

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

24.02.2021 г.

Регистрационный № 128 – 1121

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С УЧЕТОМ ДАННЫХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ И ТЕСТИРОВАНИЯ ТИПА МЕТАБОЛИЗМА ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр психического здоровья», учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

АВТОРЫ: к.б.н. Голубева Т.С., д.м.н., доцент Докукина Т.В., к.м.н., доцент Обьедков В.Г., Кудин Л.И., Лызо И.М., к.х.н. Гилеп А.А., к.х.н. Гайдукевич И.В., к.б.н. Башко Н.П., Бокуть О.С.

Минск, 2021

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод лечения пациентов с шизофренией с учетом данных фармакогенетического тестирования и тестирования типа метаболизма психотропных лекарственных средств, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение шизофрении с учётом маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам в стационарных, амбулаторных условиях и/или в условиях отделения дневного пребывания.

Инструкция предназначена для врачей-психиатров-наркологов, других врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с шизофренией.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Шизофрения (F20).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Соответствуют таковым для медицинского применения медицинских изделий, лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, МАТЕРИАЛОВ, РЕАКТИВОВ

Психотропные лекарственные средства.

Медицинские изделия, материалы, реактивы и оборудование для выделения ДНК согласно техническим условиям ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения

генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

Медицинские изделия, материалы и оборудование для определения трициклических антидепрессантов в сыворотке или плазме крови с помощью биохимического анализатора. Реагенты для количественного определения уровня концентрации трициклических антидепрессантов в сыворотке или плазме крови человека с помощью биохимических анализаторов. Форма выпуска: антитело / субстратный реагент, содержащий поликлональные анти-трициклические антитела (овечьи), глюкозо-6-фосфат и никотинамидадениндинуклеотид в транс-буфере с азидом натрия в качестве консервантов; ферментный конъюгатный реагент: содержит нортриптилин, меченный глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой, в трис-буфере с азидом натрия в качестве консерванта.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

1. Определение генетических маркеров

Образец слюны для выделения геномной ДНК забирать в специальные пробирки согласно рекомендациям производителя.

Проведение полимеразной цепной реакции, рестрикции амплифицированных фрагментов ДНК, электрофореза и визуализацию продуктов рестрикции осуществлять согласно техническим условиям ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

2. Определение плазменной концентрации amitriptilina

Длительность подготовительного периода составляет двое суток. В течение подготовительного периода отменить прием психотропных

лекарственных средств, прекратить или максимально ограничить курение. В первый день исследования утром натощак пациента привести в процедурный кабинет. Определить гемодинамические параметры: артериальное давление и частоту сердечных сокращений. При соответствии гемодинамических параметров физиологическим критериям пациенту дать принять внутрь таблетку amitriptyline 50 мг, не разжевывая, запивая 200 мл воды. При отсутствии такого соответствия исследование отменяется.

Материалом для исследования является сыворотка или плазма крови пациента. Отбор крови осуществляется из венозного кровотока через 2 часа, 6 часов и через 24 часа после приема таблетки amitriptyline.

Образцы крови отбирать из локтевой вены в количестве 5 мл.

Для получения плазмы использовать пластиковые пробирки с добавлением гепарина. Сразу после взятия материала пробирку перевернуть 8-10 раз, чтобы кровь перемешалась с антикоагулянтом. Пробы центрифугировать 15 минут при 3000 оборотах в минуту. Полученную плазму можно хранить при температуре -10°C .

Добавление в образец антикоагулянта при приготовлении образца не влияет на результат, однако предпочтительнее использовать свежую сыворотку крови.

Тест основан на конкуренции меченого ферментом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой лекарственного средства с лекарственным средством из образца за участки связывания фиксированного количества специфических антител. В отсутствие лекарственного средства из образца специфическое антитело связывается с лекарственным средством, меченым ферментом, и активность фермента ингибируется. Существует прямая зависимость между концентрацией лекарственного средства в образце и активностью фермента, которая измеряется

спектрофотометрически при 340 нм путем определения способности фермента превращать никотинамидадениндинуклеотид (NAD) в никотинамидадениндинуклеотид восстановленный (NADH).

Использование биохимического анализатора обеспечивает поддержание постоянной температуры, точный отбор образцов, смешивание реагентов, измерение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, контроль времени реакции.

Для качественного и количественного анализа образцов использовать соответствующие калибраторы и следовать условиям измерений для биохимического анализатора.

3. Клиническая значимость результатов

Генетические маркеры фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам можно использовать для определения тактики лечения пациентов с шизофренией с учетом данных о путях метаболизма антипсихотиков (Таблица 1).

Таблица 1 – Пути метаболизма антипсихотиков (+ – субстрат фермента; * – активация лекарственного средства под действием фермента)

Группа	Лекарственное средство	Изофермент системы цитохромов печени				Р-глико-протеин
		CYP 1A2	CYP 2D6	CYP 2C19	CYP 2C9	
Атипичные антипсихотики	Рisperидон		+			+
	Оланзапин	+				+
	Кветиапин					+
	Арипипразол		+			+
	Сертиндол		+			+
	Зипрасидон	+		+		+
	Азенапин	+	+			+
	Клозапин	+		+		+
Типичные антипсихотики	Галоперидол	+	+	+		+
	Трифлуоперазин	+				+
	Хлорпромазин	+	+			+
	Флуфеназин	+	+			+
	Перфеназин	+	+	+	+	+
	Зуклопентиксол		+			+
	Алимемазин	+	+			+
	Флупентиксол		+			+
Хлорпротиксен	+	+			+	

Перечень генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам и клинические рекомендации при изменении фармакологического ответа, обусловленного наличием генетических маркеров, представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2 – Алгоритм интерпретации носительства полиморфизмов генов, связанных с фармакокинетикой антипсихотиков

Ген	Полное имя гена	Название генетического маркера	Изменение фармакологического ответа	Клинические рекомендации
Ген CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 gene	Полиморфизм CYP2C9*2 (430C>T) rs1799853	Генотип TT или CT ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30-50% меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 gene	Полиморфизм CYP2C9*3 (1075A>C) rs1057910	Генотип CC или AC ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	
Ген CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 gene	Полиморфизм CYP2C19*2 (681G>A) rs4244285	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30-50% меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1

	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19 gene	Полиморфизм CYP2C19*17 (-806C>T) rs12248560	Генотип TT ассоциирован с повышением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи с возможным снижением эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
Ген CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6 gene	Полиморфизм CYP2D6*3 (2549delA) rs35742686	Генотип T/- или -/- ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи со снижением скорости метаболизма и риском возникновения побочных эффектов рекомендуется выбирать дозу на 30-50% меньше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
		Полиморфизм CYP2D6*4 (1846G>A) rs3892097	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	
		Полиморфизм CYP2D6*41 (2988G>A) rs28371725	Генотип AA или GA ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	
		Полиморфизм CYP2D6*10 (100C>T) rs1065852	Генотип T/T или C/T ассоциирован со снижением скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	

Ген CYP1A2	cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 2 gene	Полиморфизм CYP1A2*1F (-163C>A) rs762551	Генотип AA ассоциирован с повышением индуцибельности фермента, увеличением вероятности повышения скорости метаболизма лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома	В связи с возможным снижением эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных средств-субстратов изофермента цитохрома согласно таблице 1
Ген MDR1	Multidrug resistance 1 gene (ген Р-гликопротеина)	Полиморфизм C3435T rs1045642	Генотип СС ассоциирован со снижением вероятности проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер Генотип ТТ ассоциирован с повышением вероятности проникновения лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина через гематоэнцефалический барьер	В связи с возможным снижением эффективности лечения рекомендуется при необходимости корректировать дозу в сторону увеличения при назначении лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина согласно таблице 1 В связи с риском возникновения побочных эффектов рекомендуется по возможности не повышать дозу выше средней терапевтической при назначении лекарственных средств-субстратов Р-гликопротеина согласно таблице 1
Ген UGT1A1	UDP-glycosyltransferase 1 gene	Полиморфизм UGT1A1*28 (A(TA) ₆ TAA)	Снижение экспрессии гена UGT1A1, ассоциация	Рекомендуется не превышать дозу выше средней

		to A(TA)7TAA) rs8175347	с пониженным образованием клозапин N-глюкуронида, т.е. повышением эффективности и увеличением риска побочных эффектов при лечении клозапином	терапевтической при назначении клозапина
--	--	-------------------------------	--	--

Таблица 3 – Алгоритм интерпретации носительства полиморфизмов генов, связанных с фармакодинамикой антипсихотиков

Ген	Название генетического маркера	Изменение активности рецептора	Изменение фармакологического ответа	Клинические рекомендации
Ген рецептора HTR1A	Полиморфизм C-1019G rs6295	Влияние на работу серотонинового рецептора HTR1A	Генотип GG и CG ассоциирован с устойчивостью к лечению антипсихотиками	При наличии генотипа GG или CG и клинических показаний при отсутствии эффекта от лечения антипсихотиками может быть рекомендовано применение немедикаментозных методов лечения
Ген рецептора HTR2C	Полиморфизм rs1414334 (C>G, интронный вариант)	Влияние на работу серотонинового рецептора HTR2C	Наличие генотипа CG или CC повышает вероятность метаболического синдрома и набора веса при приеме антипсихотиков у пациентов с шизофренией	При наличии генотипа CG или CC и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется назначать антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: зипрасидон, арипипразол, азенапин

Ген рецептора DRD ₂	Полиморфизм C957T rs6277	Влияние на работу дофаминового рецептора DR ₂	<p>Генотип CC связан со снижением ответа на арипипразол при лечении шизофрении</p> <p>Генотип CC или CT связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме клозапина оланзапина, рисперидона для лечения шизофрении</p> <p>Генотип CC связан с повышенной вероятностью развития резистентности к инсулину при приеме рисперидона у детей</p>	<p>При наличии генотипа CC и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять лекарственные средства, отличные от арипипразола</p> <p>При наличии генотипа CC или CT и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: зипрасидон, азенапин</p> <p>При наличии генотипа CC при назначении рисперидона у детей контролировать показатели углеводного обмена</p>
Ген ANKK1 анкиринкиназы I, тесно связанной с рецепт	TaqI полиморфизм (с.2137 G>A, E713K (E [GAG] > K [AAG]), гена ANKK1	Влияние на работу дофаминового рецептора DR ₂	Генотип GA (A1/A2) или AA (A1/A1) связан с повышенной вероятностью набора веса при приеме антипсихотиков, в т.ч. оланзапина или клозапина	При наличии генотипа GA или AA и клинических показаний у пациентов с шизофренией рекомендуется применять антипсихотики, в

ором DRD2	анкирин-киназы 1, rs1800497			наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: зипрасидон, арипипразол, азенапин
Ген COMT	Полиморфизм Val158Met rs4680 (G>A)	Влияние на активность катехол-О-метилтрансферазы (фермент, участвующий в разрушении дофамина, эпинефрина и норэпинефрина)	У пациентов с шизофренией и генотипом AA или AG повышен риск развития тардивной дискенизии при приеме антипсихотиков и снижен ответ на данные лекарственные средства	При наличии генотипа AA или AG при отсутствии эффекта от лечения антипсихотиками у пациентов с шизофренией может быть рекомендовано применение немедикаментозных методов лечения
Ген BDNF	Полиморфизм rs6265 (C>T, Val66Met)	Влияние на работу мозгового нейротрофического фактора BDNF	У носителей генотипа CC повышен риск набора веса при лечении антипсихотиками по сравнению с генотипами TT и CT У пациентов с генотипов СТ и ТТ увеличена степень проявления гиперпролактинемии при лечении рисперидоном	При наличии генотипа CC и клинических показаний рекомендуется назначать антипсихотики, в наименьшей степени повышающие риск увеличения массы тела: зипрасидон, арипипразол, азенапин При наличии генотипа СТ или ТТ рекомендуется применение лекарственных средств, отличных от рисперидона

Применение генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам для определения тактики лечения возможно только при наличии у пациента описанных выше соответствующих фенотипических проявлений изменения фармакологического ответа (Таблица 2, 3).

При наличии нескольких генетических маркеров у одного пациента, следует учитывать рекомендации по каждому пункту, а также данные определения типа метаболизма (Таблица 4).

Таблица 4 – Алгоритм интерпретации данных о типе метаболизма

Тип метаболизма	Концентрация амитриптилина в сыворотке крови			Дополнительное условие	Клинические рекомендации
	Через 2 часа после приема 50 мг амитриптилина (C ₁)	Через 6 часов после приема 50 мг амитриптилина (C ₂)	Через 24 часа после приема 50 мг амитриптилина (C ₃)		
Нормальный	30-200 нг/мл	40-300 нг/мл	10-100 нг/мл	Если C ₁ > C ₂ , то $\frac{1}{4} \times C_1 \leq C_3 \leq \frac{1}{2} \times C_1$ Если C ₂ > C ₁ , то $\frac{1}{4} \times C_2 \leq C_3 \leq \frac{1}{2} \times C_2$	Применять антипсихотическое лекарственное средство в средней терапевтической дозе
Медленный	0-500 нг/мл	50-500 нг/мл	50-300 нг/мл	Если C ₁ > C ₂ , то C ₃ > $\frac{1}{2} \times C_1$ Если C ₂ > C ₁ , то C ₃ > $\frac{1}{2} \times C_2$	Применять антипсихотическое лекарственное средство в дозе на 30-50% меньше средней

					терапевтической
Быстрый	150-500 нг/мл	100-500 нг/мл	0-250 нг/мл	Если $C_1 > C_2$, то $C_3 < \frac{1}{4} \times C_1$ Если $C_2 > C_1$, то $C_3 < \frac{1}{4} \times C_2$	При необходимости корректировать дозу антипсихотического лекарственного средства в сторону увеличения

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Ошибки молекулярно-генетических методов: получение ложноположительных результатов может быть обусловлено загрязнением исследуемых образцов инородным биологическим материалом.

Пути устранения: соблюдение технических условий ТУ ВУ 100185129.177-2020 на набор диагностических олигонуклеотидов для определения генетических маркеров фармакорезистентности к психотропным лекарственным средствам.

Ошибки при определении плазменной концентрации амитриптилина: неверное значение концентрации.

Пути устранения: соблюдение стандартных мер предосторожности, условий приготовления и хранения реагентов.

Ошибки при проведении лечения: отсутствие эффекта от лечения.

Пути устранения: учет фенотипических проявлений изменения фармакологического ответа, на подготовительном этапе устранение факторов, искажающих данные о типе метаболизма: потребление соков, курение.