

**ПРОГНОЗ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ (ЭПР)
ПРИ ТЕРАПИИ ШИЗОФРЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
ГАЛОПЕРИДОЛ (HALOPERIDOL) И ФЛУФЕНАЗИН (FLUPHENAZINE)
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА
CYP2D6*4 СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P-450**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Республики Беларусь*

*Рассматриваются вопросы индивидуального подбора лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков для терапии пациентов с шизофренией. Известно, что назначение этих лекарственных средств является при шизофрении клинически необходимым. Назначение антипсихотиков сопряжено с риском экстрапирамидных расстройств (ЭПР), являющихся тяжелым осложнением терапии. Надежных биологических маркеров ЭПР не выявлено, что делает неопределенным прогноз их возникновения при назначении различных ЛС. Основываясь на гипотезе о том, что риск ЭПР возможно связан с полиморфизмом системы цитохрома P-450, были генотипированы 270 пациентов с шизофренией по полиморфному локусу CYP2D6*4, определялись пропорции между носителями мутантного генотипа и ЭПР. Используя программу WinPepi и опираясь на выявленные пропорции, рассчитали мощность и необходимый объем выборки для выяснения прогностической валидности полиморфизма CYP2D6*4 для прогноза ЭПР у пациентов с шизофренией. Выяснили, что назначение ЛС галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) в стандартных терапевтических дозах пациентам с полиморфным локусом CYP2D6*4 сопряжено с высоким риском развития экстрапирамидных расстройств.*

Ключевые слова: шизофрения, полиморфный локус, система цитохрома P-450, экстрапирамидные расстройства.

V. G. Objedkov, I. M. Goloyenko

**PROGNOSIS OF EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS (EPR)
IN THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA DRUG HALOPERIDOL
(HALOPERIDOL) AND FLUPHENAZINE (FLUPHENAZINE)
ON THE RESULTS OF THE POLYMORPHIC LOCUS GENOTYPING CYP2D6 * 4
OF CYTOCHROME P-450**

*The article examines the individual selection of medicines (drugs) from the group of antipsychotics for the treatment of patients with schizophrenia. It is known that the purpose of these drugs in schizophrenia is clinically necessary. Appointment antipsychotics involves risk of extrapyramidal disorders (EPR) is a severe complication of therapy. Reliable biological markers ESR revealed that makes them uncertain outlook of the appointment of the various drugs. Based on the hypothesis that the risk associated with possible EPS polymorphism of cytochrome P-450 were genotyped 270 patients with schizophrenia polymorphic locus CYP2D6 * 4 were determined by the proportion between the carriers of the mutant genotype and EPS. Using the program WinPepi, identified based on the proportions calculated power and the required sample size to determine the predictive validity of the CYP2D6 * 4 polymorphism forecast*

*for EPS in patients with schizophrenia. Found that administration of drug haloperidol (Haloperidol) and fluphenazine (Fluphenazine) in standard therapeutic doses to patients with polymorphic locus CYP2D6 * 4 is associated with a high risk of extrapyramidal disorders.*

Key words: schizophrenia, polymorphic locus, the system of cytochrome P- 450, extrapyramidal disorder.

Лекарственной терапии шизофрении применяются лекарственные средства (ЛС) из группы антипсихотиков. Альтернативы терапии ЛС при шизофрении нет, и она не обсуждается: длительная, часто реализуемая в течение жизни терапия антипсихотиками клинически оправдана и полностью предопределяет перспективы пациентов с шизофренией. Вместе с тем, терапия ЛС из группы антипсихотиков сопряжена с риском экстрапирамидных расстройств (ЭПР) [2]. Проблема ЭПР остается актуальной как при терапии традиционными антипсихотиками (ТАП), так и антипсихотиками II поколения или атипичными антипсихотиками (ААП) [8, 12]. Вызываемые антипсихотиками экстрапирамидные расстройства (ЭПР) и применяемые в настоящее время методы их коррекции с использованием холинолитических ЛС центрального действия (ЦХЛ) включают в себя разнообразные неврологические и психические феномены, по своей тяжести и влиянию на качество жизни, сопоставимые с самой болезнью [3]. Одним из современных направлений в психофармакологии шизофрении является ее индивидуализация [15]. Идея индивидуализированной антипсихотической терапии шизофрении основана на субстратной специфичности ЛС из группы антипсихотиков к ферментам системы цитохрома P-450, отличающихся экстремальным полиморфизмом. Хотя метаболизм антипсихотиков контролируется несколькими семействами генов системы цитохрома P-450, ключевая роль здесь принадлежит семейству CYP2D6. Наиболее популяционно распространенным является полиморфный локус, являющийся неполной делецией CYP2D6*4 [4, 5, 6, 14]. Считается, что носители этой мутации в гетеро- и, тем более, в гомозиготном состоянии являются медленными метаболиторами ЛС, что приводит к накоплению ЛС в стриопаллидарной системе, утрате там равновесной концентрации ЛС, избыточной блокаде дофаминовых рецепторов и возникновению ЭПР [9, 10, 13]. На этом основании рассматривается клиническое значение полиморфизма системы цитохрома P-450 в лечении шизофрении [16, 17, 18].

Целью настоящего исследования является выяснение степени детерминации фенотипа ЭПР у пациентов с шизофренией локусом CYP2D6*4 и разработка на этом основании метода прогноза экстрапирамидных расстройств (ЭПР) при терапии шизофрении лекарственными средствами из группы антипсихотиков.

Всего было исследовано 270 пациентов с шизофренией в Республиканском центре психического здоровья и 123 психически здоровых лица группы сравнения. В исследование были включены пациенты с нормальными биохимическими показателями

крови, не имеющие неврологической и соматической патологии, не страдающие зависимостью от психоактивных веществ (за исключением потребления никотина), белорусской национальности и не являющиеся родственниками друг другу. К критериям исключения относились: терапия проводилась менее двух недель, назначение холинолитических ЛС центрального действия (ЦХЛ), назначение нескольких ЛС из группы антипсихотиков, назначение ЛС из группы антипсихотиков в высоких дозах: выше 400 мг хлорпромазинового эквивалента. В исследование были включены пациенты, получающие ЛС в дозах, соответствующих рекомендациям WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Так как настоящее исследование касалось фармакогенетических аспектов терапии, исключались случаи последовательной смены ЛС в течение одной госпитализации. Пациенты получали одно ЛС в течение не менее 2 недель. С исследованными пациентами заключалось информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом. Пациентам проводилось однократное обследование с использованием клинко-психопатологического метода, шкалы оценки позитивных симптомов SAPS, шкалы оценки негативных симптомов SANS (N. Andreasen, 1982; N. Andreasen, S. Olsen, 1982) и стандартизированной шкалы оценки выраженности экстрапирамидных расстройств (ЭПР) – шкала Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (далее – ESRS). Наличие ЭПР констатировалось при общем балле ESRS (далее – ESRSsum) ≥ 11 .

В основную группу были включены пациенты с ESRSsum ≥ 11 . Это были пациенты с выраженными экстрапирамидными симптомами, то есть нуждающиеся в оптимизации лечения. Группа контроля состояла из пациентов с ESRSsum < 11 . Условно, они не нуждались в коррекции терапии. Контрольная группа направленным способом была сформирована таким образом, чтобы быть сопоставимой с основной группой по социо-демографическим и клиническим показателям, доле курящих (63% и 67% в основной и контрольной группах) и проводимой терапии.

Проводилось генотипирование SNP CYP2D6*4 (rs3892097) гена CYP2D6 с использованием ПЦР-

Таблица 1. Характеристика групп сравнения по полу и возрасту

	Основная группа	Контрольная группа	Группа сравнения
N	107	163	123
Пол (М/Ж)	46/61	76/87	58/65
Возраст	36,2 \pm 11,9	34,3 \pm 10,5	31,4 \pm 9,4

метода в лаборатории нехромосомной наследственности Института цитологии и генетики РАН РБ. Набор реактивов и оборудования соответствовал технологии ПЦР-диагностики в ее базовом варианте.

Количественный анализ совмещал использование методологий, базирующихся на оценке статистической значимости (Р. Фишер) и размеров эффектов (Дж. Коэн). При планировании выборочных исследований мы исходили из следующих параметров: ошибка I рода (уровень значимости), $\alpha = 0,05$; ошибка II рода, $\beta = 0,20$; статистическая мощность, $power = 0,8$; Рассчитывались Pearson's хи-квадрат, Отношение шансов (ODDS RATIO), 95% доверительный интервал для отношения шансов, Мощность теста (POWER OF EXACT TESTS) и Необходимый объем выборки (REQUIRED SAMPLE). Статистический ана-

лиз результатов проводился с помощью калькулятора для эпидемиологических исследований WinPeri.

Характеристика проводимой терапии. Исследованные пациенты получали ЛС, классифицированные в соответствии с номенклатурой АТС/ddd (англ., Anatomical Therapeutic Chemical classification system/basic definition of the defined daily dose)¹. Назначаемые ЛС (оригинальные, генерические) и клиническое обоснование назначений не являлись предметом исследований и определялись предпочтениями и квалификацией врачей, материальным обеспечением лечебного процесса в период проведения исследований в лечебном учреждении. Ниже, в таблице № 2 представлены ЛС из группы антипсихотиков и частота их назначений в основной и контрольной группах.

Таблица 2. Распределение антипсихотических ЛС в основной и контрольной группах.

Код АТС/ddd	Антипсихотики	Основная группа (ESRSsum) > 11	Контрольная группа (ESRSsum) < 11
N05AA011	Chlorpromazine	3 (2%)	5(3%)
N05AB02	Fluphenazine	18 (17%)	15(9%)
N05AB06	Trifluoperazine	15(14%)	11(8%)
N05AD01	Haloperidol	35(33%)	20(12%)
N05AF01	Flupentixol	5(5%)	18(11%)
N05AF05	Zuclopendixol	7(7%)	7(5%)
N05AH02	Clozapine	2(2%)	25(15%)
N05AH03	Olanzapine	1(1%)	10(6%)
N05AH04	Quetiapine	2(2%)	11(7%)
N05AL01	Sulpiride	5(5%)	14(9%)
N05AX08	Risperidone	14(12%)	27(15%)
Всего		107	163

Группы сравнения были направленным способом сформированы сопоставимыми друг другу по факторам, влияющим на риск возникновения ЭПР при терапии пациентов с шизофренией (пол, возраст, вредные привычки).

1. Распространенность аллеля CYP2D6*4 в популяции пациентов с шизофренией. Сравнили частоту встречаемости аллеля CYP2D6*4 в популяциях пациентов с шизофренией и здоровыми лицами из группы сравнения.

Судя по полученным данным, мутантный аллель CYP2D6*4 был представлен среди пациентов с шизофренией и здоровыми лицами в равной степени. Следуя стандартам молекулярно-генетических исследований, сравнили полученные данные с популяционными частотами мутантного аллеля CYP2D6*4 в популяции европейцев. Данные об этом получили в базе данных ALFRED (Allele FREquency Database) на сайте <http://alfred.med.yale.edu>. Популяционная частота А аллеля (rs3892097) у европейцев составляет от 18 до 24 % в различных субпопуляциях.

¹ Информация о номенклатуре АТС/ddd см. на сайте центра ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств (англ., WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) <http://www.whocc.no/>.

Таблица 3. Результаты генотипирования по CYP2D6*4 у пациентов с шизофренией (из основной и контрольной групп) в сравнении со здоровыми лицами группы сравнения (пациенты/здоровые лица)

	Частоты: шизофрения/группа сравнения, чел	%	p
mtmt	14/8	5/6	>0,05
mtwt	62/36	23/27	>0,05
wtwt	181/66	67/49	>0,05
Сомнительный результат	13/23	5/18	
Всего	270/133		

2. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Chlorpromazine.

В настоящем исследовании не было собрано необходимого для прогноза ЭПР количества случаев при терапии шизофрении Chlorpromazine².

² Надежная прогностическая статистика невозможна на маленьких выборках, где в 4-польной таблице пропорций информация представлена только однозначными числами.

Обзоры и лекции

3. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Fluphenazine.

Пропорция в распределении аллеля CYP2D6*4 среди пациентов с шизофренией в основной группе оказалась равной 0,7, а в контрольной только 0,2. Расчет статистических показателей такого распределения обнаружил высокую степень и достоверность различия в распределении мутации CYP2D6*4 в этих группах (значения Pearson's хи-квадрат и p). Отношение шансов (ODDS RATIO>1) и 95% доверительный интервал указывают на «работоспособность» рассматриваемого аллеля в качестве маркера для предсказания экстрапирамидной симптоматики при терапии шизофрении Fluphenazine. Если бы данный предиктор использовался в качестве диагностического теста (маркера) для предвидения возникновения ЭПР при назначении Fluphenazine в терапевтических дозах, мощность такого теста оказалась бы не ниже 74.09. Это позволяет оценить CYP2D6*4 как полноценный потенциальный генетический предиктор возникновения ЭПР при назначении Fluphenazine. Для полной уверенности в этом произвели расчеты

необходимого объема выборки (достаточно ли велика была выборка для обнаруженных опытным путем пропорций, что бы утверждать состоятельность аллеля CYP2D6*4 в качестве предиктора ЭПР). Значения необходимого объема выборки (REQUIRED SAMPLE) убеждают, что количество обследованных вполне достаточно и сделанные выше выводы вполне корректны с эпидемиологических позиций.

4. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Trifluoperazine.

Пропорции в распределении аллеля CYP2D6*4 среди пациентов с шизофренией в основной и контрольной группах оказались практически равными: 0,4–0,5; распространенность аллеля в обеих группах не отличалась друг от друга. Значения отношения шансов и 95% доверительного интервала, а так же мощности теста показали то, что аллель CYP2D6*4 не может рассматриваться в качестве предиктора ЭПР при назначении Trifluoperazine.

5. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Haloperidol.

Таблица 4. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма CYP2D6*4 в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Fluphenazine

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11, чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11, чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель CYP2D6*4	14+/4–	3+/12–	10.935	P = 0.001
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель CYP2D6*4	14.00	2.74–71.52	74.09%	5,602

* + Аллель CYP2D6*4 присутствует.

** – Аллель CYP2D6*4 отсутствует.

Таблица 5. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма CYP2D6*4 в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Trifluoperazine

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11, чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11, чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель CYP2D6*4	7+/8–	5+/6–	0.004	P = 0.951
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель CYP2D6*4	1.05	0.24–4.69	2.85 %	776

* + Аллель CYP2D6*4 присутствует.

** – Аллель CYP2D6*4 отсутствует.

Таблица 6. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма CYP2D6*4 в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Haloperidol

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11, чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11, чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель CYP2D6*4	21+/14–	4+/16–	8.213	0.004
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель CYP2D6*4	6.00	1.70–21.13	78.10%	46

* + Аллель CYP2D6*4 присутствует.

** – Аллель CYP2D6*4 отсутствует.

Пропорция в распределении аллеля *CYP2D6*4* среди пациентов с шизофренией в основной группе оказалась равной 0,6, а в контрольной только 0,2. Расчет статистических показателей такого распределения показал высокую степень и очевидную достоверность различия в распределении мутации *CYP2D6*4* в этих группах (значения Pearson's хи-квадрат и p). Отношение шансов (ODDS RATIO > 1) и 95% доверительный интервал указывают на «работоспособность» рассматриваемого аллеля в качестве предиктора для предсказания экстрапирамидной симптоматики при терапии шизофрении Haloperidol. Если бы данный предиктор использовался в качестве диагностического теста (маркера) для предвидения возникновения ЭПР при назначении Haloperidol в терапевтических дозах, мощность такого теста оказалась бы не ниже 78.10%. Это позволяет оценить *CYP2D6*4* как полноценный потенциальный генетический предиктор возникновения ЭПР при назначении Haloperidol. Для полной уверенности в этом произвели расчеты необходимого объема выборки (достаточно ли велика была выборка для обнаруженных опытным путем пропорций, что бы утверждать состоятельность аллеля *CYP2D6*4* в качестве предиктора ЭПР). Значения необходимого объема выборки (REQUIRED SAMPLE) убеждают, что количество обследованных в принципе достаточно, для полной корректности с эпидемиологических позиций выводов о работоспособности теста контрольная группа должна быть увеличена минимум на три человека.

Полученные нами результаты идентичны выводам из исследования Brockmoller J. [1]. Была найдена сильная связь между риском ЭПР и медленным метаболизмом, детерминируемым *CYP2D6*4*. Из негенетических факторов на эти риски в большей степе-

ни влияли масса тела и курение и несущественно: возраст и пол.

6. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля *CYP2D6*4* при назначении Flupentixol.

Пропорция в распределении аллеля *CYP2D6*4* среди пациентов с шизофренией в основной группе оказалась равной 0,8, а в контрольной только 0,05. Расчет статистических показателей такого распределения показал высокую степень и очевидную достоверность различия в распределении мутации *CYP2D6*4* в этих группах (см. значения Pearson's хи-квадрат и p). Отношение шансов (ODDS RATIO > 1) и 95% доверительный интервал указывают на «работоспособность» рассматриваемого аллеля в качестве предиктора для предсказания экстрапирамидной симптоматики при терапии шизофрении Flupentixol. Если бы данный предиктор использовался в качестве диагностического теста (маркера) для предвидения возникновения ЭПР при назначении Flupentixol в терапевтических дозах, мощность такого теста оказалась бы не ниже 89.59%. Это позволяет оценить *CYP2D6*4* как полноценный потенциальный предиктор возникновения ЭПР при назначении Flupentixol. Для полной уверенности в этом произвели расчеты необходимого объема выборки (достаточно ли велика была выборка для обнаруженных опытным путем пропорций, что бы утверждать состоятельность аллеля *CYP2D6*4* в качестве предиктора ЭПР). Значения необходимого объема выборки (REQUIRED SAMPLE) убеждают, что количество обследованных в принципе достаточно.

7. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля *CYP2D6*4* при назначении Zuclophentixol.

Таблица 7. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма *CYP2D6*4* в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Flupentixol

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11, чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11, чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель <i>CYP2D6*4</i>	4+/1-	1+/17-	12.747	P = 0.0001
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель <i>CYP2D6*4</i>	68.00	4.25–1087.15	89.59%	Всего 12 (6 в А, 6 в В)

* + Аллель *CYP2D6*4* присутствует.

** – Аллель *CYP2D6*4* отсутствует.

Таблица 8. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма *CYP2D6*4* в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Zuclophentixol

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11, чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11, чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель <i>CYP2D6*4</i>	5 +/2-	1 +/6-	4.667	P = 0.031
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель <i>CYP2D6*4</i>	15.00	1.26–178.97	17.65%	Всего 44 (22 в А, 22 в В)

* + Аллель *CYP2D6*4* присутствует.

** – Аллель *CYP2D6*4* отсутствует.

Обзоры и лекции

Мощность теста оказалась недостаточной, так как расчетные показатели необходимого объема выборки для найденных пропорций значительно превышали объем набранного материала.

Один из литературных источников, тем не менее, констатирует сильную статистическую связь и клиническую значимость между риском ЭПР и полиморфным локусом CYP2D6*4 при терапии Zuclopenthixol [11].

8. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Sulpiride.

Данные не достоверны (требуется набор материала).

9. Риск ЭПР при шизофрении у пациентов-носителей аллеля CYP2D6*4 при назначении Risperidone.

Таблица 9. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма CYP2D6*4 в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Sulpiride

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11 , чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11 , чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель CYP2D6*4	2+/3-	3+/11-	0.655	P = 0.418

* + Аллель CYP2D6*4 присутствует.

** – Аллель CYP2D6*4 отсутствует.

Таблица 10. Статистические показатели вклада аллельного полиморфизма CYP2D6*4 в риск возникновения ЭПР при терапии шизофрении Risperidone

	Основная группа (ESRSsum) ≥ 11 , чел. (Группа А)	Контрольная группа (ESRSsum) < 11 , чел. (Группа В)	Pearson's хи-квадрат	Уровень значимости
Аллель CYP2D6*4	7+/7-	4+/23-	5.814	0.016
	Отношение шансов (ODDS RATIO)	95% доверительный интервал	Мощность теста POWER OF EXACT TESTS:	Необходимый объем выборки REQUIRED SAMPLE:
Аллель CYP2D6*4	5.75	1.35–24.53	56.08%	52 (26 в А, 26 в В)

* + Аллель CYP2D6*4 присутствует.

** – Аллель CYP2D6*4 отсутствует.

Пропорция в распределении аллеля CYP2D6*4 среди пациентов с шизофренией в основной группе оказалась равной 0,5, а в контрольной 0,14. Расчет статистических показателей такого распределения показал высокую степень и очевидную достоверность различия в распределении мутации CYP2D6*4 в этих группах (значения Pearson's хи-квадрат и р). Отношение шансов (ODDS RATIO >1) и 95% доверительный интервал указывают на «работоспособность» рассматриваемого аллеля в качестве предиктора для предсказания экстрапирамидной симптоматики при терапии шизофрении Risperidone. Однако уровня теста достигнуто не было (недостаточно мощности, всего 56.08%) по причине недостаточно большой выборки для обнаруженных пропорций.

Несмотря на не в полнее удовлетворительный результат, не позволяющий нам включить Risperidone в число ЛС, для которых генотип CYP2D6*4 был бы прогностически валиден для предвидения ЭПР, сошлемся на результаты De Leon J. Автор находит величину эффекта рассматриваемого маркера на уровне OR = 3,1 (ДИ = 1,4 до 7,0), что подтверждает клинический эффект и найденных нами пропорций [7].

Клинический пример применения метода

Фамилия, имя, отчество: Ратуева Елена Викторовна³

Год рождения: 28.02.1988.

³ ФИО пациентки изменены.

Место жительства: г. Минск

Место работы, должность: не работает

Дата поступления: 16.11.2012.

Дата выписки: 30.01.2013.

Диагноз основной: Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. F 20.01. Экстрапирамидный синдром.

Основные виды терапии до включения в исследование: галоперидол, пантогам, фенибут, диазепам, сомнол, симптоматическое, реабилитация в отделении, психотерапия, психобразование с семьей.

Инвалидность, срок переосвидетельствования: нет.

Анамнез: Наследственность: старшая сестра страдает синдромом Шерешевского-Тернера, анорексией. Перенесла: простудные, ЧМТ. Образование высшее. Работала экономистом в коммерческом центре, 09.08.12 г. уволилась по болезни. Вир. гепатит, туберкулез, вен. заболевания, аллерг. реакции на лекарственные ЛС отрицает. Не замужем. Проживает с родителями и сестрой.

Психически больна с 2003 г. Трижды лечилась в РКПБ, последняя госпитализация с 12.11.2004. по 30.12.2004. После последней выписки принимала rispolept, лепонекс, наблюдалась амбулаторно. Состояние ухудшилось с мая 2012: постепенно стала отказываться от приема лекарств, пищи, стала вегетарианкой, начала читать религиозную литературу, принюхиваться ко всему, ощущала запах крови, пе-

рестала спать. Скорой помощью доставлена в центр психического здоровья. С 14.08.2012 по 12.11.2012 лечилась в центре психического здоровья. После выписки практически ничего не ела, и не пила, т. к. считала еду «нечистой, а в воде якобы лекарство», не спала ночью, т. к. «матрас растёт», считала, что «мать изменилась и не совсем ее», высказывала мысли о беременности. Психиатром ГПНД вновь направлена на стационарное лечение. На большинство ЛС возникают экстрапирамидные нарушения.

Соматически: Телосложение правильное, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые без изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца чистые. АД 120/80. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез в норме.

Неврологически: зрачки равновеликие, оскал симметричен, язык по средней линии, СПР живые D=S, движение в конечностях сохранены в полном объеме, парезов нет, походка обычная. Менингеальные симптомы отсутствуют. Выраженные экстрапирамидные симптомы в форме лекарственного паркинсонизма и акатизии.

Лабораторно: Флюорография № 00041082 от 23.08.2012 – без патологии – без видимой патологии.

ЭКГ от 24.08.2012-нормальное положение ЭОС. Синусовый ритм, ЧСС-63уд/мин. Укорочение интервала PQ.

Общий анализ крови от 14.11.2012: лейкоциты – 5,7; эритроциты – 4,903; гемоглобин – 129; СОЭ – 5 мм/час; от 28.12.2012 – без патологии.

Биохимический анализ крови от 19.11.2012: АЛТ – 19 ед/л; АСТ – 35 ед/л; билирубин – 9,8 мкмоль/л.

ИФА – ЛЮЭС от 16.08.2012 № 1101 – отрицательная.

Анализ крови на содержание глюкозы от 17.11.2012 – 5,7 ммоль/л.

Анализ мочи от 17.11.2012: норма.

ДЗ № 21881 от 20.11.2012 – микробов кишечной группы не найдено.

УЗИ органов малого таза от 26.10.2012 – без патологии.

О/гинеколога от 03.09.2012 и 28.01.2013 – здорова (virgo)э

О/психолога от 28.08.2012 – на фоне мотивационного снижения, эмоциональной измененности страдает продуктивность психической деятельности. В сфере мышления выявлены грубые нарушения в виде формальности, нецеленаправленности, аутичности. 10.01.13. приглашалась для повторного тестирования.

Психическое состояние: При поступлении: сознание ясное, в месте, времени и собственной личности ориентирована верно. Напряжена, насторожена, на вопросы отвечала с задержками и чаще «это личное и не обязательно». Осматривалась по сторонам, приноживалась, боялась присесть на стул. Погружена в себя. Отказывалась от осмотра соматического и приема лекарств. Во время завтрака долго

смотрела на еду, нюхала кашу, чай и съела только два куска батона. В отделении контакт малопродуктивный, с окружающими не общалась, читала религиозную литературу, планировала в монастырь, периодически загадочно улыбалась «у меня бьется плод». Негативно относилась к матери. Мышление аутичное, амбивалентное, паралогичное. Стереотипно повторяла свои вопросы «зачем я здесь, мне лекарства не нужны». Ела с принуждением, от мяса категорически отказывалась. Эмоции однообразные. Критики нет. Звучала идеи о беременности, считала себя «красавицей и очень востребованной», заявляла, что «по ночам имеет связи с мужчинами».

В процессе лечения состояние не улучшилось, бредовая симптоматика остается актуальной, аутична, не вовлекаться в труд в отделении, отказывается посещать реабилитационный центр.

Генотипирование и тактика лекарственной терапии: Генотип пациентки по аллелю CYP2D6*4 оказался mtm (*4/*4) CYP2D6*4. На этом основании было принято решение об отмене галоперидола и назначении амисульприда по 400 мг 2 раза в день ввиду того, что у данного ЛСа почечный (не печеночный) метаболизм, он выводится из организма с мочой).

В процессе лечения амисульпридом состояние улучшилось, поблекла бредовая симптоматика, начала избирательно общаться, вовлекаться в труд в отделении, посещать реабилитационный центр, фон настроения ровный, суицидальных мыслей нет, поведение правильное, нормализовался сон и аппетит, включалась в трудовые и реабилитационные процессы. Выписана в удовлетворительном состоянии, ровном настроении, вне острых психотических расстройств в сопровождении родителей. Экстрапирамидные симптомы уменьшились.

Рекомендовано: наблюдение психиатра по месту жительства, амисульприд 400 мг 2 раз в день.

Резюме: пациентка провела в РНПЦ 2,5 месяца. Прямые расходы на ее лечение составили 1500 \$ США. Длительное пребывание в стационаре связано с отсутствием ответа на терапию и экстрапирамидными симптомами в результате лечения. В результате генотипирования оказалось, что генотип по аллелю CYP2D6*4 оказался mtm (*4/*4) CYP2D6*4, что свидетельствует о высоком риске экстрапирамидных осложнений. В этой связи пациентке был назначен ЛС с почечным типом метаболизма (амисульприд 400 мг 2 раза в день). В результате состояние пациентки стало быстро улучшаться. Симптомы ЭПР подверглись обратному развитию.

Выводы

1. Наиболее обоснованными выводами с точки зрения статистической мощности и необходимого размера выборки являются итоги исследования риска ЭПР при назначении Haloperidol и Fluphenazine. Назначение ЛС галоперидол (Haloperidol) и флуфеназин (Fluphenazine) в стандартных терапевтических

□ **Обзоры и лекции**

дозах пациентам с полиморфным локусом *CYP2D6**4 сопряжено с высоким риском развития экстрапирамидных расстройств.

2. Оценка размера статистического эффекта степени риска ЭПР при назначении ЛС галоперидол (**Haloperidol**) и флуфеназин (**Fluphenazine**) в стандартных терапевтических дозах пациентам с полиморфным локусом *CYP2D6**4 дает основание рекомендовать отказаться от назначения этих ЛС пациентам с шизофренией.

Литература

1. Brockmoller J., Kirchheiner J., Schmider J. et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 438–52.
2. Casey, D. E. Extrapyramidal syndromes: Epidemiology, pathophysiology and the diagnostic dilemma. *CNS Drugs* 1996; 10: 1–12.
3. Casey, D. E. Motor and mental aspects of extrapyramidal syndromes. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 10: 105–14.
4. Cheng, J. et al. Potential role of CYP2D6 in the central nervous system. *Xenobiotica*; the fate of foreign compounds in biological systems. 2013. Nov;43(11):973–84.
5. Chiba, K. et al. Inter-individual variability of in vivo CYP2D6 activity in different genotypes. *Drug metabolism and pharmacokinetics.* 2012. 27(4):405–13.
6. Dahl, M-L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics. *Clin. Pharmacokinet.* 2002; 41: 453–70.
7. De Leon, J., Susce M. T., Pan R. M., Fairchild M., Koch W. H., Wedlund P. J. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 15–27.
8. Gardner, D. M., Baldessarini R. J., Waraich P. Modern antipsychotic drugs: A critical overview. *Can. Med. Assoc. J.* 2005; 172: 1703–11.
9. Hadithy, A. F, et al. Cytochrome P450 2D6 Poor Metabolism, Curvilinearity, and Response: An Intriguing Observation Requiring Requiring Integration of Psychopharmacology Into Pharmacogenetics. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2013 Dec; 33(6):833–4.
10. Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): Clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005; 5: 6–13.
11. Jaanson, P., Marandi T., Kiivet R. A. et al. Maintenance therapy with zuclopenthixol decaonate: Associations between plasma concentrations, neurological side effects and CYP2D6 genotype. *Psychopharmacology* 2002; 162: 67–73.
12. Juncos, J. The scourge of EPS: Have atypical antipsychotics solved the problem? *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61: 955–62.
13. Patsopoulos, N. A., Ntzabi E. E., Zintaras E., Ionnidis J. P. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia; a meta-analysis. *Pharmacogenet. Genomics* 2005; 15: 151–8.
14. Sachse, C., Brockmoller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: Allele frequencies and phenotypic consequences. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60: 284–95.
15. Swen, J. J. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *Clinical pharmacology and therapeutics.* 2008. May; 83(5):781–7.
16. Tomalik-Scharte, D., Lazar A., Fuhr U., Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. *Pharmacogenomics J.* 2008; 8: 4–15.
17. Wilffert, B., Zaal R., Brouwers J. R. Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia. *Pharm. World Sci.* 2005; 27: 20–30.
18. Zanger, U. M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: Overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2004; 369: 23–37.