

Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций?

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург

Для цитирования:

Москалева П.В., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Сроки проведения фармакогенетического тестирования: до или после развития нежелательных побочных реакций? // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 56–58.
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10030

Описание пациента

Клинический случай низкой эффективности и переносимости антипсихотиков у молодой женщины (29 лет) с шизофренией, имеющей фармакогенетический профиль «медленный метаболизатор».

Тип вмешательства (лечение до персонализации)

Развитие и течение заболевания представлено в табл. 1.

Таблица 1

Анамнестические данные

Время	Препарат/комбинация	Эффект	Нежелательные побочные реакции (НПР)
2005 г. – первичное обращение	Флуоксетин (60 мг/сут), фенибут (500 мг/сут)	+	–
2008 г.	Рisperидон (2 мг/сут)	+	–
Сентябрь 2009 г.	Галоперидол 25 мг/сут, оланзапин 30 мг/сут	–	–
	Палиперидон 12 мг/сут, галоперидол 10 мг/сут, тригексифенидил 12 мг/сут	+	Сведений недостаточно
2009–2011 гг.	Палиперидон 9 мг/сут	–	Галакторея, нарушен менструальный цикл
	Трифлуоперазин 7,5 мг/сут	–	Возбуждение, усиление тревоги
	Рisperидон 3 мг/сут	–	Обморочные состояния
	Кветиапин 600 мг/сут	–	Нарастание психотической симптоматики
2012 г. – клин. фармаколог	Сертиндол 16 мг/сут, тригексифенидил 4 мг/сут	±	Экстрапирамидный синдром (ЭПС) купирован корректором
2015 г. – роды	Арипипразол 30 мг/сут, вальпроевая кислота 1600 мг/сут	–	Гипертермия, нейтропения, тромбоцитопения
Июнь – декабрь 2015 г. (госпитализация)	Оланзапин 20 мг/сут	–	Инттоксикация
	Арипипразол 15 мг/сут	–	Гипертермия
	Амисульприд 1200 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут	–	Нейролептический синдром, гиперпролактинемия
	Венлафоксин 375 мг/сут и сертиндол 12 мг/сут	±	Нейролептический синдром
	Сертиндол 8 мг/сут, венлафоксин 375 мг/сут, бипериден 6 мг/сут	±	ЭПС, резистентный к корректору

Время	Препарат/комбинация	Эффект	Нежелательные побочные реакции (НПР)
2015–2017 гг.	Миртазапин 45 мг/сут, зипрасидон 160 мг/сут	–	Депрессивно-параноидная симптоматика
	Трифлуоперазин 15 мг/сут	–	Нейтропения, лимфоцитоз
Январь 2017 г.	Амитриптилин 37,5 мг/сут, оланзапин 10 мг/сут	–	Заторможена, малоактивна, безынициативна, тревожна
	Зуклопентиксол 20 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут, тригексифенидил 6 мг/сут	–	Ортостатическая гипотензия, нейролептический синдром
Февраль 2017 г.	Бипериден 6 мг/сут галоперидол 15 мг/сут внутрь и галоперидол-деканоат 50 мг внутримышечно однократно	±	ЭПС, резистентный к биперидену
Апрель 2017 г.	Галоперидол 15 мг/сут, кломипрамин 150 мг/сут	–	Антипсихотик-индуцированный нейролептический синдром, пароксизм предсердной тахикардии с ЧСС до 170/мин
	Флувоксамин 150 мг/сут	–	Вторичная депрессия
	Трифлуоперазин 12,5 мг/сут	–	Скованность, тремор
	Трифлуоперазин 10 мг/сутки, вортиоксетин 10 мг/сут, тригексифенидила 4 мг/сут	+	Снижение настроения, заторможённость в идеомоторной сфере, ЭПС купирован

Показания к персонализации

Как видно из представленной таблицы подобрать антипсихотический препарат пациентке было крайне сложно, так как даже в случае достижения хотя бы частичного улучшения психического состояния, в клинике сразу же развивались нежелательные побочные реакции (НПР)

Тип персонализации

Таким образом, спустя 12 лет после дебюта заболевания в связи с повторными НПР было принято решение о фармакогенетическом тестировании. Генотипирование направлено на поиск ОНП в генах белков, имеющих отношение к фармакокинетике и фармакодинамике антипсихотиков и антидепрессантов. По результатам исследования пациентка – гомозиготный носитель CYP2D6*4 (*4/*4) и гетерозиготный носитель CYP2C9*2 (*1/*2). Кроме того, она является гетерозиготным носителем аллели T в гене ABCB1 (rs1128503), кодирующем Р-гликопротеин.

Изменения после персонализации

Согласно рекомендациям, у медленных метаболизаторов по CYP2D6, принимающих классические, а также ряд атипичных антипсихотиков, отмечается повышение содержания препарата в плазме крови, что требует снижения суточных доз, особенно в случае политерапии шизофрении.

Так, согласно действующей инструкции к применению галоперидола, утвержденной FDA, если известно, что пациент – медленный метаболизатор по CYP2D6, доза должна быть снижена на 50 % от рекомендуемой или выбран другой препарат (например, пимозид, флупентиксол, флуфеназин, кветиапин, оланзапин, клозапин).

Применение у медленных метаболизаторов по CYP2D6 антипсихотиков, метаболизирующихся преимущественно этим изоферментом, даже в средних терапевтических дозах сопровождается повышенной частотой и тяжестью НПР и удлинением сроков госпитализации, что и наблюдалось у пациентки. Для коррекции НПР, в частности экстрапирамидного синдрома, пациентке назначался бипериден. Однако НПР не были купированы и нарастали, что послужило поводом для замены корректора. Это можно объяснить тем, что бипериден (наряду с будипином) является ингибитором фермента CYP2D6, поэтому его применение с антипсихотиками, метаболизирующимися с его участием, у медленных метаболизаторов (у гомозиготных носителей медленных аллелей гена CYP2D6) не снижает, а повышает риск развития НПР. В качестве альтернативных лекарственных средств вместо биперидена в данном случае лучше использовать тригексифенидил, проциклидин, профенамин и борнаприн. Для купирования депрессивной симптоматики назначался вортиоксетин, также первично ме-

таболизирующийся до неактивных метаболитов в печени с участием CYP2D6. У медленных метаболизаторов уровень активных метаболитов вортиоксетина в крови в два раза выше, чем у распространенных, поэтому рекомендуемая максимальная суточная доза препарата не должна превышать 10 мг/сут, если назначается монотерапия. В случае политерапии, если одновременно назначаются другие ингибиторы изофермента CYP2D6, суточная доза вортиоксетина должна быть снижена наполовину (до 5 мг/сут).

Динамика

После проведения фармакогенетического тестирования и персонализированного подхода к терапии состояние пациентки значительно улучшилось. Были снижены дозы и произведены замены в схеме приёма антипсихотиков и подобраны соответствующие препараты для купирования имеющихся НПР.

Заключение

Приведённый клинический случай демонстрирует важность проведения фармакогенетического тестирования больных, страдающих шизофренией, на старте антипсихотической терапии, поскольку первичная оценка эффекта осуществляется после трёх месяцев лечения, а не в связи с многолетним анамнезом низкой эффективности и плохой переносимости терапии с повторными длительными госпитализациями и развитием НПР, а также снижением качества жизни пациентов.

Персонализированный подход в терапии у девушки с фокальной эпилепсией (клинический случай)

Мосягина А.И.¹, Усольцева А.А.¹, Дмитренко Д.В.¹, Зобова С.Н.^{1,2}

¹ – Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск

² – ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск

Для цитирования:

Мосягина А.И., Усольцева А.А., Дмитренко Д.В., Зобова С.Н. Персонализированный подход в терапии у девушки с фокальной эпилепсией (клинический случай) // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 58–59.
DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10031

Описание пациента

Пациентка *Н.В.*, 28 лет. Обратилась к неврологу-эпилептологу Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ (НЦ УК) с жалобами на приступы на фоне сохранного или частично изменённого сознания в виде расстройства воспоминаний (по типу феномена «ранее виденного», «ранее слышанного», сноподобных состояний) длительностью до нескольких минут, с тенденцией к серийному течению последние 2–3 недели, приступы с нарушением уровня сознания с автоматизмами (могла перебирать пальцами сахар в сахарнице, потирать нос, губы, лоб, облизывать губы и др.), иногда с ощущением, что кто-то пациентке «сказал сделать это». Кроме того, возникают одиночные приступы с внезапной утратой сознания и падением как с судорогами, так и без судорог, с постприступной ретроградной амнезией, головной болью затылочной локализации, больше слева, сном, приносящим облегчение. Приступы чаще провоцируются несоблюдением режима сна и отдыха, стрессогенными ситуациями. В межприступный период пациентка эмоционально лабильна, повышен уровень тревожности. Ночной сон нарушен за счёт его поверхностного характера, частых и обильных сновидений. Дебют билатеральных тонико-клонических приступов (БТКП) с фокальным дебютом с 14-летнего возраста.