

Иващенко Дмитрий Владимирович

Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
14.01.06 – Психиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН

доктор медицинских наук, профессор,

доктор медицинских наук, профессор

Сычев Дмитрий Алексеевич

Шевченко Юрий Степанович

Официальные оппоненты:

Журавлева Марина Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, центр клинической фармакологии, заместитель директора

Мирошниченко Игорь Иванович - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», лаборатория фармакокинетики, руководитель лаборатории

Морозов Петр Викторович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 22 » марта 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.11 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1 и на сайте организации www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Дроздов Владимир Николаевич

Актуальность темы диссертации

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).

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 мощность гематоэнцефалического барьера. 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.

В нашей стране также отсутствуют актуальные сведения об эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом в условиях стационара.

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 проблемы

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 *ABCBI*, *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).

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. 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 европеоидов (Mirzaev и др., 2018). Решение данной проблемы позволит улучшить результаты лечения подростков с острым психотическим эпизодом в связи с чем, и предпринята данная работа.

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 клиничко-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 работы

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.

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.

Основные 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 ANKS1B 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 ANKS1B 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.

Апробация диссертационной работы

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 13 июня 2018 года).

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.

Основные результаты и положения 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 (7-10 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).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в практической деятельности НИИ Молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии во всех этапах проведения исследования и анализе его результатов. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования, в формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности. Планирование работы, разработка дизайна, поиск и анализ литературы по теме исследования, набор материала для фармакоэпидемиологического исследования, включение и обследование больных (сбор клинико-демографических данных, заполнение регистрационной карты, оценка безопасности фармакотерапии), динамическое наблюдение за пациентами, взятие образцов биологического материала, проведение генетического тестирования при помощи полимеразной цепной реакции в реальном времени, разработка и заполнение цифровых баз данных, статистическая обработка, консультирование процесса анализа данных методами машинного обучения, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

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 3.3.6. - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) 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 3.1.17. - Психиатрия и наркология (медицинские науки): п. № 3 – «Частная психиатрия»; п. № 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных» и п. № 6 – «Эпидемиология психических заболеваний».

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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

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».

Диссертационное исследование включало два основных этапа.

I этап: проведение фармакоэпидемиологического исследования безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у детей и подростков. В исследовании был использован метод глобальных триггеров, адаптированный для психиатрической практики. Были получены данные о клинико-демографических факторах риска развития НР у данной группы пациентов.

II этап: проведение клинического проспективного исследования подростков, госпитализированных с острым психотическим эпизодом, с целью выявления значимых ассоциаций фармакогенетических биомаркеров с параметрами эффективности и безопасности фармакотерапии.

Фармакогенетическая панель включала 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) и ANKS1B rs7968606 (C>T).

В исследовании участвовал 101 пациент, период наблюдения – до 28 дней. От каждого пациента был получен образец утренней мочи для измерения активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A на 1 и 14 сутки наблюдения.

Все результаты были обобщены и проанализированы как стандартными статистическими методами, так и при помощи машинного обучения для выявления значимых факторов риска неэффективности или развития НР у подростков с острым психотическим эпизодом.

Сведения о лекарственных средствах, применяемых в ходе исследования

Изучались антипсихотики: галоперидол, трифлуоперазин, рисперидон, зуклопентиксол, флупентиксол, оланзапин, кветиапин, тиоридазин, палиперидон, клозапин, левомепромазин, хлорпромазин. Пациенты могли получать сопутствующую терапию: антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, сертралин, флувоксамин), нормотимики (карбамазепин, вальпроевая кислота, ламотриджин, окскарбазепин), транквилизаторы (гидроксизин), антихолинэргические препараты (тригексифенидил).

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом

Проанализировано 450 историй болезней пациентов, госпитализированных в детскую психиатрическую клинику с острым психотическим эпизодом, которым при поступлении при поступлении устанавливался диагноз «Острое полиморфное психотическое расстройство» - F23.0-23.9 согласно МКБ-10. Ограничения по возрасту в данной части исследования не устанавливались, поскольку также требовалось выяснить возрастной диапазон пациентов.

Для поиска НР был 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).

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.

Применение методов машинного обучения для выявления факторов риска НР в фармакоэпидемиологической части исследования

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

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 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 независимых переменных, были построены графики частичной зависимости с индивидуальными условными ожиданиями (Partial dependence plot with individual conditional expectation (PDP-ICE) plots). 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.

Дизайн клинического фармакогенетического исследования эффективности и безопасности фармакотерапии у подростков с острым психотическим эпизодом

В исследование был включен 101 подросток с установленным диагнозом острое полиморфное психотическое расстройство на момент поступления (F23.0-9 согласно МКБ-10). 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 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)

Изучение профиля безопасности фармакотерапии проводилось при помощи международных валидизированных шкал:

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

От каждого пациента был получен соскоб буккального эпителия для проведения фармакогенетического тестирования.

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ Молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО (директор - д.б.н. Гришина Е.А.) при участии н.с. К.А. Акмаловой, м.н.с. А.А. Качановой.

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.

Методика определения метаболической активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4 методом ВЭЖХ и масс-спектрометрии

Данная часть исследования проводилась на базе Лаборатории № 73 клинической фармакологии Института Иммунологии ФМБА России (заведующий лабораторией - к.ф.н. В.В. Смирнов). Материал для исследования: 5 мл утренней мочи, собранной в пластмассовые контейнеры без консерванта и замороженной при температуре -20С.

Измерение активности изоферментов цитохрома Р450 CYP2D6 и CYP3A4/5 проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детекторами и квадрупольным анализатором (ВЭЖХ МС/МС):

- CYP2D6 по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче;
- CYP3A4 по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче.

Высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие - низкую активность.

Статистическая обработка полученных результатов

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

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в том числе – влияние полипрагмазии.

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.

Было проведено исследование полученных данных методами регрессионного анализа для создания модели прогнозирования риска неэффективности и/или нежелательных реакций на фармакотерапию.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты фармакоэпидемиологического исследования безопасности фармакотерапии подростков с ОПЭ

Проанализировано 450 историй болезней пациентов, госпитализированных с клинической картиной острого психотического эпизода в детский психиатрический стационар. Средний возраст пациентов составлял $14,52 \pm 2,21$ года, 49,6% были мальчики. Из всех пациентов 64,9% были госпитализированы впервые в жизни.

Анализ нозологической и синдромальной структуры выборки показал следующее. 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.

Таблица 1 - Нозологическая структура пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом, а также распределение в зависимости от наличия нежелательных реакций.

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.

Более показательным является анализ ведущего синдрома у подростков с острым психотическим эпизодом. 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.

Не было выявлено значимых ассоциаций диагноза и синдрома пациента с частотой выявления нежелательных реакций (Таблицы 1, 2).

Таблица 2 - Синдромальная структура пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом, а также распределение в зависимости от наличия нежелательных реакций

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

В рамках фармакоэпидемиологической части исследования был впервые применен метод глобальных триггеров для поиска НР у пациентов детского возраста. Проведенный анализ историй болезни продемонстрировал прогностическую мощь предложенного листа триггеров (PPV – positive predictive value) на уровне 23,52%, что в среднем соответствует аналогичному показателю в проведенных ранее исследованиях на других контингентах пациентов (Таблица 3).

Наиболее высокой вероятностью выявления 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%.

Таблица 3 - Прогностическая значимость выявленных триггеров в зависимости от выявленных у пациентов нежелательных реакций

Название триггера	Выявлен триггер		Была подтверждена 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
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; ЛС – лекарственное средство

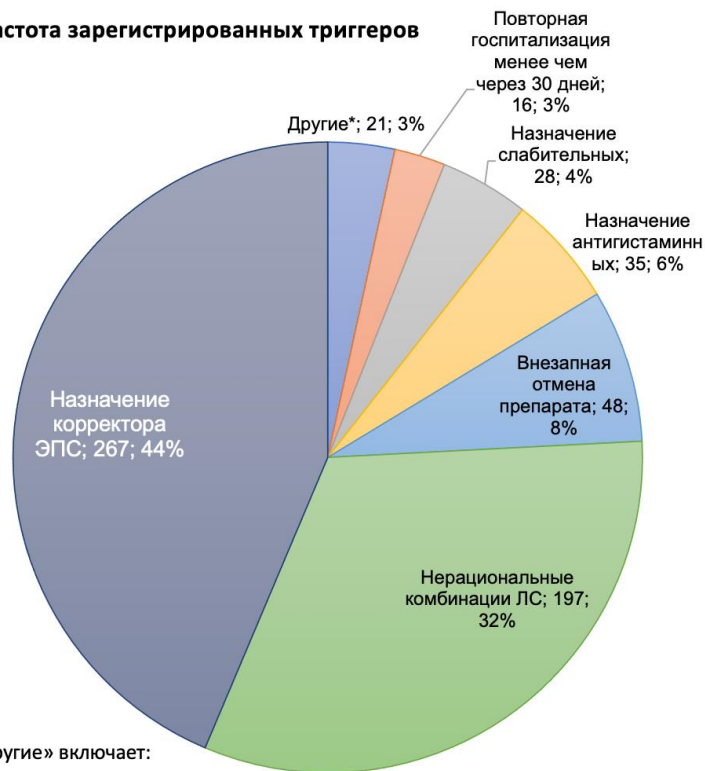
Среди 450 проанализированных случаев НР выявлены у 126 пациентов. В это число входят разные типы нежелательных реакций, но большинство (n=90) составляют экстрапирамидные реакции на применение антипсихотиков (Рисунок 1).

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.

Триггеры и НПР, выявленные при анализе безопасности психофармакотерапии

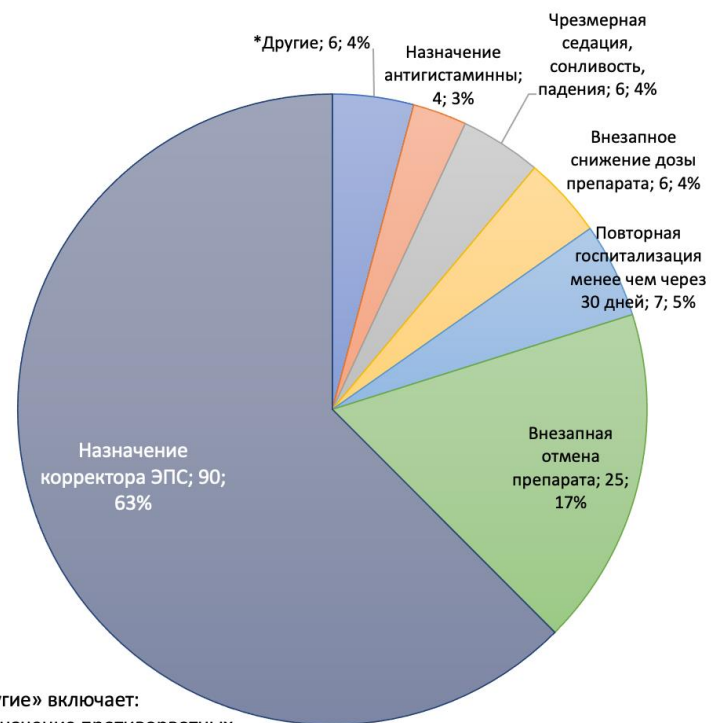
Частота зарегистрированных триггеров



*«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 1 - 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

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), амитриптилин (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 амитриптилин, 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 амитриптилина и клозапина.

Следующим шагом исследования было выявление модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития НР.

Пациенты с НР были несколько старше: $14,88 \pm 1,88$ vs. $14,37 \pm 2,31$ ($p=0,048$). Пациенты, которые были госпитализированы впервые в жизни, чаще обнаруживали НР по сравнению с госпитализированными повторно (76,2% vs. 60,5%; $p=0,002$). Соотношение пациентов по полу было примерно одинаковым, и пол не был ассоциирован с частотой выявления НР.

Рациональность фармакотерапии, оцененная при помощи индекса MAI, значимо ассоциировалась с риском НР у пациентов. Средний балл MAI 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 MAI 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. $31,8\%$; $p=0,015$).

Применение антидепрессантов и нормотимиков не повышало риск развития НР у пациентов.

Отдельно было проведено исследование риска развития НР в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку. Наиболее часто «вне показаний» назначались рисперидон, клозапин, оланзапин. АППГ практически всегда назначались согласно инструкции, что связано с низким возрастным порогом для этих препаратов. 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) $p=0.982$). Вместе с тем 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. $15,43\%$; $p=0.0001$).

В результате обобщения полученных данных и проведения регрессионного анализа, установлено, что 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) $p=0.01$).

Эти данные подтверждены анализом, проведенным при помощи методов машинного обучения. Наиболее значимыми факторами риска развития НР являлись возраст пациента, длительность госпитализации и число госпитализаций в анамнезе.

Как показано на Рисунке 2, наибольший риск развития НР был у подростков в возрасте 14-16 лет. После 16 лет данный риск постепенно снижался. Подростки в возрасте 12 лет были наименее склонны к НР – значение PDP было отрицательным.

На рисунке 3 показано, что наиболее высокий риск НР был у пациентов, госпитализированных впервые. По мере увеличения числа госпитализаций в анамнезе, этот риск снижался.

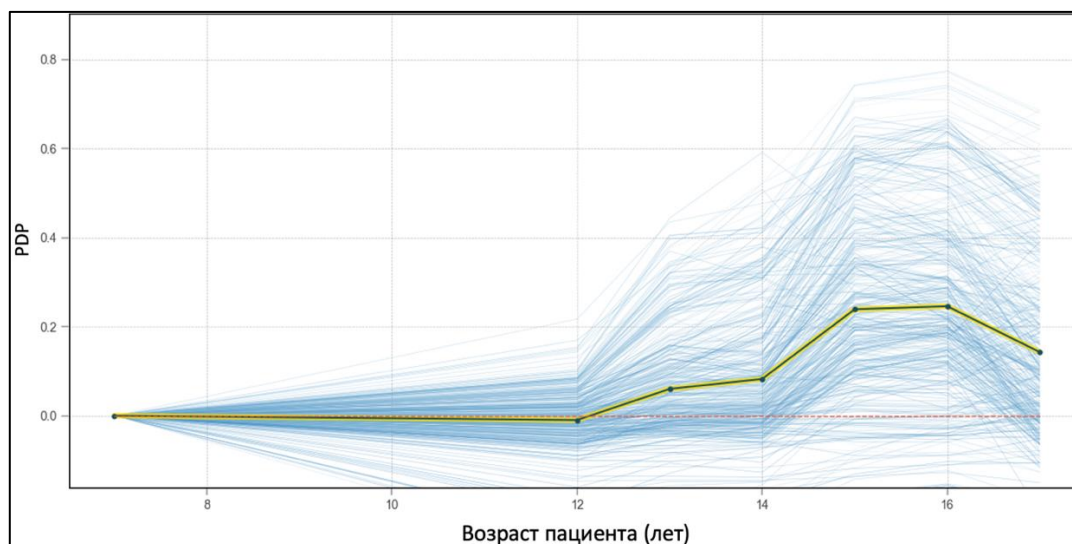


Рисунок 2 - График PDP, отражающий риск развития НР в зависимости от возраста пациента

Установлено, что риск НР существенно выше у пациентов с дублированием препаратов одного класса и при наличии межлекарственных взаимодействий категории «Major». Это обращает на себя внимание с той точки зрения, что триггер «Нерациональные комбинации ЛС» в нашем исследовании был наименее прогностически значимым для выявления НР у пациентов.

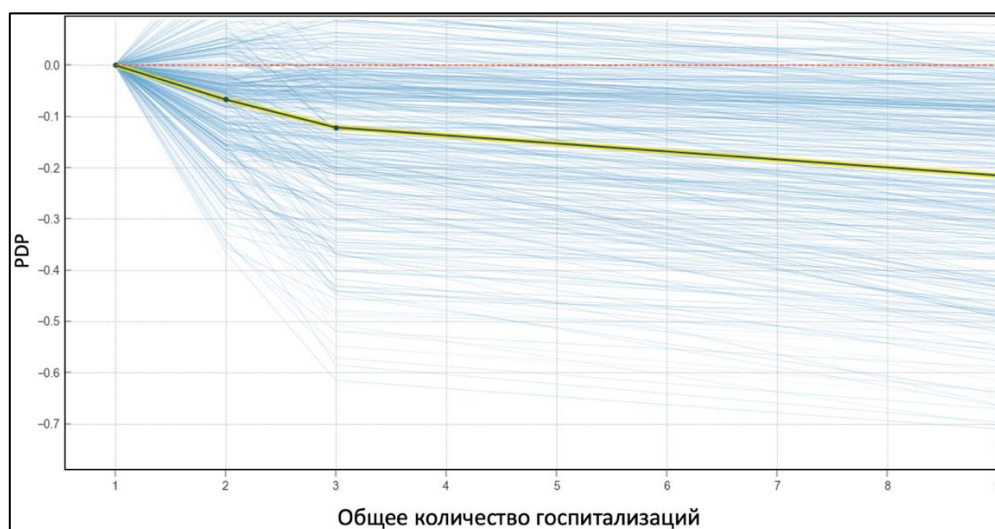


Рисунок 3 - График PDP, отражающий риск наступления НР в зависимости от числа госпитализаций в анамнезе

Но как общий балл MAI, 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».

Результаты клинического фармакогенетического исследования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков

В фармакогенетическом клиническом проспективном исследовании участвовал 101 пациент. Клинико-демографические характеристики пациентов приведены в Таблицах 4 и 5. По полу участники разделились почти поровну: 51,5% мальчиков.

Таблица 4 - Обобщенные клинико-демографические характеристики пациентов, которые прошли 14-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

Переменная	N	Среднее	SD
Возраст (лет)	101	15,19	1,69
ИМТ	95	21,40	4,77
Возраст появления симптомов психического расстройства (лет)	101	13,96	2,24
Возраст начала приема антипсихотиков (лет)	101	14,50	1,90
Длительность заболевания до начала включения в исследование (мес)	101	14,59	21,17
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	101	1,73	1,33
Доза антипсихотиков на 1-3 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	245,07	185,01
Доза антипсихотиков на 7-9 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	391,61	257,09
Доза антипсихотиков на 14 день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	101	390,07	259,05

В Таблице 6 приведены сведения о фармакотерапии, которая назначалась пациентам в течение 14 дней наблюдения.

Таблица 5 – 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

Таблица 6 – Сведения о получаемой фармакотерапии пациентов, которые прошли 14-дневный период наблюдения в рамках клинического фармакогенетического исследования

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

Тип назначения	Название препарата	n	%
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
	Оксакарбазепин	1	1,0
	Ламотриджин	5	5,0

Частоты генотипов изученных полиморфных вариантов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга за некоторыми исключениями (Таблица 7).

В частности, отличия выявлены для полиморфных вариантов *CYP3A5*3* ($p=0,003$), *DRD3* rs6280 ($p<0,00001$), *DRD3* rs324026 ($p=0,001$), *DRD4* rs1800955 ($p=0,012$).

Таблица 7 – 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
<i>CYP3A4*22</i> (C>T) rs35599367	CC	97	96,0	0.0412	0.08392
	CT	4	4,0		
<i>CYP3A5*3</i> (A6986G)	GG	91	90,1	8.5662	0.003417
	AG	8	7,9		
	AA	2	2,0		
<i>CYP2D6*4</i> (G1846A)	GG	79	78,2	1.5088	0.219139
	GA	22	21,8		
<i>CYP2D6*10</i> 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		

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
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		
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		

Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии через 14 дней наблюдения

В данной части исследования принял участие 101 подросток с острым психотическим эпизодом.

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. $30,29 \pm 8,12$; $p=0,039$). Следует заметить, что аналогичная ассоциация обнаружена при анализе исходных значений той же подшкалы PANSS (Рисунок 4).

В выборке было только 4 носителя *CYP3A4*22* и 10 носителей *CYP3A5*3*, что не дает возможности полноценно проводить сравнение между носителями разных генотипов. 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.

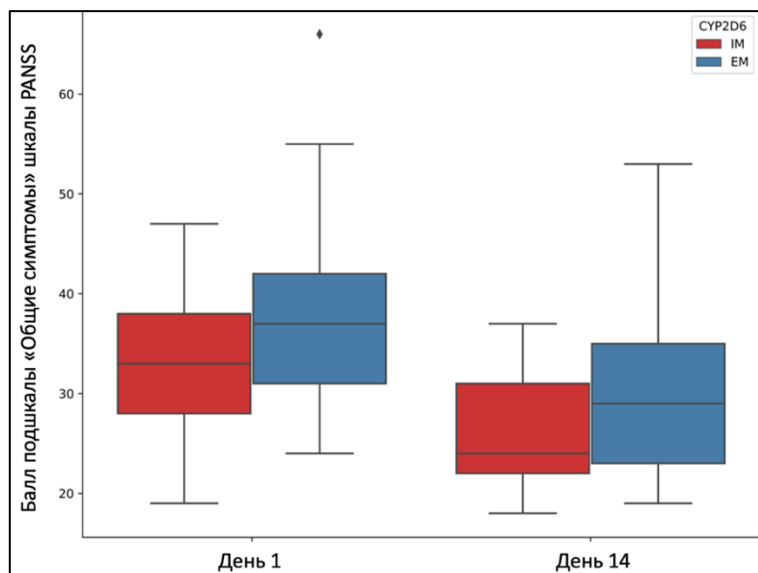


Рисунок 4 - Различия балла подшкалы PANSS «Общие симптомы» между «быстрыми» и «промежуточными» метаболиторами *CYP2D6* на момент включения и на 14 сутки наблюдения
Примечания: IM – intermediate metabolizers (промежуточные метаболиторы); EM – extensive metabolizers (быстрые метаболиторы)

При анализе безопасности фармакотерапии также были выявлены значимые ассоциации.

Выявлено, что у «промежуточных» метаболиторов *CYP2D6* чаще встречалась нежелательная реакция «Затруднение мочеиспускания» (24.2% vs. 7.4%; $p=0,026$).

Значимые различия также установлены только у носителей полиморфного варианта *ABCB1* 3435C>T по шкале акатизии BARS: аллель T ассоциировалась с меньшей выраженностью акатизии (Рисунок 5).

Гаплотипический анализ установил, что сочетание «диких» аллелей *ABCB1* 1236-2677-3435 «C-G-C» значимо ассоциировалось с НР «Сухость во рту» (ОШ=2.95; 95% ДИ = 1.35 - 6.45; $p=0,0078$).

Анализ ассоциаций с фармакодинамическими генетическими факторами продемонстрировал следующее.

Значимым предиктором ранней эффективности фармакотерапии был полиморфный вариант *DRD2* rs1800497 – отмечено более выраженное снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» ($-7,36 \pm 3,04$ vs. $(-5,17) \pm 4,65$; $p=0,008$). Другие биомаркеры не

продемонстрировали значимых ассоциаций с эффективностью.

Безопасность фармакотерапии в первые 14 дней была связана с носительством полиморфных вариантов *DRD2* rs1800497, *DRD3* rs6280, *HTR2A* rs6313 и *COMT* rs4680. При этом носители *DRD2* rs1800497 отличались более высоким баллом шкалы SAS ($2,67 \pm 3,27$ vs. $1,58 \pm 2,07$; $p=0,016$). Пациенты с *HTR2A* rs6313 чаще испытывали акатизию (Рисунок 6).

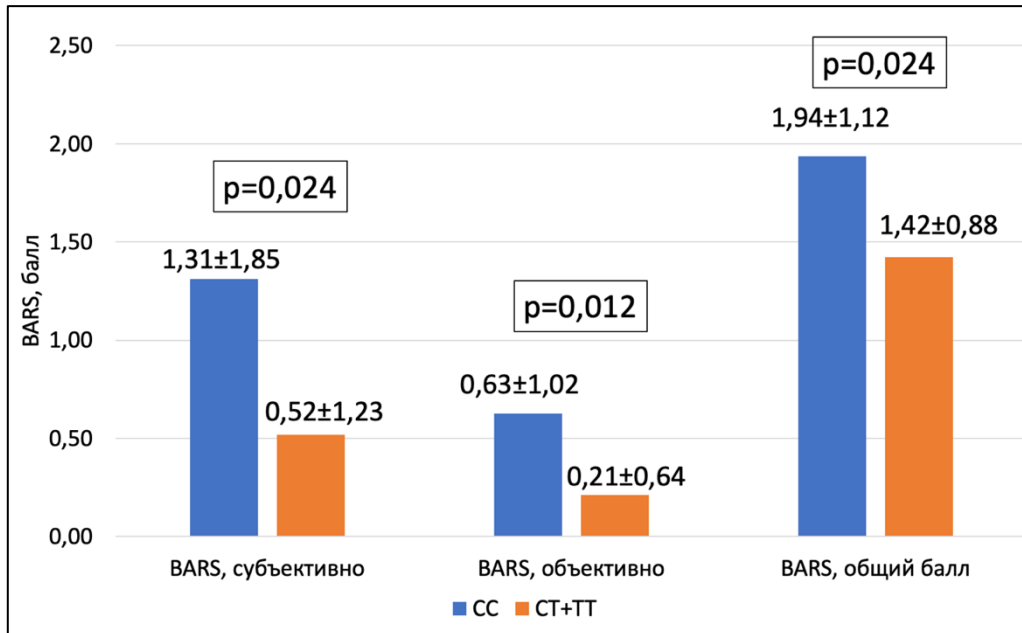


Рисунок 5 - Различия по шкале акатизии BARS у носителей полиморфного варианта ABCB1 3435 C>T на 14 день наблюдения

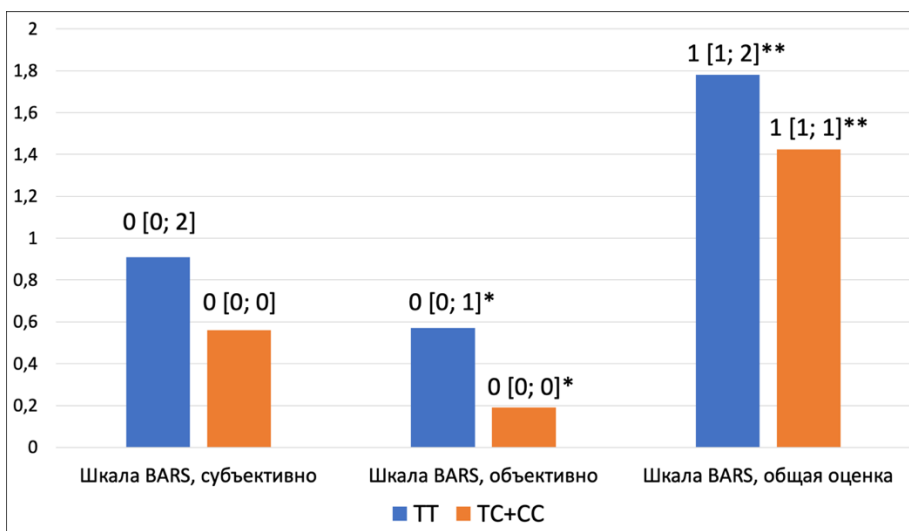


Рисунок 6 - Значимые различия выраженности акатизии согласно шкале BARS у носителей разных генотипов полиморфного варианта *HTR2A* rs6313.

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

Напротив, носительство *DRD3* rs6280 или *COMT* rs4680 обладало «протективным» эффектом: значимо реже отмечались 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%; $p=0,007$).

Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии через 28 дней наблюдения

В рамках настоящего исследования 68 пациентов прошли 28-дневный период наблюдения.

В Таблице 8 приведены частоты генотипов всех изученных полиморфных вариантов генов с оценкой соответствия равновесию Харди-Вайнберга для 68 пациентов.

Таблица 8 - 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		

Полиморфизм	Генотип	n	%	Хи-квадрат	p
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		
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		

Установлено, что балл шкалы CGI-I был ниже у «промежуточных» метаболизаторов CYP2D6 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 психического состояния по сравнению с исходным состоянием. Для полиморфного варианта *ABCBI* 3435C>T установлено большее увеличение балла шкалы CGAS ($3,33 \pm 1,49$ vs. $2,2 \pm 1,03$; $p=0,024$). Это соответствует тому, что через 28 дней лечения носители генотипов CT+TT демонстрировали улучшение социального функционирования и уменьшение психотической симптоматики в большей степени, чем гомозиготы CC.

Анализ фармакодинамических факторов выявил следующее. Носители *DRD2* rs1800497 отличались большей редукцией продуктивной психотической симптоматики за 28 дней лечения ($-10,67 \pm 3,37$ vs. $(-8,18) \pm 4,87$; $p=0,019$). Носители аллели C *HTR2A* rs6313 продемонстрировали большую редукцию психотической симптоматики по шкале CGAS ($3,41 \pm 1,49$ vs. $2,41 \pm 1,23$; $p=0,017$).

У носителей генотипов СТ+ТТ полиморфного варианта *ANKK1B* rs7968606 разность общего балла шкалы PANSS составила соответственно $(-33,21) \pm 13,42$ vs. $(-22,64) \pm 13,28$ ($p=0,013$).

Полиморфный вариант *COMT* rs4680 ассоциировался с меньшей редукцией общего балла шкалы PANSS $(-22,67 \pm 13,34$ vs. $(-32,4) \pm 13,56$; $p=0,027$) и ее подшкалы «Общие симптомы» $(-13,87 \pm 8,6$ vs. $(-8,98) \pm 7,06$; $p=0,033$).

Анализ безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов выявил протективные свойства некоторых из них.

Носительство «дикой» 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 «дикой» 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 7), и балл шкалы SAS $(2,6 \pm 2,88$ vs. $0,86 \pm 1,11$; $p=0,016$). У гомозигот ТТ *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.

Напротив, носительство *DRD4* rs1800955 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. $1,07 \pm 2,55$; $p=0,036$). У носителей полиморфного варианта *DRD4* rs1800955 (С-521Т) чаще отмечалась любая НР по сравнению с гомозиготами СС $(88,7\%$ vs. $60,0\%$; $p=0,019$).

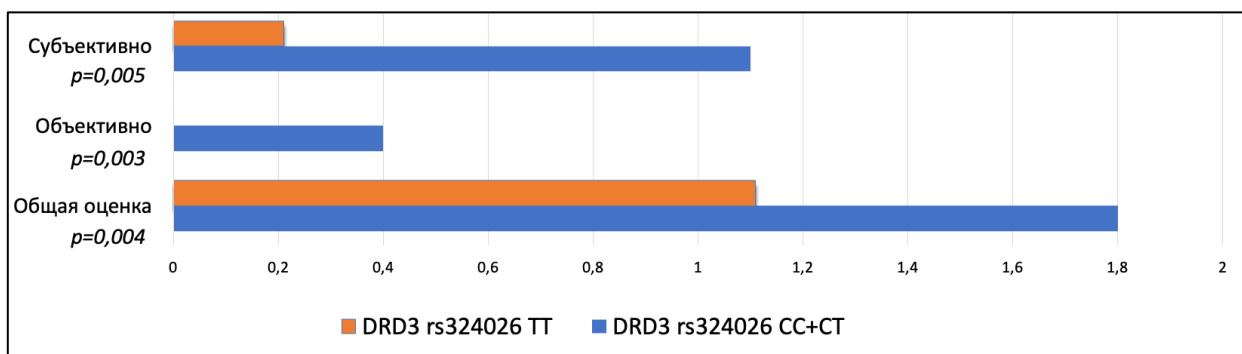


Рисунок 7 – Различия среднего балла шкалы BARS и ее подшкал между носителями разных генотипов полиморфного варианта *DRD3* rs324026 на 28 день наблюдения

Носительство *ANKK1B* rs7968606 также ассоциировалось с худшей переносимостью фармакотерапии согласно шкале UKU SERS: балл подшкалы «Прочие НР» у носителей генотипов СТ+ТТ был выше по сравнению с гомозиготами СС ($0,79 \pm 1,31$ vs. $0,02 \pm 0,14$; $p=0,001$).

Прогностическая значимость изученных фармакогенетических факторов для 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.

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. В связи с тем, что количество выборки относительно небольшое, 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.

Для анализа категориальных переменных, в частности ответа на терапию, факта наличия НР, применялась 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 результатах нами представлены данные только для тех регрессионных моделей, которые продемонстрировали надежность прогнозирования.

Оценка ранней эффективности и безопасности (14 дней наблюдения)

В Таблице 9 представлены результаты линейного регрессионного анализа. Последовательно была выявлена роль фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии.

Таблица 9 – 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 – Intermediate metabolizer		
Балл шкалы CGAS на 14 день	-0,199	0,046
Подшкала PANSS «Общая симптоматика» на 14 день	-0,235	0,018
<i>ABCBI</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
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C), опорная категория - генотипы ТС+СС		
Подшкала UKU SERS "Прочие симптомы" на 14 день	-0,289	0,003
Шкала BARS, объективно, на 14 день	-0,217	0,029
<i>ANKK1B</i> rs7968606 (C>T), опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
Балл шкалы SAS на 14 день	0,237	0,017

Установлено, что «промежуточные» метаболиты *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 СТ+ТТ 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 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 обладает протективным эффектом.

Интересный результат показал регрессионный анализ для шкалы *SAS*. Значимым предиктором увеличения ее балла являлся только полиморфный вариант *ANKK1B* 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 10.

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

Таблица 10 – 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 – Intermediate metabolizer			
Факт наличия НР по мнению пациента	2,616	0,950-7,203	0,063
<i>DRD3</i> rs6280 (C>T), опорная категория – генотип ТТ			
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
<i>DRD3</i> rs324026 (C>T), опорная категория – генотип ТТ			
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

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

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

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 11.

Таблица 11 – Результаты линейного регрессионного анализа для определения предиктивной значимости генетических факторов при прогнозировании эффективности и безопасности фармакотерапии на 28 день наблюдения (n=68)

Параметр	Бета	p
<i>CYP2D6</i> , опорная категория – IM		
Балл CGI-I на 28 день	-0,271	0,026

Параметр	Бета	р
<i>ABCBI</i> 3435 C>T, опорная категория – генотипы СТ+ТТ		
Изменение балла шкалы CGAS между 1 и 28 днем	0,271	0,025
<i>HTR2A</i> rs6313 (T102C), опорная категория – генотипы ТС+СС		
Изменение балла шкалы CGAS между 1 и 28 днем	0,294	0,015
<i>DRD2</i> rs1800497 (C2137T), опорная категория – генотипы СТ+ТТ		
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		
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
<i>DRD4</i> rs1800955 (C>T), опорная категория - генотипы СТ+ТТ		
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>ANKK1B</i> rs7968606 (C>T), опорная категория – генотипы СТ+ТТ		
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

Продолжение Таблицы 11

Параметр	Бета	р
<i>COMT</i> rs4680 (G>A), опорная категория – генотипы GA+AA		
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: IM – intermediate metabolizer. Результаты представлены в виде коэффициента Бета и достоверности прогнозирования р. Коэффициент Бета относится к опорной категории независимой переменной (указано в соответствующей строке).

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

Полиморфный вариант *ABCB1* 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 не выявлено.

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

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

Носительство генотипов СТ+ТТ полиморфного варианта *DRD2* rs1800497 показало значимое снижение балла подшкалы PANSS «Продуктивная симптоматика» (Бета=(-0,275); р=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». Данный биомаркер был также 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 линейный регрессионный анализ не установил.

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

Ассоциации активности изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 с параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков

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 метод генотипирования не может точно прогнозировать скорость метаболизма изофермента.

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 ожидаемо, 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.

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.

Не установлено значимых ассоциаций активности изоферментов CYP3A4/5 и CYP2D6 с баллами шкал UKU SERS, BARS и SAS на 14 день наблюдения.

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], $p=0.046$).

Проведенный анализ активности изофермента CYP2D6 у пациентов с НР и без таковых позволил установить отдельные ассоциации (Таблица 12).

Так, исходная активность изофермента CYP2D6 была достоверно ниже у пациентов с НР «Запор» ($p=0.014$), «Тремор» ($p=0.042$) и «Сонливость/седация» ($p=0.047$).

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.

Таблица 12 - 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	

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 доля влияния генотипа на скорость метаболизма.

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 8 изображен предлагаемый нами алгоритм подбора фармакотерапии подросткам с острым психотическим эпизодом.

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 АВГ. Однако назначение АПГ также является допустимым.

Следующим шагом является фармакогенетическое тестирование. Предлагается генотипировать 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).

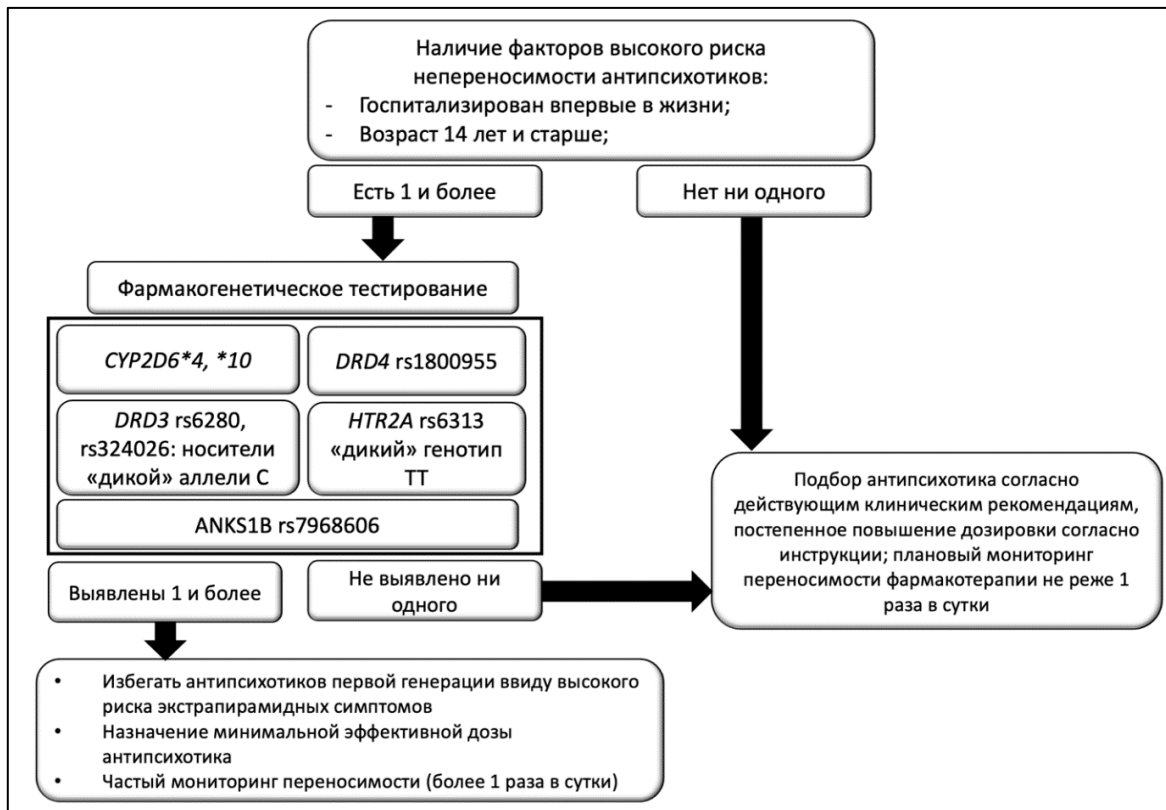


Рисунок 8 - Рекомендуемая схема персонализации фармакотерапии для подростков с острым психотическим эпизодом, основанная на выявленных в настоящем исследовании клинических и фармакогенетических факторах

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 1 раза в день мониторировать переносимость фармакотерапии. 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 развития нежелательных реакций на фармакотерапию. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выполненных исследований была разработана модель алгоритма персонализированного подбора антипсихотика подросткам с острым психотическим эпизодом на основании клинических и фармакогенетических факторов риска, позволяющая повышать эффективность и безопасность фармакотерапии данного состояния.

В результате проведенного исследования была установлена частота и структура нежелательных реакций на фармакотерапию у подростков с острым психотическим эпизодом, установлены наиболее значимые триггеры для выявления нежелательных реакций в условиях стационара, что обосновывает их использование при разработке мер по повышению безопасности лечения данного контингента.

Установлено, что наличие нерациональных комбинаций лекарственных средств значимо повышает риск развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом. Этот факт обосновывает необходимость избегания потенциально опасных межлекарственных взаимодействий и дублирования препаратов одного класса для повышения безопасности фармакотерапии.

Обосновано, что применение антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку не повышает риск развития нежелательных реакций у подростков с острым психотическим эпизодом. Это позволяет рекомендовать более широкое применение антипсихотиков второй генерации, большинство из которых имеют возрастные ограничения согласно инструкции, для терапии данного состояния у подростков.

Доказано, что у подростков в возрасте 14 лет и старше, а также госпитализированных впервые, риск развития нежелательных реакций на фармакотерапию наиболее высокий. Это позволяет использовать данные клинические характеристики при отборе групп риска с целью дальнейшего обследования на предмет наличия индивидуальных биомаркеров, ассоциированных с непереносимостью фармакотерапии острого психотического эпизода.

Доказано, что 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 развития нежелательных реакций на фармакотерапию острого психотического эпизода у подростков. Это позволяет рекомендовать

применение фармакогенетического тестирования данной панели биомаркеров для повышения безопасности фармакотерапии у данного контингента пациентов.

Обоснована значимость носительства полиморфных вариантов *DRD4* rs1800955 и *COMT* rs4680 как предикторов неэффективности фармакотерапии острого психотического эпизода, что позволяет рекомендовать их в качестве факторов риска развития фармакорезистентности пациента при разработке систем поддержки принятия решения.

Доказано, что носительство *DRD2* rs1800497 ассоциировано с большей эффективностью фармакотерапии в отношении продуктивной симптоматики у подростков с острым психотическим эпизодом, что обосновывает его дальнейшее использование при разработке систем поддержки принятия решения.

Исследование установило, что исходная активность изофермента *CYP2D6* является значимым предиктором развития нежелательных реакций. Это подтверждает клиническую значимость скорости метаболизма *CYP2D6* для подростков с острым психотическим эпизодом при прогнозировании безопасности фармакотерапии.

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 *ANKK1B* 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 С), *DRD3* rs6280 (аллель С), *DRD4* rs1800955 (аллель Т), *HTR2A* rs6313 (генотип ТТ) и *ANKK1* rs7968606 (аллель Т), 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Иващенко Д.В.** Значение метода глобальных триггеров для выявления неблагоприятных событий, связанных с оказанием медицинской помощи в педиатрии/ **Иващенко Д.В.**, Буромская Н.И., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. // Медицинский совет. – 2018. - № 17. – С. 56-65; 10/0,5 с. ИФ = 0,605. [Обзорная статья]
2. **Иващенко Д.В.** Доказательная фармакотерапия острого психотического эпизода и шизофрении у детей и подростков/ **Иващенко Д.В.**, Буромская Н.И., Тазагулова М.Х., Тутова А.Д., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2019. – Т. 119. - №12. – с. 132-138. DOI: 10.17116/jnevro201911912192. 7/1 с. ИФ = 0,16, Q4 [Scopus] [Обзорная статья]
3. **Иващенко Д.В.** Фармакогенетические биомаркеры безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ **Иващенко Д.В.**, Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Рыжикова К.А., Гришина Е.А., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// Обзорение психиатрии и медицинской психологии. 2019; № 4-1: 75-77; 3/0,375. ИФ = 0,846 [**Перечень ВАК**]
4. **Ivashchenko D.** Global trigger tool to measure drug safety in adolescents with acute psychotic episode: the first experience in child psychiatry / **Ivashchenko D.**, Buromskaya N., Savchenko L., Shevchenko Y., Sychev D.// Eur J Clin Pharm. 2019; Vol. 75 (1), Supplement: S81; 1/0,2 с. [Материалы конференции]
5. **Ivashchenko D.V.** Global trigger tool in child psychiatry: treatment safety evaluation in adolescents with an acute psychotic episode/ **Ivashchenko D.V.**, Buromskaya N.I., Savchenko L.M., Shevchenko Y.S., Sychev D.A.// **Int J Risk Saf Med.** – 2020. – №31. – pp. 25-35. DOI 10.3233/JRS-195030. 10/0,45 с. ИФ = 0,31, Q3 [Scopus]
6. **Ivashchenko D.V.** Pharmacogenetics of antipsychotics in adolescents with acute psychotic episode during first 14 days after admission: effectiveness and safety evaluation/ **Ivashchenko D.V.**, Khoang S.Z., Makhmudova B.V., Buromskaya N.I., Shimanov P.V., Deitch R.V., Akmalova K.A., Shuev G.N., Dorina I.V., Nastovich M.I., Shagovenko E.N., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Y.S., Sychev D.A.// **Drug metabolism and personalized therapy.** – 2020. – V. 35 - № 4. – P. 20200102. DOI:10.1515/dmpt-2020-0102. 11/1,36 с. ИФ=0,35, Q2 [Scopus]
7. **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/ **Иващенко Д.В.**, Хоанг С.З., Тазагулова М.Х., Махмудова Б.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Дорина И.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев

- Д.А.// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2020. – Т. 12. - №5. – с. 24–31. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-24-31. 11/1,9 с. ИФ = 0,1, Q4 [Scopus]
8. **Иващенко Д.В.** Эффективность и безопасность антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в зависимости от активности изоферментов CYP3A и CYP2D6/**Иващенко Д.В.**, Осипов А.С., Назарова Е.В., Овчинникова М.А., Буромская Н.И., Смирнов В.В., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Файнштейн Т.А., Шаговенко Е.Н., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2020. – Т. 12. - №6. – с. 11–18. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-11-18. 8/2 с. ИФ = 0,1, Q4 [Scopus]
 9. **Иващенко Д.В.** Назначение антипсихотиков «вне показаний» по возрасту не приводит к нежелательным реакциям у подростков с острым психотическим эпизодом/**Иващенко Д.В.**, Буромская Н.И., Малахова А.Д., Царькова Н.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2021. – Т. 13. - №3. – с. 19–26. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-19-26. 8/0,9 с. ИФ = 0,1, Q4 [Scopus]
 10. **Ivashchenko D.V.** CYP2D6 phenotype and ABCB1 haplotypes are associated with antipsychotic safety in adolescents experiencing acute psychotic episodes/**Ivashchenko D.V.**, Yudelevich D.A., Buromskaya N.I., Shimanov P.V., Deitch R.V., Akmalova K.A., Kachanova A.A., Dorina I.V., Nastovich M.I., Grishina E.A., Savchenko L.M., Shevchenko Y.S., Sychev D.A.// **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>. 13/1,85 с. ИФ=0,35, Q2 [Scopus]
 11. **Иващенко Д.В.** Носительство полиморфного варианта COMT rs4680 ассоциировано с лучшей переносимостью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом: проспективное обсервационное клиническое исследование/**Иващенко Д.В.**, Иванюта М.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Фарматека.** – 2021. – Т. 28. - №3. – с. 62–67. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.62-67. 12/2 с. ИФ = 0,253 [Перечень ВАК]
 12. **Иващенко Д.В.** Анализ ассоциаций фармакодинамических генетических факторов с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом в течение 28 дней/**Иващенко Д.В.**, Федина Л.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Качественная клиническая практика.** - 2021. - №2. – С. 78–88. 11/1 с. ИФ = 0,627 [Перечень ВАК]
 13. **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/ **Иващенко Д.В.**, Федина Л.В., Юделевич Д.А., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Дорина И.В., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Клиническая фармакология и терапия.** - 2021. - №2. – С. 75-80. 6/0,46 с. ИФ = 0,667 [**Перечень ВАК**]
14. **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/ **Иващенко Д.В.**, Петунова Ю.Л., Юделевич Д.А., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Фарматека.** – 2021. – Т. – 28. - №9. – С. 28-33. 7/1,9 с. ИФ = 0,253 [**Перечень ВАК**]
15. **Иващенко Д.В.** Полиморфный вариант HTR2A rs6313 ассоциирован с нежелательными реакциями на антипсихотики у подростков с острым психотическим эпизодом/ **Иващенко Д.В.**, Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Настович М.И., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.// **Фарматека.** – 2021. - Т. 28. - №9. – С. 45-51. 7/0,6 с. ИФ = 0,253 [**Перечень ВАК**]
16. **Иващенко Д.В.** Фармакогенетические предикторы эффективности и безопасности антипсихотиков у подростков с острым психотическим эпизодом/ Иващенко Д.В., Буромская Н.И., Шиманов П.В., Дейч Р.В., Настович М.И., Дорина И.В., Акмалова К.А., Качанова А.А., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А. // **Фарматека.** – 2021. – Т. 28 - №. 11. – С. 77-83. 7/0,6 с. ИФ = 0,253 [**Перечень ВАК**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДИ – доверительный интервал
 НР – нежелательная реакция
 ЛС – лекарственное средство
 ОПЭ – острый психотический эпизод
 ОШ – отношение шансов
 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
 GTT – global trigger tool

MAI – medical appropriateness index

PDP-ICE – Partial dependence plot with individual conditional expectation

PPV – positive predictive value

PANSS - Positive and Negative Symptoms Scale

SAS - Simpson-Angus Scale

UKU SERS - UKU Side-Effect Rating Scale