

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ивашенко Дмитрий Владимирович

**Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с
эндогенным психотическим эпизодом**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

14.01.06 – Психиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Сычев Дмитрий Алексеевич

доктор медицинских наук, профессор

Шевченко Юрий Степанович

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Острый психотический эпизод	19
1.1.1. Клиническая характеристика острого психотического эпизода	19
1.1.2. Патогенез острого психотического эпизода.....	21
1.1.3. Прогноз при остром психотическом эпизоде.....	23
1.1.4. Подходы к терапии острого психотического эпизода.....	24
1.2. Антипсихотики.....	24
1.2.1. Фармакокинетика антипсихотиков	25
1.2.2. Фармакодинамика антипсихотиков	27
1.3. Исследования эффективности антипсихотиков при остром психотическом эпизоде	28
1.4. Исследования безопасности антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом	34
1.5. Метод глобальных триггеров для более эффективного выявления нежелательных реакций и повышения безопасности фармакотерапии у детей	38
1.6. Проблема назначения антипсихотиков у подростков «вне показаний».....	42
1.7. Персонализированный подход к назначению антипсихотиков у детей и подростков	43
1.7.1. Фармакокинетические генетические факторы.....	44
1.7.1.1. Генетические полиморфизмы CYP2D6	45
1.7.1.2. Генетические полиморфизмы CYP3A4/5	46
1.7.1.3. Генетические полиморфизмы CYP1A2	47
1.7.1.4. Генетические полиморфизмы ABCB1 (P-гликопротеин)	48
1.7.2. Фармакодинамические генетические факторы.....	49
1.7.2.1. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с эффективностью антипсихотиков	49
1.7.2.2. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с безопасностью антипсихотиков.....	51

1.8. Фармакогенетические исследования эффективности и безопасности антипсихотиков у детей и подростков	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	60
2.1. Общая информация об исследовании	60
2.2. Фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование	60
2.2.1. Информация о выборке	60
2.2.2. Алгоритм поиска нежелательных реакций.....	61
2.2.3. Алгоритм анализа фармакотерапии	63
2.2.4. Анализ рациональности фармакотерапии	64
2.2.5. Анализ назначения антипсихотиков «вне показаний»	65
2.2.6. Статистическая обработка.....	67
2.2.7. Применение методов машинного обучения	67
2.3. Клиническое фармакогенетическое проспективное исследование.....	68
2.3.1. Общая характеристика выборки	69
2.3.2. Методика проведения фармакогенетического тестирования	70
2.3.3. Методика определения метаболической активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.....	72
2.3.4. Статистическая обработка результатов	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА У ПОДРОСТКОВ	74
3.1. Анализ безопасности фармакотерапии пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом, при помощи метода глобальных триггеров.....	74
3.2. Анализ нозологической и синдромальной структуры пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом	79
3.3. Анализ клинико-демографических факторов и фармакотерапии пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом	81
3.4. Анализ рациональности фармакотерапии	88
3.5. Анализ безопасности применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом	88
3.6. Оценка рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний».....	91
3.7. Демографические и клинические характеристики, значимо ассоциированные с риском наступления нежелательных реакций фармакотерапии	92

3.7.1. Результаты логистического регрессионного анализа.....	92
3.7.2. Результаты анализа, проведенного при помощи методов машинного обучения.....	93
3.8. Обсуждение результатов фармакоэпидемиологической части исследования	97
3.8.1. Анализ частоты и структуры нежелательных реакций	98
3.8.2. Немодифицируемые факторы риска	100
3.8.3. Модифицируемые факторы риска.....	103
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ.....	108
4.1. Изучение ранней эффективности и безопасности фармакотерапии (14 дней).....	108
4.1.1. Фармакокинетические генетические факторы.....	112
4.1.1.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов.....	112
4.1.1.2. Анализ эффективности фармакотерапии.....	113
4.1.1.3. Анализ безопасности фармакотерапии	115
4.1.2. Фармакодинамические генетические факторы.....	116
4.1.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов.....	116
4.1.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии.....	117
4.1.2.3. Анализ безопасности фармакотерапии	118
4.2. Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии через 28 дней наблюдения.....	120
4.2.1. Характеристика выборки.....	120
4.2.2. Фармакокинетические генетические факторы.....	126
4.2.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов.....	126
4.2.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии.....	127
4.2.2.2. Анализ безопасности фармакотерапии	128
4.2.3. Фармакодинамические генетические факторы.....	129

4.2.3.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов.....	129
4.2.3.2. Анализ эффективности фармакотерапии.....	130
4.2.3.3. Анализ безопасности фармакотерапии	131
4.3. Оценка значимости фармакогенетических факторов для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков.....	133
4.3.1. Оценка ранней эффективности и безопасности (14 дней наблюдения)	135
4.3.2. Оценка эффективности и безопасности на момент окончания исследования (28 дней наблюдения).....	138
4.4. Обсуждение результатов фармакогенетического исследования.....	142
4.4.1. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с ранней эффективностью и безопасностью фармакотерапии.....	143
4.4.2. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью фармакотерапии через 28 дней фармакотерапии	146
ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ CYP3A4/5 И CYP2D6 С ПАРАМЕТРАМИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ.....	149
5.1. Общая характеристика выборки.....	149
5.2. Ассоциации активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами эффективности фармакотерапии	151
5.3. Ассоциации активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами безопасности фармакотерапии.....	152
5.4. Обсуждение результатов ассоциаций активности изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью фармакотерапии.....	153
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОДРОСТКАМ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ.....	156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ВЫВОДЫ.....	170
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	173
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	174
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	175
ПРИЛОЖЕНИЕ А	202

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Антипсихотики - основной класс препаратов, показанных при остром психотическом эпизоде (Мосолов С.Н. и др., 2017; Masi и Liboni 2011; Haddad и Correll 2018; Keepers и др. 2020). Антипсихотики часто приводят к развитию нежелательных реакций (НР): экстрапирамидных симптомов, седации, падений, метаболических, кардиологических и гематологических расстройств.

Более 80% детей и подростков испытывают те или иные нежелательные реакции на фоне приема антипсихотиков (Minjon и др. 2019; Dibonaventura и др. 2012). Доказано, что подростки гораздо чаще отмечают признаки плохой переносимости антипсихотиков по сравнению со взрослыми (Bai и др. 2019; Stafford и др. 2015). По данным исследования Ayani et al. (2016), 1,4% НР, вызванных антипсихотиками, являются жизнеугрожающими и 28% - серьезными. Также высокой является частота повторных госпитализаций пациентов с психотическими расстройствами, обусловленная неэффективностью фармакотерапии - от 30 до 74% (Kahn и др. 2008). Безопасное лечение обеспечивает хороший комплаенс и как следствие – успешное поддержание ремиссии (Мосолов С.Н. и др., 2017; Gerlach и др. 2016).

В настоящее время опубликовано мало исследований, посвященных безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом, по сравнению с количеством работ по изучению их эффективности. Хорошо иллюстрирует картину безопасности исследование Bioque et al. (2016), в котором участвовали пациенты от 7 до 35 лет с первым психотическим эпизодом. У 35% из них наблюдалась хотя бы одна, нежелательная реакция (Bioque и др. 2016).

Существующие решения данной проблемы требуют дальнейшего изучения и совершенствования. Наиболее перспективным является внедрение персонализированного подхода в клиническую практику.

Персонализированный подбор фармакотерапии при остром психотическом эпизоде активно изучается. В настоящее время технология фармакогенетического

тестирования - определение влияния генотипа пациента на эффективность и безопасность принимаемых лекарственных средств - наиболее доступна в реальной клинической практике.

Выделяют два типа биомаркеров – фармакокинетические и фармакодинамические. Фармакокинетические отвечают за всасывание, транспорт, метаболизм и элиминацию лекарственных препаратов. Основными в этой категории являются гены изоферментов цитохрома P450, связанные с метаболизмом антипсихотиков: *CYP2D6*, *CYP3A4/5*, *CYP1A2*. Также активно изучается роль гена *ABCB1*, кодирующего транспортный белок Р-гликопротеин, обеспечивающий мощную гематоэнцефалический барьер. К фармакодинамическим факторам относятся гены рецепторов нейромедиаторов: дофамина (*DRD*), серотонина (*HTR*), а также некоторых других ферментов ЦНС (например, *COMT*).

В настоящее время существуют рекомендации по назначению только четырех антипсихотиков на основе результатов фармакогенетического тестирования: рисперидона, арипипразола, галоперидола и зуклопентиксола. Исследования проведены преимущественно на взрослых пациентах с диагнозом шизофрения.

Но помимо разработки рекомендаций по подбору фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом, существуют и другие проблемы. В частности, назначение многих антипсихотиков, которые считаются более безопасными, возможно только «вне показаний» по возрастному признаку. Данное действие традиционно считается потенциально опасным для пациента.

Следует подчеркнуть, что в нашей стране так же отсутствуют актуальные сведения об эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Таким образом, проблема эффективной и безопасной фармакотерапии острого психотического эпизода в подростковом возрасте является актуальной и комплексной. Она связана как с тем, какие препараты назначаются при данном

состоянии, так и с возрастными особенностями пациентов, а также с рядом других индивидуальных факторов.

Степень разработанности

В настоящее время опубликовано достаточно большое количество исследований фармакогенетики антипсихотиков у детей и подростков. Наиболее полный систематический обзор в этой области проведен Maruf et al. (2020) (Maruf и др. 2020). В данной работе подтверждена прогностическая значимость различных фармакогенетических факторов для эффективности и безопасности антипсихотиков в детском возрасте.

Есть доказательства ассоциаций полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *DRD2*, *HTR2A*, *HTR2C* с параметрами безопасности антипсихотиков (Oshikoуа и др. 2019; Youngster и др. 2014; Troost и др. 2007; Roke и др. 2013; Correia и др. 2010). Также проведены исследования влияния полиморфных вариантов *ABCB1*, *CYP2D6* на плазменную концентрацию рисперидона и арипипразола в детском возрасте (Rafaniello и др. 2018; Vanwong и др. 2017).

Но следует отметить, что большинство исследований проведены на пациентах с расстройствами аутистического спектра (Oshikoуа и др. 2019; Youngster и др. 2014; Troost и др. 2007; Roke и др. 2013). Дозировки препаратов, а, следовательно, профиль безопасности, существенно отличаются в зависимости от диагноза пациента. Различаются также критерии эффективности при расстройствах аутистического спектра и остром психотическом эпизоде. Становится очевидно, что проблема не разрешена. Существующие данные о клинических факторах риска непереносимости антипсихотиков сводятся в основном к возрасту пациента. Дети более старшего возраста, а также длительно принимающие антипсихотик без существенного эффекта, более склонны к двигательным расстройствам; напротив, дети более раннего возраста, которым антипсихотик назначен впервые, чаще страдают от метаболических нарушений (Brown et al., 2021). Эти результаты также получены на популяции детей с расстройствами аутистического спектра.

Согласно мнению большинства экспертов в данной области, на сегодня проведено недостаточное количество фармакогенетических исследований антипсихотиков у детей и подростков для того, чтобы стала возможной разработка рекомендаций для клинической практики (Brown et al., 2021).

В России ранее проводились многочисленные исследования фармакогенетики антипсихотиков у взрослых пациентов с шизофренией. Полученные результаты в целом подтверждают полученные ранее данные на других популяциях этнических европеоидов. Известно, что на эффективность и безопасность существенно влияют полиморфные варианты генов *DRD2*, *CYP2D6*, *HTR2A* (Курылев и др., 2017; Osmanova и др., 2019; Ivanova и др., 2016; Fedorenko и др., 2020; Pozhidaev и др., 2020). С другой стороны, роль *ABCBI* остается сомнительной (Geers и др., 2020). Но исследования на подростках ранее не проводились.

Сложность заключается также в отсутствии актуальных данных о фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях детского психиатрического стационара. Требуется проведение новых фармакоэпидемиологических исследований для оценки существующих проблем. Стоит отметить, что исследований безопасности терапии острого психотического эпизода в детском возрасте в мире также ранее не проводилось – есть только результаты для взрослых пациентов, страдающих шизофренией (Sajith и др., 2019). Кроме того, требуется понять, действительно ли назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку потенциально опасно для подростков. В мире есть только единичные исследования, и они не дают однозначного ответа (Kornø и Aagaard 2018; Schröder и др. 2017). В России подобных работ не проводилось.

В настоящее время проблема персонализированного подхода для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков является нерешенной. Проблема заключается не только в поиске прогностически значимых биомаркеров, но в получении точной картины безопасности терапии в современных условиях, информации о клинико-демографических факторах риска развития нежелательных реакций. В мировой

литературе большинство исследований антипсихотиков в детском возрасте проведено на популяции пациентов с расстройствами аутистического спектра, их результаты не могут быть экстраполированы на режимы назначения антипсихотиков по другим показаниям. Значимым также является этнический аспект: для получения валидных данных необходимо проведение исследований на собственной популяции, так как российское население по генетическому профилю отличается от европейцев (Mirzaev и др., 2018). Решение данной проблемы позволит улучшить результаты лечения подростков с острым психотическим эпизодом в связи с чем, и предпринята данная работа.

Цели и задачи

Цель исследования

Разработка персонализированного подхода к назначению фармакотерапии, обеспечивающего улучшение результатов лечения эндогенных психотических эпизодов у подростков, на основе фармакогенетического тестирования и оценки активности изоферментов цитохрома P-450.

Задачи исследования

1. Проанализировать структуру нозологий и синдромальных вариантов острого психотического эпизода среди подростков.
2. Установить частоту и структуру нежелательных реакций на антипсихотики у подростков с острым психотическим эпизодом в условиях психиатрического стационара.
3. Оценить рациональность рутинной фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом с позиций риска развития нежелательных реакций.
4. Выявить клинические и демографические предикторы высокого риска нежелательных реакций на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом.

5. Определить ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических генетических полиморфизмов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

6. Оценить влияние активности изоферментов цитохрома P450 CYP2D6 и CYP3A на эффективность и безопасность фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

7. Разработать подход к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с психотическим эпизодом, на основе данных фармакогенетического тестирования и измерения активности изоферментов цитохрома P450.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Впервые на основе метода глобальных триггеров получена наиболее достоверная картина частоты и структуры нежелательных реакций в условиях детского психиатрического стационара, что дало возможность установить клинико-демографические факторы риска непереносимости фармакотерапии.

Установлены причинно-следственные связи между клинико-демографическими и генетическими факторами риска и развитием неэффективности фармакотерапии и нежелательных реакций.

Впервые проведен анализ назначений антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом, в результате которого не установлено повышения риска развития нежелательных реакций.

Доказана значимость полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 как предиктора ранней эффективности фармакотерапии по степени снижения продуктивной симптоматики у подростков с острым психотическим эпизодом.

Доказана прогностическая значимость носительства *HTR2A* rs6313, *DRD3* rs324026 и *DRD3* rs6280 для снижения риска развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом.

Показано, что носительство полиморфных вариантов *DRD4* rs1800955 и *COMT* rs4680 ассоциировано с меньшей эффективностью фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Впервые у подростков с острым психотическим эпизодом установлена предиктивная роль полиморфного варианта *ANKK1* rs7968606 для эффективности и безопасности фармакотерапии.

Теоретическая и практическая значимость

Разработана научная идея персонализированного подхода к эффективному и безопасному назначению фармакотерапии у подростков с эндогенными психотическими эпизодами на основе фармакогенетического тестирования и оценки активности изоферментов цитохрома P-450.

Доказанные корреляционные связи фармакокинетических и фармакодинамических генетических полиморфизмов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом вносят вклад в расширение представлений о возможностях и эффективности персонализированного подхода к фармакотерапии.

Доказана перспективность использования предложенной научной идеи в обосновании технологии компьютерной обработки материала для выявления в каждом конкретном случае наиболее значимых клинико-демографических и фармакогенетических факторов для персонализированного подхода к назначению фармакотерапии и изменению при необходимости тактики ведения пациентов.

Созданы предпосылки для создания модели персонализированного подбора эффективной и безопасной фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

Доказана значимость клинико-фармакологических инструментов (метод глобальных триггеров, индекс рациональности фармакотерапии) для повышения безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода в условиях детского психиатрического стационара.

Предложены рекомендации для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков на основе оценки клинико-демографических сведений и результатов фармакогенетического тестирования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Иващенко Д.В., включающее вопросы изучения фармакогенетических и фармакометаболических факторов эффективности и безопасности фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом с целью разработки персонализированных подходов к повышению рациональности лечения соответствует формуле специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п.№4 – «Исследование взаимодействий между организмом и лекарственными средствами, изучение их фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция фармакологических параметров с биологических моделей на человека»; п. №14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. №16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п.№18 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». Также диссертационное исследование соответствует формуле специальности 14.01.06 «Психиатрия»: п.№3 – «Частная психиатрия»; п.№4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных» и п.№6 – «Эпидемиология психических заболеваний». Область – «Медицинские науки».

Методология и методы исследования

1. Для фармакоэпидемиологической части исследования использован метод глобальных триггеров (Global trigger tool – GTT), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA) (Classen et al., 2011). Суть метода GTT заключается в ретроспективном анализе законченных историй болезни на предмет наличия особых «триггеров». «Триггером» считается элемент, который косвенно указывает на наличие нежелательных реакций: например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение лекарства – корректора побочных эффектов, дополнительные обследования. Более распространенный метод спонтанных сообщений о нежелательных событиях – в 10 раз менее эффективен по сравнению с GTT (Classen et al., 2011; Kennerly et al., 2014; Thurtle, Daffron and Halvorson, 2019). В педиатрии используется адаптированный вариант GTT – алгоритм GAPPS (Stockwell et al., 2015, 2016; Landrigan et al., 2016; David C. Stockwell et al., 2018). Данный вариант алгоритма GTT апробирован на детском контингенте, и рекомендован к практическому применению (David C Stockwell et al., 2018; Stockwell et al., 2019).

Также в каждом случае был рассчитан Индекс рациональности фармакотерапии (Medical Appropriateness Index - MAI). Данный индекс рассчитывается на основании анализа листа назначений пациента, чем выше значение – тем менее фармакотерапия пациента соответствует рациональной. В нашем исследовании будут учитываться такие позиции индекса, как дублирование препаратов одного класса и потенциально опасные сочетания лекарственных средств, а также назначение лекарств «вне показаний» (off label).

2. Для исследования эффективности фармакотерапии применялись международные психометрические валидизированные шкалы:

- Children's Global Assessment Scale (CGAS) (Shaffer et al., 1983),
- Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (Kay et al., 1991),
- Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) (Busner and Targum, 2007)

3. Изучение профиля безопасности фармакотерапии проводилось путем регистрации возникающих НР с помощью метода глобальных триггеров (Global Trigger Tool – GTT) в ретроспективной части исследования, в проспективной части исследования будут применяться международные валидизированные шкалы:

- UKU (UKU Side-Effect Rating Scale),
- Simpson-Angus Scale (SAS) (Simpson and Angus, 1970),
- Barnes Akathisia rating scale (BARS) (Barnes, 2003).

4. 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), *DRD3* (rs6280, C>T), *DRD3* (rs324026, C>T), *DRD4* (rs1800955, C>T), *HTR2A* (rs6313), *COMT* rs4680 (G>A), *ZNF804A* rs1344706 (A>C), *ANKK1B* rs7968606 (C>T) проведено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в связи с наличием ряда преимуществ: практически полное устранение угрозы контаминации исследуемых материалов специфическими продуктами реакции, снижение требований к организации лабораторного процесса, сокращение трудозатрат и времени анализа, проведение ПЦР-анализа в одном помещении.

5. Измерение активности изоферментов цитохрома P450 *CYP2D6* и *CYP3A4/5* проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективными детекторами и квадрупольным анализатором (ВЭЖХ МС/МС):

- *CYP2D6* по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бетакарболина к концентрации пинолина в моче;

- *CYP3A4* по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче.

6. Для установления значимости клинико-демографических, фармакогенетических и фармакометаболических параметров как предикторов эффективности и безопасности фармакотерапии применялись методы параметрической и

непараметрической статистики. Было проведено исследование полученных данных методами машинного обучения для создания модели прогнозирования риска неэффективности и/или нежелательных реакций на фармакотерапию. Полученные результаты лягут в основу практических рекомендаций по подбору фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом на основе фармакогенетического тестирования.

Положения, выносимые на защиту

1. Доказаны ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических генетических полиморфизмов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом. Установлено, что полиморфные варианты генов *DRD2* rs1800497, *DRD4* rs1800955, *COMT* rs4680 и *ANKK1* rs7968606 значимо связаны с редукцией психотической симптоматики на фоне фармакотерапии, что обосновывает их использование для прогнозирования эффективности лечения. Полиморфные варианты *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKK1* rs7968606 (аллель Т) являются значимыми предикторами нежелательных реакций на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом и могут быть использованы для прогнозирования риска непереносимости лечения конкретным антипсихотиком.
2. Установлено, что активность изофермента *CYP2D6* является значимым предиктором эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 14 дней. Высокая исходная активность изофермента является значимым фактором риска меньшей редукции психотической симптоматики, а сниженная активность *CYP2D6* повышает риск развития нежелательных реакций, что требует мониторинга эффективности и безопасности фармакотерапии, персонализации выбора антипсихотиков и режимов их дозирования.

3. Доказано, что клиническими и демографическими предикторами высокого риска нежелательных реакций на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом являются: нерациональные комбинации лекарственных средств, потенциально опасные межлекарственные взаимодействия категории «Major», возраст подростка 14 лет и старше, факт первой госпитализации, число госпитализаций в анамнезе, что подтверждает значимость анализа анамнестических данных, выявления возможных индивидуальных факторов риска из числа доступных биомаркеров до назначения фармакотерапии, с целью предупреждения развития нежелательных реакций и повышения эффективности фармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность полученных результатов доказывается представленным материалом. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований. Проанализированы 220 российских и зарубежных источников.

Апробация диссертации состоялась «19» ноября 2021 г. (протокол №10) на расширенном заседании кафедр клинической фармакологии и терапии, детской психиатрии и психотерапии, НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных и стендовых докладов на: 14-м Конгрессе Европейской Ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (29 июня – 2 июля 2019 г., Стокгольм, Швеция); 32-м Конгрессе Европейской Коллегии Нейропсихофармакологии (07-10 сентября 2019 г., Копенгаген, Дания); IX Междисциплинарном научно-практическом конгрессе с международным участием «Детский церебральный паралич и другие нарушения движения у детей» (31 октября – 1 ноября 2019 г., Москва); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (2-3 декабря

2019 г., Санкт-Петербург); 27-м Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6-9 апреля 2020 г., Москва).

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 13 статей, из них:

- в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки – 7 статей.
- в изданиях, включенных в международные базы данных: Scopus – 6 статей.
- обзорных статей – 2.
- материалы конференций – 1.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 321 странице печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, шести глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 221 источник, одного приложения. Работа содержит 27 таблиц и 14 рисунков; в приложении содержится 42 таблицы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Острый психотический эпизод

1.1.1. Клиническая характеристика острого психотического эпизода

Острым психотическим эпизодом называют состояние измененного восприятия реальности, которое наступает внезапно и приводит к существенной дезадаптации человека [29]. Эндогенным психотическим эпизодом считается состояние, при котором не выявляется этиологический фактор [29].

Острый психотический эпизод не является отдельной нозологией. Как правило, после стабилизации состояния в результате катамнестического наблюдения можно установить точный диагноз [177]. Манифестация в виде острого психотического эпизода характерна для расстройств шизофренического спектра и шизоаффективного расстройства; психоз может быть ведущим синдромом биполярного аффективного расстройства, депрессивного эпизода [24; 177]. Также следует учитывать, что эндогенный острый психотический эпизод не всегда удается отдифференцировать от традиционно непсихотических состояний: нервная анорексия, диссоциативное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство [177]. Но динамическое наблюдение и сбор анамнестических сведений позволяют в конечном итоге установить верный диагноз. В случаях интоксикации, делирия, послеродовой депрессии психоз является вторичным состоянием [29]. Острый психотический эпизод принято рассматривать в рамках эндогенных психических расстройств. Наиболее распространенным из них является шизофрения [29].

Классификация психотических симптомов является аналогичной для острого психотического эпизода и шизофрении. Выделяют четыре домена психотической симптоматики [29]:

1. Продуктивные симптомы. К ним относятся галлюцинации, бред, нарушения мышления, нелепое поведение. Мышление становится разорванным, паралогичным, суждения тангенциальны, в самых тяжелых случаях мыслей у пациента может не быть. Поведение часто вторично по отношению к бреду и галлюцинациям, выглядит нецеленаправленным, странным для постороннего наблюдателя.
2. Негативные симптомы. К негативным симптомам относят апатию, ангедонию, социальную изоляцию, волевое снижение, замедленность движений. Это похоже на депрессию, но отличие в том, что пациент с шизофренией не ищет помощи и не тяготится своим состоянием ввиду сниженной критики.
3. Когнитивные симптомы. Включает вновь возникшие нарушения памяти, внимания, скорости мыслительной деятельности.
4. Аффективные нарушения. Нарушения регуляции эмоций, изменения аффекта, обычно вторично к собственно психотической симптоматике пациента.

В научной литературе случаи шизофрении с манифестацией до 18 лет относят к «шизофрении с ранним началом» (англ. – “early onset schizophrenia”) [146]. В случае, если шизофрения диагностируется до достижения 13 лет, ее относят к «шизофрении с очень ранним началом» [83]. Но в диагностических классификациях данные нозологии не выделяются. Это уточнение в рамках научных исследований несет важную смысловую нагрузку. Психотическое расстройство, возникая в раннем возрасте, наносит существенный вред интеллектуальному развитию, социализации и приводит к инвалидизации индивида [162]. В отечественной литературе подобные случаи часто относят к «злокачественному течению» шизофрении. Частота установления диагноза «шизофрения» до 18 лет колеблется в пределах 0.2-1.9 на 1000 человек [83]. Есть данные о том, что до 33% случаев шизофрении устанавливается в подростковом возрасте, а на возраст младше 13 лет приходится менее 1% [169]. По данным Masi et al. (2011), диагноз шизофрении с очень ранним началом встречается примерно у 1 из 10000 детей, а на возраст младше 10 лет приходится менее 20% случаев [62;

136]. Считается, что очень раннее начало шизофрении говорит о более серьезных нарушениях нейроразвития и существенно отличается от ранней шизофрении [27; 29].

Диагностические критерии для диагноза ранней шизофрении совпадают с таковыми для взрослых пациентов [162]. Примерно пятая часть всех пациентов с шизофренией манифестируют до 18 лет именно в виде острого психотического эпизода [59]. Если во время психотического эпизода был установлен диагноз шизофрения, у 70% больных он остается подтвержденным при повторных обострениях в последующие годы [86; 161]. Это не всегда означает, что диагноз верный, скорее относится к статистическому учету пациентов. Но все же у детей и подростков риск диагностической ошибки достаточно высокий: диагноз шизофрении, по разным данным, в последующем не подтверждается более чем у 40% пациентов с изначально установленной ранней шизофренией [161]. Следовательно, у пациентов в возрасте до 18 лет с острым психотическим эпизодом следует быть настороженным на предмет расстройств шизофренического спектра, но обязательно подтверждать данный диагноз путем катamnестического наблюдения после купирования психоза.

1.1.2. Патогенез острого психотического эпизода

Точных данных об этиологии и патогенезе острого психотического эпизода на сегодня нет.

Этиологические факторы множественные. Явно присутствует наследственный риск: вероятность психотического эпизода выше в 10 раз у родственников первой линии [29; 148]. Но даже у однояйцевых близнецов риск психоза достигал 80%, что указывает на наличие других причин [29; 148]. Наиболее вероятными этиологическими факторами являются: перинатальные события (инфекции, заболевания матери, гипоксия плода), рост в урбанизированной зоне, низкий социальный и экономический семьи ребенка, психологические травмы и насилие в детском возрасте, употребление каннабиса [29; 148]. Крупный мета-анализ Najima et al. (2013), включавший более 18000 наблюдений, подтвердил, что

изменения в головном мозге происходят задолго до клинической манифестации острого психотического эпизода: уменьшается объем серого и белого веществ [82].

Известно, что ОПЭ ассоциирован с увеличением синтеза дофамина и его высвобождения в синапсах головного мозга. Структурно в головном мозге наблюдается утончение серого вещества, расширение третьего и боковых желудочков, локальные изменения трактов белого вещества [29]. Это подтверждается многочисленными нейровизуализационными исследованиями, проведенными более 20 лет назад [202]. И хотя после начала психоза наблюдается утончение серого вещества, объем белого вещества остается без изменений [82]. Это свидетельствует о том, что большинство нейроструктурных нарушений развиваются задолго до клинической манифестации психоза.

В результате данных изменений возникает гиперактивация мезолимбических отделов, что связывают с проявлением психотической симптоматики [29]. Одновременно наблюдается гипоактивность фронтальной и префронтальной коры – фенотипически это проявляется как нарушения когнитивных функций, в том числе неверной интерпретации действий окружающих, и приводит к развитию бреда [29].

Нейрохимически выделяют три основные звена манифестации психоза: дофаминергическую и глутаматергическую дисрегуляцию на фоне активации провоспалительных процессов в головном мозге [104]. Существенно увеличивается синтез дофамина в пресинаптических мембранах и его высвобождение в зоне стриатума [92; 104; 205]. В результате дисфункции NMDA-рецепторов нарушается ГАМК-ергическое ингибирование глутаматергических нейронов. Это ведет к учащению стимулирующих импульсов дофаминергических нейронов мезолимбического пути [185]. Гораздо менее изученным является нейровоспаление как патогенетический механизм психоза. Пока остается неясным, насколько велика его роль в манифестации психотических расстройств. Но нейровизуализационные исследования демонстрируют, что воспалительные процессы в нейроглии часто выявляются при психозе [40; 104].

1.1.3. Прогноз при остром психотическом эпизоде

Острый психотический эпизод является преходящим состоянием. Следует знать о прогнозе, чтобы верно оценить актуальность более эффективного лечения данного состояния.

Важным предиктором ремиссии является длительность нелеченного психоза [22; 23; 80]. Доказано, что чем меньше пациент находился вне поля зрения психиатра и не получал фармакотерапию, тем хуже прогноз социальной дезадаптации [54; 81]. Мета-анализ Bora et al. (2018) подтвердил, что ухудшение когнитивных функций после перенесенного психотического эпизода также напрямую зависит от длительности периода без лечения [42].

Критическим периодом считаются первые 5 лет после психотического эпизода. В этот период риск рецидива наиболее высок [49; 64]. Так, согласно подробному обзору литературы Emsley et al. (2013), рецидив часто обусловлен прерыванием поддерживающей фармакотерапии [64]. Срок получения терапии при этом значения не имеет – важен сам факт прерывания. Также установлено, что у 1 из 6 пациентов с рецидивом ОПЭ повторное назначение антипсихотика неэффективно [64]. В мета-анализе Leucht et al. (2012) также доказано, что прерывание поддерживающей терапии более чем в 2 раза повышает риск рецидива ОПЭ [121]. Эти результаты подтверждаются в мета-анализе Zipursky et al. (2014): до 90% пациентов в результате отмены антипсихотика отмечают рецидив в первые 2 года после первого психотического эпизода [222].

Прогноз хуже для пациентов, у которых манифестация шизофрении произошла до 18 лет. Это подтверждено в мета-анализе Clemmensen et al. (2012): 60,1% с ранней шизофренией отнесены к группе «плохого исхода», а «хороший исход» отмечен только в 15,4% случаев [53].

1.1.4. Подходы к терапии острого психотического эпизода

В качестве основной терапии острого психотического эпизода у детей и взрослых рекомендованы антипсихотики [81; 107; 136]. Рекомендуется применение минимальных эффективных дозировок антипсихотиков, особенно при первом в жизни психотическом эпизоде [49; 103]. Улучшение наступает у 80% пациентов, хотя полная ремиссия вероятна лишь для 30% [132; 219].

1.2. Антипсихотики

Антипсихотики – класс препаратов, действие которых реализуется путем блокады рецепторов дофамина [46]. Выделяют две основные группы антипсихотиков: первой генерации (АПГ) и второй генерации (АВГ). АПГ отличаются тем, что вызывают преимущественно экстрапирамидные побочные реакции, седацию, гипотензию за счет выраженной блокады рецепторов дофамина [78]. Для АВГ более характерны метаболические и гормональные нарушения [129]. Последнее связано с более широким спектром аффинности: к рецепторам дофамина 1-4 типов (D1-D4), рецепторам серотонина различных типов (HTR2A, HTR2C, HTR1A, HTR1B и др.) [170]. Антипсихотики достаточно широко применяются у детей по разным показаниям: психотические расстройства, расстройства шизофренического спектра, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, расстройства поведения, синдром Туретта [36; 61].

Применение антипсихотиков у детей стабильно возрастает последние 30 лет [102; 178]. По данным Varimo et al. (2020), с 2008 по 2017 год применение антипсихотиков возросло в 1,5 раза среди детей 7-12 лет, рост назначения у подростков 13-17 лет – в 2,2 раза [199]. В США применение АПГ довольно ограничено, в то время как в странах Европы они сохраняют свою значимость [102; 152]. В России применение АПГ при шизофрении составляет более половины всех случаев назначения антипсихотиков [113].

1.2.1. Фармакокинетика антипсихотиков

В процессе всасывания, метаболизма, распределения и выведения антипсихотиков наиболее важным является этап метаболизма. Именно это существенно влияет на плазменную концентрацию антипсихотиков, а через это – на их клинические эффекты [87; 204].

Однако, стоит уделить внимание и транспорту антипсихотиков через клеточные мембраны. Многие из антипсихотиков являются субстратами транспортного белка Р-гликопротеина [87; 204]. Р-гликопротеин относится к семейству АТФ-зависимых трансмембранных переносчиков [44]. Данный переносчик осуществляет двунаправленный транспорт субстратов через клеточные мембраны - этим объясняется его роль во всасывании ксенобиотиков в кишечнике [58]. Но даже более значимым для антипсихотиков является то, что Р-гликопротеин регулирует проникновение через гематоэнцефалический барьер [58]. Более высокая активность Р-gp приводит к снижению всасывания ЛС и его проникновения через ГЭБ [58].

Метаболизм в печени разделяется на 2 фазы. Первая фаза – окисление – зависит от изоферментов цитохрома Р450. Изоферменты цитохрома Р450 – самое большое семейство энзимов, задействованных в окислительной биотрансформации большинства лекарств и других липофильных ксенобиотиков [211]. Известно 18 семейств и 44 подсемейства изоферментов цитохрома Р450 [79; 131; 195; 211]. Но за метаболизм почти всех лекарств отвечают несколько изоферментов первых трех семейств – СYP1, СYP2 и СYP3 (СYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4/5) [195].

В Таблице 1 приведены пути метаболизма антипсихотиков, а также их сродство к белку-переносчику Р-гликопротеину.

Таблица 1 - Пути метаболизма антипсихотиков в печени, а также наличие данных о принадлежности к субстратам Р-гликопротеина (Р-gp) (адаптировано по Niemke et al. (2018) [76])

Антипсихотик	Подтвержденный субстрат Р-gp	Первичный метаболизм	Вторичный метаболизм
Луразидон	-	CYP3A4	-
Карипразин	-	CYP3A4	CYP2D6
Левомепромазин	-	CYP3A	-
Антипсихотик	Подтвержденный субстрат Р-gp	Первичный метаболизм	Вторичный метаболизм
Хлорпромазин	+	CYP1A2, CYP2D6	-
Оланзапин	+	CYP1A2, UGT1A4	CYP2D6, флавин- моноксигеназа
Клозапин	+	CYP1A2, CYP2C19	CYP3A4
Рисперидон	+	CYP2D6	CYP3A4
Арипипразол	+	CYP2D6	CYP3A4
Сертиндол	-	CYP2D6	CYP3A4
Зипрасидон	-	Альдегид- оксидаза	CYP3A4
Кветиапин	+	CYP3A4	CYP2D6
Палиперидон	+	CYP3A4; 60% выводится почками в неизменном виде	
Амисульприд	+	Не метаболизируется, 90% выводится почками в неизменном виде	
Сульпирид	+	Не метаболизируется, 90% выводится почками в неизменном виде	
Азенапин	-	CYP1A2	UGT
Галоперидол	+	CYP2D6, CYP3A4	UGT
Флуфеназин	+	CYP2D6	-
Зуклопентиксол	-	CYP2D6	-
Трифлуоперазин	-	UGT	-

Продолжение Таблицы 1

Антипсихотик	Подтвержденный субстрат Р-гр	Первичный метаболизм	Вторичный метаболизм
Хлорпротиксен	-	CYP2D6, CYP3A4	-
Флупентиксол	-	CYP2D6	-
Перфеназин	-	CYP2D6, CYP1A2	CYP3A4, CYP2C19
Тиаприд	-	Не метаболизируется	
Тиоридазин	-	CYP2D6, CYP1A2	CYP3A4

Антипсихотики в печени метаболизируются преимущественно изоферментами CYP2D6 и CYP3A4/5, оланзапин и клозапин являются субстратами CYP1A2 [87; 204].

Вторая фаза метаболизма – конъюгация - осуществляется глутатион-S-трансферазами. Данные белки отвечают за конъюгацию и выведение лекарственных средств из организма. Изменение их активности приводит к нарушению элиминации чужеродных и эндогенных молекул [201].

1.2.2. Фармакодинамика антипсихотиков

Как описано выше, механизм действия антипсихотиков реализуется путем блокады рецепторов дофамина 2 типа (D2) [46]. На этом основан антипсихотический эффект у препаратов первой и второй генераций. Но вместе с этим, АВГ представляют собой более разнородную группу по спектру аффинности к рецепторам в ЦНС. Не только блокада, но и частичный агонизм к рецепторам дофамина D1-D5, блокада рецепторов серотонина различных типов [46]. В совокупности это выражается в том, что среди АВГ есть агенты с антидепрессивным и нормотимическим действием [88; 115]. Но в рамках настоящего исследования нас интересует антипсихотический эффект антипсихотиков, поэтому мы не останавливаемся на подробный разбор всех спектров активности АВГ.

При ОПЭ ключевым свойством лечебного агента является блокада рецепторов D2. Применение АВГ позволяет существенно снизить выраженности экстрапирамидных нежелательных реакций за счет блокады рецепторов серотонина 5НTR2A [115]. Вместе с этим, седативный эффект АПГ за счет блокады рецепторов гистамина 1 типа также полезен при купировании острого психотического состояния [46].

Таким образом, несмотря на постоянное расширение спектра активности антипсихотиков, ключевым для терапии ОПЭ и расстройств шизофренического спектра остаются их изначальные свойства блокады рецепторов дофамина и серотонина.

1.3. Исследования эффективности антипсихотиков при остром психотическом эпизоде

Антипсихотики эффективнее плацебо у пациентов с острым психотическим эпизодом. Ниже рассмотрены мета-анализы, которые подтверждают данное утверждение, в том числе для подростков.

В первую очередь следует остановиться на крупной работе Leucht et al. (2017) [123]. Авторы изучили 167 плацебо-контролируемых исследований антипсихотиков у пациентов с шизофренией, опубликованных за последние 60 лет. В результате сложных расчетов было показано, что антипсихотики в 2 раза превосходят плацебо по эффективности. У 51% наблюдается минимальный ответ (группа плацебо – 30%), «хороший» ответ среди принимавших антипсихотики – у 23%, а в группе плацебо только 14% [123].

Далее мы рассмотрим мета-анализы, в которых была изучена эффективность антипсихотиков при ОПЭ.

Исследования, посвященные эффективности антипсихотиков при ОПЭ, не являются плацебо-контролируемыми. Это связано с этическими нормами: отсутствие антипсихотической терапии увеличивает риск развития терапевтической резистентности, повышает риск суицида или самоповреждения. Таким образом, плацебо-контролируемые исследования антипсихотиков

проводились для пациентов с ранней шизофренией, которая уже установлена ранее, но не для случаев первого в жизни ОПЭ [150].

По причине более позднего прихода на рынок, АВГ имеют ограничения по возрастному признаку: большинство не применяются до 12 лет. В частности, согласно рекомендациям FDA, для лечения шизофрении рисперидон, оланзапин, арипипразол, луразидон рекомендуется применять с 13 лет, палиперидон - с 12 лет [119]. Тем не менее, применение рисперидона до 12 лет допустимо с целью терапии расстройств поведения [119].

Многочисленные сравнительные исследования установили, что АПГ сопоставимы по эффективности с АВГ у подростков с шизофренией, при этом имеют менее выраженные побочные эффекты и меньший процент выбывших из исследований [23; 24; 57]. Стоит отметить, что не выявлено значимых отличий по степени редукции негативной симптоматики между антипсихотиками первой и второй генераций, зато АПГ лучше воздействуют на продуктивные психотические симптомы [57]. Поэтому, несмотря на общую тенденцию заменять АПГ на АВГ в качестве первой линии терапии, применение «старых» препаратов имеет право на существование при лечении ОПЭ [57]. Но АВГ, ввиду их лучшей переносимости, рекомендуется рассматривать в первую очередь при лечении детей и подростков [57].

В мета-анализе Armenteros et al. (2006) рассмотрены 15 исследований 294 детей и подростков с диагнозом шизофрения, которым были назначены антипсихотики. По эффективности установлено значимое превосходство АПГ (ответ на лечение у 72,3% пациентов) над АВГ (ответ на лечение у 55,7%). В данном исследовании экстрапирамидные нежелательные реакции значимо не различались в зависимости от принимаемого антипсихотика. Набор веса и седация были более выражены у пациентов, принимающих АВГ. Но учитывая высокую гетерогенность данных по безопасности антипсихотиков, к данным выводам следует относиться с осторожностью [34]. Сравнение отдельных антипсихотиков между собой не выявило значимых различий эффективности и безопасности [34].

Мета-анализ Ardizzone et al. (2010) выявил значимую редукцию симптомов шизофрении у подростков 13-17 лет на фоне приема рисперидона, оланзапина и арипипразола по сравнению с плацебо [33]. Анализ безопасности показал, что оланзапин значимо чаще приводил к метаболическим нарушениям. Рисперидон и арипипразол по сравнению с группой плацебо значимо чаще приводили к развитию экстрапирамидных симптомов. При этом подчеркивается, что доза 10 мг арипипразола является наиболее безопасной, не ассоциирована с выраженными метаболическими и экстрапирамидными нежелательными реакциями [33].

Мета-анализ Pagsberg et al. (2017) включал 12 плацебо-контролируемых исследований антипсихотиков у подростков с расстройствами шизофренического спектра. Установлено, что среди изученных препаратов (арипипразол, азенапин, палиперидон, рисперидон, кветиапин, оланзапин, молиндон, зипрасидон) все имеют сопоставимую эффективность, но зипрасидон и азенапин значимо менее эффективны по сравнению с плацебо [150].

В мета-анализе Harvey et al. (2016) были рассмотрены исследования, проведенные на подростках с ранней шизофренией, были изучены галоперидол, рисперидон, кветиапин, зипрасидон, оланзапин, палиперидон, арипипразол, молиндон. Показано, что наиболее выраженное улучшение наблюдалось при приеме галоперидола и молиндона. Все антипсихотики, включенные в мета-анализ, были эффективнее плацебо. Редукция негативной симптоматики статистически значимо не достигалась ни в одном из включенных исследований, но наиболее эффективны в ее отношении были рисперидон и оланзапин. Зипрасидон был значимо эффективнее плацебо, но размер эффекта по сравнению с другими антипсихотиками был наименьший [83].

Мета-анализ Xia et al. (2018) был посвящен сравнению между собой рисперидона и оланзапина у детей и подростков с психотическими расстройствами [206]. Оба препарата показали сопоставимую эффективность. Антипсихотики различались по спектру нежелательных реакций. В частности, прием оланзапина значимо чаще приводил к гиперсомнии и прибавке массы тела. Напротив, прием

рисперидона был значимо чаще ассоциирован с акатизией, миотонией, тремором, повышением уровня пролактина в сыворотке [206]. Данный спектр нежелательных реакций не является необычным для изученных антипсихотиков, и ранее был показан в исследованиях на взрослых пациентах.

В рамках систематического обзора и мета-анализа Krause et al. (2018) проанализировано большое количество (n=28) исследований, проведенных на подростках с расстройствами шизофренического спектра, принимающих антипсихотики. Всего в мета-анализ включено 3003 пациента. Сравнению подвергались следующие антипсихотики: галоперидол, оланзапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, азенапин, молиндон, амисульприд, флуфеназин, луразидон, кветиапин, трифлуоперазин, zipрасидон, рипипразол, локсапин. Наибольшую эффективность по редукции психотической симптоматики продемонстрировал клозапин. Zipрасидон показал наименьшую эффективность у подростков - он единственный значимо не отличался от плацебо. По степени редукции негативной симптоматики показано значимое преимущество рисперидона, азенапина, луразидона по сравнению с плацебо. Парные сравнения антипсихотиков установили, что оланзапин и клозапин показывают наиболее высокую эффективность, особенно по сравнению с галоперидолом. Наименьший риск прерывания терапии по инициативе пациента наблюдался в группах рисперидона, палиперидона, оланзапина, кветиапина по сравнению с плацебо. Полученные результаты сопоставимы с теми, что получены для взрослых пациентов с шизофренией [114].

Другая категория систематических обзоров и мета-анализов, включающая работы по применению антипсихотиков при ОПЭ, также представляет интерес в рамках настоящего обзора. Пациенты с ОПЭ преимущественно молодые (в возрасте до 30 лет), и часто в такие исследования включают подростков. Но в подобных исследованиях отсутствует группа контроля, так как все пациенты с ОПЭ должны получать антипсихотическую терапию по этическим нормам [150].

В крупном мета-анализе Zhang et al. (2013) было проведено сравнение эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации у пациентов с ОПЭ [212]. На основе анализа 13 отдельных исследований не было выявлено различий по ранней эффективности (уменьшению психотической симптоматики в течение 2 недель) между АПГ и АВГ. Самая высокая эффективность показана для оланзапина, на втором месте амисульприд, на третьем - галоперидол. Оценка ответа на прием антипсихотиков установила, что на АВГ пациенты чаще отвечают улучшением симптомов по сравнению с АПГ. Самый высокий размер эффекта продемонстрировали оланзапин и амисульприд. Кроме того, данные антипсихотики приводили к значимому снижению выраженности депрессивных симптомов. Не выявлено значимых различий между антипсихотиками первой и второй генерации по степени редукции продуктивной симптоматики, а также по степени улучшения в течение длительного времени (более 1 месяца приема) [212]. Однако, для поддержания ремиссии более высокую эффективность продемонстрировали амисульприд, оланзапин и галоперидол. Вместе с тем, «атипичные» антипсихотики приводили к значимой редукции негативной симптоматики. Наиболее эффективными в этом отношении были оланзапин, кветиапин и клозапин. Еще одним интересным выводом стало то, что АВГ приводили к улучшению когнитивных функций при приеме в течение 6 месяцев после ОПЭ, результаты статистически значимы при сравнении с галоперидолом. Мета-анализ Zhang et al. (2013) демонстрирует превосходство «атипичных» антипсихотиков при терапии ОПЭ [212]. Но сами авторы обращают внимание, что отдельные исследования гетерогенны по своим результатам - и это часто зависит от финансирования. В частности, АВГ чаще показывают более высокую эффективность в исследованиях, спонсируемых фармакологическими компаниями, в то время как большая эффективность АПГ демонстрируется в основном в работах академических институтов. Следовательно, этот конфликт интересов мог повлиять на результаты исследований [212].

Другой мета-анализ, проведенный Stafford et al. (2015), включал пациентов в возрасте до 25 лет с первым либо повторным психотическим эпизодом [180]. Изученные антипсихотики: оланзапин, галоперидол, амисульприд, рисперидон, кветиапин, палиперидон. Показано значимое превосходство антипсихотиков над плацебо, эффект был более выражен на высоких дозах. Все антипсихотики, независимо от генерации, были сопоставимы по общей эффективности. Различия при попарном сравнении установили, что оланзапин превосходит галоперидол по степени редукции негативной симптоматики. Отмечено лучшее влияние рисперидона на продуктивную симптоматику по сравнению с кветиапином, но размер эффекта был небольшим. Спектр нежелательных реакций включал набор веса, наиболее выраженный в группе оланзапина, затем по степени убывания размера эффекта - кветиапин, рисперидон, галоперидол. Данный мета-анализ продемонстрировал сопоставимую эффективность антипсихотиков у подростков по сравнению со взрослыми [180].

Сравнительно недавно опубликованный мета-анализ Zhu et al. (2017) специально был ориентирован на исследования фармакотерапии первого психотического эпизода [220]. При оценке эффективности был получен следующий ряд антипсихотиков (по степени убывания размера эффекта): Амисульприд > Оланзапин > Зипрасидон > Рисперидон > Галоперидол. Наиболее эффективным по степени редукции негативной симптоматики являлся оланзапин при сравнении с рисперидоном и галоперидолом. Таким образом, галоперидол не рекомендован авторами мета-анализа как препарат первого выбора для ОПЭ. Но во включенных исследованиях участвовали в основном пациенты старше 20 лет, только 2 исследования включали лиц младше 18 лет. Следовательно, результаты мета-анализа Zhu et al. (2017) более применимы к пациентам с ОПЭ в целом, чем конкретно к популяции детей и подростков [220].

1.4. Исследования безопасности антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом

Оказание медицинской помощи часто сопряжено с риском развития осложнений. Возникновение нежелательной реакции организма, совпадающей по времени с медицинским вмешательством или наступающее непосредственно после него, называется нежелательным событием [52]. Но развитие нежелательного события не всегда связано с медицинским вмешательством, может быть обусловлено и основным заболеванием пациента, и иными внешними факторами. Каждый случай нежелательного события требует изучения на предмет ятрогении [4].

Частным случаем нежелательного события является нежелательная реакция (НР) - любая вредная и нежелательная для организма реакция на ЛС, применяемое в стандартных дозах с целью диагностики, лечения, профилактики или модификации физиологической функции [52]. Следовательно, НР предполагает доказанную причинно-следственную связь между событием и эффектом лекарственного средства (ЛС).

НР более 30 лет назад были признаны одной из ведущих причин смертности пациентов [52]. В связи с этим, большое внимание было уделено улучшению процесса выявления и предупреждения нежелательных реакций. Система добровольных извещений о случаях ННР, которая является общепринятой в международном фармаконадзоре, не отражает реальную ситуацию - часто это 2-8% от реального числа НР [25; 52].

Более 80% детей и подростков испытывают те или иные НР на фоне приема антипсихотиков [60; 140]. Мета-анализы Stafford et al. (2015) и Bai et al. (2019) продемонстрировали, что дети более склонны к НР на фоне приема антипсихотиков по сравнению со взрослыми [37; 180]. Среди детей с расстройствами аутистического спектра, принимающих антипсихотики, встречаемость нежелательных событий составляет в среднем 50% [31]. По данным исследования Ayani et al. (2016), 1.4% НР, вызванных антипсихотиками, являются

жизнеугрожающими и 28% - серьезными [35]. Также высокой является частота повторных госпитализаций пациентов с психотическими расстройствами, обусловленная неэффективностью фармакотерапии - от 30 до 74% [103]. Безопасное лечение обеспечивает хороший комплаенс и как следствие – успешное поддержание ремиссии [74].

В настоящее время опубликовано мало исследований безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом по сравнению с количеством работ по изучению эффективности. Хорошо иллюстрирует картину безопасности исследование Bioque et al. (2016), в котором участвовали пациенты от 7 до 35 лет с первым психотическим эпизодом. У 35% пациентов наблюдалась хотя бы одна НР [41].

Ниже нами рассмотрены мета-анализы, в которых представлены результаты изучения профиля безопасности антипсихотиков у пациентов с ОПЭ.

Согласно данным, полученным в мета-анализе Zhang et al. (2013), АВГ в целом лучше переносятся пациентами [212]. Установлено, что экстрапирамидные побочные реакции чаще выражены при приеме галоперидола по сравнению с рисперидоном, оланзапином, клозапином. Интересно, что увеличение размера эффекта положительно коррелировало с возрастом - чем старше пациент, тем более выражены были экстрапирамидные расстройства [212]. Метаболические нарушения были ожидаемо чаще характерны для АВГ.

Самый высокий риск набора веса и увеличения сывороточной концентрации липидов и липопротеинов показан для оланзапина, рисперидона, клозапина, самый низкий - для зипрасидона [212]. Факторами риска развития метаболических нарушений являлись: женский пол, молодой возраст, установленный диагноз шизофрении [212]. Но исследования, включенные в мета-анализ, проведены не на подростках, а пациентах с ОПЭ старше 20 лет, поэтому имеют ограничения по экстраполяции на больных ранней шизофренией [212].

В мета-анализе Tek et al. (2016) были проанализированы исследования лиц молодого возраста с ОПЭ и высоким риском развития психоза, получавших

антипсихотики [191]. В результате установлено, что антипсихотики (АПГ и АВГ) значительно увеличивают риск увеличения массы тела и индекса массы тела, длительный прием не приводит к стабилизации данных ИМТ - вес продолжает увеличиваться. Интересно, что даже прием галоперидола ассоциировался со значимой прибавкой массы тела. Только зипрасидон не продемонстрировал значимой разницы с плацебо по метаболическим нарушениям [191].

Другой мета-анализ, проведенный Mitchell et al. (2013), включал пациентов с ОПЭ (средний возраст которых составлял 27-28 лет), а также с длительно текущей шизофренией (средний возраст - 41 год) [141]. Целью мета-анализа было сравнить метаболические нарушения у пациентов без фармакотерапии, с кратковременным получением фармакотерапии по поводу ОПЭ, и длительно принимающих антипсихотики. Показано, что длительный прием антипсихотиков ассоциирован с более выраженными метаболическими нарушениями по сравнению с пациентами без антипсихотической терапии и с группой ППЭ. Вместе с тем, даже кратковременный прием антипсихотиков при ОПЭ значительно увеличивал риск метаболических нарушений по сравнению с контролем [141].

Важным также является систематический обзор Foley et al. (2011), в котором рассмотрены кардиометаболические нарушения у пациентов с ОПЭ при инициации и длительном приеме антипсихотической терапии [70]. Показано значимое увеличение риска метаболических нарушений при длительном приеме АВГ, наиболее высокие цифры увеличения веса наблюдались при приеме оланзапина. Интересно также и то, что различия между отдельными антипсихотиками по степени увеличения массы тела переставали быть статистически значимыми при приеме в течение 1 года. Но мета-анализ включенных исследований авторами не проводился, что говорит об ограниченном значении приведенных закономерностей [70].

Систематический обзор de Hert et al. (2012) продемонстрировал более высокую склонность детей и подростков к метаболическим нарушениям по сравнению со взрослыми [85]. Самый высокий риск набора веса отмечен при

приеме оланзапина и клозапина, менее выраженный - для рисперидона, кветиапина, арипипразола, самый низкий риск - для зипрасидона [85].

Достаточно подробное описание неблагоприятных побочных реакций при приеме оланзапина у детей и подростков приведено в мета-анализе Flank et al. (2014) [68]. Всего проанализировано 387 человек из 47 разных исследований. Набор веса при приеме оланзапина отмечается в 78% случаев, чрезмерная седация - в 48% [68]. Несмотря на то, что для оланзапина экстрапирамидные побочные реакции в целом нехарактерны, они детектированы у 9% пациентов. Электрокардиографические нарушения выявлены в 14% случаев [68].

Согласно мета-анализу Stafford et al. (2015), прием антипсихотиков приводит к значимо большему увеличению массы тела по сравнению с плацебо-контролем [167]. Наиболее высокий риск показан для оланзапина, на втором месте - кветиапин, затем следуют рисперидон и галоперидол. Показано, что пациенты молодого возраста более склонны к метаболическим НР по сравнению со взрослыми [180].

Аналогичные данные получены Pagsberg et al. (2017) [150].

Показано, что набор веса чаще ассоциирован с приемом оланзапина, экстрапирамидные нарушения и акатизия - с молиндоном, повышение уровня сывороточного пролактина - с рисперидоном, оланзапином, палиперидоном [150]. Зипрасидон был наименее опасен в отношении набора веса по сравнению с другими препаратами. Профиль безопасности антипсихотиков существенно не отличался от выявленного ранее для взрослых пациентов [150].

В мета-анализе Krause et al. (2018) наименьший риск метаболических нарушений наблюдался при приеме луразидона, молиндона, зипрасидона [114]. Увеличенный риск гиперпролактинемии наблюдался при приеме рисперидона, оланзапина, палиперидона и галоперидола [114]. Кроме того, большое количество антипсихотиков вызывали сильную седацию при сравнении с плацебо: рисперидон, арипипразол, галоперидол, оланзапин, локсапин, палиперидон, азенапин, клозапин [114].

В мета-анализ Valijeralli et al. (2018) было включено 5 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, оценивающих антипсихотик-индуцированное повышение пролактина у детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра [38]. Включены исследования арипипразола, кветиапина, палиперидона, оланзапина, рисперидона. Было выявлено, что самый высокий риск гиперпролактинемии - при приеме рисперидона в дозе 4-6 мг/сут, по градации на втором месте - рисперидон в дозе 1-3 мг/сут, на третьем - прием палиперидона [38].

Таким образом, профиль безопасности АПГ и АВГ существенно не отличается у пациентов с ранней шизофренией и ОПЭ - он соответствует описанному для взрослых. Показано, что дети и подростки действительно более склонны к антипсихотик-индуцированным метаболическим нарушениям, что может стать причиной выбора АПГ для терапии. Стоит отметить, что к повышению массы тела приводят все антипсихотики - но у АВГ данный риск выше.

Исходя из изложенного, становится ясно, что эффективность антипсихотиков при остром психотическом эпизоде хорошо обоснована. Но для детей и подростков острее стоят вопросы безопасности. Многочисленные исследования подтвердили, что дети более склонны к НР по сравнению со взрослыми. Следовательно, требуется активно изучать как факторы риска развития НР в ответ на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом, так и разрабатывать способы повышения безопасности лечения [7].

1.5. Метод глобальных триггеров для более эффективного выявления нежелательных реакций и повышения безопасности фармакотерапии у детей

При изучении безопасности требуется уделять внимание методу поиска нежелательных событий и реакций (НС и НР).

Один из способов активного выявления нежелательных событий – метод глобальных триггеров (Global trigger tool - GTT), разработанный в Institute for Healthcare Improvement (IHI, USA) [52]. Суть метода GTT заключается в ретроспективном анализе законченных историй болезни на предмет наличия

особых «триггеров». «Триггером» считается элемент, который косвенно указывает на наличие НС: например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение лекарства – корректора побочных эффектов, дополнительные обследования [52]. Регулярный мониторинг историй болезни по методу GTT рекомендован для постоянного повышения безопасности пациентов в медицинском учреждении. Более распространенный метод спонтанных сообщений о нежелательных событиях – в 10 раз менее эффективен по сравнению с GTT [52; 108; 194].

К настоящему моменту накоплен небольшой опыт применения метода глобальных триггеров в психиатрических стационарах России [1; 2; 18; 19; 20; 21].

Но алгоритм GTT не рекомендован для применения у детей [52]. В связи с этим, были предприняты попытки адаптировать метод глобальных триггеров для педиатрической практики.

Наиболее ранней работой в этой области является исследование Sharek PJ et al. (2006), посвященное разработке триггеров для неонатального отделения интенсивной терапии [174]. Из 15 отделений было отобрано 749 историй болезни, предиктивная значимость листа триггеров составила 0,38, выявляемость триггеров - 2,96 на 1 пациента, частота НС - 0,74 на 1 пациента. Наиболее частые НС - нозокомиальная инфекция и инфильтраты катетера. При этом только 8% от выявленных в ходе исследования НС были зарегистрированы в отчетах больниц методом спонтанных сообщений [174]. Другая работа, посвященная применению GTT в педиатрическом стационаре - многоцентровое исследование (12 клиник, 960 историй болезни), проведенное в США Takata GS et al. (2008) [189]. Частота НР составила 11,7 на 100 госпитализаций [189].

В Канаде крупное исследование метода глобальных триггеров было проведено в 2008-2009 гг. Matlow A.G. et al. (2012) изучили 3640 законченных клинических случаев в нескольких клиниках Канады, применив собственный лист триггеров - Canadian Pediatric Trigger Tool, созданный на основе перечня триггеров GTT INI [137]. В данном исследовании триггеры выявлялись у 29,5% пациентов,

связь триггеров с НС была установлена для 6,5% [137]. Другим известным исследованием триггеров в педиатрическом стационаре была работа Kirkendall et al. (2012) [110]. Авторы установили, что практически треть пациентов страдают от НС - 36,7% на каждые 100 госпитализаций [110]. Недавно опубликованная статья Ji NH et al. (2018) - еще один пример успешного применения GTT в педиатрии. Авторы установили 31 наиболее значимый триггер для педиатрического стационара на основе анализа 1800 историй болезни [100]. Сходные по дизайну исследования также пришли к аналогичным выводам: метод глобальных триггеров позволяет повысить выявляемость НС в педиатрическом стационаре, что необходимо для разработки мер профилактики [30; 91; 118].

Несмотря на то, что каждое из исследований старалось адаптировать GTT для детской практики, не был создан универсальный валидизированный инструмент для оценки безопасности фармакотерапии в педиатрии.

В связи с этим, были предприняты другие попытки адаптации GTT, результатом стало создание двух новых алгоритмов - PACHMT (Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool) и GAPPS (Global Assessment of Pediatric Patient Safety) [116; 181].

Метод PACHMT был создан под руководством D.C. Stockwell в 2014 году [181]. Изначально был сформирован перечень триггеров и соответствующих им НС. Данный инструмент учитывал специфические для педиатрии состояния, но методологически опирался на GTT [181]. Таким образом, это был первый шаг к созданию валидизированного метода поиска НС на основе триггеров в педиатрии.

Исследование с применением алгоритма PACHMT было проведено под руководством Stockwell D.C. et al. (2015) в 6 педиатрических клиниках США [182]. Всего было проанализировано 600 историй болезни. При обнаружении триггера, исследователи проводили анализ медицинской документации на предмет возможного наличия НС, его описания, поиска причин. Метод PACHMT позволил выявить 85% НС, другие 25% были установлены без применения триггеров во время анализа историй болезни. Прогностическая значимость алгоритма PACHMT

для выявления НС составила 22% (95%CI: 19,0 25,1) [182]. Частота ятрогении составила 40 на 100 госпитализаций (близко к полученным Kirkendall et al. (2012) данным [110]).

На основе РАСНМТ был позднее разработан усовершенствованный алгоритм Global Assessment of Pediatric Patient Safety (GAPPS). Отбор триггеров для включения в GAPPS проводился с привлечением широкого круга экспертов, в том числе из Американской Педиатрической Ассоциации и Института Улучшения Здравоохранения [116].

При создании алгоритма GAPPS было отобрано 78 ранее существующих триггеров из GTT и РАСНМТ. Все триггеры-кандидаты были подвергнуты обсуждению коллективом экспертов, оценивались валидность и осуществимость измерения каждого триггера по шкале от 1 до 9. После завершения оценки, для пилотного исследования в условиях педиатрических клиник были отобраны только 54 триггера [116].

Первое применение GAPPS осуществлялось на 3840 пациентах из 16 клиник США. Исключались пациенты старше 18 лет, а также больные психическими расстройствами. Анализ истории болезни проводился в три этапа: двумя внутренними проверяющими (сотрудники клиники), и затем внешним экспертом. Второй внутренний проверяющий подключался только при обнаружении триггера и подозрении на факт НС у больного. Внешние эксперты проводили повторную оценку 10% случайно отобранных историй болезни для исключения ошибок со стороны сотрудников клиники [116].

Созданный на основе GTT и РАСНМТ алгоритм применения триггеров для выявления и предотвращения НС в педиатрическом стационаре GAPPS позиционируется авторами как наиболее совершенный инструмент. Его чувствительность и специфичность для детских клиник сопоставляется с таковой у оригинального GTT, применяемого для пациентов старше 18 лет. Авторы также заявляют о его безусловном превосходстве при выявлении НС по сравнению с

методом спонтанных сообщений и других административных мер [116; 181; 182; 183; 184].

На сегодня алгоритм GAPPS рекомендован в качестве наиболее эффективного инструмента поиска нежелательных событий в педиатрии [184; 185]. Однако, первоначальный вариант GAPPS не содержит триггеров для пациентов с психическими расстройствами. Sajith et al. (2019) недавно был предложен лист триггеров Mental Health Trigger Tool, созданный для использования во взрослой психиатрической практике [169]. Также в России Кирилочев О.О. с соавт. провели крупное клинико-фармакологическое исследование, в рамках которого был применен метод глобальных триггеров в психиатрическом стационаре [18; 19; 20; 21]. Общее предиктивное значение листа триггеров составило 14,4%, наиболее часто выявлялись триггеры «Антимускариновые препараты» (32,8%), «Комбинации лекарственных препаратов, которые обычно не рекомендуются» (26,2%) [21]. Но исследование касалось преимущественно пожилых пациентов, поэтому не может быть принято нами во внимание при оценке безопасности фармакотерапии в детском психиатрическом стационаре.

Но работ по применению GAPPS или GTT в детской психиатрии ранее не проводилось [6].

1.6. Проблема назначения антипсихотиков у подростков «вне показаний»

Назначение антипсихотиков детям довольно часто делается «вне показаний». В основном это касается АВГ, так как этот класс препаратов относительно новый на рынке, и показания к применению у детей ограничены по сравнению с АПГ [178].

Применение антипсихотиков «вне показаний» среди детей чаще всего связано с отсутствием показаний в инструкции. По данным Sohn et al. (2016), в США до 66% случаев назначения антипсихотиков у детей не соответствуют показаниям согласно позиции Food and Drug Administration (FDA) [178]. Аналогичная проблема назначения антипсихотиков «вне показаний» среди детей существует в странах Европы: назначения «вне показаний» составляют до 92%

случаев, большинство назначений – кветиапин и оланзапин [112; 171]. Также в исследовании Kono et al. (2018) затронут важный аспект – применение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту, которое составило 63% [112].

Многие антипсихотики не рекомендованы к применению до 18 лет согласно FDA [176], и это актуально для большинства стран мира [112]. Тем не менее, их назначение «вне показаний» у детей и подростков достаточно распространено [112; 171]. В России, согласно Государственному регистру лекарственных средств (ГРЛС) [3], до 18 лет могут применяться только некоторые АВГ и почти все АПГ, хотя есть ограничения для детей младше 15 лет.

Назначение лекарств «вне показаний» у детей считается небезопасным [120; 171; 178]. В то же время, исследований по назначению антипсихотиков «вне показаний» по возрасту пациента проведено недостаточно [112]. В работе Schroder et al. (2017) не выявлено различий безопасности антипсихотиков в зависимости от назначения согласно инструкции или «вне показаний» [171]. Учитывая небольшой выбор антипсихотиков, риск развития резистентности, требуется больше информации о возможных рисках применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. В России все АПГ доступны для назначения пациентам моложе 18 лет. Но больше трудностей возникает при назначении АВГ, профиль безопасности которых лучше [119; 128].

Из изложенного следует, что актуально проведение исследований назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у детей и подростков с ОПЭ.

1.7. Персонализированный подход к назначению антипсихотиков у детей и подростков

Учитывая сложности, связанные с эффективностью и безопасностью антипсихотиков, перспективным является развитие персонализированного подбора фармакотерапии. Фармакогенетика на сегодня является наиболее доступной и изученной технологией персонализации.

Фармакогенетика является наукой о влиянии генотипа пациента на эффективность и безопасность фармакотерапии. На сегодня психотропные препараты активно изучаются в фармакогенетических исследованиях. Благодаря этому уже существуют рекомендации по подбору некоторых антипсихотиков и антидепрессантов на основании фармакогенетического тестирования [204].

Выделяют фармакокинетические и фармакодинамические генетические факторы в зависимости от их отношения к данному препарату. Ниже рассмотрены исследования, касающиеся как фармакокинетических, так и фармакодинамических факторов, значимых для персонализации приема антипсихотиков.

1.7.1. Фармакокинетические генетические факторы

К фармакокинетическим факторам относят транспортные белки и ферменты метаболизма антипсихотиков.

Антипсихотики в печени метаболизируются преимущественно изоферментами CYP2D6 и CYP3A4/5, оланзапин и клозапин являются субстратами CYP1A2 [87; 204]. Изоферменты цитохрома P450 реализуют I фазу метаболизма. При этом CYP3A4/5 являются низкополиморфными генами, то есть фенотип изоферментов данного семейства в меньшей степени зависит от изменений кодирующего участка ДНК [204; 211]. Изофермент CYP1A2 также имеет небольшое число полиморфных вариантов, но что более важно – его активность в большей степени зависит от внешних факторов, например, курения или приема пероральных контрацептивов, поэтому фармакогенетическое тестирование с низкой вероятностью способно предсказать фенотип изофермента у конкретного пациента [195; 211]. Также важны ферменты II фазы метаболизма – глутатион-S-трансферазы. Данные белки отвечают конъюгацию и выведение лекарственных средств из организма. Изменение их активности приводит к нарушению элиминации чужеродных и эндогенных молекул, как следствие – может оказать влияние на эффективность и безопасность фармакотерапии [201].

Наиболее изученным является влияние полиморфных вариантов гена изофермента CYP2D6 на метаболизм антипсихотиков [204]. Фармакогенетическое

тестирование способно с высокой точностью предсказать фенотип CYP2D6 у конкретного пациента, что делает его перспективным для персонализации психофармакотерапии [204]. Традиционно типы метаболизма CYP2D6 разделяются на ультрабыстрый, быстрый, промежуточный и медленный. Соответствие фенотипа и генотипа CYP2D6 по-разному трактовалось специализированными сообществами, но в 2020 году опубликован консенсус между CPIC и DPWG, который позволил стандартизировать терминологию (Таблица 2) [48].

Таблица 2 - Генетически детерминированные фенотипы изофермента CYP2D6 согласно Консенсусу сообществ CPIC и DPWG 2020 года [37]

Фенотип CYP2D6	Коэффициент активности	Соответствующие диплотипы
Ультрабыстрый (ultrarapid, UM)	>2,25	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN, *1x2/*9
Быстрый (нормальный, extensive, EM)	2,25	*2x2/*10
	2,0	*1/*1, *1/*2
	1,5	*1/*41, *1/*9
	1,25	*1/*10
Промежуточный (intermediate, IM)	1,0	*41/*41, *1/*5
	0,75	*10/*41
	0,5	*4/*41, *10/*10
	0,25	*4/*10
Медленный (poor, PM)	0	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

1.7.1.1. Генетические полиморфизмы CYP2D6

Поскольку проведено большое количество исследований по влиянию фенотипа CYP2D6 на плазменную концентрацию, эффективность и безопасность

антипсихотиков, в настоящем разделе мы остановимся на наиболее значимых работах.

Проведенный в 2011 году мета-анализ Fleeman et al. установил, что генотипирование CYP2D6 имеет прогностическую ценность только для безопасности антипсихотиков, в частности, оценки риска развития экстрапирамидных побочных эффектов [69]. Эти результаты подтверждаются другими подобными работами. В частности, мета-анализ Patsouropulos et al. (2005) выявил, что медленный метаболизм CYP2D6 значительно повышает риск поздней дискинезии у пациентов с шизофренией [151]. Подтверждено влияние фенотипа CYP2D6 на плазменные концентрации рисперидона и арипипразола как в крупном ретроспективном исследовании [101], так и в мета-анализах [216]. Но есть и отрицательные результаты: в частности, риск гиперпролактинемии при приеме рисперидона не был достоверно связан с фенотипом CYP2D6 по итогам мета-анализа Calafato et al. (2020) [47]. Значимого влияния генотипа CYP2D6 на эффективность антипсихотиков в приведенных исследованиях выявлено не было.

В результате недавно опубликованного мета-анализа Milosavljević et al. (2021) появилось больше информации о значимости фармакогенетического тестирования CYP2D6 при назначении антипсихотиков [139]. В данной работе не учитывались данные эффективности и безопасности антипсихотиков, только изменение плазменных концентраций препаратов. Установлено, что «медленный» метаболизм значительно увеличивает концентрации рисперидона и арипипразола, пограничная значимость получена для кветиапина и галоперидола [139].

Ассоциации CYP2D6 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков в том числе изучены на российских пациентах. Есть достаточно крупные работы, подтверждающие наличие значимого влияния на антипсихотик-индуцированные экстарпирамидные симптомы, дозировки и длительность госпитализации [22; 95].

1.7.1.2. Генетические полиморфизмы CYP3A4/5

Многие антипсихотики метаболизируются изоферментами семейства CYP3A. Несмотря на то, что гены CYP3A4 и CYP3A5 являются

низкополиморфными, их влияние на психофармакотерапию также изучалось. Но проведенные исследования не обнаружили связи полиморфных вариантов *CYP3A4/5* с фармакокинетикой антипсихотиков и с параметрами эффективности и безопасности [134; 156; 188; 197]. Следовательно, в настоящее время нет оснований считать фармакогенетическое тестирование *CYP3A4/5* доказанным методом прогноза эффективности и безопасности антипсихотиков без проведения генотипирования *CYP2D6*.

1.7.1.3. Генетические полиморфизмы *CYP1A2*

Изофермент *CYP1A2* также имеет небольшое число полиморфных вариантов, но что более важно – его активность в большей степени зависит от внешних факторов, например, курения или приема пероральных контрацептивов, поэтому фармакогенетическое тестирование с низкой вероятностью способно предсказать фенотип изофермента у конкретного пациента [195; 211].

Изофермент *CYP1A2* метаболизирует преимущественно оланзапин и клозапин, но принимает участие в метаболизме некоторых других антипсихотиков. Отдельные исследования фармакогенетики оланзапина и клозапина, а также других антипсихотиков-субстратов *CYP1A2* продемонстрировали положительные результаты. В частности, Viikki et al. (2014) было выявлено учащение неблагоприятных побочных эффектов клозапина у носителей полиморфного варианта *CYP1A2* -1545C>T (rs2470890) [200]. Другие работы показали, что носительство полиморфизма *CYP1A2**1F ассоциировано с ухудшением переносимости антипсихотиков [95; 190], а также наряду с *CYP1A2**1D – с плазменной концентрацией оланзапина [56]. Носительство полиморфизма *CYP1A2**1F приводит к тому, что изофермент сильнее индуцируется курением. Этот эффект был продемонстрирован в работе Huang et al. (2016): курение у носителей *CYP1A2**1F значимо ассоциировалось со снижением плазменной концентрации клозапина у шизофреников [93]. Интересно, что в том же исследовании у некурящих пациентов носительство *CYP1A2**1F, напротив, ассоциировалось с повышением концентрации клозапина в плазме [93]. Это

наглядно демонстрирует, что CYP1A2 более зависим от внешних факторов, чем от генетических полиморфизмов. Это подтверждают результаты мета-анализа Takuathung et al. (2019): анализ исследований, включавших почти 2 тысячи пациентов, не подтвердил наличия значимых ассоциаций генетических полиморфизмов -163C>A и -2467delT CYP1A2 с плазменной концентрацией антипсихотиков-субстратов [145]. Следовательно, фармакогенетическое тестирование CYP1A2 в настоящее время не может считаться доказанным способом прогноза эффективности и безопасности антипсихотиков.

1.7.1.4. Генетические полиморфизмы ABCB1 (P-гликопротеин)

Многие антипсихотики являются субстратами P-гликопротеина (P-gp). Данный белок является эффлюксным транспортером, снижение его активности приводит к облегчению проникновения субстратов через мембраны клеток [109]. Полиморфные варианты гена *ABCB1*, кодирующего P-gp, могут изменять активность белка и таким образом – плазменные концентрации субстратов [143]. Но несмотря на большое количество проведенных исследований, фармакогенетическое тестирование *ABCB1* дает спорные прогностические данные насчет эффективности и безопасности антипсихотиков [73; 143]. В работе Nattori et al. (2018) подтверждена связь полиморфизмов гена *ABCB1* с дисфункцией автономной нервной системы только среди пациентов, принимавших арипипразол [84]. В другом исследовании, было подтверждено влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C/T только на фармакокинетику рисперидона и метаболита арипипразола – дигидроарипипразола [167]. При этом другое исследование подтверждает значимость полиморфизмов *ABCB1* 2677G>T и 3435C>T как предикторов плазменной концентрации арипипразола [158]. В работе Geers et al. (2020) установлено, что полиморфизм *ABCB1* 2677G>T ассоциировался с рисперидон/палиперидон-индуцированной гиперпролактинемией, но гаплотипический анализ 8 полиморфизмов *ABCB1* не выявил значимых ассоциаций с данным нежелательным побочным эффектом [73]. При рассмотрении результатов данных исследований становится очевидно, что достаточно трудно

стандартизировать подходы к изучению влияния *ABCBI* на параметры психофармакотерапии ввиду разности подходов. Очевидно, что данный ген нуждается в обязательном проведении гаплотипического анализа, но это не всегда приводит к положительному результату. Следовательно, на сегодня полиморфные варианты *ABCBI* в аспекте фармакогенетического тестирования для назначения антипсихотиков остаются в стадии активного изучения.

1.7.2. Фармакодинамические генетические факторы

Антипсихотики в ЦНС взаимодействуют со многими нейромедиаторными системами, но основными являются дофаминергическая, серотонинергическая и норадренергическая. В настоящем разделе будут кратко рассмотрены результаты фармакогенетических исследований ассоциаций фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков.

1.7.2.1. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с эффективностью антипсихотиков

Блокада дофаминовых рецепторов – основной фармакодинамический механизм антипсихотиков [46].

Влияние генов дофаминергических рецепторов на эффективность антипсихотиков достаточно хорошо изучено. Мы остановимся только на результатах мета-анализов. В мета-анализе Zhang et al. (2010) было показано, что носительство полиморфизма *DRD2* -141C Ins/Del значимо ассоциировано с худшей эффективностью антипсихотиков при шизофрении [214]. Другой мета-анализ, авторы которого сконцентрировались на оценке эффективности рисперидона, продемонстрировал положительные результаты для двух полиморфизмов *DRD2* (Ser311Cys, rs1801028 Ser/Ser) – их носительство значимо снижало эффективность препарата при шизофрении [126].

При обсуждении ассоциаций полиморфных вариантов генов дофаминергической системы нельзя не упомянуть недавнее российское исследование. Коллектив авторов представил результаты проспективного

исследования пациентов с шизофренией, принимавших галоперидол или рисперидон. Показано, что носительство полиморфного варианта гена дофамин-бета-гидроксилазы *DBH* rs1611115 (C-1021T) связано с большей выраженностью продуктивной психотической симптоматики, но одновременно – и с лучшей ее редукцией [5].

Серотонинергическая система также вовлечена в фармакодинамику антипсихотиков, но преимущественно АВГ. Ген *HTR2A* имеет непосредственное отношение к механизму действия антипсихотиков. Установлено, что полиморфный вариант *HTR2A* rs6313 может влиять на плотность и функциональность одноименных рецепторов в различных областях мозга [28]. Следовательно, у носителей данного полиморфного варианта может меняться клинический ответ на прием антипсихотиков.

Ассоциации полиморфизмов генов рецепторов серотонина *HTR2A* (rs6313 и rs6314) и *HTR3A* (rs1062613) с эффективностью клозапина выявлены в мета-анализе Gressier et al. (2016) [76].

Крупное проспективное исследование Zhou et al. (2018), в котором участвовали исключительно китайцы Хань, выявило лучший ответ на рисперидон у носителей полиморфизма rs6699866 гена *HTR6* [218].

Недавнее исследование Maffioletti et al. (2020) выявило, что носители аллели Т *HTR2A* rs6313 лучше отвечают на терапию рисперидоном и оланзапином [130]. В исследовании участвовали пациенты с шизофренией, и особенно важно, что была измерена ранняя эффективность – то есть в первые 14 дней приема антипсихотика [130]. В противоречие с результатами Maffioletti et al. (2020) вступает другое исследование – работа Alladi et al. (2019) [32]. Авторы не выявили значимых ассоциаций между носительством *HTR2A* rs6313 и ответом на прием рисперидона за 4 недели терапии [32].

Ген *COMT*, кодирующий катехол-о-метилтрансферазу, тоже изучается как предиктор эффективности антипсихотиков. В исследовании Escamilla et al. (2018) установлено, что полиморфизм *COMT* rs4680 Val158Met ассоциирован с ответом

на антипсихотик у этнических мексиканцев с шизофренией [65]. Данная находка совпадает с выводами мета-анализа Chen et al. (2015): носительство аллели Met полиморфизма *COMT* rs4680 (Val158Met) было значимо связано с лучшим ответом на антипсихотики [51].

Помимо рассмотренных нами генов, проводятся исследования новых перспективных биомаркеров. В частности, ген *ANKK1* (Ankyrin Repeat and Sterile Alpha Motif Domain-Containing Protein 1B), кодирующий белок, вовлеченный в постсинаптический каскад реагирования нейрона. Полиморфизмы данного гена продемонстрировали ассоциацию с ответом на антипсихотики по результатам GWAS, проведенного McClay et al. (2011) [138]. В будущем значимость полиморфизма *ANKK1* rs7968606 была подтверждена в ассоциативных исследованиях [105; 210]. Также следует упомянуть ген *ZNF804A* (кодирует цинк-пальцевую протеазу – zink-finger protease 804A), связанный как с риском развития шизофрении, так и с ответом на антипсихотики [154]. В настоящее время наиболее изучен полиморфизм *ZNF804A* rs1344706 – найдены ассоциации с эффективностью антипсихотиков при шизофрении [144; 207; 215]. Но требуются новые исследования, чтобы подтвердить значимость новых полиморфизмов как надежных фармакогенетических предикторов эффективности антипсихотиков. Наблюдается определенный спад интереса ученых к некоторым полиморфизмам, даже при наличии положительных результатов опубликованных исследований. В настоящее время приведенные полиморфные варианты находятся в стадии изучения.

1.7.2.2. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с безопасностью антипсихотиков

Фармакодинамические генетические факторы наряду с фармакокинетическими являются предикторами неблагоприятных побочных реакций на прием антипсихотиков. Например, блокада рецепторов дофамина связана с развитием экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии и других нежелательных реакций [140]. Но в фокусе внимания исследователей находятся

также гены рецепторов серотонина, глутамата, лептина, норадреналина и других медиаторных систем.

1) Экстрапирамидные симптомы

Возникновение антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов связано с блокадой рецепторов дофамина. Но воздействие на рецепторы серотонина у АВГ является способом редуцировать данные экстрапирамидные нарушения. Таким образом, с данными нежелательными явлениями могут быть ассоциированы гены разных медиаторных систем. Это наглядно продемонстрировано в мета-анализе Mas et al. (2016): с риском развития антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных нарушений были ассоциированы полиморфизмы rs1334802 (GRIK3 – рецептор глутамата), rs363341 (SLC18A2 – белок-переносчик моноаминов), rs1124491 (DRD2) и rs9567733 (HTR2A) [122]. В другом крупном исследовании установлена ассоциация полиморфизма rs1928040 гена *HTR2A* с поздней дискинезией (возникает при многолетнем приеме антипсихотиков) [155]. Эти данные являются подтверждением результатов другого исследования 2005 года, в котором также были выявлены ассоциации поздней дискинезии и полиморфных вариантов *HTR2A* [120].

Роль полиморфизма Val66Met гена *BDNF* также изучалась в аспекте оценки риска экстрапирамидных нарушений. В мета-анализе Miura et al. (2014) было выявлено, что носительство аллели Met не связано с риском развития поздней дискинезии. Но у европеоидов-носителей аллели Met выраженность симптомов поздней дискинезии была выше, у азиатов аналогичных ассоциаций не выявлено [142].

2) Антипсихотик-индуцированный набор веса

Наиболее изученными в аспекте антипсихотик-индуцированного набора веса являются ген рецептора серотонина 2C (*HTR2C*) и ген лептина (*LEP*).

Было установлено, что 4 полиморфизма *HTR2C* - rs498207, C-759T, G-697C и Ser23Cys – значимо ассоциированы с риском набора веса у пациентов с шизофренией [175]. Более поздний мета-анализ Ma et al. (2014) подтвердил ассоциации с набором только для полиморфизмов G-697C и C-759T; но в данный мета-анализ были включены только те пациенты, которые принимали оланзапин, рисперидон или клозапин [127]. В мета-анализе Gressier et al.(2016) не было подтверждено, что полиморфизмы генов рецепторов серотонина связаны с набором веса при приеме клозапина [76].

Роль полиморфизмов гена лептина в антипсихотик-индуцированном наборе веса также активно изучается. Однако, мета-анализ Yoshida et al. (2020) не подтвердил значимого влияния полиморфизма *LEP* -2548G/A (rs7799039) на набор веса у шизофреников; но для пациентов с первым эпизодом шизофрении связь была достоверной [208].

Интересно, что к аналогичным выводам пришли авторы другого мета-анализа [213]. Zhang et al. (2016) выявили, что полиморфизмы генов *ADRA2A* (рецептор норадреналина альфа-2A), *DRD2*, *HTR2C*, и *MC4R* (рецептор меланокортина 4 типа) значимо ассоциированы с риском антипсихотик-индуцированного набора веса только в педиатрической практике или у пациентов с первым эпизодом шизофрении [213].

Расширенное полногеномное секвенирование (GWAS), проведенное Maciukiewicz et al. (2019), выявило новые гены, ассоциированные с антипсихотик-индуцированным набором веса: *CIDEA* (cell death-inducing DFFA-like effector), *IRS1* (insulin receptor substrate 1 – сигнальный пептид, участвующий в реализации эффекта инсулина) и *G6PD* (глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа) [129]. Но требуются новые исследования для подтверждения этих данных.

1.8. Фармакогенетические исследования эффективности и безопасности антипсихотиков у детей и подростков

Дети и подростки представляют собой отдельный контингент для проведения фармакогенетических исследований. Несмотря на то, что гены в течение жизни

остаются неизменными, возрастные особенности все равно вносят свои коррективы [159].

Подтверждено, что плазменная концентрация некоторых антипсихотиков у детей при одинаковой дозе отличается от взрослых [66].

В первую очередь возрастным особенностям подвержены фармакокинетические факторы [166]. По ним же накоплено больше данных о прогностической значимости фармакогенетического тестирования. Следовательно, требуется уточнение – можно ли результаты фармакогенетических исследований взрослых пациентов экстраполировать на популяцию подростков?

Проблема заключается в количестве исследований, которые в целом проводятся среди детей. Действительно, фармакогенетических исследований психотропных препаратов среди детей и подростков сравнительно намного меньше, чем проведено на взрослых пациентах [203].

Но многие психотропные препараты, применяемые у детей, могут быть назначены на основе результатов фармакогенетического тестирования [157; 159]. Субстраты изоферментов CYP2D6 и CYP2C19 назначаются детям особенно часто [158]. Известно, что данные изоферменты являются ключевыми для психотропных препаратов – антипсихотиков и антидепрессантов. Но для большинства антипсихотиков не разработано рекомендаций по их назначению на основе генотипирования *CYP2D6*.

Исключением сегодня являются арипипразол, галоперидол, зуклопентиксол и рисперидон (Таблица 3). Еще есть указания FDA в инструкциях к клозапину, пимозиду, тиоридазину, что «медленный» метаболизм CYP2D6 у пациента может привести к развитию неблагоприятных побочных реакций [153]. Например, назначение тиоридазина противопоказано при сниженной скорости метаболизма CYP2D6 [140]. Дозу клозапина у пациентов со сниженной скоростью метаболизма CYP2D6 рекомендуется не повышать до средней терапевтической [153].

Таблица 3 - Рекомендации «Dutch Pharmacogenetics Working Group» по рекомендованной дозе антипсихотиков на основе фармакогенетического тестирования CYP2D6 (адаптировано по van Westrhenen et al. (2020) [190])

Антипсихотик	Фенотип CYP2D6			
	PM	IM	EM	UM
Арипипразол	Снизить максимальную дозу на 33% (не более 20 мг/сут)	Снизить максимальную дозу на 33% (не более 20 мг/сут)	Применять согласно инструкции	Есть риск снижения плазменной концентрации ниже терапевтической, использовать ТЛМ или выбрать другой препарат
Рisperидон	Снизить максимальную дозу на 33% (не более 4 мг/сут)	Снизить максимальную дозу на 33% (не более 4 мг/сут)	Применять согласно инструкции	Есть риск снижения плазменной концентрации ниже терапевтической, использовать ТЛМ или выбрать другой препарат
Зуклопентиксол	Снизить дозу на 50% или выбрать другой препарат	Частый мониторинг побочных эффектов, или выбрать другой препарат	Применять согласно инструкции	Есть риск снижения плазменной концентрации ниже терапевтической, использовать ТЛМ или выбрать другой препарат
Галоперидол	Снизить дозу на 50% или выбрать другой препарат	Снизить дозу на 25% или выбрать другой препарат	Применять согласно инструкции	Есть риск снижения плазменной концентрации ниже терапевтической, использовать ТЛМ или выбрать другой препарат

Поэтому новые исследования фармакогенетики эффективности и безопасности антипсихотиков, в том числе на популяции подростков, безусловно необходимы. Работы, посвященные влиянию генотипа *CYP2D6* на концентрацию

антипсихотиков, не могут стать основой для разработки клинических рекомендаций [139]. А уже известные данные об ассоциации *CYP2D6* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков требуют уточнения валидности для детей и подростков [165].

У детей и подростков антипсихотики, в частности, рисперидон и арипипразол, часто применяются при расстройствах аутистического спектра для коррекции агрессивности и поведенческих нарушений [203].

Наиболее актуальные сведения об ассоциациях *CYP2D6* с исходами приема антипсихотиков у подростков содержит систематический обзор Maruf et al. (2020) [133]. Основным выводом является доказанное влияние генотипа *CYP2D6* на плазменную концентрацию антипсихотиков и риск нежелательных реакций, преимущественно метаболических при приеме рисперидона [133]. Авторами не был проведен мета-анализ, поэтому можно говорить о совпадении выводов с мета-анализом Fleeman et al. (2011): *CYP2D6* рассматривается как предиктор безопасности, но не эффективности антипсихотиков [69].

Большинство работ, включенных в систематический обзор Maruf et al. (2020), проведены на детях с расстройствами аутистического спектра [133].

Подтверждено, что промежуточный и медленный метаболизм *CYP2D6* увеличивают риск развития гиперпролактинемии и других неблагоприятных побочных реакций у детей и подростков при приеме рисперидона [149; 164; 196; 209] и других антипсихотиков второй генерации [75]. Но в исследованиях Nuntamool et al. (2017) и Sukasem et al. (2016, 2018), проведенных на тайских детях с расстройствами аутистического спектра, не подтверждена связь инсулинорезистентности и гиперпролактинемии с приемом рисперидона [147; 186; 187]. Другая работа на тайской популяции выявила ассоциации плазменной концентрации рисперидона с генотипом *CYP2D6* [198]. Последнее в очередной раз подтверждает, что фармакокинетика лекарственного средства не всегда линейно ассоциирована с его профилем эффективности и безопасности.

На фоне представленных данных выделяется исследование Rafaniello et al. (2018), в котором изучена предиктивная роль фармакокинетических генетических факторов для плазменной концентрации и безопасности рисперидона и арипипразола [156]. Авторы не уточнили диагнозы пациентов, которых они включили в исследование. Установлено, что полиморфные варианты генов белков-переносчиков *ABCG2* (CA/AA) и *ABCB1* (2677TT и 3435TT) ассоциированы с плазменной концентрацией рисперидона и арипипразола [156]. Также найдена связь *ABCG2* (CA/AA) с антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями [156].

Исследование Hongkaew et al. (2018) выявило значимость другого фармакокинетического биомаркера – гена глутатион-трансферазы *UGT1A1* (полиморфные варианты *UGT1A1**80с.-364C > T, *UGT1A1**93 с.-3156G > A и *UGT1A1* с.-2950A > G) с гиперпролактинемией при приеме рисперидона у детей с расстройствами аутистического спектра [90].

В работе Correia et al. (2010) было изучено влияние фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов на эффективность и безопасность рисперидона у детей с расстройствами аутистического спектра [55]. Авторы установили, что полиморфные варианты *HTR2A* с.-1438G>A, *DRD3* rs6280, *HTR2C* с.995G>A и *ABCB1* 1236C>T значимо ассоциировались с эффективностью рисперидона [55]. Выявлены ассоциации *HTR2A* с.-1438G>A, *HTR2C* с.68G>C (p.C33S), *HTR6* с.7154-2542C>T и *BDNF* с.196G>A (p.V66M) с гиперпролактинемией [55]. Генотип *CYP2D6* был значимым предиктором увеличения индекса массы тела [55].

В работе Roke et al. (2013), где авторы изучали ассоциации полиморфных вариантов *DRD2* с рисперидон-индуцированной гиперпролактинемией, получен отрицательный результат [164]. Вероятно, значение имеет не только изучаемый антипсихотик, но и дозировки. Исследование Roke et al. (2013) включало только детей с расстройствами аутистического спектра, поэтому выраженность

нежелательных реакций могла быть низкой по причине небольших дозировок препарата [164].

Другая работа также показала связь фармакодинамического биомаркера *DRD3* rs6280 с эффективностью рисперидона у персидских детей с расстройствами аутистического спектра [67]. Носители полиморфного варианта *DRD3* rs6280 лучше отвечали на фармакотерапию, что подтверждено снижением тяжести общего психического состояния [67].

На фоне приведенных выше исследований выделяются работы, в которых пациенты принимали антипсихотики не по поводу расстройств аутистического спектра.

В крупном исследовании (402 пациента) Koning et al. (2012) доказано, что полиморфные варианты *DRD2* -141C и Taq1_D ассоциированы с антипсихотик-индуцированными двигательными расстройствами у пациентов молодого возраста [111].

В работе Jallaq et al. (2021) 277 пациентов с аффективными расстройствами принимали арипипразол [99]. Всем пациентам было проведено генотипирование *CYP2D6*, а также оценен прием ингибиторов или индукторов этого изофермента. Затем авторы осуществили ретроспективный анализ безопасности терапии с учетом рассчитанного уровня активности *CYP2D6*. В результате установлены значимые ассоциации фенотипа *CYP2D6* с параметрами безопасности арипипразола, что выражалось в отмене препарата и метаболических нарушениях [99].

В серии клинических случаев (n=9) пациентов в возрасте 11-16 лет с резистентностью к антипсихотикам Thummler et al. (2018) также указывают на значимость генотипа *CYP2D6* [193]. Более половины пациентов в выборке были носителями аллелей *CYP2D6*, ассоциированных с замедлением скорости метаболизма [193].

В обзоре Brown et al. (2021) приводится экспертное мнение авторов: на сегодня проведено недостаточное количество фармакогенетических исследований

антипсихотиков у детей и подростков, чтобы стала возможной разработка рекомендаций для клинической практики [43]. Вместе с этим, авторы выделяют группы риска. Дети более старшего возраста, а также длительно принимающие антипсихотик без существенного эффекта, более склонны к двигательным расстройствам; напротив, дети помладше, которым антипсихотик назначен впервые, чаще страдают от метаболических нарушений [43]. Разумеется, выводы авторов основаны на статистических сведениях из фармакоэпидемиологических исследований. Но данная стратификация является потенциально полезной при выделении контингента детей и подростков, которым показано фармакогенетическое тестирование ввиду высокого риска развития нежелательных реакций.

В настоящее время актуальным является проведение новых фармакогенетических исследований антипсихотиков у детей и подростков с психотическими расстройствами. Как следует из приведенных выше данных, эти работы в дефиците.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая информация об исследовании

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол №6 от 13 июня 2018 г.).

Диссертационное исследование было поддержано грантом Российского научного фонда №18-75-00046 «Разработка персонализированного подхода к назначению антипсихотиков у подростков с психотическим эпизодом на основе фармакогенетического тестирования и фенотипирования системы цитохрома P-450» (2018-2020 гг.).

Для достижения поставленных цели и задач исследования, оно выполнялось в два этапа:

Первый этап: Фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование

Второй этап: Клиническое проспективное исследование

Ниже приведено подробное описание каждого из этапов.

2.2. Фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование

2.2.1. Информация о выборке

Данное исследование было выполнено путем анализа законченных клинических случаев – историй болезни детей и подростков, госпитализированных в стационар психиатрической больницы по поводу психотического эпизода. Анализ носил обезличенный характер, персональные данные пациентов никак не учитывались и в дальнейшем не использовались в исследовании. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» Департамента здравоохранения г. Москвы. В рамках исследования было проанализировано 450 историй болезней пациентов, госпитализированных в детскую психиатрическую клинику с острым психотическим эпизодом. В качестве диагноза при поступлении устанавливалось острое полиморфное психотическое расстройство - F23.0-23.9 согласно МКБ-10.

При выписке пациента устанавливался окончательный диагноз. Ограничения по возрасту в данной части исследования не устанавливались, поскольку требовалось также выяснить возрастной диапазон пациентов, которые госпитализируются с клиникой острого психотического эпизода.

Из каждой истории болезни были извлечены следующие сведения:

- Пол;
- Возраст;
- Диагноз при поступлении;
- Диагноз при выписке;
- Сопутствующие диагнозы;
- Длительность госпитализации;
- Длительность психического расстройства;
- Общее количество госпитализаций;
- Назначенные антипсихотики;
- Другие назначенные препараты;
- Информация о возможных межлекарственных взаимодействиях и дублировании лекарств одного класса;
- Информация о нежелательных реакциях.

2.2.2. Алгоритм поиска нежелательных реакций

Для поиска нежелательных реакций мы применяли метод глобальных триггеров - Global Trigger Tool (GTT) в модификации GAPPS [116]. Этот способ был выбран ввиду его высокой эффективности выявления нежелательных реакций при анализе законченных случаев [52]. Каждый клинический случай анализировали по стандартной процедуре метода глобальных триггеров [52]. Он заключается в поиске так называемых «триггеров» в документации, алгоритм представлен на Рисунке 1.

Наличие «триггера» косвенно указывает на риск наличия нежелательной реакции у данного пациента. Например, изменение дозы препарата, внезапная отмена препарата, назначение препарата для коррекции нежелательной реакции,

либо назначение дополнительных исследований (подробнее у Classen et al. (2011) [52]).

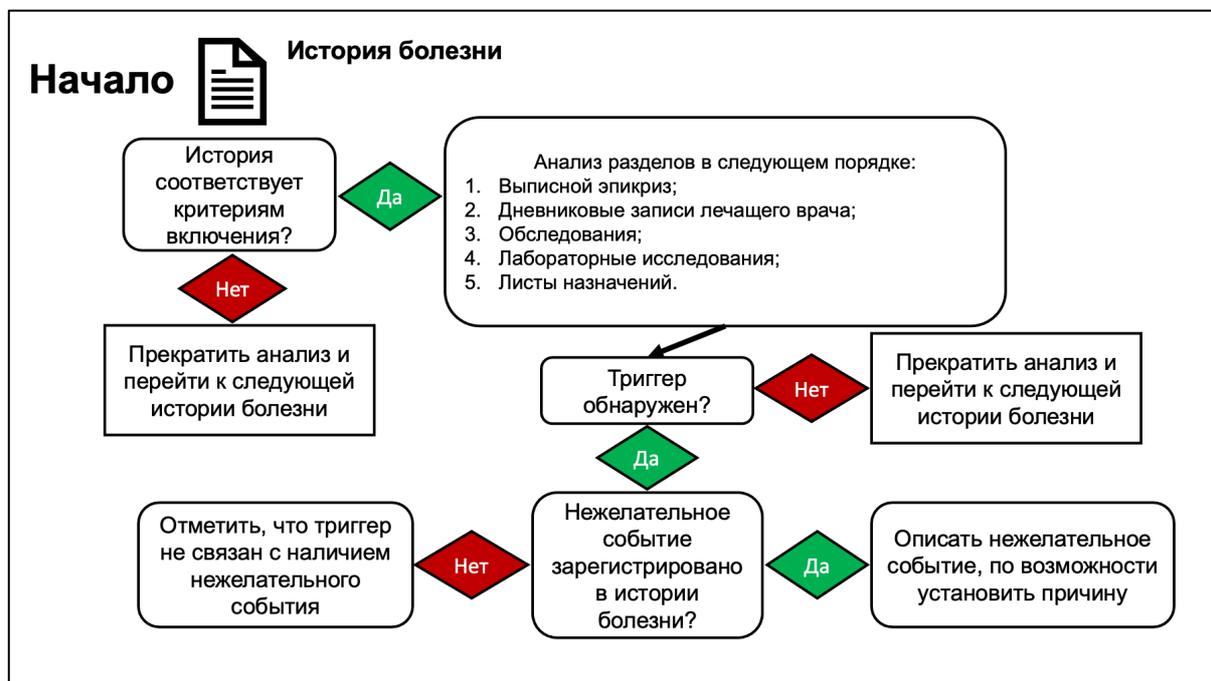


Рисунок 1 - Алгоритм поиска нежелательных реакций по методу глобальных триггеров (Global Trigger Tool)

Специально для настоящего исследования был разработан лист триггеров, он включает уже известные элементы из GTT и GAPPS [52; 116], дополнительно был включен триггер «Назначение корректора ЭПС». Лист триггеров и соответствующих им НР приведен в Таблице 4.

Таблица 4 - Триггеры и соответствующие им нежелательные реакции, которые были использованы в настоящем исследовании

Триггеры	Нежелательные реакции
Назначение антигистаминного препарата	Аллергия на фармакотерапию
Назначение флумазенила	Передозировка бензодиазепинов
Назначение противорвотных ЛС	Тошнота, рвота на фармакотерапию
Лейкоциты < 3 млн	Лейкопения (клозапин)
Удвоение сывороточного креатинина	Токсическое действие ЛС
Повышение АЛТ, АСТ	Гепатотоксичность

Продолжение Таблицы 4

Триггеры	Нежелательные реакции
Чрезмерная седация, сонливость, падения	Передозировка психотропных ЛС
Сыпь	Аллергическая реакция
Внезапная отмена препарата	Наличие непереносимости ЛС
Внезапное снижение дозы препарата	Наличие непереносимости ЛС
Концентрация лития более 1 ммоль/л	Тремор, атаксия, учащенное мочеиспускание, дизлексия
Применение слабительных	Запор, вызванный ЛС
Существенная прибавка в весе	Набор веса, индуцированный ЛС
Нерациональные комбинации ЛС	Возможно наличие НР
Повышение вальпроевой кислоты (>6 ммоль/л)	Возможно наличие НР
Повышение концентрации карбамазепина (>0,7 ммоль/л)	Возможно наличие НР
Повторная госпитализация в течение 30 дней	Неэффективность терапии
Назначение корректора ЭПС	ЭПС в ответ на антипсихотик

Примечание: НР - нежелательная реакция; ЭПС – экстрапирамидные симптомы; ЛС – лекарственное средство

На анализ одной истории болезни выделяется не более 20 минут. В случае обнаружения «триггера» проводился прицельный поиск нежелательной реакции в истории болезни. Количество нежелательных реакций у одного пациента не суммировалось. В результате все пациенты были разделены на тех, у кого обнаружена любая нежелательная реакция и на тех, у кого ни одной нежелательной реакции выявлено не было.

2.2.3. Алгоритм анализа фармакотерапии

Мы извлекли данные о получаемой фармакотерапии для каждого пациента. Учет назначения антипсихотиков был установлен следующим образом.

Антипсихотики были разделены на первый, второй и третий по очереди появления в листе назначений пациента. Первый антипсихотик назначался в качестве основного препарата пациенту после госпитализации. Вторым антипсихотиком присоединяли для повышения эффективности терапии, он применялся совместно с первым. Третий антипсихотик назначался в случае замены основного антипсихотика. Таким образом, не все пациенты в выборке имеют второй или третий антипсихотик. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновые эквиваленты (согласно «International consensus study of antipsychotic dosing» [72]). Точно отследить совместные назначения антипсихотиков не всегда представлялось возможным, поэтому мы не рассчитывали пациентам суммарную дозу антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте. Для каждого антипсихотика мы учитывали стартовую дозу, максимальную дозу и итоговую дозу (на момент выписки). Итоговой считалась доза, которая фиксировалась на момент выписки пациента из стационара. В случае отмены препарата его итоговая доза равнялась нулю.

Также некоторые пациенты принимали антидепрессанты, нормотимики, транквилизаторы, тригексифенидил. Для каждого пациента был учтен факт назначения дополнительной фармакотерапии. Мы не проводили отдельный анализ дозировок дополнительной фармакотерапии, так как это не входило в задачи настоящего исследования.

2.2.4. Анализ рациональности фармакотерапии

При оценке рациональности фармакотерапии учитывали два параметра: дублирования лекарств одного класса и опасные межлекарственные взаимодействия категории «major». В качестве дублирования лекарств одного класса мы фиксировали случаи одновременного назначения двух антипсихотиков одному пациенту. Поиск опасных межлекарственных взаимодействий категории «major» мы осуществляли при помощи онлайн-инструмента «Drugs Interactions Checker» [63]. Для этого всегда проверялся весь лист назначений пациента. Примерами потенциально опасных сочетаний категории «major» являются,

например, клозапин и кломипрамин, клозапин и amitриптилин, галоперидол и карбамазепин, галоперидол и amitриптилин, карбамазепин и клозапин, галоперидол и сертралин. При данных сочетаниях возрастает риск кардиотоксичности или миелотоксичности терапии, что опасно для жизни. Также назначение пациенту двух антипсихотиков одновременно часто является также потенциально опасным межлекарственным взаимодействием категории «major», потому что повышается риск пролонгации интервала QT. Отметим, что данные сочетания лекарств не запрещены регуляторными органами, но их рекомендуется избегать, а в случае вынужденного назначения – чаще проводить мониторинг безопасности терапии.

На основании обнаружения данных фактов, для пациента вычислялся индекс рациональности фармакотерапии MAI (Medical appropriateness index) [26]. Чем выше значение индекса – тем менее рациональной считается фармакотерапия. Балл MAI для каждого пациента был отдельной переменной, которая оценивалась при анализе безопасности фармакотерапии. Также балл MAI отражен в листе триггеров настоящего исследования – «Нерациональные комбинации ЛС» (Таблица 4).

2.2.5. Анализ назначения антипсихотиков «вне показаний»

Каждый назначенный антипсихотик оценивался с точки зрения соответствия показаниям по возрасту. Мы сопоставляли возраст пациента на момент госпитализации и допустимый возраст назначения антипсихотика согласно инструкции по применению [3]. В Таблице 5 указан возраст, с которого было разрешено применение антипсихотиков на момент проведения исследования согласно действующим инструкциям к лекарственным препаратам.

Таблица 5 - Возраст, с которого согласно официальным инструкциям к лекарственным препаратам, разрешено назначение антипсихотиков для лечения расстройств шизофренического спектра

Наименование антипсихотика	Разрешен с возраста (лет)
Галоперидол	3
Трифлуоперазин	3
Рисперидон	15
Алимемазин	7
Клозапин	5
Зуклопентиксол	До 18 – с осторожностью
Сульпирид	14
Перфеназин	12
Перициазин	3
Хлорпротиксен	6
Кветиапин	18
Флуфеназин	12
Оланзапин	18
Флупентиксол	До 18 – с осторожностью
Тиоридазин	2
Амисульприд	15
Промазин	12
Палиперидон	12
Хлорпромазин	3
Левомепромазин	12

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрасту.

Дозы антипсихотиков были конвертированы в хлорпромазиновые эквиваленты согласно Международному консенсусу по изучению антипсихотиков [72]. Для каждого антипсихотика выделялись стартовая доза, максимальная доза во время текущей госпитализации, и поддерживающая доза, которая фиксировалась на момент выписки пациента.

2.2.6. Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проведена в программном пакете IBM SPSS Statistics 21.0 (США). Для анализа количественных переменных применялся непараметрический метод Манна-Уитни, так как распределение значимо отличалось от нормального (тест Шапиро-Уилка: $Z < 1.0$; $p < 0.0001$)

Было выделено 2 группы пациентов: те, кому антипсихотик назначался «вне показаний» по возрастному признаку, и те, кому антипсихотик «вне показаний» не назначался.

Тест Манна-Уитни применялся для сравнения доз антипсихотиков, возраста, длительности госпитализации и других количественных переменных между группами. Метод Хи-квадрат Пирсона применялся для сравнения категориальных переменных между группами: частоты дублирования назначений препаратов одного класса, опасных межлекарственных взаимодействий категории «major», факта наличия нежелательных реакций.

Для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Для оценки вклада назначения антипсихотиков «вне показаний» в риск развития нежелательных реакций была проведена биномиальная логистическая регрессия. В модель также были включены возраст, пол, длительность госпитализации, факт госпитализации впервые в жизни, дублирование лекарств одного класса и факт опасных межлекарственных взаимодействий категории «major». Был использован метод обратного пошагового включения ковариат по Вальду. Результаты регрессионного анализа представлены в виде отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами.

2.2.7. Применение методов машинного обучения

Данная часть статистической обработки выполнена совместно с Лабораторией биоинформатики факультета компьютерных наук НИУ «Высшая школа экономики» (зав. лабораторией – М.С. Попцова, PhD).

В базе данных из 450 пациентов насчитывалось 180 переменных. Для построения предиктивных моделей мы выбрали 11 переменных, которые не содержали прямой или косвенной информации об исходе. В качестве исхода использовалась переменная «Факт нежелательной реакции». Были отобраны следующие переменные: «Пол», «Межлекарственное взаимодействие категории Major», «Факт дублирования ЛС одного класса», «Факт назначения антипсихотика «вне показаний», «Тип первого антипсихотика», «Возраст», «Длительность госпитализации», «Число госпитализаций», «Длительность заболевания», «Балл MAI», «Стартовая доза первого антипсихотика». Для прогнозирования вероятности нежелательной реакции использовались бинарные алгоритмы классификаций.

Были построены 6 предиктивных моделей с применением методов машинного обучения: логистическая регрессия, Random Forest, XGBoost, CatBoost и K-Nearest Neighbours. Из них CatBoost обладала наибольшей надежностью, и была выбрана как финальная модель для нашего анализа. Алгоритм CatBoost является «черным ящиком», что делает невозможным расчет линейных прогностических коэффициентов. Но преимуществом этого метода является высокая точность благодаря выявлению нелинейных ассоциаций между переменными.

Для получения детальной информации о зависимости исхода от выбранных нами независимых переменных, нами были построены графики частичной зависимости с индивидуальными условными ожиданиями (Partial dependence with individual conditional expectation (PDP-ICE) plots) [71]. Графики PDP-ICE отражают, является ли связь между зависимой и независимыми переменными линейной, монотонной или более сложной. Графики PDP-ICE были построены на основе предсказания модели CatBoost.

2.3. Клиническое фармакогенетическое проспективное исследование

В рамках проспективного клинического исследования изучалась прогностическая значимость генотипирования фармакокинетических и

фармакодинамических факторов, а также измерения активности изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6.

2.3.1. Общая характеристика выборки

В исследование был включен 101 подросток с установленным диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство на момент поступления (F23.0-9 согласно МКБ-10). Включение производилось в срок от 1 до 3 дней после госпитализации пациента в психиатрическую больницу. Каждый пациент или его законный представитель подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Персональные данные, которые позволяют идентифицировать пациента, не были внесены в базы данных. Все пациенты идентифицировали себя этнически русскими.

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 невключения:

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.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 28 дней. Оценка психического состояния пациента проводилась трижды: на момент включения, на

14 день и на момент окончания периода наблюдения. Безопасность психофармакотерапии оценивалась на 14 и 28 день наблюдения.

Для оценки тяжести психического состояния применялись специальные шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS) [173], Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) [106], Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I) [45]. Динамические изменения данных шкал использовались для оценки эффективности психофармакотерапии.

Безопасность психофармакотерапии оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [125], Symptom-Angus Scale (SAS) [176], Barnes Akathisia rating scale (BARS) [39]. Эти шкалы имеют числовые значения, чем выше значение – тем больше выраженность симптомов. Но UKU SERS также позволяет оценить наличие отдельных неблагоприятных побочных реакций у пациента.

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были учтены в исследовании. Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. Некоторым пациентам дополнительно назначали второй антипсихотик, антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат или транквилизатор. Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе. Для анализа учитывали суточную дозу антипсихотика, не разделяя один и тот же препарат по пути введения. Дозы антипсихотиков были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [61]. В анализ включались только те лекарственные средства, которые назначались пациенту не менее чем на 3 дня.

2.3.2. Методика проведения фармакогенетического тестирования

От каждого пациента был взят соскоб эпителия внутренней стороны щеки (буккального эпителия) в день включения в исследование с целью генотипирования.

Также от пациентов были получены образцы утренней мочи для измерения активности изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 на момент включения и на 14 сутки наблюдения.

Биоматериал замораживался, транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре -77°C.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов происходило по мере их поступления в период с 25 апреля 2019 г. по 15 мая 2020 г.

Выделение ДНК из Buccalного 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), *DRD3* (rs6280, C>T), *DRD3* (rs324026, C>T), *DRD4* (rs1800955, C>T), *HTR2A* (rs6313), *COMT* rs4680 (G>A), *ZNF804A* rs1344706 (G>T), *ANKK1B* rs7968606 (C>T) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Генотипы *CYP2D6**4, *9, *10 были трансформированы в фенотип пациента согласно консенсусу сообществ CPIC и DPWG [189]. Носители одной низкоактивной аллели (*4, *9, *10) рассматривались как «промежуточные» метаболизаторы (intermediate metabolizers - IM), носители диплотипов *4/*4, *9/*9 или *4/*10 – как «медленные» метаболизаторы (poor metabolizers - PM). Отсутствие у пациента данных аллелей мы расценивали как «нормальную» скорость метаболизма CYP2D6.

2.3.3. Методика определения метаболической активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Данная часть исследования проводилась на базе Лаборатории №73 клинической фармакологии Института Иммунологии ФМБА России.

Содержание 6-бета-гидрокортизола (6-БГК) и кортизола (К) в моче, полученной от пациентов, определялось методом хромато-масс-спектрометрического анализа на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA). Метаболическая активность CYP3A4 оценивалась по отношению 6-бета-гидрокортизол/кортизол (6-БГК/К) в утренней моче. Кортизол является специфическим субстратом CYP3A, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (6-БГК/К) оценить активность CYP3A: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов. Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность CYP2D6: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

2.3.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Учитывая небольшой размер выборки, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии (Манна-Уитни, Крускала-Уоллеса). Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи Хи-квадрата Пирсона, для сравнений 2x2 использовался точный

критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони.

Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди-Вайнберга был выполнен при помощи онлайн-калькулятора [163].

Носители разных аллелей полиморфных вариантов были разбиты на две группы: гомозиготы «дикого» типа и носители полиморфной аллели в гомо- и гетерозиготном состоянии. Например, для полиморфного варианта *ABCB1* 1236C>T было выделено две группы: CC и CT+TT.

Гаплотипический анализ был выполнен при помощи программы SNPStats [178].

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в том числе – влияние полипрагмазии. Это было сделано с целью установить значимость ассоциаций полиморфных вариантов исследуемых генов с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков.

Регрессионный анализ проводился методами биномиальной логистической регрессии для категориальных зависимых переменных, и линейной регрессии для количественных зависимых переменных. При отборе ковариат в модель регрессии применялся метод обратного пошагового включения.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА У ПОДРОСТКОВ

Был проведен анализ 450 историй болезни, содержащих законченные случаи лечения подростков, госпитализированных с клинической картиной острого психотического эпизода.

3.1. Анализ безопасности фармакотерапии пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом, при помощи метода глобальных триггеров

Проведенный на основе метода глобальных триггеров поиск НР позволил установить предиктивную роль (PPV – positive predictive value) разработанного триггерного листа (23,53%), а также каждого отдельного триггера (Таблица 6). На рисунке 2 визуально представлено, с какой частотой в выборке наблюдались триггеры, и какие НР были обнаружены у пациентов.

Таблица 6 - Прогностическая значимость триггеров в зависимости от выявленных у пациентов нежелательных реакций

Название триггера	Выявлен триггер		Было подтверждено НР		PPV
	n	%	n	%	
Назначение антигистаминного препарата	35	5,72	4	2,78	11,43
Назначение противорвотных ЛС	2	0,33	1	0,69	50
Чрезмерная седация, сонливость, падения	6	0,98	6	4,17	100
Сыпь	3	0,49	3	2,1	100
Внезапная отмена препарата	48	7,84	25	17,36	52,08
Внезапное снижение дозы препарата	10	1,63	6	4,17	60
Применение слабительных	28	4,58	1	0,69	3,57
Нерациональные комбинации ЛС	197	32,2	1	0,69	0,5

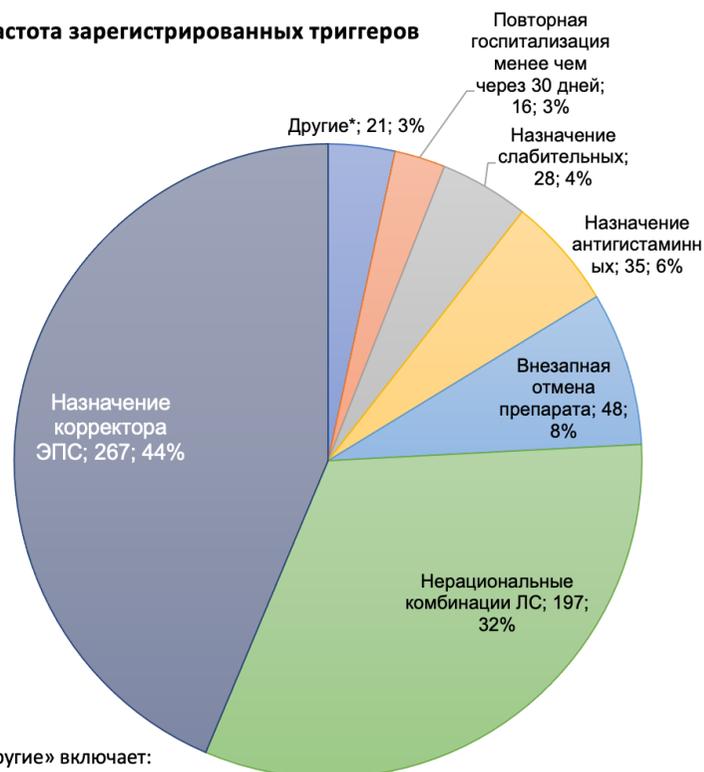
Продолжение Таблицы 6

Название триггера	Выявлен триггер		Было подтверждено НР		PPV
	n	%	n	%	
Повторная госпитализация в течение 30 дней	16	2,61	7	4,86	43,75
Назначение корректора ЭПС	267	43,62	90	62,5	33,71
Итого	612	100	144	100	23,53

Примечания: PPV- positive predictive value; НР – нежелательная реакция; ЭПС – экстрапирамидные симптомы

Триггеры и НПР, выявленные при анализе безопасности психофармакотерапии

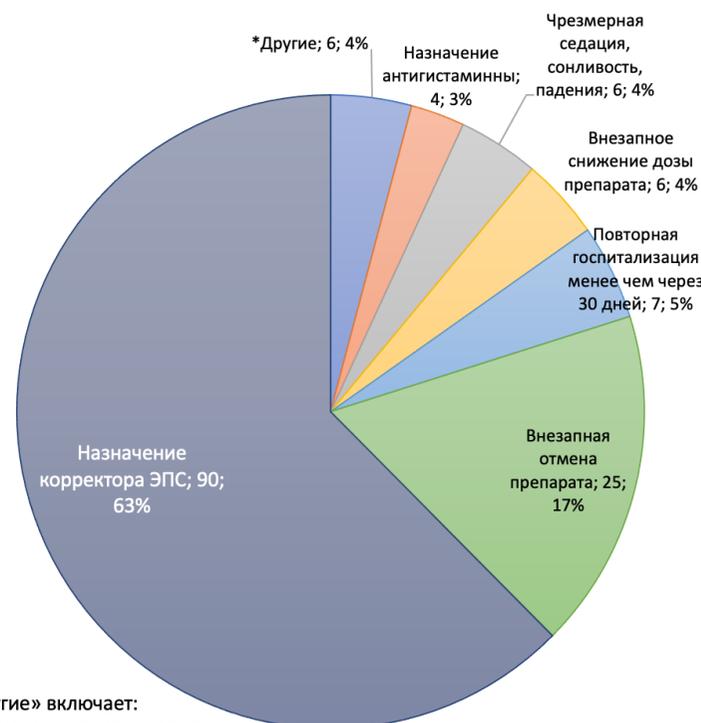
Частота зарегистрированных триггеров



*«Другие» включает:

1. Назначение противорвотных
2. Сыпь
3. Чрезмерная седация, сонливость, падения
4. Внезапное снижение дозы препарата

Частота триггеров, которые сочетались с НПР



*«Другие» включает:

1. Назначение противорвотных
2. Назначение слабительных
3. Нерациональные комбинации ЛС
4. Сыпь

Сокращения:

НПР – неблагоприятная побочная реакция
ЭПС – экстрапирамидные симптомы

Рисунок 2 - Графическое отображение результатов анализа нежелательных реакций при помощи метода глобальных триггеров. Представлены как общее количество выявленных триггеров, так и триггеры, которые сочетались с наличием нежелательных реакций у пациента

Наиболее высокой вероятностью наличия НР обладали триггеры «Чрезмерная седация, сонливость, падения», «Сыпь», «Внезапное снижение дозы препарата», «Внезапная отмена препарата», «Назначение противорвотных ЛС», «Повторная госпитализация в течение 30 дней». Триггер «Назначение корректора ЭПС» продемонстрировал достаточно низкое значение PPV=33,71%.

Последнее может быть связано с тем, что корректор ЭПС часто назначался пациентам как профилактическое ЛС. То есть факт назначения антипсихотика сочетался с одновременным началом приема корректора ЭПС. И при обнаружении триггера в листе назначений, только в 33,71% случаев удавалось найти в истории болезни факт наличия ЭПС. Таким образом, достаточно значимый триггер для поиска нежелательных реакций в психиатрии обладает малым весом ввиду принятого подхода к лечению пациентов.

Мы проанализировали выявленные НР, установив их причинные факторы. Последовательность анализа НР определялась триггером, который привел к обнаружению проблем переносимости.

Наиболее часто наблюдались НР, связанные с триггером «Назначение корректора ЭПС» (n=90). Это всегда были экстрапирамидные нарушения. Среди причинных факторов указывались галоперидол (n=46), трифлуоперазин (n=9), рисперидон (n=6), хлорпротиксен (n=2), хлорпромазин (n=2), зуклопентиксол (n=1), флупентиксол (n=1), перфеназин (n=1). В 22 случаях данные НР развивались на фоне одновременного приема двух антипсихотиков.

Вторыми по частоте встречаемости были НР, приводящие к внезапной отмене препарата. Таковыми были задержка мочеиспускания (n=6), антипсихотик-индуцированные ЭПС (n=4), тромбоцитопения (n=3), аллергический дерматит (n=1), чрезмерная седация (n=1), носовое кровотечение (n=1), эпилептический приступ (n=1), гипотония (n=1) и рвота (n=1). В документации удалось выявить следующие причинные факторы: флувоксамин (n=5), кломипрамин (n=4), амитриптилин (n=3), трифлуоперазин (n=2), рисперидон (n=2), а также назначение более чем 1 ЛС (n=9).

Триггер «Внезапное снижение дозы препарата» позволил выявить 6 НР. Причинами, по которым было начато снижение препарата, являлись: антипсихотик-индуцированные ЭПС (n=3), повышение тревожности (n=1), затруднения мочеиспускания (n=1), ажитация (n=1). Причинами были галоперидол (n=4), перфеназин (n=2), зуклопентиксол (n=1).

Повторная госпитализация в течение 30 дней отмечалась в 16 случаях. И в 7 эпизодах она была связана с неэффективностью поддерживающей фармакотерапии.

Триггер «Чрезмерная седация, сонливость, падения» отмечен в 6 случаях, всегда был ассоциирован с НР. Причинами НР были галоперидол (n=1), клозапин (n=1), левомепромазин (n=1), рисперидон (n=1), amitриптилин (n=1), применение 2 и более ЛС (n=1).

Аллергические реакции были выявлены благодаря триггерам «Назначение антигистаминного препарата» (n=4) и «Сыпь» (n=3). В качестве причин выступали витамин С, вальпроевая кислота, НПВС, мидекамицин, и в одном случае пациент получал несколько препаратов, что не позволило установить причину. Здесь нужно особо отметить, что триггер «Назначение антигистаминного препарата» выявлен у 35 пациентов, и его PPV=11,43%. Такое низкое значение прогностической ценности обусловлено тем, что антигистаминные препараты 1 поколения иногда назначались инъекционно с целью седации пациентов.

Назначение противорвотных средств выявлено в 1 случае и связано с рисперидоном.

Применение слабительных только в 1 случае было связано с реакцией на amitриптилин, все остальные пациенты получали слабительные вне прямой связи с фармакотерапией.

Нерациональные комбинации ЛС, которые выявлялись в 197 случаях, только у 1 пациента позволили обнаружить НР. Это был судорожный припадок, связанный с приемом amitриптилина и клозапина.

3.2. Анализ нозологической и синдромальной структуры пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

В Таблице 7 представлены уточненные диагнозы, которые были установлены пациентам на момент выписки из стационара.

Таблица 7 - Нозологическая структура пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом. Диагнозы установлены на момент выписки из стационара

Диагноз (шифр согласно МКБ-10)	Все пациенты	Пациенты с НР	Пациенты без НР
F23	143 (31,8%)	48 (33,6%)	95 (66,4%)
F20	105 (23,3%)	21 (20%)	84 (80%)
F25	100 (22,2%)	33 (33%)	67 (67%)
F22	5 (1,1%)	2 (40%)	3 (60%)
F21	39 (8,7%)	7 (17,9%)	32 (82,1%)
F31-34	18 (4%)	6 (33,3%)	12 (66,7%)
Другие	40 (8,9%)	9 (22,5%)	31 (77,5%)

Примечания: НР – нежелательная реакция.

Большинство пациентов были выписаны с диагнозом «Острое полиморфное психотическое расстройство» (31,8%). Примерно в равных частях устанавливали диагнозы расстройств шизофренического спектра (23,3%) и шизоаффективного расстройства (22,2%). Некоторым пациентам на момент выписки был установлен диагноз шизотипического личностного расстройства (8,7%), для которого острые психотические проявления не характерны. Восемнадцать пациентов были выписаны с диагнозом аффективного расстройства (4%). Наконец, у 40 пациентов (8,9%) были установлены диагнозы из рубрик F40, F50, F06, F07, F91, F92 и F98. Безусловно, данные диагнозы не предполагают развития острого психотического эпизода (в качестве исключения могут выступать психоорганические

расстройства). Наиболее вероятно, что диагнозы были выставлены пациентам с реабилитационной целью.

Более показательными является анализ ведущего синдрома у подростков с острым психотическим эпизодом (Таблица 8). Среди нашей выборки преобладали галлюцинаторно-параноидный (40,7%) и депрессивно-параноидный синдромы (26,2%). На третьем месте по частоте был параноидный синдром (16%). Довольно редко встречались маниакально-параноидный (5,1%), депрессивный (4,7%), маниакальный (1,6%), кататонический (3,8%) и онейроидный (1,6%) синдромы. Следует отметить, что у пациентов с депрессивным и маниакальным синдромом все же наблюдались психотические симптомы, но тем не менее ведущими были аффективные нарушения.

Таблица 8 - Синдромальная структура пациентов, включенных в фармакоэпидемиологическую часть исследования. Приведен ведущий синдром на момент госпитализации

Синдром	Все пациенты	Пациенты с НР	Пациенты без НР
Галлюцинаторный	2 (0,4%)	0 (0%)	2 (100%)
Параноидный	72 (16%)	9 (12,5%)	63 (87,5%)
Галлюцинаторно-параноидный	183 (40,7%)	55 (30,1%)	128 (69,9%)
Депрессивно-параноидный	118 (26,2%)	35 (29,7%)	83 (70,3%)
Маниакально-параноидный	23 (5,1%)	9 (39,1%)	14 (60,9%)
Депрессивный	21 (4,7%)	7 (33,3%)	14 (66,7%)
Маниакальный	7 (1,6%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Кататонический	17 (3,8%)	6 (35,3%)	11 (64,7%)
Онейроидный	7 (1,6%)	3 (42,9%)	4 (57,1%)

Примечания: НР – нежелательная реакция

Не было выявлено значимых ассоциаций диагноза и синдрома пациента с частотой выявления нежелательных реакций.

3.3. Анализ клинико-демографических факторов и фармакотерапии пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

Клинико-демографические характеристики, а также сведения о получаемой фармакотерапии приведены в Таблицах 9-10.

Пациенты были разделены на две подгруппы – с фактом выявления НР и без таковой. Между подгруппами выявлены значимые отличия некоторых параметров (Таблицы 9-10).

Таблица 9 - Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в фармакоэпидемиологическое исследование (количественные)

Переменные	Все пациенты			Пациенты с НР			Пациенты без НР			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст (лет)	450	14,52	2,21	126	14,88	1,88	324	14,37	2,31	0,048
Срок госпитализации (дни)	450	59,36	31,09	126	65,06	35,69	324	57,15	28,86	0,020
Количество госпитализаций	450	1,59	1,06	126	1,33	0,76	324	1,69	1,14	0,001
Длительность заболевания (мес)	276	9,67	11,11	86	8,47	10,87	190	10,21	11,20	0,254
Первый антипсихотик, стартовая доза	450	162,74	165,12	126	152,91	131,37	324	166,56	176,55	0,914
Первый антипсихотик, максимальная доза	450	312,53	240,69	126	323,07	234,34	324	308,44	243,35	0,354
Первый антипсихотик, итоговая доза	450	155,45	219,97	126	115,78	210,94	324	170,88	221,79	0,0002
Второй антипсихотик, стартовая доза	155	104,40	102,61	58	103,19	90,08	97	105,12	109,86	0,613
Второй антипсихотик, максимальная доза	155	209,24	182,48	58	208,66	181,50	97	209,58	184,01	0,862
Второй антипсихотик, итоговая доза	155	103,30	146,97	58	73,28	106,74	97	121,25	164,37	0,029

Продолжение Таблицы 9

Переменные	Все пациенты			Пациенты с НР			Пациенты без НР			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Третий антипсихотик, стартовая доза	174	137,64	137,97	71	121,35	96,25	103	148,88	160,05	0,891
Третий антипсихотик, максимальная доза	174	306,48	251,84	71	278,61	225,00	103	325,69	268,17	0,288
Третий антипсихотик, итоговая доза	174	257,98	235,35	71	206,78	178,44	103	293,27	262,70	0,031
Балл МАІ	450	2,26	2,07	126	2,59	2,04	324	2,14	2,07	0,030

Примечания: НР – нежелательная реакция; SD – стандартное отклонение; МАІ – medical appropriateness index

Таблица 10 - Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в фармакоэпидемиологическое исследование (категориальные)

Переменные		Все пациенты	Пациенты с НР	Пациенты без НР	p (Хи-квадрат Пирсона)
Пол	Муж	223 (49.6%)	57 (45.2%)	166 (51.2%)	0.294
	Жен	227 (50.4%)	69 (54.8%)	158 (48.8%)	
Госпитализирован впервые	Да	292 (64.9%)	96 (76,2%)	196 (60,5%)	0,002
	Нет	158 (35.1%)	30 (23,8%)	128 (39,5%)	
Тип первого антипсихотика	АПГ	346 (76.9%)	105 (83.3%)	241 (74.4%)	0.043
	АВГ	104 (23.1%)	21 (16.7%)	83 (25.6%)	
Тип второго антипсихотика	Нет	295 (65.6%)	68 (54%)	227 (70.1%)	0.003
	АПГ	92 (20.4%)	31 (24.6%)	61 (18.8%)	
	АВГ	63 (14.0%)	27 (21.4%)	36 (11.1%)	
Тип третьего антипсихотика	Нет	275 (61.1%)	55 (43.7%)	220 (67.9%)	0.0001
	АПГ	80 (17.8%)	26 (20.6%)	54 (16.7%)	
	АВГ	95 (21.1%)	45 (35.7%)	50 (15.4%)	
Антидепрессант	Да	290 (64.4%)	88 (69.8%)	202 (62.3%)	0.154
	Нет	160 (35.6%)	38 (30.2%)	122 (37.7%)	
Нормотимик	Да	119 (26.4%)	37 (29.4%)	82 (25.3%)	0.405
	Нет	331 (73.6%)	89 (70.6%)	242 (74.7%)	
Транквилизатор	Да	121 (26.9%)	47 (37.3%)	74 (22.8%)	0.003
	Нет	329 (73.1%)	79 (62.7%)	250 (77.2%)	

Продолжение Таблицы 10

Переменные		Все пациенты	Пациенты с НР	Пациенты без НР	р (Хи-квадрат Пирсона)
Дублирование препаратов одного класса	Да	139 (30.9%)	49 (38.9%)	90 (27.8%)	0.024
	Нет	311 (69.1%)	77 (69.1%)	234 (72.2%)	
Межлекарственные взаимодействия категории «Major»	Да	159 (35.3%)	56 (44.4%)	103 (31.8%)	0.015
	Нет	291 (64.7%)	70 (55.6%)	221 (68.2%)	

Примечания: НР – нежелательная реакция; АПГ – антипсихотик первой генерации; АВГ – антипсихотик второй генерации; МАИ – medical appropriateness index

Пациенты с НР были несколько старше, у них был дольше средний срок госпитализации, а также меньше госпитализаций в анамнезе. Соотношение пациентов по полу было примерно одинаковым, и пол не был ассоциирован с частотой выявления НР.

Найдена слабая положительная корреляция дозы первого антипсихотика с возрастом пациента: для стартовой дозы $r=0.236$ ($p=0,0001$), для максимальной дозы $r=0.31$ ($p=0.0001$), для поддерживающей дозы $r=0.124$ ($p=0.008$).

Пациенты, которые были госпитализированы впервые в жизни, чаще обнаруживали НР по сравнению с госпитализированными повторно (76,2% vs. 60,5%; $p=0,002$). Это логически объясняется тем, что наличие лекарственного анамнеза позволяет избежать назначения препаратов, на которые у пациента ранее развивалась непереносимость. Также известно, что у прием психотропных препаратов впервые в жизни действительно чаще приводит к НР, в том числе по субъективным оценкам.

Анализ фармакотерапии включал следующие этапы:

1) Применение антипсихотиков. В расчет были взяты тип антипсихотика (первой или второй генерации), дозировки антипсихотиков. Назначение отдельных антипсихотиков не подвергалось анализу, поскольку большое количество переменных не позволяло получить значимые ассоциации с безопасностью фармакотерапии.

2) Применение других ЛС. Для каждого пациента был проведен анализ ассоциаций факта назначения антидепрессанта, нормотимика и транквилизатора с нежелательными реакциями. Анализ отдельных препаратов не проводился в связи с невозможностью получить значимые различия при таком количестве независимых переменных.

В Таблицах 11-12 представлены назначенные пациентам антипсихотики, антидепрессанты и нормотимики.

Таблица 11 - Перечень антипсихотиков, которые назначались пациентам в стационаре. Отдельно показана доля назначений антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку

Наименование антипсихотика	Первый антипсихотик		Второй антипсихотик		Третий антипсихотик	
	Всего назначено	Назначено «вне показаний»	Всего назначено	Назначено «вне показаний»	Всего назначено	Назначено «вне показаний»
Все антипсихотики	450	38 (8.44%)	155	31 (20%)	175	42 (24%)
Галоперидол	193	0 (0%)	20	0 (0%)	25	0 (0%)
Трифлуоперазин	58	0 (0%)	14	0 (0%)	25	0 (0%)
Рisperидон	61	11 (18%)	12	0 (0%)	41	4 (9.8%)
Алимемазин	22	0 (0%)	13	0 (0%)	5	0 (0%)
Клозапин	31	14 (45.2%)	45	24 (53.3%)	34	21 (61.8%)
Зуклопентиксол	14	0 (0%)	5	0 (0%)	8	0 (0%)
Сульпирид	4	0 (0%)	4	0 (0%)	2	0 (0%)
Перфеназин	15	1 (6.7%)	6	1 (16.7%)	8	0 (0%)
Перициазин	8	0 (0%)	10	0 (0%)	2	0 (0%)
Хлорпротиксен	18	0 (0%)	14	0 (0%)	2	0 (0%)
Кветиапин	0	0 (0%)	2	2 (100%)	1	1 (100%)
Флуфеназин	1	0 (0%)	0	0 (0%)	1	0 (0%)
Оланзапин	11	11 (100%)	2	2 (100%)	15	1 (100%)

Продолжение Таблицы 11

Наименование антипсихотика	Первый антипсихотик		Второй антипсихотик		Третий антипсихотик	
	Всего назначено	Назначено «вне показаний»	Всего назначено	Назначено «вне показаний»	Всего назначено	Назначено «вне показаний»
Флупентиксол	1	0 (0%)	1	0 (0%)	1	0 (0%)
Тиоридазин	7	0 (0%)	5	0 (0%)	0	0 (0%)
Амисульприд	1	1 (100%)	1	1 (100%)	0	0 (0%)
Промазин	2	0 (0%)	0	0 (0%)	1	0 (0%)
Палиперидон	0	0 (0%)	1	1 (100%)	3	1 (33.3%)
Хлорпромазин	1	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)
Левомепромазин	2	0 (0%)	0	0 (0%)	0	0 (0%)

Таблица 12 - Сопутствующая фармакотерапия, назначенная пациентам

Класс препаратов	Название препарата	n	%
Антидепрессанты	Не применялся	160	35,6
	Амитриптилин	114	25,3
	Кломипрамин	25	5,6
	Сертралин	58	12,9
	Флувоксамин	76	16,9
	Миансерин	1	0,2
	Пирлиндол	13	2,9
	Пароксетин	1	0,2
	Тразодон	2	0,4
Нормотимики	Не применялся	331	73,6
	Карбамазепин	71	15,8
	Вальпроат	24	5,3
	Оксакарбазепин	2	0,4
	Ламотриджин	20	4,4
	Топирамат	2	0,4

Продолжение Таблицы 12

Класс препаратов	Название препарата	n	%
Транквилизаторы	Не применялся	329	73,1
	Диазепам	30	6,7
	Феназепам	36	8,0
	Тофизопам	6	1,3
	Гидроксизин	47	10,4
	Клоназепам	1	0,2
	Алпразолам	1	0,2
Корректоры ЭПС	Не применялся	83	18,4
	Тригексифенидил	362	80,4
	Бипериден	5	1,2

Примечания: ЭПС – экстрапирамидные симптомы

Из таблиц следует, что антипсихотики первой генерации значительно чаще становились препаратами выбора после госпитализации пациента. Большинство пациентов (более 60%) также принимали антидепрессант. Нормотимики и транквилизаторы, напротив, назначались гораздо реже.

В качестве корректора ЭПС почти всегда применялся тригексифенидил. Поскольку назначение корректора ЭПС являлось триггером для поиска НР в нашем исследовании, это будет подробно описано в соответствующем разделе.

В Таблице 9 приведены результаты анализа факта наличия НР и дозировок антипсихотиков. Явно прослеживается связь более низкой итоговой дозы антипсихотиков с частотой НР. Низкая итоговая доза у пациентов с НР связана с ее снижением и даже с отменой антипсихотиков в связи с непереносимостью. Таким образом, это является логичным, и не несет предиктивной роли.

Аналогично выглядит и ассоциация типа антипсихотика с фактом НР (Таблица 10). Назначение АПГ в качестве первого было ассоциировано с худшей переносимостью ($p=0,043$). Показанные далее второй и третий антипсихотик дополняют этот результат: чаще назначались АВГ именно пациентам с НР, потому что до этого у них был отменен АПГ.

Нами был проведен анализ отмены либо замены антипсихотиков у пациентов в зависимости от того, к какой генерации относился препарат. Результаты представлены в Таблице 13.

Таблица 13 - Результаты анализа частоты отмены/замены антипсихотиков, мотивов отмены в зависимости от принадлежности препарата к первой или второй генерации

Порядок назначения антипсихотика	Действие лечащего врача	АПГ		АВГ		p
		n	%	n	%	
Первый антипсихотик	Не отменен	183	52,90%	65	62,50%	0,148
	Отменен	46	13,30%	8	7,70%	0,148
	Заменен на другой	117	33,80%	31	29,80%	0,148
	Отмена/замена вследствие неэффективности	90	26%	29	27,90%	0,169
	Отмена/замена вследствие НР	35	10,10%	4	3,80%	0,169
Второй антипсихотик	Не отменен	43	46,70%	38	60,30%	0,01
	Отменен	39	42,40%	18	28,60%	0,156
	Заменен на другой	10	10,90%	7	11,10%	0,463
	Отмена/замена вследствие неэффективности	11	12%	11	17,50%	0,115
	Отмена/замена вследствие НР	8	8,70%	4	6,30%	0,115
Третий антипсихотик	Не отменен	73	91,30%	87	91,60%	0,9
	Отменен	4	5,00%	8	8,40%	0,9
	Заменен на другой	0	0,00%	0	0,00%	0,9
	Отмена/замена вследствие неэффективности	1	1,30%	2	2,10%	0,526
	Отмена/замена вследствие НР	0	0,00%	2	2,10%	0,526

Примечания: АПГ – антипсихотик первой генерации; АВГ – антипсихотик второй генерации; НР – нежелательная реакция

Применение антидепрессантов и нормотимиков не повышало риск развития НР у пациентов. Анализ частоты отмены препаратов данных классов подтверждает это. В 84% (n=242) случаев антидепрессант не отменялся после назначения. У пациентов, которым отмена все же была произведена, только в 8 случаях это было связано с НР, а в 2 случаях – с неэффективностью. Еще 34 случая отмены антидепрессанта не были обоснованы в дневниках истории болезни, поэтому

истинные мотивы неизвестны. Случаи отмены лекарств без отдельного обоснования следует рассматривать, наиболее вероятно, как мнение врача о нецелесообразности дальнейшего приема препарата ввиду смягчения симптоматики. Нормотимики также редко отменялись (только в 22 случаях, 17,6%), и наличие НР отмечено только у 2 пациентов.

В то же время, применение транквилизаторов повышало частоту НР (37,3% vs. 22,8%; $p=0,003$). С одной стороны, транквилизаторы действительно могут вызывать определенные НР – седацию, сонливость. Но следует отметить, что в клинической практике бензодиазепиновые транквилизаторы могут назначаться для облегчения ЭПС при приеме антипсихотиков. Таким образом, факт назначения транквилизатора не всегда является причиной НР – он может быть и следствием. Поэтому к данной находке следует отнестись с осторожностью при интерпретации.

3.4. Анализ рациональности фармакотерапии

В Таблицах 9-10 приведены результаты анализа рациональности фармакотерапии согласно индексу МАІ. Средний балл МАІ был значимо выше у пациентов с НР ($2,59\pm 2,04$ vs. $2,14\pm 2,07$; $p=0,03$). Проведенный анализ составляющих индекса МАІ позволил также установить, что НР чаще ассоциировались с дублированием препаратов одного класса (38,9% vs. 27,8%; $p=0,024$) и с наличием межлекарственных взаимодействий категории «Major» (44,4% vs. 31,8%; $p=0,015$). Полученные результаты указывают на высокую значимость индекса МАІ как предиктора непереносимости фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом.

3.5. Анализ безопасности применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

Отдельно мы провели исследование риска развития НР в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку [10].

В Таблице 11 представлены все антипсихотики, которые назначались пациентам. Также приведено количество и процентное отношение антипсихотиков, назначенных «вне показаний» по возрастному признаку.

Клинические и демографические характеристики пациентов в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» представлены в Таблице 14.

Таблица 14 - Характеристики пациентов, включенных в исследование, с учетом факта назначения антипсихотика «вне показаний».

Переменные	Вся выборка		Назначение антипсихотика «вне показаний»		Нет назначения антипсихотика «вне показаний»		P
	N	Среднее±SD	N	Среднее±SD	N	Среднее±SD	
Возраст (лет)	450	14,52±2,21	103	13.48±2.62	347	14.82±1.97	0.00001
Длительность госпитализации (дни)	450	59,36±31,09	103	71.05±39.17	347	55.9±27.37	0.001
Общее количество госпитализаций	450	1,59±1,06	103	62±1.05	347	1.58±1.06	0.488
Длительность психического расстройства (месяцы)	276	9,67±11,11	62	8.91±11.16	214	9.89±11.11	0.555

Примечания: SD – стандартное отклонение

При сравнении групп выяснилось, что пациенты с назначением антипсихотиков «вне показаний» отличались большей длительностью госпитализации (71.05±39.17 против 55.9±27.37 дней; $p=0.001$), а также были младше (13.48±2.62 против 14.82±1.97 лет; $p=0.0001$). Кроме того, среди мальчиков назначение антипсихотиков «вне показаний» встречалось значимо чаще по сравнению с девочками (27.8% против 18.1%; $p=0.018$). По общему количеству госпитализаций и длительности психического расстройства между сравниваемыми группами различий не выявлено.

Мы проанализировали частоту назначения антипсихотиков «вне показаний». Было установлено, что первый назначенный пациенту антипсихотик был «вне показаний» только у 8.44% ($n=38$) пациентов. Но второй антипсихотик значимо чаще назначался «вне показаний» (20%; $n=31$), как и третий (22.7%; $n=42$).

Сравнение дозировок антипсихотиков в зависимости от того, назначены ли они «вне показаний» или согласно инструкции, выявило отличие только для итоговой дозы первого антипсихотика. В частности, пациенты назначением первого антипсихотика «вне показаний» отличались более высокой итоговой дозой (202.47 ± 197.39 против 151.12 ± 221.65 мг/сут; $p=0.048$). При сравнении дозировок второго и третьего антипсихотиков значимых различий между двумя группами выявлено не было. Наиболее часто «вне показаний» назначались рисперидон, клозапин, оланзапин. АПГ практически всегда назначались согласно инструкции, что связано с низким возрастным порогом для этих препаратов.

Среди 450 проанализированных случаев нежелательные реакции выявлены у 126 пациентов. В это число входят разные типы нежелательных реакций, но большинство ($n=90$) составляют экстрапирамидные реакции на применение антипсихотиков.

Мы провели анализ частоты выявления нежелательных реакций в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» (Рисунок 3).

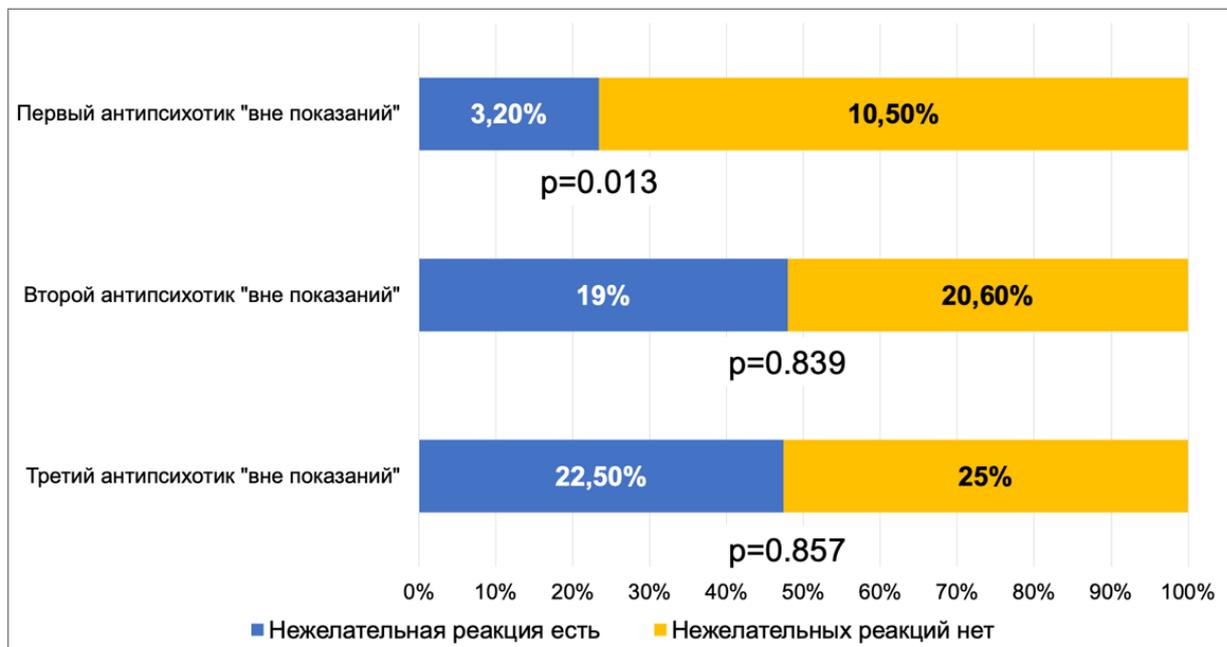


Рисунок 3 - Ассоциации назначения антипсихотиков «вне показаний» с наличием нежелательных реакций

Примечание: анализ проведен при помощи Хи-квадрата Пирсона. На графиках показаны доли назначения антипсихотиков «вне показаний» среди пациентов с

нежелательными реакциями и без таковых. Значимые различия получены только для первого антипсихотика, в остальном применение «вне показаний» реже ассоциировалось с нежелательными событиями.

Значимые различия выявлены только для первого назначенного антипсихотика ($p=0.013$). Но среди пациентов с нежелательными реакциями антипсихотик «вне показаний» был назначен только в 3.2% случаев, доля назначений «вне показаний» среди пациентов без нежелательных реакций была существенно выше (10.5%).

3.6. Оценка рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний»

Было установлено, что пациенты с назначением препаратов «вне показаний» чаще имели межлекарственные взаимодействия категории «major» (35,2% vs. 16,15%; $p=0.0001$) и дублирования лекарств одного класса (39,6% vs. 15,43%; $p=0.0001$). Результаты обобщены на Рисунке 4.

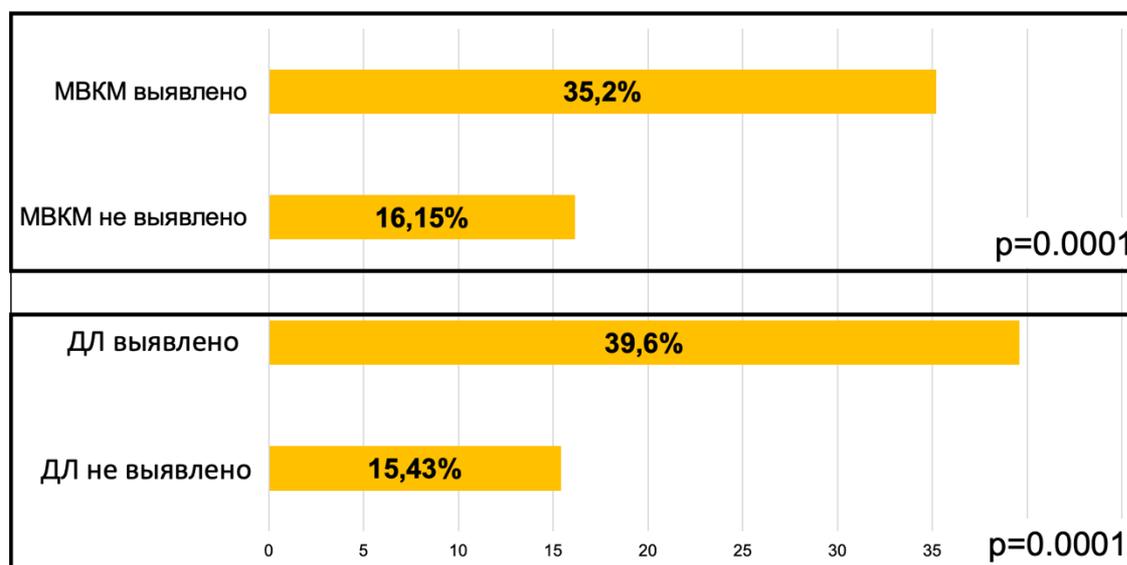


Рисунок 4 - Ассоциации применения антипсихотиков «вне показаний» с потенциально опасными межлекарственными взаимодействиями категории «major» и дублированием лекарств одного класса

Примечания: анализ проведен при помощи Хи-квадрата Пирсона. На графиках изображены только пациенты, которым антипсихотик назначался «вне показаний», и это сочеталось либо не сочеталось с наличием потенциально опасных межлекарственных взаимодействий категории «major» или

дублированием лекарств одного класса. МВКМ – межлекарственные взаимодействия категории «major»; ДЛ – дублирования лекарств одного класса.

3.7. Демографические и клинические характеристики, значимо ассоциированные с риском наступления нежелательных реакций фармакотерапии

3.7.1. Результаты логистического регрессионного анализа

На основе проведенных сравнений подгрупп пациентов с НР и без таковых были выявлены наиболее значимые предикторы непереносимости фармакотерапии.

Данные предикторы были включены как ковариаты в логистический регрессионный анализ, зависимой переменной в котором был установлен сначала «Факт наличия НР», затем – «Факт наличия антипсихотик-индуцированных ЭПС».

Результаты представлены в Таблице 15.

Таблица 15 - Результаты логистического регрессионного анализа факторов риска развития нежелательных реакций

Ковариаты	ОШ	95% ДИ		p
		Нижний	Верхний	
Факт любой нежелательной реакции				
Возраст	1.143	1.029	1.270	0.013
Факт госпитализации впервые в жизни	2.314	1.436	3.729	0.001
Межлекарственные взаимодействия категории «major»	1.758	1.142	2.708	0.01
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0.993	0.572	1.726	0.982
Факт антипсихотик-индуцированных эстрапирамидных симптомов				
Ковариаты	ОШ	95% ДИ		p
		Нижний	Верхний	
Возраст	1.127	1.000	1.271	0.05
Факт госпитализации впервые в жизни	3.073	1.721	5.487	0.0001

Продолжение Таблицы 15

Ковариаты	ОШ	95% ДИ		p
		Нижний	Верхний	
Межлекарственные взаимодействия категории «major»	2.121	1.311	3.430	0.002
Назначение антипсихотика «вне показаний»	0.973	0.53	1.788	0.931

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Наиболее значимыми факторами риска являлись старший возраст (ОШ=1.143 (95%ДИ 1.029-1.271) $p=0.013$), факт госпитализации впервые (ОШ=2.315 (95%ДИ 1.437-3.729) $p=0.001$), а также наличие межлекарственных взаимодействий категории “Major” (ОШ=1.759 (95%ДИ 1.142-2.708) $p=0.01$). Идентичная картина наблюдалась при регрессионном анализе, использующем в качестве зависимой переменной только факт ЭПС.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа было подтверждено, что применение антипсихотиков «вне показаний» не является значимым фактором риска развития нежелательных реакций (ОШ=0.994 (95%ДИ 0.572-1.726) $p=0.982$).

3.7.2. Результаты анализа, проведенного при помощи методов машинного обучения

Методы машинного обучения также были использованы с целью выявить значимые предикторы НР у подростков с острым психотическим эпизодом.

В целом данный анализ подтвердил результаты, полученные методом логистической регрессии.

Наиболее значимыми факторами риска развития НР являлись возраст пациента, длительность госпитализации и число госпитализаций в анамнезе.

Как показано на Рисунке 5, наибольший риск развития НР был у подростков в возрасте 15-16 лет. После 16 лет данный риск постепенно снижался. Интересно,

что подростки в возрасте 12 лет были наименее склонны к НР – значение PDP было отрицательным.

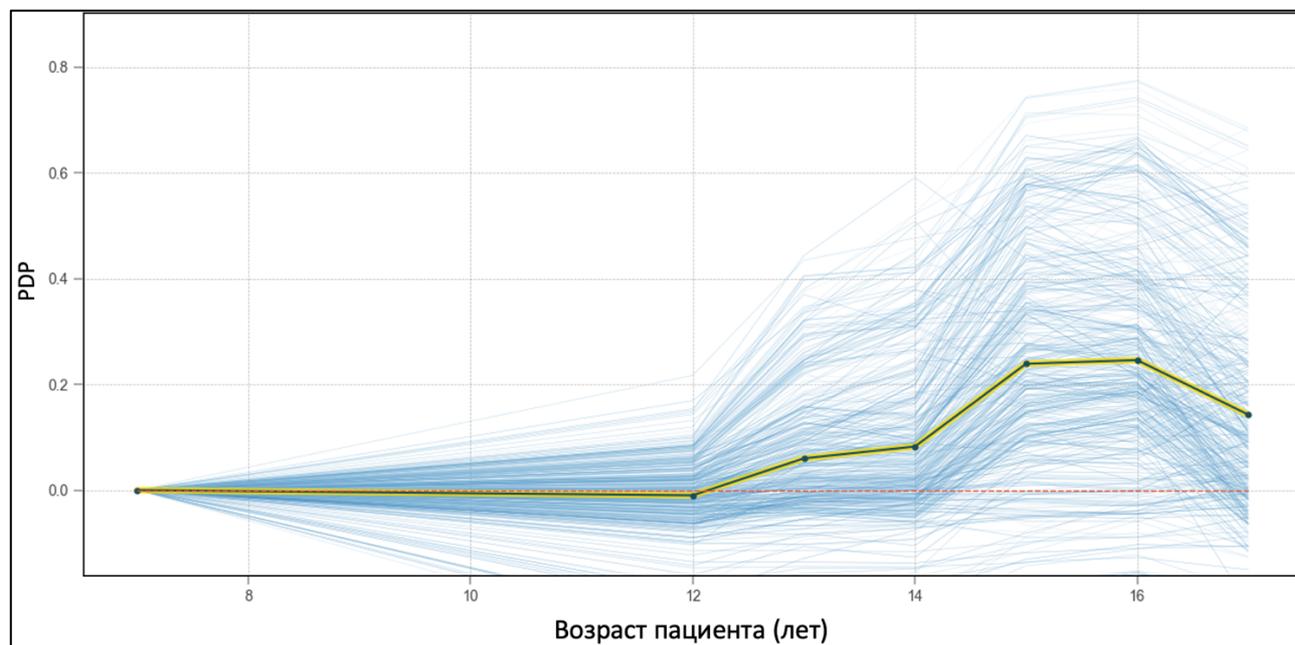


Рисунок 5 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от возраста пациента

На Рисунке 6 показано, что наиболее высокий риск НР был у пациентов, госпитализированных впервые. По мере увеличения числа госпитализаций в анамнезе, этот риск снижался.

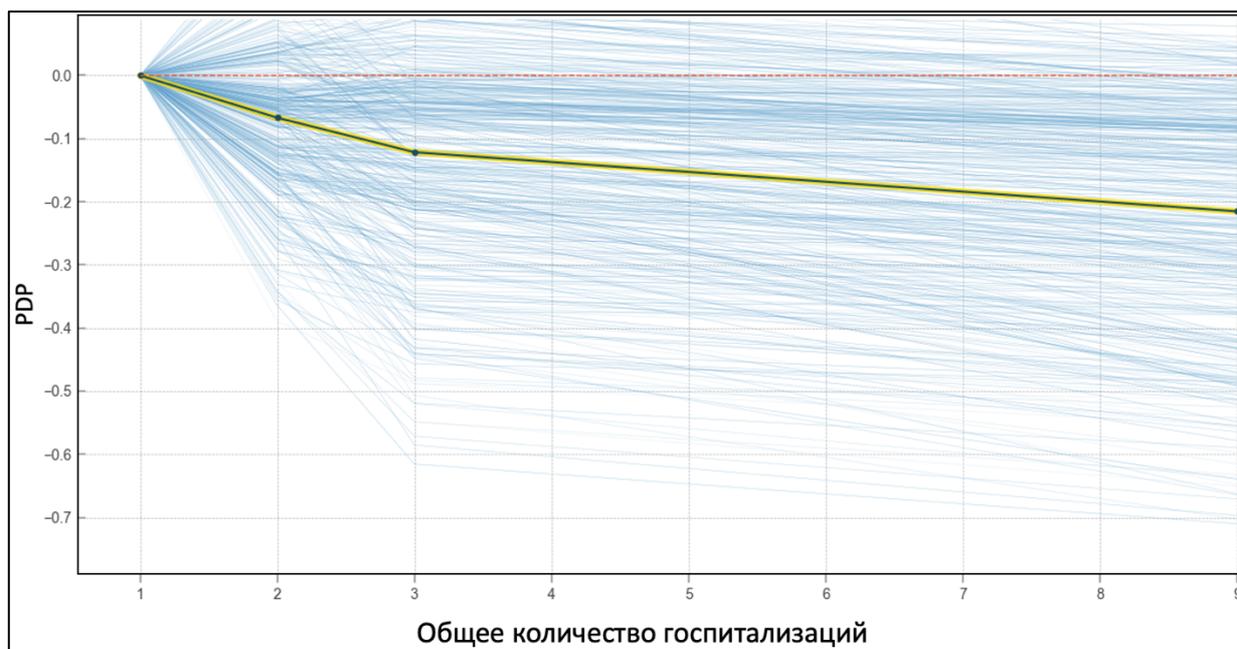


Рисунок 6 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от числа госпитализаций в анамнезе

Рисунок 7 демонстрирует, что длительность госпитализации также была связана с риском НР.

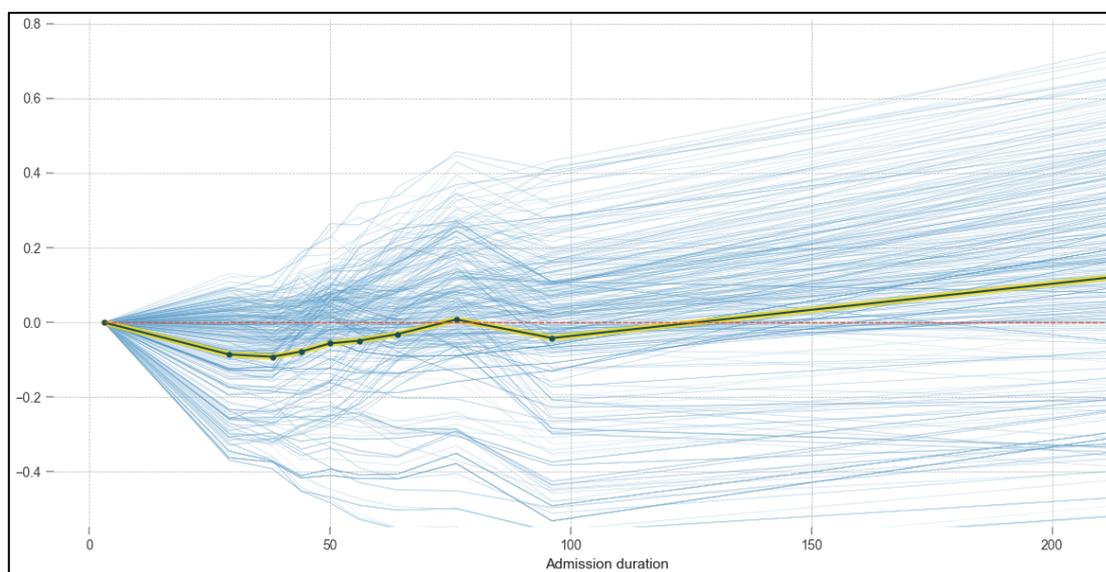


Рисунок 7 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от длительности госпитализации

Явно прослеживается, что риск НР существенно возрастает при госпитализации более 100 дней. Напротив, у пациентов в течение 2 месяцев нахождения в стационаре риск НР довольно низкий. На графике есть интересная деталь – возрастание риска НР примерно при 70-80 днях нахождения в стационаре. Данная находка имеет важное ограничение: само по себе развитие НР удлиняет срок госпитализации, поскольку требует замены терапии, и коррекции последствий НР. Таким образом, интерпретировать данную взаимосвязь следует с допуском того, что длительность госпитализации может быть следствием НР, а не причиной. Следовательно, развитие НР у подростка с острым психотическим эпизодом может приводить к удлинению госпитализации, и довольно часто более 70 дней. Тем не менее, длительность госпитализации нужно считать фактором риска, и учитывать при мониторинге безопасности фармакотерапии.

Метод машинного обучения также продемонстрировал значимость балла MAI как предиктора НР у подростков с острым психотическим эпизодом. На Рисунке 8 отражено, что риск НР существенно возрастает только при балле MAI, превышающем 2.

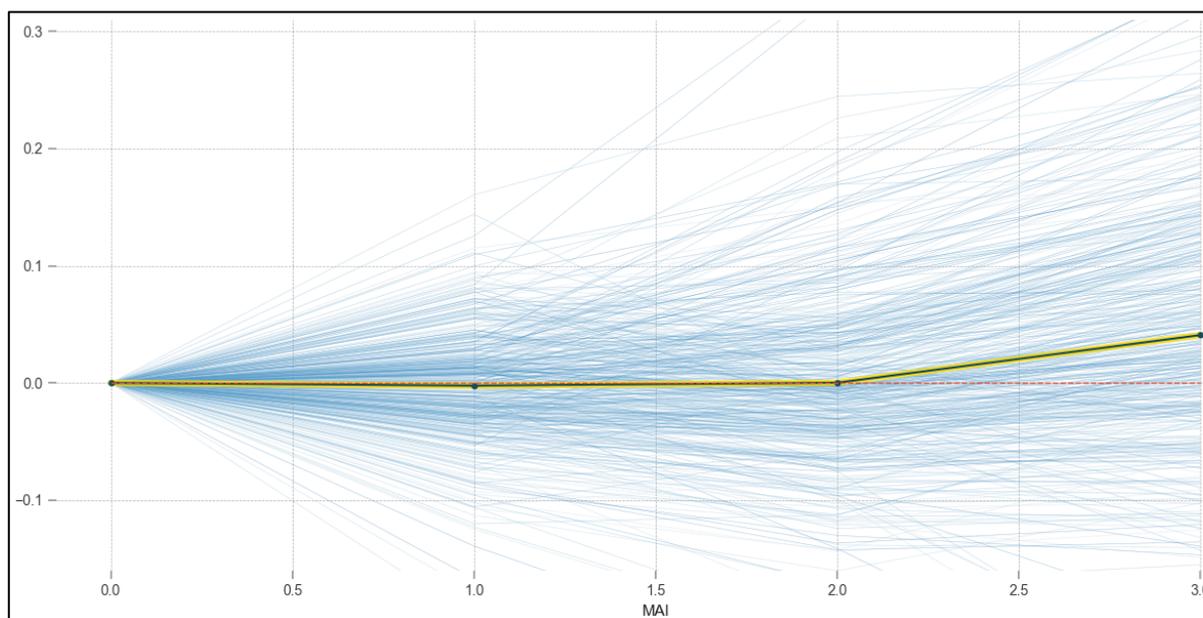


Рисунок 8 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от балла MAI

Данный балл MAI можно получить при наличии межлекарственного взаимодействия категории «Major», поскольку именно за него начисляется 2 балла. Наличие дублирования ЛС одного класса в листе назначений добавляет еще 1 балл MAI, аналогично 1 балл прибавляется при назначении ЛС «вне показаний». И хотя при проведении регрессионного анализа назначение антипсихотиков «вне показаний» не было значимо ассоциировано с НР, метод CatBoost установил наличие значимой связи (Рисунок 9).

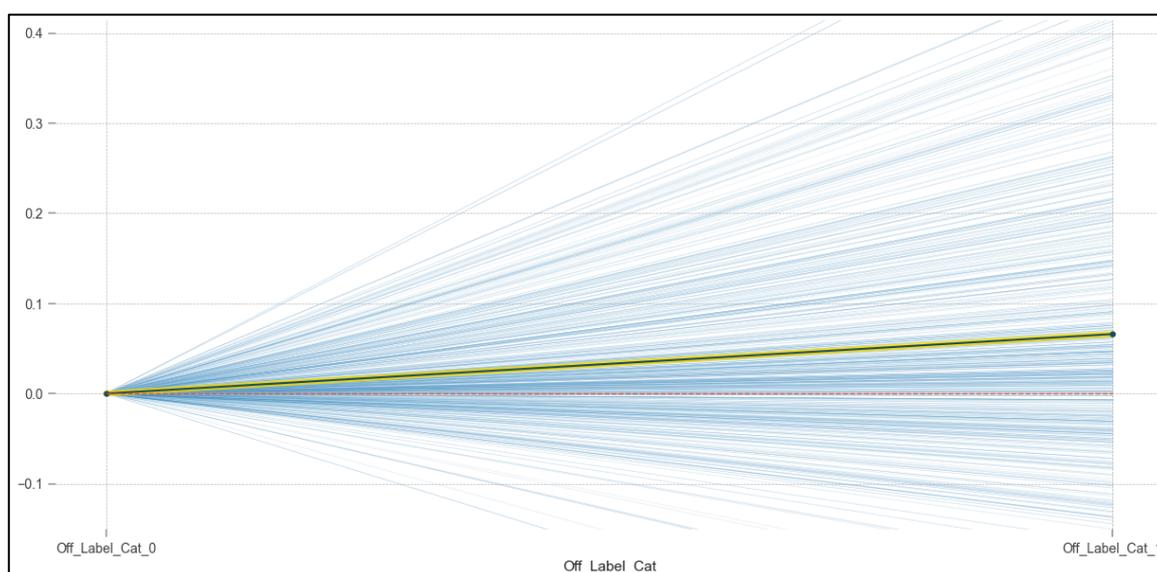


Рисунок 9 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от назначения антипсихотика «вне показаний» по возрастному признаку

Эти находки подтверждают значимость индекса MAI для мониторинга риска НР среди подростков с острым психотическим эпизодом в условиях стационара.

3.8. Обсуждение результатов фармакоэпидемиологической части исследования

В рамках фармакоэпидемиологической части исследования был впервые применен метод глобальных триггеров для поиска НР в детской психиатрии [11; 96]. Проведенный анализ историй болезни продемонстрировал прогностическую мощь нашего листа триггеров на уровне 23,52%, что в среднем соответствует

аналогичному показателю в проведенных ранее исследованиях на других контингентах пациентов [30; 91; 110; 118; 137; 182].

3.8.1. Анализ частоты и структуры нежелательных реакций

Было установлено, что наиболее частой НР являются антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения (ЭПС). Это ожидаемо, поскольку антипсихотик был основным препаратом терапии острого психотического эпизода каждого пациента. Но в то же время, это говорит о высокой частоте назначения АПГ. Интересно, что ЭПС выявлялись по триггеру «Назначение корректора ЭПС», и прогностическая мощность данного триггера составила только 33,71%. Следовательно, почти в 70% случаев корректор ЭПС тригексифенидил назначался пациентам без описанного в истории болезни случая НР. Разумеется, это частично может быть связано с тем, что выявленные врачом изменения были минимальные, либо ввиду человеческого фактора не все записи были сделаны. Но нельзя не принимать во внимание тот факт, что часто назначение тригексифенидила происходило в тот же день, когда пациенту назначался антипсихотик. Это говорит о том, что часто корректор ЭПС назначался с профилактической целью, врач словно ожидал развития НР в ответ на прием антипсихотика. Поэтому триггер «Назначение корректора ЭПС» не может быть рекомендован в качестве надежного для поиска НР в будущих исследованиях. Необходимо разработать другой метод поиска, либо использовать триггеры «Внезапное снижение дозы препарата» и «Внезапная отмена препарата» - они также в довольно большом проценте случаев были связаны с выявлением антипсихотик-индуцированных ЭПС. Но недостаток данных триггеров состоит в неспецифичности конкретно для поиска ЭПС.

Заслуживает обсуждения триггер «Назначение нерациональных комбинаций ЛС». Его предиктивная мощность составила всего 0,5% - только в одном случае данные триггер позволил обнаружить НР. Это был случай судорожного припадка при назначении сочетания клозапина с кломипрамином. Информация о высоком риске судорог отражена в инструкции к препаратам, поэтому мы считаем, что данный триггер действительно связан с НР больше, нежели последовавшая после

судорожного припадка отмена всей фармакотерапии. Но триггер «Назначение нерациональных комбинаций ЛС» не может быть рекомендован для дальнейшего использования ввиду его низкой значимости собственно для выявления НР в медицинской документации. Оценка рациональности фармакотерапии по опроснику МАІ в подобных случаях бывает гораздо эффективнее, особенно если проводить ее регулярно во время лечения пациента, а не ретроспективно. В нашем исследовании индекс МАІ действительно ассоциировался с риском НР, о чем будет описано ниже.

Триггер «Повторная госпитализация в течение 30 дней» ассоциировался с такой НР, как неэффективность назначенной пациенту фармакотерапии. Данный триггер показал довольно высокую прогностическую мощь по сравнению с другими: 43,75%. В нашем исследовании мы подробно рассматривали каждый случай, и исключали инкомплаентных пациентов. Следовательно, действительно неэффективность фармакотерапии, приводящая к рецидиву психотической симптоматики менее чем через месяц после выписки, является серьезной проблемой. Данный триггер позволяет выявлять подобные случаи и в дальнейшем анализировать недостатки фармакотерапии в стационаре.

Наиболее значимыми триггерами для оценки безопасности в детском психиатрическом стационаре, согласно нашему исследованию, являются: «Сыпь», «Чрезмерная седация, сонливость, падения», «Внезапная отмена препарата», «Внезапное снижение дозы препарата», «Повторная госпитализация в течение 30 дней». Их применение рекомендовано в научных и практических целях. Другие триггеры нуждаются в модификации, также в будущих исследованиях следует разработать новые триггеры для детского психиатрического стационара.

Метод глобальных триггеров позволил определить частоту и структуру НР у подростков, госпитализированных с острым психотическим эпизодом. Поскольку исследование проведено в одном из самых крупных и старейших в России учреждений по оказанию психиатрической помощи детям и подросткам, наши

данные отличаются высокой степенью значимости. В данном стационаре доступно очень много опций фармакотерапии, и все это было включено в анализ.

В результате проведенного исследования было установлено, что имеются значимые факторы риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Некоторые из этих факторов являются неочевидными на первый взгляд, что существенно повышает значимость проведенной работы. Далее будет проведено обсуждение всех параметров, которые учитывались в фармакоэпидемиологической части исследования.

Факторы риска были разделены нами на немодифицируемые и модифицируемые.

3.8.2. Немодифицируемые факторы риска

К немодифицируемым относятся: пол, возраст, общее число госпитализаций в анамнезе, длительность психического расстройства пациента, диагноз.

Установлено, что пол пациента не оказывал влияния на безопасность фармакотерапии.

Возраст был значимо связан с частотой выявления НР. В рамках фармакоэпидемиологического исследования были расширены возрастные рамки, и поэтому рассмотрено несколько случаев детей до 12 лет. Мы не считаем это недостатком, напротив, такие случаи только лучше отразили зависимость фармакотерапии от возраста пациентов. Пациенты, у которых НР регистрировались чаще, были немного старше. В дальнейшем регрессионный анализ и методы машинного обучения подтвердили, что чем старше пациент – тем выше риск развития НР. Вероятной причиной этого, в первую очередь, может быть более высокая доза антипсихотика у старших подростков – это подтверждено корреляционным анализом. Возможно, что лечащий врач быстрее увеличивает дозу пациенту, если он старше 14 лет. Действительно, наименьший риск НР в нашем исследовании показан для возраста 12 лет. В то же время, на Рисунке 5 отчетливо видно снижение риска НР после 16 лет. Это указывает на то, что связь возраста и риска НР является нелинейной. Вполне вероятно, что подростки в

возрасте 14-16 лет более чувствительны к антипсихотикам вне зависимости от дозы. Тогда истинная причина является неочевидной, и стоит подробнее изучить этот вопрос в будущих исследованиях, уже проспективных. Но установление нами ассоциации определенного возраста подростков с повышенным риском НР в ответ на фармакотерапию острого психотического эпизода является предпосылкой к персонализированному подбору препарата для данных пациентов. Не может быть дана рекомендация назначать низкие дозировки антипсихотиков в этом возрасте, это может привести к неэффективности терапии при сохранении высокого риска НР. Требуется изучать другие индивидуальные факторы риска, в том числе фармакогенетические. Это является шагом в развитии онтогенетически ориентированной фармакотерапии. Действительно, на сегодня не разработано отдельных лекарств для детей разного возраста. Но в нашем исследовании наглядно показано, что рекомендации меньшей дозировки антипсихотика при меньшем возрасте несовершенны. Дети 12 лет были менее склонны к развитию НР, чем дети в 14-16 лет. При этом значимых отличий в дозировках между возрастными группами не выявлено. Следовательно, необходимо развивать идею онтогенетически ориентированной фармакотерапии в том числе как изменяющуюся возрастную чувствительность. И именно анализ индивидуальных биомаркеров, в первую очередь фармакогенетических, позволит избежать непереносимости препарата.

Общее количество госпитализаций было значимым предиктором НР. Это ожидаемо, поскольку организм, который до этого не сталкивался с психофармакотерапией, более склонен к проявлению непереносимости. Также при повторных госпитализациях часто есть сведения о препаратах, которые назначались пациенту ранее, и об их безопасности. Поэтому пациенты, госпитализированные впервые, действительно являются группой риска. И ввиду того, что назначенный впервые антипсихотик может вызвать инкомплаентность в будущем из-за развития НР, стоит рекомендовать индивидуальный подбор фармакотерапии, в том числе при помощи фармакогенетического тестирования. Полезной информацией будет также данные о переносимости фармакотерапии

среди ближайших родственников пациента, если таковые имеются. Это следует принимать во внимание при подборе как препарата, так и его стартовой дозы. Но справедливости ради отметим, что в клинической практике даже при отягощенной наследственности не всегда есть сведения о принимаемой родственниками фармакотерапии.

Длительность госпитализации пациента была значимо ассоциирована с фактом НР. График на Рисунке 7 позволят нам оценить, что связь не является строго линейной. При выявлении НР у пациента срок госпитализации чаще составлял либо 70-80 суток, либо более 130 суток. Но в рамках настоящего исследования не получится однозначно ответить, что первично. С одной стороны, возникновение НР может привести к отмене терапии, и срок госпитализации увеличивается в связи с подбором нового препарата пациенту. С другой стороны – пациент, который дольше находится в условиях стационара в связи с психическим состоянием, имеет большую вероятность наличия НР. Об этом можно говорить, так как длительное стационарирование обычно связано с подбором эффективной терапии, заменой препаратов – значит, организм контактирует с большим количеством фармакологических агентов. Полученные данные не дают точного ответа, но рекомендовано внимательно относиться к длительным госпитализациям при анализе безопасности в стационаре. Вероятно, сравнительное исследование выборки пациентов, которые были после купирования острого состояния переведены на дневной стационар, сможет дать ответ на поставленный вопрос. На данном этапе мы можем только констатировать наличие достоверной ассоциации между длительностью госпитализации и риском НР у подростков с острым психотическим эпизодом.

Диагноз пациента, который устанавливался после стабилизации состояния и выписке, не влиял на безопасность фармакотерапии. Это ожидаемо, так как пациенты получали фармакотерапию острого психотического эпизода, вне зависимости от того, какой диагноз устанавливался им в дальнейшем. В настоящем исследовании были отдельные пациенты, которым при выписке был установлен

диагноз непсихотического расстройства. Есть вероятность, что такой диагноз устанавливался с реабилитационной целью. Но мы не можем этого ни подтвердить, ни опровергнуть. На данном этапе следует заключить, что диагноз не является фактором риска непереносимости фармакотерапии.

Ведущий синдром пациента также не является значимым фактором риска развития НР.

Рассмотренные немодифицируемые факторы риска, как и следует из их названия, не могут быть изменены. Но их изучение может помочь выявить причинные факторы НР в детском психиатрическом стационаре. Также наиболее значимые для риска развития НР факторы следует учитывать как показание к персонализированному подбору фармакотерапии.

3.8.3. Модифицируемые факторы риска

Далее мы рассмотрим модифицируемые факторы риска развития НР при фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. К ним относятся: назначенная фармакотерапия, дозировки антипсихотиков, назначение антипсихотиков «вне показаний», рациональность фармакотерапии.

Анализ фармакотерапии продемонстрировал, что есть взаимосвязи между дозой антипсихотиков, типом назначенного антипсихотика, назначением транквилизатора и фактом выявления НР.

Пациенты с НР отличались меньшей итоговой дозировкой антипсихотика. Это ожидаемо, так как вероятно доза была снижена после выявления НР и далее не повышалась. У нас нет данных, было ли это эффективно для пациента. Но кроме слабой корреляционной связи стартовой дозы антипсихотика с возрастом, который в свою очередь являлся предиктором НР, у нас нет данных о влиянии дозировки антипсихотика на безопасность.

Гораздо интереснее результаты выглядят для типа назначенного антипсихотика. В частности, АПГ значимо чаще ассоциировались с фактом наличия НР, но только если они были назначены как первый антипсихотик. В дальнейшем картина менялась – АВГ в качестве второго и третьего антипсихотика

чаще обнаруживались у пациентов с зарегистрированным НР. Так как в нашем исследовании не было предусмотрено учета времени наступления НР, единственным способом найти причинно-следственные связи был анализ отмены и замены препаратов в ходе лечения. Проведенное сравнение АПГ и АВГ по этим параметрам не выявило значимых различий. Но все же, АВГ значимо реже отменяют, если назначают их в качестве второго антипсихотика в период госпитализации. Следовательно, исходная гипотеза скорее всего верна, и АВГ не связаны с риском развития НР – но ими чаще заменяют АПГ после развития НР у пациента. Другой важной находкой стало то, что нет разницы по эффективности между АПГ и АВГ в нашем исследовании. Полученные данные не говорят о том, что АПГ не рекомендуется назначать пациентам в качестве первого антипсихотика, но указывают на важность мониторинга безопасности и медленной титрации дозы. В то же время, пациентам с немодифицируемыми факторами риска лучше назначить АВГ ввиду меньшего риска развития антипсихотик-индуцированных ЭПС.

Не было установлено взаимосвязи антидепрессантов и нормотимиков с фактом НР у пациентов. С другой стороны, расширение листа назначений неизбежно увеличивало риск развития потенциально опасных межлекарственных взаимодействий. Поэтому нельзя сказать, что добавление к фармакотерапии антидепрессантов и нормотимиков совершенно безопасно для подростков с острым психотическим эпизодом.

Назначение транквилизатора чаще наблюдалось у пациентов с НР. Это может означать как действительно влияние данных препаратов на безопасность, так и другой аспект: бензодиазепиновые транквилизаторы иногда назначают в качестве корректоров ЭПС [81]. Значит, транквилизаторы не причина, а маркер наличия непереносимости фармакотерапии у пациента. В рамках настоящего исследования нет возможности точно ответить на этот вопрос. Но проведенный нами анализ при помощи метода глобальных триггеров редко обнаруживал транквилизатор как вероятный причинный фактор НР. Поэтому с большей уверенностью можно

говорить о назначении транквилизатора подросткам с острым психотическим эпизодом как одного из «триггеров» наличия ЭПС.

Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку – отдельная проблема. Известно, что многие антипсихотики, особенно АВГ, не рекомендованы до 18 лет согласно инструкции. Разумеется, назначение может быть сделано комиссионным решением. Но есть данные о том, что препарат, который назначен «вне показаний», потенциально опасен для пациента. В детской психиатрии подобных исследований проведено мало, и нет отечественных работ по фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Наше исследование установило, что назначение антипсихотика «вне показаний» по возрастному признаку не увеличивает риск НР. Это означает, что очень актуальными являются исследования для снижения возрастного порога назначения антипсихотиков, установленного инструкцией. Хотя следует отметить, что анализ при помощи методов машинного обучения выявил слабую взаимосвязь между НР и назначением антипсихотиков «вне показаний». Но поскольку методы попарного сравнения и логистический регрессионный анализ говорят об обратном, считаем обоснованным признать на данный момент отсутствие непосредственной связи между назначением антипсихотика «вне показаний» по возрастному признаку и безопасностью фармакотерапии.

Индекс рациональности фармакотерапии МАІ в нашем исследовании рассчитывался на основе только части всех его пунктов: дублирование препаратов одного класса, назначение потенциально опасных комбинаций лекарств (категории «major»), назначение препаратов «вне показаний» по возрастному признаку. Это было сделано с учетом доступных данных для анализа в рамках нашего исследования: другие пункты опросника МАІ всегда равнялись нулю. Полученные результаты были выведены в отдельную переменную, которая в дальнейшем анализировалась на предмет связи с НР.

Было показано, что риск НР существенно выше у пациентов с дублированием препаратов одного класса и при наличии межлекарственных взаимодействий

категории «Major». Это выглядит интересно с той точки зрения, что триггер «Нерациональные комбинации ЛС» в нашем исследовании был наименее прогностически значимым для выявления НР у пациентов. Но как общий балл МАИ, так и отдельные его пункты (кроме назначения лекарств «вне показаний» по возрастному признаку) были достоверно связаны с фактом НР. Регрессионный анализ установил как значимый предиктор НР только один показатель рациональности фармакотерапии – наличие межлекарственных взаимодействий категории «Major». На основании этого следует рекомендовать индекс МАИ для оценки рациональности листа назначений пациентов в детском психиатрическом стационаре, и быть особенно внимательным к потенциально опасным сочетаниям лекарств.

Отдельно проведенный анализ рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» показал очень интересные результаты. Так, наличие назначения антипсихотика «вне показаний» чаще было ассоциировано с маркерами нерациональности терапии (Рисунок 4). А поскольку межлекарственные взаимодействия категории «Major» являются фактором риска развития НР, само по себе назначение антипсихотиков «вне показаний» может косвенно влиять на безопасность фармакотерапии. Возможно, именно это влияние было интерпретировано методами машинного обучения при анализе связи назначений «вне показаний» с фактом наличия НР. Но надо признать, что назначение потенциально опасных сочетаний лекарств не имеет прямого отношения к соблюдению инструкции по применению антипсихотиков. Значит, данные результаты в очередной раз подтверждают, что назначение антипсихотиков «вне показаний» не являются фактором риска развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Применение методов анализа рациональности фармакотерапии лечащим врачом позволит существенно снизить риск развития непереносимости у данного контингента пациентов, что можно также считать выводом из проведенного исследования. Но требуется проведение проспективных исследований для проверки наших рекомендаций в условиях стационара.

Модифицируемые факторы риска требуют особого внимания не до начала терапии, а во время ее проведения. На основе проведенного нами исследования можно говорить о том, что соблюдение принципов рациональной фармакотерапии действительно способно снизить риск развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом. Назначение АПГ не является противопоказанным, но должно проводиться с учетом лекарственного анамнеза и немодифицируемых факторов риска у пациента.

Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не является фактором риска непереносимости фармакотерапии само по себе, поэтому следует назначать АВГ ввиду их большей безопасности. Разумеется, при назначении антипсихотиков «вне показаний» должны быть соблюдены все требования действующего законодательства Российской Федерации.

**ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ
ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ**

4.1. Изучение ранней эффективности и безопасности фармакотерапии (14 дней)

В данной части исследования принял участие 101 подросток с острым психотическим эпизодом. Обобщенные клинико-демографические характеристики представлены в Таблицах 16-17.

Таблица 16 - Обобщенные клинико-демографические характеристики пациентов, которые прошли 14-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Переменная	N	Среднее	SD	Минимум	Максимум
Возраст (лет)	101	15,19	1,69	10,00	17,00
ИМТ	95	21,40	4,77	14,40	39,98
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	101	13,96	2,24	5,00	17,00
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	101	14,50	1,90	6,00	17,00
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	101	14,59	21,17	0,00	140,00
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	101	1,73	1,33	1,00	8,00

Продолжение Таблицы 16

Переменная	N	Среднее	SD	Минимум	Максимум
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	245,07	185,01	25,00	1050,00
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	391,61	257,09	30,00	1300,00
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	390,07	259,05	0,00	1300,00

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, SD – standard deviation

Таблица 17 - Сводная статистика по синдромальной структуре выборки, сведения о получаемой фармакотерапии пациентов, которые прошли 14-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Переменная		n	%
Пол	Муж	52	51,5
	Жен	49	48,5
Психотический эпизод	Первый эпизод	57	56,4
	Повторный эпизод	44	43,6
Ведущий синдром	Параноидный	15	14,9
	Галлюцинаторно-параноидный	62	61,4
	Депрессивно-параноидный	12	11,9
	Маниакально-параноидный	11	10,9
	Кататонический	1	1,0

Продолжение Таблицы 17

Сведения о фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения			
Тип назначения	Название препарата	n	%
Основной антипсихотик	Галоперидол	56	55,4
	Трифлуоперазин	7	6,9
	Рisperидон	14	13,9
	Клозапин	7	6,9
	Зуклопентиксол	4	4,0
	Кветиапин	2	2,0
	Оланзапин	9	8,9
	Аминазин	1	1,0
	Тизерцин	1	1,0
Второй антипсихотик	Не применялся	49	48,5
	Галоперидол	3	3,0
	Трифлуоперазин	4	4,0
	Рisperидон	2	2,0
	Клозапин	3	3,0
	Зуклопентиксол	2	2,0
	Оланзапин	2	2,0
	Тиоридазин	1	1,0
	Аминазин	15	14,9
	Тизерцин	20	19,8
Антидепрессант	Не применялся	75	74,3
	Амитриптилин	7	6,9
	Кломипрамин	6	5,9
	Сертралин	12	11,9
	Флувоксамин	1	1,0
Нормотимик	Не применялся	82	81,2
	Карбамазепин	5	5,0
	Вальпроат	8	7,9
	Окскарбазепин	1	1,0
	Ламотриджин	5	5,0

Распределение частот генотипов исследованных полиморфных вариантов с результатами сравнения с равновесием Харди-Вайнберга представлено в Таблице 18.

Таблица 18 - Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациентов, которые прошли 14-дневный период наблюдения (n=101)

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
CYP3A4*22 (C>T) rs35599367	CC	97	96,0	0.0412	0.08392
	CT	4	4,0		
CYP3A5*3 (A6986G)	GG	91	90,1	8.5662	0.003417
	AG	8	7,9		
	AA	2	2,0		
CYP2D6*4 (G1846A)	GG	79	78,2	1.5088	0.219139
	GA	22	21,8		
CYP2D6*10 rs1065852 (C100T)	CC	72	71,3	2.8381	0.092053
	CT	29	28,7		
ABCB1 rs1128503 (1236C>T)	CC	32	31,7	0.2829	0.594807
	CT	52	51,5		
	TT	17	16,8		
ABCB1 rs2032582 (2677G>T/A)	GG	32	31,7	0.089	0.765
	GT	51	50,5		
	TT	18	17,8		
ABCB1 rs1045642 (3435C>T)	CC	16	15,8	1.644	0.199
	CT	56	55,4		
	TT	29	28,7		
DRD2 rs1800497 (C2137T)	CC	59	58,4	0.4903	0.4837
	CT	38	37,6		
	TT	4	4,0		
DRD3 rs6280 (C>T)	CC	6	5,9	22.0565	< 0.00001
	CT	72	71,3		
	TT	23	22,8		
DRD3 rs324026 (C>T)	CC	5	5,0	9.812	0.001
	CT	60	59,4		
	TT	36	35,6		
DRD4 rs1800955 (C-521T)	CC	19	18,8	6.188	0.0128
	CT	63	62,4		
	TT	19	18,8		

Продолжение Таблицы 18

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
HTR2A rs6313 (T102C)	TT	23	22,8	0.2038	0.6516
	TC	48	47,5		
	CC	30	29,7		
COMT rs4680 (G>A)	GG	26	25,7	0.0107	0.917
	GA	51	50,5		
	AA	24	23,8		
ANKS1B rs7968606 (C>T)	CC	81	80,2	0.0096	0.9219
	CT	19	18,8		
	TT	1	1,0		
ZNF804A rs1344706 (A>C)	AA	39	38,6	2.6339	0.1046
	AC	41	40,6		
	CC	21	20,8		

4.1.1. Фармакокинетические генетические факторы

4.1.1.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

Изначально все пациенты были проанализированы на предмет различий исходной тяжести психотической симптоматики, получаемой фармакотерапии, а также других клинико-демографических характеристик между носителями разных генотипов.

Подробные результаты представлены в Таблицах А.1-А.3.

Различия обнаружены для подшкалы PANSS «Общие симптомы» у разных метаболизаторов CYP2D6: «быстрые» метаболизаторы характеризовались большим баллом по сравнению с «промежуточными» ($37,26 \pm 8,05$ vs. $32,85 \pm 7,24$; $p=0,017$). Также у носителей полиморфных вариантов ABCB1 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T исходный балл шкалы CGAS был ниже, что говорит о большей тяжести дезадаптации пациентов. Это подтверждается также значимо более высоким баллом CGI-S у пациентов с ABCB1 2677G>T ($p=0,035$).

В Таблице А.2 представлены дозировки антипсихотиков в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов. Значимых различий не выявлено.

4.1.1.2. Анализ эффективности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*

В выборке было только 4 носителя *CYP3A4*22* и 10 носителей *CYP3A5*3*, что не дает возможности полноценно проводить сравнение между носителями разных генотипов. В Таблицах А.4-А.5 приведены средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения, а также разности баллов (дельта) между 1 и 14 днем.

Было выявлено значимо большее снижение продуктивной симптоматики согласно шкале PANSS у носителей *CYP3A4*22* ($-10,5 \pm 3,87$ vs. $-5,9 \pm 4,11$; $p=0,044$). Поэтому, учитывая малый размер выборки, можно сделать предположение о положительной тенденции, которая должна быть реплицирована в будущих исследованиях.

2) Носители полиморфных вариантов *CYP2D6*

Носители полиморфных вариантов *CYP2D6* были обобщены в «быстрых» и «медленных» метаболизаторов.

Полные данные о значениях психометрических шкал и их разности между 1 и 14 днем представлены в Таблицах А.6-А.7.

При анализе выраженности психотической симптоматики установлено, что балл подшкалы PANSS «Общие симптомы» у промежуточных метаболизаторов *CYP2D6* был значимо ниже по сравнению с «быстрыми» на 14 день наблюдения ($26,52 \pm 5,67$ vs. $30,29 \pm 8,12$; $p=0,039$) (Рисунок 10). Следует заметить, что аналогичная ассоциация обнаружена при анализе исходных значений той же подшкалы PANSS.

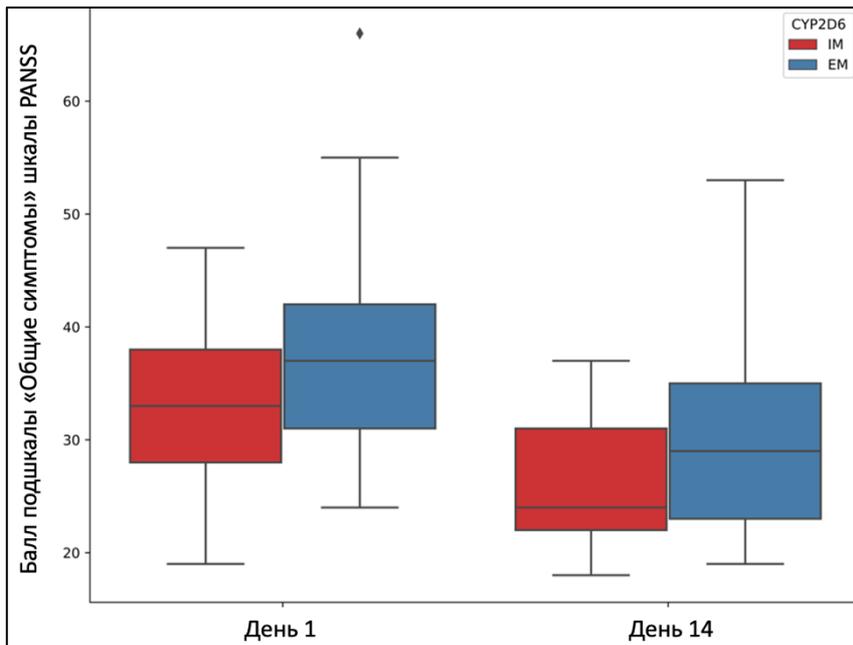


Рисунок 10 - Различия балла подшкалы PANSS «Общие симптомы» между «быстрыми» и «промежуточными» метаболиторами CYP2D6 на момент включения и на 14 сутки наблюдения

Примечания: IM – intermediate metabolizers (промежуточные метаболиторы); EM – extensive metabolizers (быстрые метаболиторы)

3) Носители полиморфных вариантов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

Полиморфные варианты *ABCB1* сцеплены между собой: степень неравновесного сцепления (linkage disequilibrium - LD) составила 0.85 для 1236C>T и 2677G>A, LD=0.76 для 1236C>T и 3435C>T, LD=0.84 для 2677G>A и 3435C>T.

Это говорит о том, что требуется проведение гаплотипического анализа для оценки ассоциаций данных полиморфных вариантов с исходами.

В Таблицах А.8-А.9 приведены средние значения психометрических шкал и их разности между 1 и 14 днем. Для одиночных полиморфных вариантов значимых различий с параметрами эффективности фармакотерапии не обнаружено.

Гаплотипический анализ также не выявил значимых ассоциаций с параметрами эффективности фармакотерапии.

4.1.1.3. Анализ безопасности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*

Не было выявлено значимых различий шкал UKU SERS, BARS и SAS. Результаты анализа представлены в Таблице А.10.

Это может быть связано с малочисленностью носителей данных полиморфных вариантов.

2) Носители полиморфных вариантов *CYP2D6*

Значения шкал для измерения безопасности значимо не отличались между «быстрыми» и «промежуточными» метаболиторами (Таблица А.11).

Было выявлено, что у «промежуточных» метаболиторов чаще встречалась нежелательная реакция «Затруднение мочеиспускания» (24.2% vs. 7.4%; $p=0.026$).

3) Носители полиморфных вариантов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

Результаты анализа значений шкал UKU, BARS и SAS между носителями полиморфных вариантов *ABCB1* представлены в Таблица А.12. Значимые различия установлены только для шкалы BARS у носителей полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T: аллель Т ассоциировалась с меньшей выраженностью акатизии (Рисунок 11).

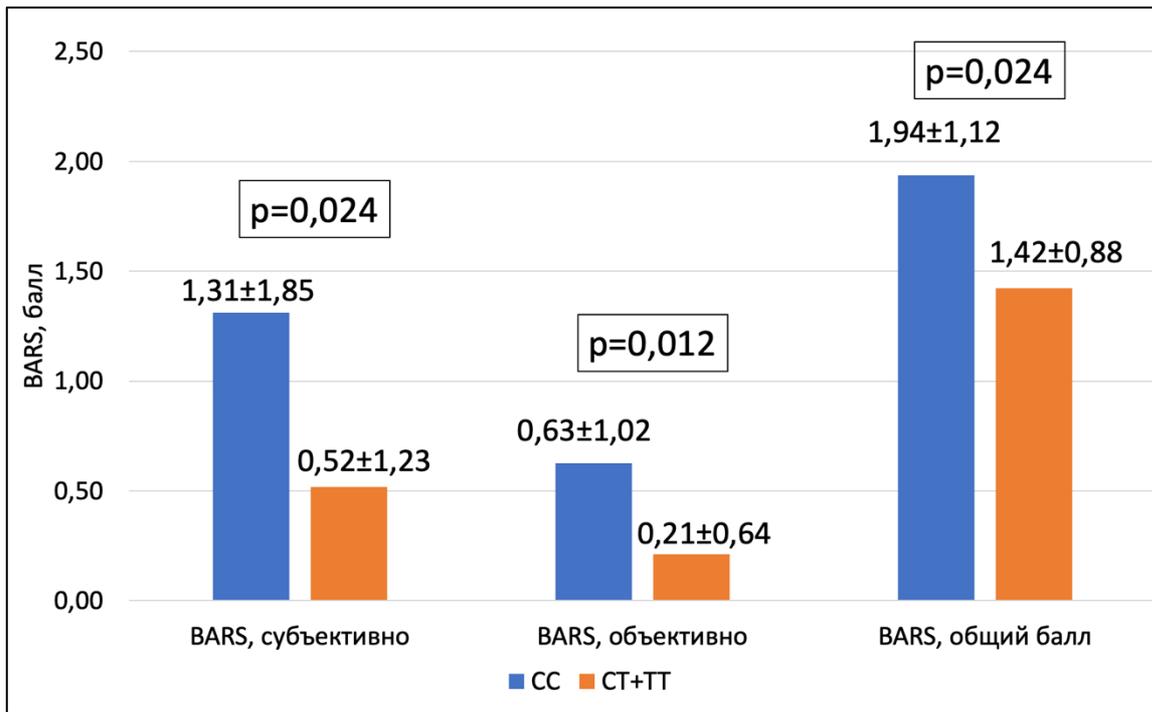


Рисунок 11 - Различия по шкале акатизии BARS у носителей полиморфного варианта *ABCB1* 3435 C>T на 14 день наблюдения

Гаплотипический анализ установил, что сочетание «диких» аллелей *ABCB1* 1236-2677-3435 «С-G-C» значимо ассоциировалось с НР «Сухость во рту» (ОШ=2.95; 95% ДИ = 1.35 - 6.45; p=0.0078).

Других ассоциаций с параметрами безопасности установлено не было.

4.1.2. Фармакодинамические генетические факторы

4.1.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов

В результате анализа носителей разных генотипов изученных полиморфных вариантов были найдены отдельные значимые различия (Таблица А.13).

Носители полиморфного варианта *COMT* rs4680 (G>A) отличались более ранним возрастом первых проявлений психического расстройства ($13,73 \pm 2,18$ vs. $14,62 \pm 2,32$ лет; p=0,035) и началом приема антипсихотиков ($14,18 \pm 1,96$ vs. $15,42 \pm 1,36$ лет; p=0,004).

Носители полиморфной аллели С *ZNF804A* rs1344706 отличались существенно меньшей длительностью психического расстройства по сравнению с гомозиготами АА ($11,9 \pm 16,6$ vs. $20,13 \pm 26,34$ мес.; $p=0,023$).

Различия дозировок антипсихотиков в зависимости от носительства разных полиморфных вариантов представлены в Таблица А.14. Более высокая доза на 1-3 сутки лечения показана у носителей *HTR2A* СТ+СС ($p=0,048$), а также на 7-9 ($p=0,034$) и 14 день ($p=0,016$) наблюдения у носителей *ANKK1* rs7968606 СТ+ТТ.

Анализ исходной тяжести психотической симптоматики у носителей разных генотипов изученных полиморфных вариантов показал следующее.

Носители *DRD3* rs324026 АА+АС отличались худшей выраженностью психотической симптоматики согласно шкале CGI-S ($4,86 \pm 0,71$ vs. $5,24 \pm 0,86$; $p=0,013$).

Полиморфный вариант *DRD4* rs1800955 ассоциировался с меньшей выраженностью продуктивной симптоматики согласно соответствующей подшкале PANSS ($20,89 \pm 4,77$ vs. $23,11 \pm 2,64$; $p=0,021$).

Носители *ANKK1* rs7968606 (генотип СТ+ТТ) также отличались более высоким исходным баллом шкалы PANSS ($86,85 \pm 10,13$ vs. $77,75 \pm 14,47$; $p=0,003$) и ее подшкалы «Общие симптомы» ($40,45 \pm 6,79$ vs. $34,68 \pm 7,94$; $p=0,003$).

4.1.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, rs324026, *DRD4* rs1800955

Результаты анализа представлены в Таблицах А.16-А.17.

Значения шкал оценки выраженности психотической симптоматики не различались между носителями разных генотипов на 14 сутки.

Сравнение разности баллов позволило установить, что носители *DRD2* rs1800497 (генотип СТ+ТТ) отличались большим снижением балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» ($-7,36 \pm 3,04$ vs. $(-5,17) \pm 4,65$; $p=0,008$).

Других ассоциаций не выявлено.

2) Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313

Результаты представлены в Таблицах А.18-А.19.

Значимых ассоциаций параметров эффективности фармакотерапии с данным полиморфным вариантом не выявлено.

3) Носители полиморфного варианта *COMT* rs4680

Результаты представлены в Таблицах А.18-А.19.

Значимых ассоциаций параметров эффективности фармакотерапии с данным полиморфным вариантом не выявлено.

4) Носители полиморфных вариантов *ANKK1B* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

Результаты представлены в Таблицах А.18-А.19.

Значимых ассоциаций параметров эффективности фармакотерапии с данными полиморфными вариантами не выявлено.

4.1.2.3. Анализ безопасности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, rs324026, *DRD4* rs1800955

Результаты представлены в Таблице А.20.

Было установлено, что носители *DRD2* rs1800497 отличались более высоким баллом шкалы SAS ($2,67 \pm 3,27$ vs. $1,58 \pm 2,07$; $p=0,016$). Другие полиморфные варианты не продемонстрировали значимых ассоциаций со значениями шкал UKU SERS, BARS и SAS.

Проведенный гаплотипический анализ полиморфных вариантов *DRD3* rs324026 и rs6280 (неравновесное сцепление $LD=0,92$) включал как параметры ответа на антипсихотики, так и все выявленные НР. Но ввиду малочисленности выборки результаты гаплотипического анализа не продемонстрировали статистически значимых ассоциаций.

При анализе частот отдельных НР было выявлено, что у носителей гомозиготы ТТ полиморфного варианта *DRD3* rs6280 нежелательная реакция

«Увеличение интенсивности сновидений» отмечалась реже, чем у носителей «дикой» аллели С (18,2% vs. 44,3%; $p=0,028$). Частота констатации факта любой нежелательной реакции пациентом среди носителей генотипа ТТ *DRD3* rs6280 также была значимо ниже по сравнению с носителями аллели С (45,5% vs. 74,2%; $p=0,009$).

2) Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313

Полные данные представлены в Таблице А.21.

Анализ шкал показал следующие ассоциации. Носители гомозиготы ТТ отличались большим баллом подшкалы UKU SERS «Прочие НР» ($0,43 \pm 1,08$ vs. $0,04 \pm 0,25$; $p=0,008$). Значимые различия показаны также для общего балла шкалы BARS и ее объективной подшкалы (Рисунок 12).

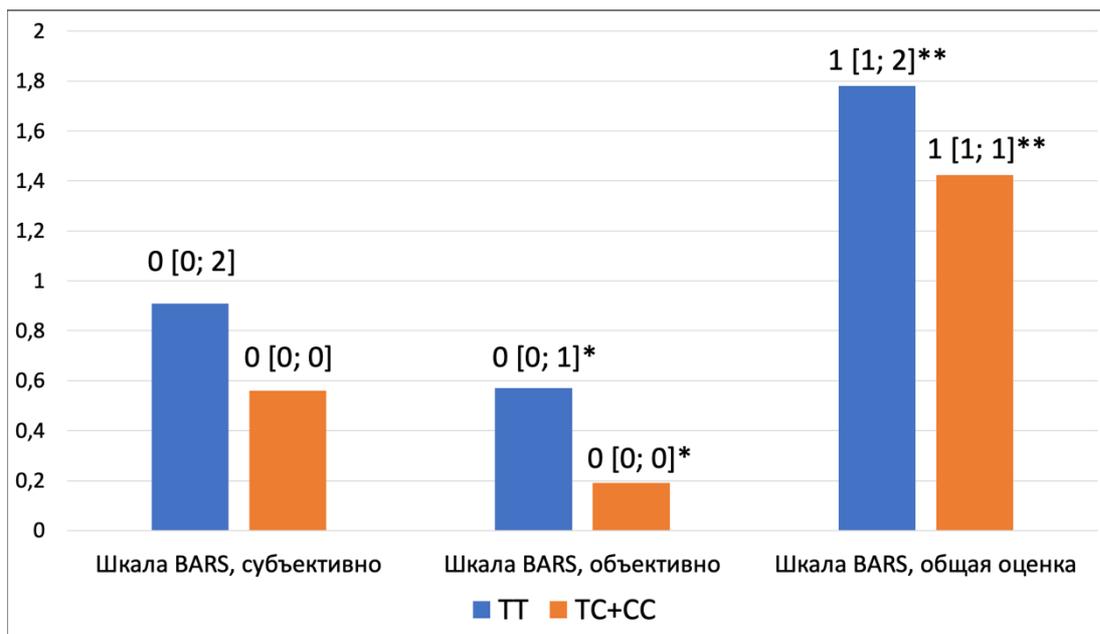


Рисунок 12 - Значимые различия выраженности акатизии согласно шкале BARS у носителей разных генотипов полиморфного варианта *HTR2A* rs6313

Примечание: нет достоверных различий для субъективной подшкалы BARS; * - $p=0,029$; ** - $p=0,023$.

Анализ частоты встречаемости отдельных НР показал, что носители аллели С по сравнению с гомозиготами ТТ чаще отмечали «Увеличение длительности сна» (24,4% vs. 0%; $p=0,006$) и «Тремор» (35,9% vs. 4,3%; $p=0,003$).

3) Носители полиморфного варианта *COMT* rs4680

Средние баллы шкал UKU SERS, BARS и SAS значимо не различались между носителями разных генотипов *COMT* rs4680 (Таблица А.21).

Анализ отдельных НР позволил установить, что среди носителей полиморфной аллели значимо реже выявлялись любые НР (82,7% vs. 100%; $p=0,019$), а также особо – «Снижение концентрации внимания» (1,3% vs. 23,1%; $p=0,001$) и «Ортостатическое головокружение» (24% vs. 53,8%; $p=0,007$).

4) Носители полиморфных вариантов *ANKK1B* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

Полные данные представлены в Таблице А.21. Не было выявлено значимых ассоциаций параметров безопасности фармакотерапии с данными полиморфными вариантами.

4.2. Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии через 28 дней наблюдения

В рамках настоящего исследования 68 пациентов прошли 28-дневный период наблюдения. Поскольку это пациенты, которые входят в состав общей выборки исследования, для них не будут повторно проводиться анализы эффективности и безопасности фармакотерапии на 14 сутки наблюдения. Значение данной подгруппы именно в том, чтобы установить фармакогенетические предикторы ранней эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков.

4.2.1. Характеристика выборки

Обобщенные клинико-демографические характеристики выборки представлены в Таблице 19.

Таблица 19 - Обобщенные клинико-демографические характеристики пациентов, которые прошли 28-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Переменная	N	Среднее	SD	Минимум	Максимум
Возраст	68	15,06	1,67	10,00	17,00
ИМТ	63	21,11	5,24	14,40	39,98
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	68	1,7647	1,36171	1,00	8,00
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	68	13,8955	2,14712	6,00	17,00
Количество обострений в анамнезе	68	1,7313	1,28608	1,00	8,00
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	68	14,2239	1,96809	6,00	17,00
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	68	13,7836	18,39594	0,00	94,00
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	250,6434	170,27161	25,00	700,00
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	428,5735	266,36184	30,00	1300,00
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	373,9706	231,37762	40,00	962,00
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	369,5588	224,73141	50,00	962,00
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	368,1691	220,45094	0,00	877,50

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; SD – standard deviation

Данные о синдромальной структуре представлены в Таблице 20.

Таблица 20 - Сводная статистика по синдромальной структуре выборки пациентов, которые прошли 28-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Переменная		n	%
Ведущий синдром	Параноидный	10	14,7
	Галлюцинаторно-параноидный	47	69,1
	Депрессивно-параноидный	5	7,4
	Маниакально-параноидный	5	7,4
	Кататонический	1	1,5

Сводные сведения о получаемой фармакотерапии обобщены в Таблице 21. Основной антипсихотик мог быть заменен в течение периода наблюдения, как правило, замена происходила на 14 день лечения. Данное обстоятельство учтено в таблице. Аналогично отражены изменения сопутствующей фармакотерапии за 28 дней наблюдения.

Таблица 21 - Сведения о получаемой фармакотерапии пациентов, которые прошли 28-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Основной антипсихотик	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Галоперидол	41	60,3	32	47,1
Трифлуоперазин	3	4,4	5	7,4
Рisperидон	9	13,2	9	13,2
Клозапин	6	8,8	7	10,3
Зуклопентиксол	2	2,9	3	4,4
Оланзапин	7	10,3	9	13,2
Палиперидон	0	0,0	1	1,5
Тиоридазин	0	0,0	1	1,5
Левомепромазин	0	0,0	1	1,5
Второй антипсихотик	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Не применялся	30	44,1	26	38,2
Хлорпромазин	11	16,2	12	17,6
Левомепромазин	14	20,6	14	20,6
Галоперидол	2	2,9	5	7,4
Рisperидон	1	1,5	4	5,9
Клозапин	2	2,9	4	5,9
Трифлуоперазин	3	4,4	0	0
Зуклопентиксол	2	2,9	0	0

Продолжение Таблицы 21

Второй антипсихотик	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Оланзапин	2	2,9	0	0
Тиоридазин	1	1,5	0	0
Сульпирид	0	0	1	1,5
Кветиапин	0	0	1	1,5
Арипипразол	0	0	1	1,5
Антидепрессант	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Не применялся	56	82,4	47	69,1
Амитриптилин	4	5,9	7	10,3
Кломипрамин	3	4,4	4	5,9
Сертралин	5	7,4	8	11,8
Флувоксамин	0	0	2	2,9
Нормотимик	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Нет	57	83,8	49	72,1
Карбамазепин	3	4,4	9	13,2
Вальпроат	5	7,4	7	10,3
Ламотриджин	3	4,4	3	4,4
Корректор ЭПС	С 1 по 14 день		С 15 по 28 день	
	n	%	n	%
Нет	16	23,5	19	27,9
Циклодол	52	76,5	49	72,1

В Таблице 22 приведены частоты генотипов всех изученных полиморфных вариантов генов с оценкой соответствия равновесию Харди-Вайнберга для 68 пациентов.

Таблица 22 - Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациентов, которые прошли 28-дневный период наблюдения (n=68)

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
CYP3A4*22 C>T rs35599367	CC	66	97,06	0.0151	>0,05
	CT	2	2,94		
CYP3A5*3 (A6986G)	GG	59	86,76	6.4355	0,04
	AG	7	10,29		
	AA	2	2,94		
CYP2D6*4 (G1846A)	GG	53	77,94	1.045	>0,05
	GA	15	22,06		
CYP2D6*10 rs1065852 (C100T)	CC	48	70,59	2.0214	>0,05
	CT	20	29,41		
ABCB1 rs1128503 (1236C>T)	CC	19	27,94	0.6785	>0,05
	CT	37	54,41		
	TT	12	17,65		
ABCB1 rs2032582 (2677G>T/A)	GG	19	27,94	1.2089	>0,05
	GT	38	55,88		
	TT	11	16,18		
ABCB1 rs1045642 (3435C>T)	CC	10	14,71	1.378	>0,05
	CT	38	55,88		
	TT	20	29,41		
DRD2 rs1800497 (C2137T)	CC	41	60,29	0.0474	>0,05
	CT	24	35,29		
	TT	3	4,41		
DRD3 rs6280 (C>T)	CC	3	4,41	15.2944	0.0004
	CT	48	70,59		
	TT	17	25,00		
DRD3 rs324026 (C>T)	CC	4	5,88	3.5602	>0,05
	CT	37	54,41		
	TT	27	39,71		

Продолжение Таблицы 22

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
DRD4 rs1800955 (C-521T)	CC	15	22,06	1.4756	>0,05
	CT	39	57,35		
	TT	14	20,59		
HTR2A rs6313 (T102C)	TT	17	25,00	0.8928	>0,05
	TC	30	44,12		
	CC	21	30,88		
COMT rs4680 (G>A)	GG	15	22,06	0.0671	>0,05
	GA	35	51,47		
	AA	18	26,47		
ANKK1B rs7968606 (C>T)	CC	54	79,41	0.8955	>0,05
	CT	14	20,59		
	TT	0	0,00		
ZNF804A rs1344706 (A>C)	AA	27	39,71	3.0192	>0,05
	AC	26	38,24		
	CC	15	22,06		

4.2.2. Фармакокинетические генетические факторы

4.2.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

Результаты анализа для всех полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов представлены в Таблице А.22.

Значимые различия получены среди носителей полиморфных вариантов *ABCBI* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T. В частности, у носителей 1236C>T и 2677G>T наблюдалось большее количество обострений психического расстройства в анамнезе. Также у носителей 3435C>T отмечен значимо меньший индекс массы тела ($p=0,024$).

Дозировки антипсихотиков на всем протяжении периода наблюдения значимо не отличались между носителями разных генотипов изученных полиморфных вариантов (Таблица А.23).

Анализ исходной тяжести психотической симптоматики (Таблица А.24) выявил различия только для носителей полиморфных вариантов *ABCBI* 1236C>T и 2677G>T. У носителей полиморфной аллели обоих полиморфных вариантов балл *CGAS* был значимо ниже, что говорит о большей степени дезадаптации пациентов в связи с симптоматикой.

Дальнейший анализ касался изменений степени выраженности психотической симптоматики и переносимости фармакотерапии через 28 дней приема фармакотерапии. Промежуточный этап (14 день) не включен в результаты этого раздела, так как был изучен на выборке в 101 человек (см. Раздел 4.1.).

Носители полиморфного варианта *CYP3A4**22 не были включены в анализ ввиду малочисленности.

4.2.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии

1) Носители полиморфного варианта *CYP3A5**3

Не было выявлено значимых ассоциаций *CYP3A5**3 с параметрами эффективности фармакотерапии, подробные результаты представлены в Таблицах А.25-А.26.

2) Разные метаболизаторы *CYP2D6*

В результате проведенного анализа установлена только одна значимая ассоциация: балл *CGI-I* был ниже у «промежуточных» метаболизаторов по сравнению с «быстрыми» ($1,95 \pm 0,38$ vs. $2,39 \pm 0,86$; $p=0,017$). Это означает, что «промежуточные» метаболизаторы демонстрировали более выраженное улучшение по сравнению с исходным состоянием. Все результаты анализа представлены в Таблицах А.27-А.28.

3) Носители полиморфных вариантов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

Полные результаты анализа представлены в Таблицах А.29-А.30.

Не было выявлено значимых различий среднего балла психометрических шкал на 28 день. Для полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T установлено большее увеличение балла шкалы CGAS ($3,33 \pm 1,49$ vs. $2,2 \pm 1,03$; $p=0,024$). Это означает, что через 28 дней лечения носители генотипов СТ+ТТ демонстрировали улучшение социального функционирования и уменьшение психотической симптоматики в большей степени, чем гомозиготы СС.

4.2.2.2. Анализ безопасности фармакотерапии

1) Носители полиморфного варианта *CYP3A5**3

Не установлено значимых ассоциаций параметров безопасности фармакотерапии (Таблица А.31). Но при анализе частоты встречаемости отдельных НР установлено, что носители генотипа GA *CYP3A5**3 чаще отмечали акатизию ($55,6\%$ vs. 22% ; $p=0,048$). Ограничением находки является то, что носителей генотипа GA было всего 9 человек.

2) Разные метаболизаторы *CYP2D6*

Не было установлено значимых различий шкал измерения безопасности фармакотерапии между разными метаболизаторами *CYP2D6* за 28 дней наблюдения. Результаты представлены в Таблице А.32. Ассоциаций с отдельными НР также не установлено.

3) Носители полиморфных вариантов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

Проведенный анализ шкал измерения безопасности не установил значимых ассоциаций для трех полиморфных вариантов *ABCB1* (Таблица А.33).

Был проведен гаплотипический анализ для поиска ассоциаций с отдельными НР. Ввиду малочисленности выборки, значимых ассоциаций не получено.

4.2.3. Фармакодинамические генетические факторы

4.2.3.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

Исходные клинико-демографические характеристики у носителей разных генотипов некоторых полиморфных вариантов не были одинаковыми. Полные данные представлены в Таблице А.34.

Носительство *DRD2* rs1800497 ассоциировалось с несколько большим числом обострений в анамнезе ($p=0,043$).

У пациентов с полиморфным вариантом *COMT* rs4680 возраст начала приема антипсихотиков был значимо ниже ($13,88\pm 1,98$ vs. $15,4\pm 1,45$ лет; $p=0,007$).

Носители *ANKK1* rs7968606 отличались большей длительностью психического расстройства ($23\pm 20,9$ vs. $11,35\pm 17,07$ мес; $p=0,031$).

Пациенты с полиморфной аллелью *ZNF804A* rs1344706 (С) отличались как большим числом госпитализаций в анамнезе ($2,33\pm 1,84$ vs. $1,39\pm 0,74$; $p=0,01$), так и длительностью психического расстройства ($17,48\pm 17,21$ vs. $11,44\pm 18,94$; $p=0,016$).

Анализ дозировок антипсихотиков выявил различия только в одном случае. Носители *ZNF804A* rs1344706 на 21-23 сутки наблюдения принимали несколько меньшую дозу по сравнению с гомозиготами АА ($335,45\pm 238,29$ vs. $421,35\pm 195,37$; $p=0,047$).

Проведение сравнения фармакотерапии также выявило следующие особенности.

Было установлено, что носителям полиморфного варианта *ZNF804A* rs1344706 (А>С) реже назначали дополнительный препарат в первые 14 дней терапии ($65,9\%$ vs. $92,6\%$ соответственно, $p=0,018$), а также реже присоединяли нормотимик ($7,3\%$ vs. $29,6\%$, $p=0,02$).

Пациентам с «диким» генотипом АА *ZNF804A* rs1344706 (А>С) чаще назначался дополнительный антипсихотик между 14-м и 28-м днем терапии ($81,5\%$ vs. $48,8\%$, $p=0,01$).

Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 (T102C) между 14-м и 28-м днем чаще принимали нормотимик (35,3% vs. 5,9%, $p=0,027$) по сравнению с гомозиготами ТТ.

При сравнении частоты назначения антипсихотиков первого и второго поколения, было выявлено, что у носителей полиморфного варианта *COMT* rs4680 гораздо чаще назначался антипсихотик второй генерации (45,3% против 13,3%, $p=0,034$). Напротив, гомозиготы GG чаще получали антипсихотик первой генерации (86,7% против 54,7%, $p=0,034$).

Все выявленные особенности фармакотерапии будут учтены нами при интерпретации результатов.

Исходные данные о выраженности психотической симптоматики представлены в Таблице А.36.

Гомозиготные носители *DRD3* rs324026 (генотип ТТ) отличались большей выраженностью психоза по шкале CGI-S ($5,29\pm 0,85$ vs. $4,93\pm 0,73$; $p=0,035$).

Носители полиморфного варианта *ANKK1* rs7968606 отличались большим исходным баллом шкалы PANSS ($87,71\pm 11,21$ vs. $80,5\pm 12,93$; $p=0,044$) и ее подшкалы «Общие симптомы» ($41\pm 7,13$ vs. $35,48\pm 7,03$; $p=0,021$).

4.2.3.2. Анализ эффективности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, rs324026, *DRD4* rs1800955

Результаты анализа представлены в Таблицах А.37-А.38. Единственной находкой была большая разность балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» у носителей *DRD2* rs1800497 ($-10,67\pm 3,37$ vs. $(-8,18)\pm 4,87$; $p=0,019$). Это говорит о большей редукции продуктивной психотической симптоматики за 28 дней лечения.

2) Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313

Результаты анализа представлены в Таблицах А.39-А.40.

Установлено, что разность балла шкалы CGAS за 28 дней была выше у носителей полиморфной аллели С ($3,41 \pm 1,49$ vs. $2,41 \pm 1,23$; $p=0,017$). Это говорит о большей редукции психотической симптоматики.

3) Носители полиморфного варианта *COMT* rs4680

Результаты анализа представлены в Таблицах А.39-А.40.

Были выявлены значимые различия разности балла шкалы PANSS ($-32,4 \pm 13,56$ vs. $(-22,67) \pm 13,34$; $p=0,027$) и ее подшкалы «Общие симптомы» ($-13,87 \pm 8,6$ vs. $(-8,98) \pm 7,06$; $p=0,033$). Более выраженная редукция симптоматики наблюдалась у гомозигот GG.

4) Носители полиморфных вариантов *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

Результаты анализа представлены в Таблицах А.39-А.40.

У носителей генотипов СТ+ТТ полиморфного варианта *ANKK1* rs7968606 разность общего балла шкалы PANSS составила соответственно $(-33,21) \pm 13,42$ vs. $(-22,64) \pm 13,28$ ($p=0,013$), балла подшкалы PANSS «Общие симптомы»: $(-16,21) \pm 7,75$ vs. $(-8,45) \pm 6,81$ ($p=0,002$).

Других ассоциаций не обнаружено.

4.2.3.3. Анализ безопасности фармакотерапии

1) Носители полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, rs324026, *DRD4* rs1800955

Результаты отражены в Таблице А.41.

Носительство «дикий» аллели С полиморфного варианта *DRD3* rs6280 было ассоциировано с более высоким объективным баллом шкалы BARS ($0,31 \pm 0,64$ vs. $0,0 \pm 0,0$; $p=0,047$).

Носительство «дикий» аллели сцепленного с предыдущим полиморфного варианта *DRD3* rs324026 также приводило к худшей переносимости фармакотерапии. Об этом говорит больший балл подшкалы UKU SERS

«Неврологические нарушения» ($1,78 \pm 2,19$ vs. $0,46 \pm 1,1$; $p=0,005$), баллы шкалы BARS (Рисунок 13), и балл шкалы SAS ($2,6 \pm 2,88$ vs. $0,86 \pm 1,11$; $p=0,016$).

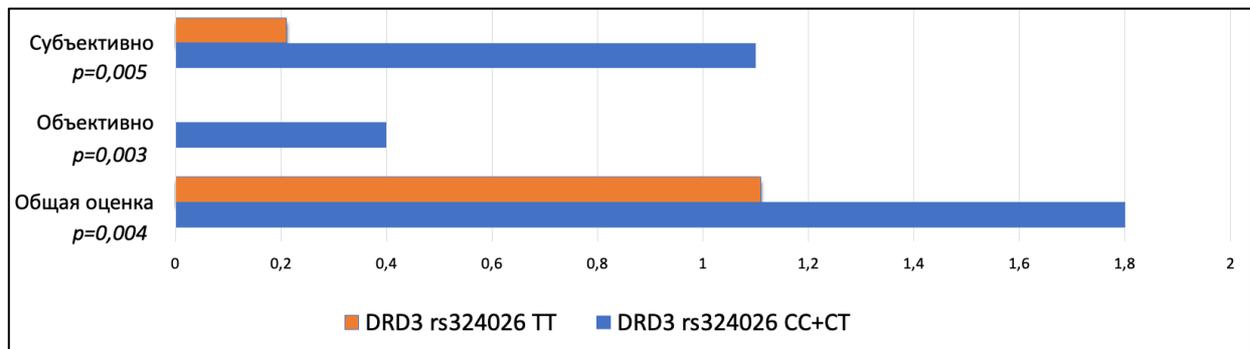


Рисунок 13 - Различия среднего балла шкалы BARS и ее подшкал между носителями разных генотипов полиморфного варианта DRD3 rs324026

Противоположные результаты продемонстрировал полиморфный вариант *DRD4* rs1800955. Его носительство ассоциировалось с более высоким баллом шкалы UKU SERS ($6,64 \pm 5,76$ vs. $3,07 \pm 3,01$; $p=0,034$), ее подшкалой «Психические нарушения» ($2,91 \pm 2,75$ vs. $1,4 \pm 1,76$; $p=0,037$) и баллом шкалы SAS ($2,11 \pm 2,42$ vs. $1,07 \pm 2,55$; $p=0,036$).

Анализ частот отдельных НР выявил следующее.

У гомозигот TT *DRD3* rs324026 реже отмечались ригидность мышц ($3,6\%$ vs. $27,5\%$; $p=0,011$) и акатизия ($10,7\%$ vs. $37,5\%$; $p=0,024$) по сравнению с носителями аллели С. Это соотносится с полученными результатами худшей переносимости фармакотерапии согласно оценочным шкалам носителями аллели С.

У носителей полиморфного варианта *DRD4* rs1800955 (С-521Т) чаще отмечалась любая НР по сравнению с гомозиготами СС ($88,7\%$ vs. $60,0\%$; $p=0,019$).

2) Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313

Результаты отражены в Таблице А.42.

Значимых отличий по параметрам безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения в зависимости от носительства данного полиморфного варианта выявлено не было.

3) Носители полиморфного варианта *COMT* rs4680

Результаты отражены в Таблице А.42.

Значимых ассоциаций со значениями оценочных шкал и с частотами отдельных НР выявлено не было.

4) Носители полиморфных вариантов *ANKK1B* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

Результаты отражены в Таблице А.42.

Единственной находкой был больший балл подшкалы UKU SERS «Прочие НР» у носителей *ANKK1B* rs7968606 СТ+ТТ ($0,79 \pm 1,31$ vs. $0,02 \pm 0,14$; $p=0,001$). Других значимых ассоциаций не выявлено.

Но следует упомянуть, что также носители аллели Т полиморфного варианта *ANKK1B* rs7968606 (С>Т) отмечали сыпь в течение 28 дней наблюдения (14,3% против 0,0%; $p=0,04$). Не найдено посторонних факторов, значимо ассоциированных с данной НР, поэтому следует проверить данную находку в будущих исследованиях.

4.3. Оценка значимости фармакогенетических факторов для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков

Проведенный регрессионный анализ позволил установить наиболее значимые предикторы эффективности и безопасности антипсихотиков. В анализы были включены все полиморфные варианты, изученные в данном исследовании [17].

Проведенная линейная регрессия оценила вклад полиморфных вариантов исследованных генов в изменение баллов оценочных шкал.

При проведении регрессионного анализа были последовательно построены модели линейной и логистической регрессии, определяющим фактором служил тип зависимой переменной.

Модели линейной регрессии были построены для выявления предикторов значений психометрических шкал. Для анализа категориальных переменных, в

частности ответа на терапию, факта наличия НР, применялась логистическая регрессия.

1) Линейная регрессия

В связи с тем, что количество выборки относительно небольшое, в модель было недопустимо включать все ковариаты одновременно. Поэтому анализ был разделен – сначала строились модели регрессии для фармакокинетических генетических факторов, затем построение моделей повторялось для фармакодинамических маркеров. Применялся шаговый отбор ковариат. Результат анализа представлен как коэффициент Бета и значение достоверности p . Значение коэффициента Бета может принимать положительные или отрицательные значения от 0 до 1. Ковариаты всегда были закодированы на два значения: 1 и 2. Под цифрой 2 всегда кодировался полиморфный генотип. Следовательно, если значение зависимой переменной было выше у носителей полиморфного варианта, коэффициент Бета принимал положительное значение, если же значение переменной снижалось – тогда наоборот. Отдельно следует отметить, что разность балла шкалы PANSS при ее значимом уменьшении на 14 день – отрицательное число. Значит, отрицательное значение Бета в этом случае говорит о более выраженной редукции симптоматики у носителей полиморфного генотипа. В случае, если для разности балла шкалы PANSS коэффициент Бета принимает положительное значение, носители полиморфного варианта отличались меньшей редукцией симптомов.

2) Логистическая регрессия

Применялся обратный метод отбора ковариат по Вальду. В качестве зависимых переменных в анализе участвовали «Ответ на фармакотерапию согласно снижению балла шкалы PANSS», «Факт наличия НР по мнению пациента» и «Факт наличия НР по мнению врача». В качестве ковариат поочередно были включены сначала фармакокинетические генетические факторы, затем фармакодинамические.

Результат логистической регрессии представлен в виде отношения шансов (ОШ), 95% доверительного интервала (95%ДИ) и значения достоверности *p*. В качестве опорной категории независимой переменной всегда использовался полиморфный генотип, который увеличивает или уменьшает риск наступления исхода.

В результате нами представлены данные только для тех моделей, которые продемонстрировали надежность прогнозирования.

4.3.1. Оценка ранней эффективности и безопасности (14 дней наблюдения)

В Таблице 23 представлены результаты линейного регрессионного анализа. Последовательно была выявлена роль фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии.

Таблица 23 - Результаты линейного регрессионного анализа для определения предиктивной значимости генетических факторов при прогнозировании эффективности и безопасности фармакотерапии на 14 день наблюдения (n=101)

Параметр	Бета	<i>p</i>
<i>CYP2D6</i> , опорная категория - IM		
Балл шкалы CGAS на 14 день	0,199	0,046
Подшкала PANSS "Общая симптоматика" на 14 день	-0,235	0,018
<i>ABCB1</i> 3435 C>T, опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Шкала BARS, субъективно, на 14 день	-0,213	0,032
Шкала BARS, объективно, на 14 день	-0,210	0,035
Шкала BARS, общая оценка, на 14 день	-0,202	0,043
<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T), опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Изменение балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	-0,259	0,009
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T), опорная категория - генотип ТТ		
Балл CGI-S на 14 день	0,198	0,048

Продолжение Таблицы 23

Параметр	Бета	p
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C), опорная категория - генотипы TC+CC		
Подшкала UKU SERS "Прочие симптомы" на 14 день	-0,289	0,003
Шкала BARS, объективно, на 14 день	-0,217	0,029
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T), опорная категория - генотипы CT+TT		
Балл шкалы SAS на 14 день	0,237	0,017

Примечания: Результаты представлены в виде коэффициента Бета и достоверности прогнозирования p. Коэффициент Бета относится к опорной категории независимой переменной (указано в соответствующей строке). IM – intermediate metabolizer.

Было установлено, что «промежуточные» метаболизаторы CYP2D6 отличались значимо меньшей выраженностью психотической симптоматики. Положительный коэффициент Бета для CGAS (Бета=0,199, p=0,046), а также отрицательный для подшкалы PANSS «Общая симптоматика» (Бета=-235, p=0,018) подтверждают это. Шкала CGAS при большем своем значении означает лучшую адаптацию пациента, шкала же PANSS интерпретируется иначе: чем выше балл, тем более выражены симптомы психоза. Данная находка является логичной, поскольку «промежуточный» тип метаболизма CYP2D6 может приводить к большей концентрации субстратов в крови, и повышать эффективность терапии.

Другим значимым фармакокинетическим маркером являлся полиморфный вариант *ABCB1* 3435 C>T. Носители генотипов CT+TT отличались меньшим баллом шкалы акатизии BARS. Данная находка является парадоксальной, так как носительство полиморфных вариантов *ABCB1* должно приводить к меньшей активности белка-транспортера Р-гр. Но в то же время, регрессионный анализ в данном случае подтвердил результаты гаплотипического анализа: «дикие» генотипы полиморфизмов *ABCB1* ассоциированы в нашем исследовании с худшей переносимостью фармакотерапии.

Подтверждено значимое влияние носительства полиморфного варианта *DRD2* 1800497 на изменение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика»: Бета= $(-0,259)$; $p=0,009$. У носителей *DRD2* 1800497 снижение продуктивной симптоматики на 14 день было более выраженным.

Носительство полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 сочеталось с меньшей выраженностью нежелательных реакций согласно подшкале UKU SERS «Прочие симптомы» (Бета= $-0,289$; $p=0,003$) и объективной подшкале акатизии BARS (Бета= $-0,217$; $p=0,029$). Таким образом, носительство полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 обладало протективным эффектом.

Интересный результат показал регрессионный анализ для шкалы SAS. Значимым предиктором увеличения ее балла являлся только полиморфный вариант *ANKK1* rs7968606: Бета= $0,237$; $p=0,017$. Следовательно, носительство генотипов СТ+ТТ сочеталось с большим риском антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов.

Логистический регрессионный анализ оценивал вероятность наступления нежелательных событий, а также вероятность ответа на фармакотерапию. Результаты представлены в Таблице 24.

Таблица 24 - Результаты логистического регрессионного анализа для определения предиктивной значимости генетических факторов при прогнозировании эффективности и безопасности фармакотерапии на 14 день наблюдения (n=101)

Параметр	ОШ	95%ДИ	p
<i>CYP2D6</i> , опорная категория - IM			
Факт наличия НР по мнению пациента	2,616	0,950-7,203	0,063
<i>DRD3</i> rs6280 (C>T), опорная категория - генотип ТТ			
Параметр	ОШ	95%ДИ	p
Факт наличия НР по мнению пациента	0,050	0,005-0,457	0,008
Ответ на терапию согласно изменению балла шкалы PANSS на 14 день	0,371	0,136-1,010	0,052

Продолжение Таблицы 24

Параметр	ОШ	95%ДИ	p
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T), опорная категория - генотип ТТ			
Параметр	ОШ	95%ДИ	p
Факт наличия НР по мнению пациента	0,152	0,018-1,258	0,081

Примечания: IM – intermediate metabolizer; ОШ – отношение шансов; ДИ - доверительный интервал; НР – нежелательная реакция

Пациенты с «промежуточным» метаболизмом *CYP2D6* на уровне тенденции к достоверности отличались большим риском наличия любой НР по сравнению с «быстрыми» метаболизаторами.

Полиморфные варианты *DRD3* rs6280 и rs324026 также проявили прогностическую значимость: их носительство снижало риск наличия НР у пациента на 14 день терапии. Также носители *DRD3* rs6280 (генотип ТТ) с меньшей вероятностью могли быть отнесены к ответившим на фармакотерапию согласно уменьшению балла шкалы PANSS.

К результатам стоит отнестись с осторожностью, так как большинство значимы лишь на уровне тенденции к достоверности.

4.3.2. Оценка эффективности и безопасности на момент окончания исследования (28 дней наблюдения)

Линейная регрессия оценивала вклад фармакогенетических факторов в изменение значений психометрических шкал. Результаты для прогностически надежных моделей представлены в Таблице 25.

Таблица 25 - Результаты линейного регрессионного анализа для определения предиктивной значимости генетических факторов при прогнозировании эффективности и безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения (n=68)

Параметр	Бета	р
<i>CYP2D6</i> , опорная категория - IM		
Балл CGI-I на 28 день	-0,271	0,026
<i>ABCBI</i> 3435 C>T, опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Параметр	Бета	р
Изменение балла шкалы CGAS между 1 и 28 днем	0,271	0,025
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C), опорная категория - генотипы ТС+СС		
Параметр	Бета	р
Изменение балла шкалы CGAS между 1 и 28 днем	0,294	0,015
<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T), опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Параметр	Бета	р
Изменение балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 28 днем	-0,275	0,024
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T), опорная категория - генотип ТТ		
Параметр	Бета	р
Подшкала UKU SERS "Неврологические симптомы" на 28 день	-0,338	0,005
Шкала BARS, субъективно, на 28 день	-0,311	0,010
Шкала BARS, объективно, на 28 день	-0,344	0,004
Шкала BARS, общая оценка, на 28 день	-0,349	0,004
Балл шкалы SAS на 28 день	-0,351	0,003

Продолжение Таблицы 25

Параметр	Бета	р
<i>DRD4</i> rs1800955 (C>T), опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Параметр	Бета	р
Изменение балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 28 днем	0,287	0,019
Балл подшкалы UKU SERS "Психические нарушения" на 28 день	0,239	0,049
Балл подшкалы UKU SERS "Нарушения со стороны вегетативной нервной системы" на 28 день	0,246	0,043
Балл шкалы UKU SERS на 28 день	0,273	0,024
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T), опорная категория – генотипы СТ+ТТ		
Параметр	Бета	р
Изменение балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 28 днем	-0,483	0,00002
Изменение балла шкалы PANSS между 1 и 28 днем	-0,380	0,001
Подшкала UKU SERS "Прочие симптомы" на 28 день	0,468	0,00005
<i>COMT</i> rs4680 (G>A), опорная категория – генотипы GA+AA		
Параметр	Бета	р
Изменение балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 28 днем	0,359	0,001
Изменение балла шкалы PANSS между 1 и 28 днем	0,365	0,002

Примечания: Результаты представлены в виде коэффициента Бета и достоверности прогнозирования *p*. Коэффициент Бета относится к опорной категории независимой переменной (указано в соответствующей строке). IM – intermediate metabolizer.

Было установлено, что «промежуточный» метаболизм CYP2D6 является предиктором лучшего исхода: более низкий балл CGI-I свидетельствует о значительном улучшении состояния.

Полиморфный вариант *ABCBI* 3435 C>T продемонстрировал значимую предиктивную роль большей эффективности терапии согласно увеличению балла шкалы CGAS.

Ассоциаций фармакокинетических генетических факторов с параметрами безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения выявлено не было.

При анализе фармакодинамических генетических факторов как предикторов исходов фармакотерапии на 28 день было получено достаточно много достоверных результатов.

Носители полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 отличались большим снижением балла шкалы CGAS, что указывает на лучшую эффективность.

Носительство генотипов СТ+ТТ полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 показало значимое снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» (Бета= $-0,275$); $p=0,024$).

Пациенты-носители генотипа ТТ полиморфного варианта *DRD3* rs324026 отличались значимо меньшей выраженностью антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов и акатизии согласно шкалам UKU SERS, BARS и SAS.

Полиморфный вариант *DRD4* rs1800955 ассоциировался с меньшей редукцией подшкалы PANSS «Негативная симптоматика». Также данный биомаркер был предиктором худшей переносимости фармакотерапии согласно баллу шкалы UKU SERS.

Носительство полиморфного варианта *ANKK1* rs7968606 ассоциировалось с большей эффективностью и меньшей безопасностью фармакотерапии. В частности, показана выраженная редукция шкалы PANSS у носителей генотипов СТ+ТТ. Но у тех же пациентов балл подшкалы UKU SERS «Прочие симптомы» был значимо выше.

Полиморфизм *COMT* rs4680 был ассоциирован с меньшей редукцией балла шкалы PANSS и ее подшкалы «Общая симптоматика». Влияние данного полиморфного варианта на параметры безопасности фармакотерапии регрессионный анализ не установил.

Логистический регрессионный анализ для периода наблюдения 28 дней не продемонстрировал статистически значимых моделей прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии.

4.4. Обсуждение результатов фармакогенетического исследования

Проведено клиническое фармакогенетическое проспективное исследование эффективности и безопасности антипсихотиков с острым психотическим эпизодом [8; 9; 12; 13; 14; 15; 16; 97; 98].

В результате проведенного анализа выборки были учтены все клинические и демографические факторы, которые могли повлиять на эффективность и безопасность фармакотерапии. Это позволило исключать влияние генетических полиморфизмов на исходы, если обнаруживалось перекрестное влияние иных факторов.

В результате получен большой фактический материал, который позволяет сделать выводы о значимости отдельных генетических полиморфизмов как прогностических факторов для выбора фармакотерапии. Важно не только то, что подобное исследование впервые проведено на популяции этнически русских подростков, но в него также включены полиморфные варианты, ранее среди подростков не изучавшиеся.

Следует отметить, что значимым ограничением является то, что некоторые полиморфные варианты по распространенности значимо отличались от распределения по Харди-Вайнбергу: *CYP3A5**3, *DRD3* rs6280, *DRD3* rs324026, *DRD4* rs1800955. Это означает, что все полученные для них ассоциации не могут быть экстраполированы на популяцию в целом. Вероятной причиной такого отклонения может быть особенность выборки: включены пациенты с психическими расстройствами, и эта группа может иметь отклонения частоты встречаемости определенных полиморфных вариантов. Гены системы дофамина вовлечены в патогенетические механизмы развития психотических расстройств, поэтому наша гипотеза имеет право на существование.

Но в подвыборке пациентов, которые прошли 28-дневный период наблюдения, значимые отличия от распределения Харди-Вайнберга выявлены только для полиморфных вариантов *CYP3A5**3 и *DRD3* rs6280. Это означает, что можно с большим доверием относиться к результатам, которые получены для

полиморфных вариантов *DRD3* rs324026 и *DRD4* rs1800955 на полной выборке пациентов.

Ниже будет последовательно проведено обсуждение найденных ассоциаций фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью фармакотерапии на 14 и 28 сутки наблюдения.

4.4.1. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с ранней эффективностью и безопасностью фармакотерапии

В результате проведенного исследования показано, что большая эффективность фармакотерапии согласно шкале PANSS характерна для носителей полиморфных вариантов *CYP3A4**22 и *CYP2D6**4, *10. Но у данного вывода, несмотря на его логичность, есть ограничения. Так, в выборке очень мало пациентов-носителей *CYP3A4**22, а «промежуточные» метаболитаторы *CYP2D6* исходно отличались от «быстрых» меньшей выраженностью психотической симптоматики. Тем не менее, представляется логичным, что замедление метаболизма антипсихотиков может приводить к их большей концентрации в крови, и как следствие повышать эффективность купирования психоза.

Интересно, что другие фармакокинетические факторы не показали значимых ассоциаций с ранней эффективностью фармакотерапии.

При исследовании безопасности установлено, что «промежуточные» метаболитаторы *CYP2D6* чаще отмечали нежелательные реакции. Это согласуется с проведенными ранее исследованиями: действительно, замедление метаболизма *CYP2D6* способно увеличить риск непереносимости антипсихотиков.

Ассоциации гаплотипа *ABCB1* 1236-2766-3435, напротив, выглядят противоречиво. «Дикие» аллели данных полиморфных вариантов ассоциированы с повышенным риском НР. Известно, что носительство «диких» аллелей связано с нормальной активностью эффлюксного транспортера Р-гр. При нормальной активности белок препятствует проникновению субстрата через барьеры организма – как в ЖКТ, так и в ЦНС [143]. Следовало ожидать худшей переносимости фармакотерапии у носителей полиморфных аллелей *ABCB1*, но в

нашем исследовании получен парадоксальный результат. Ген *ABCB1* действительно часто дает противоречивую информацию при его изучении [73; 143; 156]. Проведенное исследование не позволяет рекомендовать генотипирование *ABCB1* для прогнозирования безопасности фармакотерапии. Полученные результаты требуют репликации в новых исследованиях на аналогичных контингентах пациентов.

Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с ранней эффективностью и безопасностью фармакотерапии продемонстрировал в целом логичные результаты. Полиморфный вариант *DRD2* rs1800497 повышал эффективность купирования продуктивной симптоматики. В ранее проведенных исследованиях другие полиморфные варианты *DRD2* также были ассоциированы с эффективностью антипсихотиков [126; 214]. Но в мета-анализе Zhang et al. (2010) не выявлено значимых ассоциаций *DRD2* rs1800497 с ответом на антипсихотики у взрослых пациентов с шизофренией [214].

У носителей ТТ полиморфного варианта *DRD3* rs6280 нами была отмечена устойчивость негативных симптомов к проводимому лечению. Негативная симптоматика на этапе включения в исследование не отличалась между носителями разных генотипов. Известно, что рецепторы *DRD3* могут участвовать в механизмах формирования различных аффективных реакций за счет преимущественной локализации в лимбической системе [117; 194]. Наши данные согласуются с данными мета-анализа Hwang и соавт. (2010 г.), которые показали, что аллель Т ассоциирована с худшим ответом на клозапин при шизофрении по сравнению с аллелью С [94].

Полученные результаты указывают на риск формирования резистентности к лечению негативных симптомов у носителей *DRD3* rs6280.

Гораздо интереснее выглядят полученные ассоциации фармакодинамических генетических факторов с параметрами безопасности фармакотерапии. Регрессионный анализ подтвердил протективную роль *HTR2A* rs6313, *DRD3* rs6280 и *DRD3* rs324026 для развития НР. Соответственно, риск

непереносимости увеличивается при носительстве «диких» аллельных вариантов данных полиморфизмов.

В литературе нет объяснения патогенетического механизма, по которому носительство полиморфных вариантов *DRD3* rs6280 и *DRD3* rs324026 снижает риск НР. Поэтому мы можем говорить только о выявлении значимых фармакогенетических биомаркеров, установить механизм действия которых предстоит в будущем.

Блокада рецепторов серотонина антипсихотиками уменьшает выраженность экстрапирамидных НР. Полиморфный вариант *HTR2A* rs6313 способен изменять плотность рецепторов серотонина в разных областях мозга, что может изменить реакцию ЦНС на фармакотерапию [28; 124].

Следует принять во внимание важное ограничение: носители аллели С в первые три дня получали значимо более высокую дозу антипсихотиков по сравнению с носителями ТТ. Именно этим можно объяснить наличие тремора и увеличение длительности сна, так как это происходило в первые дни лечения. В этом смысле результаты по шкале BARS выглядят более значимыми, так как получены объективно при осмотре на 14 день приема фармакотерапии. В работе Grubor et al. (2020) не была выявлена значимая связь *HTR2A* rs6313 с риском экстрапирамидных реакций, в том числе – акатизии согласно шкале BARS [77]. Исследование Grubor et al. (2020) было проведено на взрослых пациентах, но похоже по дизайну на проведенное нами. Других работ, которые оценивали ассоциации выраженности акатизии по шкале BARS с носительством *HTR2A* rs6313, в литературе обнаружено не было. Результаты исследования Gunes et al. (2007) совпадают с нашими в части большей частоты экстрапирамидных реакций у носителей аллели С [80]. Таким образом, протективная роль аллели Т полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 для развития ЭПС выглядит правдоподобно.

Полученные ассоциации *ANKK1B* rs7968606 с повышением балла шкалы SAS на 14 сутки приема фармакотерапии являются действительно новой находкой.

Ранее данный полиморфный вариант изучался у взрослых пациентов с шизофренией, и продемонстрирована его ассоциация с большей редукцией негативных симптомов при приеме оланзапина [138; 210]. Пока в литературе не опубликовано работ, посвященных ассоциациям *ANKK1* rs7968606 с безопасностью психофармакотерапии. Также точные механизмы влияния *ANKK1* rs7968606 на патогенез психотического эпизода и на фармакодинамику антипсихотиков пока не установлены [50; 210].

4.4.2. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью фармакотерапии через 28 дней фармакотерапии

Фармакокинетические генетические факторы не ассоциировались с безопасностью фармакотерапии на 28 сутки наблюдения. Но предиктивная роль для эффективности сохранялась.

Вероятно, что наиболее ярко концентрация препаратов в крови влияет на переносимость только в первые 2 недели лечения. В дальнейшем происходит установление равновесной концентрации, которую в том числе регулирует врач путем клинической оценки эффективности и безопасности. На 28 день фармакокинетические генетические факторы уже не так значимы, поскольку дозировка препарата подобрана исходя из клинического статуса пациента. Следовательно, даже у «промежуточных» метаболитов редуцируются НР, поскольку в ответ на их появление за первые 14 дней лечащий врач отреагировал коррекцией дозировки.

Из этого следует высокая прогностическая значимость фармакокинетических генетических факторов для безопасности фармакотерапии при ее инициации.

С другой стороны, достаточно выражено проявилось влияние нескольких фармакодинамических генетических факторов как на эффективность, так и на безопасность фармакотерапии. Здесь вполне можно говорить о том, что предиктивная роль изменений в генах, связанных с нейромедиаторными системами, остается значимой в течение всего срока приема терапии. Более того,

значимость данных факторов даже более выражена, чем при анализе эффективности и безопасности первых 14 дней лечения.

В целом сохраняются тенденции, которые были выявлены на 14 день наблюдения. Полимофный вариант *DRD2* rs1800497 ассоциирован с большей редукцией продуктивной симптоматики. Полиморфизм *DRD3* rs324026 обладает протективным эффектом, снижая выраженность ЭПС. У носителей полиморфного варианта *DRD4* rs1800955 наблюдается резистентность негативной симптоматики к проводимому лечению, а также отрицательное влияние на безопасность терапии.

Аналогично меньшая эффективность показана среди носителей *COMT* rs4680. Этот результат интересен тем, что не совпадает с полученными ранее в других исследованиях [51; 65]. Носительство полиморфного варианта *COMT* rs4680 на других популяциях ассоциировалось с лучшим ответом на антипсихотики. В приведенных исследованиях участвовали взрослые пациенты [50], а также этнические мексиканцы [65]. Разумеется, это может влиять на выводы. Ранее ассоциации *COMT* rs4680 с эффективностью и безопасностью фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков не изучались. Следовательно, требуется проведение репликативных исследований для проверки выявленных ассоциаций.

Носительство полимофного варианта *ANKK1* rs7968606 приводило к большей редукции психотической симптоматики. Но с другой стороны – пациенты чаще жаловались на НР, поэтому данный биомаркер следует отнести к факторам риска непереносимости.

Сложность объяснений выявленных взаимоотношений очевидна. Далекое не для всех фармакодинамических генетических полиморфизмов существует понятное объяснение, как именно изменение рецептора может влиять на эффективность и безопасность терапии. Но выявленные в фармакогенетическом исследовании ассоциации должны быть реплицированы в дальнейшем.

В нашем исследовании не выявлено значимых ассоциаций носительства *ZNF804A* rs1344706 с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у

подростков с острым психотическим эпизодом. Точные механизмы, которые связывают данный полиморфизм с эффектом антипсихотиков, пока не известны. Но ранее была показана значимость носительства *ZNF804A* rs1344706 для эффективности антипсихотиков у взрослых пациентов [130; 193; 201]. Возможно, в новых исследованиях будут получены новые данные и для пациентов молодого возраста.

ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ CYP3A4/5 И CYP2D6 С ПАРАМЕТРАМИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

5.1. Общая характеристика выборки

Отдельной частью настоящего исследования был анализ ассоциаций активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 у подростков с острым психотическим эпизодом с эффективностью и безопасностью фармакотерапии.

Также в рамках этой части исследования планировалось сравнить активность изоферментов между носителями «диких» и полиморфных аллельных вариантов CYP3A4/5 и CYP2D6.

Анализ активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 на фоне приема фармакотерапии включал 83 пациента из общей выборки. От каждого пациента были получены образцы утренней мочи на момент включения в исследование и на 14 день наблюдения. Клинико-демографические характеристики, а также значения активности изоферментов представлены в Таблице 26.

Таблица 26 - Клинико-демографические параметры и значения активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 по выборке в целом, а также среди отобранной для анализа подгруппы носителей только «диких» генотипов полиморфных вариантов одноименных генов

Параметр	Все пациенты (n=83)		Только носители «диких» генотипов (n=51)	
	Среднее	SD	Среднее	SD
Возраст	15,20	1,66	15,45	1,62
ИМТ	21,53	4,71	22,32	4,25
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	1,84	1,43	1,84	1,38
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	13,86	2,30	14,12	2,17

Продолжение Таблицы 26

Параметр	Все пациенты (n=83)		Только носители «диких» генотипов (n=51)	
	Среднее	SD	Среднее	SD
Количество обострений в анамнезе	1,84	1,41	1,80	1,46
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	243,88	183,84	241,33	205,00
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	371,51	232,45	378,73	238,21
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	365,00	237,92	373,27	239,58
Активность изофермента CYP3A на момент включения	2,25	2,57	1,94	1,59
Активность изофермента CYP3A на 14 день	2,90	2,95	2,48	2,13
Активность изофермента CYP2D6 на момент включения	1,14	0,73	1,18	0,73
Активность изофермента CYP2D6 на 14 день	1,31	0,99	1,26	0,93
Разность активности CYP3A между 1 и 14 днем	0,64	3,36	0,55	2,79
Разность активности CYP2D6 между 1 и 14 днем	0,17	1,14	0,08	1,14

Примечание: SD – стандартное отклонение; ИМТ – индекс массы тела

Значимых различий исходной активности изоферментов в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP2D6*4* ($p=0,507$), *CYP2D6*10* ($p=0,679$)

и *CYP3A4*22* ($p=0,849$). Показана тенденция к достоверности для носителей полиморфного варианта *CYP3A5*3*: активность *CYP3A4/5* была выше ($7,12\pm 6,61$ vs. $1,87\pm 1,48$; $p=0,079$). Этот результат должен быть интерпретирован с осторожностью, так как всего в анализе участвовало 6 носителей *CYP3A5*3*. Хотя ожидается, что среди носителей активность изоферментов *CYP3A4/5* будет выше, чем у пациентов без *CYP3A5*3*.

Для проведения анализа влияния активности изоферментов на эффективность и безопасность терапии были исключены носители полиморфных вариантов *CYP3A4*22*, *CYP3A5*3*, *CYP2D6*4*, *9, *10. В результате предиктивная роль активности изоферментов оценивалась только среди пациентов, у которых было исключено влияние генетических факторов на фенотип. Это позволило также объективно оценить изменение активности изоферментов на фоне фармакотерапии. Характеристики пациентов, которые были отобраны для анализа, также представлены в Таблице 26.

5.2. Ассоциации активности изоферментов *CYP2D6* и *CYP3A4/5* с параметрами эффективности фармакотерапии

Проведенный анализ не установил значимых корреляций параметров активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с дозировками получаемых антипсихотиков.

Дальнейший анализ оценивал корреляционные связи активности изоферментов *CYP3A* и *CYP2D6* с параметрами эффективности и безопасности.

Не было выявлено значимых корреляций активности *CYP3A4/5* с параметрами эффективности фармакотерапии.

Получены значимые корреляции активности *CYP2D6* с параметрами эффективности фармакотерапии согласно шкале PANSS. Исходно более высокая активность *CYP2D6* значимо коррелировала с меньшей редукцией «Продуктивной симптоматики» через 14 дней ($r=0,284$; $p=0,043$). Также обнаружены положительные корреляции исходной активности *CYP2D6* и более высокого балла шкалы PANSS ($r=0,365$; $p=0,009$) и ее подшкал «Продуктивная симптоматика»

($r=0,44$; $p=0,001$), «Негативная симптоматика» ($r=0,327$; $p=0,019$), «Общие симптомы» ($r=0,28$; $p=0,047$). Данная находка говорит в пользу того, что пациенты с ускоренным метаболизмом CYP2D6 отличаются меньшей эффективностью фармакотерапии. В данную часть исследования включены только «быстрые» метаболизаторы, поэтому исключено влияние генотипа.

5.3. Ассоциации активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами безопасности фармакотерапии

Не установлено значимых ассоциаций активности изоферментов с баллами шкал UKU SERS, BARS и SAS на 14 день наблюдения.

Проведенный анализ активности изоферментов у пациентов с НР и без таковых позволил установить отдельные ассоциации. Так, исходная активность изофермента CYP2D6 была достоверно ниже у пациентов с НР «Запор» ($p=0.014$), «Тремор» ($p=0.042$) и «Сонливость/седация» ($p=0.047$). Подробные данные представлены в Таблице 27.

Таблица 27 - Различия исходной активности изофермента CYP2D6 у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия отдельных нежелательных реакций

Нежелательные реакции на 14 день исследования	Наличие симптома	Активность изофермента CYP2D6 на момент включения в исследование		p
		Медиана	Q1; Q3	
Тремор	Есть	0,54	0,4; 1,1	0,042
	Нет	1,04	0,85; 1,59	
Сонливость / седация	Есть	0,958	0,565; 1,26	0,047
	Нет	1,276	0,9; 1,85	
Запор	Есть	0,68	0,32; 0,856	0,014
	Нет	1,0374	0,848; 1,59	

При анализе активности *CYP3A4/5* была найдена только одна значимая ассоциация с безопасностью фармакотерапии. Среднее значение активности изофермента *CYP3A4/5* при включении в исследование у пациентов с фактом любой НР было статистически выше, чем у пациентов без жалоб на НР ($Me=1,67$; [1; 2,9] vs. $Me=1$; [0,5; 2,24], $p=0.046$).

5.4. Обсуждение результатов ассоциаций активности изоферментов *CYP3A4* и *CYP2D6* с эффективностью и безопасностью фармакотерапии

В данной части исследования нами была предпринята попытка установить наличие взаимосвязей между носительством полиморфных вариантов *CYP3A4/5* и *CYP2D6* с активностью одноименных изоферментов [11]. Результат оказался отрицательным, что выглядит весьма интересной находкой. С другой стороны, вполне возможно влияние других факторов на активность изоферментов, что нивелировало роль прогенотипированных нами полиморфных вариантов.

На данном этапе следует признать, что есть ассоциации полиморфных вариантов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* с параметрами безопасности фармакотерапии, но при этом необязательно фенотипирование изофермента *CYP2D6* продемонстрирует низкий показатель активности. Вполне возможно, что на результатах сказалось как влияние посторонних факторов (питание, прием лекарств до госпитализации), так и технические трудности (взятие утренней мочи могло происходить как 7 утра, так и в 9 утра; также могли быть изменения концентрации метаболитов в моче при хранении).

Наши результаты не могут свидетельствовать о том, что у подростков предиктивная роль полиморфных вариантов *CYP2D6* и *CYP3A4/5* для фенотипа изоферментов ниже, чем у взрослых. Однако, этот вопрос следует поставить, и подтвердить или опровергнуть наш вывод в будущих исследованиях. Действительно, активность изоферментов цитохрома P450 изменяется с возрастом, и также с возрастом может меняться влияние генотипа на скорость метаболизма. В литературе нет исследований, которые были посвящены фенотипированию *CYP2D6* и *CYP3A4/5* у подростков с острым психотическим эпизодом. Но для

взрослых достоверно показано, что полиморфные варианты CYP2D6 способны с очень высокой вероятностью предсказать фенотип изофермента [204].

Проведенный нами анализ ассоциаций активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5 с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии показал вполне ожидаемые результаты. Наша гипотеза оказалась верна: исключение пациентов с полиморфными вариантами, которые замедляют скорость работы изофермента, не привела к отсутствию различий. Напротив, мы исключили дополнительный немодифицируемый фактор из анализа, поэтому результат точнее отражает взаимосвязь активности изоферментов с клиническими параметрами.

Более высокая активность изофермента CYP2D6 ассоциировалась с меньшей редукцией психотической симптоматики. Это вполне логично, так как большинство антипсихотиков метаболизируются CYP2D6 [160]. Соответственно, при более активной элиминации препарата его концентрация в крови будет ниже. Аналогичным образом можно объяснить, что у пациентов с некоторыми НР активность CYP2D6 до начала терапии была ниже.

Но результат, полученный для изофермента CYP3A4/5, выглядит противоречиво. Во-первых, не выявлено ассоциаций его активности с параметрами эффективности. Во-вторых – исходно более высокая активность CYP3A4/5 была связана с большей частотой НР у пациентов. Это сложно объяснить, поскольку CYP3A4/5 метаболизирует небольшое количество антипсихотиков. Следовательно, повышение частоты НР могло быть связано и с сопутствующей фармакотерапией. Ввиду малочисленности выборки, мы не выявили статистически значимых различий активности CYP3A4/5 в зависимости от приема дополнительно назначенных препаратов. Поэтому в нашем исследовании не получен ответ, почему более активный CYP3A4/5 до начала терапии ассоциирован с большей частотой НР. Это предстоит проверить в будущих исследованиях.

На основании проведенного фармакометаболического исследования было подтверждено, что у подростков с острым психотическим эпизодом скорость

метаболизма изофермента CYP2D6 обратно пропорциональна эффективности и прямо пропорциональна безопасности фармакотерапии.

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОДРОСТКАМ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

В результате проведенного нами исследования получены ценные сведения о клинических и фармакогенетических факторах риска неэффективности и безопасности фармакотерапии у весьма чувствительного контингента пациентов.

Мы считаем, что на первом месте стоит прогнозирование безопасности фармакотерапии. Именно развитие НР может привести к инкомплаентности пациента, прерыванию терапии и новым рецидивам с последующей инвалидизацией. Следовательно, в нашу прогностическую модель включены те факторы риска, которые были ассоциированы с безопасностью фармакотерапии.

Мы признаем высокую значимость биомаркеров, которые ассоциированы с риском фармакорезистентности: *DRD4* rs1800955 и *COMT* rs4680. Следует проводить их дальнейшее изучение, а в случае выявления у пациента – быть настороженным на предмет низкой эффективности. Знание о наличии генетической предрасположенности к неэффективности фармакотерапии оказывается полезно после того, как купировано острое состояние. Но на этапе инициации более важным является назначение безопасной фармакотерапии, так как в случае развития НР увеличивается срок лечения пациента, могут возникнуть сложности в связи с заменой лекарства и недоверием пациента к врачу.

На Рисунке 14 изображен предлагаемый нами алгоритм подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом.

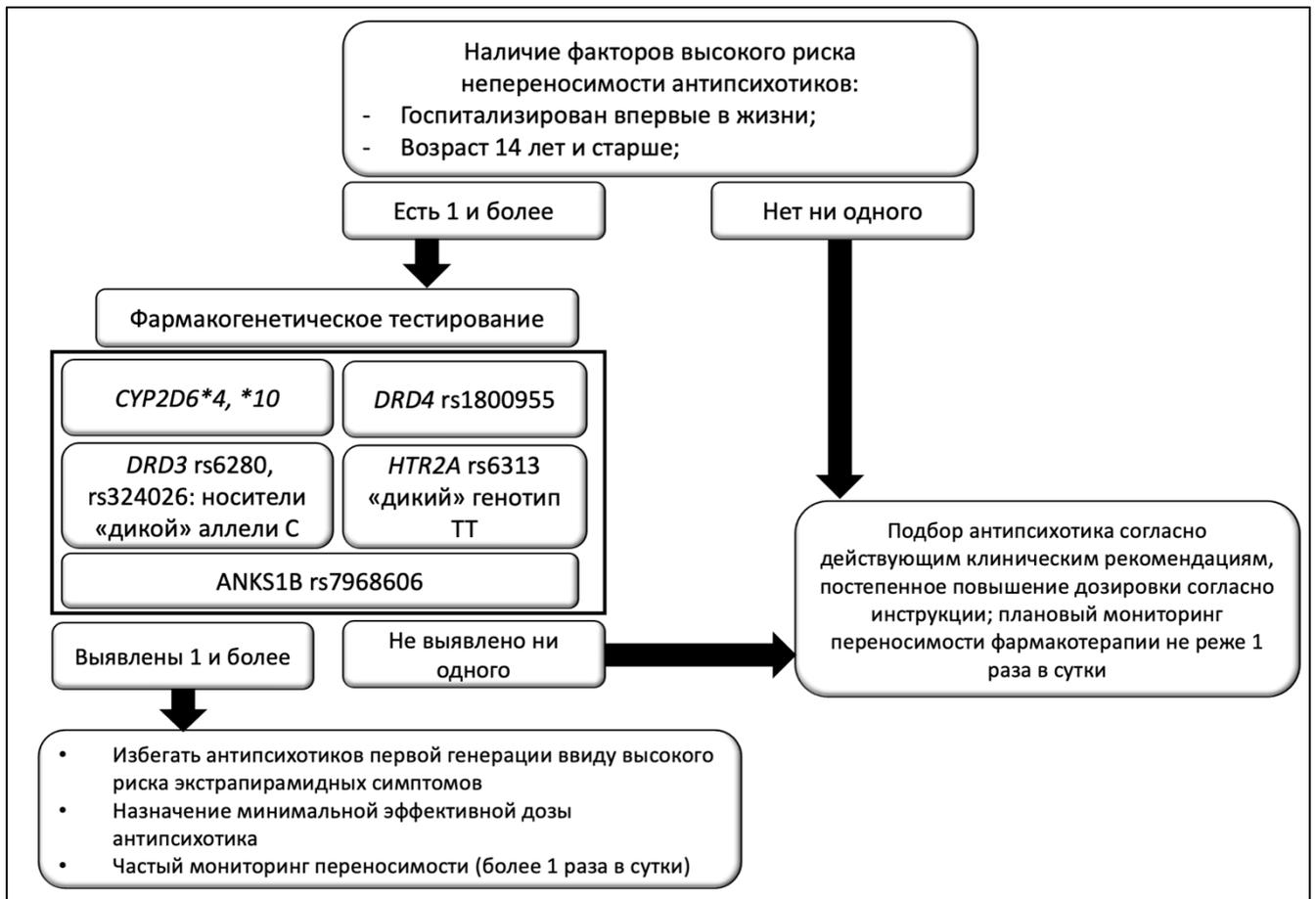


Рисунок 14 - Рекомендуемая схема персонализации фармакотерапии для подростков с острым психотическим эпизодом, основанная на выявленных в настоящем исследовании клинических и фармакогенетических факторах

Первым шагом является установление клинических факторов риска: первая в жизни госпитализация, а также возраст 14 лет и старше. При выявлении одного из них пациенту рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования до назначения антипсихотика. В случае отсутствия данных факторов риска лечащий врач может начинать лечение эмпирически, исходя из действующих клинических рекомендаций. Мы согласны с тем, что препаратом первого выбора в подростковом возрасте должен быть АБГ. Однако назначение АПГ также является допустимым.

Следующим шагом является фармакогенетическое тестирование. Мы предлагаем генотипировать полиморфные варианты: *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKS1B* rs7968606 (аллель Т).

В случае, если у пациента выявляется носительство 1 или более генетических факторов риска, рекомендовано избегать назначения антипсихотиков первой генерации, придерживаться минимальной эффективной дозы антипсихотика, а также чаще мониторировать переносимость. Следует обращать особое внимание на ЭПС, которые не исключены даже при приеме антипсихотиков второй генерации.

Минимальная эффективная дозировка антипсихотика не всегда указана в инструкции по применению к препарату. Как правило, ее подбирают в процессе медленного увеличения дозы. Минимальная эффективная дозировка антипсихотика предполагает отсутствие или минимальную выраженность НР у пациента при достижении редукции психотической симптоматики.

Мониторинг безопасности фармакотерапии лечащим врачом, согласно действующим стандартам оказания медицинской помощи, осуществляется не реже 1 раза в сутки. Выявление фармакогенетических факторов риска означает, что мониторировать состояние пациента обязательно требуется чаще 1 раза в сутки. Особое внимание следует уделять оценке экстрапирамидных симптомов, акатизии, нарушения мочеиспускания. Данные НР в проведенном нами исследовании выявлялись чаще всего, и были значимо ассоциированы с носительством представленных в алгоритме полиморфных вариантов генов.

Приведенный алгоритм позволяет выявлять пациентов, относящихся к группе высокого риска плохой переносимости фармакотерапии. Более точные рекомендации по выбору препарата дать не представляется возможным, поскольку для этого нужны исследования гораздо большего масштаба. Но следует помнить, что сравнение эффективности антипсихотиков между собой не выявило преимуществ какого-либо препарата. Значит, выбор можно осуществлять из всего доступного врачу арсенала исходя из действующих клинических рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированное назначение фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом является актуальной проблемой. Подростки более чувствительны к психотропным препаратам по сравнению со взрослыми, и повышение безопасности терапии существенно увеличивает шансы на продолжение ее приема после купирования острого состояния. Вопрос эффективности неразрывно связан с безопасностью, поскольку при отсутствии нежелательных реакций пациент более склонен согласиться на прием лекарств, а также возможно достичь минимальной эффективной дозы.

В настоящее время проведено небольшое количество исследований безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом. Ранее не было опубликовано результатов отечественных фармакогенетических исследований эффективности и безопасности фармакотерапии у данного контингента пациентов. Следовательно, требовалось проведение исследования, которое учитывало этнические особенности пациентов, а также предоставило реальные данные о частоте и структуре нежелательных реакций в условиях детского психиатрического стационара.

Настоящее исследование было запланировано для решения данной проблемы. Было сформулировано 7 задач, для выполнения которых спланировано проведение двух отдельных исследований: фармакоэпидемиологического и клинического фармакогенетического.

В рамках фармакоэпидемиологического исследования было проанализировано 450 историй болезни подростков, госпитализированных с острым психотическим эпизодом в ведущее профильное учреждение страны – ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой» ДЗМ. Истории болезни были обработаны при помощи специального алгоритма поиска нежелательных реакций – метода глобальных триггеров, адаптированного для детской практики. Данный алгоритм ранее не был

использован в детской психиатрии, поэтому лист триггеров был несколько модифицирован для целей настоящего исследования.

Также из историй болезни извлекались демографические и клинические характеристики пациентов с целью использования их для выявления факторов риска непереносимости фармакотерапии.

Каждая история болезни также была оценена на предмет рациональности применения фармакотерапии. Для этого был использован специальный инструмент – индекс рациональности фармакотерапии (MAI – medical appropriateness index). Признаками нерациональной фармакотерапии являлись: дублирование препаратов одного класса, наличие межлекарственных взаимодействий категории «major», назначение препаратов «вне показаний».

Отдельной подзадачей фармакоэпидемиологического исследования было установить взаимосвязь между назначением антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку и риском развития нежелательных реакций.

В результате собранные данные были проанализированы как стандартными фармакогенетическими методами, так и при помощи машинного обучения. Это позволило существенно повысить точность проведенного анализа, поскольку методы машинного обучения могут выявлять нелинейные связи, неочевидные для других подходов.

В рамках фармакоэпидемиологического исследования в первую очередь была проанализирована нозологическая и синдромальная структура выборки. Большинство пациентов были выписаны с диагнозом «Острое полиморфное психотическое расстройство» (31,8%). Примерно в равных частях устанавливали диагнозы расстройств шизофренического спектра (23,3%) и шизоаффективного расстройства (22,2%). Среди нашей выборки преобладали галлюцинаторно-параноидный (40,7%) и депрессивно-параноидный синдромы (26,2%). На третьем месте по частоте был параноидный синдром (16%). Довольно редко встречались маниакально-параноидный (5,1%), депрессивный (4,7%), маниакальный (1,6%), кататонический (3,8%) и онейроидный (1,6%) синдромы.

В результате проведенного исследования была установлена частота и структура нежелательных реакций на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом. Наиболее частой НР являются антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные нарушения (ЭПС) – они выявлены более чем у 90 пациентов. Профильный триггер «Назначение корректора ЭПС» выявил 90 случаев данной НР, другие были установлены при помощи триггеров «Внезапная отмена препарата» и «Внезапное снижение дозы препарата». Также достаточно часто – у 7 пациентов – удавалось выявить неэффективность назначенной фармакотерапии, что привело к рецидиву и повторной госпитализации менее чем через месяц. В остальных случаях у пациентов выявлялись неспецифические НР: сыпь, сонливость, седация, тошнота, рвота. Было несколько случаев затруднения мочеиспускания и запоров, как правило, в качестве причины подозревались трициклические антидепрессанты. Однако триггер «Применение слабительных» только в 1 случае позволил установить НР, хотя был обнаружен в 28 историях болезни. Проведенное исследование при помощи метода глобальных триггеров позволило получить достаточно полную картину НР, которые отмечаются при фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков. Общая прогностическая мощность (PPV) листа триггеров была сопоставима с таковой из аналогичных исследований, которые проводились на других контингентах пациентов и равнялась 23,53%.

Наиболее значимыми триггерами для оценки безопасности в детском психиатрическом стационаре, согласно нашему исследованию, являются: «Сыпь», «Чрезмерная седация, сонливость, падения», «Внезапная отмена препарата», «Внезапное снижение дозы препарата», «Повторная госпитализация в течение 30 дней». Их применение рекомендовано в научных и практических целях. Другие триггеры нуждаются в модификации, также в будущих исследованиях следует разработать новые триггеры для детского психиатрического стационара.

Несмотря на то, что триггер «Нерациональные комбинации ЛС» не был прогностически значимым при поиске НР, исследование рациональности

фармакотерапии продемонстрировало очень интересные результаты. Применение нерациональных комбинаций препаратов существенно увеличивало риск развития НР у пациентов. Средний балл МАИ был значимо выше у пациентов с НР ($2,59 \pm 2,04$ vs. $2,14 \pm 2,07$; $p=0,03$). Проведенный анализ составляющих индекса МАИ позволил также установить, что НР чаще ассоциировались с дублированием препаратов одного класса ($38,9\%$ vs. $27,8\%$; $p=0,024$) и с наличием межлекарственных взаимодействий категории «Major» ($44,4\%$ vs. $31,8\%$; $p=0,015$).

Отдельно проведенный анализ безопасности при наличии назначения антипсихотика «вне показаний» по возрастному признаку показал, что риск НР у пациентов не увеличивается. Не было выявлено прямой связи при попарном сравнении между фактом приема препарата «вне показаний» и развитием НР у пациента. Но в то же время при наличии назначенного антипсихотика «вне показаний» у пациентов чаще выявлялись признаки нерациональной фармакотерапии: межлекарственные взаимодействия категории «Major» ($35,2\%$ vs. $16,15\%$; $p=0.0001$) и дублирования лекарств одного класса ($39,6\%$ vs. $15,43\%$; $p=0.0001$).

В завершение был проведен регрессионный анализ для выявления наиболее значимых факторов риска развития НР на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом.

Наиболее значимыми факторами риска являлись старший возраст (ОШ=1.143 (95%ДИ 1.029-1.271) $p=0.013$), факт госпитализации впервые (ОШ=2.315 (95%ДИ 1.437-3.729) $p=0.001$), а также наличие межлекарственных взаимодействий категории «Major» (ОШ=1.759 (95%ДИ 1.142-2.708) $p=0.01$). Идентичная картина наблюдалась при регрессионном анализе, использующем в качестве зависимой переменной только факт ЭПС.

В результате проведенного логистического регрессионного анализа было подтверждено, что применение антипсихотиков «вне показаний» не является значимым фактором риска развития нежелательных реакций (ОШ=0.994 (95%ДИ 0.572-1.726) $p=0.982$).

Результат анализа при помощи методов машинного обучения выявил, что наибольший риск развития нежелательных реакций у подростков в возрасте 14 лет и старше. Также значимым фактором риска является факт госпитализации впервые в жизни. Данные результаты подтверждают полученные ранее при регрессионном анализе. Но немаловажно, что зависимость НР от возраста нелинейная: риск существенно ниже в 12 лет, а также он снижается после 16 лет. Значит, не может быть применено правило «чем старше, тем выше риск». Есть определенная зависимость переносимости фармакотерапии от возраста пациента, она нелинейная и должна быть учтена при подборе терапии.

Итогом фармакоэпидемиологического исследования стало не только выяснение реальной картины безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом, но и выделение клинических факторов риска развития НР.

Второй частью диссертационной работы было клиническое фармакогенетическое проспективное исследование эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом. Основной задачей данного исследования был поиск значимых фармакогенетических факторов риска неэффективности и развития нежелательных реакций. В исследование включались подростки, госпитализированные с острым психотическим эпизодом. Всего включен 101 пациент. Проводилось проспективное наблюдение в течение 28 дней. От каждого участника исследования был получен соскоб буккального эпителия для проведения генотипирования. Панель генотипирования была составлена на основе проведенных ранее фармакогенетических исследований пациентов с психотическими расстройствами. Были в том числе добавлены полиморфные варианты, ранее не изученные на популяции подростков, принимающих антипсихотики. В результате все участники исследования были прогенотипированы на *CYP3A4**22 (rs2740574), *CYP3A5**3 (6986A>G, rs776746), *CYP2D6**4, *9, *10 (rs3892097, rs4986774, rs1065852), *ABCBI* 1236C>T (rs1128503), 2677G>T/A (rs2032582), 3435C>T (rs1045642), *DRD2*

(rs1800497), *DRD3* (rs6280, C>T), *DRD3* (rs324026, C>T), *DRD4* (rs1800955, C>T), *HTR2A* (rs6313), *COMT* rs4680 (G>A), *ZNF804A* rs1344706 (G>T), *ANKK1B* rs7968606 (C>T). Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка результатов фармакогенетического исследования включала как методы непараметрической статистики, так и регрессионный анализ. В результате были выделены наиболее значимые генетические факторы риска неэффективности и развития нежелательных реакций при фармакотерапии острого психотического эпизода.

В рамках фармакогенетического исследования последовательно проводился анализ эффективности и безопасности фармакотерапии на 14 и 28 день наблюдения. Для оценки эффективности применялись психометрические шкалы: Children's Global Assessment Scale (CGAS), Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Clinical Global Impression Severity (CGI-S) and Improvement (CGI-I). Безопасность оценивалась при помощи шкал UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS), Simpson-Angus Scale (SAS), Barnes Akathisia rating scale (BARS).

В первую очередь была проведена оценка ранней эффективности и безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов исследуемых генов.

Значимыми предикторами эффективности антипсихотиков выступали полиморфные варианты *CYP3A4* и *CYP2D6*, приводящие к замедлению активности изоферментов. Но для *CYP2D6* связь сомнительная, поскольку «промежуточные» метаболиты изначально отличались менее выраженным баллом подшкалы PANSS «Общие симптомы».

Также установлено, что «промежуточные» метаболиты *CYP2D6* чаще отмечали НР «Затруднение мочеиспускания».

Но при анализе безопасности получен и парадоксальный результат: носительство гаплотипа «диких» аллелей полиморфных вариантов *ABCBI*

1236C>T-2677G>T-3435C>T ассоциировалось с большей частотой отдельной НР. Также нелогично выглядит найденная связь между большей выраженностью акатизии у носителей «диких» гомозигот СС полиморфного варианта *ABCB1 3435 C>T*.

Среди фармакодинамических генетических факторов значимым предиктором ранней эффективности фармакотерапии был полиморфный вариант *DRD2 rs1800497* – показана его ассоциация со снижением выраженности продуктивной симптоматики. Другие биомаркеры не продемонстрировали значимых ассоциаций.

Безопасность фармакотерапии в первые 14 дней была связана с носительством полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *HTR2A rs6313* и *COMT rs4680*. При этом носительство *DRD2 rs1800497* и *HTR2A rs6313* увеличивало вероятность развития экстрапирамидных симптомов, а носительство *DRD3 rs6280* или *COMT rs4680* обладало «протективным» эффектом – некоторые проявления непереносимости отмечались значимо реже. Но результаты обладают противоречивостью: разные аллели *HTR2A rs6313* были ассоциированы с НР, требуется проведение новых исследований для уточнения.

Затем аналогичные расчеты были проведены для параметров эффективности и безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения.

В результате проведенного анализа не установлено значимых прогностических факторов эффективности и безопасности фармакотерапии.

Перспективной выглядит ассоциация шкалы CGI-I с «промежуточным» метаболизмом *CYP2D6*, поскольку исходный балл CGI-S между разными метаболиторами *CYP2D6* был почти одинаковый. Полученная ассоциация может быть объяснена тем, что при «промежуточном» типе метаболизма антипсихотики метаболизировались медленнее, в результате их концентрация в крови была выше и это повышало эффективность. Но без данных фармакокинетики нельзя это утверждать, требуются дальнейшие исследования.

Аналогично ассоциация носительства *ABCBI* 3435C>T с более выраженным регрессом психотической симптоматики по шкале CGAS может быть логически объяснена облегчением проникновения психотропных препаратов через гематоэнцефалический барьер. Но эти данные требуют дальнейшей проверки.

Полученные данные об ассоциации *CYP3A5**3 с частотой акатизии у пациентов нельзя считать убедительными ввиду малочисленности носителей генотипа GA. Этот генотип ассоциирован с ускорением метаболизма субстратов *CYP3A5**3, поэтому худшая переносимость фармакотерапии кажется нелогичной. Это можно объяснить только с позиций образования активных метаболитов.

Проведенный анализ также выявил довольно много ассоциаций полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения.

Полиморфный вариант *DRD2* rs1800497 был предиктором большей редукции продуктивной симптоматики, а с безопасностью фармакотерапии никак не ассоциировался.

Полиморфные варианты *DRD3* rs6280 и *DRD3* rs324026 оказывали «протективный» эффект – с их носительством значимо реже ассоциировались экстрапирамидные НР.

Носительство *DRD4* rs1800955 ассоциировалось с худшей переносимостью фармакотерапии как по оценочным шкалам, так и по опросу пациента.

Носительство полиморфного варианта *HTR2A* rs6313 ассоциировалось с большей редукцией психотической симптоматики. Маловероятно, что на это могло повлиять более частое назначение нормотимика, выявленное у носителей полиморфной аллели С.

Носители полиморфного варианта *ANKK1* rs7968606 показали более выраженную редукцию психотической симптоматики за 28 дней терапии. Исходно у них, по сравнению с гомозиготами CC, выраженность психоза была выше. Также носители *ANKK1* rs7968606 хуже переносили фармакотерапию.

Но некоторые ассоциации должны быть интерпретированы с ограничением.

Выявлено, что носители «дикого» генотипа *COMT* rs4680 GG отличались большей редукцией психотической симптоматики, но также им чаще назначали антипсихотик первой генерации. Хотя известно, что значимых отличий по эффективности между антипсихотиками первой и второй генерации не установлено, следует принять это во внимание. Отметим, что разницы между генотипами GG и GA+AA по безопасности фармакотерапии не выявлено. Антипсихотики первой генерации теоретически могли вызывать специфические нежелательные реакции, поэтому влияние *COMT* rs4680 на эффективность стоит считать значимой ассоциацией.

Роль полиморфного варианта *ZNF804A* rs1344706 как предиктора эффективности или безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней не установлена.

В заключение фармакогенетического исследования был проведен линейный и логистический регрессионный анализ для установления наиболее значимых факторов риска неэффективности и плохой переносимости фармакотерапии.

Носительство генотипов CT+TT полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 показало значимое снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» (Бета= $-0,275$); $p=0,024$).

Полиморфные варианты *DRD3* rs6280 и rs324026 отличались значимо меньшей выраженностью антипсихотик-индуцированных экстрапирамидных симптомов и акатизии согласно шкалам UKU SERS, BARS и SAS.

Полиморфный вариант *DRD4* rs1800955 ассоциировался с меньшей редукцией подшкалы PANSS «Негативная симптоматика». Также данный биомаркер был предиктором худшей переносимости фармакотерапии согласно баллу шкалы UKU SERS.

Носительство полиморфного варианта *ANKK1B* rs7968606 ассоциировалось с большей эффективностью и меньшей безопасностью фармакотерапии. В частности, показана выраженная редукция шкалы PANSS у носителей генотипов

СТ+ТТ. Но у тех же пациентов балл подшкалы UKU SERS «Прочие симптомы» был значимо выше.

Полиморфизм *COMT* rs4680 был ассоциирован с меньшей редукцией балла шкалы PANSS и ее подшкалы «Общая симптоматика». Влияние данного полиморфного варианта на параметры безопасности фармакотерапии регрессионный анализ не установил.

Также у большей части (n=83) пациентов-участников проспективного наблюдения было проведено измерение активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5. От каждого пациента были получены образцы утренней мочи на момент включения в исследование и на 14 день наблюдения. Данная часть исследования позволила нативно оценить ассоциации активности данных изоферментов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков. Это важно с точки зрения того, что генотипирование не может точно прогнозировать скорость метаболизма изофермента.

Из анализа были исключены носители полиморфных вариантов *CYP3A4**22, *CYP3A5**3, *CYP2D6**4, *9, *10.

Пациенты с ускоренным метаболизмом CYP2D6 отличались меньшей эффективностью фармакотерапии согласно корреляционному анализу значений психометрических шкал.

Не установлено значимых ассоциаций активности изоферментов с баллами шкал UKU SERS, BARS и SAS на 14 день наблюдения.

Проведенный анализ активности изоферментов у пациентов с НР и без таковых позволил установить отдельные ассоциации. Так, исходная активность изофермента CYP2D6 была достоверно ниже у пациентов с НР «Запор» (p=0.014), «Тремор» (p=0.042) и «Сонливость/седация» (p=0.047).

В заключительной части диссертационного исследования были обобщены данные фармакоэпидемиологического и клинического фармакогенетического исследований. Была построена прогностическая модель для персонализированного

подбора безопасной фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом.

В основу модели легли обнаруженные в фармакоэпидемиологическом исследовании клинические факторы риска непереносимости фармакотерапии. В случае их наличия, пациенту предлагается проведение фармакогенетического тестирования для исключения биомаркеров высокого риска развития нежелательных реакций.

Предлагается генотипировать следующие полиморфные варианты: *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKK1B* rs7968606 (аллель Т).

Данный алгоритм является первым шагом в развитии персонализированного подхода к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом. Требуется проведение новых исследований для уточнения перечня биомаркеров высокого риска непереносимости и фармакорезистентности. Эти находки должны лечь в основу разработки системы поддержки принятия решения по назначению фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом.

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа нозологической и синдромальной структуры острого психотического эпизода в подростковом возрасте установлено, что наиболее часто встречаются: острое полиморфное психотическое расстройство (31,8%), расстройства шизофренического спектра (23,3%) и шизоаффективное расстройство (22,2%). Наиболее распространенными ведущими синдромами являются галлюцинаторно-параноидный (40,7%), депрессивно-параноидный (26,2%) и параноидный (16%) синдромы.
2. Установлено, что частота нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом, выявленных методом глобальных триггеров, составила 32%. При этом наиболее частыми нежелательными реакциями являлись антипсихотик-индуцированные экстрапирамидные симптомы (62,5%), неспецифические проявления непереносимости (тошнота, рвота, седация, жалобы на затруднение мочеиспускания), которые приводили к резкой отмене фармакотерапии (17,36%), неэффективность фармакотерапии, повлекшая рецидив заболевания и повторную госпитализацию (4,86%), что подтверждает необходимость разработки персонализированного подхода к назначению антипсихотиков и режиму их дозирования для подростков.
3. Наличие потенциально опасных межлекарственных взаимодействий категории “Major” увеличивает риск нежелательных реакций при проведении фармакотерапии подростков с острым психотическим эпизодом (ОШ=1.759 (95%ДИ 1.142-2.708) $p=0.01$).
4. Установлено, что наиболее значимыми клиническими факторами риска развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом являлись старший возраст (ОШ=1.143 (95%ДИ 1.029-1.271) $p=0.013$) и факт госпитализации впервые (ОШ=2.315 (95%ДИ 1.437-3.729) $p=0.001$). Наиболее высокий риск непереносимости фармакотерапии отмечен в возрасте 14 лет и старше, наименьший – в 12 лет. Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не увеличивает частоту выявления нежелательных реакций у подростков с острым

психотическим эпизодом (ОШ=0.994 (95%ДИ 0.572-1.726) $p=0.982$).

5. Значимым предиктором ранней эффективности фармакотерапии по степени снижения продуктивной симптоматики был полиморфный вариант *DRD2* rs1800495 (Бета=(-0,259); $p=0,009$ по результатам линейного регрессионного анализа изменений балла шкалы PANSS). Напротив, полиморфный вариант *DRD4* rs1800955 снижал вероятность редукции негативной симптоматики (Бета=0,287; $p=0,019$), а *COMT* rs4680 – с меньшей редукцией общего балла шкалы PANSS (Бета=0,365; $p=0,002$).
6. Полиморфные варианты *HTR2A* rs6313, *DRD3* rs324026 и *DRD3* rs6280 значимо снижали вероятность нежелательных реакций у пациентов. Носительство *HTR2A* rs6313 сочеталось с меньшим баллом подшкалы UKU SERS «Прочие симптомы» (Бета=(-0,289); $p=0,003$) и объективной оценкой по шкале выраженности акатизии BARS (Бета=(-0,217); $p=0,029$). У носителей *DRD3* rs324026 отмечался меньший риск акатизии согласно шкале BARS (Бета=(-0,349); $p=0,004$); носители *DRD3* rs6280 отличались меньшим баллом шкалы выраженности экстрапирамидных симптомов SAS (Бета=(-0,351); $p=0,003$). Кроме того, *DRD3* rs6280 снижал риск наличия НР у пациента по его субъективной оценке (ОШ=0,05; 95%ДИ 0,005-0,457; $p=0,008$).
7. Полиморфный вариант *DRD4* rs1800955 приводил к большей выраженности нежелательных реакций по шкале UKU SERS на 28 день терапии (Бета=0,273; $p=0,024$). Носительство *ANKK1* rs7968606 ассоциировалось с большей выраженностью экстрапирамидных симптомов согласно шкале SAS на 14 день терапии (Бета=0,237; $p=0,017$).
8. Установлено, что пациенты с исходно более высокой активностью изофермента CYP2D6 отличались большей выраженностью общей психотической симптоматики согласно шкале PANSS ($r=0,365$; $p=0,009$) и ее подшкалам «Продуктивная симптоматика» ($r=0,44$; $p=0,001$), «Негативная симптоматика» ($r=0,327$; $p=0,019$), «Общие симптомы» ($r=0,28$; $p=0,047$) на 14 день терапии.
9. Выявлено, что исходная активность изофермента CYP2D6 достоверно ниже у

пациентов с нежелательными реакциями, развившимися на 14 день терапии. В частности, это касалось симптомов «Запор» ($p=0,014$), «Тремор» ($p=0,042$) и «Сонливость/седация» ($p=0,047$). Ассоциаций активности изофермента CYP3A4/5 с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии не выявлено.

10. Доказано, что факторами риска непереносимости фармакотерапии антипсихотиками являются полиморфные варианты *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель C), *DRD3* rs6280 (аллель C), *DRD4* rs1800955 (аллель T), *HTR2A* rs6313 (генотип TT) и *ANKK1* rs7968606 (аллель T), что позволяет рекомендовать включение фармакогенетического тестирования в протокол обследования подростков с острым психотическим эпизодом при поступлении в психиатрический стационар.
11. Разработанный алгоритм персонализированного подбора безопасной фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом на основе значимых клинико-фармакологических и фармакогенетических факторов риска, позволяет выделить в каждом конкретном случае группу факторов высокого риска развития нежелательных реакций, провести фармакогенетическое тестирование и принять решение о назначении терапии. Использование алгоритма может повысить эффективность лечения острого психотического эпизода у подростков за счет улучшения переносимости, большей приверженности к лечению, сокращения случаев отмены терапии из-за нежелательных реакций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется проведение скрининга пациентов с острым психотическим эпизодом на предмет значимых факторов риска развития нежелательных реакций: факт госпитализации впервые в жизни и возраст 14 лет и старше. Данным пациентам рекомендуется проведение фармакогенетического тестирования для исключения наличия полиморфных вариантов *CYP2D6**4, *10, *DRD3* rs324026 (аллель С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKK1* rs7968606 (аллель Т), увеличивающих вероятность наступления нежелательных реакций в ответ на фармакотерапию. В случае, если выявлен 1 или более генетических факторов риска, следует избежать назначения антипсихотика первой генерации, проводить медленную титрацию дозы, а также чаще мониторировать переносимость лечения.

Рекомендовано назначение антипсихотиков второй генерации, в том числе, если доступны только препараты, инструкцией которых не предусмотрено назначение до 18 лет: не получено доказательств повышения риска развития нежелательных реакций при назначении антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у подростков с острым психотическим эпизодом.

При проведении терапии пациента рекомендуется избегать дублирования препаратов одного класса, а также проверять назначаемые препараты на предмет потенциально опасных межлекарственных взаимодействий категории «Major», так как это является значимым фактором риска развития нежелательных реакций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АВГ – антипсихотик второй генерации
АПГ – антипсихотик первой генерации
ДИ – доверительный интервал
НР – нежелательная реакция
НС – нежелательное событие
ЛС – лекарственное средство
ОШ – отношение шансов
ОПЭ – острый психотический эпизод
BARS - Barnes Akathisia rating scale
CGAS - Children's Global Assessment Scale
CGI-I - Clinical Global Impression Improvement scale
CGI-S - Clinical Global Impression Severity scale
GAPPS - Global Assessment of Pediatric Patient Safety
GTT – global trigger tool
IHI – Institute for Health Improvement
MAI – medical appropriateness index
PACHMT - Pediatric All-Cause Harm Measurement Tool
PDP - Partial dependence plot
PPV – positive predictive value
PANSS - Positive and Negative Symptoms Scale
SAS - Simpson-Angus Scale
UKU SERS - UKU Side-Effect Rating Scale

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бурашникова И. С. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре (фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций, фармакогенетика): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2015. – 25 с.
2. Бурашникова И. С. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков / И. С. Бурашникова, К. А. Миннекеева, Д. А. Сычев [и др.] // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 5. – С. 109-113.
3. Государственный Российский реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Просмотрено: 1 сентябрь 2020 г.).
4. Дорофейкова М. В. Антипсихотическая полипрагазия при шизофрении в клинической практике / М. В. Дорофейкова, Н. Н. Петрова // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – № 3. – С. 16-19.
5. Дутова А. С. Ассоциация между полиморфизмом гена дофамин- β -гидроксилазы rs1611115 (C-1021T) и уровнем адипокинов крови у больных с первым эпизодом шизофрении при антипсихотической терапии/ А. С. Дутова, А. С. Озорнин, Н. В. Говорин [и др.] // Российский психиатрический журнал. – 2021. – № 3. – С. 67-75.
6. Иващенко Д.В. Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии/Д. В. Иващенко, Н. И. Буромская, Л. М. Савченко [и др.] // Медицинский совет. – 2018. - № 17. – С. 56-65
7. Иващенко Д. В. Доказательная фармакотерапия острого психотического эпизода и шизофрении у детей и подростков/ Д. В. Иващенко, Н. И. Буромская, М. Х. Тазагулова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. - № 12. – С. 132-138.
8. Иващенко Д. В. Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В.

- Иващенко, Н. И. Буромская, П. В. Шиманов [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. - 2019. - № 4-1. - С. 75-77
9. Иващенко Д. В. Полиморфные варианты DRD2 rs1800497 и ABCB1 3435C>T ассоциированы с параметрами безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: результаты пилотного исследования/ Д. В. Иващенко, С. З. Хоанг, М. Х. Тазагулова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. - №5. – С. 24–31.
 10. Иващенко Д. В. Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6/ Д. В. Иващенко, А. С. Осипов, Е. В. Назарова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. - № 6. – С. 11–18.
 11. Иващенко Д. В. Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В. Иващенко, Н. И. Буромская, А. Д. Малахова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. - № 3. – С. 19–26.
 12. Иващенко Д. В. Носительство полиморфного варианта COMT rs4680 ассоциировано с лучшей переносимостью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: проспективное наблюдательное клиническое исследование/ Д. В. Иващенко, М. В. Иванюта, Н. И. Буромская [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28. - №3. – С. 62–67.
 13. Иващенко Д. В. Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней/ Д. В. Иващенко, Л. В. Федина, Н. И. Буромская [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2021. - № 2. – С. 78-88.
 14. Иващенко Д. В. Полиморфные варианты генов рецепторов дофамина DRD2, DRD3 и DRD4 ассоциированы с ранней эффективностью и безопасностью

- антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В. Иващенко, Л. В. Федина, Д. А. Юделевич [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. - 2021. - № 2. – С. 75-80.
15. Иващенко Д. В. Полиморфные варианты генов ANKS1B rs7968606 (C>T) и ZNF804A rs1344706 (A>C) не ассоциированы с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В. Иващенко, Ю. Л. Петунова, Д. А. Юделевич [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. – 28. - № 9. – С. 28-33.
 16. Иващенко Д. В. Полиморфный вариант HTR2A rs6313 ассоциирован с нежелательными реакциями на антипсихотики у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В. Иващенко, Н. И. Буромская, П. В. Шиманов [и др.] // Фарматека. – 2021. - Т. 28. - № 9. – С. 45-51.
 17. Иващенко Д. В. Фармакогенетические предикторы эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ Д. В. Иващенко, Н. И. Буромская, П. В. Шиманов [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28 - №. 11. – С. 77-83
 18. Кирилочев О. О. Оценка риска осложнений лекарственной терапии геронтологических пациентов с психическими заболеваниями / О. О. Кирилочев, В. С. Тарханов // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 106-106.
 19. Кирилочев О. О. Межлекарственное взаимодействие при лечении больных в условиях психиатрического стационара / О. О. Кирилочев, А. Р. Умерова, И. П. Дорфман, А. В. Хрящёв // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 5. – С. 26-30.
 20. Кирилочев О. О. Безопасность фармакотерапии: клинико-фармакологический подход / О. О. Кирилочев, А. Р. Умерова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 10. – С. 127-133.
 21. Кирилочев О. О. Триггеры неблагоприятных лекарственных явлений в психиатрии как инструмент повышения безопасности фармакотерапии / О. О.

- Кирилочев, А. Р. Умерова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №. 12. – С. 172-180.
22. Курылев А. А. Влияние полиморфизмов гена цитохрома CYP2D6 на дозы антипсихотиков, длительность госпитализации и безопасность психофармакотерапии шизофрении в условиях реальной клинической практики / А. А. Курылев, В. М. Бродянский, Б. В. Андреев [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2017. – №. 1. – С. 14-21.
23. Мосолов С. Н. Алгоритмы биологической терапии шизофрении / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – №. 1. – С. 27-36.
24. Мосолов С. Н. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям / С. Н. Мосолов, Э. Э. Цукарзи, С. Г. Капилетти // Биологические методы терапии психических расстройств. – 2012. – С. 11-61.
25. Назаренко Г. И. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре / Г. И. Назаренко, Е. Б. Клейменова, В. А. Отделенов [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. – Т. 24. – №. 4. – С. 55-62.
26. Сычев Д. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией / Д. А. Сычев, Е. Е. Сосновский, В. А. Отделенов // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25. – №. 3. – С. 79-82.
27. Шевченко Ю. С. Концепция многоуровневой терапии как идеология межпрофессионального взаимодействия / Ю. С. Шевченко, А. А. Северный // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2013. – Т. 13. – №. 2. – С. 35-40.
28. Abdolmaleky H. M. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder / H. M. Abdolmaleky, S. Yaqubi, P.

- Papageorgis [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2011. – V. 129. – №. 2-3. – P. 183-190.
29. Abidi S. Psychosis in children and youth: focus on early-onset schizophrenia // *Pediatrics in review*. – 2013. – V. 34. – №. 7. – P. 296-305; quiz 305.
30. Agarwal S. Prevalence of adverse events in pediatric intensive care units in the United States / S. Agarwal, D. Classen, G. Larsen [et al.] // *Pediatric critical care medicine*. – 2010. – V. 11. – №. 5. – P. 568-578.
31. Alfageh B. H. Safety and tolerability of antipsychotic medication in individuals with autism Spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis / B. H. Alfageh, Z. Wang, P. Mongkhon // *Pediatric Drugs*. – 2019. – V. 21. – №. 3. – P. 153-167.
32. Alladi C. G. Dopamine (DRD 2) and serotonin (HTR 2A, 2C) receptor gene polymorphisms do not influence early response to risperidone in South Indian patients with schizophrenia / C. G. Alladi, R. P. RajKumar, S. Adithan // *Fundamental & clinical pharmacology*. – 2019. – V. 33. – №. 3. – P. 355-364.
33. Ardizzone I. Antipsychotic medication in adolescents suffering from schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials / I. Ardizzone, F. Nardecchia, A. Marconi // *Psychopharmacol Bull*. – 2010. – V. 43. – №. 2. – P. 45-66.
34. Armenteros J. L. Antipsychotics in early onset schizophrenia / J. L. Armenteros, M. Davies // *European child & adolescent psychiatry*. – 2006. – V. 15. – №. 3. – P. 141-148.
35. Ayani N. The epidemiology of adverse drug events and medication errors among psychiatric inpatients in Japan: the JADE study / N. Ayani, M. Sakuma, T. Morimoto [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2016. – V. 16. – №. 1. – P. 1-8.
36. Baeza I. Antipsychotic use in children and adolescents: a 1-year follow-up study / I. Baeza, E. de la Serna, R. Calvo-Escalona [et al.] // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2014. – V. 34. – №. 5. – P. 613-619.
37. Bai Y. Comparison of common side effects from mood stabilizers and antipsychotics between pediatric and adult patients with bipolar disorder: a systematic review of

- randomized, double-blind, placebo-controlled trials / Y. Bai, T. Liu, A. Xu [et al.] // Expert opinion on drug safety. – 2019. – V. 18. – №. 8. – P. 703-717.
38. Balijepalli C. et al. Change in prolactin levels in pediatric patients given antipsychotics for schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: a network meta-analysis / C. Balijepalli, E. Druyts, M. J. Zoratti, [et al.] // Schizophrenia research and treatment. – 2018. – V. 2018. – P. 1543034
39. Barnes T. R. E. The Barnes Akathisia rating scale–revisited //Journal of Psychopharmacology. – 2003. – V. 17. – №. 4. – P. 365-370.
40. Barron H. Neuroinflammation and oxidative stress in psychosis and psychosis risk / H. Barron, S. Hafizi, A. C. Andreazza [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2017. – V. 18. – №. 3. – P. 651.
41. Bioque M. A pharmacovigilance study in first episode of psychosis: psychopharmacological interventions and safety profiles in the PEPs project / M. Bioque, A. Llerena, B. Cabrera [et al.] // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2016. – V. 19. – №. 4. – P. pyv121.
42. Bora E. Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis / E. Bora, B. Yalincetin, B. B. Akdede [et al.] //Schizophrenia research. – 2018. – V. 193. – P. 3-10.
43. Brown J. T. Current strategies for predicting side effects from second generation antipsychotics in youth / J. T. Brown, C. Campo-Soria, J. R. Bishop // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2021. – P. 1-10.
44. Bruhn O. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance / O. Bruhn, I. Cascorbi // Expert opinion on drug metabolism & toxicology. – 2014. – V. 10. – №. 10. – P. 1337-1354.
45. Busner J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice / J. Busner, S. D. Targum // Psychiatry (Edgmont). – 2007. – V. 4. – №. 7. – P. 28.

46. Cacabelos R. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia / R. Cacabelos, R. Hashimoto, M. Takeda // *Psychiatry and clinical neurosciences*. – 2011. – V. 65. – №. 1. – P. 3-19.
47. Calafato M. S. The effect of CYP2D6 variation on antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: a systematic review and meta-analysis / M. S. Calafato, I. Austin-Zimmerman, J. H. Thygesen [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2020. – V. 20. – №. 5. – P. 629-637.
48. Caudle K. E. Standardizing CYP 2D6 genotype to phenotype translation: consensus recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group / K. E. Caudle, K. Sangkuhl, M. Whirl-Carrillo [et al.] // *Clinical and translational science*. – 2020. – V. 13. – №. 1. – P. 116-124.
49. Chan V. Schizophrenia and psychosis: Diagnosis, current research trends, and model treatment approaches with implications for transitional age youth // *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. – 2017. – V. 26. - №. 2. - P. 341-366.
50. Chang H. The schizophrenia risk gene ZNF804A: clinical associations, biological mechanisms and neuronal functions / H. Chang, X. Xiao, M. Li // *Molecular psychiatry*. – 2017. – V. 22. – №. 7. – P. 944-953.
51. Chen H. COMT genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: A Meta-analysis / H. Chen, J. Tu, P. Ni [et al.] // *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical Sciences*. – 2015. – V. 40. – №. 6. – P. 623-631.
52. Classen D. C. ‘Global trigger tool’ shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured / D. C. Classen, R. Resar, F. Griffin [et al.] // *Health affairs*. – 2011. – V. 30. – №. 4. – P. 581-589.
53. Clemmensen L. A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia / L. Clemmensen, D. L. Vernal, H. C. Steinhausen // *BMC psychiatry*. – 2012. – V. 12. – №. 1. – P. 1-16.

54. Conus P. Predictors of favourable outcome in young people with a first episode psychosis without antipsychotic medication / P. Conus, S. M. Cotton, S. M. Francey [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2017. – V. 185. – P. 130-136.
55. Correia C. T. Pharmacogenetics of risperidone therapy in autism: association analysis of eight candidate genes with drug efficacy and adverse drug reactions / C. T. Correia, J. P. Almeida, P. E. Santos [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2010. – V. 10. – №. 5. – P. 418-430.
56. Czerwensky F. CYP1A2* 1D and* 1F polymorphisms have a significant impact on olanzapine serum concentrations / F. Czerwensky, S. Leucht, W. Steimer // *Therapeutic drug monitoring*. – 2015. – V. 37. – №. 2. – P. 152-160.
57. Datta S. S. Evidence base for using atypical antipsychotics for psychosis in adolescents / S. S. Datta, A. Kumar, S. D. Wright // *Schizophrenia bulletin*. – 2014. – V. 40. – №. 2. – P. 252-254.
58. Davis T. P. P-glycoprotein trafficking as a therapeutic target to optimize CNS drug delivery / T. P. Davis, L. Sanchez-Covarubias, M. E. Tome // *Advances in pharmacology*. – 2014. – V. 71. – P. 25-44.
59. Díaz-Caneja C. M. Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review / C. M. Díaz-Caneja, L. Pina-Camacho, A. Rodríguez-Quiroga [et al.] // *npj Schizophrenia*. – 2015. – V. 1. – №. 1. – P. 1-10.
60. DiBonaventura M. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia / M. DiBonaventura, S. Gabriel, L. Dupclay // *BMC psychiatry*. – 2012. – V. 12. – №. 1. – P. 1-7.
61. Dinnissen M. Prescribing antipsychotics in child and adolescent psychiatry: guideline adherence / M. Dinnissen, A. Dietrich, J. H. van der Molen // *European child & adolescent psychiatry*. – 2020. – V. 29 - №. 12. - P. 1717-1727.
62. Driver D. I. Childhood onset schizophrenia and early onset schizophrenia spectrum disorders / D. I. Driver, N. Gogtay, J. L. Rapoport // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. – 2013. – V. 22. – №. 4. – P. 539-555.

63. Drugs interaction checker. URL: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
64. Emsley R. The nature of relapse in schizophrenia / R. Emsley, B. Chiliza, L. Asmal [et al.] // BMC psychiatry. – 2013. – V. 13. – №. 1. – P. 1-8.
65. Escamilla R. Association study between COMT, DRD2, and DRD3 gene variants and antipsychotic treatment response in Mexican patients with schizophrenia / R. Escamilla, B. Camarena, R. Saracco-Alvarez [et al.] // Neuropsychiatric disease and treatment. – 2018. – V. 14. – P. 2981.
66. Fekete S. Dose-Related Concentrations of Neuroactive/Psychoactive Drugs Expected in Blood of Children and Adolescents / S. Fekete, C. Hiemke, M. Gerlach // Therapeutic drug monitoring. – 2020. – V. 42. – №. 2. – P. 315-324.
67. Firouzabadi N. DRD3 Ser9Gly polymorphism and its influence on risperidone response in Autistic Children / N. Firouzabadi, A. Nazariat, K. Zomorrodian // Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. – 2017. – V. 20. – P. 445-452.
68. Flank J. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis / J. Flank, L. Sung, C. C. Dvorak // Drug safety. – 2014. – V. 37. – №. 10. – P. 791-804.
69. Fleeman N. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses / N. Fleeman, Y. Dunder, R. Dickson // The pharmacogenomics journal. – 2011. – V. 11. – №. 1. – P. 1-14.
70. Foley D. L. Systematic review of early cardiometabolic outcomes of the first treated episode of psychosis / D. L. Foley, K. I. Morley // Archives of general psychiatry. – 2011. – V. 68. – №. 6. – P. 609-616.
71. Friedman J. H. Greedy function approximation: a gradient boosting machine // Annals of statistics. – 2001. – P. 1189-1232.
72. Gardner D. M. International consensus study of antipsychotic dosing / D. M. Gardner, A. L. Murphy, H. O'Donnell [et al.] // American Journal of Psychiatry. – 2010. – V. 167. – №. 6. – P. 686-693.
73. Geers L. M. Association between 8 P-glycoprotein (MDR1/ABCB1) gene polymorphisms and antipsychotic drug-induced hyperprolactinaemia / L. M. Geers,

- I. V. Pozhidaev, S. A. Ivanova [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. – 2020. – V. 86. – №. 9. – P. 1827-1835.
74. Gerlach M. Therapeutic drug monitoring as a measure of proactive pharmacovigilance in child and adolescent psychiatry / M. Gerlach, K. Egberts, S. Y. Dang [et al.] // *Expert opinion on drug safety*. – 2016. – V. 15. – №. 11. – P. 1477-1482.
75. Grădinaru R. Impact of the CYP2D6 phenotype on hyperprolactinemia development as an adverse event of treatment with atypical antipsychotic agents in pediatric patients / R. Grădinaru, N. Andreescu, L. Nussbaum [et al.] // *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. – 2019. – V. 188. – №. 4. – P. 1417-1422.
76. Gressier F. Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain: a comprehensive review and meta-analysis / F. Gressier, S. Porcelli, R. Calati [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – V. 26. – №. 2. – P. 163-185.
77. Grubor M. HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C and HTR6 gene polymorphisms and extrapyramidal side effects in haloperidol-treated patients with schizophrenia / M. Grubor, M. Zivkovic, M. Sagud [et al.] // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – V. 21. – №. 7. – P. 2345.
78. Gründer G. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study / G. Gründer, M. Heinze, J. Cordes [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – V. 3. – №. 8. – P. 717-729.
79. Guengerich F. P. Recent structural insights into cytochrome P450 function / F. P. Guengerich, M. R. Waterman, M. Egli // *Trends in pharmacological sciences*. – 2016. – V. 37. – №. 8. – P. 625-640.
80. Gunes A. Serotonin and dopamine receptor gene polymorphisms and the risk of extrapyramidal side effects in perphenazine-treated schizophrenic patients / A. Gunes, M. G. Scordo, P. Jaanson [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2007. – V. 190. – №. 4. – P. 479-484.

81. Haddad P. M. The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: a review of recent meta-analyses / P. M. Haddad, C. U. Correll // *Therapeutic advances in psychopharmacology*. – 2018. – V. 8. – №. 11. – P. 303-318.
82. Haijma S. V. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects / S. V. Haijma, N. Van Haren, W. Cahn [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2013. – V. 39. – №. 5. – P. 1129-1138.
83. Harvey R. C. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia / R. C. Harvey, A. C. James, G. E. Shields // *CNS drugs*. – 2016. – V. 30. – №. 1. – P. 27-39.
84. Hattori S. Effects of ABCB1 gene polymorphisms on autonomic nervous system activity during atypical antipsychotic treatment in schizophrenia / S. Hattori, A. Suda, I. Kishida, [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2018. – V. 18. – №. 1. – P. 1-8.
85. De Hert M. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs / M. De Hert, J. Detraux, R. Van Winkel [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2012. – V. 8. – №. 2. – P. 114-126.
86. Heslin M. Diagnostic change 10 years after a first episode of psychosis / M. Heslin, B. Lomas, J. M. Lappin [et al.] // *Psychological medicine*. – 2015. – V. 45. – №. 13. – P. 2757-2769.
87. Hiemke C. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017 / C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – V. 51. – №. 01/02. – P. 9-62.
88. Hirsch L. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies / L. Hirsch, J. Yang, L. Bresee [et al.] // *Drug safety*. – 2017. – V. 40. – №. 9. – P. 771-781.
89. Holloman L. C., Marder S. R. Management of acute extrapyramidal effects induced by antipsychotic drugs / L. C. Holloman, S. R. Marder // *American journal of health-system pharmacy*. – 1997. – V. 54. – №. 21. – P. 2461-2477.

90. Hongkaew Y. UGT1A1 polymorphisms associated with prolactin response in risperidone-treated children and adolescents with autism spectrum disorder / Y. Hongkaew, S. Medhasi, E. Pasomsub [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2018. – V. 18. – №. 6. – P. 740-748.
91. Hooper A. J. Comparison of a Trigger Tool and voluntary reporting to identify adverse events in a paediatric intensive care unit / A. J. Hooper, J. Tibballs // *Anaesthesia and intensive care*. – 2014. – V. 42. – №. 2. – P. 199-206.
92. Howes O. D. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study / O. D. Howes, S. K. Bose, F. Turkheimer [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – V. 168. – №. 12. – P. 1311-1317.
93. Huang H. C. Cigarette smoking has a differential effect on the plasma level of clozapine in Taiwanese schizophrenic patients associated with the CYP1A2 gene-163A/C single nucleotide polymorphism / H. C. Huang, A. C. Lua, L. S. H. Wu [et al.] // *Psychiatric genetics*. – 2016. – V. 26. – №. 4. – P. 172-177.
94. Hwang R. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant / R. Hwang, C. Zai, A. Tiwari [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2010. – V. 10. – №. 3. – P. 200-218.
95. Ivanova S. A. CYP1A2 and CYP2D6 gene polymorphisms in schizophrenic patients with neuroleptic drug-induced side effects / S. A. Ivanova, M. L. Filipenko, N. M. Vyalova [et al.] // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – V. 160. – №. 5. – P. 687-690.
96. Ivashchenko D. V. Global trigger tool in child psychiatry: treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode/ D. V. Ivashchenko, N. I. Buromskaya, L. M. Savchenko [et al.] // *Int J Risk Saf Med*. – 2020. – №. 31. – P. 25-35.
97. Ivashchenko D. V. Pharmacogenetics of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode during first 14 days after admission: effectiveness and safety

- evaluation/ D. V. Ivashchenko, S. Z. Khoang, B. V. Makhmudova [et al.] // Drug metabolism and personalized therapy. – 2020. – V. 35 - № 4. – P. 20200102.
98. Ivashchenko D. V. CYP2D6 phenotype and ABCB1 haplotypes are associated with antipsychotic safety in adolescents experiencing acute psychotic episodes/ D. V. Ivashchenko, D. A. Yudelevich, N. I. Buromskaya [et al.] // Drug metabolism and personalized therapy. - 2021. DOI: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2021-0124>. URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/dmdi-2021-0124/html>.
99. Jallaq S. A. CYP2D6 phenotype influences aripiprazole tolerability in pediatric patients with mood disorders / S. A. Jallaq, M. Verba, J. R. Strawn [et al.] // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2021. – V. 31. – №. 1. – P. 56-62.
100. Ji H. Adverse drug events in Chinese pediatric inpatients and associated risk factors: a retrospective review using the Global Trigger Tool / H. H. Ji, L. Song, J. W. Xiao, [et al.] // Scientific reports. – 2018. – V. 8. – №. 1. – P. 1-7.
101. Jukic M. M. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study / M. M. Jukic, R. L. Smith, T. Haslemo [et al.] //The Lancet Psychiatry. – 2019. – V. 6. – №. 5. – P. 418-426.
102. Kaguelidou F. Use of antipsychotics in children and adolescents: a picture from the ARITMO population-based European cohort study / F. Kaguelidou, J. Holstiege, T. Schink [et al.] // Epidemiology and psychiatric sciences. – 2020. – T. 29. – P. e117
103. Kahn R. S. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R. S. Kahn, W. W. Fleischhacker, H. Boter [et al.] // The lancet. – 2008. – V. 371. – №. 9618. – P. 1085-1097.
104. Kahn R. S. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia / R. S. Kahn, I. E. Sommer // Molecular psychiatry. – 2015. – V. 20. – №. 1. – P. 84-97.
105. Kang S. G. rs7968606 polymorphism of ANKS1B is associated with improvement in the PANSS general score of schizophrenia caused by amisulpride / S. G. Kang, I. S. Chee, K. Lee [et al.] // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. – 2017. – V. 32. – №. 2. – P. e2562.

106. Kay S. R. SCID-PANSS: two-tier diagnostic system for psychotic disorders / S. R. Kay, L. A. Opler, R. L. Spitzer [et al.] // *Comprehensive psychiatry*. – 1991. – V. 32. – №. 4. – P. 355-361.
107. Keepers G. A. The American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia / G. A. Keepers, L. J. Fochtmann, J. M. Anzia [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2020. – V. 177. – №. 9. – P. 868-872.
108. Kennerly D. A. Characterization of Adverse Events Detected in a Large Health Care Delivery System Using an Enhanced Global Trigger Tool over a Five-Year Interval / D. A. Kennerly, R. Kudyakov, B. da Graca [et al.] // *Health services research*. – 2014. – V. 49. – №. 5. – P. 1407-1425.
109. Kim R. B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers // *Drug metabolism reviews*. – 2002. – V. 34. – №. 1-2. – P. 47-54.
110. Kirkendall E. S. Measuring adverse events and levels of harm in pediatric inpatients with the Global Trigger Tool / E. S. Kirkendall, E. Kloppenborg, J. Papp [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – V. 130. – №. 5. – P. e1206-e1214.
111. Koning J. P. Association of two DRD2 gene polymorphisms with acute and tardive antipsychotic-induced movement disorders in young Caucasian patients / J. P. Koning, J. Vehof, H. Burger [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2012. – V. 219. – №. 3. – P. 727-736.
112. Kornø K. T. Off-label prescribing of antipsychotics in a Danish child and adolescent mental health center: A register-based study / K. T. Kornø, L. Aagaard // *Journal of research in pharmacy practice*. – 2018. – V. 7. – №. 4. – P. 205.
113. Kostev K. Treatment patterns of patients with schizophrenia based on the data from 44,836 outpatients in Russia / K. Kostev, G. Osina, M. Konrad // *Heart and Mind*. – 2019. – V. 3. – №. 4. – P. 161.
114. Krause M. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: a network meta-analysis / M. Krause, Y. Zhu, M.

- Huhn [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2018. – V. 28. – №. 6. – P. 659-674.
115. Lally J. Antipsychotic medication in schizophrenia: a review / J. Lally, J. H. MacCabe // *British medical bulletin*. – 2015. – V. 114. – №. 1. – P. 169-179.
116. Landrigan C. P. Performance of the global assessment of pediatric patient safety (GAPPS) tool / C. P. Landrigan, D. Stockwell, S. L. Toomey [et al.] // *Pediatrics*. – 2016. – V. 137. – №. 6. – P. e20154076
117. Lannfelt L. Amino acid substitution in the dopamine D₃ receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders / L. Lannfelt, P. Sokoloff, M. P. Martres [et al.] // *Psychiatric Genetics*. – 1992.
118. Larsen G. Y. Preventable harm occurring to critically ill children / G. Y. Larsen, A. E. Donaldson, H. B. Parker [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2007. – V. 8. – №. 4. – P. 331-336.
119. Lee E. S. A focused review on the treatment of pediatric patients with atypical antipsychotics / E. S. Lee, C. Vidal, R. L. Findling [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2018. – V. 28. – №. 9. – P. 582-605.
120. Lee J. H. Safety and efficacy of off-label and unlicensed medicines in children / J. H. Lee, H. J. Byon, S. Choi [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2018. – V. 33. – №. 37. – P. e227
121. Lerer B. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype / B. Lerer, R. H. Segman, E. C. Tan [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2005. – V. 8. – №. 3. – P. 411-425.
122. Leucht S. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa, [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – V. 379. – №. 9831. – P. 2063-2071.
123. Leucht S. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of

- efficacy predictors / S. Leucht, C. Leucht, M. Huhn [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2017. – V. 174. – №. 10. – P. 927-942.
124. Li Z. COMT, 5-HTR2A, and SLC6A4 mRNA expressions in first-episode antipsychotic-naive schizophrenia and association with treatment outcomes / Z. Li, Y. He, H. Han [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. – V. 9. – P. 577.
125. Lingjaerde O. 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 / O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1987. – V. 334. – P. 1-100
126. Ma L. Association between dopamine receptor gene polymorphisms and effects of risperidone treatment: A systematic review and meta-analysis / L. Ma, X. Zhang, Q. Xiang [et al.] // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2019. – V. 124. – №. 1. – P. 94-104.
127. Ma X. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis / X. Ma, T. Maimaitirexiati, R. Zhang [et al.] // *International journal of psychiatry in clinical practice*. – 2014. – V. 18. – №. 4. – P. 229-242.
128. Maayan L. Weight gain and metabolic risks associated with antipsychotic medications in children and adolescents / L. Maayan, C. U. Correll // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2011. – V. 21. – №. 6. – P. 517-535.
129. Maciukiewicz M. Genome-wide association study on antipsychotic-induced weight gain in Europeans and African-Americans / M. Maciukiewicz, A. K. Tiwari, C. C. Zai [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2019. – V. 212. – P. 204-212.
130. Maffioletti E. Association study between HTR2A rs6313 polymorphism and early response to risperidone and olanzapine in schizophrenia patients / E. Maffioletti, P. Valsecchi, A. Minelli [et al.] // *Drug Development Research*. – 2020. – V. 81. – №. 6. – P. 754-761.

131. Manikandan P. Cytochrome P450 structure, function and clinical significance: a review / P. Manikandan, S. Nagini // *Current drug targets*. – 2018. – V. 19. – №. 1. – P. 38-54.
132. Martinuzzi E. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study / E. Martinuzzi, S. Barbosa, D. Daoudlarian [et al.] // *Translational psychiatry*. – 2019. – V. 9. – №. 1. – P. 1-13.
133. Maruf A. A. CYP2D6 and antipsychotic treatment outcomes in children and youth: a systematic review / A. A. Maruf, K. Stein, P. D. Arnold [et al.] // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. – 2021. – V. 31. – №. 1. – P. 33-45.
134. Mas S. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes / S. Mas, P. Gasso, S. Alvarez [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2012. – V. 12. – №. 3. – P. 255-259.
135. Mas S. Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes / S. Mas, P. Gassó, A. Lafuente [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2016. – V. 16. – №. 5. – P. 439-445.
136. Masi G. Management of schizophrenia in children and adolescents / G. Masi, F. Liboni // *Drugs*. – 2011. – V. 71. – №. 2. – P. 179-208.
137. Matlow A. G. Adverse events among children in Canadian hospitals: the Canadian paediatric adverse events study / A. G. Matlow, G. R. Baker, V. Flintoft [et al.] // *Cmaj*. – 2012. – V. 184. – №. 13. – P. E709-E718.
138. McClay J. L. Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics / J. L. McClay, D. E. Adkins, K. Åberg [et al.] // *Molecular psychiatry*. – 2011. – V. 16. – №. 1. – P. 76-85.
139. Milosavljević F. Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure: a systematic review and meta-analysis / F. Milosavljević, N. Bukvić, Z. Pavlović [et al.] // *JAMA psychiatry*. – 2020. – V. 78 – №. 3. – P. 270-280.

140. Minjon L. Reported adverse drug reactions in children and adolescents treated with antipsychotics / L. Minjon, E. van den Ban, E. de Jong [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2019. – V. 29. – №. 2. – P. 124-132.
141. Mitchell A. J. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients / A. J. Mitchell, D. Vancampfort, A. De Herdt [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2013. – V. 39. – №. 2. – P. 295-305.
142. Miura I. BDNF Val66Met polymorphism and antipsychotic-induced tardive dyskinesia occurrence and severity: a meta-analysis / I. Miura, J. P. Zhang, M. Nitta [et al.] // *Schizophrenia research*. – 2014. – V. 152. – №. 2-3. – P. 365-372.
143. Moons T. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics / T. Moons, M. De Roo, S. Claes [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2011. – V. 12. – №. 8. – P. 1193-1211.
144. Mössner R. The schizophrenia risk gene ZNF804A influences the antipsychotic response of positive schizophrenia symptoms / R. Mössner, A. Schuhmacher, M. Wagner [et al.] // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2012. – V. 262. – №. 3. – P. 193-197.
145. Na Takuathung M. Impact of CYP1A2 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of antipsychotic drugs: a systematic review and meta-analysis / M. Na Takuathung, N. Hanprasertpong, S. Teekachunhatean [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2019. – V. 139. – №. 1. – P. 15-25.
146. Newton R. Diverse definitions of the early course of schizophrenia—a targeted literature review / R. Newton, A. Rouleau, A. G. Nylander [et al.] // *npj Schizophrenia*. – 2018. – V. 4. – №. 1. – P. 1-10.
147. Nuntamool N. Pharmacogenomics and efficacy of risperidone long-term treatment in thai autistic children and adolescents / N. Nuntamool, N. Ngamsamut, N. Vanwong [et al.] // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2017. – V. 121. – №. 4. – P. 316-324.

148. van Os J. Schizophrenia / J. van Os, S. Kapur // *The Lancet*. – 2009. - V. 374. - № 9690. – P.635-45.
149. Oshikoya K. A. CYP2D6 genotype and adverse events to risperidone in children and adolescents / K. A. Oshikoya, K. M. Neely, R. J. Carroll [et al.] // *Pediatric research*. – 2019. – V. 85. – №. 5. – P. 602-606.
150. Pagsberg A. K. Acute antipsychotic treatment of children and adolescents with schizophrenia-spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis / A. K. Pagsberg, S. Tarp, D. Glintborg [et al.] // *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. – 2017. – V. 56. – №. 3. – P. 191-202.
151. Patsopoulos N. A. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis / N. A. Patsopoulos, E. E. Ntzani, E. Zintzaras [et al.] // *Pharmacogenetics and genomics*. – 2005. – V. 15. – №. 3. – P. 151-158.
152. Patten S. B. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents / S. B. Patten, W. Waheed, L. Bresee // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2012. – V. 57. – №. 12. – P. 717-721.
153. PharmGKB. Antipsychotics Prescribing Info. URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA452233/guidelineAnnotation>
154. Pouget J. G. Pharmacogenetics of antipsychotic treatment in schizophrenia / J. G. Pouget, D. J. Müller // *Pharmacogenomics in Drug Discovery and Development*. – 2014. – P. 557-587.
155. Pozhidaev I. V. 5-Hydroxytryptamine receptors and tardive dyskinesia in schizophrenia / I. V. Pozhidaev, D. Z. Paderina, O. Y. Fedorenko [et al.] // *Frontiers in molecular neuroscience*. – 2020. – V. 13. – C. 63.
156. Rafaniello C. The predictive value of ABCB1, ABCG2, CYP3A4/5 and CYP2D6 polymorphisms for risperidone and aripiprazole plasma concentrations and the occurrence of adverse drug reactions / C. Rafaniello, M. Sessa, F. F. Bernardi [et al.] // *The pharmacogenomics journal*. – 2018. – V. 18. – №. 3. – P. 422-430.

157. Ramsey L. B. Gene-based dose optimization in children / L. B. Ramsey, J. T. Brown, S. I. Vear [et al.] // Annual review of pharmacology and toxicology. – 2020. – V. 60. – P. 311-331.
158. Ramsey L. B. Prescribing prevalence of medications with potential genotype-guided dosing in pediatric patients / L. B. Ramsey, H. H. Ong, J. S. Schildcrout [et al.] // JAMA network open. – 2020. – V. 3. – №. 12. – P. e2029411-e2029411.
159. Ramsey L. B. Thoughtful clinical use of pharmacogenetics in child and adolescent psychopharmacology / L. B. Ramsey, L. B. Namerow, J. R. Bishop [et al.] // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 2021. – V. 60. - № 6. – P. 660-664
160. Ravyn D. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence / D. Ravyn, V. Ravyn, R. Lowney [et al.] // Schizophrenia research. – 2013. – V. 149. – №. 1-3. – P. 1-14.
161. Remberk B. Adolescent insanity revisited: course and outcome in early-onset schizophrenia spectrum psychoses in an 8-year follow-up study / B. Remberk, A. K. Bażyńska, A. Krempa-Kowalewska // Comprehensive psychiatry. – 2014. – V. 55. – №. 5. – P. 1174-1181.
162. Remschmidt H. Early-onset schizophrenia / H. Remschmidt, F. Theisen // Neuropsychobiology. – 2012. – V. 66. – №. 1. – P. 63-69.
163. Rodriguez S. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies / S. Rodriguez, T. R. Gaunt, I. N. M. Day // American journal of epidemiology. – 2009. – V. 169. – №. 4. – P. 505-514.
164. Roke Y. The effect of the Taq1A variant in the dopamine D2 receptor gene and common CYP2D6 alleles on prolactin levels in risperidone-treated boys / Y. Roke, P. N. van Harten, B. Franke [et al.] // Pharmacogenetics and genomics. – 2013. – V. 23. – №. 9. – P. 487-493.
165. Rossow K. M. The need for a refined understanding of CYP2D6 in second-generation antipsychotic outcomes in children and adolescents / K. M. Rossow, S.

- E. Vaughn, J. R. Strawn [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2021. – V. 22. - № 8. – P. 447-450
166. Sadler N. C. Hepatic cytochrome P450 activity, abundance, and expression throughout human development / N. C. Sadler, P. Nandhikonda, B. J. Webb-Robertson [et al.] // *Drug Metabolism and Disposition*. – 2016. – V. 44. – №. 7. – P. 984-991.
167. Saiz-Rodríguez M. Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on pharmacokinetics of antipsychotics and antidepressants / M. Saiz-Rodríguez, C. Belmonte, M. Román [et al.] // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2018. – V. 123. – №. 4. – P. 474-485.
168. Sajith S. G. The mental health trigger tool: development and testing of a specialized trigger tool for mental health settings / S. G. Sajith, D. S. S. Fung, H. C. Chua // *Journal of patient safety*. – 2021. – V. 17. – №. 4. – P. e360.
169. Schimmelmann B. G. Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach / B. G. Schimmelmann, S. J. Schmidt, M. Carbon [et al.] // *Current opinion in psychiatry*. – 2013. – V. 26. – №. 2. – P. 219-230.
170. Schneider C. Antipsychotics use in children and adolescents: An on-going challenge in clinical practice / C. Schneider, D. Taylor, G. Zalsman [et al.] // *Journal of psychopharmacology*. – 2014. – V. 28. – №. 7. – P. 615-623.
171. Schröder C. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011 / C. Schröder, M. Dörks, B. Kollhorst [et al.] // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2017. – V. 26. – №. 11. – P. 1395-1402.
172. Schwartz T. L. Genetic data supporting the NMDA glutamate receptor hypothesis for schizophrenia / T. L. Schwartz, S. Sachdeva, S. M. Stahl [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2012. – V. 18. – №. 12. – P. 1580-1592.

173. Shaffer D. A children's global assessment scale (CGAS) / D. Shaffer, M. S. Gould, J. Brasic [et al.] // *Archives of General psychiatry*. – 1983. – V. 40. – №. 11. – P. 1228-1231.
174. Sharek P. J. Adverse events in the neonatal intensive care unit: development, testing, and findings of an NICU-focused trigger tool to identify harm in North American NICUs / P. J. Sharek, J. D. Horbar, W. Mason [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – V. 118. – №. 4. – P. 1332-1340.
175. Sicard M. N. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis / M. N. Sicard, C. C. Zai, A. K. Tiwari [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2010. – V. 11. – №. 11. – P. 1561-1571.
176. Simpson G. M. A rating scale for extrapyramidal side effects / G. M. Simpson, J. W. S. Angus // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1970. – V. 45. – №. S212. – P. 11-19.
177. Skikic M. First episode psychosis medical workup: evidence-informed recommendations and introduction to a clinically guided approach / M. Skikic, J. A. Arriola // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. – 2020. – V. 29. – №. 1. – P. 15-28.
178. Sohn M. National trends in off-label use of atypical antipsychotics in children and adolescents in the United States / M. Sohn, D. C. Moga, K. Blumenschein [et al.] // *Medicine*. – 2016. – V. 95. – №. 23. – P. e3784.
179. Solé X. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies / X. Solé, E. Guinó, J. Valls [et al.] // *Bioinformatics*. – 2006. – V. 22. – №. 15. – P. 1928-1929.
180. Stafford M. R. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis / M. R. Stafford, E. Mayo-Wilson, C. E. Loucas [et al.] // *PloS one*. – 2015. – V. 10. – №. 2. – P. e0117166.

181. Stockwell D. C. A trigger tool to detect harm in pediatric inpatient settings / D. C. Stockwell, H. Bisarya, D. C. Classen [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – V. 135. – №. 6. – P. 1036-1042.
182. Stockwell D. C. Development of an electronic pediatric all-cause harm measurement tool using a modified Delphi method / D. C. Stockwell, H. Bisarya, D. C. Classen [et al.] // *Journal of patient safety*. – 2016. – V. 12. – №. 4. – P. 180-189.
183. Stockwell D. C. Adverse events in hospitalized pediatric patients / D. C. Stockwell, C. P. Landrigan, S. L. Toomey [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – V. 142. – №. 2. – P. e20173360
184. Stockwell D. C. Using a pediatric trigger tool to estimate total harm burden hospital-acquired conditions represent / D. C. Stockwell, C. P. Landrigan, M. A. Schuster [et al.] // *Pediatric quality & safety*. – 2018. – V. 3. – №. 3. – P. e081
185. Stockwell D. C. Racial, ethnic, and socioeconomic disparities in patient safety events for hospitalized children / D. C. Stockwell, C. P. Landrigan, S. L. Toomey [et al.] // *Hospital pediatrics*. – 2019. – V. 9. – №. 1. – P. 1-5.
186. Sukasem C. Impact of pharmacogenetic markers of CYP2D6 and DRD2 on prolactin response in risperidone-treated Thai children and adolescents with autism spectrum disorders / C. Sukasem, Y. Hongkaew, N. Ngamsamut [et al.] // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2016. – V. 36. – №. 2. – P. 141-146.
187. Sukasem C. Pharmacogenetics of Risperidone-Induced Insulin Resistance in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder / C. Sukasem, N. Vanwong, P. Srisawasdi [et al.] // *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. – 2018. – V. 123. – №. 1. – P. 42-50.
188. Sychev D. A. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration / D. A. Sychev, M. S. Zastrozhin, I. I. Miroshnichenko [et al.] // *Drug metabolism and personalized therapy*. – 2017. – V. 32. – №. 3. – P. 129-136.

189. Takata G. S. Development, testing, and findings of a pediatric-focused trigger tool to identify medication-related harm in US children's hospitals / G. S. Takata, W. Mason, C. Taketomo [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – V. 121. – №. 4. – P. e927-e935.
190. Tay J. K. X. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia / J. K. X. Tay, C. H. Tan S. A. Chong [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2007. – V. 31. – №. 6. – P. 1297-1302.
191. Tek C. Antipsychotic-induced weight gain in first-episode psychosis patients: a meta-analysis of differential effects of antipsychotic medications / C. Tek, S. Kucukgoncu, S. Guloksuz [et al.] // *Focus*. – 2016. – V. 14. – №. 3. – P. 370-377.
192. Terzić T. Genetic polymorphisms in dopaminergic system and treatment-resistant schizophrenia / T. Terzić, M. Kastelic, V. Dolžan [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2016. – V. 28. – №. 2. – P. 127-131.
193. Thümmler S. Pharmacoresistant severe mental health disorders in children and adolescents: functional abnormalities of cytochrome P450 2D6 / S. Thümmler E. Dor, R. David [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. – №. 9. – P. 2.
194. Thurtle D. P. Patient Characteristics Associated With Voluntary Safety Event Reporting in the Acute Care Setting / D. P. Thurtle, S. B. Daffron, E. E. Halvorson // *Hospital pediatrics*. – 2019. – V. 9. – №. 2. – P. 134-138.
195. Tornio A. Cytochrome P450 in pharmacogenetics: an update / A. Tornio, J.T. Backman // *Advances in Pharmacology*. – 2018. – V. 83. – P. 3-32.
196. Troost P. W. Prolactin release in children treated with risperidone: impact and role of CYP2D6 metabolism / P. W. Troost, B. E. Lahuis, M. H. Hermans [et al.] // *Journal of clinical psychopharmacology*. – 2007. – V. 27. – №. 1. – P. 52-57.
197. Vandenberghe F. Genetics-based population pharmacokinetics and pharmacodynamics of risperidone in a psychiatric cohort / F. Vandenberghe, M. Guidi, E. Choong [et al.] // *Clinical pharmacokinetics*. – 2015. – V. 54. – №. 12. – P. 1259-1272.

198. Vanwong N. Impact of CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder / N. Vanwong, N. Ngamsamut, S. Medhasi [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2017. – V. 27. – №. 2. – P. 185-191.
199. Varimo E. New users of antipsychotics among children and adolescents in 2008–2017: A Nationwide Register Study / E. Varimo, L. K. Saastamoinen, H. Rättö [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2020. – V. 11. – P. 316.
200. Viikki M. CYP1A2 polymorphism – 1545C> T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine / M. Viikki, O. Kampman, N. Seppälä [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2014. – V. 14. – №. 1. – P. 1-6.
201. Vredenburg G. Reconstitution of the interplay between cytochrome P450 and human glutathione S-transferases in clozapine metabolism in yeast / G. Vredenburg, K. P. Vassell, J. N. Commandeur [et al.] // *Toxicology letters*. – 2013. – V. 222. – №. 3. – P. 247-256.
202. Vyas N. S. Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia / N. S. Vyas, N. H. Patel, B. K. Puri // *Early intervention in psychiatry*. – 2011. – V. 5. – №. 1. – P. 3-14.
203. Wehry A. M. Pharmacogenomic testing in child and adolescent psychiatry: an evidence-based review / A. M. Wehry, L. Ramsey, S. E. Dulemba [et al.] // *Current problems in pediatric and adolescent health care*. – 2018. – V. 48. – №. 2. – P. 40-49.
204. van Westrhenen R. Pharmacogenomics of antidepressant and antipsychotic treatment: how far have we got and where are we going? / R. van Westrhenen, K. J. Aitchison, M. Ingelman-Sundberg [et al.] // *Frontiers in psychiatry*. – 2020. – V. 11. – P. 94.
205. Winton-Brown T. T. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis / T. T. Winton-Brown, P. Fusar-Poli, M. A. Ungless [et al.] // *Trends in neurosciences*. – 2014. – V. 37. – №. 2. – P. 85-94.

206. Xia L. Olanzapine versus risperidone in children and adolescents with psychosis: a meta-analysis of randomized controlled trials / L. Xia, Li, Z. W, H. Z. Liu [et al.] // *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. – 2018. – V. 28. – №. 4. – P. 244-251.
207. Xiao B. To the editor: association of ZNF804A polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic drug efficacy in a Chinese Han population / B. Xiao, W. Li, H. Zhang [et al.] // *Psychiatry research*. – 2011. – V. 190. – №. 2-3. –P. 379-381.
208. Yoshida K. Association between the-2548G/A polymorphism of the leptin gene and antipsychotic-induced weight gain: Analysis of the CATIE sample and meta-analysis / K. Yoshida, M. Maciukiewicz, C. C. Zai [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2020. – V. 102. – P. 109952.
209. Youngster I. CYP 2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study / I. Youngster, D. A. Zachor, L. V. Gabis [et al.] // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 2014. – V. 56. – №. 10. – P. 990-994.
210. Younis R. M. The ANKS1B gene and its associated phenotypes: focus on CNS drug response / R. M. Younis, R. M. Taylor, P. M. Beardsley [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2019. – V. 20. – №. 9. – P. 669-684.
211. Zanger U. M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // *Pharmacology & therapeutics*. – 2013. – V. 138. – №. 1. – P. 103-141.
212. Zhang J. P. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / J. P. Zhang, J. A. Gallego, D. G. Robinson [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2013. – V. 16. – №. 6. –P. 1205-1218.
213. Zhang J. P. Pharmacogenetic associations of antipsychotic drug-related weight gain: a systematic review and meta-analysis / J. P. Zhang, T. Lencz, R. X. Zhang [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2016. – V. 42. – №. 6. – P. 1418-1437.

214. Zhang J. P. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis / J. P. Zhang, T. Lencz, A. K. Malhotra // *American Journal of Psychiatry*. – 2010. – V. 167. – №. 7. – P. 763-772.
215. Zhang J. Association analysis of ZNF804A (zinc finger protein 804A) rs1344706 with therapeutic response to atypical antipsychotics in first-episode Chinese patients with schizophrenia / J. Zhang, X. Wu, F. Diao [et al.] // *Comprehensive psychiatry*. – 2012. – V. 53. – №. 7. – P. 1044-1048.
216. Zhang L. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Zhang, S. J. Brown, Y. Shan [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2020. – V. 40. – №. 7. – P. 632-647.
217. Zhang X. Association between aripiprazole pharmacokinetics and CYP2D6 phenotypes: A systematic review and meta-analysis / X. Zhang, Q. Xiang, X. Zhao, X. [et al.] // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2019. – V. 44. – №. 2. – P. 163-173.
218. Zhou W. Pharmacogenetics analysis of serotonin receptor gene variants and clinical response to risperidone in Han Chinese schizophrenic patients / W. Zhou, W. Chang, Y. Yan [et al.] // *Neuroscience letters*. – 2018. – V. 683. – P. 202-206.
219. Zhu Y. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses / Y. Zhu, M. Krause, M. Huhn [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2017. – V. 4. – №. 9. – P. 694-705.
220. Zhu Y. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhu, C. Li, M. Huhn [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. – 2017. – V. 27. – №. 9. – P. 835-844.
221. Zipursky R. B. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review / R. B. Zipursky, N. M. Menezes, D. L. Streiner // *Schizophrenia Research*. – 2014. – V. 152. – №. 2-3. – P. 408-414.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1 – Исходные данные о клинико-демографических характеристиках пациентов в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов (n=101)

<i>CYP3A4</i> *22 C>T rs35599367	CC			CT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	97	15,19	1,70	4	15,25	1,71	0,986
ИМТ	92	21,28	4,61	3	25,07	8,82	0,407
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	97	1,76	1,35	4	1,00	0,00	0,125
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	96	13,94	2,27	4	14,50	1,29	0,682
Количество обострений в анамнезе	96	1,76	1,34	4	1,00	0,00	0,123
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	96	14,49	1,92	4	14,75	1,50	0,922
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	96	15,15	21,43	4	1,25	1,19	0,025
<i>CYP3A5</i> *3 (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	91	15,21	1,72	10	15,00	1,41	0,482
ИМТ	85	21,56	4,81	10	19,97	4,35	0,275
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	91	1,79	1,39	10	1,20	0,42	0,171

Продолжение Таблицы А.1

СУР3А5*3 (А6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	90	13,94	2,28	10	14,10	1,91	0,958
Количество обострений в анамнезе	90	1,79	1,38	10	1,20	0,42	0,160
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	90	14,52	1,92	10	14,30	1,77	0,547
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	90	14,88	21,53	10	12,00	18,29	0,649
Фенотип СУР2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	68	15,34	1,71	33	14,88	1,63	0,102
ИМТ	63	21,61	4,34	32	20,99	5,55	0,254
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	68	1,75	1,34	33	1,70	1,33	0,893
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	68	14,18	2,19	32	13,50	2,31	0,148
Количество обострений в анамнезе	68	1,71	1,33	32	1,78	1,34	0,357
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	68	14,63	1,88	32	14,22	1,95	0,217
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	68	14,13	21,43	32	15,58	20,90	0,801

Продолжение Таблицы А.1

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	32	14,75	1,87	69	15,39	1,57	0,092
ИМТ	29	21,93	4,38	66	21,16	4,94	0,326
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	32	1,25	0,44	69	1,96	1,54	0,026
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	31	13,74	1,61	69	14,06	2,47	0,165
Количество обострений в анамнезе	31	1,23	0,43	69	1,96	1,52	0,011
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	31	14,48	1,77	69	14,51	1,97	0,826
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	31	12,16	13,49	69	15,68	23,84	0,668
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	32	14,84	1,89	69	15,35	1,58	0,219
ИМТ	28	21,52	3,78	67	21,34	5,15	0,501
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	32	1,25	0,51	69	1,96	1,53	0,013
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	32	13,84	1,67	68	14,01	2,47	0,310

Продолжение Таблицы А.1

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Количество обострений в анамнезе	32	1,28	0,58	68	1,94	1,51	0,015
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	32	14,56	1,78	68	14,47	1,97	0,892
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	32	11,50	13,38	68	16,04	23,93	0,950
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	16	15,19	1,28	85	15,19	1,76	0,638
ИМТ	13	22,80	3,84	82	21,17	4,88	0,087
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	16	1,44	1,03	85	1,79	1,38	0,236
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	16	13,69	1,20	84	14,01	2,39	0,228
Количество обострений в анамнезе	16	1,56	1,09	84	1,76	1,37	0,547
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	16	14,44	1,67	84	14,51	1,95	0,716
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	16	17,34	19,36	84	14,07	21,56	0,256

Таблица А.2 – Дозировки антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у носителей разных генотипов полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов в первые 14 дней наблюдения

<i>CYP3A4*22 C>T rs35599367</i>	CC			CT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	97	248,24	186,81	4	168,13	126,45	0,432
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	97	394,70	261,40	4	316,88	94,15	0,800
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	97	390,00	261,86	4	391,88	206,53	0,754
<i>CYP3A5*3 (A6986G)</i>	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	91	247,79	192,15	10	220,25	101,74	0,982
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	91	382,84	260,24	10	471,50	221,91	0,192
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	91	381,02	260,45	10	472,50	242,67	0,221

Продолжение Таблицы А.2

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	248,43	193,38	33	238,14	169,09	0,890
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	414,04	260,93	33	345,39	246,41	0,201
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	68	404,55	261,79	33	360,24	254,67	0,423
<i>ABCB1</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	194,14	135,28	69	268,68	200,52	0,063
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	312,52	182,27	69	428,30	278,82	0,068
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	332,52	186,76	69	416,77	283,73	0,280
<i>ABCB1</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	207,97	144,19	69	262,27	199,77	0,234

Продолжение Таблицы А.2

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	323,61	195,84	69	423,15	276,63	0,119
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	32	341,58	203,78	69	412,57	279,53	0,326
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	16	185,16	134,68	85	256,34	191,57	0,166
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	16	273,47	158,30	85	413,85	266,55	0,067
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	16	292,53	186,27	85	408,44	267,47	0,146

Таблица А.3 - Исходные данные о тяжести психотической симптоматики в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов (n=101)

<i>CYP3A4</i> *22 C>T rs35599367	CC			CT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	97	2,60	1,09	4	2,50	1,29	0,906
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	97	21,21	4,54	4	23,75	3,86	0,283
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	97	22,48	7,05	4	21,00	7,87	0,740
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	97	35,85	8,05	4	35,25	8,73	0,979
Шкала PANNS. Общий балл	97	79,54	14,20	4	80,00	14,99	0,801
CGI-S	97	4,99	0,80	4	5,25	0,50	0,449
<i>CYP3A5</i> *3 (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	91	2,62	1,09	10	2,40	1,07	0,584
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	91	21,20	4,63	10	22,30	3,40	0,580
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	91	22,36	7,22	10	23,00	5,50	0,632
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	91	35,96	8,17	10	34,60	6,92	0,535
Шкала PANNS. Общий балл	91	79,52	14,30	10	79,90	13,42	0,882
CGI-S	91	5,03	0,80	10	4,70	0,67	0,190

Продолжение Таблицы А.3

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	68	2,44	1,03	33	2,91	1,16	0,066
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	68	21,47	4,61	33	20,97	4,39	0,495
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	68	22,74	7,12	33	21,79	6,96	0,645
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	68	37,26	8,05	33	32,85	7,24	0,017
Шкала PANNS. Общий балл	68	81,47	14,06	33	75,61	13,73	0,058
CGI-S	68	5,07	0,74	33	4,85	0,87	0,117
<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	32	3,00	1,02	69	2,41	1,08	0,007
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	32	21,06	4,65	69	21,42	4,50	0,878
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	32	22,25	8,18	69	22,51	6,52	0,622
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	32	35,88	9,78	69	35,80	7,15	0,707
Шкала PANNS. Общий балл	32	79,19	16,72	69	79,72	12,92	0,627
CGI-S	32	4,81	0,69	69	5,09	0,82	0,071

Продолжение Таблицы А.3

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	32	3,03	1,06	69	2,39	1,05	0,004
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	32	20,69	4,54	69	21,59	4,52	0,555
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	32	22,34	8,00	69	22,46	6,62	0,645
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	32	35,59	9,98	69	35,93	7,03	0,530
Шкала PANNS. Общий балл	32	78,63	16,82	69	79,99	12,85	0,418
CGI-S	32	4,78	0,71	69	5,10	0,81	0,035
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	16	3,19	1,17	85	2,48	1,04	0,032
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	16	21,44	3,50	85	21,28	4,71	0,664
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	16	21,50	7,96	85	22,60	6,90	0,374
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	16	32,75	7,83	85	36,40	7,98	0,116
Шкала PANNS. Общий балл	16	75,69	16,13	85	80,28	13,74	0,212
CGI-S	16	4,75	0,58	85	5,05	0,82	0,163

Таблица А.4 - Средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения у носителей полиморфных вариантов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

<i>CYP3A4*22</i> C>T rs35599367	CC			CT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	97	4,72	1,31	4	5,25	1,89	0,707
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	97	15,31	3,85	4	13,25	3,50	0,323
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	97	19,19	6,78	4	17,00	9,52	0,701
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	97	29,21	7,67	4	25,50	4,51	0,383
Шкала PANNS. Общий балл	97	63,70	15,38	4	55,75	15,48	0,433
CGI-S	97	3,95	0,77	4	3,50	1,29	0,425
CGI-I	97	2,62	0,77	4	2,25	0,50	0,325
<i>CYP3A5*3</i> (A6986G)	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	91	4,77	1,37	10	4,50	0,97	0,657
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	91	15,11	3,98	10	16,30	2,11	0,318
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	91	18,77	6,91	10	22,10	5,93	0,106

Продолжение Таблицы А.4

<i>CYP3A5*3 (A6986G)</i>	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	91	29,16	7,74	10	28,10	6,38	0,851
Шкала PANNS. Общий балл	91	63,04	15,68	10	66,50	12,68	0,345
CGI-S	91	3,95	0,81	10	3,80	0,63	0,568
CGI-I	91	2,63	0,78	10	2,40	0,52	0,449

Таблица А.5 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

<i>CYP3A4*22 C>T rs35599367</i>	CC			CT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	97	2,12	1,28	4	2,75	1,71	0,478
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	97	-5,90	4,11	4	-10,50	3,87	0,044
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	97	-3,30	5,35	4	-4,00	1,83	0,496
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	97	-6,64	6,48	4	-9,75	6,85	0,393
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	97	-15,84	11,76	4	-24,25	10,14	0,115

Продолжение Таблицы А.5

СР3А5*3 (А6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	91	2,15	1,36	10	2,10	0,57	0,977
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	91	-6,09	4,34	10	-6,00	2,40	0,936
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	91	-3,59	5,32	10	-0,90	4,01	0,099
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	91	-6,79	6,65	10	-6,50	5,10	0,918
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	91	-16,47	12,06	10	-13,40	8,69	0,470

Таблица А.6 - Средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения у разных метаболизаторов CYP2D6

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	68	4,56	1,27	33	5,12	1,39	0,077
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	68	15,35	3,71	33	14,97	4,14	0,910
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	68	19,49	7,69	33	18,30	4,73	0,685
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	68	30,29	8,12	33	26,52	5,67	0,039
Шкала PANNS. Общий балл	68	65,13	16,56	33	59,79	12,07	0,222
CGI-S	68	4,03	0,79	33	3,73	0,76	0,118
CGI-I	68	2,68	0,76	33	2,45	0,75	0,144

Таблица А.7 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 14 днем наблюдения у разных метаболизаторов CYP2D6

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	68	2,12	1,26	33	2,21	1,39	0,967
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	68	-6,12	4,34	33	-6,00	3,91	0,608

Продолжение Таблицы А.7

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	68	-3,25	5,01	33	-3,48	5,81	0,780
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	68	-6,97	6,33	33	-6,33	6,89	0,219
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	68	-16,34	11,72	33	-15,82	12,04	0,363

Таблица А.8 - Средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения у носителей разных генотипов *ABCB1 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T*

<i>ABCB1</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	32	5,00	1,39	69	4,62	1,30	0,168
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	32	14,84	3,39	69	15,41	4,05	0,628
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	32	19,66	7,04	69	18,84	6,82	0,884
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	32	28,44	8,44	69	29,35	7,22	0,314

Продолжение Таблицы А.8

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общий балл	32	62,94	16,39	69	63,59	15,02	0,569
CGI-S	32	3,75	0,62	69	4,01	0,85	0,096
CGI-I	32	2,44	0,50	69	2,68	0,85	0,264
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	32	4,97	1,38	69	4,64	1,31	0,227
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	32	14,84	3,29	69	15,41	4,08	0,558
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	32	19,53	6,94	69	18,90	6,87	0,971
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	32	28,88	8,47	69	29,14	7,21	0,598
Шкала PANNS. Общий балл	32	63,25	16,01	69	63,45	15,21	0,685

Продолжение Таблицы А.8

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
CGI-S	32	3,81	0,64	69	3,99	0,85	0,286
CGI-I	32	2,56	0,72	69	2,62	0,79	0,734
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	16	5,13	1,02	85	4,67	1,37	0,110
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	16	15,06	3,68	85	15,26	3,89	0,726
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	16	19,56	6,65	85	19,01	6,94	0,915
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	16	27,56	7,11	85	29,34	7,69	0,383
Шкала PANNS. Общий балл	16	62,19	14,70	85	63,61	15,58	0,652
CGI-S	16	3,81	0,75	85	3,95	0,80	0,477
CGI-I	16	2,44	0,63	85	2,64	0,78	0,348

Таблица А.9 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

<i>ABCB1</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	32	2,00	1,48	69	2,22	1,21	0,251
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-6,22	4,38	69	-6,01	4,12	0,639
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-2,59	4,48	69	-3,67	5,58	0,287
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-7,44	6,38	69	-6,45	6,56	0,715
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	32	-16,25	10,58	69	-16,13	12,35	0,809
<i>ABCB1</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	32	1,94	1,46	69	2,25	1,22	0,138
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-5,84	5,19	69	-6,19	3,66	0,562

Продолжение Таблицы А.9

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-2,81	4,41	69	-3,57	5,62	0,489
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	32	-6,72	7,22	69	-6,78	6,18	0,841
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	32	-15,38	11,94	69	-16,54	11,75	0,576
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	16	1,94	1,12	85	2,19	1,33	0,431
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	16	-6,38	3,52	85	-6,02	4,31	0,790
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	16	-1,94	4,15	85	-3,59	5,42	0,248
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	16	-5,19	6,43	85	-7,06	6,49	0,326
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	16	-13,50	11,30	85	-16,67	11,85	0,405

Таблица А.10 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов *CYP3A4*22* и *CYP3A5*3*

<i>CYP3A4*22</i> C>T rs35599367	CC			CT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	97	4,01	3,10	4	4,25	4,43	0,979
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	97	1,36	2,12	4	1,25	1,50	0,860
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	97	3,03	2,71	4	1,25	2,50	0,123
Подшкала UKU "10Прочие НР"	97	0,13	0,59	4	0,00	0,00	0,610
Шкала UKU Общий балл	97	8,54	6,36	4	6,75	7,93	0,507
Шкала BARS, субъективно	97	0,63	1,35	4	1,00	2,00	0,763
Шкала BARS, объективно	97	0,29	0,74	4	0,00	0,00	0,380
Шкала BARS, общая оценка	97	1,51	0,94	4	1,50	1,00	0,973
Балл шкалы SAS	97	2,00	2,70	4	2,75	2,22	0,339

Продолжение Таблицы А.10

CYP3A5*3 (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	91	4,03	3,11	10	3,90	3,51	0,855
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	91	1,36	2,16	10	1,30	1,42	0,611
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	91	3,01	2,70	10	2,50	2,92	0,472
Подшкала UKU "Прочие НР"	91	0,14	0,61	10	0,00	0,00	0,405
Шкала UKU Общий балл	91	8,55	6,38	10	7,70	6,78	0,686
Шкала BARS, субъективно	91	0,64	1,36	10	0,70	1,49	0,969
Шкала BARS, объективно	91	0,26	0,70	10	0,40	0,97	0,681
Шкала BARS, общая оценка	91	1,51	0,90	10	1,50	1,27	0,661
Балл шкалы SAS	91	2,07	2,71	10	1,70	2,45	0,384

Таблица А.11 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения у разных метаболизаторов CYP2D6

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	68	3,82	3,23	33	4,42	2,92	0,229
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	68	1,29	1,92	33	1,48	2,44	0,905

Продолжение Таблицы А.11

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	68	2,84	2,60	33	3,21	2,96	0,657
Подшкала UKU "Прочие НР"	68	0,16	0,66	33	0,06	0,35	0,391
Шкала UKU Общий балл	68	8,12	6,43	33	9,18	6,34	0,326
Шкала BARS, субъективно	68	0,57	1,23	33	0,79	1,63	0,619
Шкала BARS, объективно	68	0,24	0,67	33	0,36	0,82	0,318
Шкала BARS, общая оценка	68	1,49	0,91	33	1,55	1,00	0,856
Балл шкалы SAS	68	1,79	1,99	33	2,52	3,71	0,532

Таблица А.12 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

<i>ABCB1</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	32	3,47	3,48	69	4,28	2,95	0,119
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	32	1,53	2,17	69	1,28	2,07	0,434
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	32	2,59	2,70	69	3,13	2,72	0,313
Подшкала UKU "Прочие НР"	32	0,16	0,63	69	0,12	0,56	0,908
Шкала UKU Общий балл	32	7,75	7,13	69	8,80	6,04	0,233

Продолжение Таблицы А.12

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала BARS, субъективно	32	1,03	1,75	69	0,46	1,12	0,091
Шкала BARS, объективно	32	0,41	0,84	69	0,22	0,66	0,103
Шкала BARS, общая оценка	32	1,69	1,06	69	1,42	0,86	0,195
Балл шкалы SAS	32	2,19	2,46	69	1,96	2,79	0,507
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	32	3,81	3,58	69	4,12	2,92	0,434
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	32	1,53	2,17	69	1,28	2,07	0,434
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	32	2,41	2,76	69	3,22	2,67	0,097
Подшкала UKU "Прочие НР"	32	0,16	0,63	69	0,12	0,56	0,908
Шкала UKU Общий балл	32	7,91	7,07	69	8,72	6,08	0,322
Шкала BARS, субъективно	32	1,03	1,75	69	0,46	1,12	0,091
Шкала BARS, объективно	32	0,41	0,84	69	0,22	0,66	0,103
Шкала BARS, общая оценка	32	1,69	1,06	69	1,42	0,86	0,195
Балл шкалы SAS	32	2,13	2,47	69	1,99	2,78	0,767

Продолжение Таблицы А.12

<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	16	3,13	3,63	85	4,19	3,02	0,115
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	16	1,50	1,83	85	1,33	2,15	0,516
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	16	2,25	2,74	85	3,09	2,70	0,175
Подшкала UKU "Прочие НР"	16	0,13	0,50	85	0,13	0,59	0,955
Шкала UKU Общий балл	16	7,00	6,75	85	8,74	6,32	0,192
Шкала BARS, субъективно	16	1,31	1,85	85	0,52	1,23	0,024
Шкала BARS, объективно	16	0,63	1,02	85	0,21	0,64	0,012
Шкала BARS, общая оценка	16	1,94	1,12	85	1,42	0,88	0,024
Балл шкалы SAS	16	1,69	1,78	85	2,09	2,82	0,837

Таблица А.13 - Исходные данные о клинико-демографических характеристиках пациентов, прошедших 14-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов (n=101)

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	59	15,19	1,82	42	15,19	1,50	0,637
ИМТ	54	21,21	4,69	41	21,64	4,91	0,769

Продолжение Таблицы А.13

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	59	1,75	1,52	42	1,71	1,04	0,317
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	59	13,97	2,57	41	13,95	1,67	0,354
Количество обострений в анамнезе	59	1,73	1,50	41	1,73	1,05	0,287
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	59	14,53	2,01	41	14,46	1,75	0,627
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	59	14,17	23,68	41	15,20	17,17	0,382
<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	79	15,28	1,67	22	14,86	1,75	0,256
ИМТ	75	21,52	4,71	20	20,94	5,06	0,578
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	79	1,65	1,07	22	2,05	2,01	0,898
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	78	14,10	2,03	22	13,45	2,86	0,572
Количество обострений в анамнезе	78	1,60	0,97	22	2,18	2,13	0,529

Продолжение Таблицы А.13

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	78	14,63	1,82	22	14,05	2,15	0,192
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	78	13,92	17,95	22	16,95	30,38	0,629
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	64	15,28	1,75	37	15,03	1,59	0,264
ИМТ	60	21,87	4,61	35	20,58	4,98	0,079
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	64	1,69	1,15	37	1,81	1,61	0,993
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	64	13,94	2,12	36	14,00	2,46	0,501
Количество обострений в анамнезе	64	1,66	1,03	36	1,86	1,74	0,885
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	64	14,55	1,92	36	14,42	1,89	0,601
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	64	15,65	18,99	36	12,71	24,75	0,172

Продолжение Таблицы А.13

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	19	15,42	1,12	82	15,13	1,80	0,883
ИМТ	15	23,09	5,63	80	21,08	4,56	0,200
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	19	1,68	1,25	82	1,74	1,36	0,665
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	19	14,26	1,41	81	13,89	2,39	0,749
Количество обострений в анамнезе	19	1,74	1,19	81	1,73	1,36	0,943
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	19	14,58	1,43	81	14,48	2,00	0,897
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	19	11,24	15,81	81	15,38	22,25	0,213
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	23	15,48	1,27	78	15,10	1,79	0,590
ИМТ	21	21,46	4,23	74	21,38	4,93	0,740
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	23	1,57	0,84	78	1,78	1,45	0,985
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	23	14,39	1,31	77	13,83	2,44	0,443
Количество обострений в анамнезе	23	1,57	0,84	77	1,78	1,44	0,936

Продолжение Таблицы А.13

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	23	14,87	1,25	77	14,39	2,05	0,548
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	23	12,09	13,56	77	15,34	22,98	0,681
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	26	15,81	1,27	75	14,97	1,77	0,034
ИМТ	25	22,08	5,79	70	21,15	4,36	0,742
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	26	1,31	0,62	75	1,88	1,48	0,063
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	26	14,62	2,32	74	13,73	2,18	0,035
Количество обострений в анамнезе	26	1,38	0,64	74	1,85	1,48	0,246
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	26	15,42	1,36	74	14,18	1,96	0,004
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	26	14,04	21,21	74	14,78	21,29	0,735

Продолжение Таблицы А.13

<i>ANKK1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	81	15,07	1,72	20	15,65	1,50	0,147
ИМТ	77	21,07	4,79	18	22,81	4,51	0,070
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	81	1,65	1,30	20	2,05	1,47	0,183
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	80	13,94	2,35	20	14,05	1,76	0,875
Количество обострений в анамнезе	80	1,66	1,28	20	2,00	1,49	0,376
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	80	14,50	1,89	20	14,50	1,99	0,806
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	80	13,45	21,47	20	19,15	19,75	0,251
<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	39	15,15	1,84	62	15,21	1,60	0,892
ИМТ	37	21,75	4,08	58	21,17	5,18	0,212
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	39	2,18	1,80	62	1,45	0,82	0,034
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	38	13,53	2,68	62	14,23	1,89	0,169

Продолжение Таблицы А.13

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Количество обострений в анамнезе	38	2,11	1,81	62	1,50	0,84	0,147
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	38	14,21	2,40	62	14,68	1,51	0,472
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	38	20,13	26,34	62	11,19	16,60	0,023

Таблица А.14 - Дозировки антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у носителей разных генотипов полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов в первые 14 дней наблюдения

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	223,70	173,09	42	275,08	198,80	0,179
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	367,03	251,17	42	426,14	264,33	0,285
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	374,53	251,20	42	411,90	271,24	0,533

Продолжение Таблицы А.14

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	79	244,91	191,26	22	245,63	164,69	0,748
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	79	387,76	263,20	22	405,45	239,09	0,595
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	79	393,13	268,33	22	379,09	227,96	0,967
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	64	253,64	192,12	37	230,24	173,59	0,591
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	64	367,23	231,76	37	433,78	294,47	0,409
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	64	361,72	232,15	37	439,12	296,97	0,316

Продолжение Таблицы А.14

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	291,97	233,56	82	234,20	171,76	0,568
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	428,82	271,04	82	382,99	254,70	0,557
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	448,16	299,00	82	376,62	249,01	0,484
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	23	189,35	160,74	78	261,50	189,39	0,048
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	23	331,87	196,87	78	409,23	270,89	0,307
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	23	346,87	208,09	78	402,81	272,14	0,499

Продолжение Таблицы А.14

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	26	260,77	200,50	75	239,62	180,44	0,660
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	26	409,71	248,98	75	385,34	261,19	0,536
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	26	406,92	231,77	75	384,23	269,08	0,458
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	81	239,36	185,93	20	268,18	184,09	0,402
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	81	372,28	268,12	20	469,90	192,68	0,034
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	81	369,17	268,77	20	474,75	199,05	0,016

Продолжение Таблицы А.14

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	39	238,69	146,20	62	249,08	206,77	0,745
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	39	403,86	223,12	62	383,91	277,82	0,318
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	39	404,69	211,53	62	380,88	286,21	0,217

Таблица А.15 - Исходные данные о тяжести психотической симптоматики у пациентов, прошедших 14-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов (n=101)

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	59	2,69	1,12	42	2,45	1,04	0,36
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	59	20,66	4,80	42	22,21	3,99	0,07
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	59	22,97	7,26	42	21,67	6,74	0,21

Продолжение Таблицы А.15

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	59	35,54	7,94	42	36,21	8,23	0,81
Шкала PANNS. Общий балл	59	79,17	14,56	42	80,10	13,72	0,95
CGI-S	59	5,05	0,82	42	4,93	0,75	0,51
DRD3 rs6280 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	79	2,58	1,10	22	2,64	1,05	0,702
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	79	21,41	4,78	22	20,95	3,54	0,751
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	79	22,34	6,79	22	22,73	8,07	0,692
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	79	35,41	7,86	22	37,32	8,63	0,241
Шкала PANNS. Общий балл	79	79,15	13,88	22	81,00	15,33	0,596
CGI-S	79	4,95	0,73	22	5,18	0,96	0,166

Продолжение Таблицы А.15

<i>DRD3</i> rs324026 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	64	2,67	1,16	37	2,46	0,96	0,441
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	64	20,97	4,83	37	21,89	3,94	0,342
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	64	21,92	6,62	37	23,30	7,75	0,262
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	64	35,70	7,99	37	36,03	8,21	0,724
Шкала PANNS. Общий балл	64	78,59	14,10	37	81,22	14,28	0,407
CGI-S	64	4,86	0,71	37	5,24	0,86	0,013
<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	2,63	0,83	82	2,59	1,14	0,643
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	23,11	2,64	82	20,89	4,77	0,021
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	24,16	7,54	82	22,02	6,91	0,193
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	36,42	7,37	82	35,68	8,21	0,599

Продолжение Таблицы А.15

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общий балл	19	83,68	13,84	82	78,60	14,14	0,130
CGI-S	19	5,21	0,92	82	4,95	0,75	0,141
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	23	2,78	1,17	78	2,54	1,07	0,414
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	23	20,65	4,70	78	21,50	4,49	0,712
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	23	23,70	7,24	78	22,05	6,99	0,266
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	23	37,26	8,41	78	35,40	7,92	0,298
Шкала PANNS. Общий балл	23	81,61	13,89	78	78,95	14,26	0,333
CGI-S	23	5,00	0,74	78	5,00	0,81	0,923

Продолжение Таблицы А.15

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	26	2,46	0,95	75	2,64	1,13	0,448
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	26	21,77	5,53	75	21,15	4,15	0,459
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	26	21,92	6,96	75	22,60	7,11	0,570
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	26	35,04	7,51	75	36,09	8,24	0,555
Шкала PANNS. Общий балл	26	78,73	13,44	75	79,84	14,47	0,689
CGI-S	26	5,08	0,84	75	4,97	0,77	0,748
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	81	2,70	1,08	20	2,15	1,04	0,057
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	81	21,01	4,26	20	22,50	5,43	0,103
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	81	22,06	7,36	20	23,90	5,50	0,190

Продолжение Таблицы А.15

<i>ANKS1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	81	34,68	7,94	20	40,45	6,79	0,003
Шкала PANNS. Общий балл	81	77,75	14,47	20	86,85	10,13	0,003
CGI-S	81	4,93	0,79	20	5,30	0,73	0,054
<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	39	2,56	1,10	62	2,61	1,09	0,847
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	39	21,77	4,77	62	21,02	4,38	0,260
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	39	21,79	7,14	62	22,82	7,01	0,610
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	39	34,46	7,65	62	36,68	8,21	0,193
Шкала PANNS. Общий балл	39	78,03	11,90	62	80,52	15,42	0,544
CGI-S	39	5,00	0,73	62	5,00	0,83	0,850

Таблица А.16 - Средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *DRD3 rs324026*, *DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497</i> (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	59	4,66	1,37	42	4,86	1,28	0,34
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	59	15,49	3,99	42	14,86	3,64	0,55
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	59	19,63	7,57	42	18,36	5,73	0,36
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	59	29,42	7,71	42	28,55	7,49	0,69
Шкала PANNS. Общий балл	59	64,54	16,20	42	61,76	14,19	0,46
CGI-S	59	4,03	0,83	42	3,79	0,72	0,14
CGI-I	59	2,68	0,82	42	2,50	0,67	0,26
<i>DRD3 rs6280</i> (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	79	4,77	1,26	22	4,64	1,59	0,670
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	79	15,33	3,94	22	14,86	3,52	0,533

Продолжение Таблицы А.16

<i>DRD3</i> rs6280 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	79	18,54	6,74	22	21,09	7,10	0,273
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	79	28,57	7,54	22	30,82	7,69	0,144
Шкала PANNS. Общий балл	79	62,44	15,44	22	66,77	15,06	0,199
CGI-S	79	3,89	0,75	22	4,09	0,92	0,515
CGI-I	79	2,57	0,76	22	2,73	0,77	0,186
<i>DRD3</i> rs324026 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	64	4,92	1,25	37	4,43	1,42	0,084
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	64	14,89	3,96	37	15,81	3,61	0,318
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	64	18,27	6,99	37	20,54	6,48	0,145
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	64	28,80	8,10	37	29,51	6,70	0,312

Продолжение Таблицы А.16

<i>DRD3</i> rs324026 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общий балл	64	61,95	16,58	37	65,86	12,89	0,107
CGI-S	64	3,81	0,79	37	4,14	0,75	0,073
CGI-I	64	2,61	0,81	37	2,59	0,69	0,667
<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	4,79	1,23	82	4,73	1,36	0,813
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	15,68	4,10	82	15,12	3,80	0,757
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	19,37	6,79	82	19,04	6,92	0,589
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	28,63	6,54	82	29,16	7,85	0,941
Шкала PANNS. Общий балл	19	63,68	15,16	82	63,32	15,53	0,715
CGI-S	19	3,84	0,83	82	3,95	0,78	0,722
CGI-I	19	2,58	0,69	82	2,61	0,78	0,962

Таблица А.17 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *DRD3 rs324026*, *DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497</i> (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	59	1,97	1,27	42	2,40	1,31	0,076
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	59	-5,17	4,65	42	-7,36	3,04	0,008
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	59	-3,34	5,29	42	-3,31	5,28	0,879
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	59	-6,12	6,91	42	-7,67	5,81	0,275
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	59	-14,63	12,66	42	-18,33	10,14	0,089
<i>DRD3 rs6280</i> (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	79	2,19	1,28	22	2,00	1,38	0,656
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	79	-6,08	4,42	22	-6,09	3,26	0,878

Продолжение Таблицы А.17

<i>DRD3</i> rs6280 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	79	-3,80	4,93	22	-1,64	6,12	0,080
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	79	-6,84	6,13	22	-6,50	7,79	0,686
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	79	-16,71	11,11	22	-14,23	14,00	0,234
<i>DRD3</i> rs324026 (A>C)	AA+AC			CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	64	2,25	1,33	37	1,97	1,24	0,292
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	64	-6,08	4,74	37	-6,08	3,05	0,992
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	64	-3,66	4,89	37	-2,76	5,86	0,656
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	64	-6,91	6,51	37	-6,51	6,53	0,656
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	64	-16,64	11,79	37	-15,35	11,84	0,577

Продолжение Таблицы А.17

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	19	2,16	1,34	82	2,15	1,30	0,844
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	19	-7,42	4,67	82	-5,77	4,03	0,251
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	19	-4,79	5,65	82	-2,99	5,14	0,210
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	19	-7,79	6,66	82	-6,52	6,47	0,343
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	19	-20,00	14,19	82	-15,28	11,04	0,084

Таблица А.18 - Средние баллы психометрических шкал на 14 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	23	4,78	1,38	78	4,73	1,33	0,997
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	23	14,48	3,25	78	15,45	3,99	0,398

Продолжение Таблицы А.18

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	23	20,22	6,66	78	18,77	6,93	0,246
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	23	31,39	7,10	78	28,37	7,64	0,051
Шкала PANNS. Общий балл	23	66,09	14,63	78	62,59	15,60	0,264
CGI-S	23	3,87	0,63	78	3,95	0,84	0,687
CGI-I	23	2,48	0,79	78	2,64	0,76	0,205
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	26	4,65	0,89	75	4,77	1,46	0,955
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	26	15,42	3,66	75	15,16	3,93	0,691
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	26	18,42	6,51	75	19,33	7,01	0,726
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	26	27,38	5,97	75	29,64	8,03	0,271
Шкала PANNS. Общий балл	26	61,23	12,82	75	64,13	16,19	0,406

Продолжение Таблицы А.18

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
CGI-S	26	3,85	0,54	75	3,96	0,86	0,547
CGI-I	26	2,58	0,76	75	2,61	0,77	0,776
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	81	4,86	1,34	20	4,25	1,21	0,088
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	81	15,01	3,88	20	16,10	3,64	0,358
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	81	19,05	6,81	20	19,30	7,26	0,834
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	81	28,46	7,21	20	31,50	8,74	0,164
Шкала PANNS. Общий балл	81	62,52	14,78	20	66,90	17,60	0,308
CGI-S	81	3,94	0,80	20	3,90	0,79	0,831
CGI-I	81	2,63	0,73	20	2,50	0,89	0,369

Продолжение Таблицы А.18

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	39	4,72	1,26	62	4,76	1,39	0,858
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	39	15,33	4,16	62	15,16	3,66	0,891
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	39	19,36	6,99	62	18,94	6,83	0,711
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	39	29,13	7,66	62	29,02	7,61	0,839
Шкала PANNS. Общий балл	39	63,82	16,15	62	63,11	15,01	0,911
CGI-S	39	3,90	0,82	62	3,95	0,78	0,558
CGI-I	39	2,62	0,78	62	2,60	0,76	0,963

Таблица А.19 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	23	2,00	1,24	78	2,19	1,32	0,272
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	23	-6,17	4,57	78	-6,05	4,09	0,462

Продолжение Таблицы А.19

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	23	-3,48	4,11	78	-3,28	5,57	0,641
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	23	-5,87	6,73	78	-7,03	6,44	0,434
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	23	-15,52	10,90	78	-16,36	12,07	0,792
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	26	2,19	0,98	75	2,13	1,40	0,776
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	26	-6,35	5,82	75	-5,99	3,49	0,944
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	26	-3,50	5,87	75	-3,27	5,07	0,596
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	26	-7,65	5,48	75	-6,45	6,81	0,410
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	26	-17,50	11,23	75	-15,71	11,99	0,638

Продолжение Таблицы А.19

<i>ANKS1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	81	2,16	1,20	20	2,10	1,68	0,926
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	81	-6,00	3,74	20	-6,40	5,74	0,135
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	81	-3,01	5,24	20	-4,60	5,26	0,330
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	81	-6,22	6,02	20	-8,95	7,91	0,054
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	81	-15,23	10,51	20	-19,95	15,64	0,086
<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS между 1 и 14 днем	39	2,15	1,20	62	2,15	1,37	0,738
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика" между 1 и 14 днем	39	-6,44	4,77	62	-5,85	3,79	0,274
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика" между 1 и 14 днем	39	-2,44	5,57	62	-3,89	5,01	0,189
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика" между 1 и 14 днем	39	-5,33	6,85	62	-7,66	6,13	0,062
Разность общего балла шкалы PANSS между 1 и 14 днем	39	-14,21	12,25	62	-17,40	11,38	0,248

Таблица А.20 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *DRD3 rs324026*, *DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497 (C2137T)</i>	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	59	4,34	3,45	42	3,57	2,60	0,399
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	59	1,31	2,29	42	1,43	1,81	0,171
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	59	2,86	2,84	42	3,10	2,55	0,499
Подшкала UKU "Прочие НР"	59	0,15	0,64	42	0,10	0,48	0,668
Шкала UKU Общий балл	59	8,66	7,25	42	8,19	5,00	0,727
Шкала BARS, субъективно	59	0,42	1,07	42	0,95	1,67	0,112
Шкала BARS, объективно	59	0,20	0,66	42	0,38	0,79	0,081
Шкала BARS, общая оценка	59	1,39	0,77	42	1,67	1,12	0,291
Балл шкалы SAS	59	1,58	2,07	42	2,67	3,27	0,016
<i>DRD3 rs6280 (C>T)</i>	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	79	4,22	3,21	22	3,32	2,80	0,262
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	79	1,42	2,12	22	1,14	2,03	0,453
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	79	3,20	2,78	22	2,09	2,33	0,085
Подшкала UKU "Прочие НР"	79	0,13	0,56	22	0,14	0,64	0,779

Продолжение Таблицы А.20

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала UKU Общий балл	79	8,96	6,58	22	6,68	5,42	0,174
Шкала BARS, субъективно	79	0,75	1,46	22	0,27	0,88	0,238
Шкала BARS, объективно	79	0,32	0,78	22	0,14	0,47	0,319
Шкала BARS, общая оценка	79	1,56	0,98	22	1,32	0,72	0,299
Балл шкалы SAS	79	1,82	2,07	22	2,77	4,19	0,532
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	64	4,11	3,27	37	3,86	2,92	0,868
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	64	1,45	2,20	37	1,19	1,91	0,459
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	64	2,98	2,71	37	2,92	2,75	0,887
Подшкала UKU "Прочие НР"	64	0,11	0,57	37	0,16	0,60	0,491
Шкала UKU Общий балл	64	8,66	6,64	37	8,14	6,00	0,916
Шкала BARS, субъективно	64	0,73	1,39	37	0,49	1,33	0,303
Шкала BARS, объективно	64	0,33	0,78	37	0,19	0,62	0,297
Шкала BARS, общая оценка	64	1,59	1,00	37	1,35	0,79	0,187
Балл шкалы SAS	64	1,97	2,18	37	2,14	3,40	0,646

Продолжение Таблицы А.20

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	19	3,16	2,79	82	4,22	3,19	0,182
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	19	1,37	1,86	82	1,35	2,16	0,746
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	19	2,32	2,19	82	3,11	2,81	0,322
Подшкала UKU "Прочие НР"	19	0,00	0,00	82	0,16	0,64	0,227
Шкала UKU Общий балл	19	6,84	5,39	82	8,84	6,57	0,213
Шкала BARS, субъективно	19	1,05	1,90	82	0,55	1,21	0,420
Шкала BARS, объективно	19	0,42	0,90	82	0,24	0,68	0,444
Шкала BARS, общая оценка	19	1,63	1,12	82	1,48	0,89	0,797
Балл шкалы SAS	19	1,89	2,16	82	2,06	2,79	0,947

Таблица А.21 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 14 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1B* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	23	3,30	2,82	78	4,23	3,20	0,234
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	23	1,30	2,24	78	1,37	2,06	0,517

Продолжение Таблицы А.21

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	23	2,61	2,79	78	3,06	2,70	0,369
Подшкала UKU "Прочие НР"	23	0,43	1,08	78	0,04	0,25	0,008
Шкала UKU Общий балл	23	7,65	6,62	78	8,71	6,34	0,397
Шкала BARS, субъективно	23	0,91	1,65	78	0,56	1,28	0,269
Шкала BARS, объективно	23	0,57	1,04	78	0,19	0,58	0,029
Шкала BARS, общая оценка	23	1,78	1,00	78	1,42	0,90	0,023
Балл шкалы SAS	23	1,96	1,99	78	2,05	2,86	0,809
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	26	4,88	3,47	75	3,72	2,97	0,151
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	26	1,58	2,14	75	1,28	2,09	0,204
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	26	4,00	3,35	75	2,60	2,38	0,077
Подшкала UKU "Прочие НР"	26	0,00	0,00	75	0,17	0,67	0,139
Шкала UKU Общий балл	26	10,46	7,11	75	7,77	6,02	0,105
Шкала BARS, субъективно	26	0,77	1,50	75	0,60	1,33	0,755
Шкала BARS, объективно	26	0,15	0,46	75	0,32	0,79	0,445
Шкала BARS, общая оценка	26	1,38	0,85	75	1,55	0,96	0,529
Балл шкалы SAS	26	1,58	2,19	75	2,19	2,82	0,212

Продолжение Таблицы А.21

<i>ANKS1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	81	4,07	3,25	20	3,80	2,67	0,887
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	81	1,35	2,08	20	1,40	2,21	0,975
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	81	2,99	2,84	20	2,85	2,21	0,833
Подшкала UKU "Прочие НР"	81	0,16	0,64	20	0,00	0,00	0,212
Шкала UKU Общий балл	81	8,57	6,74	20	8,05	4,83	0,990
Шкала BARS, субъективно	81	0,56	1,31	20	1,00	1,56	0,118
Шкала BARS, объективно	81	0,26	0,67	20	0,35	0,93	0,995
Шкала BARS, общая оценка	81	1,42	0,85	20	1,85	1,18	0,100
Балл шкалы SAS	81	1,72	1,98	20	3,30	4,38	0,107
<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	39	3,56	2,90	62	4,31	3,26	0,241
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	39	1,08	1,56	62	1,53	2,37	0,452
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	39	2,87	2,75	62	3,02	2,71	0,729
Подшкала UKU "Прочие НР"	39	0,15	0,59	62	0,11	0,58	0,563
Шкала UKU Общий балл	39	7,67	5,97	62	8,97	6,64	0,288

Продолжение Таблицы А.21

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала BARS, субъективно	39	0,87	1,58	62	0,50	1,21	0,202
Шкала BARS, объективно	39	0,38	0,81	62	0,21	0,66	0,128
Шкала BARS, общая оценка	39	1,56	0,97	62	1,47	0,92	0,507
Балл шкалы SAS	39	1,64	1,93	62	2,27	3,05	0,302

Таблица А.22 - Исходные данные о клинико-демографических характеристиках пациентов, прошедших 28-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов (n=68)

<i>CYP3A5</i> *3 (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	59	15,10	1,72	9	14,78	1,30	0,396
ИМТ	54	21,25	5,37	9	20,29	4,49	0,680
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	59	1,85	1,44	9	1,22	0,44	0,211
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	58	13,91	2,22	9	13,78	1,72	0,620
Количество обострений в анамнезе	58	1,81	1,36	9	1,22	0,44	0,221
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	58	14,26	2,03	9	14,00	1,58	0,535
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	58	13,96	18,43	9	12,67	19,27	0,692

Продолжение Таблицы А.22

Фенотип CYP2D6	EM			IM			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	46	15,24	1,62	22	14,68	1,73	0,179
ИМТ	41	21,05	4,54	22	21,23	6,45	0,634
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	46	1,74	1,27	22	1,82	1,56	0,797
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	46	14,20	1,82	21	13,24	2,66	0,231
Количество обострений в анамнезе	46	1,65	1,14	21	1,90	1,58	0,356
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	46	14,43	1,90	21	13,76	2,07	0,209
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	46	12,99	16,02	21	15,52	23,13	0,781
<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	19	14,95	1,68	49	15,10	1,67	0,691
ИМТ	16	22,07	4,30	47	20,79	5,52	0,138
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	19	1,26	0,45	49	1,96	1,54	0,100

Продолжение Таблицы А.22

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	18	14,22	1,48	49	13,78	2,35	0,604
Количество обострений в анамнезе	18	1,17	0,38	49	1,94	1,43	0,020
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	18	14,61	1,61	49	14,08	2,08	0,448
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	18	8,11	8,43	49	15,87	20,58	0,399
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	19	15,16	1,74	49	15,02	1,65	0,691
ИМТ	15	22,35	4,29	48	20,73	5,48	0,081
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	19	1,21	0,42	49	1,98	1,53	0,036
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	19	14,42	1,57	48	13,69	2,32	0,252
Количество обострений в анамнезе	19	1,21	0,54	48	1,94	1,44	0,019

Продолжение Таблицы А.22

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	19	14,79	1,65	48	14,00	2,05	0,166
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	19	7,32	8,01	48	16,34	20,67	0,228
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	10	15,00	1,33	58	15,07	1,73	0,698
ИМТ	7	24,46	4,40	56	20,70	5,21	0,024
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	10	1,60	1,26	58	1,79	1,39	0,563
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	10	13,60	1,43	57	13,95	2,26	0,356
Количество обострений в анамнезе	10	1,70	1,34	57	1,74	1,29	0,737
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	10	13,90	1,73	57	14,28	2,02	0,467
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	10	13,95	18,32	57	13,75	18,57	0,832

Таблица А.23 - Дозировки антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у носителей разных генотипов полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов в течение 28 дней наблюдения

CYP3A5*3 (A6986G)	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	255,11	178,14	9	221,39	107,85	0,792
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	418,86	272,50	9	492,22	224,88	0,289
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	366,00	230,53	9	426,22	244,01	0,337
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	360,92	222,61	9	426,22	244,01	0,380
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	59	361,69	220,35	9	410,67	229,48	0,515
Фенотип CYP2D6	EM			IM			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	46	255,27	163,78	22	240,97	186,75	0,549

Продолжение Таблицы А.23

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	46	455,05	261,67	22	373,20	273,65	0,220
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	46	401,41	225,31	22	316,59	238,58	0,142
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	46	393,48	217,35	22	319,55	236,70	0,120
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	46	392,18	224,62	22	317,95	207,45	0,173
<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	194,08	148,35	49	272,58	174,52	0,062
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	372,13	202,02	49	450,46	286,32	0,370
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	409,68	210,31	49	360,12	239,67	0,245

Продолжение Таблицы А.23

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	382,97	215,70	49	364,36	230,11	0,637
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	371,39	218,31	49	366,92	223,51	0,785
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	201,97	151,70	49	269,52	174,75	0,133
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	383,71	217,30	49	445,97	283,23	0,516
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	408,26	215,63	49	360,67	238,00	0,292
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	372,08	214,35	49	368,58	230,78	0,800
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	19	358,39	215,89	49	371,96	224,29	0,956

Продолжение Таблицы А.23

ABCBI rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	10	182,25	143,79	58	262,44	172,78	0,180
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	10	311,80	173,42	58	448,71	275,39	0,176
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	10	341,45	221,67	58	379,58	234,42	0,822
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	10	357,70	262,37	58	371,60	220,15	0,749
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	10	364,70	262,05	58	368,77	215,13	0,775

Таблица А.24 - Исходные данные о тяжести психотической симптоматики у пациентов, прошедших 28-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов (n=68)

CYP3A5*3 (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	59	2,56	0,99	9	2,22	0,97	0,345
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	59	21,86	4,50	9	22,67	3,39	0,820
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	59	23,41	6,79	9	23,33	5,72	0,935
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	59	36,83	7,43	9	35,22	7,03	0,410
Шкала PANNS. Общий балл	59	82,10	12,87	9	81,22	13,53	0,593
CGI-S	59	5,12	0,81	9	4,78	0,67	0,206

Продолжение Таблицы А.24

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	46	2,41	0,91	22	2,73	1,12	0,344
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	46	22,00	4,37	22	21,91	4,43	0,678
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	46	23,46	6,49	22	23,27	7,04	0,778
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	46	37,35	7,54	22	35,09	6,84	0,369
Шкала PANNS. Общий балл	46	82,80	12,68	22	80,27	13,36	0,398
CGI-S	46	5,11	0,74	22	5,00	0,93	0,495

Продолжение Таблицы А.24

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	СС			СТ+ТТ			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	2,95	0,85	49	2,35	0,99	0,009
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	21,84	5,33	49	22,02	3,98	0,885
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	23,37	8,57	49	23,41	5,79	0,956
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	37,05	7,74	49	36,45	7,27	0,902
Шкала PANNS. Общий балл	19	82,26	14,17	49	81,88	12,47	0,929
CGI-S	19	4,95	0,78	49	5,12	0,81	0,286

Продолжение Таблицы А.24

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	2,89	0,94	49	2,37	0,97	0,019
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	21,53	4,96	49	22,14	4,14	0,902
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	23,11	8,60	49	23,51	5,78	0,784
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	36,47	8,34	49	36,67	7,02	0,800
Шкала PANNS. Общий балл	19	81,11	14,86	49	82,33	12,15	0,575
CGI-S	19	4,95	0,78	49	5,12	0,81	0,286

Продолжение Таблицы А.24

<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	СС			СТ+ТТ			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	10	3,00	0,82	58	2,43	0,99	0,064
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	10	23,00	2,40	58	21,79	4,60	0,247
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	10	23,80	8,95	58	23,33	6,23	0,952
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	10	36,40	6,77	58	36,66	7,50	0,862
Шкала PANNS. Общий балл	10	83,20	14,48	58	81,78	12,69	0,890
CGI-S	10	4,90	0,57	58	5,10	0,83	0,425

Таблица А.25 - Средние баллы психометрических шкал на 28 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфного варианта *CYP3A5*3*

<i>CYP3A5*3</i> (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	59	5,69	1,45	9	5,56	1,42	0,853
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	59	13,00	3,86	9	12,44	3,91	0,631
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	59	17,53	6,67	9	20,33	7,73	0,261
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	59	26,78	6,63	9	25,78	5,33	0,747
Шкала PANNS. Общий балл	59	57,31	15,02	9	58,56	15,36	0,790
CGI-S	59	3,54	0,92	9	3,56	0,88	0,977
CGI-I	59	2,27	0,81	9	2,11	0,33	0,654

Таблица А.26 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфного варианта *CYP3A5*3*

<i>CYP3A5*3</i> (A6986G)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	59	3,14	1,56	9	3,33	0,87	0,548
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	59	-9,02	4,59	9	-10,22	3,73	0,249
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	59	-6,00	6,34	9	-3,00	5,61	0,246
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	59	-10,17	8,06	9	-9,44	4,36	0,692
Разность общего балла шкалы PANSS	59	-25,19	14,46	9	-22,67	9,85	0,754

Таблица А.27 - Средние баллы психометрических шкал на 28 день наблюдения у разных метаболизаторов *CYP2D6*

Фенотип <i>CYP2D6</i>	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	46	5,50	1,59	22	6,05	1,00	0,155
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	46	12,96	4,13	22	12,86	3,26	0,893

Продолжение Таблицы А.27

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	46	18,58	7,40	22	16,55	5,35	0,414
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	46	27,49	7,07	22	24,91	4,60	0,302
Шкала PANNS. Общий балл	46	59,02	16,59	22	54,32	10,53	0,454
CGI-S	46	3,63	0,97	22	3,36	0,73	0,249
CGI-I	46	2,39	0,86	22	1,95	0,38	0,017

Таблица А.28 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 28 днем наблюдения у разных метаболизаторов CYP2D6

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	46	3,09	1,53	22	3,32	1,39	0,465
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	46	-9,24	4,75	22	-9,05	3,95	0,634

Продолжение Таблицы А.28

Фенотип CYP2D6	EM			IM			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	46	-5,04	5,71	22	-6,73	7,36	0,588
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	46	-10,02	7,92	22	-10,18	7,22	0,931
Разность общего балла шкалы PANSS	46	-24,31	13,86	22	-25,95	14,24	0,984

Таблица А.29 - Средние баллы психометрических шкал на 28 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *ABCB1* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

<i>ABCB1</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	5,89	1,41	49	5,59	1,46	0,543
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	13,42	3,92	49	12,73	3,83	0,455
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	16,74	7,70	49	18,38	6,47	0,209

Продолжение Таблицы А.29

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	25,42	6,08	49	27,13	6,58	0,261
Шкала PANNS. Общий балл	19	55,58	15,88	49	58,23	14,68	0,323
CGI-S	19	3,37	0,68	49	3,61	0,98	0,272
CGI-I	19	2,05	0,40	49	2,33	0,85	0,218
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	19	5,95	1,51	49	5,57	1,41	0,342
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	19	12,89	3,80	49	12,94	3,89	0,978
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	19	16,53	7,55	49	18,46	6,52	0,155
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	19	25,79	6,12	49	26,98	6,60	0,446
Шкала PANNS. Общий балл	19	55,21	15,39	49	58,38	14,85	0,274

Продолжение Таблицы А.29

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
CGI-S	19	3,32	0,67	49	3,63	0,97	0,141
CGI-I	19	2,11	0,46	49	2,31	0,85	0,477
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	10	5,20	1,32	58	5,76	1,45	0,246
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	10	14,90	3,18	58	12,58	3,86	0,057
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	10	17,10	7,49	58	18,05	6,76	0,448
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	10	26,70	6,58	58	26,63	6,48	0,923
Шкала PANNS. Общий балл	10	58,70	15,04	58	57,26	15,06	0,930
CGI-S	10	3,50	0,53	58	3,55	0,96	0,745
CGI-I	10	2,20	0,42	58	2,26	0,81	0,913

Таблица А.30 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *ABCBI* 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	19	2,95	1,43	49	3,24	1,51	0,455
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	19	-8,42	5,07	49	-9,48	4,24	0,410
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	19	-6,63	7,07	49	-5,19	5,98	0,671
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	19	-11,63	8,51	49	-9,46	7,28	0,597
Разность общего балла шкалы PANSS	19	-26,68	15,31	49	-24,13	13,40	0,928
<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	19	3,05	1,65	49	3,20	1,43	0,645
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	19	-8,63	5,90	49	-9,40	3,82	0,335
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	19	-6,58	7,14	49	-5,21	5,96	0,691

Продолжение Таблицы А.30

<i>ABCBI</i> rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	19	-10,68	9,68	49	-9,83	6,78	0,840
Разность общего балла шкалы PANSS	19	-25,89	16,39	49	-24,44	12,95	0,945
<i>ABCBI</i> rs1045642 (3435C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	10	2,20	1,03	58	3,33	1,49	0,024
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	10	-8,10	4,75	58	-9,37	4,44	0,391
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	10	-6,70	6,31	58	-5,40	6,32	0,561
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	10	-9,70	8,21	58	-10,14	7,62	0,993
Разность общего балла шкалы PANSS	10	-24,50	15,41	58	-24,91	13,76	0,986

Таблица А.31 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфного варианта *CYP3A5*3*

<i>CYP3A5*3</i> (A6986G)	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	59	2,46	2,56	9	3,33	3,12	0,381
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	59	1,15	1,86	9	1,78	2,39	0,325
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	59	1,85	2,03	9	2,00	2,18	0,896
Подшкала UKU "Прочие НР"	59	0,20	0,71	9	0,00	0,00	0,368
Шкала UKU Общий балл	59	5,66	5,37	9	7,11	6,25	0,495
Шкала BARS, субъективно	59	0,66	1,36	9	1,22	1,72	0,174
Шкала BARS, объективно	59	0,22	0,56	9	0,33	0,71	0,591
Шкала BARS, общая оценка	59	1,44	0,91	9	2,00	1,32	0,127
Балл шкалы SAS	59	1,83	2,46	9	2,22	2,64	0,706

Таблица А.32 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 28 днем наблюдения у разных метаболизаторов CYP2D6

Фенотип CYP2D6	EM			IM			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	46	2,74	2,85	22	2,23	2,11	0,674
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	46	1,09	1,82	22	1,55	2,13	0,418
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	46	1,61	2,02	22	2,41	2,02	0,057
Подшкала UKU "Прочие НР"	46	0,20	0,75	22	0,14	0,47	0,772
Шкала UKU Общий балл	46	5,63	5,70	22	6,32	5,05	0,510
Шкала BARS, субъективно	46	0,65	1,32	22	0,91	1,60	0,641
Шкала BARS, объективно	46	0,24	0,57	22	0,23	0,61	0,751
Шкала BARS, общая оценка	46	1,48	0,96	22	1,59	1,05	0,723
Балл шкалы SAS	46	1,70	2,34	22	2,27	2,73	0,339

Таблица А.33 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *ABCBI 1236C>T, 2677G>T, 3435C>T*

<i>ABCBI</i> rs1128503 (1236C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	19	1,84	2,36	49	2,86	2,69	0,085
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	19	0,74	1,82	49	1,43	1,95	0,069
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	19	2,00	2,40	49	1,82	1,90	0,966
Подшкала UKU "Прочие НР"	19	0,16	0,69	49	0,18	0,67	0,706
Шкала UKU Общий балл	19	4,74	5,90	49	6,29	5,29	0,069
Шкала BARS, субъективно	19	0,32	1,00	49	0,90	1,52	0,094
Шкала BARS, объективно	19	0,11	0,46	49	0,29	0,61	0,150
Шкала BARS, общая оценка	19	1,21	0,71	49	1,63	1,05	0,091
Балл шкалы SAS	19	1,47	2,01	49	2,04	2,62	0,579

Продолжение Таблицы А.33

ABCBI rs2032582 (2677G>T/A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	19	2,21	2,32	49	2,71	2,75	0,549
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	19	0,74	1,82	49	1,43	1,95	0,069
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	19	1,79	2,10	49	1,90	2,03	0,704
Подшкала UKU "Прочие НР"	19	0,16	0,69	49	0,18	0,67	0,706
Шкала UKU Общий балл	19	4,89	5,83	49	6,22	5,34	0,138
Шкала BARS, субъективно	19	0,32	1,00	49	0,90	1,52	0,094
Шкала BARS, объективно	19	0,11	0,46	49	0,29	0,61	0,150
Шкала BARS, общая оценка	19	1,21	0,71	49	1,63	1,05	0,091
Балл шкалы SAS	19	1,37	2,06	49	2,08	2,60	0,232

Продолжение Таблицы А.33

ABCB1 rs1045642 (3435C>T)	СС			СТ+ТТ			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	10	1,50	2,07	58	2,76	2,68	0,106
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	10	0,50	1,27	58	1,36	2,00	0,152
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	10	1,30	1,57	58	1,97	2,10	0,397
Подшкала UKU "Прочие НР"	10	0,30	0,95	58	0,16	0,62	0,702
Шкала UKU Общий балл	10	3,60	5,36	58	6,24	5,44	0,063
Шкала BARS, субъективно	10	0,20	0,63	58	0,83	1,49	0,210
Шкала BARS, объективно	10	0,00	0,00	58	0,28	0,62	0,137
Шкала BARS, общая оценка	10	1,10	0,32	58	1,59	1,04	0,194
Балл шкалы SAS	10	1,30	2,26	58	1,98	2,50	0,194

Таблица А.34 - Исходные данные о клинико-демографических характеристиках пациентов, прошедших 28-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов (n=68)

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	СС			СТ+ТТ			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	41	14,93	1,89	27	15,26	1,26	0,692
ИМТ	37	20,41	4,81	26	22,12	5,73	0,247
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	41	1,68	1,46	27	1,89	1,22	0,184
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	41	13,83	2,49	26	14,00	1,50	0,778
Количество обострений в анамнезе	41	1,59	1,32	26	1,96	1,22	0,043
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	41	14,24	2,15	26	14,19	1,67	0,684
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	41	12,79	19,22	26	15,35	17,27	0,363
<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	СС+СТ			ТТ			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	52	15,21	1,60	16	14,56	1,82	0,195
ИМТ	49	21,43	5,11	14	20,01	5,71	0,128
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	52	1,73	1,16	16	1,88	1,93	0,594

Продолжение Таблицы А.34

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	51	14,00	2,10	16	13,56	2,34	0,637
Количество обострений в анамнезе	51	1,63	1,02	16	2,06	1,91	0,534
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	51	14,37	1,82	16	13,75	2,38	0,430
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	51	13,93	19,58	16	13,31	14,52	0,285
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	40	15,18	1,71	28	14,89	1,62	0,395
ИМТ	37	21,65	5,07	26	20,35	5,47	0,108
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	40	1,80	1,26	28	1,71	1,51	0,605
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	40	13,73	2,23	27	14,15	2,03	0,244
Количество обострений в анамнезе	40	1,70	1,09	27	1,78	1,55	0,894
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	40	14,20	1,95	27	14,26	2,03	0,652
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	40	16,36	21,13	27	9,96	12,80	0,299

Продолжение Таблицы А.34

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	15	15,27	1,16	53	15,00	1,79	0,839
ИМТ	12	23,60	5,91	51	20,53	4,95	0,079
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	15	1,87	1,36	53	1,74	1,37	0,766
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	15	14,00	1,25	52	13,87	2,35	0,872
Количество обострений в анамнезе	15	1,93	1,28	52	1,67	1,29	0,342
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	15	14,20	1,32	52	14,23	2,13	0,735
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	15	12,40	16,91	52	14,18	18,94	0,507
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	17	15,41	1,23	51	14,94	1,78	0,470
ИМТ	15	21,57	4,84	48	20,97	5,39	0,534
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	17	1,47	0,87	51	1,86	1,48	0,361

Продолжение Таблицы А.34

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	17	14,47	1,12	50	13,70	2,38	0,207
Количество обострений в анамнезе	17	1,47	0,87	50	1,82	1,40	0,390
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	17	14,71	1,10	50	14,06	2,17	0,289
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	17	10,00	9,90	50	15,07	20,42	0,862
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	15	15,80	1,26	53	14,85	1,71	0,051
ИМТ	14	21,96	6,68	49	20,87	4,80	0,798
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	15	1,33	0,62	53	1,89	1,49	0,223
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	15	14,53	2,83	52	13,71	1,90	0,058
Количество обострений в анамнезе	15	1,33	0,62	52	1,85	1,41	0,236

Продолжение Таблицы А.34

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	15	15,40	1,45	52	13,88	1,98	0,007
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	15	12,43	23,71	52	14,17	16,82	0,338
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	54	14,96	1,68	14	15,43	1,60	0,293
ИМТ	51	20,73	5,23	12	22,77	5,14	0,105
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	54	1,67	1,33	14	2,14	1,46	0,116
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	53	13,96	2,26	14	13,64	1,69	0,397
Количество обострений в анамнезе	53	1,64	1,23	14	2,07	1,49	0,249
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	53	14,28	1,95	14	14,00	2,11	0,741
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	53	11,35	17,07	14	23,00	20,90	0,031

Продолжение Таблицы А.34

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Возраст	27	15,11	1,83	41	15,02	1,57	0,623
ИМТ	25	21,31	4,53	38	20,98	5,71	0,491
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	27	2,33	1,84	41	1,39	0,74	0,010
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	26	13,73	2,46	41	14,00	1,95	0,666
Количество обострений в анамнезе	26	2,15	1,76	41	1,46	0,78	0,125
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	26	13,92	2,59	41	14,41	1,45	0,590
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	26	17,48	17,21	41	11,44	18,94	0,016

Таблица А.35 - Дозировки антипсихотиков в хлорпромазиновом эквиваленте у носителей разных генотипов полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов в течение 28 дней наблюдения.

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	41	225,52	169,16	27	288,80	167,87	0,139
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	41	399,04	274,34	27	473,43	252,14	0,188
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	41	357,52	219,78	27	398,94	250,14	0,518
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	41	354,48	206,51	27	392,46	252,25	0,674
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	41	347,72	208,07	27	399,22	238,68	0,510
<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	52	248,99	170,18	16	256,02	176,03	0,919

Продолжение Таблицы А.35

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	СС+СТ			ТТ			р
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	52	427,13	273,82	16	433,28	248,90	0,851
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	52	369,47	237,18	16	388,59	218,09	0,524
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	52	376,54	231,86	16	346,88	205,15	0,718
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	52	374,72	222,24	16	346,88	220,25	0,534
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	СС+СТ			ТТ			р
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	40	250,19	164,75	28	251,29	180,93	0,745
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	40	388,26	231,29	28	486,16	304,86	0,270
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	40	333,36	204,87	28	431,98	257,47	0,097

Продолжение Таблицы А.35

<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	СС+СТ			ТТ			р
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	40	343,30	201,70	28	407,07	253,15	0,432
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	40	341,80	204,08	28	405,84	240,69	0,451
<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	СС			СТ+ТТ			р
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	271,50	226,03	53	244,74	153,10	0,882
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	437,17	291,79	53	426,14	261,66	0,988
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	425,80	261,34	53	359,30	222,70	0,387
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	385,80	253,85	53	364,96	218,23	0,959
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	387,80	248,24	53	362,61	214,21	0,784

Продолжение Таблицы А.35

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	17	213,97	172,60	51	262,87	169,43	0,190
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	17	385,32	196,02	51	442,99	286,23	0,571
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	17	403,91	213,83	51	363,99	238,12	0,453
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	17	412,88	212,53	51	355,12	228,85	0,269
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	17	419,94	206,82	51	350,91	224,10	0,200
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	287,50	191,48	53	240,21	164,26	0,309
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	513,00	262,67	53	404,68	264,96	0,112

Продолжение Таблицы А.35

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	465,43	240,21	53	348,08	224,38	0,095
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	453,77	238,41	53	345,73	217,13	0,113
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	15	441,77	222,91	53	347,34	217,34	0,124
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	54	250,86	175,21	14	249,82	155,75	0,772
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	54	411,81	278,70	14	493,21	208,13	0,179
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	54	352,61	236,22	14	456,36	198,06	0,098
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	54	356,82	219,99	14	418,68	244,35	0,320
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	54	351,65	215,14	14	431,89	237,20	0,246

Продолжение Таблицы А.35

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	27	233,38	123,66	41	262,01	195,68	0,870
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	27	445,57	229,97	41	417,38	290,07	0,380
Доза антипсихотиков на 15 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	27	431,26	215,27	41	336,24	236,38	0,057
Доза антипсихотиков на 21-23 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	27	421,35	195,37	41	335,45	238,29	0,047
Доза антипсихотиков на 28 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	27	417,28	190,03	41	335,83	235,01	0,050

Таблица А.36 - Исходные данные о тяжести психотической симптоматики у пациентов, прошедших 28-дневный период наблюдения, в зависимости от полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов (n=68)

<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	41	2,63	1,04	27	2,33	0,88	0,338
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	41	21,24	4,72	27	23,07	3,53	0,098
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	41	24,41	6,32	27	21,85	6,87	0,060
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	41	37,17	7,96	27	35,78	6,36	0,452
Шкала PANNS. Общий балл	41	82,83	13,54	27	80,70	11,89	0,286
CGI-S	41	5,12	0,84	27	5,00	0,73	0,532

Продолжение Таблицы А.36

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	52	2,48	0,96	16	2,63	1,09	0,670
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	52	22,10	4,71	16	21,56	2,99	0,606
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	52	23,25	6,87	16	23,88	5,92	0,413
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	52	36,50	6,83	16	37,00	9,08	0,745
Шкала PANNS. Общий балл	52	81,85	12,25	16	82,44	15,10	0,691
CGI-S	52	5,06	0,75	16	5,13	0,96	0,500

Продолжение Таблицы А.36

<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	СС+СТ			ТТ			Р
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	40	2,60	1,01	28	2,39	0,96	0,365
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	40	21,50	4,77	28	22,64	3,65	0,409
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	40	22,93	6,43	28	24,07	6,93	0,362
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	40	36,70	6,76	28	36,50	8,25	0,985
Шкала PANNS. Общий балл	40	81,13	12,08	28	83,21	14,03	0,477
CGI-S	40	4,93	0,73	28	5,29	0,85	0,035

Продолжение Таблицы А.36

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	15	2,67	0,72	53	2,47	1,05	0,383
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	15	23,00	2,62	53	21,68	4,71	0,172
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	15	25,27	7,58	53	22,87	6,30	0,236
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	15	38,07	6,82	53	36,21	7,50	0,321
Шкала PANNS. Общий балл	15	86,33	13,26	53	80,75	12,60	0,141
CGI-S	15	5,27	0,96	53	5,02	0,75	0,217

Продолжение Таблицы А.36

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	ТТ			ТС+СС			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	17	2,76	0,97	51	2,43	0,98	0,213
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	17	21,71	4,75	51	22,06	4,26	0,717
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	17	25,00	7,38	51	22,86	6,33	0,233
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	17	39,65	7,62	51	35,61	7,05	0,079
Шкала PANNS. Общий балл	17	86,35	11,59	51	80,53	13,04	0,116
CGI-S	17	5,18	0,73	51	5,04	0,82	0,651

Продолжение Таблицы А.36

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	15	2,33	0,82	53	2,57	1,03	0,498
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	15	23,47	5,84	53	21,55	3,80	0,057
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	15	24,13	7,63	53	23,19	6,37	0,859
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	15	39,27	6,87	53	35,87	7,37	0,094
Шкала PANNS. Общий балл	15	86,87	11,08	53	80,60	13,09	0,093
CGI-S	15	5,33	0,98	53	5,00	0,73	0,262

Продолжение Таблицы А.36

<i>ANKSIB</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	54	2,59	0,98	14	2,21	0,97	0,267
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	54	22,24	4,04	14	20,93	5,46	0,522
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	54	22,78	6,91	14	25,79	4,85	0,099
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	54	35,48	7,03	14	41,00	7,13	0,021
Шкала PANNS. Общий балл	54	80,50	12,93	14	87,71	11,21	0,044
CGI-S	54	5,00	0,80	14	5,36	0,74	0,162

Продолжение Таблицы А.36

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	27	2,56	1,12	41	2,49	0,90	0,843
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	27	22,48	4,91	41	21,63	3,97	0,244
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	27	22,07	6,24	41	24,27	6,79	0,286
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	27	35,22	7,45	41	37,54	7,22	0,162
Шкала PANNS. Общий балл	27	79,78	10,93	41	83,44	13,92	0,316
CGI-S	27	5,00	0,68	41	5,12	0,87	0,396

Таблица А.37 - Средние баллы психометрических шкал на 28 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *DRD3 rs324026*, *DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497</i> (C2137T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	41	5,59	1,58	27	5,81	1,21	0,534
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	40	13,28	3,96	27	12,41	3,66	0,379
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	40	18,38	6,99	27	17,22	6,64	0,543
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	40	27,50	7,17	27	25,37	5,05	0,193
Шкала PANNS. Общий балл	40	59,15	16,25	27	55,00	12,69	0,367
CGI-S	41	3,54	0,98	27	3,56	0,80	0,883
CGI-I	41	2,29	0,90	27	2,19	0,48	0,937
<i>DRD3 rs6280</i> (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	52	5,65	1,36	16	5,75	1,73	0,668

Продолжение Таблицы А.37

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	51	12,92	3,93	16	12,94	3,66	0,929
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	51	17,45	6,78	16	19,38	6,97	0,401
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	51	26,51	6,33	16	27,06	6,99	0,679
Шкала PANNS. Общий балл	51	56,88	14,74	16	59,38	15,95	0,586
CGI-S	52	3,52	0,90	16	3,63	0,96	0,505
CGI-I	52	2,21	0,78	16	2,38	0,72	0,184
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	40	5,68	1,42	28	5,68	1,49	0,980
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	39	12,79	4,05	28	13,11	3,58	0,609

Продолжение Таблицы А.37

<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	39	17,59	6,82	28	18,36	6,93	0,789
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	39	27,03	6,91	28	26,11	5,80	0,843
Шкала PANNS. Общий балл	39	57,41	15,78	28	57,57	14,01	0,834
CGI-S	40	3,50	0,96	28	3,61	0,83	0,435
CGI-I	40	2,30	0,85	28	2,18	0,61	0,752
<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	15	5,80	1,42	53	5,64	1,46	0,655
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	15	13,20	4,28	52	12,85	3,74	0,850
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	15	16,33	7,12	52	18,37	6,74	0,228

Продолжение Таблицы А.37

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	15	26,53	6,73	52	26,67	6,43	0,898
Шкала PANNS. Общий балл	15	56,07	16,21	52	57,88	14,72	0,475
CGI-S	15	3,40	0,83	53	3,58	0,93	0,437
CGI-I	15	2,40	0,74	53	2,21	0,77	0,143

Таблица А.38 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *DRD2 rs1800497*, *DRD3 rs6280*, *DRD3 rs324026*, *DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497 (C2137T)</i>	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	41	2,95	1,66	27	3,48	1,12	0,066
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	41	-8,18	4,87	27	-10,67	3,37	0,019
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	41	-6,25	6,29	27	-4,63	6,29	0,226
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	41	-9,85	8,71	27	-10,41	5,85	0,706
Разность общего балла шкалы PANSS	41	-24,28	15,55	27	-25,70	11,23	0,474
<i>DRD3 rs6280 (C>T)</i>	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	52	3,17	1,40	16	3,13	1,78	0,745
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	52	-9,35	4,72	16	-8,63	3,67	0,443

Продолжение Таблицы А.38

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	52	-5,94	6,47	16	-4,50	5,73	0,414
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	52	-10,12	7,84	16	-9,94	7,22	0,895
Разность общего балла шкалы PANSS	52	-25,41	14,05	16	-23,06	13,67	0,532
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	40	3,08	1,51	28	3,29	1,46	0,558
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	40	-8,92	5,01	28	-9,54	3,67	0,475
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	40	-5,51	5,54	28	-5,71	7,32	0,884
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	40	-9,85	7,93	28	-10,39	7,36	0,684
Разность общего балла шкалы PANSS	40	-24,28	13,50	28	-25,64	14,64	0,584

Продолжение Таблицы А.38

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	15	3,13	1,51	53	3,17	1,49	0,952
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	15	-9,80	4,81	53	-9,00	4,41	0,763
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	15	-8,93	8,19	53	-4,63	5,35	0,083
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	15	-11,53	8,57	53	-9,65	7,39	0,412
Разность общего балла шкалы PANSS	15	-30,27	18,82	53	-23,29	11,90	0,164

Таблица А.39 - Средние баллы психометрических шкал на 28 день наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	17	5,18	1,24	51	5,84	1,47	0,093
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	17	13,00	3,35	50	12,90	4,02	0,828

Продолжение Таблицы А.39

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	17	18,29	6,87	50	17,78	6,87	0,789
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	17	27,88	6,34	50	26,22	6,48	0,278
Шкала PANNS. Общий балл	17	59,18	13,94	50	56,90	15,38	0,574
CGI-S	17	3,65	0,79	51	3,51	0,95	0,627
CGI-I	17	2,24	0,56	51	2,25	0,82	0,950
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			P
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	15	5,73	1,22	53	5,66	1,51	0,820
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	15	12,80	3,75	52	12,96	3,90	0,856
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	15	16,27	5,40	52	18,38	7,16	0,382
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	15	25,40	4,34	52	27,00	6,93	0,640
Шкала PANNS. Общий балл	15	54,47	10,55	52	58,35	15,98	0,527

Продолжение Таблицы А.39

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
CGI-S	15	3,33	0,90	53	3,60	0,91	0,314
CGI-I	15	2,13	0,52	53	2,28	0,82	0,721
<i>ANKK1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	54	5,70	1,41	14	5,57	1,60	0,877
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	53	13,25	3,83	14	11,71	3,75	0,163
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	53	17,89	7,06	14	18,00	6,10	0,914
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	53	27,13	6,65	14	24,79	5,38	0,139
Шкала PANNS. Общий балл	53	58,26	15,21	14	54,50	14,09	0,350
CGI-S	54	3,52	0,95	14	3,64	0,74	0,614
CGI-I	54	2,26	0,76	14	2,21	0,80	0,954

Продолжение Таблицы А.39

<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл CGAS	27	5,78	1,25	41	5,61	1,56	0,644
Шкала PANNS. Продуктивная симптоматика. Общий балл	27	12,74	4,01	40	13,05	3,77	0,719
Шкала PANNS. Негативная симптоматика, общий балл	27	16,48	5,59	40	18,88	7,46	0,218
Шкала PANNS. Общие симптомы, общий балл	27	25,52	6,31	40	27,40	6,50	0,178
Шкала PANNS. Общий балл	27	54,74	13,60	40	59,33	15,70	0,234
CGI-S	27	3,48	0,85	41	3,59	0,95	0,697
CGI-I	27	2,22	0,58	41	2,27	0,87	0,818

Таблица А.40 - Разности баллов психометрических шкал между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	17	2,41	1,23	51	3,41	1,49	0,017
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	17	-8,71	4,66	51	-9,34	4,45	0,659

Продолжение Таблицы А.40

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	17	-6,71	5,64	51	-5,22	6,51	0,427
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	17	-11,76	9,85	51	-9,50	6,76	0,681
Разность общего балла шкалы PANSS	17	-27,18	14,85	51	-24,06	13,63	0,655
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	15	3,40	1,30	53	3,09	1,54	0,397
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	15	-10,67	5,69	53	-8,75	4,02	0,251
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	15	-7,87	7,11	53	-4,94	5,95	0,211
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	15	-13,87	8,60	53	-8,98	7,06	0,033
Разность общего балла шкалы PANSS	15	-32,40	13,56	53	-22,67	13,34	0,027
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	54	3,11	1,38	14	3,36	1,86	0,822
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	54	-9,17	4,51	14	-9,21	4,51	0,786

Продолжение Таблицы А.40

<i>ANKS1B</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	54	-5,02	6,31	14	-7,79	5,92	0,105
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	54	-8,45	6,81	14	-16,21	7,75	0,002
Разность общего балла шкалы PANSS	54	-22,64	13,28	14	-33,21	13,42	0,013
<i>ZNF804A</i> rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Разность балла шкалы CGAS	27	3,22	1,40	41	3,12	1,55	0,823
Разность балла подшкалы PANSS "Продуктивная симптоматика"	27	-9,74	4,57	41	-8,80	4,43	0,397
Разность балла подшкалы PANSS "Негативная симптоматика"	27	-5,59	6,13	41	-5,60	6,48	0,974
Разность балла подшкалы PANSS "Общая симптоматика"	27	-9,70	7,91	41	-10,33	7,55	0,435
Разность общего балла шкалы PANSS	27	-25,04	12,93	41	-24,73	14,68	0,803

Таблица А.41 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов *DRD2 rs1800497, DRD3 rs6280, DRD3 rs324026, DRD4 rs1800955*

<i>DRD2 rs1800497 (C2137T)</i>	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	41	2,85	2,96	27	2,15	1,99	0,609
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	41	1,17	2,06	27	1,33	1,73	0,164
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	41	1,71	1,94	27	2,11	2,19	0,384
Подшкала UKU "Прочие НР"	41	0,27	0,84	27	0,04	0,19	0,325
Шкала UKU Общий балл	41	6,00	6,00	27	5,63	4,64	0,664
Шкала BARS, субъективно	41	0,71	1,45	27	0,78	1,37	0,592
Шкала BARS, объективно	41	0,27	0,63	27	0,19	0,48	0,739
Шкала BARS, общая оценка	41	1,46	0,98	27	1,59	1,01	0,514
Балл шкалы SAS	41	1,88	2,74	27	1,89	2,03	0,210
<i>DRD3 rs6280 (C>T)</i>	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	52	2,54	2,71	16	2,69	2,41	0,658

Продолжение Таблицы А.41

<i>DRD3</i> rs6280 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	52	1,46	2,07	16	0,50	1,10	0,101
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	52	2,02	2,04	16	1,38	2,00	0,176
Подшкала UKU "Прочие НР"	52	0,19	0,72	16	0,13	0,50	0,823
Шкала UKU Общий балл	52	6,21	5,57	16	4,69	5,11	0,257
Шкала BARS, субъективно	52	0,88	1,49	16	0,25	1,00	0,063
Шкала BARS, объективно	52	0,31	0,64	16	0,00	0,00	0,047
Шкала BARS, общая оценка	52	1,63	1,07	16	1,13	0,50	0,051
Балл шкалы SAS	52	2,13	2,69	16	1,06	1,29	0,288
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	40	2,60	2,56	28	2,54	2,77	0,751
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	40	1,78	2,19	28	0,46	1,10	0,005
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	40	2,05	2,00	28	1,61	2,10	0,256

Продолжение Таблицы А.41

<i>DRD3</i> rs324026 (C>T)	CC+CT			TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Прочие НР"	40	0,23	0,80	28	0,11	0,42	0,890
Шкала UKU Общий балл	40	6,65	5,99	28	4,71	4,49	0,213
Шкала BARS, субъективно	40	1,10	1,61	28	0,21	0,83	0,005
Шкала BARS, объективно	40	0,40	0,71	28	0,00	0,00	0,003
Шкала BARS, общая оценка	40	1,80	1,16	28	1,11	0,42	0,004
Балл шкалы SAS	40	2,60	2,88	28	0,86	1,11	0,016
<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	15	1,40	1,76	53	2,91	2,75	0,037
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	15	0,67	1,35	53	1,40	2,04	0,327
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	15	0,93	1,10	53	2,13	2,17	0,063
Подшкала UKU "Прочие НР"	15	0,07	0,26	53	0,21	0,74	0,857
Шкала UKU Общий балл	15	3,07	3,01	53	6,64	5,76	0,034
Шкала BARS, субъективно	15	0,47	0,99	53	0,81	1,51	0,514

Продолжение Таблицы А.41

<i>DRD4</i> rs1800955 (C-521T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала BARS, объективно	15	0,20	0,56	53	0,25	0,59	0,746
Шкала BARS, общая оценка	15	1,40	0,91	53	1,55	1,01	0,606
Балл шкалы SAS	15	1,07	2,55	53	2,11	2,42	0,036

Таблица А.42 - Значения шкал измерения безопасности фармакотерапии между 1 и 28 днем наблюдения у носителей разных генотипов полиморфных вариантов *HTR2A* rs6313, *COMT* rs4680, *ANKK1* rs7968606 и *ZNF804A* rs1344706

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	17	2,29	3,14	51	2,67	2,46	0,269
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	17	1,35	1,93	51	1,20	1,94	0,569
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	17	2,18	1,88	51	1,76	2,09	0,241
Подшкала UKU "Прочие НР"	17	0,18	0,73	51	0,18	0,65	0,814
Шкала UKU Общий балл	17	6,00	6,41	51	5,80	5,18	0,654
Шкала BARS, субъективно	17	0,53	1,23	51	0,80	1,47	0,434

Продолжение Таблицы А.42

<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C)	TT			TC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Шкала BARS, объективно	17	0,18	0,53	51	0,25	0,59	0,580
Шкала BARS, общая оценка	17	1,29	0,77	51	1,59	1,04	0,361
Балл шкалы SAS	17	2,12	2,06	51	1,80	2,60	0,212
<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	15	2,00	2,14	53	2,74	2,75	0,455
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	15	1,27	2,09	53	1,23	1,90	0,756
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	15	2,27	1,83	53	1,75	2,09	0,173
Подшкала UKU "Прочие НР"	15	0,07	0,26	53	0,21	0,74	0,857
Шкала UKU Общий балл	15	5,60	5,51	53	5,92	5,50	0,778
Шкала BARS, субъективно	15	0,87	1,64	53	0,70	1,35	0,800
Шкала BARS, объективно	15	0,33	0,72	53	0,21	0,53	0,595
Шкала BARS, общая оценка	15	1,60	1,12	53	1,49	0,95	0,800

Продолжение Таблицы А.42

<i>COMT</i> rs4680 (G>A)	GG			GA+AA			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Балл шкалы SAS	15	1,40	1,72	53	2,02	2,63	0,793
<i>ANKK1</i> rs7968606 (C>T)	CC			CT+TT			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	54	2,59	2,72	14	2,50	2,31	0,975
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	54	1,30	1,99	14	1,00	1,71	0,460
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	54	1,80	2,04	14	2,14	2,07	0,440
Подшкала UKU "Прочие НР"	54	0,02	0,14	14	0,79	1,31	0,001
Шкала UKU Общий балл	54	5,70	5,28	14	6,43	6,33	0,784
Шкала BARS, субъективно	54	0,74	1,40	14	0,71	1,49	0,811
Шкала BARS, объективно	54	0,26	0,59	14	0,14	0,53	0,343
Шкала BARS, общая оценка	54	1,52	0,99	14	1,50	1,02	0,803
Балл шкалы SAS	54	1,89	2,54	14	1,86	2,25	0,887

Продолжение Таблицы А.42

ZNF804A rs1344706 (A>C)	AA			AC+CC			p
	N	Среднее	SD	N	Среднее	SD	
Подшкала UKU "Психические нарушения"	27	2,41	2,34	41	2,68	2,82	0,833
Подшкала UKU "Неврологические нарушения"	27	0,96	1,51	41	1,41	2,16	0,565
Подшкала UKU "Нарушения вегетативной нервной системы"	27	2,00	2,40	41	1,78	1,78	0,985
Подшкала UKU "Прочие НР"	27	0,22	0,80	41	0,15	0,57	0,945
Шкала UKU Общий балл	27	5,59	5,28	41	6,02	5,65	0,787
Шкала BARS, субъективно	27	0,52	1,16	41	0,88	1,55	0,299
Шкала BARS, объективно	27	0,19	0,48	41	0,27	0,63	0,739
Шкала BARS, общая оценка	27	1,41	0,89	41	1,59	1,05	0,355
Балл шкалы SAS	27	2,00	2,62	41	1,80	2,39	0,759