

SVEIKATOS TECHNOLOGIJOS VERTINIMAS: PSICHOTROPINIŲ VAISTŲ, SKIRTŲ ŠIZOFRENIJOS SIMPTOMAMS GYDYTI, TOLERAVIMO GENETINIS IŠTYRIMAS PAGAL CYP450 SANTRAUKA

Sveikatos technologijos vertinimo metodika. Vertinimas atliktas remiantis tarptautinio Europos sveikatos technologijų vertinimo tinklo „EUnetHTA“ parengta sveikatos technologijų vertinimo metodika. Kaip pirminis šaltinis pasirenkant vertinimo klausimus buvo naudota „HTA Core Model[®] medicininėms ir chirurginėms intervencijoms versija (3.0)“. Sveikatos technologijos vertinimas atliktas remiantis mokslinės literatūros šaltiniais, esančiais: 1) The Cochrane Library duomenų bazėje; 2) PubMed (Medline) duomenų bazėje; 3) CRD duomenų bazėje; 4) Gamintojų internetiniuose puslapiuose, kurių ieškota rankiniu būdu viešai prieinamoje erdvėje (internete). Sistemine literatūros paieška buvo tikslinama naudojant duomenų filtrą – publikacijos publikuotos 7 metų laikotarpiu nuo 2011 m. Siekiant pagerinti paieškos jautrumą, tyrimų tipo filtras nebuvo naudojamas.

Vertinime naudojamų sisteminių literatūros apžvalgų kokybė buvo patikrinta specialiu, sisteminiams literatūros apžvalgoms skirtu, „AMSTAR“ kontrolės klausimynu.

Straipsnius, susijusius su „Saugumo“ ir „Klinikinio efektyvumo“ skyriais, atrinko Akreditavimo tarnybos (VASPVT, Valstybinė akreditavimo sveikatos priežiūros veiklai tarnyba prie Sveikatos apsaugos ministerijos, Lietuva) Medicinos technologijų skyriaus specialistai (V.M ir K.G). Papildomi moksliniai straipsniai buvo įtraukti arba atmesti vadovaujantis PICO lentele.

Tikslinė pacientų grupė. Vaistų toleravimo genetinio ištyrimo pagal citochromą P450 (CYP450) tikslinei populiacijai priklauso suaugę (≥ 18 m. amžiaus) vyrai ir moterys, kuriems diagnozuota šizofrenija (pagal TLK-10-AM: F20 Šizofrenija). Farmakogenetinis testas pagal CYP450 gali būti naudojamas dvejopai: 1) šizofrenijos gydymo pradžioje, kai dar yra pirmas ligos epizodas, prieš paskiriant pirmuosius vaistus; 2) vertinant esamą gydymo strategiją ir siekiant ją pagerinti. Pastarasis variantas dažniausiai naudojamas esant įtarimams dėl vaistams atsparios šizofrenijos formos.

Sveikatos technologijos vertinimo pagrindimas. Šizofrenija – sudėtinga, lėtinė, dažnai sukelti negalia, psichikos liga, kuriai būdingas jausmų, mąstymo, (savęs) suvokimo bei valios sutrikdymas; dažnai girdimi įvairūs garsai bei optinės apgaulės. Psichinės sveikatos problemos, įskaitant depresiją, nerimą ir šizofreniją, yra pagrindinė neįgalumo ir ankstyvo išėjimo į pensiją priežastis daugelyje šalių, taip pat ir didelė našta ekonomikai, reikalaujanti politinių veiksmų. Asmenims, sergantiems šizofrenija, didesnė ankstyvos mirties rizika: sergančiųjų šizofrenija numatoma vidutinė gyvenimo trukmė yra 28,5 m. trumpesnė nei bendrosios populiacijos. Šizofrenija sergantiems asmenims nustatyta 5% savižudybės rizika – šis rodiklis gerokai didesnis nei bendros populiacijos rizika.

Šizofrenija pasaulyje serga apie 1% žmonių, ši būklė daro įtaką daugiau nei 21 mln. pasaulio gyventojų. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis apie Europos regioną, psichikos ligoms priskiriama apie 20% visų ligų sukeltos naštos. Vien šizofrenija sukelia 2,3% negalios naštos (naštos metų skaičius) Europoje.

Situacija Lietuvoje. Lietuvoje 2016 m. buvo diagnozuoti 849 nauji šizofrenijos atvejai (0,3 atv./1000 gyv.). Bendras sergamumas šizofrenija 2016 m. buvo 12 234 atvejų (4,3 atv./ 1000 gyv.).

Lietuvoje sveikatos priežiūros paslauga „Psichotropinių vaistų toleravimo genetinis ištyrimas pagal citochromo P450 geno mutacijų nustatymą“, kai įtraukiami 3 fermentai (2D6, 2C9 ir 2C19), yra įtraukta į Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 1994 m. lapkričio 8 d. įsakymą Nr. 373 „Dėl mokamų

visuomenės sveikatos priežiūros paslaugų ir jų kainų sąrašo patvirtinimo“ bei įkainota 437,54€. Visgi, papildomas dviejų fermentų (3A4 ir 3A5) įtraukimas tyrimo kainą padidintų iki daugmaž 750€.

Technologijos aprašymas. Didžiausia problema, su kuria susiduria gydytojai psichiatrai, – skirtingas pacientų atsakas į standartinį gydymą vaistais. Citochromo P450 didšeimės fermentai atlieka pagrindinį vaidmenį metabolizuojant endogeninės ir egzogeninės kilmės molekules; pagrindiniai fermentai atsakingi už psichotropinių vaistų metabolizavimą – CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 ir CYP3A5.

CYP genų mutacijos gali sukelti įvairius funkcinius pakitimus, tokius kaip padidėjęs ar sumažėjęs aktyvumas; tai vadinama farmakogenetiniais polimorfizmais. Tokio tipo polimorfizmai nustatomi genotipo ir/ ar fenotipo lygmenyje, remiantis pakitusiu fermentiniu aktyvumu; skirtingi pacientai gali pasižymėti skirtingu metaboliniu aktyvumu. Pagal genetines variacijas, pacientai yra skirstomi į lėto, tarpinio, greito bei labai greito metabolizmo fenotipą.

Konkrečių genetinių variacijų nuo kurių priklauso organizmo reakcija į psichotropinius vaistus identifikavimas – aktyviai tyrinėjamas pastaruosius 20 metų; dauguma polimorfizmų jau identifikuoti ir kai kuriems iš jų nustatyti yra sukurti specialūs testai. Šiuo metu yra trys pagrindinės farmakogenetinių tyrimų sistemos (AmpliChip® (CH), INFINITI® PLUS Analyzer (JAV), xTag® (JAV)) turinčios FDA ir CE patvirtinimą.

Tyrimai atliekami bet kokiame sveikatos priežiūros paslaugų lygyje (stacionare, ambulatoriškai ir kt.). Tyrimui paimamas paciento kraujo mėginys, kuris išsiunčiamas į laboratoriją ir išskiriama DNR. Vėliau, polimerazės grandininės reakcijos principu vyksta išskirtos DNR amplifikacija. Testas atliekamas remiantis mikrogardelių technologija; ant specialios mikrogardelės vyksta DNR hibridizacija, naudojami fluorescenciniai dažai, po to seka molekulių plovimas. Galiausiai mikrogardelė yra nuskaitoma, duomenys perkeltami į specialią programinę įrangą, apdorojami ir nustatomas paciento genotipas bei fenotipas. DNR analizė ir rezultatų interpretacija yra kompleksinis ir sudėtingas procesas; laboratorijos nurodo, jog tyrimo rezultatų galima tikėtis per 3–14 dienų.

Remiantis Lietuvos Nacionalinės visuomenės sveikatos priežiūros laboratorijos duomenimis, laboratorija gydytojui pateikia sąrašą vaistų, pažymėtų žalia, geltona ir raudona spalvomis pagal atitinkamus CYP450 fermentus. Žalia spalva žymimi labiausiai pacientui tinkantys vaistai, geltonai pažymėti vaistai skiriami atsakingai įvertinus galimas pasekmes, raudonai pažymėti vaistai skiriami retais atvejais ir esant nuolatinei priežiūrai. Specialios dozavimo rekomendacijos padeda parinkti tinkamą vaisto dozę.

Vaistų toleravimo genetinio ištyrimo pagal citochromą P450 nauda:

- Testas atliekamas vieną kartą gyvenime;
- CYP450 testo kaina tampa prieinamesnė;
- Testo rezultatai gali pagreitinti tinkamų vaistų ir jų dozių parinkimo procesą, kai vaistai nesukelia arba sukelia mažiau nepageidaujamų reakcijų pacientui lyginant su „ieškojimų ir klaidų“ strategija;
- Testas gali būti atliekamas prieš paskiriant pirmąjį gydymą, o rezultatai išsaugomi ir panaudojami ateityje sprendžiant dėl kitų gydymų taktikos.

Alternatyvi technologija. Vaistų parinkimas remiantis „ieškojimų ir klaidų“ strategija yra alternatyva vaistų skyrimui remiantis psichotropinių vaistų toleravimo genetinio ištyrimo pagal CYP450 testo rezultatais.

Antipsichotinius vaistus pacientui paprastai skiria psichiatras atsižvelgdamas į kiekvieno vaisto galimą naudą ir šalutinį poveikį. Vaistų reguliarus vartojimas paskyrus optimalią dozę tęsiasi 4–6 savaites, tačiau pacientui neįėjus pagerėjimo, rekomenduojama skirti kitą medikamentą.

Nepavyko rasti literatūros duomenų, nurodančių pacientų dažnį, kuriems pirmasis paskirtas vaistas buvo tinkamas. Vis dėlto, skaičiuojama, jog gydymui atspari šizofrenija (gydymo nesėkmė išbandžius 2 antipsichotinius vaistus, juos vartojant tinkamomis dozėmis ir adekvatų laikotarpį) nustatoma 30–60% pacientų, kuriems pasireiškia šalutinis vaistų poveikis arba tik dalinis simptomų pagerėjimas.

Saugumo vertinimas. Antipsichotiniai vaistai yra aukso standartas šizofrenijos gydymui ir neretai skiriami esant kitiems psichikos sutrikimams. Vis dėlto, dabartinis vaistų veiksmingumas nėra patenkinamas, kadangi apie 30–60% pacientų nepasiekia norimo rezultato. Nors antipsichotinių vaistų efektyvumas yra svarbus veiksnys renkantis konkretų medikamentą, tačiau ne mažiau svarbus ir galimas šalutinis poveikis bei nepageidaujamos reakcijos į vaistą; šie aspektai nusako ar vaistas bus naudingas pacientui. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą yra dažna priežastis, dėl kurios nutraukiamas vaisto vartojimas.

Individualizuota gydymo strategija (paremta farmakogenetiniais tyrimais) tampa perspektyvi priemonė, padedanti prognozuoti ligos atsiradimą ir vystymąsi, taip pat gydymo atsaką, naudojant genetinius ir klinikinius duomenis. Šis metodas leidžia individualizuoti gydymą ir taip pasiekti maksimalų rezultatą išvengiant šalutinio poveikio.

Klinikinis efektyvumas. Farmakogenetikos tikslas – nuspėti, kuris pacientas gaus naudos iš vaisto, atrinkto pagal genetinę informaciją. Remiantis CYP450 testo rezultatais, pacientui parenkamas tinkamiausias vaistas. Individualus vaistų parinkimas, atsižvelgiant į paciento genotipą, reiškia, kad bus naudojamas mažesnis antipsichotikų kiekis bei patiriama mažiau nepageidaujamų reakcijų į vaistą. Dozės koregavimas pagal paciento genetinį profilį gali 15% padidinti vaistų efektyvumą ir daugiau nei 20% sumažinti nepageidaujamas vaistų sukeltas reakcijas. Vis dėlto, turėtų būti išspręstos etinės, teisinės ir socialinės problemos (pvz., gydymo paskyrimo vėlavimas laukiant farmakogenetinių tyrimų rezultatų, paciento atsisakymas vartoti vaistą, paskirtą remiantis CYP450 testo rezultatais) prieš pradėdant farmakogenetinius tyrimus taikyti klinikinėje praktikoje.

Siekiant atsakyti į klausimą, ar farmakogenetinis testavimas, siekiant pagerinti gydymo efektyvumą, turėtų būti skiriamas šizofrenija sergantiesiems, buvo nustatytas beveik 100% bendras jautrumas bei specifiskumas CYP450 polimorfizmams, tačiau nuspręsta, kad nėra pakankamai įrodymų rekomenduoti naudoti ar nenaudoti CYP450 testo skiriant medikamentinį gydymą. Vis dėlto, tikėtinas loginis pagrindas šios technologijos naudojimui įpareigoja kaupti įrodymus, kurie sietų genetinius pokyčius su vaistų metabolizmu bei patikimų laboratorinių tyrimų prieinamumu. Farmakogenetinių testų nerekomenduojama taikyti kasdienėje klinikinėje praktikoje, tačiau gydytojai, siekdami sumažinti su psichikos ligomis susijusį socialinį poveikį, gali naudoti ir integruoti farmakogenetikos principus.

Funkcinė vertė. Vadovaujantis Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašu, patvirtintu Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2002 m. balandžio 5 d. įsakymu Nr. 159 „Dėl Ligu, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių įrašymo į kompensavimo sąrašus ir jų keitimo tvarkos aprašo patvirtinimo“, buvo įvertinta šios sveikatos technologijos – psichotropinių vaistų toleravimo genetinio ištyrimo pagal citochromą P450 – kaip medicinos pagalbos priemonės (MPP) funkcinė vertė. Psichotropinių vaistų toleravimo genetinis ištyrimas pagal CYP450 buvo vertintas šizofrenijos atveju.

Funkcinės vertės kriterijai	Balai
Ligos įtaka sveikatai	2 ^a
Socialinė MPP svarba	2 ^b
MPP inovatyvumas	5 ^c
MPP klinikinis efektyvumas	– ^d
MPP ekonominis efektyvumas	– ^e
Galutinis balas:	9

Paaikškinimai: a – šizofrenija yra liga, daranti įtaką neįgalumui ar darbingumui; b – psichotropinių vaistų toleravimo genetinis ištyrimas pagal CYP450 ir tinkamų medikamentų parinkimas gali padėti atkurti prarastas funkcijas, sumažinti neįgalumą arba padidinti darbingumą; c – psichotropinių vaistų toleravimo genetinis ištyrimas pagal CYP450 yra inovatyvi medicinos pagalbos priemonė (pagal atlikimo pobūdį), neturinti alternatyvų Lietuvoje; d – klinikinio efektyvumo aspektas nebuvo vertintas, nes laikoma, jog vertinama MPP pagal atlikimo pobūdį neturi alternatyvų; e – ekonominio efektyvumo aspektas nebuvo vertintas, tačiau yra žinoma, kad paslauga, kai įtraukiami 3 fermentai (2D6, 2C9, 2C19), yra įtraukta į Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 1994 m. lapkričio 8 d. įsakymą Nr. 373 „Dėl mokamų visuomenės sveikatos priežiūros paslaugų ir jų kainų sąrašo patvirtinimo“ bei įkainota 437,54€. Papildomas dviejų fermentų (3A4 ir 3A5) įtraukimas tyrimo kainą padidintų iki daug maž 750€.

IŠVADOS:

1. Šizofrenija yra daugiafaktorinis susirgimas, kuriam nemažai įtakos turi genetiniai, aplinkos, psichosocialiniai veiksniai. Nors šizofrenija nėra išgydoma, jos simptomatika valdoma pasitelkiant vaistų ir elgesio terapijas; kuo ankstyvesnė būklės diagnostika ir gydymas, tuo labiau pagerėja pacientų gyvenimo kokybė ir jie vėl gali būti naudingi visuomenės nariai.

2. Specifinių genų, atsakingų už organizmo reakcijas į vaistus, identifikavimas prieš pradėdant ar keičiant gydymą antipsichotikais gali pagerinti gydymo veiksmingumą ir saugumą. Tai reiškia, jog galimai sumažės skiriamų vaistų dozės, bus mažesnė šalutinio poveikio tikimybė, pagerės gyvenimo kokybė ir pasitenkinimas gydymu. Šiuo metu yra trys pagrindinės farmakogenetinių tyrimų sistemos (AmpliChip®, INFINITI® PLUS Analyzer, xTag®); norint nustatyti genotipą ir fenotipą pagal CYP450 sistemą reikalingas kraujas.
3. Antipsichotiniai vaistai yra aukso standartas šizofrenijos gydymui, tačiau dabartinis vaistų veiksmingumas nėra patenkinamas, kadangi apie 30–60% pacientų nepasiekia norimo rezultato. Farmakogenetinis tyrimas atliekamas vieną kartą gyvenime ir šio testo rezultatai gali pagreitinti tinkamų vaistų ir jų dozių parinkimo procesą, kai vaistai nesukelia arba sukelia mažiau nepageidaujamų reakcijų pacientui lyginant su „ieškojimų ir klaidų“ strategija. Vis dėlto, tikimasi, jog ateityje analizuojant citochromo P450 fermentus (jų yra apie 13 000) bus nustatyta dar daugiau veiksnių, darančių įtaką antipsichotinių vaistų veiksmingumui.
4. Farmakogenetinio testavimo nauda, siekiant pagerinti gydymo efektyvumą sergantiesiems šizofrenija, vis dar kvestionuojama. Nors teigiama, kad bendras jautrumas bei specifiškumas CYP450 polimorfizmams siekia beveik 100%, o dozės koregavimas, atsižvelgiant į paciento genetinį profilį, apie 15% pagerintų gydymo veiksmingumą, tačiau nėra pakankamai įrodymų, kuriais remiantis galima rekomenduoti naudoti ar nenaudoti CYP450 testavimą prieš skiriant medikamentinį gydymą.

REKOMENDACIJOS:

1. Farmakogenetinių testų nerekomenduojama taikyti kasdienėje klinikinėje praktikoje skiriant antipsichotikus, tačiau gydytojai gali naudoti ir integruoti farmakogenetikos principus siekiant sumažinti su psichikos ligomis susijusį socialinį poveikį.
2. Individualizuota gydymo strategija, pritaikyta konkrečiam pacientui, tampa vis labiau pripažįstama. Mažai tikėtina, jog atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai bus atliekami vertinant kiekvieną farmakogenetinio tyrimo klinikinio taikymo atvejį, tačiau, bet kokie tyrimai, kuriais vertinama farmakogenetinių intervencijų klinikinė ir ekonominė nauda, skatins jų naudojimą klinikinėje praktikoje.