

# Влияние полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497 и *HTR2A* rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом

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

<sup>1</sup> – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup> – Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва

**Ключевые слова:** полиморфизм генов; *DRD2*; *DRD4*; *HTR2A*; *CYP3A*; *CYP2D6*; *ABCB1*; психофармакотерапия; острый психотический эпизод; подростки

## Для цитирования:

Хоанг С.З., Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычёв Д.А. Влияние полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497 и *HTR2A* rs6313 на параметры эффективности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 34–35.

DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10059

## Введение

Антипсихотики являются основным видом терапии острого психотического эпизода, в том числе у детей и подростков. Неэффективный курс лечения первого психотического эпизода является неблагоприятным прогностическим признаком — до 80 % пациентов, показавших резистентность к лечению ППЭ, оставались резистентными к терапии антипсихотиками в последующие 10 лет после него. Оценка эффективности антипсихотиков может быть проведена уже через 2 недели лечения: ранний ответ или его отсутствие достаточно точно прогнозируют эффективность применения антипсихотика в будущем. Прогноз эффективности антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом — актуальная тема в области персонализированной медицины, и подростки представляют собой недостаточно изученную когорту в этом аспекте.

## Цель

Установить наличие ассоциации полиморфных вариантов генов *DRD2*, *DRD4*, *HTR2A*, *CYP3A*, *CYP2D6*, *ABCB1* с параметрами эффективности психофармакотерапии острого психотического эпизода у подростков в первые 14 дней лечения.

## Материалы и методы

В исследование были включены 53 подростка с острым психотическим эпизодом, наблюдение проводилось в течение 14 дней. Средний возраст:  $15,08 \pm 1,7$  лет. Все пациенты получали лечение в соответствии с современными клиническими рекомендациями и национальными стандартами оказания психиатрической помощи. Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Каждому пациенту в качестве основного препарата был назначен антипсихотик. Нами была учтена сопутствующая психофармакотерапия. Мы оценивали эффективность психофармакотерапии при помощи шкалы Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). Изменение психического состояния между оценкой состояния пациента на момент включения в исследование и на 14-е сутки лечения измерялось как разность ( $\Delta$ ) между вторым и первым осмотрами. В результате для разности балла шкалы PANSS и её подшкал наблюдаются отрицательные числа по  $\Delta$ , потому что чаще балл на 14-е сутки был ниже, чем до начала лечения. От каждого пациента был взят соскоб буккального эпителия в день включения в исследование с целью генотипирования. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A4*\*22 (rs2740574), *CYP3A5*\*3 (6986A>G, rs776746), *CYP2D6*\*4, \*10 (rs3892097, rs1065852), *ABCB1* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642), *DRD2* (rs1800497), *DRD4* (rs1800955), *HTR2A* (rs6313) осуществлялось методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка проведена в программе SPSS Statistics 21.0, применялись непараметрические методы анализа.

## Результаты

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

Факт замены антипсихотика в первые 14 дней не приводил к значимым изменениям эффективности психофармакотерапии. Анализ параметров эффективности терапии в зависимости от назначения второго антипсихотика, антидепрессанта, нормотимика, тригексифенидила показал отрицательный результат. Проведённый корреляционный анализ не выявил взаимосвязей между средними дозами основного (и, при наличии, второго) антипсихотика и изменениями балла шкалы PANSS на 14-й день лечения. Таким образом, эффективность психофармакотерапии в первые 14 дней не зависела от её параметров.

Полиморфные варианты *CYP2D6*\*4, \*10, *CYP3A5*\*3 значимо не ассоциировались с изменением ( $\Delta$ ) среднего балла оценочных шкал между 1 и 14 днями наблюдения.

Были выявлены значимые ассоциации носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов с параметрами эффективности психофармакотерапии. Носительство *DRD2* C2137T (rs1800497) ассоциировалось с большим значением дельты балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» между 1 и 14 днями наблюдения (ТТ М = (–4,00) [–12,00; 9,00] vs TC+CC М = (–7,50) [–14,00; –2,00];  $p = 0,005$ ). Были найдены значимые ассоциации между носительством полиморфного варианта *HTR2A* T102C (rs6313) и подшкалой PANSS «Негативная симптоматика»: у носителей аллели С улучшение состояния было значимо меньше по сравнению с гомозиготами ТТ (ТТ М = (–3,00) [–9,00; 4,00] vs TC+CC М = (–1,00) [–17,00; 11,00];  $p = 0,037$ ).

## Заключение

Носители *DRD2* C2137T (rs1800497) характеризовались более выраженным снижением продуктивной симптоматики по сравнению с гомозиготами CC. Носители полиморфизма *HTR2A* T102C (rs6313) характеризовались менее выраженной редукцией негативной симптоматики по сравнению с гомозиготами ТТ.

## Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект №18-75-00046.

# Влияние афобазола на активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью

Щулькин А. В., Черных И. В., Гацанова М. В., Якушева Е. Н.

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань

**Ключевые слова:** афобазол; анксиолитик; ABCB1-белок; гликопротеин-P; тревожность

## Для цитирования:

Щулькин А.В., Черных И.В., Гацанова М.В., Якушева Е.Н. Влияние афобазола на активность ABCB1-белка у пациентов с низкой тревожностью // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 35–37. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10060

## Введение

ABCB1-белок (гликопротеин-P) — АТФ-зависимый транспортёр, играющий важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, являющихся его субстратами (фексофенадин, дигоксин, дабигатрана этексилат и др.). Функциональная активность ABCB1-белка может изменяться под влиянием различных факторов и веществ. Индукция ABCB1-белка может привести к снижению эффективности терапии его субстратами, а ингибирование — к их относительной передозировке [1].

Афобазол (фабомотизол дигидрохлорид) — оригинальный отечественный анксиолитик с нейротропной активностью [2]. Безрецептурный отпуск из аптек и широкий спектр показаний повышает вероятность его комбинирования с другими лекарственными средствами и возможного возникновения межлекарственных взаимодействий.