

О. В. Горгун, И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков, О. Д. Левданский,
А. М. Шимкевич, Т. М. Шатарнова, А. Е. Рубан

СВЯЗЬ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОСТРЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республиканский научно-практический центр психического здоровья, Минск
Национальная академия наук Республики Беларусь, Минск

*В статье приводятся результаты исследования связи риска возникновения острых лекарственно индуцированных экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии шизофрении с полиморфизмом генов нейрометаболизма и системы детоксикации ксенобиотиков: CYP2D6, DRD2, GST-M1, GST-T1, MDR1 и COMT. Установлено, что риск острого лекарственно индуцированного паркинсонизма связан с носительством аллеля «медленного» метаболизма CYP2D6*4 (rs3892097) в гене CYP2D6 и аллеля A2 повышенного уровня экспрессии гена DRD2 полиморфного локуса DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) в гене ANKK1, а также с носительством генотипа T/T полиморфного локуса MDR1 (C3435T). Острая лекарственно индуцированная акатизия обнаружила связь с делециями в генах GST-M1, GST-T1, которые отвечают за работу глутатионовой системы детоксикации ксенобиотиков. Результаты полиморфизма данных генов позволяет индивидуализировать антипсихотическую терапию пациентов с параноидной шизофренией с учетом риска возникновения у них острых экстрапирамидных расстройств.*

Ключевые слова: шизофрения, острая лекарственно индуцированная акатизия, острый лекарственный паркинсонизм, генотипирование.

O. V. Gorgun, I. M. Golovenko, V. G. Obedkov, O. D. Levdansky, A. M. Shimkevich,
T. M. Shatarnova, A. E. Ruban

THE ASSOCIATION BETWEEN THE RISK OF ACUTE DRUG-INDUCED EXTRAPYRAMIDAL DISORDERS IN ANTIPSYCHOTIC THERAPY OF PARANOID SCHIZOPHRENIA WITH POLYMORPHISM OF NEUROMETABOLISM GENES AND THE XENOBIOTIC DETOXIFICATION SYSTEM

*The article presents the results of the study of the relationship between the risk of acute drug-induced extrapyramidal disorders in antipsychotic therapy of schizophrenia with the gene polymorphism of neurometabolism and the xenobiotic detoxification system: CYP2D6, DRD2, GST-M1, GST-T1, MDR1 and COMT. Found that the risk of acute drug-induced Parkinsonism linked to the carriage of allele «slow» metabolism of CYP2D6 * 4 (rs3892097)*

in the gene CYP2D6 and allele A2 increased gene expression level DRD2 polymorphic locus DRD2 / ANKK1 Taq1A (rs1800497) in ANKK1 gene, as well as the carriage T / T genotype of the MDR1 polymorphic locus (C3435T). Acute drug-induced akathisia found a connection with deletions in the genes GST-M1, GST-T1, which are responsible for the functioning of the glutathione xenobiotic detoxification system. The results of the polymorphism of these genes allows us to individualize the antipsychotic therapy of patients with paranoid schizophrenia, taking into account the risk of acute extrapyramidal disorders in them.

Key words: schizophrenia, acute drug-induced akathisia, acute drug parkinsonism, genotyping.

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которым во всем мире страдает около 1% населения [1]. Одним из самых больших достижений в области лечения шизофрении является использование антипсихотических лекарственных средств (далее – АП), с помощью которых нередко удается не только купировать психотические, но и положительно влиять на негативные симптомы этого заболевания [2]. В связи с тем, что в клинической практике АП используются с 50-х годов прошлого века, накопился большой клинический материал по их эффективности, разработаны и написаны клинические протоколы, в которых подробно описаны тактические приемы терапии шизофрении (в Республике Беларусь – Клинический протокол оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами; Приказ Министерства Здравоохранения Республики Беларусь № 1387 от 31.10.2010).

Основной проблемой, осложняющей медикаментозное лечение шизофрении, является возникновение нежелательных лекарственных реакций, патогенетически связанных с экстрапирамидной системой головного мозга [3]. Все лекарственно индуцированные экстрапирамидные расстройства (далее – ЭПР) разделяются на ранние, хронические и поздние. Ранние ЭПР, к которым относятся дистония, дискинезия, нейролептический синдром, паркинсонизм и акатизия, возникают в течение первых часов или нескольких дней после начала приема АП и регрессируют после отмены данных лекарственных средств, или при переводе пациента на АП другой химической группы. Среди ранних лекарственно индуцированных ЭПР наиболее часто встречаются паркинсонизм и акатизия [4, 5]. Хронические ЭПР возникают через несколько недель и после отмены АП также обнаруживают обратное развитие, что является одним из главных диагностических критериев, отличающих хронические и поздние лекарственно индуцированные ЭПР. Поздние ЭПР, к которым относятся

поздняя дискинезия (далее – ПД) и поздняя акатизия, возникают вследствие длительного приема АП, и имеют стойкий необратимый характер и продолжаются после отмены АП. Развитие ранних ЭПР является фактором риска возникновения в дальнейшем поздних ЭПР [6].

Долгое время основное внимание специалистов было приковано к хроническим и поздним ЭПР. Но оказалось, что ранние ЭПР также важны для клинической практики. По данным ряда исследований, ранние ЭПР часто принимаются за симптомы болезни, могут усугублять психотические и аффективные симптомы основного заболевания [7, 8, 9], способствовать низкому комплаенсу [10], ухудшать качество жизни пациентов [11], а также негативно влиять на трудовую и социальную активность [12]. Острые ЭПР также могут приводить к когнитивным нарушениям [13] и к дополнительной социальной стигматизации пациентов [11].

Актуальность исследований также обусловлена тем, что в реальной клинической практике все острые лекарственно индуцированные побочные эффекты при терапии АП рассматриваются в целом как ЭПР. Между тем, вслед за назначением антипсихотической терапии при лечении шизофрении часто возникает изолированная острая акатизия, клиническая феноменология которой отличается от паркинсонизма. Если паркинсонизм проявляется снижением спонтанной двигательной активности, мышечной ригидностью с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса», иногда тремором и трудностями удерживания равновесия [12], то акатизия (от греч. ἄ – «не», и καθίσειν – «сидеть») характеризуется внутренней потребностью двигаться или менять позу, и проявляется в неспособности спокойно сидеть в одной позе или долго оставаться без движения. При этом у пациента часто возникает чувство внутреннего беспокойства, необъяснимой тревоги и напряжения. В клинической практике термин акатизия практически не встреча-

ется, ввиду того, что она в большинстве случаев проявляется не моторными нарушениями, а психологическими феноменами и психиатрическими симптомами.

Важно отметить, что моторно-мышечные проявления паркинсонизма проявляются преимущественно в верхней, а акатизии в нижней части тела пациентов [13]. При этом, вопрос о патогенетических механизмах острых ЭПР остается открытым. Не вполне ясно, идет ли речь о разных проявлениях одного патопластического процесса, либо острые паркинсонизм и акатизия реализуются через разные патогенетические механизмы. Практическая ценность ответов на данный вопрос обусловлена необходимостью более эффективной коррекции острых ЭПР при терапии шизофрении.

У значительной части пациентов с шизофренией появление лекарственных ЭПР обусловлено неправильным подбором АП и режима его дозирования [15]. Следствием эмпирического набора АП и режима его дозирования применительно к конкретным пациентам, что является рутинной практикой в практической медицине, становится не только частое возникновение острых ЭПР, но и развитие вторичной лекарственной резистентности в силу альтерации рецепторов нейрометаболизма [18]. Частая замена АП в надежде опытным путем найти нужный препарат на практике приводит к появлению синдрома отдачи, клиническая феноменология которого сопоставима с симптомами самой болезни, а также к развитию более тяжелых поздних ЭПР, которые сами по себе могут значительно ограничивать трудоспособность и социальное функционирование пациентов [19].

Прогноз риска возникновения острых ЭПР также является актуальным с учетом возрастающих прямых расходов по причине регоспитализации пациентов в стационары в случае отказа пациента от приема АП в амбулаторных условиях. По причине дефицита инструментов эффективного прогноза ЛС образуется «проигрыш» во времени, когда из-за возникновения ЭПР пациенту нужно подбирать новую схему лечения. Основной способ прогнозирования эффективности психофармакотерапии путем клинического исследования на фоне терапии через 3–6 недель после начала лечения [20], когда не рекомендуется менять АП, а в случае возникновения острых ЭПР дополнительно назначать корректо-

ры. Но недостатком данного способа является длительность исследования 3–6 недель, во время которого пациент иногда должен испытывать дополнительные страдания от острых ЭПР, которые потом могут перейти в более тяжелые хронические формы.

Что касается конкретных методов прогноза острых ЭПР, то следует отметить, что они до недавнего времени базировались исключительно на опыте практикующих врачей. В результате многолетних наблюдений заводникающими ЭПР при лечении пациентов с шизофренией АП, были выделены определенные факторы риска, по которым можно было с некоторой уверенностью судить о возможности появления ЭПР у того, или иного пациента. Основным недостатком этого метода прогноза возникновения экстрапирамидных осложнений лекарственной терапии при шизофрении является то, что, во-первых, пациент не всегда может предоставить необходимые анамнестические данные, и, во-вторых, для оценки риска возникновения острых ЭПР анамнестических данных часто недостаточно. Например, по литературным данным, основными факторами риска острой лекарственно индуцированной акатизии являются: пожилой или детский и подростковый возраст, применение типичных АП в больших дозах и при их быстром наращивании, парентеральное введение АП, прием АП пролонгированного действия, комбинированное лечение несколькими АП, дефицит железа и магния, аффективные и тревожные расстройства, шизофрения с высоким удельным весом негативной и/или аффективной симптоматики, неврологические и экстрапирамидные нарушения в анамнезе, беременность, деменция, онкологическое заболевание, ЧМТ и другие органические повреждения в анамнезе и алкоголизм [15, 16, 17]. Но нередко бывает, что пожилые пациенты с неврологическими нарушениями в анамнезе при приеме высокопотентных типичных АП не обнаруживают каких-либо экстрапирамидных осложнений, а у молодых пациентов при применении относительно безопасных современных АП в небольших дозах нередко возникают острая акатизия или острый паркинсонизм.

Отсюда можно сделать вывод о существовании более выраженной наследственной предрасположенности к возникновению данных осложнений, в которой для ряда лиц определенные генетические факторы могут играть более зна-

чимую роль, чем остальные в формировании риска ЭПР. Анализ научной литературы подтверждает связь повышенного риска ЭПР с определенными полиморфными локусами генов, детерминирующих особенности лекарственного метаболизма и функционирования нейромедиаторных систем головного мозга.

Изучением генетических факторов риска лекарственно индуцированных ЭПР занимаются ученые по всему миру уже около 20 лет. Достижения в области фармакогенетики привели к обнаружению различных локусов генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику АП.

Связь генетического полиморфизма с риском ЭПР охватывается как полногеномными исследованиями [18, 19, 20], так и узкими фармакогенетическими анализами в ряде обзорных работ [21, 22, 23, 24, 25]. Однако считается, что надежные генетические предикторы, подходящие для внедрения в клиническую практику, пока не описаны [23].

К тому же, следует отметить, что как и в остальных исследованиях по риску ЭПР, генетический анализ факторов риска в общей выборке лиц без учета отдельных групп осложнений не позволяет выявить особенности механизмов отдельных видов ЭО. И если изучению генетики в целом острых лекарственно индуцированных ЭПР посвящено достаточно много работ [26,27,28], то отдельно акатизии – только единичные исследования [29].

В текущем исследовании проверялась гипотеза различной природы патогенеза лекарственно индуцированных паркинсонизма и акатизии, в механизмах которых избирательно задействованы гены различных нейромедиаторных систем головного мозга и детоксикации ксенобиотиков [14].

Основной особенностью нашего исследования являлось то, что наиболее частые острые лекарственно индуцированные ЭПР, акатизию и паркинсонизм, мы рассматривали, как отдельные клинико-биологические феномены.

Цель исследования: установить наличие/отсутствие связи риска возникновения острых лекарственно индуцированных акатизии и паркинсонизма при антипсихотической терапии параноидной шизофрении сполиморфизмом генов нейрометаболизма и системы детоксикации ксенобиотиков.

Задачи исследования:

1) определение наличия и выраженности лекарственных ЭПР у пациентов с шизофренией с помощью Extrapyramidal Symptom Rating Scale

2) определение ассоциации полиморфных вариантов генов COMT, MDR1, DRD2, CYP2D6, GST-M1, GST-T1с возникновением острых лекарственно индуцированных акатизии и паркинсонизма при лечении шизофрении.

Материалы и методы

Предметом исследования явились лекарственно индуцированный паркинсонизм и акатизия у пациентов с шизофренией. Объектом исследования явились 333 пациента (171 мужчина, 162 женщины; средний возраст $36,78 \pm 11,707$) с параноидной шизофренией, проходивших стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Все пациенты на момент исследования принимали лекарственную терапию АП в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено в рамках задания «Исследовать клинико-нейропсихологический и психофизиологический статус пациентов с шизофренией с выраженным экстрапирамидным синдромом» в рамках государственной программы научных исследований «Биотехнологии» подпрограммы 2.13 «Структурная и функциональная геномика».

Дизайн исследования: открытое, обсервационное, поперечное исследование в контрольных группах с направленным формированием групп сравнения. Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от отсутствия или наличия у них на момент исследования ЭПР по шкале ESRs-A (Extrapyramidal Symptom Rating Scale; 2 балла и более) [30]. 1-я группа сравнения (n = 127) включала пациентов с шизофренией, у которых на момент исследования имела место лекарственная акатизия, 2-я группа сравнения (n = 115) состояла из пациентов с острым лекарственно индуцированным паркинсонизмом, 3-я группа контрольная (n = 91) состояла из пациентов с шизофренией без ЭПР. Группы сравнения были сформированы на основании общих критериев диагноза (F20.09, F20.01, F20.00, F20.02, F20.03 по МКБ-10), без острых психотических

симптомов (по шкале PANSS сумма позитивных симптомов <30 баллов), без выраженных проявлений дефекта личности (по шкале PANSS сумма негативных симптомов <35 баллов), принадлежности к белорусской популяции. Группы сравнения были конгруэнтными по полу ($\chi^2 = 0,899$; $p = 0,638$), возрасту ($F = 2,773$; $p = 0,064$), семейному статусу ($\chi^2 = 4,782$; $p = 0,572$) и по уровню образования ($\chi^2 = 9,330$; $p = 0,501$). Критериями исключения явилось наличие в клинической картине острых ЭПР с принципиально иной клинической картиной: острые дистонии, злокачественный нейролептический синдром, а также хронические и поздние дискинезии, акатизии и дистонии.

У всех обследуемых производился забор биоматериала (буккальный эпителий) с последу-

аллелей и генотипов во всех трех группах выявлено не было, распределения соответствовали равновесию Хайди-Вайнберга ($p > 0,05$ во всех группах). Далее анализировалась общая модель наследования по генам в группах «острый лекарственный паркинсонизм», «острая лекарственная акатизия», «нет ЭПР».

Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса CYP2D6*4 (rs3892097) между группой пациентов с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР ($\chi^2 = 8,961$; $p = 0,011$) (таблица 1). Сравнение модели наследования между группами пациентов с острой лекарственно индуцированной акатизией и пациентов без ЭПР не выявило достоверных различий ($\chi^2 = 0,844$; $p = 0,656$) (таблица 2).

Таблица 1. Общая модель наследования генотипов CYP2D6*4 в группах с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Паркинсонизм n = 107	Нет ЭПР n = 78	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
A/A	0,019	0,026	8,96	0,01	0,72	0,10–5,25
G/A	0,383	0,179			2,84	1,41–5,70
G/G	0,598	0,795			0,38	0,20–1,75

Таблица 2. Общая модель наследования генотипов CYP2D6*4 в группах с острой лекарственной акатизией и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Акатизия n = 115	Нет ЭПР n = 78	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
A/A	0,052	0,026	0,84	0,66	2,09	0,41–10,64
G/A	0,183	0,179			1,02	0,48–2,16
G/G	0,765	0,792			0,84	0,42–1,69

ющим выделением ДНК по стандартной методике и дальнейшим генотипированием методами ПЦР-ПДРФ и кПЦР-РВ с использованием зондов TaqMan в лаборатории нехромосомной наследственности Института генетики и цитологии Национальной Академии Наук Беларуси.

При сравнении в двух группах для качественных переменных применяли таблицы сопряженности. Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа SPSS 20.0 и онлайн-калькулятор gen-expert.

Результаты и обсуждение

Вначале был проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов генов, а также тест Хайди-Вайнберга (HWE). Достоверных различий в распределении частот

Таким образом, можно сказать, что наличие «медленных» Ааллелей (в генотипах AA и AG) в гене CYP2D6, может являться фактором риска острого лекарственно индуцированного паркинсонизма. Это может быть связано со снижением ферментативной активности печеночных изоферментов цитохрома P-450, в данном случае фермента CYP2D6, который метаболизирует 80% АП [31]. Следовательно, у таких пациентов стандартное дозирование может привести к повышенным концентрациям препаратов в плазме крови, что может являться причиной возникновения острого лекарственного паркинсонизма. Тот факт, что полиморфизм гена CYP2D6 связан только с лекарственным паркинсонизмом, но не обнаружил связи с острой лекарственной акатизией, свидетельствует о том,

что эти симптомы имеют различную патопластическую основу.

Катехол-О-метилтрансфераза (COMT) – цитозольный фермент, который участвует в распаде катехоламинов, в том числе дофамина. Известно, что его активность может оказывать влияние на терапевтическую реакцию при приеме АП. Полиморфизм Val108Met может вызывать существенные изменения в активности фермента. В некоторых исследованиях было показано, что у гомозигот по аллелю Met активность фермента катехол-О-метилтрансферазы в 3–4 раза ниже по сравнению с гомозиготами по аллелю Val, в свою очередь гетерозиготы Met/Val имеют промежуточную активность фермента. Другими словами, носительство аллеля Val приводит к низкой концентрации дофамина в синапсах за счет его быстрой редукции, что может влиять на развитие ЭПР. Проведенный Р. Веккер и соавт. метаанализ, в который было включено пять исследований, охватывающих 1089 пациентов, из которых 382 страдали ПД и 707 не имели ЭПР, показал, что носители аллеля Met менее склонны к развитию ПД (OR = 0,66) [32].

На основании полученных данных, можно говорить об отсутствии достоверных различий по частотам генотипов полиморфного локуса COMT (Val108Met), как между группой пациентов с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР ($\chi^2 = 0,156$; $p = 0,561$) (таблица 3), так и между группами с острой лекарственной акатизией и контрольной группой без ЭПР ($\chi^2 = 0,910$; $p = 0,634$) (таблица 4).

Гликопротеин Р экспрессируется на цитоплазматических мембранах клеток в различных органах и тканях человека, в том числе эндотелиоцитах гематоэнцефалического барьера. Гликопротеин Р функционирует как АТФ-зависимый насос, ограничивая проникновение в ЦНС и ускоряя выведение различных субстратов, в том числе АП. Тем самым активность транспортера может влиять на внутримозговую концентрацию препарата и определять индивидуальный ответ на лечение. Ген MDR1, кодирующий гликопротеин Р, имеет несколько значимых полиморфных локусов. В настоящее время активно изучается клиническая значимость некоторых маркерных локусов (G2677T/A, C1236T, C3435T) данного гена. Что касается индуцированных АП побочных эффектов, в частности ЭПР, то проведенные исследования дали неоднозначный ответ. Некоторые авторы [33] не нашли ассоциации между полиморфизмом C3435T MDR1 и развитием ПД и острых ЭПР, другие исследователи продемонстрировали положительные результаты [34].

Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса MDR1 (C3435T) между группой пациентов с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,04$) (таблица 5), между группой с острой лекарственной акатизией и контрольной группой без ЭПР различие частот генотипов полиморфного локуса MDR1(C3435T) достоверные отличия отсутствуют ($\chi^2 = 0,359$; $p = 0,836$) (Таблица 6).

Таблица 3. Общая модель наследования генотипов COMT (Val108Met) в группах с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Паркинсонизм n = 102	Нет ЭПР n = 83	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
Met/Met	0,196	0,229	1,16	0,56	0,82	0,40–1,67
Met/Val	0,520	0,554			0,87	0,49–1,56
Val/Val	0,284	0,217			1,43	0,73–2,82

Таблица 4. Общая модель наследования генотипов COMT (Val108Met) в группах с острой лекарственной акатизией и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Акатизия n = 112	Нет ЭПР n = 83	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
Met/Met	0,188	0,229	0,91	0,63	0,78	0,39–1,56
Met/Val	0,545	0,554			0,96	0,54–1,70
Val/Val	0,268	0,217			1,32	0,68–2,58

Таблица 5. Общая модель наследования генотипов MDR1 (C3435T) в группах с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Паркинсонизм n = 94	Нет ЭПР n = 74	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
C/C	0,245	0,270	6,46	0,04	0,87	0,44–1,75
C/T	0,362	0,514			0,54	0,29–1,00
T/T	0,394	0,216			1,16	1,18–4,70

Таблица 6. Общая модель наследования генотипов MDR1 (C3435T) в группах с острой лекарственной акатизией и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Акатизия n = 110	Нет ЭПР n = 74	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
C/C	0,255	0,270	0,36	0,84	0,92	0,47–1,80
C/T	0,491	0,514			0,91	0,51–1,65
T/T	0,255	0,216			1,24	0,61–2,49

Таким образом, можно сказать, что у носителей T/Tгенотипа полиморфного локуса MDR1 (C3435T) повышенный риск развития острого лекарственно индуцированного паркинсонизма. Это связано с тем, что носительство генотипа T/T обуславливает снижение экспрессии гликопротеина P, в результате чего происходит более интенсивное проникновение лекарственного вещества через гематоэнцефалический барьер, что может приводить к развитию нежелательных побочных эффектов. При выявлении генотипа T/T рекомендуется назначать АП, которые являются субстратами гликопротеина P [35].

АП снижают передачу нервных импульсов в тех системах мозга, где их передатчиком является дофамин, в том числе в ответственной за развитие экстрапирамидных побочных эффектов нигростриальной области. Поэтому генетическая вариабельность рецепторов дофамина, влияющая на их плотность, экспрессию и активность, может являться важным фактором в регуляции индивидуального ответа на лечение. Полиморфизмы гена DRD2 были исследованы

наиболее интенсивно. Во многих исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь между полиморфным локусом DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) в гене ANKK1, модулирующим уровень экспрессии гена DRD2, повышающим степень связывания дофамина, а также плотность дофаминовых рецепторов 2-го типа в стриатуме, и развитием ПД на фоне терапии АП. Было установлено, что аллель A2 и генотип A2/A2 связаны с повышенным риском развития ПД. По сравнению с гомозиготами A1/A1 и гетерозиготами A1/A2, гомозиготы с A2/A2-генотипом имеют на 50% выше риск развития двигательных расстройств [36].

Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса rs1800497 между группой пациентов с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР ($\chi^2 = 24,319$; $p = 0,001$) (таблица 7). Сравнение модели наследования между группой пациентов с острой лекарственно индуцированной акатизией и контрольной группой без ЭПР не выявило достоверных различий ($\chi^2 = 2,993$; $p = 0,224$) (таблица 8).

Таблица 7. Общая модель наследования генотипов rs1800497 в группах с острым лекарственным паркинсонизмом и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Паркинсонизм n = 111	Нет ЭПР n = 85	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
A1/A1	0,000	0,059	24,32	0,001	0,07	0,00–1,20
A1/A2	0,261	0,529			0,21	0,17–0,57
A2/A2	0,739	0,412			5,79	2,21–7,40

Таблица 8. Общая модель наследования генотипов rs1800497 в группах с острой лекарственной акатизией и без ЭПР (тест хи-квадрат, df = 2)

Генотипы	Акатизия n = 116	Нет ЭПР n = 85	χ^2	p	ОШ	ДИ (95% CI)
A1/A1	0,052	0,059	2,99	0,22	0,87	0,26–2,96
A1/A2	0,414	0,529			0,63	0,36–1,10
A2/A2	0,534	0,412			1,64	0,93–2,89

Полученные результаты говорят о том, что, в отличие от лекарственной акатизии, в патогенезе острого лекарственно индуцированного паркинсонизма большую роль играет блокада дофаминовых рецепторов 2-го типа в стриатуме. Следовательно, для минимизации риска лекарственного паркинсонизма при генотипе A2/A2 DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) в гене ANKK1, рекомендуется назначение атипичных АП, которые обладают малой афинностью к D-2 рецепторам.

Глутатион-S-трансферазы (GST) являются основными ферментами 2-й фазы лекарственного метаболизма, когда некоторые лекарственные средства из группы АП, подвергшиеся окислению ферментами печеночных цитохромов P-450, не выводятся из организма, но продолжают циркулировать в крови в виде активных метаболитов, которые могут продолжать как воздействовать на различные рецепторы, так и запускать реакции оксидативного стресса в клетках головного мозга. Глутатион-S-трансферазы (GST), являясь печеночными ферментами, катализируют конъюгацию активных метаболитов в более гидрофильные соединения, которые беспрепятственно могут экскретироваться почками [37]. Найденные нами исследования по связи полиморфизмов генов GST-M1 и GST-T1 касались только риска развития ПД [38]. Исследований по ассоциации полиморфизма генов GST-M1 и GST-T1 с острыми ЭПР мы не обнаружили.

На основании проведенного статистического анализа было установлено, что риск возникновения острой лекарственно индуцированной акатизии при антипсихотической терапии параноидной шизофренией имеет достоверную связь с делециями генов GST-M1 ($\chi^2 = 30,577$; $p = 0,001$) и GST-T1 ($\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$). Риск развития острого лекарственного паркинсонизма не обнаружил достоверной связи с делециями генов GST-M1 ($\chi^2 = 3,244$; $p = 0,072$) и GST-T1 ($\chi^2 = 0,373$; $p = 0,542$) (таблица 9).

Таблица 9. Связь делеций в генах GST-M1 и GST-T1 с острыми лекарственно индуцированными акатизией и паркинсонизмом

	Паркинсонизм (n = 106)	Акатизия (n = 114)
GST-M1(делеция)	$\chi^2 = 3,244$; $p = 0,072$	$\chi^2 = 30,577$; $p = 0,001$
GST-T1 (делеция)	$\chi^2 = 0,373$; $p = 0,542$	$\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$

На основании полученных данных можно судить о том, что в патогенезе острой лекарственно индуцированной акатизии большую роль играет токсикация ксенобиотиками, которыми в нашем случае являются активные метаболиты АП. Таким образом, при обнаружении делеций в данных генах, для минимизации риска развития острой лекарственно индуцированной акатизии, пациенту рекомендуется назначать АП, которые не образуют активных метаболитов.

Таким образом, лекарственный индуцированный паркинсонизм у пациентов с параноидной шизофренией ассоциирован с носительством аллеля «медленного» метаболизма CYP2D6*4 (rs3892097) в гене CYP2D6 ($\chi^2 = 8,961$; $p = 0,011$) и аллеля A2 повышенного уровня экспрессии гена DRD2 полиморфного локуса DRD2/ANKK1 Taq1A (rs1800497) в гене ANKK1 ($\chi^2 = 24,319$; $p = 0,001$), а также с носительством T/T генотипа полиморфного локуса MDR1 (C3435T) ($\chi^2 = 6,46$; $p = 0,04$), что говорит в пользу того, что в его патогенезе основную роль играет избыточная блокада D-2 рецепторов в нигростриатуме.

Лекарственно индуцированная акатизия у пациентов с параноидной шизофренией имеет связь с делециями генов GST-M1 ($\chi^2 = 30,577$; $p = 0,001$) и GST-T1 ($\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$), что говорит о том, что ее патогенез связан с токсикацией ксенобиотиками, которыми являются активные метаболиты антипсихотических лекарственных средств.

Литература

1. Jablensky A. (2000) Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Vol. 250, no. 6, pp. 274–285.
2. Gerlach J, Peacock L. (1995) New antipsychotics: the present status. *In Clin Psychopharmacol*. Vol. 10, pp. 39–48.
3. Steck H. (2006) Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of lergactil and serpasil treatments. *Ann Med Psychol (Paris)*. Vol. 12, pp. 737–744.
4. Poyurovsky M. (2010). Acute antipsychotic-induced akathisia revisited. *Br J Psychiatry*. Vol. 196, no.2, pp. 89–91.
5. Plotnikova E. V. (2009) Лекарственно-индуцированная двигательная дисрегуляция при шизофрении. *Таврический медицинский журнал*. Т. 12, № 1 (45). С. 192–199.
6. Sachdev P. (2004) Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*. Vol. 38, no. 6, pp. 445–9.
7. Duncan E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. (2000) Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. *Clin Neuropharmacol*. Vol. 23, pp. 169–173.

8. Peitl M. V., Prološćić J., Blažević-Zelić S. (2011) Et al. Symptoms of agitated depression and/or akathisia. *Psychiatr-Danub.* Vol. 23, no 1, pp. 108–110.
9. Reid A. M., McNamara J. P., Murphy T. K. (2015) Side-effects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial. *J Psychiatr Res.* Vol. 71, pp. 140–147.
10. Lipinski J. F. Jr., Mallya G., Zimmerman P. et al. (1989) Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications. *J Clin Psychiatry.* Vol. 50, no. 9, pp. 339–342.
11. Temmingh H., Stein D. J. (2015) Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management. *CNS Drugs.* Vol. 29, no. 10, pp. 819–832.
12. Fedorova N. V., Vetohina T. N. (2009) Diagnostika ilechenien ejrolepticheskijh ekstrapiramidnyh sindromov. Psih. rasstrojstva v obshhej medicine. № 3.
13. Bekker R. A., Bykov Ju. V. Akatizija: klinicheskija naliz patologii s rekomendacija miiobzorom literatury. Consilium-Medicum: Publikaciipartnerov.
14. Lohr J. B., Eidt C. A., AbdulrazzaqAlfaraj A. et al. (2015) The clinical challenges of akathisia. *CNS Spectr.* Vol. 20, pp. 15–16 Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683525>.
15. Miller C. H., Hummer M., Oberbauer H. et al. Risk factors for the development of neuroleptic induced akathisia. *EurNeuropsychopharmacol.* 1997;7(1):51–55.
16. Nordström P., Michaëlsson K., Gustafson Y. et al. Traumatic brain injury and young onset dementia: a nationwide cohort study. *Ann Neurol.* 2014;75(3):374–381.
17. Wright M. T. Antiemetics, akathisia, and pregnancy. *Psychosomatics.* 2007;48(6):461–466.
18. Genomewide association study of movement-related adverse antipsychotic effects. Aberg K, Adkins DE, Bukszár J, Webb BT, Caroff SN, Miller DD et al. // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67. – P. 279–282.
19. Genome-wide association study of antipsychotic-induced parkinsonism severity among schizophrenia patients. Alkelai A, Greenbaum L, Rigbi A. et al. // *Psychopharmacol (Berl).* – 2009. – Vol. 206. – P. 491–499.
20. Drago A, Crisafulli C, Serretti A. The genetics of antipsychotic induced tremors: a genome-wide pathway analysis on the STEP-BDSCP sample. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* – 2011. – Vol. 156B. – P. 975–986.
21. Pharmacogenetics and antipsychotic treatment response. Naumovska Z, Nestorovska A, Filipce A, Etal // *Prilozi.* – 2015. – Vol. 361, № 1. – P. 53–67.
22. Plesničar B. K. Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives // *Psychiatria Danubina.* – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 329–334.
23. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений К. А. Кирничная Д. Н. Сосин М. В. Иванов и др. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2015. – Vol. 4. – P. 113–125.
24. MacNeil RR, Müller DJ. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects. // *Mol Neuropsychiatry.* – 2016. – Vol. 2, No 2. – P. 61–78.
25. De Leon J. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine for CNS disorders. *Neuropsychopharmacology.* – 2009. – Vol. 34 (1). – P. 159–72.
26. Plesničar BK, Zalar B, Breskvar K, Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment. *J. Psychopharmacol.* 2006;20(6):829–833.
27. Kastelic M, Koprivsek J, Plesnicar BK, Serretti A, Mandelli L, Locatelli I, Grabnar I, Dolzan V. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(2):387–392.
28. Živković M, Mihaljević-Peles A, Bozina N, Sagud M, Nikolac-Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Muck-Seler D. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2013;33(5):593–599.
29. О. В. Горгун, И. М. Голоенко, В. Г. Объедков Лекарственно индуцированная акатизия у пациентов с шизофренией: литературный обзор. // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология* № 3 (8) 2017 г. – С. 422–431.
30. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L, et al.: Extrapyramidal Rating Scale. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 7:233–239, 1980.
31. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):151–158.
32. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Mol Psychiatry.* 2008;13(5):544–556.
33. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Koch WH, Wedlund PJ. Polymorphic variations in GSTM1, GSTT1, PgP, CYP2D6, CYP3A5, and dopamine D2 and D3 receptors and their association with tardive dyskinesia in severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25(5):448–456.
34. De Luca V, Souza RP, Viggiano E, Zai CC, Shinkai T, Lieberman JA, Potkin SG, Meltzer HY, Remington G, Kennedy JL. MDR1 gene in tardive dyskinesia scale scores: comparison of strategies for quantitative trait haplotype analysis. *Schizophr Res.* 2009;110(1–3):200–201.
35. Докукина Т. В. Метод определения полиморфизма гена MDR1 у пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, для индивидуализации лечения антипсихотическими лекарственными средствами: инструкция по применению. / Т. В. Докукина, А. А. Гелец, Т. С. Голубева, М. В. Махров и др. РНПЦ психического здоровья, ГНУ «Институт биоорганической химии». Минск, 2015. – 9 с.
36. Zai CC, DeLuca V, Hwang RW, Voineskos A, Müller DJ, Remington G, Kennedy JL. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Mol Psychiatry.* 2007;12(9):794–795.
37. Белоусов Ю. Б., Кукес В. Г., Лепяхин В. К., Петров В. И. (2009) Клиническая фармакология: национальное руководство. – М.: ГЭТАР-Медиа. – С. 854–868.
38. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, An H, Rhee M, Kim L. Association study between glutathione S-transferase GST-M1, GST-T1, and GST-P1 polymorphisms and tardive dyskinesia. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24:55–6

Поступила 21.09.2018 г.