

*На правах рукописи*

**Бурашникова  
Ирина Сергеевна**

**Клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков  
в психиатрическом стационаре  
(фармакоэкономика, фармакоэпидемиология, мониторинг побочных реакций,  
фармакогенетика)**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва 2018 г.

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии — филиале ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

**Сычев Дмитрий Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

**Решетько Ольга Вилоровна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО  
«Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»  
Минздрава России, кафедра фармакологии, заведующая кафедрой;

**Кетова Галина Григорьевна** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Южно-  
Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра  
поликлинической терапии и клинической фармакологии, профессор кафедры.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской  
Федерации.

Защита состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета  
Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский  
Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке 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](http://www.sechenov.ru)

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 2018 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## Актуальность темы

Шизофрения является одним из наиболее распространенных, трудно курабельных и экономически затратных психических расстройств [ВОЗ, 2014, Любов Е.Б. с соавт., 2012]. При лечении шизофрении основными являются антипсихотики (АП), блокирующие DRD2 рецепторы дофамина, — типичные и более дорогостоящие атипичные [Карур S., Мато D., 2003, Мосолов С.Н. с соавт., 2014]. В то же время, нежелательные побочные реакции (НПР) АП, такие как экстрапирамидные расстройства (ЭПР), сонливость, увеличение массы тела и сексуальная дисфункция, снижают качество жизни пациентов [Bebbington P.E. et al, 2009, Kilian R. et al, 2004] и часто приводят к отказу от лечения, рецидиву заболевания, госпитализации, суицидам, увеличению затрат [Leucht S, Heres S. 2006, Lang K. et al, 2010, Dilokthornsakul P. et al, 2016]. Корректоры ЭПР центральные холиноблокаторы (ЦХ) тригексифенидил и бипериден вызывают соматические НПР, усугубляют когнитивные расстройства, могут вызвать пристрастие, а также обострение психоза [Lieberman J., 2004, Ogino S. et al, 2014].

В связи с особенностями действия атипичных АП, с их внедрением ожидалось снижение частоты ЭПР, гиперпролактинемии и повышение комплаентности [Гурович И.Я. с соавт., 2013, Голенков А.В., 2015]. Однако, в последствии атипичные АП не показали значимых отличий по сравнению с типичными по частоте и выраженности ЭПР [Leucht S. et al, 2003, Carnahan R., 2012], а частота отказов от лечения практически не изменилась [Higashi K. et al, 2013, Haddad P. et al, 2014]. Таким образом, необходима оптимизация назначения АП для повышения эффективности, безопасности, снижения затрат при лечении шизофрении.

### Степень разработанности проблемы

В психиатрии широко распространены политерапия и полипрагмазия, способствующие развитию межлекарственных взаимодействий и НПР [Tapp A. et al, 2003, Gallego J. et al, 2012, Кирилочев О. с соавт., 2017], при этом исследований, оценивающих безопасность использования психотропных средств, недостаточно. Метод активного мониторинга нежелательных явлений, включая НПР, — метод Глобальных триггеров, — ранее не применялся в отечественной психиатрической практике.

В метаболизме многих АП задействован изофермент цитохрома P450 CYP2D6, кодируемый геном *CYP2D6*, имеющим более 150 полиморфизмов [<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>]. Носительство нефункциональных или аллелей со сниженной функцией приводит к замедлению скорости метаболизма АП-субстрата, повышению его плазменной концентрации и увеличению риска развития дозозависимых НПР [Otani K. et al, 1991, Mihara K. et al, 2003]. Среди русских, так же, как и в европейской популяции, наиболее распространен нефункциональный аллель *CYP2D6\*4*, с частотой

встречаемости до 17% [Мустафина О.Е. с соавт., 2015]. В то же время, данные исследований по оценке ассоциации носительства полиморфизмов гена *CYP2D6* и риска развития ЭПР при терапии АП являются противоречивыми [Plesnicar B. et al, 2006, Tiwari A. et al, 2005, Crescenti A. et al, 2008, Kobylecki C. et al, 2009], что может быть связано с методологическими различиями в их дизайне. В Республике Татарстан частота аллеля *CYP2D6\*4*, а также ассоциация его носительства с риском развития ЭПР не изучалась.

**Цель исследования:** Разработать клинико-фармакологические подходы к оптимизации применения антипсихотиков в психиатрическом стационаре на основании фармакоэпидемиологического, фармакоэкономического анализа и фармакогенетического тестирования.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести фармакоэкономический и фармакоэпидемиологический анализ с целью оценки расходов и потребления антипсихотиков в психиатрическом стационаре.
2. Проанализировать структуру нежелательных побочных реакций при применении антипсихотиков в России (по данным подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора).
3. Оценить частоту экстрапирамидных побочных реакций антипсихотиков в психиатрическом стационаре с использованием методологии Глобальных триггеров (триггер экстрапирамидных побочных реакций — назначение центральных холиноблокаторов тригексифенидила и биперидена).
4. Оценить ассоциацию полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6\*4*) и развития экстрапирамидных побочных реакций при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией.

#### **Научная новизна результатов исследования**

Впервые в России проведен качественный и количественный анализ НПР при применении типичных и атипичных АП в условиях реальной клинической практики, на основании спонтанных сообщений, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

С помощью АТС/DDD методологии ВОЗ оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных АП и корректоров ЭПР. Проведен фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов типичных и атипичных АП).

Впервые в отечественной психиатрической практике для оценки частоты ЭПР использован метод Глобальных триггеров (триггер - назначение тригексифенидила и

биперидена) и оценены его чувствительность, специфичность, прогностическая значимость положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов.

Изучена частота полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) у пациентов, страдающих шизофренией, и оценена ассоциация данного полиморфизма и развития ЭПР.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявлены рост потребления атипичных АП и преобладание затрат на их закупку в психиатрическом стационаре при значительном преобладании потребления типичных АП, более высокая стоимость 1 DDD препаратов атипичных АП. Выявлена высокая частота ЭПР и их преобладание в структуре НПР типичных АП с максимальным количеством ЭПР при применении галоперидола. Показано сохранение потребности в назначении препаратов-корректоров ЭПР и увеличение их потребления, несмотря на увеличение использования атипичных АП. Показана высокая частота антипсихотической политерапии и полипрагмазии, назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций, повышающих риск развития НПР и ЭПР, в частности. Развитие большинства ЭПР при применении средних терапевтических доз АП обосновывает необходимость персонализации их дозирования. Для активного мониторинга НПР и профилактики их развития предложены метод Глобальных триггеров и сервис оценки межлекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker». Выявленная достоверная ассоциация носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией, обосновывает целесообразность фармакогенетического тестирования для оптимизации его дозирования и снижения частоты ЭПР и других дозозависимых НПР. Результаты исследования должны способствовать снижению частоты НПР, в частности, ЭПР, улучшению комплаентности, повышению эффективности и снижению затрат при лечении шизофрении.

### **Внедрение в практику**

Результаты исследования используются в работе ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ», а также в учебном процессе кафедр клинической фармакологии и фармакотерапии, кафедры психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. В лечении пациентов, страдающих психической патологией, несмотря на увеличение использования атипичных, АП преобладает назначение типичных АП.

2. Расходы на закупку атипичных АП значительно превышают таковые на закупку типичных АП. Стоимость 1 DDD атипичных АП значительно превышает таковую типичных АП.

3. Частота ЭПР АП сохраняется на высоком уровне. Большинство ЭПР развивается при назначении АП в средних терапевтических дозах, что связано с антипсихотической политерапией и полипрагмазией, назначением потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций и индивидуальными особенностями пациентов.

4. Наличие полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) ассоциировано с увеличением риска развития ЭПР при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией, что обосновывает целесообразность фармакогенетического тестирования для профилактики развития ЭПР.

#### **Личный вклад соискателя**

Автору принадлежит ведущая роль в работе на всех этапах исследования: проведен анализ литературы, выполнены фармакоэпидемиологический, фармакоэкономический анализ, анализ спонтанных сообщений об НПР АП и историй болезни пациентов с помощью методологии Глобальных триггеров; набраны пациенты для фармакогенетического исследования и транспортированы в лабораторию образцы крови для последующего генотипирования, проведен статистический анализ полученных данных. Вклад автора является определяющим при постановке задач, способов их решения, обсуждения результатов в научных публикациях и формирование практических рекомендаций.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов обусловлена применением в ходе диссертационного исследования международных фармакоэпидемиологических методов (АТС/DDD методология ВОЗ), спонтанного репортирования об НПР, метода Глобальных триггеров, Критериев диагностики ЭПР по DSM-IV, рекомендованной методики генотипирования, сертифицированного оборудования, имеющего соответствующую инструкции по эксплуатации приборов калибровку; достаточного для выработки обоснованных заключений размера выборки пациентов; адекватных статистических методов. Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы достоверными результатами исследования.

Результаты диссертационного исследования были представлены в виде устных докладов на Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (8-9 октября 2014 г., Чебоксары), Научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия:

современные возможности генетики в психиатрии» (2-3 ноября 2015 г., Москва), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и психофармакотерапии» (9 ноября 2017 г., Казань). Апробация состоялась на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедры психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (протокол № 3 от «8» февраля 2018 г.).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование Бурашниковой И.С., включающее изучение фармакоэкономических аспектов при применении АП, НПР и факторов риска их развития, включая генетические особенности, направлено на оптимизацию применения АП и соответствует формуле специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п.8 «Изучение фармакокинетического и фармакодинамического взаимодействия лекарственных средств, разработка наиболее рациональных комбинаций при проведении современной фармакотерапии»; 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.17 – «Фармакоэкономические исследования стоимости различных лечебных и профилактических режимов назначения лекарственных средств»; п.18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». Область наук: «Медицинские науки» (14.00.00).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 1 статья в международном рецензируемом журнале «Drug Metabolism and Personalized Therapy», 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации

#### **Структура и объем диссертации**

Материалы диссертации изложены на 163 страницах машинописного текста и включают введение, обзор литературы, главы материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования и заключения, выводы, практические рекомендации,

приложения и список литературы, включающего 277 источников, из них 55 отечественных и 222 зарубежных. Работа включает 32 таблицы и иллюстрирована 10 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы

Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Исследование состояло из четырех основных этапов:

1. Анализ расходов и потребления АП и препаратов-корректоров ЭПР в ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» (РКПБ) в 2008-2012 гг. и расчет стоимости 1 DDD ЛП АП (фармакоэкономический анализ минимизации затрат).

2. Ретроспективный анализ СС об НПР при применении типичных и атипичных АП, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора по состоянию на 1 июля 2016 года (всего 2114 СС).

3. Ретроспективный анализ частоты ЭПР в психиатрическом стационаре. Оценена частота назначения корректоров ЭПР в 2008-2012 гг. (по данным базы отдела АСУ РКПБ) и частота ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров (триггер ЭПР – назначение ЦХ тригексифенидила и биперидена).

4. Фармакогенетическое исследование ассоциации полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР на фоне монотерапии галоперидолом у пациентов, страдающих шизофренией.

**Анализ расходов и потребления АП и корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг.** Сведения о расходах на закупку медикаментов в 2008-2012 гг. были получены в аптеке РКПБ. Рассчитаны затраты на закупку АП и препаратов-корректоров ЭПР (по МНН).

**Методология АТС/DDD** рекомендована ВОЗ для фармакоэпидемиологических исследований. 1 DDD соответствует средней суточной дозе АП, применяемой для купирования острого психотического состояния и поддержания ремиссии. Мы рассчитали потребление каждого АП и препарата-корректора ЭПР (по МНН) в единицах DDD и DDD/100 койко-дней (DDD/100 кд) за 2008-2012 гг. по формулам:

$$1) \text{ DDD (ТН)} = \Sigma \text{ мг (ТН)} / 1 \text{ DDD};$$

$$2) \text{ DDD (МНН)} = \Sigma \text{ DDD (ТН)};$$

$$3) \text{ DDD/100 кд (МНН)} = \text{ DDD (МНН)} / \text{ число койко-дней} \times 100.$$

**Фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов АП)** позволяет выбрать из альтернативных медицинских технологий с сопоставимой клинической эффективностью наиболее дешевые, и применим для сравнения ЛС внутри терапевтической группы или в ряду генериков, включая АП [Воробьев П. А. с соавт., 2004, Петров В. И. с соавт., 2006]. При одинаковой длительности госпитализации и курса лечения, наименее затратным будет прием антипсихотического препарата с наименьшей стоимостью 1 DDD.

Стоимость 1 DDD = стоимость 1 упаковки /  $\Sigma$  DDD в упаковке.

**Анализ СС об НПР при применении АП, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора** Данные были предоставлены ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора в электронном виде с соблюдением законодательства о защите персональных данных и медицинской тайне. Проведен сравнительный анализ структуры СС об НПР типичных и атипичных АП и более подробный анализ ЭПР при применении галоперидола и рисперидона (анализ дозирования АП и потенциальных межлекарственных взаимодействий).

**Методология оценки потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий с помощью электронного ресурса «Drug Interaction Checker».** Ресурс «Drug Interaction Checker», гармонизированный с рекомендациями FDA, размещен в свободном доступе на сайте [www.drugs.com](http://www.drugs.com). Межлекарственные взаимодействия классифицируются на 3 уровня по их клинической значимости:

1. **Опасные (Major)** — риск совместного применения ЛС превышает пользу; подобных комбинаций следует избегать или применять ЛС в минимальных дозах.
2. **Значимые (Moderate)** — требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля эффективности и безопасности.
3. **Малозначимые (Minor)** — с минимальной клинической значимостью.

**Метод Глобальных триггеров ИИ (ИИ Global Trigger Tool — ИИ GTT)** является одним из наиболее методологически развитых методов активного мониторинга нежелательных явлений, включая НПР [James J.T. с соавт., 2013]. К медикаментозному триггеру возможной ЭПР относится факт применения ЦХ тригексифенидила или бензтропина. Бензтропин не зарегистрирован в России, в то же время, увеличилась частота применения ЦХ биперидена. Мы провели ретроспективный анализ случайной выборки 300 историй болезни пациентов, страдающих шизофренией, за 2012 г. со сроком госпитализации не менее 1 суток на наличие триггера ЭПР «назначение ЦХ тригексифенидила или биперидена». При выявлении «+»

триггера проводили более подробный анализ. При выявлении НПП определяли ее тип, степень тяжести вреда, причиненного здоровью пациента, вероятность предотвратимости события.

**Фармакогенетическое исследование ассоциации полиморфизма rs3892097 гена CYP2D6 (CYP2D6\*4) и развития ЭПР.**

**Клиническая характеристика пациентов:** набор пациентов проводили на базе ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ». От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в исследование:** 1) возраст  $\geq 18$  лет, 2) диагноз F20 («Шизофрения») по МКБ-10, 3) монотерапия галоперидолом в дозах  $\leq 20$  мг/сут. в течение минимум 7 дней 4) **дополнительно для группы пациентов с ЭПР:** наличие острых ЭПР (в соответствии Критериями диагностики ЭПР по DSM-IV).

**Критерии исключения:** 1) возраст  $< 18$  лет, 2) беременность, 3) невозможность забора крови по психическому состоянию пациента, 4) сопутствующая органическая патология ЦНС, 5) клинические и/или лабораторные признаки нарушения функции печени и почек, 6) сопутствующее применение ЛС, для которых описана возможность взаимодействия с галоперидолом (лития карбонат, ингибиторы CYP2D6 — СИОЗС, кломипрамин, метоклопрамид, амиодарон, индукторы CYP2D6 рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал).

Были набраны 2 группы пациентов по 27 человек в каждой: с ЭПР и без ЭПР. Группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, этническому составу (доле русских и татар), доле курящих лиц (см. Табл. 1, Табл. 2).

Таблица 1

**Сравнительные клинико-демографические характеристики пациентов с ЭПР и без ЭПР (качественные переменные), абс. (%)**

Характеристики	Пациенты с ЭПР (n = 27)	Пациенты без ЭПР (n = 27)	P-value
Количество курящих	20 (74,0)	22 (81,5)	<b>p=0,74</b>
<b>Пол</b>			
Мужчины	14 (51,9)	14 (51,9)	<b>p=1,000</b>
Женщины	13 (48,1)	13 (48,1)	<b>p=1,000</b>
<b>Национальность</b>			
Татары	14 (51,9)	13 (48,1)	<b>p=1,000</b>
Русские	13 (48,1)	14 (51,9)	<b>p=1,000</b>

Примечание: для оценки достоверности различий долей (частот) использован  $\chi^2$  Пирсона

Все пациенты принимали препарат «Галоперидол» таблетки 5 мг (производитель ООО «Озон», Россия) в суточной дозе 3-20 мг/сут. В группе пациентов с ЭПР средняя суточная доза галоперидола была несколько ниже, чем в группе пациентов без ЭПР ( $11,35 \pm 0,88$  vs  $13,87 \pm 0,64$

мг/сут.,  $p=0,025$ ), однако, при расчете дозы галоперидола на 1 кг массы тела группы не имели достоверных различий (см. Табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительные клинико-демографические характеристики пациентов с ЭПР и без ЭПР (количественные переменные), ( $M \pm m$ )**

Характеристики	Пациенты с ЭПР (n = 27)	Пациенты без ЭПР (n = 27)	P-value
Возраст, годы	43,6 ± 2,7	42,33 ± 2,5	<b>p=0,72</b>
Стаж заболевания, годы	4,5 ± 1,6	4,8 ± 1,5	<b>p=0,67</b>
Масса тела, кг	74,1 ± 3,7	73,3 ± 3,8	<b>p=0,88</b>
Доза галоперидола, мг/сут.	11,35 ± 0,88	13,87 ± 0,64	<b>p=0,025</b>
Соотношение суточная доза галоперидола/масса тела, мг/кг/сут.	0,163 ± 0,016	0,19 ± 0,009	<b>p=0,16</b>

Примечание: для оценки достоверности различий средних величин использован двухвыборочный t-критерий Стьюдента для независимых выборок

**Генотипирование на выявление полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6\*4*) (маркер 1846 G>A)** Забор венозной крови проводили в вакуумные пробирки VACUETTE® с ЭДТА, замораживали и хранили при температуре -20°C, перед исследованием размораживали. Генотипирование выполнено в лаборатории Центра клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского применения Минздрава России (ЦКФ НЦ ЭСМП МЗ РФ) заведующим лабораторией, к.б.н. Казаковым Р.Е. Полиморфизм rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) определяли методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ). Используются коммерческие наборы реактивов ООО «Синтол», НПО «СибЭнзим», Россия, «Axygen Biosciences», США, амплификатор «Терцик» «ДНК-Технология», Россия, трансиллюминатор «TFX-20M Gibco BRL UV Transilluminator», «Life Technologies», США.

**Статистическая обработка результатов**

Использовали пакет прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США). При анализе качественных показателей определяли долю (в %), количественных – среднее арифметическое (M), стандартную ошибку средней ( $\pm m$ ). Выбор статистического метода осуществляли на основании теста Колмогорова-Смирнова на определение нормальности выборок. При нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок, при распределении, отличном от нормального — непараметрический критерий инверсий. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью тестов  $\chi^2$  Пирсона или точного критерия Фишера. При анализе соответствия распределения частот генотипов закону Харди-Вайнберга рассчитывали  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически

значимыми при  $p < 0,05$  (при статистической мощности  $> 80\%$ ). Для тестов — генотипирование на носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6\*4*) и триггера ЭПР «назначение ЦХ» рассчитывали чувствительность, специфичность, прогностичность положительного (PPV) и отрицательного результата (NPV).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Анализ расходов на закупку антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.

Затраты на закупку типичных АП увеличились с 5,99 до 9,95 млн руб. (см. рис. 1), преимущественно за счет увеличения стоимости препаратов трифлуоперазина, хлорпромазина и хлорпротиксена. Наиболее затратными среди типичных АП во все годы наблюдения были хлорпромазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен.



**Рисунок 1. Динамика затрат на закупку типичных и атипичных антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг., DDD/100 койко-дней**

Затраты на закупку атипичных АП были в 2,7-4,6 раза выше затрат на закупку типичных. С 2008 по 2011 г. они ежегодно увеличивались с 27,3 до 37,7 млн руб. Лидировали по затратам атипичные АП, закупаемые в годы их лидерства преимущественно в виде оригинальных ЛП: рисперидон (7,2 млн руб. в 2008 г.), арипипразол (6,2; 9,0 и 8,35 млн руб. в 2008, 2009, 2010 гг. соответственно), кветиапин (13,1 и 7,85 млн руб. в 2011 и 2012 гг.).

В 2012 г. затраты на закупку атипичных АП снизились до 27,1 млн руб. за счет сокращения объема закупок арипипразола, сертиндола и зипрасидона, а также за счет закупки более дешевых генерических ЛП кветиапина, рисперидона, оланзапина.

**Анализ потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.** Потребление типичных АП в РКПБ с 2008 по 2012 г. увеличилось с 88,12 до 92,64 DDD/100 кд, в 2,3-4,2 раза превышая потребление атипичных АП (см. Рис. 2).

Среди типичных АП лидировали по потреблению галоперидол (24,8-44,8 DDD/100 кд) и хлорпромазин (16,8-22,3 DDD/100 кд). Потребление других типичных АП, включая наиболее затратные зуклопентиксол и хлорпротиксен, было существенно ниже. Затраты на закупку галоперидола были существенно ниже при более высоком уровне его потребления по сравнению с другими АП.



**Рисунок 2. Динамика потребления типичных и атипичных антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг., DDD/100 койко-дней**

Потребление атипичных АП увеличилось с 23,85 до 33,19 DDD/100 кд. Среди атипичных АП лидировали по потреблению клозапин (около 10 DDD/100 кд ежегодно), рисперидон и кветиапин (потребление увеличилось до 7,9 DDD/100 кд). Потребление других атипичных АП было существенно ниже. Таким образом, несмотря на увеличение потребления и более высокие затраты на закупку атипичных АП, основная часть пациентов получала типичные АП. В 2010 г. на фоне увеличения затрат и потребления атипичных АП кветиапина, оланзапина, палиперидона отмечен минимум потребления типичных АП (68,64 DDD/100 кд), а также АП в целом (98,8 DDD/100 кд). Перераспределение затрат в сторону закупки дорогостоящих атипичных АП могло снизить доступность типичных АП.

**Фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD типичных и атипичных АП)** Мы проанализировали стоимость 1 DDD 68 ЛП АП (лекарственные формы для приема внутрь, для парентерального введения, включая депо-

препараты) и их рейтинг по потреблению среди всех ЛП АП. Стоимость 1 DDD большинства ЛП типичных АП не превышала 20 руб., средняя стоимость составила  $28,18 \pm 3,89$  руб. (см. Табл. 3).

Таблица 3

**Стоимость 1 DDD ЛП типичных и атипичных антипсихотиков (все лекарственные формы), минимальная (Min), максимальная (Max), средняя,  $M \pm m$ , руб.**

Тип антипсихотиков	Min	Max	$M \pm m$	p
Типичные антипсихотики	0,51	302,75	$28,18 \pm 3,89$	<0,0001
Атипичные антипсихотики	22,36	1242,2	$230,72 \pm 40,8$	

Наименьшей была стоимость 1 DDD ЛП галоперидола (Галоперидол таблетки 5 мг № 50 – 0,51 руб. и Сенорм таблетки 5 мг № 100 – 1,68 руб.) и трифлуоперазина (Трифтазин таблетки 5 мг № 50 – 2,16 руб.). Они занимали, соответственно, 8, 1 и 5 позиции в рейтинге потребления. Выше средней была стоимость 1 DDD оригинальных ЛП зуклопентиксола, левомепромазина, алимемазина и хлорпротиксена (максимальная стоимость 1 DDD — препарат зуклопентиксола Клопиксол-акуфаз раствор для в/м введения [масляный] 50 мг/мл - 1,0 мл № 5 — 302,75 руб.).

Средняя стоимость 1 DDD ЛП атипичных АП составила  $230,72 \pm 40,8$  руб., что достоверно выше средней стоимости 1 DDD типичных АП ( $p < 0,0001$ ). Минимальной среди атипичных АП была стоимость 1 DDD генерических ЛП рисперидона (Торендо таблетки 4 мг № 20 – 22,36 руб.) и клозапина (Клозастен таблетки 100 мг № 50 – 24,26 руб., Азалептин таблетки 100 мг № 50 – 26,42 руб.). При этом ЛП клозапина находились в лидерах по потреблению, занимая 7 и 11 место в рейтинге. Стоимость 1 DDD большинства генерических ЛП рисперидона, кветиапина, оланзапина не превышала 120 руб. Выше средней была стоимость 1 DDD оригинальных ЛП арипипразола, палиперидона, оланзапина, кветиапина, сертиндола, азенапина (Сафрис таблетки 5 мг № 60 - 1242,2 руб.).

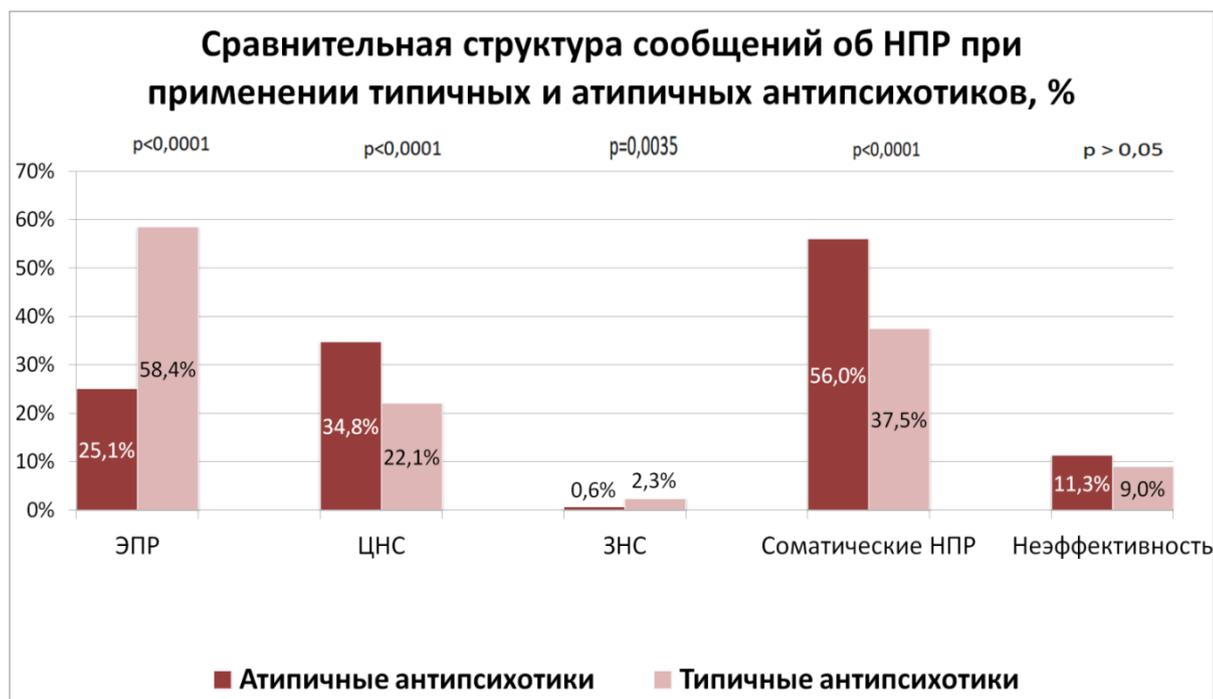
Потребление антипсихотических препаратов с более высокой стоимостью 1 DDD часто преобладало над потреблением более дешевых генерических препаратов.

#### **Анализ СС об НПР при применении АП**

Было проанализировано 2114 СС, из них 1073 СС при применении типичных, и 1041 СС — при применении атипичных АП. Мы использовали классификацию НПР АП по Малину Д.И., выделяющую неврологические НПР (ЭПР), НПР со стороны психики (ЦНС), соматические НПР и осложнения — злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), а также СС о неэффективности антипсихотиков. Количество НПР при применении

отдельных АП в целом было пропорционально частоте их применения в РКПБ, а их спектр соответствовал инструкции по применению.

Доля ЭПР была достоверно выше в структуре НПР типичных АП по сравнению с атипичными (58,4 vs 25,1%,  $p < 0,0001$ ) (см. Рисунок 3). Наибольшее количество ЭПР и их доли в структуре НПР было отмечено при применении типичных АП галоперидола (240; 70,6%), зуклопентиксола (117; 78,5%), трифлуоперазина (69; 75,0%), флуфеназина (41; 91,1%) перициазина (28; 44,4%) и флупентиксола (23; 79,3%); атипичных АП рисперидона (116; 45,8%), арипипразола (24; 24%), амисульприда (23; 56,1%), оланзапина (15; 15,3%).



**Рисунок 3. Сравнительная структура спонтанных сообщений об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, март 2009 – июнь 2016 гг., %**

В структуре НПР атипичных АП была достоверно выше доля соматических — метаболических и эндокринных НПР, токсического гепатита, нарушений кроветворения и НПР со стороны ЦНС (нарушения сна, настроения, галлюцинации, тревога) по сравнению с типичными АП. Доля аллергических реакций и СС о неэффективности была сопоставимой.

#### **Анализ СС об ЭПР при применении галоперидола и рисперидона**

ЭПР при применении галоперидола и рисперидона включали синдром паркинсонизма (ригидность мышц) — 22,4 и 22,9%, соответственно, акатизию (5,8 и 22,4%, соответственно,  $p < 0,0001$ ), сочетанные ЭПР (29,6 и 30,2%, соответственно), что соответствует ранее проведенным исследованиям.

Средние суточные дозы АП были достоверно ниже у пациентов с ЭПР и органической патологией ЦНС по сравнению с пациентами, страдающими шизофренией ( $13,8 \pm 0,6$  vs  $4,1 \pm 0,5$  мг/сут. галоперидола,  $p < 0,0001$ ;  $4,74 \pm 0,15$  vs  $2,75 \pm 0,75$  мг/сут. рисперидона,  $p = 0,02$ ).

У пациентов с ЭПР женского пола средняя суточная доза галоперидола также была ниже ( $11,75 \pm 0,7$  vs  $14,9 \pm 0,9$  мг,  $p = 0,006$ ), что говорит о повышенном риске ЭПР у этих пациентов.

73,8% пациентов получали галоперидол в дозе  $\leq 15$  мг/сут., 95,1% пациентов получали рисперидон в дозе  $\leq 6$  мг/сут., то есть в средних терапевтических дозах, что обосновывает необходимость персонализации их дозирования.

#### **Анализ сопутствующей психофармакотерапии пациентов с ЭПР при назначении галоперидола и рисперидона.**

Мы провели анализ клинической значимости потенциальных межлекарственных взаимодействий галоперидола и рисперидона с одновременно назначенными АП и другими психотропными ЛС с помощью ресурса «Drug Interaction Checker» (см. Рис. 4-5).



**Рисунок 4. Сравнительная структура комбинаций галоперидола с другими антипсихотиками и психотропными средствами по их клинической значимости**

Примечание: данных нет – для ЛС, не представленных в «Drug Interaction Checker» (амисульприд, зуклопентиксол, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, феназепам)

Потенциально опасными были комбинации галоперидола с АП хлорпромазином, рисперидоном, флуфеназином, тиоридазином, трифлуоперазином, клозапином,

кветиапином, другими психотропными ЛС амитриптилином, кломипрамином, циталопрамом, эсциталопрамом, сертралином, венлафаксином, лития карбонатом.



**Рисунок 5. Сравнительная структура комбинаций рисперидона с другими антипсихотиками и психотропными средствами по их клинической значимости**

Примечание: данных нет – для ЛС, не представленных в «Drug Interaction Checker» (амисульприд, зуклопентиксол, левомепромазин, перициазин, хлорпротиксен, феназепам)

Потенциально опасными были комбинации рисперидона с АП тиоридазином, клозапином, антидепрессантами СИОЗС циталопрамом, эсциталопрамом. Эти комбинации могут вызвать удлинение интервала QT, гипотензию, приводить к усилению угнетающего действия на ЦНС и холинолитических побочных эффектов. Одновременного назначения галоперидола/рисперидона и циталопрама следует избегать, а одновременное назначение галоперидола/рисперидона и тиоридазина противопоказано.

Частота одновременного назначения галоперидола и рисперидона с другими АП составила 32,9 и 16,4% соответственно. Эти комбинации являются терапевтической дубликацией, приводят к повышению риска НПР, включая ЭПР. Перечень других одновременно назначенных психотропных ЛС включал антидепрессанты ( $\approx 10\%$ ), транквилизаторы диазепам и феназепам ( $\approx 20\%$ ), корректоры ЭПР тригексифенидил и бипериден (до 30%), противосудорожные ЛС, лития карбонат. Реальная частота комбинированной психофармакотерапии может быть выше, так как часто отправители СС не указывают сведения о сопутствующей терапии.

Анализ СС показал, что для коррекции ЭПР более чем в 60% случаев назначались ЦХ тригексифенидил или бипериден в дозах 2-12 мг/сут. или увеличивалась их доза.

Также назначались препараты других фармакологических групп, инфузионная дезинтоксикационная терапия, плазмаферез (2 случая).

#### **Анализ частоты ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров**

Частота ЭПР среди пациентов с диагнозом F20-29 по МКБ-10, оцененная с помощью Глобальных триггеров (триггер ЭПР назначение ЦХ тригексифенидила или биперидена), составила 30% (см. Таблица 4).

В 13 случаях из 90 ЦХ не назначались при наличии ЭПР (из-за непереносимости ЦХ в анамнезе, при этом применялись амантадин, витамины группы В, диазепам, пирацетам). В 25 (24,5%) случаях ЦХ назначены без описания ЭПР одновременно с АП с высокой дофаминоблокирующей активностью, вероятно, с профилактической целью. Однако, только в 7 из 25 случаев в последующем развились ЭПР, а у большинства пациентов ЭПР отсутствовали даже после отмены ЦХ и при увеличении дозы АП.

Частота периферических холинолитических НПР, развившихся, в том числе, при нерациональном назначении ЦХ, составила 4,9%. Большинство (92/95, 96,8%) НПР относились к категории Е и F (Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения/ госпитализации или ее продления) (см. Табл. 4).

Таблица 4

#### **Результаты анализа частоты НПР с помощью Глобальных триггеров**

<b>Показатели</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Частота ЭПР (в общей выборке пациентов с шизофренией)	90/30	30,0
Частота холинолитических НПР (в случаях назначения ЦХ)	5/102	4,9
Частота назначения ЦХ без описания ЭПР (в случаях назначения ЦХ)	25/10	24,5
Количество предотвратимых НПР (от общего количества НПР)	95/95	100
<b>Структура НПР по категории вреда:</b>		
Е, F Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения/ госпитализации или ее продления	92/95	96,8
G Стойкий вред здоровью	1/95	1,1
Н Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации	2/95	2,2
I Смерть пациента	0/95	0

Стойкий вред здоровью (категория G) был связан с наложением эпицистостомы по поводу острой задержки мочи. 2 случая потребовали лечения в условиях ОРИТ и были отнесены к категории Н: 1) дистония мышц глотки с поперхиванием пищей, потерей сознания 2) тяжелая ЭПР с нарушением сознания.

Чувствительность триггера «назначение ЦХ» 0,86 [0,78-0,93], специфичность — 0,88 [0,83-0,92], PPV — 0,77 [0,68-0,85], NPV — 0,93 [0,89-0,97], отношение шансов 7,335.

По данным СС, в 2012 г. в РКПБ частота ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией, составила 2,6%. Таким образом, выявляемость ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров была в 11,5 раз выше.

#### **Анализ частоты назначения корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг.**

Частота назначения корректоров ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией (F20-29 по МКБ-10), с 2008 по 2012 гг. увеличилась с 31,23 до 35,35 % (p=0,0003) (см. Табл. 5).

Таблица 5

#### **Частота назначения корректоров ЭПР пациентам с диагнозом F20-29 по МКБ-10 в РКПБ в 2008-2012 гг, абс. (%)**

Годы	N	Количество пациентов, абс.(%)				
		Всего	тригексифенидил	бипериден	амантадин	толперизон
2008	3381	1056 (31,23)	1009 (29,84)	4 (0,12)	29 (0,86)	14 (0,41)
2009	3173	1025 (32,30)	1000 (31,52)	-	20 (0,63)	5 (0,16)
2010	3082	830 (26,93)	813 (26,38)	7 (0,23)	10 (0,32)	-
2011	3202	1105 (34,51)	1057 (33,01)	2 (0,06)	42 (1,31)	4 (0,12)
2012	3669	1297 (35,35)	1121 (30,55)	158 (4,31)	14 (0,38)	4 (0,11)

Преобладало назначение корректора ЭПР тригексифенидила, однако, в 2012 году значительно увеличилась доля пациентов, получающих бипериден. В 2010 году доля пациентов с шизофренией, получавших корректоры ЭПР, была минимальной (26,93%), при минимальном уровне потребления АП в РКПБ.

#### **Анализ затрат и потребления корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг.**

Затраты на закупку корректоров ЭПР увеличились почти в 3,5 раза — со 166,2 до 576,6 тыс. руб., преимущественно за счет закупки в 2012 г. оригинального ЛП биперидена (Акинетон). Потребление корректоров ЭПР увеличилось с 12,7 до 17,5 DDD/100 кд. Таким образом, несмотря на увеличение потребления и затрат на закупку атипичных АП, наблюдалось увеличение потребления корректоров ЭПР и затрат на их закупку, что может быть связано с нерациональной антипсихотической терапией и отсутствием персонализированного подхода к назначению АП.

**Фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР**

Распределение частот генотипов и аллелей по полиморфизму rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) в общей группе пациентов соответствовало закону Харди-Вайнберга, что свидетельствует о ее репрезентативности для анализа (см. Табл. 6).

Таблица 6

**Оценка соответствия соотношению Харди - Вайнберга частот генотипов по полиморфизму rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6\*4*) (маркер 1846G>A) среди пациентов, страдающих шизофренией**

Генотип	Распределение генотипов (N=54)		p
	Фактическая частота, n	Ожидаемая частота, n (%)	
1846 GG	34 (63,0)	34,24 (63,4)	$\chi^2=0,04$ (p>0,05)
1846 GA	18 (33,3)	17,52 (32,4)	
1846 AA	2 (3,7)	2,24 (4,2)	

В группе пациентов с ЭПР была выше частота генотипа 1846GA (51,9 vs 14,8%, p=0,0084) (см. Табл. 7). В группе пациентов без ЭПР наоборот, преобладали пациенты с генотипом 1846GG (81,5 vs 44,4%, p=0,0103). Частота аллеля *CYP2D6\*4* (1846A) в группе пациентов с ЭПР также была достоверно выше (29,6% vs 11,1%, p=0,03). Таким образом, носительство аллеля *CYP2D6\*4* достоверно ассоциировано с развитием ЭПР при применении галоперидола в дозах до 20 мг/сут.

Чувствительность теста составила 0,7 [0,56-0,82], специфичность 0,11 [0,78-0,93], PPV 0,44 [0,33-0,55], NPV 0,27 [0,12-0,50], отношение шансов 0,79.

Таблица 7

**Сравнение частот генотипов и аллелей по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* у пациентов, получающих галоперидол, с ЭПР и без ЭПР**

Генотипы	Пациенты с ЭПР (n=27)		Пациенты без ЭПР (n=27)		p-value*
	n	%	n	%	
1846 GG	12	44,4	22	81,5	p=0,0103
1846 GA	14	51,9	4	14,8	p=0,0084
1846 AA	1	3,7	1	3,7	p=1,5094
Аллели	Пациенты с ЭПР (n=54)		Пациенты без ЭПР (n=54)		p-value*
1846 G	38	70,4	48	88,9	
1846 A	16	29,6	6	11,1	p=0,03

Примечание: \* точный критерий Фишера

## ВЫВОДЫ

1. С 2008 по 2012 гг. увеличилось потребление как типичных (с 88,12 до 92,64 DDD/100 койко-дней), так и атипичных антипсихотиков (с 23,85 до 33,19 DDD/100 койко-дней), при этом потребление типичных антипсихотиков было в 2,3-4,2 раза выше. Лидировали по потреблению типичные антипсихотики галоперидол и хлорпромазин (33,15 и 22,26 DDD/100 койко-дней в 2012 г., соответственно), атипичные клозапин (около 10 DDD/100 койко-дней), кветиапин и рисперидон (рост до 7,9 DDD/100 койко-дней в 2012 г.), потребление других антипсихотиков было существенно ниже.
2. Расходы на закупку атипичных антипсихотиков, при более низком их потреблении, в 2,7-4,6 раза превышали таковые на закупку типичных, с максимумом затрат на рисперидон, арипипразол и кветиапин. Средняя стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков была выше, чем типичных (230,72±40,8 руб. vs 28,18±3,89 руб.,  $p < 0,0001$ ). Стоимость 1 DDD препаратов галоперидола, имеющего максимальный уровень потребления, была наиболее низкой, составляя от 0,51 до 19,94 руб.
3. Выявлено преобладание соматических НПР в структуре НПР атипичных антипсихотиков (56,0 vs 37,5%,  $p < 0,0001$ ) и ЭПР — в структуре НПР типичных антипсихотиков (58,4 vs 25,1%,  $p < 0,0001$ ) по данным спонтанных сообщений подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Максимальное количество и доля ЭПР внутри классов типичных и атипичных антипсихотиков были зарегистрированы для галоперидола (240 (43,01%)) и рисперидона (116 (49,15%)), имеющих высокие уровни потребления в психиатрическом стационаре.
4. 73,8% пациентов с ЭПР получали галоперидол в дозе  $\leq 15$  мг/сут., 95,1% пациентов с ЭПР получали рисперидон в дозе  $\leq 6$  мг/сут. Доля потенциально опасных комбинаций галоперидола и рисперидона с другими антипсихотиками и психотропными средствами, оцененная с помощью ресурса «Drug interaction Checker», составила 38 и 15%, соответственно, клинически значимых — 45 и 75%, соответственно, что могло способствовать развитию ЭПР.
5. Несмотря на рост потребления атипичных антипсихотиков в психиатрическом стационаре с 2008 по 2012 гг., потребление корректоров ЭПР увеличилось с 12,06 до 17,49 DDD/100 койко-дней, а частота их назначения при шизофрении достигала 35,35%, что может быть связано с преобладанием назначения типичных антипсихотиков и

рисперидона, обладающих высоким риском развития ЭПР, нерациональной психотропной терапией и отсутствием персонализированного подхода к назначению антипсихотиков.

6. Частота ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией, оцененная с помощью метода Глобальных триггеров (триггер ЭПР – «назначение ЦХ»), составила 30% и была в 11,5 раз выше, чем при использовании метода спонтанных сообщений ( $p < 0,0001$ ). Чувствительность триггера ЭПР «назначение ЦХ» составила 0,8652, специфичность — 0,8821, PPV — 0,77, NPV — 0,93. Частота периферических холинолитических НПР (задержка мочи, констипация), связанных с нерациональным назначением ЦХ, составила 4,9%.

7. Выявлена ассоциация между развитием ЭПР при применении галоперидола и носительством полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (маркер 1846G>A): в группе пациентов с ЭПР была достоверно выше частота генотипа 1846GA (51,9% vs 14,8%,  $p = 0,0084$ ) и аллеля 1846A (29,6% vs 11,1%,  $p = 0,03$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Оптимизировать закупки антипсихотиков путем внедрения метода расчета стоимости 1 DDD на этапе планирования закупки медикаментов.
2. Внедрить метод Глобальных триггеров и сервис профилактики лекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker» для снижения частоты осложнений при фармакотерапии психических расстройств.
3. Проводить генотипирование пациентов по полиморфизму rs3892097 гена *CYP2D6* (маркер 1846G>A) и корректировать режим дозирования галоперидола с учетом его результатов для снижения риска ЭПР.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. **Бурашникова И.С.,** Яркаева Ф.Ф, Миннекеева К.А., Семенихин Д.Г. Обеспечение безопасности фармакотерапии: практические рекомендации (Учебное пособие для врачей всех специальностей и провизоров, ординаторов, интернов) Казань: "КГМА", 2014 - 40 с.
2. **Бурашникова И.С.,** Семенихин Д.Г. Экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотической терапии: факторы риска, классификация, клиника, методы коррекции, профилактика на основании индивидуализированного подхода (Учебное пособие для врачей всех специальностей, ординаторов, интернов) Казань: "КГМА", 2017 - 35 с.

3. **Бурашникова И.С., Семенихин Д.Г.** /Взаимосвязь затрат на атипичные нейролептики в психиатрическом стационаре Республики Татарстан и изменений ограничительных списков в 2003–2012 гг. // **Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.** - 2014. - №1. - С. 34—39.
4. **Бурашникова И.С., Семенихин Д.Г.** /Анализ потребления лекарственных средств-корректоров побочных эффектов нейролептической терапии // Материалы научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» г. Чебоксары, 2014. - С.37—39.
5. **Бурашникова И.С., Семенихин Д.Г.** Взаимосвязь затрат на атипичные нейролептики и изменений ограничительных списков (на примере психиатрического стационара Республики Татарстан) // Главврач. — 2014. — № 5. — С. 77-81.
6. **Бурашникова И.С., Миннекеева К.А., Семенихин Д.Г.** /Оценка результатов использования атипичных нейролептиков в психиатрическом стационаре Республики Татарстан в 2008-2012 гг.: безопасность и влияние на бюджет // **Вестник Росздравнадзора.** - 2015. - №1. - С. 61-65.
7. Семенихин Д.Г., **Бурашникова И.С.,** Кучаева А.В., Шигабутдинова Ф.Г. /Обучение клинической фармакологии как способ повышения безопасности лекарственной терапии // Материалы городской научно-практической конференции, посвященной 95-летию КГМА «Психолого-педагогические проблемы в теории и практике медицинской науки». г. Казань. - 2015. — С. 45-48.
8. **Бурашникова И.С., Семенихин Д.Г.** /Динамика потребления препаратов-корректоров экстрапирамидных побочных эффектов нейролептической терапии // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» Тезисы. Отв. редактор Незнанов Н.Г. - Казань. - 2015. - С. 927.
9. **Бурашникова И.С., Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Зиганшин Ф.Г., Гурьянова Т.В.** /Носительство аллеля 1846А гена *CYP2D6* и экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: есть ли связь? // Сборник тезисов научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии». – Москва, 2015. — С. 5—6.
10. **Бурашникова И.С.** /Оценка ассоциации носительства аллеля 1846А и развития экстрапирамидных побочных эффектов у пациентов, страдающих шизофренией //

Сборник материалов VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». Москва, 2016. — С. 76—78.

11. **Бурашникова И.С.**, Сычев Д.А., Казаков Р.Е. Частота аллеля 1846A и экстрапирамидные побочные эффекты у пациентов с шизофренией в Республике Татарстан // Материалы XV научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине». Владикавказ, 2016. - С.54-57.

12. **Бурашникова И.С.**, Сычев Д.А., Казаков Р.Е. Ассоциация полиморфизма *CYP2D6\*4* и экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола у пациентов, страдающих шизофренией // Материалы XI Международного научного конгресса «Рациональная фармакотерапия». Санкт-Петербург, 2016. – С. 30—33.

13. **Бурашникова И.С.**, Миннекеева К.А., Сычев Д.А., Поливанов В.А., Семенихин Д.Г. Сравнительный анализ нежелательных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков // **Вестник Росздравнадзора**. — 2016. — №5. — С. 61—65.

14. Sychev D.A., **Burashnikova I.S.**, Kazakov R.E. 1846G>A polymorphism of *CYP2D6* gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study // **Drug Metabolism and Personalized Therapy**. - 2016. - Vol. 31(4). - P. 205-212 (индексируется в Scopus, PubMed, импакт-фактор 1,4)

15. **Бурашникова И.С.**, Сычев Д.А., Казаков Р.Е. Частота аллеля *CYP2D6\*4* и экстрапирамидные побочные эффекты антипсихотической терапии у пациентов русской и татарской национальности, страдающих шизофренией // **Психическое здоровье**. — 2016. — №11 (126). — С. 46—52.

16. **Бурашникова И.С.**, Семенихин Д.Г. Побочные эффекты типичных и атипичных антипсихотиков – патогенез, частота и влияние на комплаентность // Материалы республиканской научно-практической конференции. Казань, 2017. — С. 86-91.

### Список сокращений и условных обозначений

АИС – автоматизированная информационная система

АП - антипсихотик

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром

ЛС – лекарственное средство

ЛП – лекарственный препарат

НПР - нежелательная побочная реакция

ПЦР-ПДРФ – полимеразная цепная реакция с анализом полиморфизма длины рестриционных фрагментов

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СС – спонтанное сообщение

ЦХ – центральный холиноблокатор

ЭПР – экстрапирамидные расстройства

АТС – Анатомо-терапевтическая химическая классификация ЛС (Anatomical Chemical Therapeutical Classification)

CYP2D6 – цитохром P-450 2D6 (ген и аллель выделены курсивом *CYP2D6*)

DDD – Defined Daily Dose – установленная суточная доза

M – среднее значение

m – стандартная ошибка средней

NPV - Negative Predictive Value (отрицательная прогностическая ценность)

PPV - Positive Predictive Value (положительная прогностическая ценность)

p - уровень статистической значимости

100 кд – 100 койко-дней