

Насырова Р.Ф.^{1,2}, Шнайдер Н.А.¹, Миронов К.О.³, Шипулин Г.А.⁴, Дрибноходова О.П.³, Голосов Е.А.², Толмачев М.Ю.¹, Андреев Б.В.^{2,5}, Курьлев А.А.^{2,6}, Ахметова Л.Ш.¹, Лиманкин О.В.², Незнанов Н.Г.^{1,6}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²СПб ГБУЗ «Санкт-Петербургская психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург, Россия; ³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ⁴ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, Москва, Россия; ⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия; ⁶ФГБУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ²188357, Ленинградская обл., Гатчинский район, с. Никольское, ул. Меньковская, 10; ³111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; ⁴119121, Москва, ул. Погодинская, 10/1;

⁵199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9; ⁶197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай

Шизофрения — социально значимое психическое расстройство, характеризующееся ранним началом, высокими временными и финансовыми затратами на лечение. Основными препаратами у таких пациентов являются антипсихотики, обладающие высокой эффективностью в отношении позитивных и негативных симптомов шизофрении, но вместе с тем имеющие широкий спектр нежелательных реакций (НР). Клинический эффект и переносимость антипсихотиков переменны и зависят от особенностей генетически детерминированных механизмов (транспортировки, биотрансформации, элиминации).

Представлено наблюдение пациентки, страдавшей шизофренией, у которой в течение нескольких лет после дебюта заболевания отмечалась резистентность к терапии антипсихотиками. После фармакогенетического тестирования у нее выявлено гомозиготное носительство нефункционального аллельного варианта CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097), что явилось причиной полного выключения активности изофермента 2D6 и развития НР при использовании стартовых доз антипсихотиков, а также нарастания тяжести НР с аггравацией психопродуктивной симптоматики даже при медленной титрации суточной дозы.

Ключевые слова: фармакогеномика; фармакогенетика; антипсихотики; шизофрения; гликопротеин P; цитохром P450.

Контакты: Регина Фаритовна Насырова; reginaf@bekhterev.ru

Для ссылки: Насырова РФ, Шнайдер НА, Миронов КО и др. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(4):88–93.

Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case

Nasyrova R.F.^{1,2}, Schneider N.A.¹, Mironov K.O.³, Shipulin G.A.⁴, Dribnokhodova O.P.³, Golosov E.A.², Tolmachev M.Yu.¹, Andreev B.V.^{2,5}, Kurylev A.A.^{2,6}, Akhmetova L.Sh.¹, Limankin O.V.², Neznanov N.G.^{1,6}

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²P.P. Kashchenko Saint Petersburg City Mental Hospital One, Saint Petersburg, Russia; ³Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia; ⁴Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁵Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; ⁶Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia,

Saint Petersburg, Russia

¹3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019; ²10, Menkovskaya St., Nikolskoe Settlement, Gatchina District, Leningrad Region 188357;

³3a, Novogireevskaya St., Moscow 111123; ⁴10/1, Pogodinskaya St., Moscow 119121;

⁵7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034; ⁶6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Schizophrenia is a socially significant mental disorder characterized by early onset and high time and financial expenditure on treatment. The basic drugs in these patients are antipsychotics that are highly effective against the positive and negative symptoms of schizophrenia, but at the same time have a wide range of adverse reactions (ARs). The clinical effect and tolerability of antipsychotics are variable and depend on the characteristics of genetically determined mechanisms (transportation, biotransformation, and elimination).

The paper describes a clinical case of a female patient with schizophrenia who has been noted to be unresponsive to antipsychotic therapy for some years after the onset of the disease. After pharmacogenetic testing, she was found to be homozygous for the nonfunctional allelic variant CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097), which was the reason for the complete shutdown of isoenzyme 2D6 activity and the development of ARs in the use of initial doses of antipsychotic drugs, as well as for an increase in the severity of ARs with aggravation of psycho-producing symptoms with an even slow titration of the daily dose.

Keywords: pharmacogenomics; pharmacogenetics; antipsychotics; schizophrenia; P-glycoprotein; cytochrome P450.

Contact: Regina Faritovna Nasyrova; reginaf@bekhterev.ru

For reference: Nasyrova RF, Schneider NA, Mironov KO, et al. Pharmacogenetics of schizophrenia in real clinical practice: a clinical case. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2018;10(4):88–93.

DOI: 10.14412/2074-2711-2018-4-88-93

Современная фармакогеномика позволяет адаптировать лечение для конкретного пациента (персонифицированная, или ориентированная на пациента, медицина) в противоположность сложившейся практике использования у всех пациентов определенной терапии при определенном клиническом диагнозе. Фармакогеномика дает возможность максимально повысить эффективность лечения пациента при одновременном уменьшении числа и выраженности нежелательных реакций (НР) и способствует внедрению в клиническую практику модели персонифицированной медицины [1].

Модель выбора антипсихотиков, широко применяемых при шизофрении, с позиции психофармакогенетики [2, 3] может дать хорошие фармакоэкономические и клинические результаты, поскольку обеспечит достижение оптимального баланса между эффективностью и безопасностью терапии. Наиболее интересным с клинической точки зрения является носительство однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов, влияющих на транспорт антипсихотиков, а также их эффективность и безопасность.

Важность внедрения достижений фармакогеномики в реальную клиническую практику в настоящее время не вызывает сомнений [4], однако остается нерешенным вопрос о показании к фармакогенетическому тестированию и сроках его проведения: до начала терапии или после нее (в случае повторных безуспешных попыток подбора лекарственного средства – ЛС – и развития клинически значимых НР)? [5, 6]. Для ответа на этот вопрос представляем наше клиническое наблюдение.

Больная О., 47 лет, наследственность отягощена, отец страдал алкоголизмом. Семейная обстановка была напряженной, часто возникали конфликты, в состоянии алкогольного опьянения отец избивал беременную мать. Воспитанием пациентки занималась бабушка, которая, будучи верующим человеком, заставляла ее учить молитвы, отмечать религиозные праздники. В детском возрасте пациентка отличалась гиперактивностью, часто конфликтовала с матерью. В 1991 г., в возрасте 20 лет, встретила с ясновидящей и решила «заниматься астрологией, религией, возникло озарение, захотела стать такой же, как ясновидящая». Во время обучения в университете увлеклась мистикой и эзотерикой. В 2005 г. после переезда в другой город вступила в секту, появились идеи преследования. Первая госпитализация в психиатрический стационар – в 2006 г., затем последовало еще пять госпитализаций, длительностью от 7 мес до 2,5 лет. Получала антипсихотическую терапию, препараты назвать не может. Последняя госпитализация – в Психиатрическую больницу № 6 (Санкт-Петербург), где находилась с 11.03 по 11.08. 2016 г. В этот период стала вялой, апатичной, безынициативной, залеживалась в постели, уклонялась от какой-либо деятельности в отделении. Для прохождения реабилитационных мероприятий была переведена в психиатрическую больницу №1 им. П.П. Кащенко (Санкт-Петербург) с диагнозом: шизофрения параноидная, непрерывно-прогредиентный тип течения. Галлюциаторно-параноидный синдром. F 20.0.

При поступлении соматическое состояние удовлетворительное. Психический статус: доброжелательна, вежлива. Голос тихий, мало модулированный, темп речи нормальный. В месте, времени, собственной личности ориентирована. Подробно излагала анамнестические сведения, называла даты важных событий своей жизни, без труда воспроизводила в де-

талях их содержание. Жаловалась на «чувство апатии», нежелание что-либо делать. Сообщала, что в отделении ей понравилось, говорила, что «нахождение здесь предопределено судьбой», что причинами ее госпитализаций явился «пастырь», который «подчинил себе гонимых, мешая воссоединиться с богом». Считала, что «пастырь» всячески вредит ей, «царапает кожу, выдирает волосы, мешает получить информацию на тонком уровне от Василия, кричит в ухо, угрожает». Описывая данные события, эмоционально не вовлекалась, пантомимические реакции скудные. Интеллектуально-мнестически соответствовала полученному образованию и жизненному опыту. Планов на будущее не имела. Критика к своему состоянию формальная. Подтвердила согласие на лечение в условиях психиатрической больницы.

При поступлении в санаторное отделение получала клозапин в максимальной суточной дозе 300 мг без достижения клинического эффекта: оставалась тревожной, испуганной, поеруженной в себя. Ночью практически не спала, сидела в холле, беспокоилась за себя, говорила, что «пастырь начал охоту... хочет меня сделать зомби... своей работой», сообщала, что мысленно общалась с «Гучем», который подсказывал, давал советы, оберегал.

В связи с неустойчивым психическим состоянием получала инфузионную терапию галоперидолом в максимальной суточной дозе 10 мг. Для дальнейшего лечения пациентка была переведена из санаторного в общее психиатрическое отделение. Был отменен галоперидол и увеличена доза клозапина до 500 мг/сут, однако клинического эффекта не наблюдалось. В начале октября 2016 г. клозапин был заменен на амисульприд в дозе 1000 мг/сут, но также без клинического эффекта: сохранялись галлюциаторно-параноидная симптоматика с псевдогаллюциаторными переживаниями, элементы синдрома Кандинского–Клерамбо в виде идеаторных и сенсорных автоматизмов. Пациентка отказывалась выходить из отделения, держалась обособленно, периодически становилась тревожной, заявляла о преследовании «пастырем» и «его сообщниками». В связи с этим принято решение об отмене амисульприда и повторном назначении галоперидола с постепенным увеличением дозы до 50 мг, что привело к развитию НР в виде экстрапирамидной симптоматики (скованность движений, нарушение глотания) и послужило показанием для назначения тригексифенидила 8 мг. Однако коррекция психофармакотерапии не привела к значимому улучшению психического состояния. Пациентка выходила на улицу только после уговоров, большую часть дня проводила в палате, сидя на кровати, постоянно заявляла о воздействии «пастыря», испытывала сенсорные автоматизмы, в доказательство чего показывала лечащему врачу незначительные царапины на коже (заявляла: «Это пастырь царапает меня, хочет забрать из клиники и убить»).

В начале марта 2017 г. принято решение об отмене галоперидола и назначении сертиндола с титрацией дозы до 16 мг, максимальная суточная доза тригексифенидила снижена до 4 мг. Но в течение 38 дней после коррекции терапии не достигнуто какого-либо клинического эффекта, и сертиндол отменен. После короткого курса детоксикации к лечению добавлены клозапин 25 мг и флувоксамин 50 мг. В течение 10 дней доза клозапина была увеличена до 100 мг, после чего отмечено улучшение состояния: достигнута частичная редукция бредовых переживаний, снятие аффекта напряженности, уменьшение выраженности сенсорных автоматизмов, о сохраняющихся переживаниях говорила неохотно, пыталась уйти от темы, на поведении

пациентки переживания не отражались. Однако при доведении суточной дозы клозапина до 100 мг развились НР (гиперсаливация, избыточная седация, выраженная дневная сонливость, головокружение), что послужило поводом для снижения дозы до 75 мг. Тяжесть НР значительно уменьшилась при относительно стабильном психическом состоянии, поэтому в течение последующих 2 мес предпринята повторная попытка медленного наращивания дозы клозапина до 125 мг, наблюдалась незначительная позитивная клиническая динамика.

В связи с резистентностью к терапии антипсихотиками в максимальных суточных дозах и развитием НР у пациентки было проведено фармакогенетическое тестирование ОНП генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 печени, участвующие в β -окислении антипсихотиков (CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6), а также ОНП генов ABCB1 и ABCG2, кодирующих гликопротеин P и белок устойчивости рака молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), участвующие в транспорте рассматриваемых ЛС.

Дизайн праймеров для амплификации и секвенирования, оптимизация полимеразной цепной реакции и условия пиросеквенирования были выполнены с учетом рекомендаций производителя систем генетического анализа серии RyoMark (Qiagen, Германия) [7]. Все реагенты для выделения ДНК, проведения ПЦР и пробоподготовки продуктов амплификации были синтезированы в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Роспотребнадзора (АмплиСенс®, Россия). Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения RyoMark Q24 2.0.6 (Qiagen, Германия). Большая часть определений генотипов ОНП выполнена с использованием набора реагентов «Пироскрин» (регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13246 от 19 марта 2012 г.) [8].

Впервые установлено, что пациентка является носителем ОНП, ассоциированных со снижением или исключением функциональной активности изоферментов цитохрома P450, участвующих в β -окислении назначаемых антипсихотиков, включая: гетерозиготное носительство аллели C по CYP1A1*2A (6235 T>C, rs4646903) гена CYP1A1, кодирующего изофермент 1A2; гомозиготное носительство наиболее распространенной нефункциональной аллели A по CYP2D6*4 (1934 G>A, rs3892097) гена CYP2D6, кодирующего изофермент 2D6; гомозиготное носительство аллели T по CYP2C9*2 (rs1799853) гена CYP2C9, кодирующего изофермент 2C9. Полученные результаты фармакогенетического тестирования свидетельствовали о том, что пациентка относится к группе медленных метаболизаторов. Это позволило объяснить развитие антипсихотик-индуцированных НР, в том числе агравации психопродуктивной симптоматики, даже при попытках медленного наращивания дозы антипсихотиков не только при поли-, но и при монотерапии.

Обсуждение. С позиции современных позиций генетически обусловленные индивидуальные различия в эффективности и безопасности антипсихотиков [9] следует рассматривать как очевидную закономерность, поскольку процессы их фармакокинетики и фармакодинамики, опосредованные рецепторами, переносчиками, ферментами метаболизма, являются генетически детерминированными (ДНК-зависимыми) [10]. В реальной клинической практике ответ на антипсихотики является мультифакторным и определяется совокупностью генетических факторов и условий внешней среды, которые в свою очередь способны модифицировать генетически зависимые свойства организма.

Выделяют следующие фазы детоксикации или элиминации ксенобиотиков, включая ЛС: 0 фаза — предотвращение всасывания ксенобиотиков в кишечнике (гликопротеин P); I фаза — реакции, в процессе которых ксенобиотики переходят в более гидрофильные соединения (за счет присоединения или освобождения активных функциональных групп, например -ОН, -NH₂, -SH) и которые осуществляются главным образом посредством изоферментов цитохрома p450; II фаза — синтетические реакции, т. е. соединение (конъюгация) ксенобиотиков и/или их метаболитов с эндогенными веществами, в результате чего образуются гидрофильные конъюгаты; III фаза — активная секреция ксенобиотиков и/или их метаболитов в мочу или желчь, осуществляемая гликопротеином P, а также транспортерами органических анионов и катионов.

Результатом биотрансформации ЛС в организме являются изменение фармакологической активности ЛС (при этом ЛС подвергается воздействию ферментов I и/или II фаз метаболизма и транспортеров) и вариабельность клинического ответа на данный ЛС у разных пациентов.

Изоферменты цитохрома P450 играют важную роль в метаболизме широкого круга антипсихотиков. Наряду с печенью, где в наибольшей степени экспрессируется цитохром P450, он обнаружен также в кишечнике, надпочечниках, почках, легких, некоторых отделах головного мозга, коже, плаценте, миокарде. Важнейшим свойством цитохрома P450 является его способность метаболизировать практически все известные химические соединения в процессе I фазы метаболизма ксенобиотиков. При этом наиболее значимым типом реакций является гидроксильрование (β -окисление). Поэтому эффекты антипсихотиков, НР и эффекты межлекарственного взаимодействия определяются уровнем генетически детерминированной активности изоферментов цитохрома P450, что важно учитывать при лечении пациентов с шизофренией с позиции персонализированной медицины.

Экспрессия изоферментов цитохрома P450 в печени человека, а также их вклад в окисление антипсихотиков, вариабельны. Однако большая часть антипсихотиков метаболизируется изоферментами 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, что объяснило выбор панели для фармакогенетического тестирования в рассматриваемом клиническом случае.

Индивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС, включая антипсихотики, позволяют выделить группы пациентов в зависимости от активности ферментов метаболизма:

1) группа экстенсивных (активных) метаболизаторов — большинство людей, они имеют среднестатистическую скорость метаболизма ЛС, гомозиготны по нормальной («дикий») аллели гена, кодирующего соответствующий изофермент;

2) медленные метаболизаторы — индивиды с низкой скоростью метаболизма ЛС, как правило, гомозиготны по нефункциональной («мутантной») аллели, ассоциированной с замедлением/выключением функциональной активности изофермента, кодирующегося соответствующим геном. У медленных метаболизаторов либо отсутствует синтез фермента метаболизма, либо происходит синтез дефектного фермента, что приводит к снижению или полной инактивации его ферментативной активности, кумуляции ЛС в организме с достижением высоких и токсических концентраций.

Это является причиной изменения течения заболевания и ухудшения качества жизни за счет присоединения НР;

3) *промежуточные метаболиты* – индивиды со сниженным уровнем активности того или иного изофермента(ов) P450 печени, которые, как правило, гетерозиготны по нефункциональной (мутантной) аллели гена, кодирующего соответствующий изофермент;

4) *ультраэкстенсивные (сверхактивные, быстрые) метаболиты* – индивиды с повышенной скоростью метаболизма, они гомозиготны по быстрой (мутантной) аллели, ассоциированной с повышением активности фермента, кодируемого соответствующим геном. Для сверхактивных метаболитов доза ЛС должна быть выше, чем для активных метаболитов (исключением являются пролекарства, при назначении которых у сверхбыстрых метаболитов дозу необходимо снизить в связи с риском повышения уровня и кумуляции в организме активных метаболитов ЛС) [11, 12].

Изофермент 2C9, кодируемый геном *CYP2C9*, ответствен за метаболизм 15–20% всех ЛС, подвергающихся I фазе биотрансформации. Ген *CYP2C9* характеризуется выраженным генетическим полиморфизмом, при этом наиболее распространенными в популяции и в настоящее время наиболее изученными являются *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*, ассоциированные с замедлением скорости метаболизма ЛС-субстратов, включая некоторые антипсихотики.

У нашей пациентки найдено гомозиготное носительство нефункциональной аллели *CYP2C9*2*, которая наиболее часто встречается в европейской популяции и сформирована заменой 430 C>T в экзоне 3 гена *CYP2C9* на хромосоме 10. Замена приводит к преобразованию Arg144Cys и формированию изофермента 2C9 со сниженной активностью [13]. У гомозиготных носителей аллели *T* за счет снижения метаболизма до 18% от нормального уровня происходит накопление ЛС в организме и развиваются НР, вплоть до явлений хронической интоксикации.

Носительства нефункциональной аллели *CYP2C9*3*, наиболее распространенной в азиатских популяциях, у пациентки не найдено.

Помимо двух основных ОНП, охарактеризованных выше, в последние годы открыто большое количество других ОНП в регулирующих и кодирующих областях гена *CYP2C9*. Некоторые из них также ассоциированы со сниженной активностью изофермента 2C9 по сравнению с «диким типом». К редким мутантным аллелям относится *CYP2C9*6* (818delA, rs9332131), ранее описанная только у афроамериканцев и представляющая собой аллель, ассоциированную с отсутствием активности изофермента 2C9 в результате нарушения сплайсинга, что вызывает сдвиг рамки считывания и приводит к синтезу дефектного белка [14]. При фармакогенетическом тестировании у нашей пациентки найден нормальный генотип AA по данному ОНП, что согласуется с данными ранее проведенных исследований в различных расовых и этнических группах, свидетельствующими об отсутствии случаев носительства этого ОНП у европейцев.

Изофермент 2D6 кодируется геном *CYP2D6* на хромосоме 22q13.1 и в печени взрослых людей составляет около 2–4% всех изоферментов цитохрома р450 [15]. Однако его клиническое значение достаточно велико, поскольку он метаболизирует около 25% всех известных ЛС, в том числе ан-

типсихотики. К настоящему времени описано более сотни ОНП гена *CYP2D6*, и их число увеличивается. Среди этих ОНП выделяют функциональные аллели, аллели со сниженной функцией и нефункциональные аллели, которые отражают широкий спектр активности изофермента 2D6: от полной инактивации фермента у медленных метаболитов с высоким риском накопления ЛС в организме (вплоть до токсического уровня) и развития серьезных ОНП до значительно усиленной активности фермента у сверхактивных метаболитов с отсутствием клинического эффекта ЛС даже в максимальных суточных дозах. К наиболее изученным нефункциональным аллельным вариантам, приводящим к инактивации изофермента 2D6, относятся *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5*, *CYP2D6*6*. Из них наиболее широко распространены *CYP2D6*3* и *CYP2D6*4*.

У представленной пациентки выявлено гомозиготное носительство нефункционального аллельного варианта *CYP2D6*4* (1934 G>A, rs3892097), что явилось причиной полного выключения активности изофермента 2D6 и развития НР при использовании стартовых доз антипсихотиков, а также нарастания тяжести НР с аггравацией психопродуктивной симптоматики даже при медленной титрации суточной дозы. Нефункциональной аллели *CYP2D6*3* с делецией A2637 в экзоне 5 (rs35742686) у нашей пациентки не найдено, что согласуется с результатами ранее проведенных исследований, свидетельствующими о наибольшей частоте этого ОНП у чилийцев и наименьшей – в европейской и азиатской популяциях.

Изофермент 4F2 кодируется геном *CYP4F2* на хромосоме 19, экспрессируется на эндоплазматическом ретикулуле гепатоцитов, инициирует процесс инактивации и деградации лейкотриена В4, являющегося потенциальным медиатором воспаления, метаболизирует арахидоновую кислоту, может снижать активность различных метаболитов жирных кислот [16]. Генетически детерминированная инактивация изофермента 4F4 у носителей некоторых ОНП гена *CYP4F2* может влиять на выбор стартовой и целевой суточных доз некоторых ЛС, включая антипсихотики. В последние годы уточняется роль ОНП V433M (rs2108622) гена *CYP4F2* в психофармакологии. Показано, что носительство гомозиготного генотипа *CC* требует снижения дозы ЛС и медленной титрации максимальной суточной дозы, носительство гетерозиготного генотипа *CT* позволяет назначать ЛС в стандартных дозах, а гомозиготное носительство генотипа *TT* является показанием для повышения дозы ЛС. По данным фармакогенетического тестирования, у описанной пациентки имелся гетерозиготный генотип *CT*, который не оказывал влияния на эффективность и безопасность психофармакотерапии.

Генами, кодирующими ферменты II фазы метаболизма ЛС и интересными с позиции психофармакогенетики, являются: *UGT1A1*, кодирующий уридиндифосфатглюкуронзилтрансферазу; *GSTP1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу 1; *NAT2*, кодирующий N-ацетилтрансферазу 2.

Уридиндифосфатглюкуронзилтрансфераза катализирует процесс глюкуронирования ЛС в печени, экспрессируется преимущественно в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов, а также (частично) в других органах. Этот фермент очень важен для деактивации и выведения из организма многих ЛС [17].

Глутатион-S-трансферазы представлены суперсемейством мультифункциональных изоферментов, кото-

рые участвуют в процессах детоксикации, используя различные механизмы: каталитическую инактивацию широкого спектра ЛС через конъюгацию с GSH; некаталитическое связывание определенных ЛС; восстановление липид- и ДНК-гидропероксидов через экспрессию активности GSH-пероксидазы.

N-ацетилтрансфераза 2 экспрессируется в гепатоцитах (преимущественно) и кишечнике, а также (в меньшей мере) в некоторых других органах, участвует в детоксикации посредством ацетилирования ЛС – присоединения ацетил-группы. Аллельные варианты гена *NAT2* ассоциированы с вариабельной активностью N-ацетил-трансферазы 2. В зависимости от носительства соответствующих ОНП выделяют быстрых и медленных ацетиляторов. Например, к быстрым ацетиляторам относятся носители быстрых аллелей *4, *12, а к медленным – носители нефункциональных аллелей *5a, *5b, *5c, *6, *7. От активности N-ацетил-трансферазы 2 зависит эффективность детоксикации, что определяет связь рассматриваемых ОНП с большим или меньшим риском возникновения НР.

Наиболее изученными с позиции психофармакогенетики являются инсерция динуклеотидного повтора ТА (rs8175347) в гене *UGT1A1*, а также ОНП I105V A>G (rs1695) и A114V C>T (rs1138272) гена *GSTP1*. Ген *NAT2* отличается выраженным полиморфизмом (описано более 20 аллелей, представляющих собой сочетание нескольких точечных миссенс-мутаций). В популяциях выявляется до 95% носителей 5–6 наиболее распространенных ОНП гена *NAT2*, остальные аллели встречаются достаточно редко (их суммарная популяционная частота не выше 5%). Наиболее интересными с позиции фармакогенетики антипсихотиков являются 282 C>T (rs1041989), 341 T>C (rs1801280), 481 C>T (rs1799929), 590 G>A (rs1799930), 803 A>G (rs12108), 857 G>A (rs1799931). Однако у нашей пациентки выявлен гомозиготный генотип по «диким» аллелям по всем выше указанным ОНП. Это свидетельствовало о том, что особенности клинического ответа на назначаемые антипсихотики и развитие НР у нее были обусловлены генетически детерминированными нарушениями в I фазе метаболизма (гидроксилирование), а не во II фазе (конъюгация, ацетилирование).

Гликопротеин P и белок BCRP играют важную роль в транспорте антипсихотиков. Назначение ингибиторов гликопротеина P/BCRP приводит к увеличению времени циркуляции антипсихотиков в крови и их экспозиции в тканях-мишенях, что является причиной серьезных НР со стороны центральной нервной системы, включая экстрапирамидные расстройства и аггравацию психопродуктивной симптоматики [18]. Поэтому необходимо углубление наших знаний о влиянии носительства ОНП генов *ABCB1* и *ABCG2*, кодирующих гликопротеин P и/или BCRP соответственно, на фармакокинетику антипсихотиков и безопасность фармакотерапии шизофрении.

По данным фармакогенетического тестирования, у описанной пациентки обнаружено гетерозиготное носительство мутантной аллели по ОНП 1236 T>C (rs1128503) и

3435 T>A,C (rs1045642) гена *ABCB1*, в то время как по ОНП 2677 T>A,G (rs20325822677) гена *ABCB1* и по ОНП 421 C>A (rs2231142) и 376 C>T (rs72552713) гена *ABCG2* выявлено гомозиготное носительство «дикой» аллели. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение транспорта антипсихотиков и изменение клинического ответа на их применение в рассматриваемом клиническом случае было обусловлено снижением функциональной активности гликопротеина P, а не BCRP.

С одной стороны, фармакогенетическое тестирование, проведенное у пациентки с шизофренией через несколько лет после дебюта психического расстройства и неудачных попыток подбора антипсихотической терапии и развития клинически значимых НР, выявило причину первичной фармакорезистентности психопродуктивной симптоматики к широкому кругу антипсихотиков. С другой стороны, при наличии технической возможности и высокой комплаентности пациентки и врача к выполнению фармакогенетического тестирования и учету его результатов в реальной клинической практике можно было бы подобрать психофармакотерапию с альтернативным путем метаболизма и минимизировать риск столь резистентного к лечению течения расстройства.

Заключение. Серьезной проблемой современной психофармакологии остается факт различного, подчас неконтролируемого ответа пациентов на ЛС: у меньшей части больных удается достичь полной ремиссии симптомов под воздействием фармакотерапии; у большей части патологический процесс продолжает манифестировать в той или иной степени. Время формирования позитивного ответа на фармакотерапию варьируется и может быть достаточно продолжительным. В течение этого периода психиатр вынужден ждать эффекта терапии, тогда как пациент продолжает испытывать страдания, социальное дисфункциональное, утрачивает трудоспособность и даже предпринимает суицидальные попытки. Все это делает насущным вопрос о поиске возможных генетических предикторов ответа на психофармакологическое воздействие [19, 20].

Преимущество фармакогенетического тестирования заключается в том, что: генотип стабилен (анализы можно выполнять независимо от выраженности патологического процесса или используемой терапии); современные технологии молекулярной диагностики отличаются высокой точностью, число ошибок фактически сведено к нулю; широко доступны исчерпывающие базы данных по геному человека и, следовательно, имеется возможность проведения точечных определений; легко получить генетический материал из периферических образцов (кровь, слюна).

Таким образом, хотя фармакогеномика антипсихотиков изучена недостаточно, знание их генетически детерминированного метаболизма может дать новое представление о потенциальных и интересных с клинической точки зрения системных эффектах этих препаратов как при моно-, так и при политерапии. Внедрение последних достижений психофармакогенетики в реальную клиническую практику – важное направление современной психиатрии.

1. Сычев ДА. Фармакогенетика как технология персонализированной медицины: Что нужно сделать для внедрения в клиническую практику? Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017;(2):3-4. [Sychev DA. Pharmacogenetics as a technology of personalized medicine: What should be done for implementation in clinical practice? *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2017;(2):3-4. (In Russ.)].
2. Ивашенко ДВ, Насырова РФ, Иванов МВ, Незнанов НГ. История фармакогенетики в психиатрии. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2015;(2):33-40. [Ivashchenko DV, Nasyrova RF, Ivanov MV, Neznanov NG. History of pharmacogenetics in psychiatry. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2015;(2):33-40. (In Russ.)].
3. Обьедков ВГ, Давыденко ОГ, Панкратов ВС. Основы фармакогенетики в контексте индивидуализированного подхода к терапии шизофрении. Медицинские новости. 2014;(1):16-20. [Ob'edkov VG, Davydenko OG, Pankratov VS. Fundamentals of pharmacogenetics in the context of an individualized approach to schizophrenia therapy. *Meditsinskie novosti*. 2014;(1):16-20. (In Russ.)].
4. Сычев ДА, Савельева МИ, Кукес ВГ. Проблемы внедрения фармакогенетики в реальную клиническую практику. Медицинская генетика. 2008;(7):21-7. [Sychev DA, Savel'eva MI, Kukes VG. The challenges of implementing pharmacogenetics in clinical practice. *Meditsinskaya genetika*. 2008;(7):21-7. (In Russ.)].
5. Насырова РФ, Толмачев МЮ, Сычев ДА и др. Механизмы развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект. Бюллетень сибирской медицины. 2017;(4):30-41. [Nasyrova RF, Tolmachev MYu, Sychev DA, et al. Mechanisms of development of antipsychotic-induced metabolic disorders: pharmacokinetic aspect. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2017;(4):30-41. (In Russ.)].
6. Власов ПН, Орехова НВ, Антонюк МВ и др. Эффективность и безопасность препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением активного вещества у взрослых в реальной клинической практике с позиции фармакокинетического и фармакогенетического подхода. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(1S):11-20. [Vlasov PN, Orekhova NV, Antonyuk MV, et al. The efficacy and safety of valproic acid medications with controlled active ingredient release in adults in real clinical practice from the position of pharmacokinetic and pharmacogenetic approaches. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(1S):11-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-11-20
7. Миронов КО, Дунаева ЕА, Дрибноходова ОП, Шипулин ГА. Опыт использования систем генетического анализа на основе технологии пиросеквенирования. Справочник заведующего КЛД. 2016;(5):33-42. [Mironov KO, Dunaeva EA, Dribnokhodova OP, Shipulin GA. Experience in the use of genetic analysis systems based on pyrosequencing technology. *Spravochnik zaveduyushchego KLD*. 2016;(5):33-42. (In Russ.)].
8. Шипулин ГА, Манзенюк ИН. Вклад Центрального НИИ эпидемиологии в развитие отечественной молекулярной диагностики. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014;(2):21-7. [Shipulin GA, Manzenyuk IN. Contribution of the Central research Institute of Epidemiology to the development of domestic molecular diagnostics. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014;(2):21-7. (In Russ.)].
9. Насырова РФ, Сивакова НА, Ивашенко ДВ и др. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2016;(3):67-80. [Nasyrova RF, Sivakova NA, Ivashchenko DV, et al. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disorders: current state of the problem. *Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2016;(3):67-80. (In Russ.)].
10. Zai CC, Tiwari AK, Zai GC, et al. New findings in pharmacogenetics of schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 May;31(3):200-212. doi: 10.1097/YCO.0000000000000417.
11. Bahar MA, Setiawan D, Hak E, Wilffert B. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: a systematic review on *CYP2C9*, *CYP2C19* and *CYP2D6*. *Pharmacogenomics*. 2017 May;18(7):701-739. doi: 10.2217/pgs-2017-0194. Epub 2017 May 8.
12. Padmanabhan S, editor. Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine. Academic Press; 2014. 1118 p.
13. Cacabelos R, Martinez-Bouza R. Genomics and pharmacogenomics of schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*. 2011 Oct;17(5):541-65. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00187.x. Epub 2010 Aug 16.
14. Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, et al. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics*. 2001 Dec;11(9):803-8.
15. Thü mmler S, Dor E, David R, et al. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6. *Front Psychiatry*. 2018 Jan 24;9:2. doi: 10.3389/fpsy.2018.00002. eCollection 2018.
16. Kim WY, Lee SJ, Min J, et al. Identification of novel CYP4F2 genetic variants exhibiting decreased catalytic activity in the conversion of arachidonic acid to 20-hydroxyeicosatetraenoic acid (20-HETE). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2018 Apr;131:6-13. doi: 10.1016/j.plefa.2018.02.003. Epub 2018 Mar 11.
17. Hou C, Liu W, Liang Z, et al. UGT-mediated metabolism plays a dominant role in the pharmacokinetic behavior and the disposition of morusin in vivo and in vitro. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 May 30;154:339-353. doi: 10.1016/j.jpba.2018.02.062. Epub 2018 Mar 12.
18. Papazisis G, Goulas A, Sarrigiannidis A, et al. ABCB1 and CYP2D6 polymorphisms and treatment response of psychotic patients in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol*. 2018 Jan;33(1). doi: 10.1002/hup.2644. Epub 2017 Dec 18.
19. Балашов АМ. Перспективы генетики и фармакогенетики в психиатрии (часть II). Психиатрия и психофармакотерапия. 2007;9(1):31-6. [Balashov AM. Prospects of genetics and pharmacogenetics in psychiatry (part II). *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2007;9(1):31-6. (In Russ.)].
20. Псарёва Н. Роль фармакогенетики в психиатрии. Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. 2012;(1):9-13. [Psareva N. The role of pharmacogenetics in psychiatry. *Lekarstvennye preparaty i ratsional'naya farmakoterapiya*. 2012;(1):9-13. (In Russ.)].

Поступила 08.05.2018

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.