

Полиморфные варианты *DRD2* rs1800497 и *ABC1* 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования

Ивашенко Д.В.¹, Хоанг С.З.², Тазагулова М.Х.¹, Махмудова Б.В.³, Буромская Н.И.⁴, Шиманов П.В.⁴, Дейч Р.В.⁴, Дорина И.В.⁴, Настович М.И.⁴, Акмалова К.А.¹, Качанова А.А.¹, Гришина Е.А.¹, Савченко Л.М.¹, Шевченко Ю.С.¹, Сычев Д.А.¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва
¹Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³Россия, 119334, Москва, 5-й Донской проезд, 21А

Дети и подростки чаще, чем взрослые, испытывают неблагоприятные побочные эффекты при приеме антипсихотиков. Фармакогенетическое тестирование позволяет более точно подбирать начальную дозу препарата. Показано, что гены фармакокинетических факторов имеют высокую прогностическую значимость в отношении безопасности антипсихотиков у взрослых.

Пациенты и методы. В исследование было включено 36 подростков (средний возраст – 14,83±1,84 года, 58,3% – мужского пола). Все пациенты принимали антипсихотик. Наблюдение продолжалось 28 дней. Эффективность и безопасность терапии оценивались на 14-е и 28-е сутки при помощи шкал CGAS, PANSS, UKU SERS, SAS, BARS. Пациенты были генотипированы на CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2D6*4, *9, *10, ABC1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, DRD2 rs1800497, DRD4 rs1800955, HTR2A rs6313.

Результаты и обсуждение. Снижение среднего балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» было более выраженным у носителей полиморфного варианта DRD2 rs1800497 на 14-й день (-6,5 [-10,25; -3,75] vs -3 [-6,5; -2]; p=0,028) и на 28-й день (-11 [-13; -9,5] vs -5 [-9; -3,5]; p=0,001) по сравнению с изначальным состоянием. Носительство ABC1 3435CT+TT ассоциировалось с худшей переносимостью фармакотерапии на 14-е сутки (общий балл шкалы UKU SERS M – 8 [3; 11,75] vs M – 2 [1; 6]; p=0,034). Носители DRD2 rs1800497 отмечали большую выраженность индуцированных антипсихотиком неврологических нарушений (балл подшкалы UKU SERS M – 1 [0; 2,25] vs M – 0 [0; 1]; p=0,029).

Заключение. Установлено, что полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABC1 3435C>T значимо ассоциированы с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом.

Ключевые слова: фармакогенетика; антипсихотики; подростки; острый психотический эпизод; безопасность; эффективность.

Контакты: Дмитрий Владимирович Иващенко; dvi1991@yandex.ru

Для ссылки: Иващенко ДВ, Хоанг СЗ, Тазагулова МХ и др. Полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABC1 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):24–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-24-31

The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABC1 3435C>T are associated with antipsychotic safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study

Ivashchenko D.V.¹, Khoang S.Z.², Tazagulova M.Kh.¹, Makhmudova B.V.³, Buromskaya N.I.⁴, Shimanov P.V.⁴, Deitch R.V.⁴,

Dorina I.V.⁴, Nastovich M.I.⁴, Akmalova K.A.¹, Kachanova A.A.¹, Grishina E.A.¹, Savchenko L.M.¹, Shevchenko Yu.S.¹, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow;

⁴G.E. Sukhareva Research and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ²28, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ³1, Leninsky Gory, Moscow 119991, Russia; ⁴21A, Fifth Donskoy Passage, Moscow 119334, Russia

Children and adolescents are more likely than adults to experience adverse side effects when taking antipsychotics. Pharmacogenetic testing allows one to more accurately choose the initial dose of a drug. The genes of pharmacokinetic factors have been shown to be of high prognostic value for the safety of antipsychotics in adults.

Patients and methods. The study enrolled 36 adolescents (58.3% male) (mean age, 14.83 ± 1.84 years). All the patients took an antipsychotic. The follow-up lasted 28 days. On 14 and 28 days of treatment, its efficiency and safety were evaluated using the Children's Global Assessment Scale (CGAS), the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), the Udvalg for Kliniske Undersøgelser Side Effects Rating Scale (UKU-SERS), the Simpson-Angus Scale (SAS), and the Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). The patients were genotyped for CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2D6*4, *9, *10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T, DRD2 rs1800497, DRD4 rs1800955, and HTR2A rs6313.

Results and discussion. The decrease in the mean score of the PANSS subscale "Productive symptoms" was more pronounced in carriers of the DRD2 rs1800497 polymorphic variant ($-6.5 [-10.25; -3.75]$ vs $-3 [-6.5; -2]$ on 14 day ($p=0.028$) and $(-11 [-13; -9.5])$ vs $-5 [-9; -3.5]$ on 28 day ($p=0.001$) compared to baseline. The carriage of ABCB1 3435CT+TT was associated with worse tolerance to pharmacotherapy on 14 day (the total score of the UKU-SERS M, $8 [3; 11.75]$ vs M, $2 [1; 6]$; $p=0.034$). The carriers of DRD2 rs1800497 reported a greater severity of antipsychotic-induced neurological disorders (UKU-SERS subscale score M, $1 [0; 2.25]$ vs M $0 [0; 1]$; $p=0.029$).

Conclusion. The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T were established to be significantly associated with the efficacy and safety of antipsychotics in adolescents with an acute psychotic episode.

Keywords: pharmacogenetics; antipsychotics; adolescents; acute psychotic episode; safety; efficacy.

Contact: Dmitry Vladimirovich Ivashchenko; dvi1991@yandex.ru

For reference: Ivashchenko DV, Khoang SZ, Tazagulova MKh, et al. The polymorphic variants DRD2 rs1800497 and ABCB1 3435C>T are associated with antipsychotic safety parameters in adolescents with an acute psychotic episode: the results of a pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):24–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-24-31

Шизофрения – инвалидизирующее психическое расстройство, часто манифестирующее в виде острого психотического эпизода, лечение которого является первым этапом терапии основного заболевания [1]. Первая линия терапии острого психотического эпизода – назначение антипсихотиков.

Известно, что дети и подростки гораздо чувствительнее к антипсихотикам по сравнению со взрослыми: у детей чаще наблюдаются неблагоприятные побочные реакции (НПР). Показано, что спектр НПР в ответ на антипсихотики у детей в целом аналогичен таковому у взрослых с первым психотическим эпизодом, но дети более склонны к метаболическим нарушениям [2, 3].

Все это обуславливает значимость персонализированного подбора антипсихотика при лечении острого психотического эпизода у детей и подростков. В настоящее время нет клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования для подбора антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом. Но определенная доказательная база, преимущественно для взрослых пациентов, подтверждает значимость генов фармакокинетических факторов – в частности, CYP2D6. Полиморфные варианты CYP2D6 изменяют активность соответствующего белка, что может влиять на безопасность антипсихотиков [4]. Роль других генов, кодирующих изоферменты семейства цитохрома P450, менее значима при подборе антипсихотиков [4], но их влияние на плазменные концентрации антипсихотиков подтверждают работы, проведенные в азиатских популяциях [5, 6]. Другой важный фармакогенетический маркер, исследуемый как предиктор безопасности антипсихотиков, – ген ABCB1, кодирующий транспортный белок P-глусоротеин (P-гр). Полиморфные варианты ABCB1 приводят к снижению активности P-гр, что в свою очередь обуславливает большую токсичность принимаемых лекарственных средств [7]. Есть исследования, подтверждающие роль полиморфных вариантов ABCB1 в безопасности антипсихотиков у взрослых [8, 9]. Исследования фармакодинамиче-

ских генетических факторов (в частности, генов рецепторов дофамина и серотонина) продемонстрировали противоречивые результаты [10, 11].

К настоящему моменту проведено достаточно большое количество фармакогенетических исследований эффективности и безопасности антипсихотиков у детей и подростков, однако среди них недостаточно исследований, включающих больных с острым психотическим эпизодом [12]. Другие работы, подтверждающие значение CYP2D6 для безопасности антипсихотиков, преимущественно включают взрослых пациентов с шизофренией [13, 14].

Учитывая недостаток работ, включающих подростков с острым психотическим эпизодом, которым назначены антипсихотики, требуется получение новых данных. В нашем исследовании изучалась предиктивная роль полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов для ранних признаков неэффективности и непереносимости антипсихотиков у этой категории пациентов.

Цель исследования – установить возможные ассоциации полиморфных вариантов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней лечения.

Пациенты и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (протокол №3 от 06.06.2018).

Дизайн исследования – проспективное обсервационное. В исследовании участвовали пациенты, госпитализированные в детскую психиатрическую больницу (ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой»). Данная часть исследования проводилась с 20.06.2018 г. по 20.06.2019 г.

В исследование было включено 36 подростков, наблюдение проводилось в течение 28 дней. Включение производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу.

Критерии включения:

- 1) возраст от 10 до 18 лет;
- 2) клинически верифицированный острый психотический эпизод;
- 3) назначение антипсихотика в качестве основного вида фармакотерапии;
- 4) согласие пациента и родителя (законного представителя) на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- 1) наличие соматического или инфекционного заболевания в состоянии декомпенсации;
- 2) положительный результат теста на употребление психоактивных веществ, что указывает на экзогенный характер психотического расстройства;
- 3) противопоказания к приему антипсихотиков;
- 4) отказ пациента или его родителя (законного представителя) от участия в исследовании.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом.

Ведущим в большинстве случаев был галлюцинаторно-параноидный синдром ($n=24$), также в выборке встречались параноидный ($n=4$), депрессивно-параноидный ($n=4$), маниакально-параноидный ($n=3$) и кататонический ($n=1$) синдромы.

Все пациенты получали в качестве основной терапии антипсихотик. У некоторых больных в течение 28 дней наблюдения происходила замена антипсихотика. В первые 14 дней антипсихотик был заменен у 6 пациентов ввиду недостаточной эффективности. В период между 14-м и 28-м днем основной антипсихотик был заменен у 8 пациентов: в 4 случаях по причине плохой переносимости, в 4 – по причине недостаточной эффективности. Замена антипсихотика происходила по решению лечащего врача пациента, исследователи никак не влияли на изменение психофармакотерапии.

Как основные чаще применялись антипсихотики первого поколения. Кроме того, присоединялись дополнительные антипсихотики в качестве вспомогательных. Двадцать пять пациентов в первые 14 дней принимали тригексифенидил, в период между 14-м и 28-м днем его принимали 24 человека.

Для унификации дальнейшего анализа дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент [15].

Для оценки эффективности антипсихотиков в динамике применялись специальные шкалы: Детская шкала оценки общего функционирования (Children's Global Assessment Scale, CGAS) [16], Шкала позитивной и негативной психопатологической симптоматики (Positive and Negative Symptoms Scale, PANSS) [17]. Оценка психического состояния производилась три раза: при включении пациента в исследование, на 14-й и 28-й день наблюдения.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи Шкалы оценки побочного действия UKU (UKU Side-Effect Rating Scale, UKU SERS) [18], Шкалы Симпсона–Ангуса (Sympson-Angus Scale, SAS) [19], Рейтинговой шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia rating scale, BARS) [20].

Лабораторная часть. У каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью гено-

типирования. Выделение ДНК из буккального эпителия было проведено сорбентным методом. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4**22 rs2740574, *CYP3A5**3 6986A>G, rs776746, *CYP2D6**4, *9, *10 rs3892097, rs4986774, rs1065852, *ABCB1* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642), *DRD2* rs1800497, *DRD4* rs1800955, *HTR2A* rs6313 осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол», Россия), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (BioRad, США).

Статистическая обработка результатов проводилась в программе SPSS Statistics версии 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса). Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи критерия χ^2 Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

При анализе нами не были исключены пациенты, принимающие другие препараты, помимо основного антипсихотика. Но сопутствующая психофармакотерапия была учтена при расчете ассоциации полиморфных вариантов генов с параметрами безопасности.

Результаты. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Не было установлено ассоциаций клинико-демографических характеристик пациентов с параметрами эффективности психофармакотерапии.

Дальнейший анализ касался фармакогенетической части исследования: установления возможных ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с параметрами эффективности психофармакотерапии.

Распределение генотипов всех полиморфных вариантов соответствовало распределению по закону Харди–Вайнберга ($p>0,05$; табл. 3).

Было проведено сравнение клинических и демографических параметров между носителями разных генотипов полиморфных вариантов для определения их сопоставимости.

Установлены значимые отличия баллов шкалы PANSS и некоторых ее подшкал между носителями полиморфных вариантов *CYP2D6**4, *HTR2A* rs6313 и *ABCB1* 3435C>T (табл. 4). Для изначального балла шкалы CGAS различий в зависимости от носительства полиморфных вариантов изученных генов не выявлено.

Различий в частоте назначения антипсихотиков первого и второго поколения между носителями разных генотипов исследуемых полиморфных вариантов не выявлено.

Проведен анализ дозировок антипсихотиков между носителями разных полиморфных вариантов изученных генов. Статистически значимые различия получены только для полиморфных вариантов *CYP2D6**10 и *DRD2* rs1800497. Выявленные ассоциации представлены в табл. 5.

Проведенный анализ сопутствующей фармакотерапии с учетом носительства полиморфных вариантов исследуемых генов выявил следующее: 10 носителей полиморфного аллеля *C* *HTR2A* rs6313 принимали нормотимик между

14-м и 28-м днем, что значимо отличалось от носителей гомозигот ТТ, ни один из которых не получал нормотимик в этот период ($p=0,016$).

Анализ эффективности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. Не было выявлено значимых различий изменения среднего балла шкал CGAS и PANSS на протяжении периода наблюдения для носителей полиморфных вариантов CYP3A4*22, CYP3A5*3, CYP2D6*10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A, 3435C>T.

Было установлено, что снижение общего балла шкалы PANSS на 28-й день значимо меньше у носителей CYP2D6*4 GA (M -17 [-22; -9,5]) по сравнению с гомозиготами GG (M -24,5 [-35,25; -15,75]) данного полиморфного варианта ($p=0,048$).

Анализ эффективности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов. Не было выявлено значимых различий изменения среднего балла шкал CGAS и PANSS на протяжении периода наблюдения для носителей полиморфных вариантов HTR2A rs6131 и DRD4 rs1800955.

Установлены значимые различия изменения балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» на 14-й и 28-й дни, а также общего балла PANSS на 28-й день наблюдения для носителей DRD2 rs1800497 (см. рисунок).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметр (число пациентов)	M±SD
Возраст, годы (n=36)	14,83±1,84
Рост, см (n=30)	166,60±9,19
Масса тела, кг (n=30)	59,43±16,94
Индекс массы тела (n=30)	21,43±6,23
Общее количество госпитализаций, включая настоящую (n=36)	1,89±1,63
Возраст появления симптомов психического расстройства, годы (n=36)	13,44±2,32
Количество обострений в анамнезе (n=36)	1,89±1,49
Длительность заболевания до начала включения в исследование, мес (n=36)	14,81±19,06
Суммарная доза антипсихотиков на 1–3-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	200,31±153,11
Суммарная доза антипсихотиков на 7–9-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	319,18±195,53
Суммарная доза антипсихотиков на 14–15-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	297,93±200,72
Суммарная доза антипсихотиков на 21–23-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	297,71±183,95
Суммарная доза антипсихотиков на 28-й день (хлорпромазиновый эквивалент), мг/сут (n=36)	298,40±189,71

Анализ безопасности антипсихотической терапии в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов. Носительство полиморфных вариантов ABCB1 3435C>T и DRD2 rs1800497 ассоциировалось со значимым увеличением баллов шкалы UKU SERS и ее отдельных подшкал (табл. 6). Другие полиморфизмы, включенные в исследование, не продемонстрировали значимых ассоциаций с величиной среднего балла шкал UKU SERS, BARS и SAS.

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование (категориальные переменные)

Параметр	Число пациентов, n (%)
Пол:	
муж.	21 (58,3)
жен.	15 (41,7)
Страдал ли кто-либо из родственников психическим расстройством:	
нет	21 (58,3)
да	10 (27,8)
нет данных	5 (13,9)
Госпитализовался ли кто-либо из родственников в психиатрический стационар:	
нет	24 (66,7)
да	3 (8,3)
нет данных	9 (25,0)
Получал ли кто-либо из родственников психофармакотерапию:	
нет	24 (66,7)
да	3 (8,3)
нет данных	9 (25,0)
Тип получаемого в первые 14 дней антипсихотика:	
первого поколения	20 (55,6)
второго поколения	16 (44,4)
Тип получаемого между 14-м и 28-м днем антипсихотика:	
первого поколения	23 (63,9)
второго поколения	13 (36,1)
Основной антипсихотик, принимаемый в первые 14 дней:	
галоперидол	18 (50,0)
трифлуоперазин	1 (2,8)
рисперидон	6 (16,7)
клозапин	5 (13,9)
зуклопентиксол	1 (2,8)
оланзапин	5 (13,9)
Основной антипсихотик, принимаемый между 14-м и 28-м днем:	
галоперидол	19 (52,8)
трифлуоперазин	1 (2,8)
рисперидон	3 (8,3)
клозапин	5 (13,9)
зуклопентиксол	1 (2,8)
оланзапин	5 (13,9)
тиоридазин	1 (2,8)
левомепромазин	1 (2,8)

Анализ ассоциаций носительства полиморфных вариантов изученных генов с частотой встречаемости отдельных неблагоприятных побочных реакций показал отрицательные результаты.

Обсуждение. Найденные различия исходного балла шкалы PANSS и ее подшкал между носителями полиморфных вариантов исследованных генов не оказывали значимого влияния на динамику психического состояния. В задаче настоящего исследования не входит трактовка возможных причин, по которым балл шкалы PANSS и ее подшкал был изначально выше у носителей определенных генотипов.

В результате проведенного исследования было установлено, что значимые ассоциации с эффективностью терапии острого психотического эпизода у подростков продемонстрировали только *CYP2D6*4* и *DRD2 rs1800497*. Носительство *CYP2D6*4*, ассоциированное с замедлением метаболизма изофермента *CYP2D6*, приводило к меньшей эффективности терапии. Это является противоречивым результатом, потому что снижение скорости метаболизма антипсихотиков должно увеличить их плазменную концентрацию. В то же время пациенты – носители *CYP2D6*4* имеют большую по сравнению с общей популяцией склонность к развитию шизофрении [21]. Следовательно, менее выра-

женное снижение балла шкалы PANSS может быть обусловлено влиянием носительства *CYP2D6*4* на течение психического расстройства, повышением устойчивости симптомов к проводимой терапии.

Носители полиморфного варианта *DRD2 rs1800497* характеризовались лучшим ответом на психофармакотерапию. Известно, что *DRD2 rs1800497* приводит к снижению плотности дофаминовых рецепторов в области полосатого тела (стриатума), а также к ухудшению связывания с лигандом [22]. Продуктивные психотические симптомы связывают с дофаминергической активностью. Повышенная активность дофаминергических нейронов стриатума – один из

Таблица 3. *Распределение генотипов полиморфных вариантов изученных генов среди участников исследования*

Полиморфизм	Генотип	Число пациентов, n (%)	χ^2	p
<i>CYP3A4*22 C>T</i> intron 6 rs35599367	CC	35 (97,2)	0,01	>0,05
	CT	1 (2,8)		
<i>CYP3A5*3 A6986G</i>	GG	34 (94,4)	0,03	>0,05
	AG	2 (5,6)		
<i>CYP2D6*4 G1846A</i>	GG	31 (86,1)	0,2	>0,05
	GA	5 (13,9)		
<i>CYP2D6*10 C100T</i> rs1065852	CC	28 (77,8)	0,56	>0,05
	CT	8 (22,2)		
<i>ABCB1 1236C>T</i> rs1128503	CC	11 (30,6)	0,09	>0,05
	CT	17 (47,2)		
	TT	8 (22,2)		
<i>ABCB1 2677G>T/A</i> rs2032582	GG	12 (33,3)	0,03	>0,05
	GT	18 (50,0)		
	TT	6 (16,7)		
<i>ABCB1 C3435T</i> rs1045642	CC	7 (19,4)	0,47	>0,05
	CT	20 (55,6)		
	TT	9 (25,0)		
<i>DRD2 C2137T</i> rs1800497	CC	26 (72,2)	0,04	>0,05
	CT	9 (25,0)		
	TT	1 (2,8)		
<i>DRD4 C-521T</i> rs1800955	CC	10 (27,8)	0,56	>0,05
	CT	20 (55,5)		
	TT	6 (16,7)		
<i>HTR2A T102C</i> rs6313	T	11 (30,6)	0,42	>0,05
	TC	16 (44,4)		
	CC	9 (25,0)		

Таблица 4. *Различия среднего балла шкалы PANSS и ее подшкал на момент включения в исследование в зависимости от носительства полиморфных вариантов CYP2D6*4, HTR2A rs6313 и ABCB1 3435C>T, Me [25-й; 75-й перцентили]*

<i>CYP2D6*10 rs1065852</i>	CC (n=28)	CT (n=8)	p
Подшкала PANSS «Негативная симптоматика»	25 [21; 29,75]	20 [17,25; 23,75]	0,033
Общий балл шкалы PANSS	86 [77; 96]	73,5 [66,75; 83,5]	0,033
<i>HTR2A rs6313</i>	TT (n=10)	CC+CT (n=25)	p
Подшкала PANSS «Негативная симптоматика»	26 [24; 31]	23 [18,5; 27,5]	0,022
Подшкала PANSS «Общие симптомы»	42 [39; 49]	34 [29,5; 42,5]	0,011
Общий балл шкалы PANSS	94 [82; 97]	80 [67,5; 88]	0,015
<i>ABCB1 3435C>T</i>	CC (n=7)	CT+TT (n=29)	p
Подшкала PANSS «Продуктивная симптоматика»	23 [19; 25]	20 [17; 22]	0,036

Таблица 5. *Суммарные суточные дозы антипсихотиков (в хлорпромазиновом эквиваленте), различающиеся у носителей полиморфных вариантов CYP2D6*10 и DRD2 rs1800497*

<i>CYP2D6*10 rs1065852</i>	CC (n=28)	CT (n=8)	p
Суммарная доза антипсихотиков на 21–23-й день, мг/сут	300 [200; 447,5]	220 [100; 246,25]	0,036
<i>DRD2 (rs1800497)</i>	CC (n=26)	CT+TT (n=10)	p
Доза на 1–3-й день, мг/сут	141,25 [50; 170]	325 [157,5; 350]	0,008

патофизиологических механизмов психоза [22]. Таким образом, носительство *DRD2* rs1800497 может облегчать редукцию продуктивной психотической симптоматики антипсихотиками. Отдельно отметим, что на степень изначальной выраженности психоза носительство данного полиморфного варианта влияния не оказывало. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, подтверждающими воздействие *DRD2* rs1800497 на улучшение ответа на антипсихотики [23, 24]. Но не во всех исследовани-

ях получены положительные результаты. В работе R. Escamilla и соавт. [25] значимых ассоциаций *DRD2* rs1800497 с ответом на антипсихотики у взрослых шизофреников не выявлено; отрицательный результат показан также в статье S.-G. Kang и соавт. [26] конкретно для амисульприда и в работе J. Vohof и соавт. [27] для антипсихотиков второго поколения. Стоит отметить, что носители *DRD2* rs1800497 в нашем исследовании изначально получали значительно более высокие дозы антипсихотиков. Однако различия в дозировках редуцировались после первой недели терапии. Этот факт может подвергать сомнению изолированное влияние носительства *DRD2* rs1800497 на редукцию продуктивной симптоматики на 14-е сутки: возможно, это было связано с более агрессивным началом психофармакотерапии. Сомнительно, что высокая начальная доза оказывала влияние на редукцию психотической симптоматики, отмеченную на 28-е сутки наблюдения. Объективных причин, по которым носителям *DRD2* rs1800497 назначалась изначально более высокая доза антипсихотика, выявлено не было.

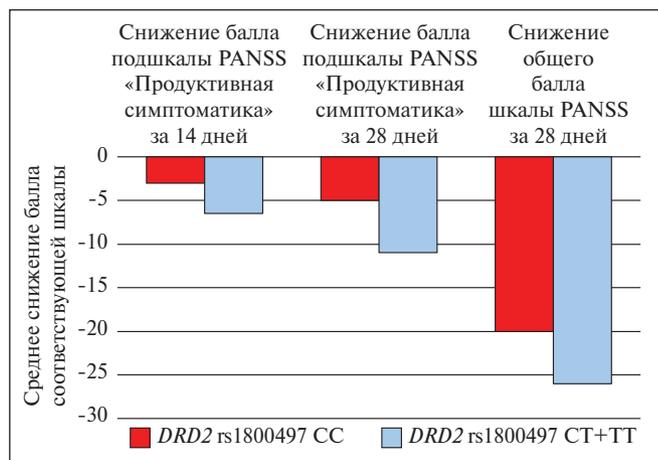
Значимые ассоциации с безопасностью приема антипсихотиков получены на 14-е сутки наблюдения для полиморфных вариантов генов *ABC1* C3435T и *DRD2* rs1800497. На 28-е сутки средние баллы шкал UKU SERS, SAS и BARS значимо не ассоциировались с носительством изученных полиморфизмов.

Носительство полиморфного варианта *ABC1* C3435T может приводить к сниженной активности P-gp, что ведет к повышению концентрации субстратов белка-транспортера в крови. Таким образом, ухудшение переносимости антипсихотиков у носителей *ABC1* C3435T закономерно.

Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с опубликованными ранее данными о влиянии полиморфных вариантов *CYP2D6* и *ABC1* на безопасность антипсихотиков у детей [8] и взрослых [28]. Наибольшая значимость была ранее показана также для полиморфизма *ABC1* 3435C>T, но при приеме рисперидона [8]. В нашем исследовании данный полиморфизм также ассоциировался с ухудшением переносимости психофармакотерапии. Косвенным подтверждением значимости выбранных полиморфных вариантов служит также то, что носительство *CYP2D6*10* и *ABC1* в других исследованиях приводило к увеличению плазменной концентрации некоторых антипсихотиков, в частности, рисперидона, арипипразола, клозапина [29–31]. Однако в литературе также есть много работ о влиянии данного полиморфизма на безопасность антипсихотиков, что подтверждает роль генетического фактора в изменении фармакодинамики лекарственного средства.

Полученная в нашем исследовании ассоциация *DRD2* rs1800497 с повышением балла подшкалы UKU «Неврологические нарушения» выглядит логичной, так как экстрапирамидные симптомы при приеме антипсихотиков зависят от активности дофаминовых рецепторов. Сниженная экспрессия рецепторов дофамина у носителей *DRD2* rs1800497 может приводить к избыточной блокаде нигростриарного пути антипсихотиками, увеличивая риск развития экстрапирамидных симптомов. Предиктивная роль генов фармакодинамических факторов для безопасности антипсихотиков была ранее продемонстрирована у взрослых пациентов [32, 33].

Большинство работ, в которых изучалась фармакогенетика антипсихотиков у детей, проведены не на пациентах



Среднее изменение балла шкалы PANSS и ее подшкалы «Продуктивная симптоматика» у носителей полиморфного варианта *DRD2* rs1800497.
Снижение среднего балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» было более выраженным у носителей полиморфного варианта *DRD2* (rs1800497) на 14-й день (-6,5 [-10,25; -3,75] vs -3 [-6,5; -2]; $p=0,028$) и на 28-й день (-11 [-13; -9,5] vs -5 [-9; -3,5]; $p=0,001$) по сравнению с изначальным состоянием. Также значимо более выражено было снижение общего балла шкалы PANSS у носителей *DRD2* rs1800497 на 28-й день терапии (-26 [-37,25; -14,75] vs -20 [-27,5; -11,5]; $p=0,025$)

Таблица 6. Значения шкалы UKU SERS и ее подшкал на 14-й день лечения в зависимости от носительства полиморфных вариантов *ABC1* 3435C>T и *DRD2* rs1800497, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Генотип <i>ABC1</i> C3435T rs1045642		p
	CC (n=7)	CT + TT (n=29)	
Подшкала UKU SERS «Нарушения вегетативной нервной системы»	0 [0; 1]	2 [0,25; 5]	0,01
Шкала UKU SERS, общий балл	2 [1; 6]	8 [3; 11,75]	0,034

Параметр	Генотип <i>DRD2</i> rs1800497		p
	CC (n=26)	CT + TT (n=10)	
Подшкала UKU SERS «Неврологические нарушения»	0 [0; 1]	1 [0; 2,25]	0,029

с острым психотическим эпизодом [12], т. е. в этих исследованиях будут различаться и дозы, и сроки получения препаратов по сравнению с нашим. Учитывая малое число опубликованных работ, близких к нашей по дизайну, сравнение с другими педиатрическими выборками не представляется возможным. Но немногочисленные исследования, проведенные на пациентах с первым психотическим эпизодом (лица молодого возраста), подтверждают значимость полиморфных вариантов *CYP2D6* и *ABCB1* для прогноза безопасности антипсихотиков [34, 35].

Дизайн нашего исследования не позволял оценить долговременные эффекты антипсихотиков: в частности, набор массы тела. Не измерялся уровень пролактина, что также можно отнести к недостаткам исследования. Но в то же время наше исследование фокусируется на очень важной проблеме – прогнозировании эффективности и безопасности антипсихотиков на этапе купирования острого психоза. Представленные результаты носят предварительный характер, так как исследование продолжается и выборка пациен-

тов будет увеличена. Выявленные ассоциации являются значимыми для репликации на большей выборке пациентов.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что полиморфный вариант *CYP2D6*4* ассоциирован с меньшей редукцией продуктивной психотической симптоматики на фоне приема антипсихотиков в течение 28 дней у подростков с острым психотическим эпизодом. Напротив, носительство полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 приводило к более значимому снижению выраженности психотической симптоматики на 28-й день и продуктивной – на 14-й и 28-й дни по сравнению с изначальной степенью.

Было выявлено, что полиморфные варианты *ABCB1* 3435C>T и *DRD2* rs1800497 являются значимыми предикторами безопасности антипсихотиков в первые 14 дней терапии.

Планируется продолжение исследования с увеличением выборки пациентов, а также расширением панели исследуемых полиморфных вариантов генов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Haddad PM, Correll CU. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018 Oct 8;8(11):303-18. doi: 10.1177/2045125318781475. eCollection 2018 Nov.
- Balijepalli C, Druyts E, Zoratti MJ, et al. Change in Prolactin Levels in Pediatric Patients Given Antipsychotics for Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Disorders: A Network Meta-Analysis. *Schizophr Res Treatment*. 2018 Apr 1;2018:1543034. doi: 10.1155/2018/1543034. eCollection 2018.
- Zhai D, Lang Y, Feng Y, et al. Early onset of cardiometabolic risk factor profiles in drug naive adolescents and young adults with first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2017 Dec;190:60-2. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.004. Epub 2017 Mar 18.
- Eum S, Lee AM, Bishop JR. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations. *Dialogues Clin Neurosci*. 2016 Sep;18(3):323-37.
- Xiang Q, Zhao X, Zhou Y, et al. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Risperidone and Its Active Moiety. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jun;50(6):659-66. doi: 10.1177/0091270009347867. Epub 2010 Mar 23.
- Kim K-A, Joo H-J, Lee H-M, et al. Influence of ABCB1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of quetiapine in healthy volunteers. *Pharmacogenet Genomics*. 2014 Jan;24(1):35-42. doi: 10.1097/FPC.0000000000000020
- Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, et al. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709-35. doi: 10.1007/s40262-015-0267-1
- Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, et al. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2018 May 22;18(3):422-30. doi: 10.1038/tpj.2017.38. Epub 2017 Jul 18.
- Mi W, Liu F, Liu Y, et al. Association of ABCB1 Gene Polymorphisms with Efficacy and Adverse Reaction to Risperidone or Paliperidone in Han Chinese Schizophrenic Patients. *Neurosci Bull*. 2016 Dec;32(6):547-9. doi: 10.1007/s12264-016-0050-9. Epub 2016 Jul 25.
- Zhang J-P, Lencz T, Malhotra AK. D2 Receptor Genetic Variation and Clinical Response to Antipsychotic Drug Treatment: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2010 Jul;167(7):763-72. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09040598. Epub 2010 Mar 1.
- Ma L, Zhang X, Xiang Q, et al. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan;124(1):94-104. doi: 10.1111/bcpt.13111. Epub 2018 Sep 11.
- Wöhry AM, Ramsey L, Dulemba SE, et al. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018 Feb;48(2):40-9. doi: 10.1016/j.cppeds.2017.12.003. Epub 2018 Jan 8.
- Ivanova SA, Filipenko ML, Vyalova NM, et al. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull Exp Biol Med*. 2016 Mar;160(5):687-90. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4. Epub 2016 Mar 29.
- Ito T, Yamamoto K, Ohsawa F, et al. Association of CYP2D6 polymorphisms and extrapyramidal symptoms in schizophrenia patients receiving risperidone: a retrospective study. *J Pharm Heal Care Sci*. 2018 Nov 19;4:28. doi: 10.1186/s40780-018-0126-y. eCollection 2018.
- Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, et al. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, et al. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983 Nov;40(11):1228-31. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790100074010
- Kay SR, Opler LA, Spitzer RL, et al. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders. *Compr Psychiatry*. Jul-Aug 1991;32(4):355-61. doi: 10.1016/0010-440x(91)90085-q
- Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
- Simpson JW, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
- Barnes TRE. The Barnes Akathisia Rating Scale-Revisited. *J Psychopharmacol*. 2003 Dec;17(4):365-70. doi: 10.1177/0269881103174013

21. Gasso P, Mas S, Alvarez S, et al. Xenobiotic metabolizing and transporter genes: gene-gene interactions in schizophrenia and related disorders. *Pharmacogenomics*. 2010 Dec;11(12):1725-31. doi: 10.2217/pgs.10.158
22. Noble EP. D2 dopamine receptor gene in psychiatric and neurologic disorders and its phenotypes. *Am J Med Genet*. 2003 Jan 1;116B(1):103-25. doi: 10.1002/ajmg.b.10005
23. Kurylev AA, Brodyansky VM, Andreev BV, et al. The combined effect of CYP2D6 and DRD2 Taq1A polymorphisms on the antipsychotics daily doses and hospital stay duration in schizophrenia inpatients (observational naturalistic study). *Psychiatr Danub*. 2018;30(2):157-63. doi: 10.24869/psyd.2018.157
24. Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, et al. Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1437-43. doi: 10.2217/14622416.9.10.1437
25. Escamilla R, Camarena B, Saracco R, et al. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018 Nov 5;14:2981-7. doi: 10.2147/NDT.S176455. eCollection 2018.
26. Kang S-G, Na K-S, Lee H-J, et al. DRD2 Genotypic and Haplotype Variation Is Associated With Improvements in Negative Symptoms After 6 Weeks' Amisulpride Treatment. *J Clin Psychopharmacol*. 2015 Apr;35(2):158-62. doi: 10.1097/JCP.0000000000000294
27. Vêhof J, Burger H, Wilffert B, et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: Association study of polymorphisms in six candidate genes. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Sep;22(9):625-31. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.006. Epub 2012 Mar 3.
28. Hattori S, Suda A, Kishida I, et al. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2018 Jul 17;18(1):231. doi: 10.1186/s12888-018-1817-5
29. Consoli G, Lastella M, Ciapparelli A, et al. ABCB1 polymorphisms are associated with clozapine plasma levels in psychotic patients. *Pharmacogenomics*. 2009 Aug;10(8):1267-76. doi: 10.2217/pgs.09.51
30. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Roman M, et al. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018 Oct;123(4):474-85. doi: 10.1111/bcpt.13031. Epub 2018 Jun 13.
31. Suzuki Y, Tsuneyama N, Fukui N, et al. Impact of the ABCB1 Gene Polymorphism on Plasma 9-Hydroxyrisperidone and Active Moiety Levels in Japanese Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):411-4. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828ecd52
32. Gasso P, Mas S, Bioque M, et al. Impact of NTRK2, DRD2 and ACE polymorphisms on prolactin levels in antipsychotic-treated patients with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol*. 2018 Jun;32(6):702-10. doi: 10.1177/0269881118773026. Epub 2018 May 16.
33. Miura I, Zhang J-P, Hagi K, et al. Variants in the DRD2 locus and antipsychotic-related prolactin levels: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Oct;72:1-10. doi: 10.1016/j.psyneuen.2016.06.002. Epub 2016 Jun 6.
34. Mas S, Gasso P, Torra M, et al. Intuitive pharmacogenetic dosing of risperidone according to CYP2D6 phenotype extrapolated from genotype in a cohort of first episode psychosis patients. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Jul;27(7):647-56. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.012. Epub 2017 Apr 5.
35. Jovanovic N, Bozina N, Lovric M, et al. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-naïve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Nov;66(11):1109-17. doi: 10.1007/s00228-010-0850-1. Epub 2010 Jun 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.04.2020/15.05.2020/23.05.2020

Заявление о конфликте интересов

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда № 18-75-00046. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement

The investigation has been conducted under Russian Foundation for Basic Research Grant No. 18-75-00046. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Иващенко Д.В. <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>
Хоанг С.З. <https://orcid.org/0000-0002-1647-2788>
Тазагулова М.Х. <https://orcid.org/0000-0002-4644-9132>
Махмудова Б.В. <https://orcid.org/0000-0002-2550-2264>
Буромская Н.И. <https://orcid.org/0000-0003-0991-4960>
Акмалова К.А. <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>
Гришина Е.А. <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>
Савченко Л.М. <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>
Шевченко Ю.С. <https://orcid.org/0000-0001-7790-9595>
Сычев Д.А. <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>