Новое в психиатрии

Рубрику ведет
Станислав Иванович Костюченко –
заведующий отделением
медико-социальной реабилитации
ТМО «ПСИХИАТРИЯ», г. Киев

Адрес для корреспонденции:
stask@i.kiev.ua

В клинической практике при лечении пациентов, страдающих психотическими расстройствами, часто приходится встречаться с различиями в терапевтическом эффекте, дозировках и побочном действии антипсихотиков второго поколения (АВП). Такие отличия могут быть связаны с фармакогенетическими особенностями метаболизма и фармакодинамики этих лекарственных средств. В журнале *Pharmacogenomics* (2014; 15 (6): 869-884) был опубликован обзор Bernnan, в котором обобщены результаты фармакогенетических исследований АВП.

Автор разделил испытания в этой области на три группы: фармакокинетические, фармакодинамические и фармакотипические. Исследования первой группы сосредоточены на изучении вариаций генов, кодирующих ферменты, которые принимают участие в метаболизме АВП, а также генов мембранных белков-переносчиков. Наибольший интерес исследователей вызывают гены ферментной системы цитохрома CYP 450, поскольку большинство АВП метаболизируются ими. Так, метаболизм арипипразола, илоперидона, рисперидона и палиперидона связан с ферментом CYP2D6.

Выделено несколько генетических вариантов этого фермента, которыми обусловлен «ультрабыстрый» (7-10% представителей белой расы), «обычный» (около 20% представителей белой расы), «замедленный» и «плохой» метаболизм указанных АВП. В нескольких исследованиях было показано, что у лиц с «ультрабыстрым» метаболизмом для достижения терапевтического ответа приходилось назначать более высокие дозы рисперидона, а пациенты с «плохим» были чувствительнее к побочным эффектам препарата, в частности экстрапирамидным, и по этой причине, вероятно, использование рисперидона у них нежелательно.

В популяциях европейских пациентов была показана роль генетических вариаций фермента CYP1A2 в метаболизме клозапина и оланзапина, что может иметь значение для тактики назначений доз этих препаратов. Еще один фармакокинетический механизм связан с мембранными белками-переносчиками. Эти белки регулируют абсорбцию ксенобиотиков в кишечнике, их проникновение через гематоэнцефалический барьер и экскрецию почками. Им принадлежит важная роль в фармакокинетике практически всех психотропных средств. Генетические исследования в этом направлении сосредоточены на гене ABCB1, кодирующем один из таких белков. В европейских популяциях было выявлено три варианта этого гена. Сообщалось, что с двумя из них коррелируют повышенная концентрация в сыворотке крови оланзапина и клозапина и медленное выведение этих препаратов из организма.

Во второй группе исследований обращались к изучению вариантов генов, кодирующих фармакологические мишени АВП, – дофаминовые и серотониновые рецепторы. Так, с одним из генетических вариантов дофаминовых рецепторов (DRD2) связывают гиперпролактинемию при приеме рисперидона, кветиапина и оланзапина. Имеются данные о том, что аллель этого гена Taq1A1 может быть предиктором терапевтического ответа при лечении клозапином. Также сообщалось, что с одним из генетических вариантов этого рецептора может быть связано развитие поздней дискинезии. В литературе высказывалось предположение о взаимосвязи между некоторыми генетическими вариантами серотониновых рецепторов и возникновением метаболических нарушений при приеме АВП.

Фармакотипические исследования представлены многочисленными сообщениями о генетических вариантах шизофрении и биполярного расстройства (наличие различных генетических маркеров – чаще всего полиморфизм одиночного нуклеотида), которые могут влиять на клинические проявления заболевания и терапевтический ответ. К настоящему времени в различных популяциях выделено более 500 таких генетических маркеров.

По мнению автора обзора, наиболее убедительными представляются данные фармакокинетических исследований (фенотипы метаболизма фермента CYP2D6), что уже в самое ближайшее время может улучшить клиническое использование таких АВП, как арипипразол, рисперидон и илоперидон.

♦♦♦

На протяжении многих лет ученые проявляют интерес к изучению роли психологических факторов в развитии сахарного диабета (СД) 2-го типа. Не вызывает сомнения тот факт, что образ жизни, нерациональное питание, ожирение и другие подобные факторы повышают риск возникновения СД 2-го типа, что подтверждается эффективностью профилактических мероприятий, направленных на изменение образа жизни. Группа исследователей из различных стран Европы Virtanen et al. на протяжении почти 20 лет проводила в Лондоне проспективное

когортное испытание, цель которого состояла в изучении роли психологического дистресса в развитии этого заболевания. Результаты данного исследования были опубликованы в журнале *Diabetes Care* (2014; 37 (8): 2091-2097).

На начальном этапе для участия в исследовании было зачислено 5932 человека в возрасте 35-55 лет без диагноза СД. В дальнейшем один раз в пять лет проводилась катамнестическая оценка, которая включала двухчасовой тест толерантности к глюкозе, осмотр эндокринолога и отметки о приеме антигипергликемических средств. Психологический дистресс определяли с помощью опросника общего состояния здоровья (GHQ-30). Дополнительно изучали социально-экономическое состояние, прием антидепрессантов, курение и физическую активность.

У участников с нормогликемией психологический дистресс значимо не влиял на развитие СД. Однако у лиц с отклонениями в тесте толерантности к глюкозе наличие психологического дистресса удваивало вероятность возникновения СД 2-го типа (40,9 *vs*. 28,5%; отношение шансов 2,07; 95% доверительный интервал 1,19-3,62).

Авторы пришли к выводу, что психологический дистрес связан с ускорением развития СД 2-го типа в подгруппе лиц, у которых предиабет прогрессирует до клинического диабета. По их мнению, при проведении профилактических интервенций по модификации образа жизни также следует уделять внимание психологическому состоянию лиц, входящих в группу риска развития СД 2-го типа.

♦♦♦

Современная фармакотерапия шизофрении ограничивается средствами с антидофаминергическим действием, которые влияют на ее проявления путем «сглаживания» дисфункций нейротрансмиттерных систем. Антипсихотические средства наиболее эффективны в лечении продуктивных психотических симптомов, однако у 25-30% пациентов обнаруживается резистентность к антипсихотической терапии. Остающиеся невыясненными многие аспекты этиологии, патогенеза и лечения шизофрении заставляют исследователей обращаться к различным предложенным гипотезам развития шизофрении для поиска новых эффективных средств лечения, а также накапливать данные о случаях успешного использовании в терапии других фармакологических препаратов помимо антипсихотиков.

За последние несколько лет в последнем из указанных направлений отмечается тенденция повышенного интереса к изучению использования для лечения больных шизофренией сравнительно старого антибиотика миноциклина. В журнале *Neuropsychiatric Disease Treatment* (2014; 10: 1103-1111) был опубликован обзор психиатров из Китая Zhang и Zhao, где авторы обобщили результаты экспериментальных исследований и клинических наблюдений, в которых изучали эффективность миноциклина у пациентов с шизофренией.

Миноциклин – полусинтетический антибиотик группы тетрациклина второго поколения с нейропротективными свойствами, которые не зависят от антибактериального действия. В экспериментальных исследованиях было показано, что препарат уменьшал воспаление и обеспечивал нейропротекцию на моделях таких заболеваний, как ишемический инсульт, травмы головного и спинного мозга, рассеянный склероз, болезни Паркинсона, Альцгеймера и Гентингтона. Отмечалось, что миноциклин тормозит активацию микроглии при нейровоспалительных и нейродегенеративных процессах. Кроме того, выявлено, что миноциклин ингибирует факторы, запускающие апоптоз нейронов. Нейротоксическая гипотеза развития шизофрении подчеркивает значение таких факторов, как активация микроглии в префронтальной коре и гиппокампе, что ведет к высвобождению провоспалительных цитокинов и стрессу оксидации. В результате это проявляется процессами нейровоспаления, нейродегенерации и структурными изменениями в белом веществе головного мозга.

В клинических испытаниях у лиц с шизофренией миноциклин использовался в качестве дополнительного лечения. Первые сообщения о положительном влиянии миноциклина были случайными наблюдениями и касались терапии инфекционных заболеваний у двух больных шизофренией в Японии. В открытых исследованиях указывалось, что дополнение миноциклина (200 мг/сут) к антипсихотической терапии (20 мг/сут оланзапина) к четвертой неделе лечения ассоциировалось с выраженным клиническим улучшением, кроме того, повышалось социальное и профессиональное функционирование пациентов. Однако отсутствие контрольных групп не позволяет наверняка связывать наблюдавшиеся изменения исключительно с влиянием дополнительного лечения.

Недавно появились первые результаты двойных слепых контролируемых плацебо испытаний. Levkovitz et al. (2010) показали, что дополнение антипсихотической терапии миноциклином (200 мг/сут) на протяжении шести месяцев оказывало положительное влияние на негативные симптомы и общие результаты лечения у лиц с ранними стадиями шизофрении. Однако это исследование завершили лишь 13 из 54 пациентов, распределенных в группу миноциклина. В другом двойном слепом испытании сравнения обычного лечения с дополнительным приемом миноциклина (200 мг/сут) в течение одного года указывался положительный эффект миноциклина на негативные симптомы (Chaudhry et al., 2012). Это испытание завершили 96 из 144 пациентов.

Таким образом, имеющиеся в литературе данные о применении миноциклина у лиц, страдающих шизофренией, носят предварительный характер. В будущем еще предстоит определить, насколько препарат может быть эффективен в лечении шизофрении, и какие маркеры воспаления, вероятно, будут полезными для выделения подгруппы пациентов с данным заболеванием, у которых лечение миноциклином будет наиболее адекватным.