстройство, психоз, индуцированный наркотиками, шизоаффективное расстройство).

Аналогичные данные получены в отношении рисперидона, обладающего высоким сродством к D2-рецепторам, а также типичного нейролептика бромперидола [14]. В другом исследовании [11] отмечена способность клозапина взаимодействовать по антагонистическому типу с дофаминовыми рецепторами, в частности D4-типа. Было показано, что генетические варианты 3-й цитоплазматической петли этого рецептора значимы для сродства к нему клозапина, но фармакогенетические результаты были отрицательными, а клинические испытания показали неэффективность антагонистов D4-рецепторов в лечении шизофрении.

При изучении роли 5-HT_{2A}-рецепторов для оценки терапевтического эффекта при использовании нейролептиков преимущественно использовался клозапин, обладающий, как известно, выраженным сродством к серотониновым рецепторам. Опубликовано несколько сходных по дизайну исследований, совокупный анализ которых позволяет сделать вывод о незначимости других вариантов структуры этого гена (5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, и 5-HTT) для формирования ответа на клозапин [10]. Было обнаружено, что пациенты гомозиготные по 102-му положению гена 5-HT_{2A}-рецептора (цитозин-цитозин, но не тимин-тимин), по сравнению с тимин-цитозин-гетерозиготными характеризовались более выраженными общими характеристиками психотического процесса с преобладанием негативной симптомокомплекса над позитивными расстройствами и имели большее число предшествующих госпитализаций. Именно они оказались более чувствительными к действию рисперидона.

Как и в целом ряде других исследований, отсутствие статистически значимых корреляций генетического полиморфизма с характером терапевтического ответа на терапию антипсихотиками может быть связано с систематическими (методологическими) ошибками. Вероятность ошибок из-за неточного формирования групп значительно превосходит ошибки генетического метода. Кроме того, трактовка фармакогенетических данных также затруднена тем обстоятельством, что фенотипические проявления вызванных приемом нейролептиков, в том числе побочных эффектов, могут быть вторично обусловленными, например, из-за коморбидных шизофрении расстройств или предшествовавшего лечения. Приведенный литературный материал отражает недостаток уровня знаний, касающегося влияния показателей фармакогенетики на терапевтическую эффективность нейролептиков, но вместе с тем уже найденные предварительные «маркеры» терапевтических ответов указывают на целесообразность проведения исследований комплексного взаимодействия разных генетических субстанций и их роли при действии этих лекарств.

В свою очередь полученные результаты фармакогенетических исследований, направленные на прогностическую оценку безопасности использо-

вания нейролептиков, имеют более убедительный характер. Несомненная актуальность исследования безопасности антипсихотической терапии объясняется существованием частых побочных явлений, лимитирующей ее использование у больных шизофренией [5].

Основное число побочных эффектов атипичных антипсихотиков при их длительном использовании реализуется по нейроэндокринному механизму [1]. Одним из распространенных побочных эффектов этих препаратов является гиперпролактинемия. При этом, несмотря на достаточно широкий спектр возникающих при терапии антипсихотиками гиперпролактинемии побочных эффектов, их представленность в статусе больных далеко не всегда коррелирует с уровнем пролактина в крови [2].

Другое осложнение длительной терапии атипичными антипсихотиками — ожирение [7], которое рассматривается как фактор высокого риска развития метаболического синдрома. Имеются указания на связь данных явлений с терапевтическим эффектом атипичных антипсихотиков [13]. В свете этих данных предикция параметров безопасности при использовании антипсихотиков, в частности атипичных, путем фармакогенетического тестирования является одним из путей научного поиска, направленного на оптимизацию психофармакотерапии.

Согласно нашим собственным наблюдениям в рамках изучения структуры побочных эффектов атипичных антипсихотиков у больных шизофренией показатель частоты развития нейроэндокринных дисфункций характеризовался индивидуальной вариабельностью [6]. В основе этого явления, вероятно, лежал целый ряд генетических факторов, ответственных как за превращение антипсихотика в организме и пути его трансформации, то есть показатели фармакокинетики, так и за гены, ответственные за синтез самих рецепторов, их плотность, аффинность и другие слагаемые психотропного эффекта. Поскольку каждый из этих параметров вовлечен в формирование сложного индивидуального фармакологического ответа и связан с разными модальностями генетической регуляции, то есть основания считать, что индивидуальная чувствительность к психотропным препаратам наследуется полигенно.

Еще один раздел фармакогенетических исследований нейролептической терапии при шизофрении связан с комбинированным применением препаратов. Такие назначения, как правило, обусловлены объективными причинами: проявлениями терапевтической резистентности, необходимостью коррекции соответствующей соматической патологии путем сочетанного назначения препаратов иных фармакологических групп и др. При этом часто назначаемые дозы лекарств в комбинации идентичны используемым при их монотерапии, что приводит к потере контроля над процессом лечения, «наслаиванию» и утяжелению побочных эффектов, а также к ускорению

развития метаболической и рецепторной толерантности.

В связи с этим безусловную актуальность приобретает терапевтический лекарственный мониторинг, абсолютно необходимый при массивной комбинированной психофармакотерапии, поскольку позволяет как минимум оценить изменение концентрации в плазме крови наиболее эффективного в комбинации лекарственного средства. Такой мониторинг концентрации препарата в крови необходим также при наличии значительных межиндивидуальных различий в фармакокинетике препаратов, что определяет возникновение неблагоприятных побочных реакций на лекарственный препарат в обычном диапазоне терапевтических доз и не является результатом врачебной ошибки, например, у пациентов с генетически детерминированными дефектами. Это ведет к нарушению синтеза определенного изофермента цитохрома P-450 и проявляется нарушением метаболической трансформации препарата *in vivo* [12]. С клинической точки зрения важно учитывать, что у лиц с подобными генетическими дефектами (медленные метаболизаторы) отмечается существенный рост рисков побочных эффектов психотропных (и других) препаратов. У лиц с чрезвычайно быстрым характером метаболизма лекарственных средств (ультрабыстрые метаболизаторы) терапевтический ответ часто не достигается на уровне максимально допустимых суточных доз. В настоящее время наличие генетического полиморфизма доказано для двух изоферментов цитохрома P-450 — CYP2D6 и CYP2C19. Примерно 7–10 % людей белой расы являются

слабыми (медленными) инактиваторами CYP2D6, а 2–3,5 % относятся к ультрабыстрым инактиваторам [8]. Для изофермента CYP2C19 характерно только снижение его функциональной активности, которое отмечается у 3–6 % населения Европы и у 15–30 % коренных жителей Азии. Перечень психотропных средств, метаболизируемых CYP2D6, весьма широк и представлен классическими нейрореплетиками, атипичными антипсихотическими средствами.

Тем самым неравномерность выраженности побочных эффектов антипсихотиков и варибельность антипсихотического эффекта, связанные с рядом генетических особенностей популяции (полиморфизм генов системы цитохромов, генов серотониновых и дофаминовых рецепторов), позволяют рассматривать последние в качестве несомненно важного фактора патоморфоза шизофрении. Исходя из этого, можно предположить, что у определенной части популяции на применение антипсихотиков приводит к трансформации клинической картины с формированием тех самых «стертых» и атипичных форм, которые и описываются в литературе в качестве «результатов» патоморфоза [5].

В заключение отметим, что использование фармакогенетических данных в повседневной психиатрической практике в настоящее время остается недоступным для большинства медицинских учреждений РФ. Вместе с тем внедрение методов генотипирования представляется перспективной и актуальной задачей современной психиатрии, решение которой поможет понять механизмы лекарственного патоморфоза шизофрении и оптимизировать ее нейрореплетическую терапию.

Литература

1. Буланов В.С. Коррекция нейроэндокринных дисфункций при длительной терапии рисперидоном фазнопротекающих эндогенных психозов у женщин / В.С. Буланов, Л.Н. Горобец, В.А. Вяткина // *Современные проблемы психиатрической эндокринологии*. — М. — 2004. — С. 65–77.
2. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейрореплетическая терапия. — М.: ИД «Медпрактика-М». — 2007. — 312 с.
3. Игнатъев И.В., Сычев Д.А., Андреев Д.А. и др. / *Медицинская генетика*. — 2005. — Т. 4. — С. 568–572.
4. Кукес В.Г., Грачев В.С., Сычев Д.А., Раминская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины*. — М.: Геотар-Медиа. — 2008. — 304 с.
5. Смулевич А.Б., Вартамян Ф.Е., Завидовская Г.И., Румянцева Г.М. Некоторые проблемы патоморфоза шизофрении, связанного с применением психотропных средств / *Вестник АМН СССР*. — 1971. — № 5. — С. 79–83.
6. Чомский А.Н. Влияние побочных эффектов атипичных антипсихотиков на терапевтический процесс у больных шизофренией. Автореф. канд. дисс. — СПб. — 2008. — 21 с.
7. Allison D.B., Fontaine K.R., Heo M. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. — 1999. — V. 60. — P. 215–220.
8. Brown S. Causes of the excess mortality of schizophrenia // *British Journal of Psychiatry*. — 2000. — Vol. 177. — P. 212–217.
9. Laruelle M., Gelernter J., Innis, R. D2 receptors' binding potential is not affected by Taq1 polymorphism at the D2 receptor gene // *Mol. Psychiatry*. — 1998. — № 3. — P. 261–265.
10. Nothen M., Rietschel M., Erdmann J., Oberlander H., Moller H., Naber D., Propping, P. Genetic variation of the 5-HT2A receptor and response to clozapine // *Lancet*. — 1995. — V. 46. — P. 908–909.
11. Rietschel M., Naber D., Oberlander H., Holzbach R., Fimmers R., Eggermann K., Moller H., Propping P., Nothen, M. Efficacy and side-effects of clozapine: testing for association with allelic variation in the dopamine D4 receptor gene // *Neuropsychopharmacology*. — 1996. — V. 15. — P. 491–496.
12. Steen V.M., Andreassen O.A., Daly A.K., Tefre T., Borresen A.L., Idre J.R., Gulbrandsen A.K. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6 (D)

- gene detection allele by long PCR technology // *Pharmacogenetics*. — 1995. — V. 5. — P. 215–223.
13. Sussman N., Cinsberg D. *Effects of psychotropic drugs on weight* // *Psychiatric Ann.* — 1999. — V. 29. — P. 580–594.
14. Tan E.C., Chong S.A., Mahendran R., Dong F., Tan C.H. *Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor* // *Biol. Psychiatry*. — 2001. — V.50. — P. 144–147.
15. Vogel F. *Moderne Probleme der Humangenetik* // *Ergeb. Inn Med Kinderheilk.* — 1959. — № 12. — P. 52–125.

Сведения об авторах

Иванов Михаил Владимирович — д. м. н., профессор, главный науч. сотр. отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru

Чомский Александр Николаевич — к. м. н., научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных Санкт-Петербургского НИПНИ им. В.М. Бехтерева. E-mail: mikhailivanov@bekhterev.ru