

## Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

Ивашченко Д.В.<sup>1,3</sup>, Буромская Н.И.<sup>2</sup>, Шиманов П.В.<sup>2</sup>, Дейч Р.В.<sup>2</sup>, Рыжикова К.А.<sup>1</sup>, Гришина Е.А.<sup>1</sup>, Шевченко Ю.С.<sup>1</sup>, Сычев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы,

<sup>3</sup> Российский национальный консорциум по психиатрической генетике

**Резюме.** Цель исследования: Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов CYP3A, CYP2D6, ABCB1 с параметрами безопасности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения. В исследование были включены 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст: 15,08±1,7 лет. Всем пациентам был назначен антипсихотик в качестве основного препарата. Проведенный корреляционный анализ среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, AIMS со средней дозой антипсихотиков не выявил значимых ассоциаций. Выявлено, что носительство CYP2D6\*4 ассоциировалось с наличием у пациента «Астении / вялости / повышенной утомляемости» (p=0,039), носительство CYP2D6\*10 — с «Увеличением интенсивности сновидений» (p=0,043). Для полиморфных вариантов гена ABCB1 получены следующие ассоциации: «Увеличение длительности сна» чаще наблюдалось у гомозигот по полиморфным вариантам 2677G>T/A (p=0,006) и 3435C>T (p=0,007). Носители гомозиготы TT полиморфизма 2677G>T/A также чаще отмечали «Полиурию/полидипсию» (p=0,045). Таким образом, полиморфные варианты CYP2D6\*4, \*10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A и 3435C>T ассоциированы с наличием нежелательных симптомов на фоне антипсихотической терапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, антипсихотики, безопасность, подростки, острый психотический эпизод.

## Pharmacogenetics biomarkers of antipsychotics' safety in adolescents with acute psychotic episode

Ivashchenko D.V.<sup>1</sup>, Buromskaya N.I.<sup>2</sup>, Shimanov P.V.<sup>2</sup>, Deitch R.V.<sup>2</sup>, Ryzhykova K.A.<sup>1</sup>, Grishina E.A.<sup>1</sup>, Shevchenko Yu.S.<sup>1</sup>, Sychev D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup> G.E. Sukhareva Research Practical Centre of Children and Adolescents Mental Health, Moscow

**Summary.** Currently, there is a lack of pharmacogenetic research of antipsychotics' safety in children and adolescents with acute psychotic episodes. Genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 are the most likely candidates for such studies. **AIM.** To establish possible associations of CYP3A, CYP2D6, ABCB1 polymorphisms with safety of antipsychotics of an acute psychotic episode in adolescents during the first 14 days of treatment. **MATERIALS AND METHODS.** We observed 53 adolescents, hospitalized with acute psychotic episode, during 14 days of treatment. Mean age was 15,08±1,7 years. All patients took antipsychotic as the main drug. The tolerance to antipsychotics was assessed using UKU SERS, SAS, BARS. We collected a buccal epithelium from each patient and genotyped CYP3A4\*22 (rs2740574), CYP3A5\*3 (6986A>G, rs7767746), CYP2D6\*4, \*10 (rs3892097, rs1065852), ABCB1 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642) by real-time PCR. **RESULTS.** Scores of UKU SERS, SAS, BARS, AIMS scales did not correlated with average doses of antipsychotics. Distribution of genetic polymorphisms were in the Hardy-Weinberg equilibrium. The carriage of CYP2D6\*4 was associated with the presence of «Asthenia / Lassitude / Increased Fatigability» (70% vs. 3.6%, p=0.039), the carriage of CYP2D6\*10 was associated with «Increased dream activity» (53.8% vs. 22.5%, p=0.043). The «Increased Duration of Sleep» was more often observed in homozygotes according to the polymorphisms ABCB1 2677G>T/A (50% vs. 15.8%, p=0.006) and 3435C>T (41.7% vs. 8.2%, p=0.007). Carriers of TT polymorphism homozygote ABCB1 2677G>T/A also more frequently noted «Polyuria/polydypsia» (37.5% vs. 5.18%, p=0.045). **CONCLUSION.** Genetic polymorphisms CYP2D6\*4, \*10, ABCB1 2677G>T/A and 3435C>T increased a risk of adverse drug effects of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode.

**Keywords:** pharmacogenetics, antipsychotics, safety, adolescents, acute psychotic episode

Фармакогенетические подходы к подбору безопасной дозы антипсихотиков активно разрабатываются последние годы. К настоящему моменту проведено достаточно боль-

шое количество фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков, в том числе — у детей и подростков. Но среди них недостаточно исследований, включающих больных с

острым психотическим эпизодом [5]. Подавляющее большинство работ посвящены детям, принимающим антипсихотики в связи с расстройствами аутистического спектра [2, 3, 4] и по другим причинам [1]. Полиморфные варианты генов *CYP2D6* и *ABCB1* — наиболее вероятные кандидаты для фармакогенетических исследований безопасности антипсихотиков. Но данные, полученные к настоящему моменту, противоречиво указывают на предиктивную роль данных генетических маркеров. Учитывая недостаток работ, включающих подростков с острым психотическим эпизодом, которым назначены антипсихотики, требуется получение новых данных.

### Цель

Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов *CYP3A*, *CYP2D6*, *ABCB1* с параметрами безопасности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения.

### Материалы и методы

В исследование были включены 53 подростка, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст:  $15,08 \pm 1,7$  лет. Всем пациентам был назначен антипсихотик в качестве основного препарата. Нами учтена также сопутствующая психофармакотерапия. Средняя доза, выраженная в аминазиновом эквиваленте, значительно не отличалась между пациентами, которым назначался антипсихотик первой или второй генерации. Некоторым пациентам также назначался второй антипсихотик в качестве вспомогательного ( $n=18$ ). Наиболее часто применялись седативные антипсихотики хлорпромазин ( $n=7$ ) и левомепромазин ( $n=9$ ), в одном случае галоперидол и в одном — клозапин. Также учитывались факты замены антипсихотиков в период до 14 дней лечения: этому подверглись 7 пациентов. В всех случаях — по причине недостаточной эффективности антипсихотика. Некоторым пациентам ( $n=18$ ) назначался антидепрессант: амитриптилин ( $n=5$ ), кломипрамин ( $n=5$ ), сертралин ( $n=7$ ) и флувоксамин ( $n=1$ ). Кроме того, в 9 случаях присоединяли нормотимик: карбамазепин ( $n=2$ ), вальпроевую кислоту ( $n=3$ ), ламотриджин ( $n=3$ ), окскарбазепин ( $n=1$ ). Тридцати девяти пациентам назначался тригексифенидил, что также было учтено в нашем исследовании.

Переносимость психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU SideEffectsRatingScale (UKU SERS), Symptom-AngusScale (SAS), BarnesAkathisiaratingscale (BARS). От каждого пациента получен буккальный соскоб, проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP3A4*\*22 ( $rs2740574$ ), *CYP3A5*\*3 ( $6986A>G$ ,  $rs776746$ ), *CYP2D6*\*4, \*9, \*10 ( $rs3892097$ ,  $rs1065852$ ), *ABCB1* 1236C>T ( $rs1128503$ ), 2677G>T/A ( $rs2032582$ ), 3435C>T ( $rs1045642$ ) методом ПЦР в реальном времени. Оборудование: Детектиру-

ющий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA). Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 21.0, применялись непараметрические методы анализа.

### Результаты

Назначение антипсихотика первой генерации в качестве основного ассоциировалось с учащением такого симптома, как сухость во рту. Присоединение второго антипсихотика не ассоциировалось с изменением параметров безопасности психофармакотерапии. Назначение антидепрессанта в составе психофармакотерапии значимо ассоциировалось с жалобой на уменьшение длительности сна. Было установлено, что назначение тригексифенидила приводило к урежению проявлений гиперсаливации. Проведенный корреляционный анализ среднего балла шкал UKU SERS, SAS, BARS, AIMS со средней дозой антипсихотиков не выявил значимых ассоциаций.

Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов соответствовало закону Харди-Вайнберга.

Различия по частоте назначения антипсихотика первой или второй генерации в качестве основного между носителями разных генотипов исследуемых полиморфных вариантов получены для носителей полиморфизма *ABCB1* 1236C>T: все носители гомозиготы ТТ ( $n=9$ ) получали только антипсихотик первой генерации ( $p=0,048$  при сравнении с носителями СС и СТ).

Средняя суточная доза основного антипсихотика на 14 сутки, выраженная в аминазиновом эквиваленте, значительно различалась только между гомозиготами GG («дикий» тип) и ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 2677G>T/A ( $299,21 \pm 190,79$  vs  $129,68 \pm 197,99$  мг/сут,  $p=0,045$ ). В остальных случаях носители разных полиморфных вариантов значимо не различались между собой по средней дозе получаемого антипсихотика.

Не было выявлено различий между носителями разных генотипов исследованных полиморфизмов по частоте назначения второго антипсихотика, присоединения антидепрессанта, нормотимика, тригексифенидила.

Выявлено, что носительство *CYP2D6*\*4 ассоциировалось с наличием у пациента «Астении / вялости / повышенной утомляемости» (70% vs 3,6%,  $p=0,039$ ), носительство *CYP2D6*\*10 — с «Увеличением интенсивности сновидений» (53,8% vs 22,5%,  $p=0,043$ ). Для полиморфных вариантов гена *ABCB1* получены следующие ассоциации: «Увеличение длительности сна» чаще наблюдалось у гомозигот по полиморфным вариантам 2677G>T/A (50% vs 15,8%,  $p=0,006$ ) и 3435C>T (41,7% vs 8,2%,  $p=0,007$ ). Носители гомозиготы ТТ полиморфизма 2677G>T/A также чаще отмечали «Полиурию/полидипсию» (37,5% vs 5,18%,  $p=0,045$ ).

Проведенный анализ степени выраженности экстрапирамидных симптомов по специальным шкалам — BARS, SAS, and AIMS — не выявил зна-

чимых ассоциаций с исследованными генотипами, кроме одного параметра. Показаны значимо более высокие значения балла подшкалы AIMS «Limbs» у носителей генотипа ТТ полиморфного варианта ABCB1 3435 C>T (Mediana=0 [0; 4]). У носителей генотипов СС и СТ данная подшкала всегда равнялась нулю, что привело к значимым различиям с гомозиготами ТТ ( $p=0.031$ , тест Крускала-Уоллеса).

### Заключение

Полиморфные варианты CYP2D6\*4, \*10, ABCB1 1236C>T, 2677G>T/A и 3435C>T ассоциированы с наличием нежелательных симптомов на фоне психофармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

### Финансирование.

Данное исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда, проект №18-75-00046

### Список литературы/References

- Rafaniello C, Sessa M, Bernardi FF, Pozzi M, Cheli S, Cattaneo D, Baldelli S, Molteni M, Bernardini R, Rossi F, Clementi E, Bravaccio C, Radice S, Capuano A. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions. *The Pharmacogenomics Journal*. 2018;18(3):422–430. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.38>
- Sukasem C, Vanwong N, Srisawasdi P, Ngamsamut N, Nuntamool N, Hongkaew Y, Puangpetch A, Chamkrachangpada B, Limsila P. Pharmacogenetics of Risperidone-Induced Insulin Resistance in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2018;123(1):42–50. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12970>
- Sukasem C, Hongkaew Y, Ngamsamut N, Puangpetch A, Vanwong N, Chamnanphon M, Chamkrachangpada B, Sinrachatanant A, Limsila P. *Impact of Pharmacogenetic Markers of CYP2D6 and DRD2 on Prolactin Response in Risperidone-Treated Thai Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2016;36(2):141–146. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000474>
- Wehry AM, Ramsey L, Dulemba SE, Mossman SA, Strawn JR. Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2018;48(2):40–49. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2017.12.003>
- Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, Soback S, Ziv-Baran T, Berkovitch M. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56(10):990–994. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12470>

### Коллектив авторов:

**Иващенко Дмитрий Владимирович** — кандидат медицинских наук. Научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ МПМ, доцент кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: dvi1991@yandex.ru.

**Буромская Нина Ивановна** — заведующая отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: ogirra@mail.ru

**Шиманов Павел Викторович** — заведующий отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: meroving83@mail.ru

**Дейч Роман Витальевич** — заведующий отделением, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. E-mail: rdeitch@yandex.ru

**Рыжикова Кристина Анатольевна** — научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИИ МПМ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: kriistinkaa@mail.ru

**Гришина Елена Анатольевна** — кандидат биологических наук, доцент, заместитель директора НИИ МПМ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: gelana2010@yandex.ru

**Шевченко Юрий Степанович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: shevchenko2010@mail.ru

**Сычев Дмитрий Алексеевич** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения РФ. E-mail: Dmitry.alex.sychev@gmail.com