

УДК 612.6.051

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПСИХИАТРА: АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.Ю. Корчагина¹, Г.Э. Мазо², А.О. Кибитов^{2,3}

*Сеть медицинских центров «Династия»¹,
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России²,
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России³*

В современной психиатрии подходы к лечению психических заболеваний лимитированы терапевтическими алгоритмами, которые разрабатываются на основании репрезентативных с точки зрения доказательной медицины клинических исследований. Безусловно, их использование в клинической практике снижает возможность необоснованного использования психотропных препаратов. Вместе с тем, в большинстве алгоритмов в качестве препаратов выбора указываются не конкретные препараты, а группы препаратов (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, атипичные антипсихотики и др.) [10]. Выбор определенного препарата для конкретного пациента остается сложной задачей, которую надо решать практическому врачу в каждом индивидуальном случае в зависимости от соотношения эффективности и переносимости. Препарат может быть потенциально очень эффективен для конкретного пациента, но при этом оказаться бесполезным в результате отказа от его приема из-за тяжелых побочных эффектов. Тот же препарат может очень хорошо переноситься, но при этом не давать необходимого терапевтического эффекта. На сегодняшний день неконтролируемость терапевтического ответа и непредсказуемость побочных эффектов при лечении психических расстройств являются существенными проблемами современной клинической психиатрии [1]. Многочисленные попытки выбора клинических ориентиров (психопатологическая структура болезненного состояния, тяжесть болезненных симптомов, коморбидность, пол, возраст) давали возможность только частично оптимизировать терапевтический процесс [8, 9].

Вместе с тем, достаточно обоснованным является положение о весомом вкладе генетической гетерогенности в вариабельность терапевтических и побочных эффектов психофармакотерапии от пациента к пациенту [3, 13]. Причиной такой вариабельности могут служить генетические различия в биоло-

гических системах, отвечающих за фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств [3], то есть фармакогенетические факторы. Основная задача фармакогенетики – изучение и анализ генетического влияния на межиндивидуальную вариабельность терапевтических и побочных эффектов фармакологических средств, уровень которой очень высок и оценивается в 45–75% [2].

В случае недостаточной эффективности и/или плохой переносимости лекарств у конкретного пациента для практикующего врача важно понять, чем именно может быть обусловлен подобный статус пациента.

Конечно, в первую очередь необходимо оценить правильность выставленного диагноза и адекватность назначенной терапии. В определенных случаях сложности в подборе терапии могут быть следствием психологических и личностных особенностей пациента. Пациенты с негативным опытом тяжелых побочных эффектов психофармакотерапии в анамнезе с настороженностью относятся к каждому новому назначению, не редко тщательно штудируют инструкцию, особенно раздел «побочные эффекты», изучают многочисленные отзывы на данный препарат на различных форумах и в социальных сетях, что может приводить к развитию ноцебо-эффекта препарата. Известно, что пациенты, страдающие от каких-либо соматических заболеваний, чаще обнаруживают побочные эффекты при приеме плацебо (инертных субстанций). В развитии ноцебо-эффекта имеют значение такие факторы как ожидания пациента и предшествующий опыт [16]. В этом случае внимание врача к психологическим и личностным особенностям пациента, тщательные разъяснения особенностей действия препарата, метаболизма лекарств и возможных причин индивидуальной плохой переносимости препаратов в прошлом, помогут наладить контакт с пациентом и повысить его комплаентность.

Другая причина сложной терапевтической ситуации может быть связана с генетически обусловленными особенностями метаболизма ксенобиотиков – фармакогенетическими причинами, когда действующая концентрация препарата на стандартных дозировках сильно отличается от ожидаемых (среднепопуляционных).

Полиморфизм гена цитохрома P450 CYP2D6, участвующего в метаболизме многих психотропных препаратов, может приводить как к более низкой активности фермента (статус «медленного» метаболизатора), повышая вероятность нежелательных побочных реакций, так и к повышению активности (статус «быстрого» метаболизатора), как следствие – к отсутствию эффекта при использовании стандартных доз [3, 4, 6].

Среди пациентов, имеющих побочные эффекты или недостаточный эффект терапии распространенность аллелей, ответственных за медленный и ультрабыстрый метаболизм, по данным исследований выше, чем в среднем в популяции [17]. Выявлена достоверная корреляция активности CYP2D6 и частоты развития нейрорептических побочных эффектов [4, 6]. В других работах было показано, что у гетеро- и гомозигот по аллельному варианту CYP 2D6 *4, ассоциированному с более медленной активностью фермента, чаще развивались побочные эффекты трициклических антидепрессантов [11]. По данным различных авторов, использование фармакогенетического тестирования может принести существенную пользу при назначении ряда препаратов, таких как трициклические антидепрессанты и ряд нейрорептиков [6, 14, 15].

Практический результат фармакогенетического анализа – возможность предварительного прогноза индивидуальной эффективности и безопасности лекарственного средства до его назначения [3]. На сегодняшний день наибольший уровень доказательности и максимальную степень готовности для внедрения в клиническую практику имеют фармакогенетические системы для оценки фармакогенетики метаболизма на основе генотипирования пациентов по полиморфным вариантам генов цитохромов P450 [2].

В настоящее время разработаны руководства по дозированию препаратов в зависимости от результата фармакогенетического тестирования [14, 15], в основном – генов семейства цитохромов P450. В США и Европе уже появились практические рекомендации для врачей-психиатров для оптимизации назначения терапии антипсихотиками и антидепрессантами с использованием генотипирования (гены CYP2D6, CYP2C19). Наличие таких рекомендаций позволяет врачу получить основания для назначения фармакогенетического тестирования и изменения терапевтической тактики по его результатам. Очевидна необходимость разработки в России собственных вариантов клинических рекомендаций с

учетом существенного влияния этнического фактора, для внедрения в практику оказания психиатрической помощи. Фармакогенетический подход способен повысить безопасность и эффективность курсового приёма психотропных средств, что будет иметь существенный фармакоэкономический эффект [2].

В настоящее время существуют убедительные научные доказательства целесообразности применения фармакогенетического тестирования в практику клинической психиатрии [3, 17]. Однако для практического врача в его рутинной ежедневной работе фармакогенетика часто представляется чем-то далеким, теоретическим и малопригодным для решения возникающего у него вопроса – как помочь конкретному пациенту. Развитие звена «трансляции» данных фармакогенетического анализа и «перевода» этих данных на клинически понятный язык с включением в терапевтические алгоритмы – ключевое условие дальнейшего развития персонализированного подхода к терапии психических заболеваний на основе фармакогенетического подхода [2].

Попытки внедрения фармакогенетического тестирования в реальную клиническую практику врачей-психиатров вызывают закономерные вопросы:

- 1) каким пациентам необходимо проводить тестирование?
- 2) по каким показаниям его назначать?
- 3) что может дать результат тестирования врачу и что – пациенту?
- 4) как интерпретировать результат тестирования?
- 5) как мотивировать пациента на прохождение теста, тем более, что это платная услуга, хотя и доступная в ряде коммерческих компаний? И как адекватно объяснить пациенту, что тактика врача может измениться после тестирования?
- 6) насколько можно доверять результату фармакогенетического тестирования, проведенного в коммерческой диагностической компании?
- 7) и наиболее важный вопрос: как оценить результат изменения терапевтической тактики врача-психиатра на основании результата тестирования?

Цель настоящей статьи: на основе детального рассмотрения реального клинического случая проследить все этапы и логику врача-психиатра при оценке целесообразности назначения фармакогенетического тестирования, изменения терапевтической тактики на основании полученных результатов и оценку терапевтического эффекта. Для выполнения цели были выделены моменты принятия ключевых решений врачом-психиатром: условные временные «точки» терапевтического алгоритма.

Клинический случай

Пациентка И., 1958 г.р., (59 лет) обратилась к врачу-психиатру в апреле 2017 года с жалобами на приступы головокружения, учащенного сердцебиения, тревоги, страх одной выходить на улицу, страх езды в транспорте, апатия, нарушения сна с затруд-

ненным засыпанием и ранними пробуждениями. Жалуется на навязчивые представления: как совершает неадекватные поступки (обнажается перед слушателями во время лекции, бросается под поезд в метро, выбрасывается с балкона, вонзает нож в спину сына), страх потерять над собой контроль и осуществить эти действия, сниженное настроение.

Анамнез жизни. Родилась в Ленинграде, в полной семье, старшей из двоих детей. Наследственную отягощенность психическими заболеваниями отрицает. Раннее развитие без особенностей. Посещала детский сад, в школу пошла в 7 лет. Адаптировалась удовлетворительно, училась хорошо. Образование высшее техническое, работает преподавателем в ВУЗе. Состояла в браке с 1983 по 1998 год, развелась из-за «алкоголизации мужа и его измен». Проживает одна в отдельной квартире. Имеет взрослого сына. Сын часто навещает, помогает, отношения с ним хорошие.

Перенесенные болезни: детские инфекции, редкие простудные заболевания. В 2011 году резекция прямой кишки по поводу рака прямой кишки 3 ст. Перенесла 6 курсов химиотерапии. В настоящее время – ремиссия.

Аллергический анамнез без патологии.

Наркологический анамнез: не курит, алкоголь и другие ПАВ не употребляет.

Анамнез заболевания. В детстве – пугливая, тревожная, неуверенная в себе, обидчивая и ранимая, избирательно общительная, при этом первой на контакт идти стеснялась. Пубертатный период, со слов, без особенностей.

После рождения сына в 1986 году (28 лет), отмечалось на протяжении года состояние послеродовой депрессии, со сниженным настроением, чувством вины, тревогой, с четкой суточной динамикой. Параллельно с этим появились навязчивости – страх за жизнь сына: если ребенок немного не доедал, боялась, что он умрет от голода. Через несколько месяцев, когда ребенку исполнилось приблизительно 8 месяцев, во время его купания едва его не уронила, испугалась, что убьет его, с этого времени боялась проходить мимо унитаза, раковин, ванны: представляла себе, как она его топит. Обратилась к психиатру, который, со слов, сказал, что она не нуждается в медикаментозной терапии и «она здорова, и все само пройдет». Через 3 года навязчивые представления и страхи дезактуализировались, в дальнейшем чувствовала себя хорошо несколько лет.

В 2004 году (46 лет) без видимых причин вновь отметила снижение настроения, ухудшение сна с ранними пробуждениями, на этом фоне возникли навязчивые представления, как она совершает те или иные нелепые и неадекватные поступки. Обращалась к психотерапевту, но рассказывала только о плохом настроении, о навязчивых представлениях не говорила. Принимала миансерин (дозировку не помнит) с временным положительным эффектом.

В 2006 году поступила психологический факультет педагогического университета, «так как всегда хотела разобраться в себе». В дальнейшем посещала различные психотерапевтические и «псевдопсихологические» тренинги («психологические интенсивы», экзистенциальных психотерапевтов, гештальты и пр.).

В пременопаузальном периоде (50 лет) появились вегетативные расстройства: периодическое ощущение жара, потливость; ощущение онемения ног, «мушки» перед глазами, страх потери сознания в общественных местах, особенно в метро, страх сойти с ума. Данная симптоматика купировалась с установлением менопаузы – в 55 лет.

Состояние резко ухудшилось летом 2015 году, после «интенсива по гештальт-терапии». Снизилось настроение, стала вновь нарастать тревожно-фобическая симптоматика, связанная с навязчивыми представлениями и страхом потери контроля.

С этими жалобами обратилась в ПНД по месту жительства, откуда была направлена на госпитализацию в психиатрический стационар, где был выставлен диагноз «обсессивно-компульсивное расстройство». Находилась на стационарном лечении с 16.07.15. по 18.08.15. Получала amitriptylin до 75 мг/сутки, kvetiapin до 300 мг/сутки, carbamazepin до 400 мг/сутки, без особого эффекта, с плохой переносимостью терапии в виде сильной сонливости, заторможенности, затрудненного мочеиспускания, ухудшения зрения.

После выписки улучшения состояния не отмечала, обратилась к психиатру в частную клинику, где наблюдалась в дальнейшем амбулаторно. Получала sertraline до 100 мг/сутки, с выраженной сонливостью, без улучшения состояния, затем escitalopram 10 мг/сутки и flupentixol 1,5 мг/сутки с развитием неусидчивости, заторможенности, галоперидол 1,5 мг/сутки с развитием нейролепсии, при добавлении к терапии биперидена в дозе 2 мг/сутки – выраженные запоры, ухудшение зрения. Был назначен clomipramine 50 мг/сутки и olanzapine 5 мг/сутки с улучшением в виде редукции навязчивостей и улучшения настроения. Остаточная симптоматика в виде сохраняющихся редких навязчивых представлений, не сопровождающихся аффективной реакцией. Терапию переносила хорошо.

Весной 2017 года состояние стало ухудшаться, несмотря на продолжающуюся терапию. Снизилось настроение, вновь актуализировались навязчивые представления с вторичной фобической симптоматикой, избегающим поведением, сомато-вегетативными расстройствами.

Для подбора терапии было принято решение о повторной госпитализации в психиатрический стационар для подбора терапии с проведением перед этим фармакогенетического тестирования.

Точка 1 принятия решения. Оценка эффективности и переносимости фармакотерапии.

Пациентка в течение длительного времени (два года) принимает психотропные препараты, при этом существенных изменений в состоянии нет. На фоне приема комбинации оланзапина (5 мг/сут) и кломипрамина (75 мг/сут) отмечались выраженные *холинолитические побочные эффекты* с нарушениями аккомодации, сильной сухостью во рту, запорами, снижение артериального давления. Также пациентка сообщала, что и ранее у нее отмечались выраженные побочные эффекты при приеме антидепрессантов (сертралин, амитриптилин) и антипсихотиков (флупентиксол и галоперидол) в очень низких дозах, при этом попытки скорректировать эти реакции бипериденом приводили к усилению холинолитических эффектов. Пациентка высказывала опасение, что назначение новых препаратов может привести к появлению побочных эффектов.

На основании анализа опыта применения фармакотерапии было сделано предположение, что низкая эффективность связана с невозможностью назначения пациентке терапевтических доз препаратов из-за выраженных побочных эффектов.

В этой точке принятия решения выбор врача был между двумя тактиками.

1. Стандартный подход: назначение антидепрессанта, который пациентка еще не принимала и который имеет минимальное влияние на холинергическую трансмиссию. Преимущество: соответствие алгоритмам терапии депрессии. Имеется вероятность, что новый препарат пациентка будет переносить лучше, но для оценки результативности терапии потребуется не менее 4 недель. В случае появления побочных эффектов терапию придется отменить раньше.

2. Персонализированный подход: назначение фармакогенетического тестирования. Преимущество – назначение препарата на основании оценки особенностей метаболизма пациентки. При выборе такого подхода имеется ряд трудностей: четкое обоснование необходимости проведения исследования, которое не входит в стандарты оказания помощи; формирование клинической гипотезы, на основании которой будут выбраны показатели для генетического анализа; выбор лаборатории для проведения генетического тестирования; сложности в трактовке результатов; мотивация пациента и понятное для него объяснение, с какой целью назначается обследование и что оно может изменить в его лечении.

Принятие решения о проведении дополнительных обследований в описанном клиническом случае основывалось на сочетании проблем: 1) плохая переносимость; 2) низкая эффективность; 3) опасения пациентки, снижающие комплаенс вплоть до сопротивления приему новых для нее препаратов.

На основании оценки опыта применения психотропных препаратов было сделано предположение: возможно, пациентка является «медленным» метаболизатором по одному или нескольким цитохромам

P450, что может быть причиной высокого уровня выраженности побочных эффектов. В связи с этим было принято решение – рекомендовать пациентке выполнение фармакогенетического исследования в отношении генов, контролирующих фармакокинетические системы.

Точка 2 принятия решения. Согласие пациента на проведение фармакогенетического исследования.

Фармакогенетическое тестирование – обследование, которое может быть выполнено только при согласии пациента. При этом важно, чтобы пациент понимал значение полученных результатов и их возможное влияние на изменение подхода к терапии. Отказ пациента от проведения исследования означает переход к стандартным подходам выбора терапии.

Пациентке было разъяснено, что ее плохая переносимость может быть связана как с ее негативными ожиданиями относительно фармакотерапии, так и генетическими особенностями. В доступной форме ей была дана информация, что большинство психотропных препаратов метаболизируется в печени особыми ферментами, и у разных людей активность их ферментов может значительно отличаться. Это зависит от генотипа. У некоторых пациентов есть генетические особенности, в силу которых определенные препараты медленнее выводятся из организма, а стандартные дозы ведут к плохой переносимости. Можно сделать анализ, который точно определит, есть ли данная особенность у конкретного пациента. Это поможет в выборе терапии в дальнейшем – врач не будет назначать препараты, метаболизирующиеся определенным ферментом, либо будет проводить коррекцию дозировок вплоть до минимально возможных.

Таким образом, результаты генетического тестирования помогут выяснить, преобладают ли в конкретном случае психологические причины или генетические особенности.

Точка 3 принятия решения. Выбор лаборатории и выбор генов.

Учитывая имеющуюся гипотезу о возможности особенностей метаболизма у пациентки, был назначен анализ на полиморфизмов цитохромов P450 2D6 и 2C19 и гликопротеина P.

Генетическое тестирование лучше проводить в лабораториях, которые указывают в заключении интерпретацию данных для пациента и врача, в котором прописано, какому именно типу метаболизма соответствует данный генотип. Однако, если лаборатория дает результат в виде варианта генотипа, то в этом случае можно найти интерпретацию данного результата в ряде источников. Информацию о том, какими именно вариантами цитохрома P450 метаболизируется тот или иной препарат часто, но не всегда, можно найти в инструкциях к препаратам, а также в ряде публикаций [12].

Лаборатории проходят проверки и имеют международные сертификаты качества. Однако, следует

учитывать человеческий фактор и возможность ошибок, что встречается не так редко, поэтому, если результат отличается от предполагаемого врачом, имеет смысл свериться с научными публикациями и проверить, как правильно интерпретировать тот или иной вариант генотипа, выданный в заключение лаборатории.

Исследование выполнялось в коммерческой диагностической лаборатории за счет самой пациентки. Выбор генов и полиморфизмов не проводился, использовался стандартный вариант анализа генов фармакокинетики диагностической лаборатории. Заключение диагностической лаборатории содержало результат генотипирования ДНК по полиморфизмам двух генов системы цитохромов P450: CYP2D6 и CYP2C19, гликопротеина P и интерпретацию генетических данных врачом диагностической лаборатории.

Результат тестирования.

1. Пациентка имеет генотип 1*4* по гену фермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6): классифицирован лабораторией как «снижение ферментативной активности».

2. Пациентка имеет генотип T/T по полиморфному локусу C3435T гена гликопротеина P (MDR 1): классифицирован лабораторией как «низкий уровень продукции транспортера».

Точка 4 принятия решения. Оценка результатов тестирования и их влияние на терапевтическую тактику.

Врач оценил данные результаты как подтверждение того, что пациентка относится к «медленным» метаболитам по цитохрому P450 2D6, а также о возможной сниженной активности гликопротеина P, что приводит к более интенсивному проникновению препаратов через ГЭБ, повышая риск неблагоприятных центральных побочных реакций.

Пациентке было объяснено, что ее индивидуальными особенностями является повышенная чувствительность к большинству препаратов, что требует: 1) большей осторожности в подборе терапии; 2) применения более низких дозировок; 3) более плавное повышение доз в динамике; 4) большая длительность терапии до достижения результата, что требует терпения как от самой пациентки, так и от лечащих врачей.

Пациентка была госпитализирована в стационар, где находилась на лечении с 04.05.17. по 09.06.17.

При поступлении: Сознание ясное, ориентирована правильно. Бредовых идей и обманов восприятия не выявляется. Фиксирована на навязчивостях, говорит, что испытывает чувство стыда, озвучивая их. Настроение снижено, особенно в утренние часы. Эмоционально несколько выхолощена, мимика обеднена. Без выраженной психомоторной заторможенности. Суицидные мысли отрицает.

В связи с тем, что на первом плане была тревожно-депрессивная симптоматика с ранними

пробуждениями, типичной сезонной и суточной динамикой, отсутствием нарушений мышления и признаков личностного дефекта, был выставлен диагноз: «рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени» F33.1 с обсессивными симптомами.

Точка 5 принятия решения. Изменение в лекарственной терапии с учетом данных фармакогенетического тестирования

Было принято решение о продолжении терапии кломипрамином в небольших дозах, так как, кломипрамин является одним из препаратов выбора для терапии обсессивной симптоматики, которая присутствовала у пациентки на всем протяжении заболевания. При этом основной акцент был сделан на скорость титрации и возможность использования низких доз препарата. Учитывая, что кломипрамин метаболизируется несколькими изоферментами цитохрома P450 – 1A2, 2C19, 2D6 и 3A4 [5], данные генетического анализа дали возможность предположить, что малые (субтерапевтические) дозы кломипрамина могут оказаться эффективными, при этом риск побочных эффектов может быть снижен.

Однако, в связи с тем, что в прошлом монотерапия антидепрессантами у пациентки результата не давала, было принято решение о добавлении к терапии антипсихотика с целью аугментации. Традиционно используемые с данной целью препараты (рисперидон, арипипразол) метаболизируются с помощью цитохрома P450 2D6 [12], поэтому было принято решение не рассматривать их в качестве возможного варианта. Другие антипсихотики, рекомендованные с целью аугментации антидепрессивной терапии – оланзапин, кветиапин – показали у данной пациентки в прошлом плохую переносимость и отсутствие стабильного эффекта, пациентка негативно относилась к их повторному назначению. Поэтому был выбран препарат трифлуоперазин, так как он метаболизируется CYP 1A2 и не зависит от активности CYP 2D6 [12]. Хотя трифлуоперазин и не входит в рекомендации для аугментации антидепрессивной терапии, в данном конкретном случае назначение его можно считать обоснованным.

Доза повышалась постепенно, кломипрамин от 50 до 75 мг/сутки, трифлуоперазин от 2,5 до 7,5 мг/сутки. На этом фоне отмечалась положительная динамика, значительно уменьшилась частота появления навязчивых представлений, они перестали сопровождаться выраженной эмоциональной окраской, выровнялось настроение, пациентка стала активнее, общительнее, оживились мимические реакции, улучшились сон и аппетит. Негативного отношения к приему препаратов не было. Пациентка была выписана с рекомендацией продолжить прием кломипрамина 75 мг в сутки, трифлуоперазин 7,5 мг/сутки.

Через 4 недели после выписки пациентка предъявляла жалобы на сонливость в первой половине дня, ухудшение зрения. Других жалоб не было, в целом

оценивала переносимость терапии как хорошую. Отмечала значительную редукцию навязчивостей, исчезновение тревоги, перестала прибегать к помощи сына и избегать поездок в одиночестве, отметила улучшение настроения.

Было рекомендовано перераспределение разовых доз лекарств с упором на прием большей части дозы препаратов в послеобеденное время. На этом фоне дневная сонливость уменьшилась. С декабря 2017 года дозировки препаратов были снижены, кломипрамин до 50 мг/сутки, трифлуоперазин до 2,5 мг/сутки. В конце сентября 2018 года при очередном осмотре жалоб не предъявляет. Настроение не снижено. Критична к своему состоянию. Тревога не выражена, спокойно рассказывает о самочувствии. Регулярно принимает назначенную терапию.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о целесообразности назначения генетического тестирования определенной группе пациентов. Действительно, стабильное хорошее состояние было достигнуто после проведения анализа и назначения терапии на основании его результатов. Вместе с тем, данные о связи полиморфизма гена MDR 1 с риском развития побочных эффектов не обладают достаточным уровнем доказательности [3], необходимо признать, что данные генетического тестирования по этому гену представляют сомнительную практическую ценность.

Генотип 1*⁴* по гену фермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6) был справедливо классифицирован лабораторией как «снижение ферментативной активности», это означает, что пациент с таким генотипом относится к типу «промежуточных» метаболизаторов, у которых скорость метаболизма ксенобиотиков снижена относительно условной нормы, но не достигает уровня «медленных» метаболизаторов. Для практического врача такое заключение лаборатории является подтверждением его гипотезы о низкой скорости метаболизма как возможной причине плохой переносимости фармакотерапии. В тоже время, коммерческие лаборатории предлагают, как правило, 1–2 полиморфизма в генах каких-либо цитохромов P450, выбор которых остается на усмотрение самой лаборатории. Однако известно, что адекватная классификация индивидуума по уровню метаболизма возможна только при учете нескольких полиморфизмов нескольких генов цитохромов P450 [3].

В условиях практики, наличие даже такого заключения принесло значительную пользу и привело к коррекции дозировок антидепрессанта и замене антипсихотика. Врач справедливо заключил, что наличие у пациентки генотипа CYP 2D6 1*⁴* связано со снижением скорости метаболизма препаратов и более высоким риском развития побочных эффектов ряда препаратов, в том числе применяв-

шихся у пациентки ранее (амитриптилин, сертралин, галоперидол). Плохая переносимость терапии привела к преждевременной отмене терапии, что утяжеляло течение заболевания.

Несмотря на результаты тестирования, врач выбрал препарат, в метаболизме которого участвует фермент, активность которого у пациентки снижена, но акцент был сделан на коррекцию дозировок. Пациентке было разъяснено, что из-за индивидуальных особенностей метаболизма ей назначаются меньшие дозы, чем были бы назначены в случае получения другого результата анализа. Особое внимание уделялось скорости титрации препарата: дозы повышались постепенно, снижались при ухудшении переносимости препаратов с последующей более плавной титрацией. Были перераспределены разовые дозы препаратов с приемом большей части в вечернее время, что позволило улучшить переносимость терапии. Это позволило добиться редукции основной симптоматики при достаточно неплохой переносимости. Кроме того, разъяснения тактики врача, основанные на результатах анализа, позволили пациентке более спокойно относиться к назначению препарата, с пониманием относиться к появлению побочных эффектов.

Достижение ремиссии при хорошей переносимости терапии, повышение качества жизни, и, следовательно, удовлетворенность пациента проводимой терапией – является основной целью лечения. Для достижения этих результатов необходимы для врача ориентиры для выбора препаратов, а для пациента – доверие врачу, основанное на понимании, что выбор лекарства не является случайным. Не всегда для пациента звучит убедительным, что назначение препарата основывается на результатах проведения большого количества исследований с большим количеством участников. Для пациента важно, чтобы учитывались именно его индивидуальные особенности.

В психиатрии при отсутствии биохимических маркеров особое значение приобретает возможность генетического тестирования, дающее информацию об индивидуальных особенностях метаболизма препарата. Однако, генетическое тестирование не входит в протоколы ведения пациентов, что не дает возможности широкого использования этого метода. Кроме того, большинство практических врачей не рассматривают генетическое тестирование как метод, дающий важную информацию, которая может помочь в выборе препарата. Вместе с тем, как видно из приведенного клинического случая, фармакогенетическое тестирование позволяет улучшить качество помощи пациентам за счет индивидуализированного выбора препаратов. Проведение фармакогенетического тестирования влияет на создание оптимальной терапевтической среды, так как дает пациенту понимание, что врач готов идти на диалог.

Есть основания полагать, что уже в недалеком будущем будут разработаны генетические панели, которые будут использовать не только в случае терапевтической резистентности и плохой переносимости, но и каждому пациенту до назначения терапии. Такой подход дает возможность ряду пациентов избежать опыта побочных эффектов, что повысит комплаентность и сделает терапию действительно персонифицированной. Кроме того, даже

при получении среднестатистического результата «нормальный метаболизм» – у пациента повышается уровень доверия к врачу, так как он видит, что врач внимательно учитывает его индивидуальные особенности, прислушивается к мнению пациента, старается подобрать препарат, обеспечивающий не только хороший результат в плане достижения ремиссии, но и повышающий качество жизни, что невозможно при плохой переносимости терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашов А.М. Фармакогенетика в психофармакологии // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18. № 1. С. 89–98.
2. Кибитов А.О. Фармакогенетика в психиатрии: ожидания, реальность и дорожная карта // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. № 4. С. 27–30.
3. Кибитов А.О., Ивашенко Д.В., Сычев Д.А. Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 1. С. 2–13.
4. Кирничная К.А., Сосин Д.Н., Иванов М.В., Михайлов В.А., Ивашенко Д.В., Ершов Е.Е., Тараскина А.Е., Насырова Р.Ф., Крупицкий Е.М. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115. № 4. С. 113–125.
5. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под. ред. В.Г.Кукеса. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Курьлев А.А., Андреев Б.В. Влияние полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику, эффективность и безопасность антипсихотиков // Психическое здоровье. 2018. Т. 16. № 1. С. 26–39.
7. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Депрессивное расстройство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 112 с.
8. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. Издание второе, дополненное. СПб.: Ладога, 2013. 372 с.
9. Мазо Г.Э., Иванов М.В., Вовин Р.Я. Терапевтическая динамика и предикторы ответа на терапию при использовании селективных серотонинергических антидепрессантов // Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. Т. 5. № 2. С. 49–52.
10. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства // Современная терапия психических расстройств. 2016. № 3. С. 27–40.
11. Сычев Д.А., Шуев Г.Н., Торбенков Е.С., Адриянова М.А. Персонализированная медицина: взгляд клинического фармаколога // Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 61–68.
12. Сюняков Т.С. Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го конгресса европейской коллегии нейропсихофармакологии // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2014. № 3. С. 25–35.
13. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmüller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2003. Vol. 59. N 4. P. 303–312.
14. Hicks J.K., Sangkuhl K., Swen J.J., Ellingrod V.L., Müller D.J., Shimoda K., Bishop J.R., Kharasch E.D., Skaar T.C., Gaedigk A., Dunnenberger H.M., Klein T.E., Caudle K.E., Stingl J.C. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update // Clin. Pharmacol. Ther. 2017. Vol. 102, N 1.
15. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K., Müller D.J., Ji Y., Leckband S.G., Leeder J.S., Graham R.L., Chiulli D.L., Llerena A., Skaar T.C., Scott S.A., Stingl J.C., Klein T.E., Caudle K.E., Gaedigk A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // Clin. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 98. N 2. P. 127–134.
16. Liccardi G.L., Senna G., Russo M., Bonadonna P., Crivellaro M., Dama A., D'Amato M., D'Amato G., Canonica G.W., Passalacqua G. Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. 2004. Vol. 4. N 2. P. 104–107.
17. Rau T.L., Wohlleben G., Wuttke H., Thuerauf N., Lunkenheimer J., Lanczik M., Eschenhagen T. CYP2D6 genotype: Impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants—a pilot study // Clin. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 75. N 5. P. 386–393.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ТЕСТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ПСИХИАТРА: АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА НА ПРИМЕРЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Н.Ю. Корчагина, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов

Неконтролируемость терапевтического ответа и непредсказуемость побочных эффектов фармакотерапии является существенной проблемой современной психиатрии. Цель настоящей статьи: на основе детального рассмотрения реального клинического случая проследить все этапы и логику врача-психиатра при оценке целесообразности назначения фармакогенетического тестирования, изменения терапевтической тактики на основании полученных результатов и оценку терапевтического эффекта. Предпринята попытка ответить на практические вопросы: 1) каким пациентам необходимо проводить тестирование; 2) по каким показаниям его назначать; 3) что может дать результат тестирования врачу и что – пациенту; 4) Как интерпретировать результат

тестирования; 5) как объяснить пациенту целесообразность проведения анализа; 6) насколько можно доверять результату фармакогенетического тестирования; 7) как оценить результат изменения терапевтической тактики врача-психиатра на основании результата тестирования? По результатам детального анализа приведенного клинического случая, можно заключить, что фармакогенетическое тестирование позволяет улучшить качество помощи пациентам за счет индивидуализированного выбора препаратов.

Ключевые слова: антидепрессанты, депрессивное расстройство, фармакогенетика, фармакогенетическое тестирование, полиморфизм гена цитохрома P450, психофармакотерапия, психиатрия.

PHARMACOGENETIC TEST IN THE PRACTICE OF A PSYCHIATRIST: DECISION-MAKING ALGORITHM AND THERAPEUTIC TACTICS ON THE EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

N.Y. Korchagina, G.E. Mazo, A.O. Kibitov

Uncontrollability of the therapeutic response and unpredictability of the side effects of pharmacotherapy is a significant problem in modern psychiatry.

The objective of this article, which is based on our scrutiny of an actual clinical case, was to follow all the stages of deductive reasoning of a psychiatrist in evaluation of pharmacogenetic testing prescription feasibility, changes in treatment tactics based on the obtained results and evaluation of the therapeutic effect. An attempt was made to answer following practical questions: 1) which groups of patients should be tested; 2) what are the indications for the pharmacogenetic testing; 3) what benefits both patient

and doctor could achieve from this test; 4) how to interpret the test results; 5) how to explain the expediency of the analysis to the patient; 6) how can one trust the result of the pharmacogenetic testing; 7) how to properly evaluate the change in the therapeutic tactics based on the result of testing? Based on our detailed analysis of the discussed clinical case, it can be concluded that pharmacogenetic testing improves quality of medication with the personalised choice of drugs.

Key words: antidepressants, major depressive disorder, pharmacogenetics, pharmacogenetic testing, CYP2D6 polymorphisms psychopharmacology, psychiatry.

Корчагина Наталья Юрьевна – врач-психиатр, сеть медицинских центров «Династия», Санкт-Петербург; e-mail: kortna@gmail.com
Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им В.П.Сербского» Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М.Бехтерева» Минздрава РФ; e-mail: druggen@mail.ru