

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КАЗАНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ –
ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корр. РАН, д.м.н.,
профессор Д.А. Сычев

Москва - 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Актуальность диссертационного исследования.....	5
Степень разработанности проблемы.....	6
Цель исследования.....	8
Задачи исследования.....	8
Научная новизна результатов исследования.....	9
Теоретическая и практическая значимость работы.....	9
Основные положения, выносимые на защиту.....	10
Соответствие диссертации паспорту научной специальности.....	11
Внедрение результатов в практику.....	12
Степень достоверности и апробация результатов.....	12
Личный вклад автора.....	13
Публикации материалов исследования.....	14
Объем и структура работы.....	14
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Шизофрения: распространенность, социально-экономическое бремя, вклад осложнений антипсихотической терапии в затраты на лечение.....	15
1.2. Методы изучения частоты нежелательных побочных реакций.....	16
1.3. Нежелательные побочные реакции при применении антипсихотиков.....	19
1.3.1. Соматические нежелательные побочные реакции при применении типичных и атипичных антипсихотиков: структура, сравнительная частота.....	19
1.3.2. Экстрапирамидные побочные реакции при применении типичных и атипичных антипсихотиков: структура, сравнительная частота.....	22
1.3.3 Влияние нежелательных побочных реакций антипсихотиков на качество жизни и комплаентность пациентов и затраты на их коррекцию.....	25
1.4. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия как фактор риска развития нежелательных побочных реакций антипсихотиков.....	28
1.5. Генетические факторы, влияющие на частоту нежелательных побочных реакций антипсихотиков.....	31

1.5.1 Генетические полиморфизмы и их влияние на безопасность антипсихотической терапии.....	32
1.5.2. Ген <i>CYP2D6</i> : клиническое значение, полиморфизмы, фенотипы, этническая вариабельность распространенности различных полиморфизмов.....	34
1.5.3. Влияние генотипа по <i>CYP2D6</i> на частоту экстрапирамидных реакций при применении антипсихотиков.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Этапы исследования.....	43
2.2. Клиническая характеристика пациентов на этапе фармакогенетического исследования.....	45
2.3. Методы исследования.....	48
2.3.1. Качественный, количественный и структурный анализ спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.....	50
2.3.2. Методология АТС/DDD ВОЗ.....	49
2.3.3. Фармакоэкономический анализ минимизации затрат и расчет стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков.....	50
2.3.4. Метод Глобальной оценки триггеров нежелательных явлений INI (INI Global Trigger Tool — INI GTT) (метод Глобальных триггеров).....	51
2.3.5. Оценка потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий с помощью электронного ресурса «Drug Interaction Checker».....	53
2.3.6. Генотипирование на выявление полиморфизма rs3892097 гена <i>CYP2D6</i> (аллеля <i>CYP2D6*4</i>) (маркер 1846G>A).....	53
2.3.7. Статистическая обработка результатов исследования.....	56
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Анализ расходов на закупку и потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.....	57
3.1.1. Анализ расходов на закупку антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012гг.....	59
3.1.2. Анализ потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.....	60

3.1.3. Фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD типичных и атипичных антипсихотиков).....	64
3.2. Анализ нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.....	71
3.2.1. Анализ количества и динамики подачи спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях при применении типичных и атипичных антипсихотиков.....	71
3.2.2. Анализ структуры нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков (по виду осложнений).....	75
3.2.3. Анализ экстрапирамидных реакций при применении галоперидола и рисперидона (структура, режим дозирования антипсихотиков, оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий, тактика коррекции).....	84
3.3. Анализ частоты экстрапирамидных реакций в РКПБ.....	94
3.3.1. Анализ частоты назначения корректоров экстрапирамидных реакций в РКПБ.....	94
3.3.2. Анализ частоты экстрапирамидных реакций среди пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров.....	97
3.3.3. Анализ затрат и потребления корректоров экстрапирамидных реакций в РКПБ в 2008-2012 гг.....	101
3.4. Фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена CYP2D6 (CYP2D6*4) (маркер 1846G>A) и развития экстрапирамидных реакций при применении галоперидола.....	103
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	121
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	122
БЛАГОДАРНОСТИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диссертационного исследования

Шизофрения является одним из наиболее распространенных и самым дорогостоящим из психических расстройств в связи с высокой стоимостью лечения, а также затратами, связанными с инвалидизацией, преждевременной смертностью и другими неблагоприятными социальными последствиями [209, 271].

Серьезную проблему при лечении шизофрении представляет высокая частота отказов пациентов от психофармакотерапии, которая достигает 75% [167, 189]. Некомплаентность приводит к рецидивам заболевания, частым госпитализациям и увеличению экономических затрат [73, 98, 106, 160, 162, 243]. Основными лекарственными средствами (ЛС) для лечения шизофрении являются типичные и более дорогостоящие атипичные антипсихотики [150, 240]. Распространенной причиной отказа от лечения являются нежелательные побочные реакции (НПР) антипсихотиков, снижающие качество жизни пациентов, в частности, экстрапирамидные расстройства (ЭПР), гиперседация, увеличение массы тела и нарушения сексуальной функции [69, 155, 185, 216]. Ожидалось, что за счет фармакологических особенностей взаимодействия с рецепторами дофамина и серотонина атипичные антипсихотики в меньшей степени будут вызывать развитие ЭПР и гиперпролактинемии [142, 151, 156, 166, 206], что должно было способствовать повышению комплаентности психически больных. В результате, назначение атипичных антипсихотиков значительно возросло как в Российской Федерации, так и во всем мире [11, 263]. Однако, в последствии не было выявлено значимых различий между типичными и атипичными антипсихотиками по частоте и выраженности различных ЭПР [80, 146, 164, 182, 219, 222], а частота отказов от лечения при шизофрении сохраняется на высоком уровне [127, 138]. При этом, при применении атипичных антипсихотиков гораздо чаще развиваются нейро-эндокринные нарушения и

метаболический синдром, которые не только снижают качество жизни пациентов, но и повышают риск сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета [95].

Развитие ЭПР и/или соматических НПР требует дополнительных затрат для их фармакологической коррекции и/или лабораторного мониторинга. При этом, наиболее часто применяемые для коррекции ЭПР антипаркинсонические антихолинергические лекарственные средства (ЛС) (центральные холиноблокаторы (ЦХ), такие как тригексифенидил и бипериден), вызывают НПР со стороны центральной (ЦНС) и периферической нервной системы, эйфорию и патологическое пристрастие [59, 165, 190, 193], а также снижают эффективность терапии антипсихотиками [3].

Риск развития НПР ЛС возрастает при наличии факторов, влияющих на их фармакокинетику и фармакодинамику, что может быть связано в том числе с генетической предрасположенностью, а именно с наличием полиморфизмов генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации и рецепторов-мишеней.

Выбор конкретного антипсихотика рекомендуется проводить в соответствии с клиническими особенностями заболевания и индивидуальным риском развития того или иного осложнения.

Степень разработанности проблемы

В психиатрической практике широко распространены политерапия антипсихотиками и полипрагмазия. Исследование отечественных авторов показало, что более 90% лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в психиатрическом стационаре, вступают в клинически значимые фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия, что может приводить к снижению эффективности терапии или развитию НПР [21].

С увеличением количества одновременно назначенных антипсихотиков возрастает риск их передозировки [67], увеличивается частота гиперседации и гиперпролактинемии [113, 208], метаболического синдрома [92] и даже риск летального исхода [147]. При одновременном назначении двух и более атипичных

антипсихотиков увеличивается частота ЭПР [81, 83]. В Российской Федерации ранее не проводилось исследований, оценивающих вклад лекарственных взаимодействий в повышение риска развития ЭПР.

Случаи развития такого осложнения антипсихотической терапии, как злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), у близких родственников подтверждают влияние генетических факторов на риск НПР [197]. В биотрансформации многих антипсихотиков принимает участие цитохром CYP P450 2D6, кодируемый геном *CYP2D6*, имеющим более 150 полиморфизмов [253]. Выделяют полиморфизмы гена *CYP2D6*, кодирующие синтез фермента со сниженной, нормальной и повышенной функцией или приводящие к его отсутствию [74]. Распространенность медленных (ММ) и промежуточных метаболизаторов (ПМ) по гену *CYP2D6* среди европейцев составляет примерно по 5%, быстрых (БМ) — 88%, ультрабыстрых (УБМ) — 2% [117]. У ММ рекомендуется снижение доз ЛС-субстратов, для УБМ рекомендуются более высокие дозы данных ЛС, либо выбор в пользу ЛС, не метаболизирующихся с участием *CYP2D6* [25, 52].

Распространенность полиморфизмов гена *CYP2D6* в различных популяциях значительно варьирует [211]. У европейцев наиболее распространен «медленный» аллель *CYP2D6*4*, который встречается с частотой 20–25% [226] и выявляется у 70-90% ММ [126]. По данным российских исследований, частота аллеля *CYP2D6*4* среди представителей русской национальности достигает 17% [4, 23, 36]. В Республике Татарстан частота встречаемости полиморфизмов гена *CYP2D6* не изучалась.

Несмотря на имеющиеся данные о наличии зависимости между риском развития НПР и их плазменной концентрацией, результаты исследований ассоциации носительства полиморфизмов гена *CYP2D6* и ЭПР антипсихотиков противоречивы [93, 157, 207, 255], вероятно, в связи с различиями в их дизайне.

Таким образом, изучение факторов риска развития НПР при применении антипсихотиков является неотъемлемой частью повышения эффективности и безопасности антипсихотической терапии и снижения стоимости лечения

шизофрении. Необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований для оценки распространенности клинически значимых полиморфизмов в различных популяциях, оценки ассоциации их носительства с развитием тех или иных НПР, разработки клинических рекомендаций по внедрению генотипирования и трактовке его результатов для повышения безопасности антипсихотической терапии.

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 нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков в условиях реальной клинической практики, на основании спонтанных сообщений, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» автоматизированной информационной системы Росздравнадзора.

С помощью ATC/DDD методологии Всемирной организации здравоохранения оценена взаимосвязь между динамикой потребления типичных и атипичных антипсихотиков и корректоров экстрапирамидных расстройств.

Проведен фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD препаратов типичных и атипичных антипсихотиков).

Впервые в отечественной психиатрической практике для оценки частоты экстрапирамидных расстройств 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 (аллеля CYP2D6*4) (маркер 1846G>A) у пациентов, страдающих шизофренией, и оценена ассоциация полиморфизма rs3892097 гена CYP2D6 (аллеля CYP2D6*4) (маркер 1846G>A) и развития экстрапирамидных расстройств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные выявили рост потребления и преобладание затрат на закупку атипичных антипсихотиков в психиатрическом стационаре при преобладании потребления типичных антипсихотиков, более высокую стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков. Выявлена высокая частота экстрапирамидных расстройств и их преобладание в структуре побочных эффектов типичных антипсихотиков. Несмотря на увеличение использования атипичных антипсихотиков, сохраняется высокая потребность в применении препаратов-корректоров экстрапирамидных расстройств и увеличение их

потребления. Показана высокая частота антипсихотической политерапии и полипрагмазии, назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций, повышающих риск нежелательных побочных реакций. Развитие большинства экстрапирамидных расстройств при применении средних терапевтических доз антипсихотиков обосновывает необходимость персонализации антипсихотической терапии. Апробированы в психиатрической практике метод Глобальных триггеров для активного мониторинга нежелательных побочных реакций и сервис по оценке межлекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker» для профилактики осложнений фармакотерапии. Показано, что нерациональное назначение тригексифенидила и биперидена приводило к развитию серьезных соматических НПР.

Выявленная достоверная ассоциация между носительством полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и развитием экстрапирамидных расстройств при применении галоперидола у пациентов, страдающих шизофрений, обосновывает целесообразность генотипирования перед назначением галоперидола для оптимизации его дозирования и снижения частоты экстрапирамидных расстройств и других дозозависимых нежелательных побочных реакций.

Результаты исследования должны способствовать снижению частоты нежелательных побочных реакций, в частности, экстрапирамидных расстройств, повышению эффективности лечения и комплаентности, снижению стоимости лечения шизофрении.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В лечении пациентов, страдающих психической патологией, несмотря на увеличение использования атипичных антипсихотиков преобладает назначение типичных антипсихотиков.
2. Расходы на закупку атипичных антипсихотиков значительно превышают таковые на закупку типичных. Стоимость 1 DDD атипичных антипсихотиков значительно превышает таковую типичных антипсихотиков.

3. Частота ЭПР антипсихотиков сохраняется на высоком уровне. Большинство ЭПР развивается при назначении антипсихотиков 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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Бурашниковой И.С., включающее вопросы изучения нежелательных побочных реакций антипсихотиков и фармакоэкономических аспектов при их применении, факторов риска, влияющих на безопасность терапии антипсихотиками, включая генетические особенности, направлено на оптимизацию применения антипсихотиков 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).

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в ГАУЗ «РКПБ им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» в виде предложений по внедрению методологии Глобальных триггеров и сервиса оценки лекарственных взаимодействий «Drug Interaction Checker» для снижения риска НПР; по оптимизации закупки антипсихотиков с помощью фармакоэкономического метода минимизации затрат в виде расчета стоимости 1 DDD; по подбору оптимального дозирования галоперидола на основании результатов фармакогенетического тестирования пациентов на носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*), а также в программы обучения интернов, ординаторов, врачей всех специальностей в рамках циклов повышения квалификации на кафедрах клинической фармакологии и фармакотерапии и психотерапии и наркологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, обусловлена применением международных фармакоэпидемиологических методов оценки потребления лекарственных средств (методологии АТС/DDD), международных методов мониторинга НПР (спонтанного репортирования и метода Глобальных триггеров нежелательных явлений INI), Критериев диагностики ЭПР по DSM-IV, рекомендованной методики генотипирования, адекватных методов медико-биологической статистики (теста Колмогорова-Смирнова на определение нормальности выборок; t-критерия Стьюдента для независимых выборок, тестов χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера).

Основные результаты научной работы доложены на Научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» 8-9 октября 2014г. г. Чебоксары, XVI Съезде психиатров России Всероссийская научно-практическая конференция

с международным участием "Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы" Казань, 2015, Научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии» (2-3 ноября 2015 года), г. Москва, VII Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра», г. Москва, апрель 2016 года; XV научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине», г. Владикавказ, 2016; XI Международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия», г. Санкт-Петербург, 2016; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической фармакологии и психофармакотерапии» г. Казань, 9 ноября 2017 г., врачебных конференциях в РКПБ МЗ РТ им. В.М.Бехтерева.

Апробация диссертации 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.).

Личный вклад автора.

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования, при поиске и анализе литературы по теме исследования, работе с пациентами и статистической обработке результатов исследования. Автором проведен анализ НПР при применении антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора, рассчитаны расходы и потребление антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР в психиатрическом стационаре в 2008-2012 гг., выполнен расчет стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков, составлены индивидуальные учетные карты пациентов; проанализированы истории болезни пациентов согласно методологии Глобальных триггеров; набраны пациенты для фармакогенетического исследования, транспортированы образцы крови в лабораторию для последующего генотипирования. В работах,

выполненных в соавторстве, автор лично выполнил обобщение и статистическую обработку полученных данных. Вклад автора является определяющим и заключается в постановке задач, способов их решения, обсуждения результатов в научных публикациях и формирование практических рекомендаций.

Публикации материалов исследования.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов кандидатских и докторских диссертаций, 1 – в международном рецензируемом журнале.

Объем и структура работы.

Материалы диссертации изложены на 163 страницах машинописного текста и включают Введение, Обзор литературы, Главу материалов и методов, Главу результатов исследования, Обсуждение результатов исследования и заключение, Выводы, Практические рекомендации, Приложения и список литературы. Список литературы представлен 55 отечественными и 222 зарубежными источниками. Работа включает 32 таблицы и иллюстрирована 12 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Шизофрения: распространенность, социально-экономическое бремя, вклад осложнений антипсихотической терапии в затраты на лечение

Шизофрения является одним из наиболее распространенных психических заболеваний с количеством больных более 21 млн по всему миру [209]. В связи с высокой стоимостью лечения (прямые медицинские затраты), частыми госпитализациями, инвалидизацией, преждевременной смертностью и другими социальными последствиями (косвенные затраты, значительно, в 2-6 и более раз превышающие прямые), шизофрения является самым дорогостоящим из всех психических расстройств [271]. В Российской Федерации (РФ) бремя шизофрении, представленное суммой медицинских издержек, социальных затрат, составило 196,7 млрд. руб., или 0,5% внутреннего валового продукта [28].

Согласно «дофаминовой гипотезе», патогенез шизофрении связан с повышением активности рецепторов дофамина в мезолимбической системе, что приводит к проявлению так называемых продуктивных ее симптомов — галлюцинаций и бреда. В связи с этим, основными при лечении шизофрении являются лекарственные средства (ЛС), блокирующие DRD2 рецепторы дофамина, — типичные (первого поколения, традиционные, классические) и атипичные (второго поколения) антипсихотики [150, 240, 256].

Считается, что атипичные антипсихотики реже вызывают ЭПР и гиперпролактинемию за счет более селективной блокады DRD2 рецепторов в мезолимбической и мезокортикальной области и менее выраженного влияния на нигростриальную систему, более быстрой диссоциации из связи с рецепторами дофамина, блокады серотониновых 5-HT_{2A} рецепторов и агонизма к рецепторам 5-HT_{1A} [151, 156, 166, 172, 180].

В ожидании лучшей переносимости, повышения комплаентности и роста эффективности терапии психических расстройств, использование более дорогостоящих атипичных антипсихотиков существенно увеличилось как в России, так и во всем мире [11, 13, 263, 170]. Однако, в последующем оказалось,

что атипичные антипсихотики либо повышают комплаенс незначительно, либо не отличаются от типичных по влиянию на комплаентность [35, 79, 163, 232].

Так, исследование, проведенное в Тайване, показало, что при увеличении доли назначения атипичных антипсихотиков с 27,5% в 1999 году до 76,9% в 2006 году, комплаентность (уровень приверженности к лечению $> 0,8$) увеличилась лишь незначительно — с 23,2% в 1998 до 38,9% в 2006 году [272]. А в исследовании Полозовой Т.М. при развитии ЭПР достоверно возрастала частота отказов от лечения любыми антипсихотиками, однако в группе пациентов, получающих атипичные антипсихотики, она составила 77,8%, а в случае назначения типичных антипсихотиков — 38,2%. При этом, частота отказов от лечения при отсутствии ЭПР была сопоставимой при терапии как типичными, так и атипичными антипсихотиками [42].

Развитие НПР антипсихотиков может привести к увеличению сроков госпитализации, вызывает негативное отношение пациентов к лечению, увеличивает стигматизацию пациентов и психиатрической помощи в целом. Снижение частоты НПР при лечении шизофрении является неотъемлемой частью повышения комплаентности, эффективности терапии и уменьшения затрат. Поэтому актуально изучение частоты НПР при применении антипсихотиков и поиск методов профилактики их развития.

1.2. Методы изучения частоты нежелательных побочных реакций

По данным недавнего систематического обзора, несмотря на широкую распространенность НПР антипсихотиков и их разнообразие, количество масштабных исследований в этой сфере невелико [273].

Наиболее распространенным методом сообщения об НПР является добровольное или законодательно установленное спонтанное репортирование (спонтанные сообщения об НПР, СС). Порядок мониторинга НПР в РФ регламентируется Федеральными законами № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» Приказом Федеральной службы по надзору в

сфере здравоохранения от 15.02.2017 №1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора». В то же время, известно, что СС выявляют не более 10% от общего числа серьезных НПР, а в РФ сообщаемость о НПР значительно ниже, чем в странах Европейского союза [10]. Низкое качество СС, отсутствие сведений о факторах риска, режиме дозирования затрудняет определение причинно-следственной связи применения ЛС и развития НПР. Также система СС не позволяет достоверно установить частоту развития НПР, так как для этого необходимы данные об объеме потребления ЛС.

В связи с этим, для оценки частоты НПР более предпочтительными являются методы активного мониторинга НПР, основанные на учете всех назначаемых препаратов, полной информации о госпитализированных пациентах и всех подозреваемых НПР. К наиболее методологически развитому методу активного мониторинга НПР относится метод Глобальных триггеров нежелательных явлений, разработанный в 2003 г. в Институте совершенствования здравоохранения США (Institute for Healthcare Improvement — IHI) (IHI Global Trigger Tool) [89]. Он позволяет выявлять нежелательные явления, включая медицинские ошибки и НПР, ретроспективно, путем анализа случайной выборки законченных случаев лечения. Согласно методологии Глобальных триггеров, выявление в истории болезни пациента определенных сигналов (так называемых триггеров, включающих клинические симптомы, лекарственные назначения, изменения в клинических лабораторных анализах) может указывать на развитие того или иного нежелательного явления. Триггеры объединены в 6 групп (модулей). В группу медикаментозных включены 12 триггеров, например, ним относится факт назначения антигистаминных средств (необходимо исключить аллергическую реакцию) и витамина К (возможная гипокоагуляция на фоне терапии антикоагулянтами).

Разработаны руководства по применению Глобальных триггеров в стационарах и амбулаторном звене, в хирургии, интенсивной терапии, педиатрической и перинатальной практике. Метод Глобальных триггеров применяется во многих лечебных учреждениях Дании, Германии, Швеции,

Великобритании. Выявляемость нежелательных явлений с помощью методологии Глобальных триггеров как минимум в 10 раз выше, чем при использовании других методов [89]. По результатам анализа историй болезни администрация медицинской организации принимает системные меры по повышению безопасности пациентов, а эффективность этих мероприятий может быть оценена путем изучения динамики частоты нежелательных явлений [122]. Так, если в 2004 году в Баптистском медицинском центре Миссури частота нежелательных явлений составляла 35 событий на 100 госпитализаций, то в 2006 году, после внедрения методологии Глобальных триггеров, она снизилась до 9,5 [159].

Для психиатрической практики разработано 30 триггеров нежелательных явлений ИИ. В частности, одновременное назначение двух и более антидепрессантов или антипсихотиков относится к лекарственным триггерам нежелательных явлений, так как риск НПР при этом повышается. В то же время, в большинстве исследований с использованием Глобальных триггеров пациенты с психической патологией исключались из анализа [154, 205].

Специалисты Института психического здоровья Сингапура разработали 50 модифицированных триггеров для психиатрической практики [115]. При анализе 515 историй болезни ими было выявлено 1202 триггера и зарегистрировано 176 нежелательных явлений у 135 пациентов. В целом, у 17,9% пациентов отмечалось минимум 1 нежелательное явление (65 НПР, 18 травм, 65 случаев внутрибольничной инфекции, 1 осложнение, связанное с проведением электросудорожной терапии). В Швеции на 2017 год запланирован анализ по методологии Глобальных триггеров в психиатрической практике на национальном уровне, который должен стать наиболее масштабным из ранее проведенных в мировой практике подобных исследований.

Особенностью психиатрической практики является плохая распознаваемость НПР, в том числе, самими пациентами, и сложность их прогнозирования в связи с выраженным влиянием индивидуальных факторов на действие лекарственных средств. Использование методологии Глобальных триггеров в проспективном дизайне позволяет предотвращать развитие НПР или

проводить их своевременную коррекцию [51]. Таким образом, Глобальные триггеры являются перспективным методом изучения вида и частоты НПР и повышения безопасности пациентов с психическими заболеваниями.

1.3. Нежелательные побочные реакции при применении антипсихотиков

В настоящее время существует несколько классификаций НПР антипсихотиков. Согласно классификации по Малину Д.И., выделяют неврологические НПР (экстрапирамидные расстройства (ЭПР), судорожный синдром), психические (нейролептические депрессии, тревога), соматические (метаболические и эндокринные НПР, вегетативные НПР, обусловленные адрено- и холиноблокирующей активностью препаратов, токсико-аллергические реакции (кожные, ангионевротический отек, токсический гепатит, гематологические нарушения)), а также осложнения антипсихотической терапии — злокачественный нейролептический синдром, тяжелый экстрапирамидный нейролептический акинето-ригидный синдром и психофармакологический делирий [30].

1.3.1. Соматические нежелательные побочные реакции при применении типичных и атипичных антипсихотиков: структура, сравнительная частота

При блокаде 72% DRD2-рецепторов дофамина в туберо-инфундибулярном пути снижается уровень гипоталамического дофамина, который в обычных условиях подавляет секрецию пролактина лактотропными клетками гипофиза, что приводит к развитию гиперпролактинемии [214]. Основная физиологическая функция пролактина заключается в стимуляции лактации. Повышение уровня пролактина, индуцированное приемом антипсихотиков, приводит к галакторее, нарушению либидо и менструального цикла (аменорея), гирсутизму. При длительной гиперпролактинемии развивается гипогонадизм со снижением уровня тестостерона и эстрадиола, что рассматривается как предиктор нарастания негативных нарушений [130]. Антипсихотики с высоким сродством к DRD2-

рецепторам (типичные — галоперидол, хлорпромазин, атипичные — рисперидон, амисульприд, сульпирид) в большей степени стимулируют секрецию пролактина, тогда как антипсихотики с низким сродством к DRD2-рецепторам (оланзапин, клозапин, кветиапин) вызывают гиперпролактинемию только при их назначении в высоких дозах.

Помимо рецепторов дофамина, различные антипсихотики в различной степени имеют аффинитет к другим рецепторам (м-холинорецепторы, рецепторы серотонина, норадреналина, гистамина и др.), что определяет специфический спектр НПР каждого типичного и атипичного антипсихотика.

Для многих антипсихотиков, включая атипичные, характерна гиперседация за счет угнетающего воздействия на ЦНС, дисрегуляции в области ретикулярной фармации, блокады H1-гистаминовых и α 1-адренорецепторов ЦНС [61].

Блокада α 1-адренорецепторов также приводит к развитию ортостатической гипотензии, эректильной дисфункции, акинезии. Ортостатическая гипотензия развивается при применении многих типичных и атипичных антипсихотиков, может привести к нарушению равновесия и падению, переломам, особенно у пожилых пациентов [184].

Воздействие на серотониновые 5-HT_{2C} рецепторы, особенно в комбинации с влиянием на H1 -рецепторы гистамина, связано с повышением аппетита [180, 239] и увеличением массы тела и в большей степени характерно для молодых женщин при приеме клозапина, оланзапина и кветиапина [62].

Для атипичных антипсихотиков, особенно оланзапина, кветиапина и клозапина, описаны осложнения в виде инсулинорезистентности, дислипидемии и сахарного диабета [158, 191, 261, 268], включая развитие диабетического кетоацидоза с летальным исходом [101]. Риск данных осложнений необходимо учитывать при выборе антипсихотической терапии.

Смертность среди пациентов с психическими расстройствами в 3-6 раз выше, чем в общей популяции [71, 133, 196]. При приеме антипсихотиков увеличивается риск внезапной смерти [56, 66] в результате аспирации, асфиксии или дыхательных расстройств, связанных с нарушением процессов жевания и

глотания [85, 100]; ларингоспазма [183]; пареза или обструкции желудочно-кишечного тракта [186], аритмий [137, 218, 269]. Повышение риска развития потенциально летальных аритмий по типу «пируэт» при применении антипсихотиков сертиндола и тиоридазина привело к их отзыву с фармацевтического рынка некоторых стран [91, 215, 234].

По данным недавнего исследования, при приеме антипсихотиков увеличивается риск артериальных и венозных тромбоэмболий [58]. Также изучается влияние приема антипсихотиков на риск инфаркта миокарда, что может быть связано с блокадой DRD3 рецепторов дофамина [274].

Серьезным жизнеугрожающим осложнением антипсихотической терапии является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), связанный с нарушением обмена дофамина в ЦНС и на периферии [64, 204, 241]. Частота развития ЗНС среди госпитализированных пациентов составляет от 0,07% до 3,5%, а летальность – от 4,2% до 38% [33]. При внедрении атипичных антипсихотиков ожидалось снижение частоты данного осложнения. Однако, случаи ЗНС описаны и при назначении атипичных антипсихотиков — клозапина, рисперидона, кветиапина, оланзапина, zipрасидона и арипипразола [102, 131, 149, 198, 200, 202]. Показано, что вероятность летального исхода при ЗНС зависит не от вида антипсихотика, а от бдительности врачей в отношении развития данного осложнения и времени начала лечения [64, 134].

Большинство НПР при применении ЛС, включая серьезные, потребовавшие обращения за экстренной медицинской помощью или госпитализации, являются ожидаемыми (предсказуемыми) и потенциально предотвратимыми [105, 129, 179]. В большей степени это относится к дозозависимым НПР типа А, риск которых возрастает при повышении концентрации ЛС в крови/органе-мишени. Дозозависимыми являются такие НПР антипсихотиков как гиперпролактинемия, ЭПР, холинолитические НПР, гипотензия, седация, судорожный синдром, удлинение интервала QT [227]. Повышение концентрации ЛС происходит при изменении их фармакокинетики и фармакодинамики, в частности, при заболеваниях печени и/или почек, в детском и пожилом возрасте.

Так, у пожилых пациентов выше риск развития гипотензии, холинолитических эффектов и падений при приеме хлорпромазина и клозапина, в связи с чем необходимо титрование дозы этих антипсихотиков при их назначении данной категории пациентов [72].

Таким образом, перед назначением любого антипсихотика необходима оценка индивидуальных факторов риска возможных осложнений и выбор наиболее эффективного и безопасного лечения с последующим клиническим и лабораторным мониторингом.

1.3.2. Экстрапирамидные побочные реакции при применении типичных и атипичных антипсихотиков: структура, сравнительная частота

ЭПР развиваются при блокаде более 80% DRD2 рецепторов в области стриатума [214], при том, что терапевтический антипсихотический эффект проявляется при блокаде более 65% D₂ рецепторов [256]. Таким образом, достижение баланса эффективности и безопасности при назначении антипсихотиков затруднено, а риск развития ЭПР очень высокий. В патогенезе ЭПР также играет роль нейрохимический дисбаланс с повышением активности холинергической, серотонинергической систем, а также глутаматергических субталамических нейронов, возбуждающее действие которых опосредуется через рецепторы N-метил-D-аспартата (NMDA). Активизация холинергической системы проявляется в виде тремора, ригидности, гипокинезии. Повышение концентрации кальция и активация окислительного стресса, а также нарушение энергетического обмена в результате встраивания липофильных антипсихотиков в клеточные мембраны способствуют дегенерации нигростриарных нейронов [194].

В соответствии с концепцией хлорпромазиновых эквивалентов, все антипсихотики являются взаимозаменяемыми по антипсихотическому эффекту при их применении в эквивалентных дозах. Выраженность антипсихотического эффекта зависит от силы связывания антипсихотика с DRD2-рецепторами, в связи с чем выделяют низкопотентные (хлорпромазин, левомепромазин, кветиапин), и высокопотентные антагонисты DRD2-рецепторов (галоперидол, зуклопентиксол,

трифлуоперазин, рисперидон). Риск развития ЭПР при применении высокопотентных антагонистов DRD2-рецепторов существенно выше.

Существует несколько классификаций ЭПР: по J. Deley и P. Deniker (1961), по Гуровичу И.Я. и Аршавскому В.В. (1971), по Авруцкому Г.Я. (1974), по DSM-IV (Руководство по диагностике и статистическому анализу психических расстройств, подготовленное Целевой группой по номенклатуре и статистике Американской психиатрической ассоциации, четвертое издание).

По классификации J. Deley и P. Deniker, выделяют акинето-гипертонический синдром (нейролептический паркинсонизм), гиперкинето-гипертонический синдром (гиперкинетические расстройства: акатизия, тасикинезия, в сочетании с атетоидными, хореоформными, оральными гиперкинезами на фоне гипертонуса мышц); дискинетические синдромы (дистонии) ранние (острые) и поздние в виде тризма, окулогирных кризов (закатывание глаз в вертикальном направлении), ларинго-/фарингоспазма, блефароспазма, перекашивания лица, спастической кривошеи, опистотонуса.

Ранние ЭПР обычно возникают в течение первых дней/недель после начала приема антипсихотиков или при увеличении его дозы, развиваются примерно у 50% пациентов, получающих высокопотентные антипсихотики (например, галоперидол). Они обычно регрессируют вскоре после отмены/перевода пациента на другой антипсихотик.

Поздние ЭПР (поздние дискинезии, ПД) возникают после длительного, в течение нескольких месяцев или лет приема антипсихотиков, иногда развиваются вскоре после их отмены, имеют стойкий или даже необратимый характер.

Степень выраженности ЭПР оценивается с помощью различных шкал: шкала оценки экстрапирамидных симптомов ESRS (Extrapyramidal Symptom Rating Scale), шкала оценки выраженности акатизии Barnes (BARS) (Barnes Akathisia Rating Scale), шкала Симпсона-Ангуса (SARS) (Simpson Angus Rating Scale), шкала AIMS (Abnormal Involuntary Movements Scale) и других [251].

Наиболее распространенной является классификация ЭПР по DSM-IV, в соответствии с которой выделяют паркинсонизм, острую дистонию, острую акатизию и позднюю дискинезию (см. Приложение 1).

Паркинсонизм развивается в период от нескольких дней до нескольких месяцев от начала терапии антипсихотиками. Частота паркинсонизма при назначении атипичных антипсихотиков ниже, чем при использовании типичных антипсихотиков, составляя, например, 26% для оланзапина по сравнению с 55% для галоперидола, и, тем не менее, она достаточно высока [167].

Острая дистония является распространенным осложнением терапии типичными антипсихотиками, например, галоперидолом, и реже встречается при применении атипичных антипсихотиков [161]. Тем не менее, острые дистонии развиваются у 7,2% пациентов, получающих пролонгированные препараты атипичного антипсихотика рисперидона [148], и встречаются в том числе при назначении атипичных антипсихотиков арипипразола и zipрасидона [136, 178].

Акатизия составляет до половины всех случаев ЭПР, индуцированных антипсихотиками. Патогенез ее до конца не ясен, она возникает в первые 3 месяца терапии и плохо поддается коррекции. В исследовании CATIE не было выявлено различий в частоте акатизии при применении типичных и атипичных антипсихотиков, хотя в качестве препарата сравнения был использован высокопотентный типичный антипсихотик перфеназин [182].

Частота поздних дискинезий (ПД) среди пациентов, получающих типичные антипсихотики, варьирует от 0,5% до 70% (в среднем, 24-30%) [82. 169]. Наиболее безопасным в отношении развития ПД является атипичный антипсихотик клозапин [212]. Риск ПД при применении атипичных антипсихотиков (при исключении из анализа пациентов, получающих клозапин) составляет чуть более половины от риска ПД при применении типичных антипсихотиков и более 2/3 при учете пациентов, получающих клозапин [270].

По данным российских исследователей, частота ЭПР при лечении больных параноидной шизофренией в амбулаторной практике составляет 69,7% при терапии типичными, и 35,7% при терапии атипичными антипсихотиками [42].

При терапии типичными антипсихотиками преобладает синдром паркинсонизма, а при терапии атипичными — сочетания дискинезии и дистонии.

К факторам риска развития ЭПР относятся возраст ≥ 45 лет, стаж заболевания > 15 лет, отсутствие продуктивной психотической симптоматики, резидуально – органический фон, артериальная гипертензия и ЭПР в анамнезе [41]. Риск развития ПД выше у пациентов с сопутствующей органической патологией ЦНС и злоупотреблением алкоголем в анамнезе [101, 177], сахарным диабетом, при положительном ВИЧ-статусе [235].

Риск развития ЭПР выше у пациентов с первым психотическим эпизодом, по сравнению с пациентами с повторными психозами, что обосновывает необходимость назначения этим пациентам более низких доз антипсихотиков [128, 229]. Негативное отношение пациентов к психическому заболеванию, госпитализации и приему антипсихотиков также способствует развитию непереносимости психотропной терапии (отрицательный плацебо-эффект) и проявлению НПР [47, 48]. Назначение врачами активной психотропной политерапия при тяжелом психическом состоянии пациента с целью повысить эффективность лечения ведет к полипрагмазии и недооценке риска НПР [203].

1.3.3 Влияние нежелательных побочных реакций антипсихотиков на качество жизни и комплаентность пациентов и затраты на их коррекцию

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к серьезным относятся НПР, приведшие к смерти, создавшие угрозу жизни, вызвавшие нетрудоспособность/инвалидность. К ним можно отнести такие НПР антипсихотиков как аритмии, злокачественный нейролептический синдром, агранулоцитоз, ПД, сахарный диабет. В то же время, большинство НПР антипсихотиков, включая ранние ЭПР, гиперпролактинемию, являются преходящими и редко классифицируются как серьезные. В связи с негативным влиянием на качество жизни пациентов и комплаентность, необходимостью госпитализации или ее продления с целью их коррекции, эти НПР также являются клинически значимыми [42, 128].

Дистонические реакции могут сопровождаться общим двигательным возбуждением, вегетативными нарушениями, ощущением страха, тревоги, болями в скелетной мускулатуре, суставах [40]. При акатизии присутствуют тревога, неусидчивость, эмоциональное напряжение, синдром беспокойных ног с неприятными ощущениями жжения, зуда, натянутости в мышцах нижних конечностей, которые уменьшаются при движении [1]. В связи с этим, акатизия часто является причиной развития депрессивных расстройств и отказа больных от приема антипсихотиков [109].

Ожирение, связанное с приемом антипсихотиков, приводит к пропорциональному снижению качества жизни, негативно сказываясь на комплаентности, и с трудом поддается коррекции [7].

В исследовании Angermeyer M.C. и соавт. (1993) по оценке влияния НПР антипсихотиков на качество жизни, пациенты на первое место ставили ЭПР, на второе – гиперседацию, на третье – увеличение массы тела и на четвертое – сексуальную дисфункцию [65]. В исследовании Morrison P. и соавт. (2015) среди 6-7 наиболее частых НПР антипсихотиков, которые, по мнению пациентов, оказывают наибольшее влияние на их качество жизни, также упоминались седация и ЭПР [185]. Таким образом, более чем через 20 лет частота развития этих осложнений антипсихотической терапии и их значимость для пациентов сохраняются на высоком уровне.

Величина общих затрат на лечение, госпитализацию, мероприятия неотложной помощи, и стоимость рецептурных лекарственных препаратов у пациентов с ЭПР выше по сравнению с пациентами без ЭПР [57]. При развитии ЭПР в зависимости от клинических проявлений может потребоваться отмена или снижение дозы антипсихотика, перевод на атипичный антипсихотик, назначение корректирующей фармакотерапии, консультация невропатолога.

С целью коррекции острых ЭПР наиболее часто используются антипаркинсонические препараты с центральным холиноблокирующим действием (ЦХ) тригексифенидил или бипериден, в то же время они не эффективны при ПД, и даже могут усилить двигательные нарушения. ЦХ

снижают выраженность ЭПР, однако, это не приводит к существенному улучшению качества жизни больных [42]. При этом, ЦХ, наряду со многими антипсихотиками, антидепрессантами и антигистаминными средствами, имеют высокий индекс антихолинергической нагрузки по шкале ACBS (Anticholinergic Cognitive Burden Scale) [152, 228]. ЦХ оказывают негативное влияние на центральную (снижение концентрации и синдром дефицита внимания, спутанность сознания, ухудшение памяти, холинолитический делирий, деменция) и периферическую нервные системы (сухость во рту, запор, задержка мочи, непроходимость кишечника, нечеткость зрения, тахикардия, падения). Все эти осложнения также способствует снижению качества жизни пациентов с психической патологией. ЦХ способны вызывать эйфорию и пристрастие [59, 190] увеличивают смертность у пожилых лиц [111, 144] ЦХ также снижают эффективность антипсихотиков, увеличивают время купирования обострения шизофрении, ухудшают ремиссию [3]. По некоторым данным, назначение ЦХ повышает риск развития ПД, а их отмена приводит к улучшению клинической симптоматики [125].

Также для коррекции ЭПР применяются миотропные спазмолитики толперизон, тизанидин (при паркинсонизме и акатизии) [32], амантадин, бензодиазепины и антиковульсанты (диазепам, клоназепам, леветирацетам, вальпроевая кислота), β -адреноблокаторы (при акатизии и треморе). В комплексной терапии и в рамках экспериментальных исследований применяются ноотропы (пирацетам, этилметилгидроксипиридина сукцинат), витамины группы В, С, Е, ботулотоксин (при дистониях), донепезил, мелатонин, препараты аминокислот с разветвленной цепью, дезинтоксикационная инфузионная терапия [31, 177].

При развитии соматических НПР также может потребоваться снижение дозы, отмена антипсихотика или его замена, дополнительных лекарственных назначений (в частности, для коррекции дислипидемии, гипергликемии и избыточной массы тела) и консультаций узких специалистов (кардиолога, эндокринолога).

Таким образом, развитие НПП при терапии антипсихотиками приводит к снижению качества жизни пациентов и комплаентности, способствует увеличению лекарственной нагрузки («фармакологические каскады»), повышает риск развития других серьезных осложнений и удорожает лечение психической патологии.

1.4. Полипрагмазия и лекарственные взаимодействия как фактор риска развития нежелательных побочных реакций антипсихотиков

Проблема политерапии и полипрагмазии (нерациональной политерапии) является чрезвычайно актуальной для современной медицины, и при лечении психических расстройств в частности [249]. До 80–90% больных с психической патологией получают одновременно два и более, а до 42% пациентов, страдающих шизофренией, — более трёх психотропных препаратов [195]. Частота одновременного назначения двух и более антипсихотиков (комбинированная антипсихотическая терапия, политерапия атипсихотиками), по различным данным, достигает 50%, составляя в среднем 19,6%. Наиболее частыми вариантами антипсихотической политерапии являются сочетание типичного и атипичного антипсихотиков (42,4%), двух типичных (19,6 %) или двух атипичных антипсихотиков (1,8%) [120].

Принято считать, что антипсихотическая политерапия назначается при неэффективности монотерапии, с целью ускорить купирование обострения заболевания. В то же время, согласно рекомендациям по лечению шизофрении Национального института качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2014 года [210], политерапия антипсихотиками приемлема только в течение непродолжительного времени (например, при обострении заболевания или смене схемы лечения), а также при неэффективности монотерапии адекватными дозами минимум трех антипсихотиков, включая клозапин, в течение адекватного периода. Однако, часто политерапия антипсихотиками является необоснованной, коррелируя с перечнем

доступных наименований антипсихотиков, стажем работы и опытом их назначения [120, 121, 123].

С увеличением количества одновременно назначенных антипсихотиков возрастает риск потенциальных клинически значимых фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Показано, что комбинированное назначение типичных и атипичных антипсихотиков способствует их передозировке [67] и приводит к увеличению частоты НПР [250, 273] в частности, гиперседации и гиперпролактинемии [113, 208], а также к развитию метаболического синдрома [92]. По данным Honer W.G. и соавт. (2006), комбинированная терапия атипичными антипсихотиками клозапином и рисперидоном вызывала более выраженные нарушения вербальной памяти по сравнению с монотерапией клозапином [139]. При одновременном назначении двух и более атипичных антипсихотиков возрастает также и частота ЭПР, что нивелирует их основное преимущество в профиле безопасности перед типичными [81, 83].

При антипсихотической политерапии возрастает частота отказов от лечения [107] и отсутствуют доказательства улучшения клинических исходов [244]. Более того, по данным Joukamaa M. и соавт. (2006), с каждым дополнительно назначенным антипсихотиком риск смерти возрастает в 2,5 раза [147].

С учетом социально-демографических особенностей психически больных, хронического течения заболевания, часто возникает необходимость назначения препаратов для лечения сопутствующих соматических заболеваний. В российском исследовании было показано, что более 90% ЛС, применяемых в психиатрическом стационаре, вступают в клинически значимые лекарственные взаимодействия, что может приводить к снижению эффективности терапии или развитию НПР [21]. В список ЛС с максимальным количеством потенциально серьезных (major) взаимодействий вошли антипсихотики тиоридазин (24 взаимодействия), галоперидол (9), кветиапин (8), клозапин и трифлуоперазин (по 7), антидепрессанты имипрамин и сертралин (по 7), а также моксифлоксацин (11) и верапамил (6).

При сочетанном назначении антипсихотиков, трициклических антидепрессантов, антигистаминных средств, транквилизаторов- бензодиазепинов происходит суммация их седативного, холинолитического эффектов и угнетающего действия на ЦНС. Фармакодинамическое взаимодействие антипсихотиков и диазепама ведет к снижению артериального давления, нарушению сознания, угнетению или остановке дыхания, вплоть до летального исхода [110, 254], что требует тщательного мониторинга состояния пациента при их одновременном назначении.

В ретроспективном фармакоэпидемиологическом исследовании было показано повышение риска нарушений кроветворения при одновременном приеме клозапина и антимикробных средств, ранитидина и ингибиторов протонной помпы [236]. Механизм данных взаимодействий еще предстоит установить, так как, например, омепразол является индуктором изофермента цитохрома CYP1A2 и, напротив, должен способствовать снижению концентрации клозапина в крови.

Большинство лекарственных взаимодействий происходит на уровне фармакокинетики, и особенно на этапе биотрансформации. Так, тиоридазин, являясь субстратом изофермента цитохрома CYP2D6, вступает в клинически значимые взаимодействия с его ингибиторами (флуоксетином, флувоксамином, пропранололом), при этом повышается концентрация тиоридазина и его производных в плазме крови. Эти лекарственные комбинации могут привести к удлинению интервала QT, аритмиям и остановке сердца и являются противопоказанными. Флувоксамин, являясь также ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2, при одновременном назначении с субстратами CYP1A2 клозапином и оланзапином увеличивает их концентрации, в 10 и 2,3 раза, соответственно, повышая риск НПР [68].

В настоящее время при разработке новых психотропных средств широко востребован скрининг молекул на способность связывания с Р- гликопротеином (Р-gr). Р- gr — АТФ-зависимый мембранный транспортный белок, имеющий функции выведения из клетки многих эндогенных и экзогенных веществ и отвечающий за формирование множественной лекарственной устойчивости [63,

96]. Субстратами Р-gr являются многие противоопухолевые, антибактериальные (макролиды), противовирусные (индинавир, ритонавир), противогрибковые ЛС, сердечные гликозиды (дигоксин), β -адреноблокаторы (талинолол), статины, верапамил, H1-блокаторы, а также антипсихотики. Атипичные антипсихотики рисперидон и кветиапин, в частности, являются высоко-аффинными субстратами Р-gr, а также обладают свойствами его ингибирования, так же как антидепрессанты сертралин и флуоксетин, спиронолактон, кларитромицин, эритромицин, итраконазол и амиодарон.

Высокое сродство антипсихотиков-субстратов к Р-gr может ограничивать их проникновение через гемато-энцефалический барьер в ЦНС, снижая клиническую эффективность [75, 266]. Одновременное применение ЛС-ингибиторов Р-gr повышает всасывание антипсихотиков-субстратов, снижает их выведение печенью или почками, а также влияет на тканевое распределение, в частности, повышает их проницаемость в ЦНС, потенцируя как антипсихотический эффект, так и НПР.

Таким образом, развитию НПР антипсихотиков способствует широкая распространенность полипрагмазии и антипсихотической политерапии, повышающая риск клинически значимых лекарственных взаимодействий. Необходимо рациональное назначение как психотропных средств, так и ЛС для терапии сопутствующих заболеваний для повышения как безопасности, так и эффективности лечения пациентов с психической патологией.

1.5. Генетические факторы, влияющие на частоту нежелательных побочных реакций антипсихотиков

Генетические особенности являются причиной от 20 до 95% всех НПР организма человека на ЛС [49, 88, 230]. Роль генетических факторов в патогенезе ЗНС при терапии антипсихотиками была выявлена еще в 90-е годы прошлого века при описании случаев его развития у однояйцевых близнецов и в семье у матери и двух ее дочерей [197]. Позднее было доказано, что к развитию ЗНС предрасположены пациенты с генетически обусловленной злокачественной

гипертермией, а также с полиморфизмом гена, кодирующего DRD2 рецепторы дофамина [181].

1.5.1 Генетические полиморфизмы и их влияние на безопасность антипсихотической терапии

Сущность действия лекарств на генетический аппарат, последствий этого влияния на различных уровнях, а также определение локализации генов, имеющих прямое или косвенное отношение к эффектам лекарственных средств, является предметом изучения фармакогенетики.

Биологической основой генетических различий являются вариации отдельных генов, кодирующих синтез белка (фермента или рецептора), задействованного в процессах фармакокинетики или фармакодинамики. При частоте встречаемости вариации гена не менее, чем у 1% населения, это изменение считается генетическим полиморфизмом. Чаще всего изменения генов представлены однонуклеотидными полиморфизмами, или аллельными вариантами (аллелями) в виде замены одного нуклеотида на другой (миссенс-мутация), вставки (инсерция) или выпадения (делеция) одного нуклеотида.

Полиморфными являются гены, кодирующие рецепторы дофамина DRD2 и DRD3, серотонина 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, катехол-О-метилтрансферазы (COMT), изоферменты цитохрома P450 CYP2A6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5, ген *ABCB1* (MDR1), кодирующий синтез Р-гр [141]

Каждый из генетических полиморфизмов имеет свой код обозначения в базе данных Национального института биотехнологии (NCBI, National Center for Biotechnology Information). Так, например, полиморфизм *CYP2D6*4*, обусловленный заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 1846 (1846G>A), имеет код rs3892097, а полиморфизм *CYP2D6*10*, отличающийся заменой цитозина (C) на тимин (T) в позиции 100 (100C>T) — rs1065852. Генотипирование на выявление носительства генетических полиморфизмов, ассоциированных с особенностями клинических эффектов ЛС, является одним из инструментов персонализированной медицины.

Клозапин-индуцированный агранулоцитоз ассоциирован с полиморфизмом гена *HLA-DQB1* [88]. В исследовании Viikki M. и соавт. (2014) с участием 237 пациентов, НПП клозапина (симпатикотония, тревожность, депрессия, седация) чаще встречались при гомозиготном носительстве полиморфизма rs2470890 гена *CYP1A2* (1545C>T) ($p = 0,011$) [264].

Вялова Н.М. и соавт. (2014) оценивали ассоциацию носительства различных полиморфизмов генов *CYP2D6* и *5-HTR2C* и развития гиперпролактинемии на фоне терапии антипсихотиками [9].

Риск метаболических НПП при приеме антипсихотиков ассоциирован с полиморфизмами генов рецепторов серотонина *5-HTR2A* (rs6313) и *5-HTR2C* (rs3813929 и др.) [275], лептина — *LEP* (rs7799039 (2548G>A)) и *LEPR* (rs1137101 (668A>G)), метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* (rs1801131 (1298A>C)), меланокортина *MC4R* (rs489693) [173, 174, 217].

Также изучается взаимосвязь между генетическими полиморфизмами и риском развития ЭПР при терапии антипсихотиками. Большинство исследований оценивали взаимосвязь развития ПД и различных фармакокинетических (генов *CYP2D6*, *CYP21A2*, *CYP23A4*) и фармакодинамических полиморфизмов (генов рецепторов дофамина *DRD 1-4* типов, серотонина *5-HTR2A*, *5-HTR2C*, генов, кодирующих синтез переносчиков моноаминов (*SLC6A3*, *SLC18A2*) и *COMT*, белков глутаматергической и системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), ферментов антиоксидантной системы и мозгового нейротрофического фактора (BDNF)). Так, развитие ПД ассоциировано с носительством Gly-аллеля гена *DRD3* (9Ser>Gly, rs6280), приводящего к синтезу рецептора со значительно большим сродством к дофамину [258, 276]. В сибирской популяции русских, страдающих шизофренией, была выявлена ассоциация носительства полиморфизма rs6280 и риска развития лимботоракальной формы ПД при приеме антипсихотиков; носители полиморфизма rs6311 (1438G>A) гена *5-HTR2A* были более предрасположены к развитию орофациолингвальной формы ПД, а носители полиморфизма rs6318 гена *5-HTR2C* (23Cys>Ser) имели меньший риск развития данного осложнения и менее выраженные ЭПР по шкале AIMS [60]. Также была

выявлена ассоциация между развитием ПД и носительством полиморфизма rs2445142 гена гепаран сульфата протеогликана 2 (*HSPG2*), который участвует в эндоцитозе и медиации клеточных сигналов, миграции и пролиферации [124, 246]. В то же время, результаты проведенных исследований являются противоречивыми.

1.5.2. Ген *CYP2D6*: клиническое значение, полиморфизмы, фенотипы, этническая вариабельность распространенности различных полиморфизмов

Цитохром *CYP2D6* составляет 2-4% от общего количества изоферментов цитохрома P450, участвуя при этом в биотрансформации примерно 25% всех известных на сегодняшний день ЛС, включая антипсихотики, антидепрессанты (трициклические и из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), β -адреноблокаторы и наркотические анальгетики [277]. Ген, кодирующий синтез *CYP2D6*, располагается в 22 хромосоме, локусе 22q13.1, рядом с двумя псевдогенами *CYP2D6*, и является наиболее полиморфным, имея более 150 описанных к настоящему моменту полиморфизмов [237, 253].

CYP2D6 имеет особое значение в психофармакологии. До 80% антипсихотиков являются субстратами *CYP2D6*, поэтому при их назначении необходимо учитывать активность данного изофермента. В зависимости от активности кодируемого ими фермента, выделяют следующие группы аллелей гена *CYP2D6*: [141] (см. табл. 1.1.).

Таблица 1.1.

Функциональные типы аллелей и значения их ферментативной активности по шкале Activity score (AS) [118]

Тип аллелей	Варианты аллелей	Активность по шкале AS
Нефункциональные	*3, *4, *4xN, *5-*8, *11, *12, *36, *40, *42, *56	0
Со сниженной функцией	*9, *10, *17, *29, *41, *44, *49	0,5
Нормально-функционирующие	*1, *2, *35, *43, *45	1
С повышенной функцией	*1xN, *2xN (дупликация гена)	2

Внедрение фармакогенетического теста целесообразно при распространенности аллеля в популяции более 1%, что требует предварительного изучения его частоты в определенном регионе, в этнических группах, проживающих в нем.

Распространенность различных полиморфизмов гена *CYP2D6* и его дупликаций в различных популяциях значительно варьирует. Согласно данным Ramamoorthy A. и соавт. (2010), у азиатов и лиц азиатского происхождения только около половины аллелей гена *CYP2D6* являются функциональными, а частота дупликаций достигает 45% [211]. До 50% азиатов могут являться гомозиготными носителями аллеля *CYP2D6*10* [145, 252].

Нефункциональные и со сниженной функцией аллели *3, *4, *5, *6 и *41 наиболее распространены среди европейцев, *17 — среди африканцев, *10 и *36 — среди азиатов [76].

*CYP2D6*4* является наиболее распространенным «медленным» аллелем с максимальной частотой встречаемости до 20–25% среди европейцев [226] и выявляется у 70–90% медленных метаболизаторов (ММ) [126]. Самая низкая частота аллеля *CYP2D6*4* и встречаемости ММ (не более 1%) характерна для азиатских народностей [171], например, корейцев [225].

Результат генотипирования пациента представляется в виде диплотида, например, *CYP2D6*1/*4*. Носительство нескольких одинаковых аллелей обозначается как “хN”, например, *CYP2D6*2x2* [141].

Фенотип (фенотипический статус) пациента — это конечное проявление определенного генотипа, результат взаимодействия индивидуального генотипа, уровня экспрессии конкретного гена и влияния сопутствующей патологии и фармакотерапии, питания и образа жизни.

Клиническая значимость установления фенотипа заключается в возможности коррекции дозы ЛС при выявлении того или иного фенотипа у конкретного пациента или при его преобладании в той или иной популяции.

С учетом множества полиморфизмов гена *CYP2D6* с различной функциональной активностью, выделение фенотипов по *CYP2D6* представляет сложную задачу (см. Таблица 1.2.).

Таблица 1.2.

**Классификация фенотипов пациентов по *CYP2D6*
по шкале Activity score (AS)**

Фенотип	Σ активности аллелей по шкале AS	Скорость метаболизма ЛС-субстратов	Концентрация ЛС-субстратов
ММ	0	снижение	повышена
ПМ	0,5	снижение	повышена
БМ	1; 1,5; 2	нормальная	нормальная
УБМ	>2	ускорена	снижена

Согласно исследованию Gaedigk A. и соавт. (2016), в европейской популяции соотношение ожидаемых (исходя из генотипа) частот фенотипов по *CYP2D6* составляет около 5% медленных (ММ), 5% промежуточных (ПМ), 88% быстрых (нормальных/распространенных) (БМ) и 2% ультрабыстрых метаболизаторов (УБМ) [117]. Фенотип УБМ определяется у 16-28% северо-африканцев, эфиопов и арабов; у 1-10% кавказоидов, 3% афро-американцев и у 1% испанцев, китайцев и японцев [90].

В связи с широкой распространенностью «медленных» аллелей *CYP2D6* в популяциях азиатов и афро-карибеанских народностей, им рекомендуются более низкие дозы антипсихотиков и антидепрессантов по сравнению с кавказоидами [112, 242].

В различных регионах Российской Федерации проводятся исследования по изучению этнических особенностей распространенности полиморфизмов различных генов и их влияния на эффективность и безопасность фармакотерапии [2, 17-20, 22, 34, 43-46, 50, 53, 55, 119]. В большинстве российских исследований изучалась распространенность аллеля *CYP2D6*4*. В исследовании Кантемировой Б.А. и соавт. (2012) частота носительства аллеля *CYP2D6*4* (сумма генотипов GA+AA) в Астраханском регионе была минимальной у детей калмыцкой (12%), а максимальной — у чеченской национальности (34%) [20]. В исследовании

Мустафиной О.Е. и соавт. (2015) частота встречаемости аллеля *CYP2D6*4* среди русских, татар и башкир составила 17,2; 9,5 и 7,1%, соответственно [36].

Некоторые российские исследователи оценивали также частоту других полиморфизмов гена *CYP2D6*. Так, в исследовании Батурина В.А. и Царукян А.А. (2013), частота аллеля *CYP2D6*3* среди славян составила 2,86% [4]. В исследовании Горячкиной К.А. (2008) распространенность аллелей *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* среди пациентов с ОИМ составила 0,8%, 17% и 3%, соответственно, а у 4,6% пациентов было выявлено удвоение гена [12].

Гайкович Е.А. и соавт. (2003) определяли полиморфизмы *CYP2D6*5* и *CYP2D6*6* и выявили их с частотой 2,4% и 1,2%, соответственно [119].

Исследования по оценке распространенности различных полиморфизмов гена *CYP2D6*, а также по оценке их ассоциации с развитием НПР ЛС в Республике Татарстан ранее не проводились.

1.5.3. Влияние генотипа по *CYP2D6* на частоту ЭПР при применении антипсихотиков

Генотипирование является одним из инструментов персонализации фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. Большинство фармакогенетических исследований не выявили взаимосвязи между генотипом по *CYP2D6* и эффективностью терапии антипсихотиками [213]. Это может быть связано с отсутствием корреляции между уровнем антипсихотика в плазме крови и его клинической эффективностью, а также с методологическими различиями в дизайне исследований и сложностью объективной оценки эффективности при лечении психических расстройств.

В то же время, риск развития НПР в большей степени коррелирует с концентрацией антипсихотика в крови/органе-мишени. Известно, что ММ по *CYP2D6* имеют более высокие плазменные уровни галоперидола, перфеназина, тиоридазина, арипипразола, илоперидона и рисперидона. В исследовании Brockmoller J. (2002), величина клиренса галоперидола коррелировала с количеством активных аллелей *CYP2D6* [77].

В корейском исследовании Park J.Y. и соавт. (2006) у здоровых добровольцев с генотипом *CYP2D6*10/*10* (ММ) значения показателя Area under the curve (AUC) галоперидола были на 81% выше, чем у лиц с генотипом *CYP2D6*1/*1* [201]. В исследовании Llerena A и соавт. (1992) клиренс галоперидола был в 2 раза ниже, а средний период полувыведения, наоборот, в 2 раза больше, у ММ по сравнению с БМ [168].

В исследовании Panagiotidis G. и соавт. (2007) суммарная концентрация галоперидола и его метаболитов у ММ была в 1,5-2 раза выше и достоверно коррелировала с количеством активных аллелей *CYP2D6*. Однако, не было выявлено корреляции между плазменной концентрацией галоперидола или количеством активных аллелей *CYP2D6* и исходами или НПР [199].

В вышеупомянутом исследовании Brockmoller J. (2002) было выявлено, что частота ЭПР у ММ по *CYP2D6* была выше по сравнению с БМ, а также наблюдалась тенденция к снижению эффективности терапии с увеличением количества активных аллелей *CYP2D6* [77].

В работе Застрожина М.С. у пациентов-носителей аллеля *CYP2D6*4* с пристрастием к алкоголю было показано снижение профиля безопасности на фоне терапии галоперидолом, но повышалась его эффективность [15].

В исследовании Dahl M. у пациентов с «медленным» генотипом по *CYP2D6* была выявлена повышенная частота развития индуцированного приемом антипсихотиков паркинсонизма, но не ПД, острой дистонии или акатизии [94]. Косвенным подтверждением более высокой частоты ЭПР у ММ по *CYP2D6* являются данные о более высокой (в 2-4 раза выше) частоте назначения корректоров ЭПР бензтропина и других антипаркинсонических средств носителям «медленных» аллелей по сравнению с пациентами с генотипом *CYP2D6*1/*1* [199, 221, 231, 247].

Одним из способов изучения ассоциаций между клиническими исходами (в том числе, НПР) и генетическими особенностями является сравнительный анализ частот полиморфизмов генов в группах пациентов, имеющих и не имеющих данный исход. В связи с дороговизной и трудоемкостью, количество подобных

исследований невелико, но их проведение необходимо для получения достоверной информации о клинической и экономической пользе рутинного генотипирования [187, 188].

В большинстве исследований проводилась оценка ассоциации полиморфизмов гена *CYP2D6* и развития ПД. Результаты данных исследований являются противоречивыми, вероятно, в связи с многофакторностью этиологии и патогенеза данного осложнения [114, 157, 257].

В то же время, острые ЭПР встречаются гораздо чаще, существенно снижают качество жизни пациентов и комплаентность, а также повышают риск развития ПД. Однако, исследований по оценке ассоциации острых ЭПР и генетических полиморфизмов существенно меньше [275].

В исследовании Crescenti A. и соавт. (2008) в группе пациентов с ЭПР ММ встречались чаще, при этом отмечалась значимая ассоциация между риском ЭПР и гомозиготным носительством аллеля *CYP2D6*4* (OR 4,1; 95% CI 1,01-16, $p = 0,01$) и гетерозиготным носительством аллеля *CYP2D6*6* (OR 5,4; 95% CI 1,13-18; $p = 0,003$) [93].

В исследовании Kobylecki C.J. и соавт. (2009) частота ЭПР, включая ПД, у ММ была достоверно выше по сравнению с ПМ или БМ. Более того, среди ММ чаще встречалась некомплаентность [157].

В других исследованиях не было выявлено взаимосвязи между развитием ЭПР и наличием функционально дефектных аллелей *CYP2D6* [207, 238]. Кроме того, в одном из исследований у 3 пациентов с генотипом *CYP2D6*4/*4* (ММ), принимавших антипсихотики-субстраты *CYP2D6* в течение нескольких лет, отсутствовали клинические проявления ЭПР [104].

Также в исследовании Roh H. и соавт. (2001) среди пациентов, получавших галоперидол в суточной дозировке более 20 мг/сут., не было выявлено отличий между группами с генотипами *CYP2D6*1/*1*, **1/*10* и **10/*10* по величине равновесных плазменных концентраций галоперидола и восстановленного галоперидола, нормализованных по отношению к дозе (концентрация/доза ЛС) [221]. Таким образом, вероятно, *CYP2D6*, обладая высокой аффинностью, но

меньшей активностью по сравнению с CYP3A4 и CYP1A2, играет ведущую роль в метаболизме галоперидола при назначении его в низких дозах [78]. При назначении же галоперидола в дозах выше 20 мг/сутки возрастает роль изоферментов цитохрома CYP3A4 и CYP1A2, и необходимо учитывать его возможные фармакокинетические взаимодействия с индукторами и/или ингибиторами данных изоферментов [16].

Таким образом, к настоящему моменту результаты исследований по оценке ассоциации полиморфизмов гена *CYP2D6* и развития ЭПР при терапии антипсихотиками являются противоречивыми. Это может быть связано с ретроспективным анализом, небольшими объемами выборки, различиями в дизайне исследований, разнородностью оцениваемых ЭПР, характеристик и этнической принадлежности пациентов, особенностями фармакокинетики и фармакодинамики самих антипсихотиков [213]. Кроме того, как правило, редкие и специфичные для определенных демографических групп аллели не определяются, а выявление дубликации генов проводится не количественно, а качественно [116].

В то же время, стоимость лечения пациентов с психической патологией, имеющих фенотип УБМ или ММ по *CYP2D6*, была на 4000–6000 \$ в год дороже, по сравнению с затратами на лечение пациентов с фенотипами ПМ и БМ, а также у ММ была выше продолжительность лечения [87]. Достижения фармакогенетики за последние десятилетия, доступность методик генотипирования многих полиморфизмов, в том числе, коммерческих наборов, позволяют в перспективе, при рациональном подходе, существенно повысить эффективность и безопасность фармакотерапии шизофрении, а также снизить затраты [84, 213, 275].

Чрезвычайно актуальным является установление клинической целесообразности и четких показаний для генотипирования тех или иных полиморфизмов (определения категорий пациентов) и применению его результатов в клинической практике. Согласно общим рекомендациям, генотипирование наиболее целесообразно у пациентов с высоким риском развития НПР, при назначении ЛС с узким терапевтическим индексом, на длительный период, с прогностически неблагоприятными НПР, что в полной мере

можно отнести к антипсихотикам [25]. Учитывая ограниченную способность психически больных сообщать об анамнезе, симптомах заболевания и НПР, генотипирование этой категории пациентов может быть еще более востребованным, однако количество фармакогенетических исследований среди них невелико.

Информация о фармакогенетических особенностях включена в аннотации 140 лекарственных препаратов, одобренных FDA, включая антипсихотики [265]. В частности, у ММ по *CYP2D6* рекомендуется использовать более низкие дозы арипипразола, клозапина, илоперидона, перфеназина, пимозида и тиоридазина [260].

Эксперты Рабочей группы по фармакогенетике Королевского фармацевтического Общества Нидерландов (the Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group (DPWG)) рекомендуют генотипирование по *CYP2D6* при назначении арипипразола, рисперидона, галоперидола и зуклопентиксола [245] и по *CYP1A2* при назначении клозапина [140]. При выявлении генотипа ММ, ПМ и УБМ по *CYP2D6* рекомендуется назначение кветиапина, клозапина или оланзапина вместо рисперидона.

Максимально полезными для практики являются рекомендации по оптимизации использования наиболее часто применяемых антипсихотиков, имеющих высокую частоту клинически значимых НПР, к которым можно отнести галоперидол. Согласно рекомендациям DPWG, при генотипе ММ по *CYP2D6* необходимо снизить дозу галоперидола до 50% от терапевтической или рассмотреть возможность замены антипсихотика. При генотипе УБМ по *CYP2D6* существует вероятность недостижения терапевтических концентраций галоперидола, в связи с чем рекомендуется назначение альтернативных антипсихотиков либо контроль уровня галоперидола в плазме крови [99].

В то же время, генотипирование по *CYP2D6* при назначении антипсихотиков не вошло в практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда (European Science Foundation, ESF), что говорит об отсутствии консенсуса среди медицинских сообществ США и Европы [37]. Более того, с

учетом этнической структуры населения Российской Федерации, рекомендации, основанные на результатах клинических исследований, проведенных в популяциях США и Европы, не могут быть экстраполированы на отечественную клиническую практику. Таким образом, необходимо проведение дальнейших фармакогенетических исследований, учитывающих этнические особенности распространенности полиморфизмов, ассоциированных с клиническими эффектами антипсихотиков.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол диссертационного исследования был одобрен Комитетом по этике КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

2.1. Этапы исследования

Исследование состояло из 4х основных этапов (см. Табл. 2.1.):

1. Анализ расходов и потребления антипсихотиков и корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг. и фармакоэкономический анализ минимизации затрат.

На основании данных аптеки ГАУЗ «РКПБ им.акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ» (РКПБ) о закупках ЛС в 2008-2012 гг., мы провели анализ расходов и АТС/DDD анализ потребления антипсихотиков и корректоров ЭПР по международным непатентованным наименованиям (МНН). Также мы рассчитали стоимость 1 DDD всех препаратов антипсихотиков (в 2012 г.).

2. Анализ СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков по данным подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

Мы проанализировали СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков (количество и динамику подачи СС, структуру НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков (по виду осложнений), ЭПР при применении галоперидола и рисперидона (структура, режим дозирования антипсихотиков, оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий, тактика коррекции).

3. Анализ частоты ЭПР в РКПБ.

Мы провели фармакоэпидемиологический анализ частоты назначения корректоров ЭПР в 2008-2012 гг. (по записям эпикризов выбывших пациентов базы данных отдела автоматизированных систем управления (АСУ)), а также оценили частоту ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров на основании анализа 300 историй болезни пациентов, страдающих шизофренией (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.

Таблица 2.1.

Этапы диссертационного исследования

Этапы работы	Материал исследования, его количественные характеристики	Число единиц наблюдений
1. Анализ расходов и потребления антипсихотиков и корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг. и фармакоэкономический анализ минимизации затрат		
1.1. Анализ расходов на закупку антипсихотиков и корректоров ЭПР	Данные аптеки о закупках медикаментов в 2008-2012 гг	22 МНН антипсихотиков, 177 торговых наименований антипсихотиков, 5 МНН корректоров ЭПР, 8 торговых наименований корректоров ЭПР
1.2. АТС/DDD анализ потребления антипсихотиков и корректоров ЭПР		
1.3. Фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD антипсихотиков)	Данные аптеки о закупках ЛС в 2012 г	68 торговых наименований антипсихотиков
2. Анализ СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков по данным подсистемы «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора		
2.1. Анализ СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков (количество, динамика, структура НПР по виду)	СС об НПР при применении антипсихотиков, зарегистрированные в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора с 2009 по 2016 г.	1073 СС об НПР при применении типичных антипсихотиков, 1041 СС об НПР при применении атипичных антипсихотиков
2.2. Анализ СС об ЭПР при применении галоперидола и рисперидона (структура, режим дозирования, потенциальные межлекарственные взаимодействия, тактика коррекции)		240 СС об ЭПР при применении галоперидола, 116 СС об ЭПР при применении рисперидона
3. Анализ частоты ЭПР в психиатрическом стационаре		
3.1. Фармакоэпидемиологический анализ частоты назначения корректоров ЭПР	эпикризы выбывших пациентов базы данных отдела АСУ за 2008-2012 гг.	44525 эпикризов, 6641 случай назначения корректоров ЭПР
3.2. Анализ частоты ЭПР с использованием методологии Глобальных триггеров	Истории болезни выбывших пациентов	300 историй болезни пациентов
4. Фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена CYP2D6 (CYP2D6*4) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР		
Генотипирование на носительство полиморфизма rs3892097 гена CYP2D6 (CYP2D6*4) (маркер 1846G>A)	Венозная кровь пациентов	27 пациентов с ЭПР
		27 пациентов без ЭПР

2.2. Клиническая характеристика пациентов на этапе фармакогенетического исследования.

Набор пациентов и забор крови для генотипирования проводили на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКПБ). От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Генотипирование на носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) было выполнено в лаборатории Центра клинической фармакологии «Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ЦКФ НЦЭСМП МЗ РФ, г. Москва) заведующим лабораторией, к.б.н. Казаковым Р.Е.

Для оценки ассоциации между носительством аллеля *CYP2D6*4* и развитием ЭПР на основании критериев включения и исключения были набраны 2 группы пациентов:

- 1) пациенты с ЭПР (n=27),
- 2) пациенты без ЭПР (n=27).

Диагностика ЭПР осуществлялась в соответствии с симптомами, описанными в Критериях диагностики ЭПР по DSM-IV (см. Приложение 1).

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 18 лет,
- диагноз F20 («Шизофрения») в соответствии с Международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10),
- монотерапия галоперидолом в дозах ≤ 20 мг/сут. в течение минимум 7 дней,
- наличие острых ЭПР (для группы пациентов с ЭПР).

Критерии исключения:

- возраст < 18 лет,
- беременность,
- невозможность забора крови по психическому состоянию пациента,
- сопутствующая органическая патология ЦНС,

- одновременный прием ЛС, способных изменить концентрацию галоперидола и риск развития ЭПР — ингибиторов CYP2D6 (флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам, эсциталопрам, кломипрамин, метоклопрамид, амиодарон) или «универсальных» индукторов (рифампицин, карбамазепин, фенobarбитал); лития карбоната (фармакодинамическое взаимодействие с галоперидолом с увеличением риска ЭПР),
- наличие клинических и лабораторных признаков заболеваний печени и почек (вирусный и/или токсический (алкогольный) гепатит, острая или хроническая почечная и/или печеночная недостаточность).

Таким образом, в исследование было включено 54 пациента с подтвержденным диагнозом «Шизофрения» (F20)» по МКБ-10. Все пациенты находились на стационарном лечении в РКПБ и принимали препарат Галоперидол таблетки 5 мг (производитель ООО «Озон», Россия).

Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭПР и без ЭПР (качественные переменные) представлены в Табл. 2.2.

Таблица 2.2.

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)	p=0,74
Пол			
Мужчины	14 (51,9)	14 (51,9)	p=1,000
Женщины	13 (48,1)	13 (48,1)	p=1,000
Национальность			
Татары	14 (51,9)	13 (48,1)	p=1,000
Русские	13 (48,1)	14 (51,9)	p=1,000

Примечание: для оценки достоверности различий долей (частот) использован χ^2 Пирсона

Популяция пациентов была смешанной и состояла из представителей русской и татарской национальностей. Этническую принадлежность устанавливали на основании самоидентификации пациентами при условии принадлежности обоих родителей к русским или татарам. Данный метод на

99,86% соответствует методике идентификации национальности путем определения микросателлитных маркёров этнической принадлежности [248].

Возраст пациентов в общей группе составлял от 18 до 69 лет (средний возраст $42,9 \pm 1,8$ лет). Стаж заболевания составлял от 1 до 7 лет (средний стаж заболевания $4,7 \pm 1,3$ лет). Клинико-демографические характеристики пациентов с ЭПР и без ЭПР (количественные переменные) представлены в Табл. 2.3.

Таблица 2.3.

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	$43,6 \pm 2,7$	$42,33 \pm 2,5$	p=0,72
Стаж заболевания, годы	$4,5 \pm 1,6$	$4,8 \pm 1,5$	p=0,67
Масса тела, кг	$74,1 \pm 3,7$	$73,3 \pm 3,8$	p=0,88
Доза галоперидола, мг/сут.	$11,35 \pm 0,88$	$13,87 \pm 0,64$	p=0,025
Соотношение суточная доза галоперидола/масса тела, мг/кг/сут.	$0,163 \pm 0,016$	$0,19 \pm 0,009$	p=0,16

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

Суточная доза галоперидола варьировала от 3 до 20 мг/сут. Исходя из этого, мы рассчитали и сравнили среднюю суточную дозу галоперидола в группах пациентов с ЭПР и без ЭПР. В группе пациентов с ЭПР средняя суточная доза галоперидола была даже несколько ниже, чем в группе пациентов без ЭПР, но при пересчете дозирования галоперидола на массу тела группы сравнения не имели достоверных различий (см. Табл. 2.3.).

Таким образом, группы пациентов с ЭПР и без ЭПР не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, стажу заболевания, доле курящих пациентов, дозе галоперидола. Этнический состав групп сравнения также был сопоставим.

2.3. Методы исследования.

2.3.1. Качественный, количественный и структурный анализ спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора

Выполнен ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ спонтанных сообщений (СС), зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора. Данные для анализа были предоставлены ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора в электронном виде с соблюдением законодательства о защите персональных данных и медицинской тайне (ст.13 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 29.12.2017) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных»). База данных «Фармаконадзор» функционирует с 2009 года и к настоящему времени содержит более 150 тысяч СС об НПР при применении ЛС, полученных от медицинских организаций, Региональных центров мониторинга НПР, Территориальных органов Росздравнадзора и держателей регистрационных удостоверений. При внесении СС об НПР в подсистему «Фармаконадзор» необходимо указать данные:

- о больном: Ф.И.О. (только инициалы), возраст, пол, масса тела, срок беременности (при ее наличии);
- контактные данные отправителя для обратной связи;
- о подозреваемом лекарственном препарате (препаратах): название (ТН, МНН), производитель, разовая, суточная доза, доза, вызвавшая НПР, путь введения, время начала и окончания применения; показание к применению. Указание серии (по возможности) необходимо для исключения НПР, связанных с качеством лекарственного препарата.
- о НПР: описание, дата появления, исчезновения НПР, проведенное лечение и исход; серьезность и предвиденность НПР.

- о сопутствующей терапии (для выявления возможных межлекарственных взаимодействий): название (ТН, МНН), дозы, пути введения, время начала и окончания терапии;
- дополнительную значимую информацию, не вошедшую в другие разделы: о факторах риска, например, нарушении функции печени и почек, аллергологический анамнез, результаты обследований.

Форма СС об НПР также содержит разделы с вопросами о динамике симптомов НПР при отмене или повторном назначении лекарственного препарата для экспертной оценки причинно-следственной связи между его назначением и развитием НПР.

Мы провели ретроспективный анализ качества, количества и структуры НПР при применении антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» по состоянию на 1 июля 2016 года [<http://www.npr.roszdravnadzor.ru>] (всего 2114 СС).

2.3.2. Методология АТС/DDD.

Потребление антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР в РКПБ было рассчитано с помощью методологии АТС/DDD Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Она позволяет оценивать потребление ЛС на различных уровнях использования и в различные временные периоды, проводить оценку эффективности внедрения новых технологий в здравоохранении, сопоставлять потребление ЛС с другими явлениями, в том числе, с частотой НПР и исходами [267]. По определению ВОЗ, DDD является стандартизованным измерителем — инструментом анализа потребления и назначения ЛС. В случае с антипсихотиками, DDD является расчетной средней поддерживающей суточной дозой ЛС, применяемой для купирования острого психотического состояния и поддержания ремиссии. DDD не является рекомендуемой (Recommended Daily Dose, RDD) или реально назначаемой суточной дозой (Prescribed Daily Dose, PDD), так как они зависят от степени тяжести и характера заболевания, массы тела пациента, его этнической принадлежности, рекомендаций национальных

руководств по лекарственной терапии и других факторов. Однако, значение DDD максимально приближено к реальным условиям применения ЛС [53]. Значения 1 DDD антипсихотиков см. в Приложении 2.

На основании данных аптеки РКПБ о закупках медикаментов, данных статистических отчетов и значений 1 DDD антипсихотиков, представленных на сайте Сотрудничающего Центра ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств (https://www.whocc.no/atc_ddd_index), было рассчитано суммарное потребление каждого антипсихотика и корректора ЭПР (по МНН) в 2008-2012 гг. в единицах DDD и DDD/100 койко-дней по формулам:

- 1) $\Sigma \text{DDD (TH)} = \Sigma \text{мг (TH)} / \text{значение 1 DDD (с учетом лекарственной формы)}$;
- 2) $\Sigma \text{DDD (МНН)} = \Sigma \text{DDD (per os)} + \Sigma \text{DDD (в/м)} + \Sigma \text{DDD (в/м депо)}$;
- 3) $\text{Потребление (DDD/100 койко-дней)} = \Sigma \text{DDD} / \text{число койко-дней} \times 100$.

2.3.3. Фармакоэкономический анализ минимизации затрат и расчет стоимости 1 DDD препаратов антипсихотиков

Анализ «стоимость-минимизация» затрат является наиболее легко выполнимым из всех стандартизованных методов фармакоэкономического анализа и может быть рекомендован к внедрению в практическое здравоохранение при проведении затратно-эффективного отбора ЛС в больничные формуляры. Анализ «стоимость-минимизация затрат» позволяет сопоставить альтернативные медицинские технологии, обладающие идентичными клиническими эффектами, выбирая наиболее дешевые [8]. Он применим для выбора ЛС внутри фармакологической группы или в ряду генериков в отношении ЛС, имеющих класс-эффект или дозозависимое действие, например, антипсихотиков, гипотензивных средств [39]. DDD как установленная суточная доза, утвержденная международными экспертами, может быть включена в фармакоэкономический анализ, в частности, в анализ «стоимость-минимизация затрат». В условиях психиатрического стационара целью назначения антипсихотиков является купирование обострения шизофрении. При условии одинаковой продолжительности стационарного лечения (курса терапии), для

минимизации затрат будет иметь решающее значение стоимость 1 DDD при применении того или иного препарата антипсихотика. Пример расчета стоимости 1 DDD для препарата Галоперидол таблетки 5 мг см. в Табл. 2.4.

Таблица 2.4.

Пример расчета стоимости 1 DDD.

Данные аптеки					Расчетные данные			
ТН (МНН)	форма выпуска	Дозировка	Кол-во в упаковке, шт.	Стоимость 1 уп., руб.	Кол-во мг в упаковке	1 DDD, мг	Кол-во DDD в упаковке	ст-ть 1 DDD, руб.
Галоперидол (галоперидол)	таблетки	5 мг	50	15,91	250	8	31,3	0,51

- 1) Количество мг в упаковке = 5 мг x 50 шт. = 250 мг;
- 2) Количество DDD в упаковке = Количество мг в упаковке / 1 DDD = 250 мг / 8 мг = 31,3 DDD;
- 3) Стоимость 1 DDD = Стоимость 1 упаковки, руб. / Количество DDD в упаковке = 15,91 / 31,3 = 0,51 руб.

2.3.4. Метод Глобальной оценки триггеров нежелательных явлений ИНИ (INI Global Trigger Tool — INI GTT) (метод Глобальных триггеров)

Алгоритм работы с медицинской документацией.

Производится случайная выборка историй болезни пациентов со сроком госпитализации не менее суток. В первую очередь просматриваются разделы истории болезни, которые могут содержать информацию о триггерах нежелательных явлений, включая НПР: выписной эпикриз, листы назначений, результаты лабораторных исследований, протоколы операций, отметки о сестринских манипуляциях (не более 20 минут). При выявлении «положительного» триггера НПР проводится более подробный анализ соответствующего раздела истории болезни для исключения или подтверждения факта развития НПР. В качестве лекарственного триггера развития ЭПР при терапии антипсихотиками ИНИ рекомендует использовать факт применения ЦХ

бензтропина и тригексифенидила. Бензтропин не зарегистрирован в Российской Федерации, в то же время, в последние годы увеличилось частота назначения ЦХ биперидена (ТН Акинетон, Безак, Мендилекс). Мы проанализировали 300 историй болезни пациентов с диагнозом «Шизофрения (F20)» по МКБ-10 за 2012 год с использованием триггера — «назначение ЦХ» (тригексифенидила или биперидена) (все торговые наименования).

При выявлении ЭПР (другой НПР) проводили оценку характера и тяжести вреда, нанесенного здоровью пациента, в соответствии с классификацией Национального координационного совета по учету и профилактике медицинских ошибок США (National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention Index — NCC MERP) [259] (см. Табл. 2.5.).

Таблица 2.5.

**Категории вреда для пациента в соответствии с классификацией
Национального координационного совета по учету и профилактике
медицинских ошибок США**

Категории вреда	Характеристика вреда
Е	Временный вред здоровью, потребовавший
Ф	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или ее продления
Г	Стойкий вред здоровью
Н	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации
І	Смерть пациента

Также оценивали вероятность предотвращения ЭПР — субъективно, на основании 4-уровневой шкалы Ликерта [153]:

- 1) предотвратить определенно невозможно;
- 2) вероятность предотвращения небольшая (< 50 %);
- 3) вероятность предотвращения существенная (> 50 %);
- 4) предотвратить определенно возможно.

Результаты анализа историй болезни представлены в виде частоты НПР на 100 случаев госпитализации (в %).

2.3.5. Оценка потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий с помощью электронного ресурса «Drug Interaction Checker»

На сайте www.drugs.com в свободном доступе размещен ресурс «Drug Interaction Checker», гармонизированный с рекомендациями FDA. Согласно данному ресурсу, межлекарственные взаимодействия подразделяются на 3 уровня по их клинической значимости:

1. Major (опасные) – потенциально опасные межлекарственные взаимодействия. Риск от совместного применения превышает пользу для пациента, поэтому в большинстве случаев рекомендуется избегать подобных комбинаций или применять лекарственные средства в минимальных дозах.

2. Moderate (значимые) — потенциальные межлекарственные взаимодействия средней степени значимости. Эти комбинации лекарственных средств часто требуют более тщательного клинического, лабораторного и инструментального контроля эффективности и безопасности.

3. Minor (малозначимые) — взаимодействия с минимальным клиническим значением (минимальным риском неэффективности лечения или развития НПР).

Мы оценили потенциальные клинически значимые межлекарственные взаимодействия галоперидола и рисперидона в случаях развития ЭПР с другими одновременно назначенными антипсихотиками и другими психотропными средствами.

2.3.6. 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 -20С.

Генотипирование проводили в лаборатории Центра клинической фармакологии «Научного центра экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (ЦКФ НЦЭСМП МЗ РФ) заведующим лабораторией, к.б.н. Казаковым Р.Е.

Носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) определяли методом полимеразной цепной реакции с анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ).

ПЦР-ПДРФ анализ включает следующие этапы:

- выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК),
- амплификация ДНК,
- рестрикция ДНК специфической эндонуклеазой,
- электрофоретическое разделение образующихся фрагментов ДНК,
- идентификация фрагментов ДНК, содержащих полиморфный сайт рестрикции, путем блот-гибридизации по Саузерну.

После предварительного размораживания венозной крови из нее выделялась геномная ДНК лейкоцитов с использованием набора реактивов AxyPrep Blood Genomic DNA Midiprep Kit (Axygen Biosciences, США) согласно инструкции производителя.

Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе модели «Терцик» («ДНК-Технология», Россия) в 12,5 мкл реакционной смеси, содержащей буфер для Taq-полимеразы, 0,2 мМ каждого dNTP, 10 пМ прямого праймера 5'-CGGGAGACCAGGGGGAGCATAGG-3', 10 пМ обратного праймера 5'-GACCGTTGGGGCGAAAGGGGGGT-3', 1–2 мкл раствора геномной ДНК, 0,5 ЕД ДНК-полимеразы (SynTaq, Синтол, Россия), 10 мМ трис–HCl (pH 8,3 при 25°C), 50 мМ калия хлорида, 1,7 мМ магния хлорида.

Первый сегмент программы состоял из денатурации геномной ДНК. Данный процесс осуществляли при 95°C в течение 3 минут. Затем следовали 35 циклов, каждый из которых состоял из трех стадий: денатурации, отжига и синтеза. Денатурация проводилась в течение 10 сек при 95°C, отжиг — 40 сек при 65°C, синтез — 15 сек при 72°C.

Амплифицированный фрагмент ДНК длиной 358 пар нуклеотидов (п.н.) подвергали рестрикции (эндонуклеаза рестрикции — PspN4I, НПО «СибЭнзим», Россия), (сайт рестрикции — GGN↑NCC). Рестрикционная смесь содержала 10-кратный буфер (SE-Buffer Y для PspN4I рестриктазы «СибЭнзим», Россия: 33 мМ

трис-ацетата (рН 7,9 при 25°C), 10 mM магния ацетата, 66 mM калия ацетата, 1 mM DTT). Аллель *1846G* после рестрикции разделяется на 3 фрагмента, содержащие 116, 220 и 22 пары нуклеотидов (п.н.). Аллель *1846A* (полиморфизм rs3892097) не имеет сайта для рестрикции эндонуклеазой PspN4I и образует только 2 фрагмента размером 116 и 242 п.н.

Фрагменты ДНК после рестрикции разделяли электрофорезом в 8% полиакриламидном геле, окрашивали этидиума бромидом и просматривали через UV трансиллюминатор (TFX-20M Gibco BRL UV Transilluminator, Life Technologies, США). Ниже представлена картина разделения фрагментов ДНК после рестрикции электрофорезом в полиакриламидном геле (см. Рис. 1).

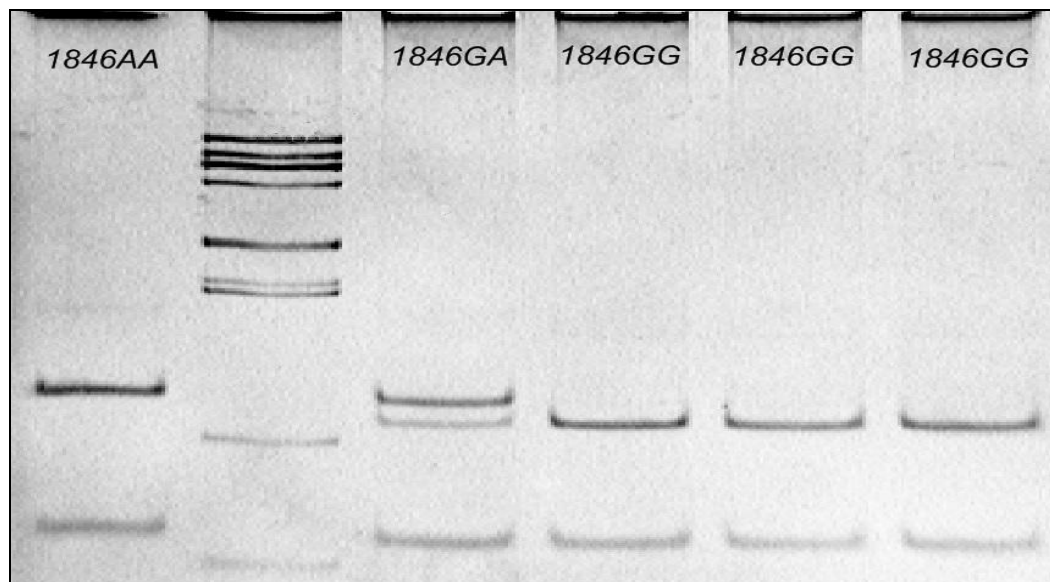


Рисунок 1. Установление генотипа пациента по CYP2D6

(картина разделения фрагментов ДНК в полиакриламидном геле)

Идентификацию фрагментов ДНК проводили, сравнивая их размеры с эталонами в виде коммерческих маркеров молекулярных размеров фрагментов ДНК (вторая дорожка на фото – полосы с известными длинами п.н., нижняя около 100 п.н., вторая чуть выше — около 200 п.н. и другие). Фрагмент ДНК размером 116 п.н. присутствует при любом генотипе, отображаясь после электрофореза в виде накопления красителя (нижняя полоса на фото). Фрагмент размером 22 п.н. слишком мал и не заметен в геле. Отличие аллеля *1846A* заключается в выявлении более тяжелой полосы на уровне 242 п.н. (чуть выше), в отличие от аллеля *1846G*, у которого выявляется более легкая полоса на уровне 220 п.н. (чуть ниже).

Соответственно, при генотипе *1846GG* присутствует полоса на уровне 220 п.н., при генотипе *1846AA* — на уровне 242 п.н., а при генотипе *1846GA* присутствуют обе эти полосы (см. Рис. 1).

2.3.7. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США). При анализе качественных показателей определялась доля (в %), при анализе количественных переменных – среднее арифметическое (M), стандартная ошибка средней ($\pm m$). При выборе статистического метода опирались на результаты теста Колмогорова-Смирнова на определение нормальности выборок. При нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При распределении, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий инверсий. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью тестов χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$). Анализ соответствия распределения частот генотипов закону Харди-Вайнберга осуществляли с помощью расчета χ^2 Пирсона [220].

Для тестов — генотипирование на носительство полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) и метода Глобальных триггеров с использованием триггера ЭПР — «назначение ЦХ» были рассчитаны операционные характеристики (чувствительность, специфичность, прогностичность положительного результата (PPV), прогностичность отрицательного результата (NPV)).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ расходов на закупку и потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.

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

В 2008-2012 гг. в РКПБ назначались следующие антипсихотики (по МНН): типичные — галоперидол, хлорпромазин, перфеназин, трифлуоперазин, флуфеназин, перициазин, левомепромазин, зуклопентиксол, флупентиксол, хлорпротиксен, тиоридазин, алимемазин; атипичные — клозапин, кветиапин, оланзапин, рисперидон, сульпирид, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, сертиндол, палиперидон и азенапин (см. Табл. 3.1.). Тиопроперазин не закупался в РКПБ за период наблюдения.

Суммарные затраты на закупку медикаментов за период наблюдения увеличились с 54,01 до 65,69 млн рублей при ежегодном сокращении коечного фонда и количества койко-дней (см. Приложение 3). Затраты на закупку антипсихотиков увеличились с 33,3 до 37,07 млн руб. с максимумом в 47,3 млн руб. в 2011 году.

Затраты на закупку атипичных антипсихотиков увеличивались с 2008 по 2011 год с 27,3 млн руб. до 37,7 млн руб, и снизились до 27,1 млн руб. в 2012 году. Доля затрат на закупку атипичных антипсихотиков составляла 73-83% от суммы затрат на антипсихотики и 41-54% от всех затрат на лекарственное обеспечение в РКПБ. При этом затраты на типичные антипсихотики (в абсолютных значениях) увеличились с 5,99 до 9,95 млн руб., составляя 17-27% от суммы затрат на антипсихотики и 11-15% от всех затрат на лекарственное обеспечение (см. Табл. 3.1.).

Среди типичных антипсихотиков наиболее затратными во все годы наблюдения были хлорпромазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен и галоперидол.

Таблица 3.1.

**Расходы на закупку типичных и атипичных антипсихотиков, тыс. руб.,
количество коек и койко-дней (абс.) в РКПБ в 2008-2012 гг.**

Антипсихотики (МНН)	2008	2009	2010	2011	2012
Типичные антипсихотики:					
галоперидол	631,1	1525,6	1175,1	573,3	908,9
хлорпромазин	2152,0	3341,7	2681,9	3774,2	2651,8
перфеназин	73,2	73,9	164,1	203,5	382,3
трифлуоперазин	159,3	208,4	106,9	345,2	264,2
флуфеназин	281,8	177,0	158,1	169,7	154,2
перициазин	9,7	179,3	237,5	281,9	321,5
левомепромазин	193,4	326,8	177,3	173,1	335,8
зуклопентиксол	1616,9	2339,2	1714,2	2521,5	2465,3
флупентиксол	153,9	148,2	56,1	26,4	96,8
хлорпротиксен	685,2	1335,4	1579,6	1525,7	2272,0
тиоридазин	35,1	65,5	187,6	22,0	83,0
алимемазин	-	-	27,9	-	17,9
Итого:	5991,6	9721,0	8266,3	9616,5	9953,6
Атипичные антипсихотики:					
клозапин	1350,1	1504,5	1624,4	2004,0	1980,7
кветиапин	4075,1	6123,5	7497,7	13101,8	7851,2
оланзапин	3881,3	2559,9	4443,5	2861,9	1695,6
рисперидон	7198,7	4970,9	2644,7	4856,4	4730,0
сульпирид	838,7	1388,1	1519,5	806,2	1393,8
зипразидон	767,6	861,5	781,3	919,7	-
сертиндол	2028,6	2541,3	2432,2	5051,7	2856,5
арипипразол	6205,1	9002,4	8352,1	7345,1	1342,0
амисульприд	176,9	38,6	513,4	320,0	293,1
палиперидон	815,6	1100,2	3068,8	454,2	2270,9
азенапин	-	-	-	-	2701,9
Итого:	27337,5	30090,9	32877,6	37721,1	27115,6
Итого антипсихотики	33329,1	39811,9	41143,9	47337,6	37069,2
Затраты на все ЛС	54010	68711	73964	69730	65685
Количество коек	2315	2157	2126	2079	1879
Количество койко-дней	854553	819119	791440	771728	749892

Лидеры по затратам среди атипичных антипсихотиков менялись в разные годы наблюдения. Так, в 2008 году лидерами по сумме затрат были рисперидон (7,2 млн руб.) и арипипразол (6,2 млн руб.). В 2009 и 2010 гг. лидерами по затратам были вновь арипипразол (с величиной затрат в 9,0 и 8,35 млн руб. соответственно), а также кветиапин (6,1 и 7,5 млн руб., соответственно). В 2011

году лидером по затратам стал кветиапин, сумма затрат на закупку которого практически удвоилась с 2010 года и превысила 13 млн рублей. На 2м и 3м месте по затратам в 2011 году были арипипразол и сертиндол (7,34 и 5,05 млн руб. соответственно). Кветиапин сохранил за собой лидерство по затратам в 2012 г., при этом снизились затраты на закупку оланзапина, сертиндола и арипипразола, а затраты на закупку палиперидона выросли почти в 5 раз по сравнению с 2011 годом. Также в 2012 году был закуплен впервые зарегистрированный в России в 2012 году атипичный антипсихотик азенапин (Сафрис), с величиной затрат в 2,7 млн руб.

За период наблюдения расходы на закупку атипичных антипсихотиков превышали таковые на закупку типичных в 2,7-4,6 раза (см. Рис. 2)

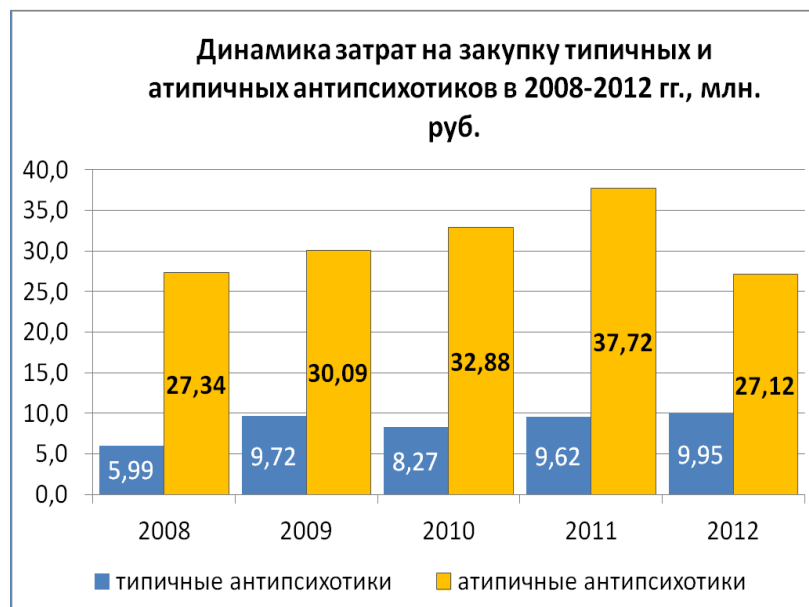


Рисунок 2.

Таким образом, за период наблюдения в РКПБ существенно преобладали затраты на закупку атипичных антипсихотиков. В то же время, величина затрат зависит от объемов закупки и стоимости отдельных торговых наименований. В связи с этим, следующим этапом мы рассчитали потребление каждого типичного и атипичного антипсихотика (по МНН) в единицах DDD и их суммарное потребление по группам в 2008-2012 гг.

3.1.2. Анализ потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг.

Лидерами по потреблению среди типичных антипсихотиков во все годы наблюдения были галоперидол (максимум потребления 361017 DDD в 2009 году) и хлорпромазин (максимум потребления 170080 DDD в 2008 году) (см. Табл. 3.2.).

Таблица 3.2.

Потребление типичных и атипичных антипсихотиков (по МНН) в РКПБ в 2008-2012 гг., DDD

Антипсихотики (МНН)	2008	2009	2010	2011	2012
Типичные антипсихотики:					
галоперидол	275003,6	361017	192656	301354	237615
хлорпромазин	170080	159449	130464	157483	159532,5
перфеназин	5190	3567	7800	9960	16706
трифлуоперазин	70012	93690	40301	52583	65215
флуфеназин	134000	56625	53250	67250	58250
перициазин	500	12950	9750	11840	4413
левомепромазин	4535	8425,8	3202	2583	5730
зуклопентиксол	46021,67	90360	42103	67305	62867
флупентиксол	5625	9650	6050	1125	4333
хлорпротиксен	27980	52691	38333	35916	46408
тиоридазин	1503,33	4447,00	8700,00	365,00	2500
алимемазин	-	-	870,60	-	417
Итого:	740451,1	852871,8	533479,6	707764,0	663986,5
Атипичные антипсихотики:					
клозапин	90658,3	75967	79613	82821	76666
кветиапин	19102,5	28800	44505	84435	56580
оланзапин	19464	11438	19958	16290	16212
рисперидон	35942,7	26689	27499	41857	56724
сульпирид	4566,75	11808	7043	5111	5763,75
зипразидон	4305	5160	5145	5400	-
сертиндол	1629,3	8658	8300	16356	9315
арипипразол	19908	29680	27860	21280	3948
амисульприд	1380	210	2790	1500	1500
палиперидон	3430	2814	11676	1596	7700
азенапин	-	-	-	-	3450
Итого:	200386,6	201224	234389	276646	237858,75
Итого антипсихотики:	940837,7	1054095,8	767868,6	984410,0	901845,3
Койко-дни	854553	819119	791440	771728	749892

В 3-4 раза меньше было потребление типичных антипсихотиков зуклопентиксола и хлорпротиксена, однако, расходы на их закупку были

сопоставимы с затратами на хлорпромазин и в 2-2,5 раза превышали затраты на закупку галоперидола, что связано с преимущественным использованием оригинальных препаратов.

Потребление типичных антипсихотиков трифлуоперазина и флуфеназина также было в 3-4 раза меньше, при пропорционально меньших затратах на их закупку по сравнению с галоперидолом.

Среди атипичных антипсихотиков абсолютным лидером по потреблению за весь период наблюдения был клозапин (75,9-90,6 тыс. DDD). Другими атипичными антипсихотиками с максимальным потреблением были рисперидон (максимум потребления 56,7 тыс. DDD в 2012 году), кветиапин (максимум потребления 84,4 тыс. DDD в 2011 году соответствует максимуму затрат на его закупку), арипипразол (максимум потребления 29,7 тыс. DDD в 2009 году, также при максимальных затратах на закупку). Несколько меньше было потребление оланзапина (11,4-19,9 тыс. DDD). При этом, при сокращении затрат на оланзапин более чем в 2 раза в 2012 году по сравнению с 2011 годом, его потребление практически не изменилось, составив 16212 DDD. Это может быть связано с закупкой более дешевых генерических препаратов оланзапина, при уменьшении закупок оригинальных препаратов.

Изменение величины потребления ЛС в единицах DDD может оказывать влияние на величину затрат на их закупку за определенный период, и зависит в том числе от изменения количества пролеченных в каждом году пациентов, которое, по данным статистических отчетов, менялось. Поэтому для оценки динамики потребления ЛС используют показатель потребления в единицах DDD/100 койко-дней, рассчитываемый с учетом количества койко-дней в году. Мы рассчитали потребление каждого типичного и атипичного антипсихотика и их суммарное потребление по группам в единицах DDD/100 койко-дней (см. Табл. 3.3., Рис. 3).

В 2008 году в РКПБ суммарное потребление антипсихотиков составляло около 112 DDD/100 койко-дней, или, иными словами, в среднем один пациент получал 1,12 DDD антипсихотика в сутки.

Таблица 3.3.

**Потребление антипсихотиков (по МНН) в РКПБ в 2008-2012 гг.,
DDD/100 койко-дней**

Антипсихотики (МНН)	2008	2009	2010	2011	2012
Типичные антипсихотики:					
галоперидол	32,73	44,79	24,79	39,67	33,15
хлорпромазин	20,24	19,78	16,79	20,73	22,26
перфеназин	0,62	0,44	1,00	1,31	2,33
трифлуоперазин	8,33	11,62	5,19	6,92	9,1
флуфеназин	15,95	7,03	6,85	8,85	8,13
перициазин	0,06	1,61	1,25	1,56	0,62
левомепромазин	0,54	1,05	0,41	0,34	0,80
зуклопентиксол	5,48	11,21	5,42	8,86	8,77
флупентиксол	0,67	1,20	0,78	0,15	0,60
хлорпротиксен	3,33	6,54	4,93	4,73	6,48
тиоридазин	0,18	0,55	1,12	0,05	0,35
алимемазин	-	-	0,11	-	0,06
Итого:	88,12	105,82	68,64	93,16	92,64
Атипичные антипсихотики:					
клозапин	10,79	9,43	10,24	10,90	10,7
кветиапин	2,27	3,57	5,73	11,11	7,89
оланзапин	2,32	1,42	2,57	2,14	2,26
рисперидон	4,28	3,31	3,54	5,51	7,91
сульпирид	0,54	1,47	0,91	0,67	0,80
зипразидон	0,51	0,64	0,66	0,71	0,0
сертиндол	0,19	1,07	1,07	2,15	1,3
арипипразол	2,37	3,68	3,58	2,80	0,55
амисульприд	0,16	0,03	0,36	0,20	0,21
палиперидон	0,41	0,35	1,50	0,21	1,07
азенапин	-	-	-	-	0,48
Итого:	23,85	24,97	30,16	36,42	33,19
Итого антипсихотики:	111,97	130,79	98,8	129,58	125,83
Койко-дни	854553	819119	791440	771728	749892

К 2012 году суммарное потребление антипсихотиков увеличилось до 125,83 DDD/100 койко-дней. Максимум потребления антипсихотиков наблюдался в 2009 году при максимуме потребления типичных антипсихотиков (130,79 и 105,82 DDD/100 койко-дней соответственно).

Потребление атипичных антипсихотиков увеличилось с 23,85 DDD/100 койко-дней в 2008 году до максимума в 36,42 DDD/100 койко-дней в 2011 году. В 2010 году потребление типичных антипсихотиков было минимальным (68,64 DDD/100 койко-дней), при этом наблюдалось увеличение потребления атипичных антипсихотиков кветиапина, оланзапина и палиперидона и затрат на их закупку.

Таким образом, за период наблюдения отмечается тенденция к росту потребления атипичных антипсихотиков. В то же время, потребление типичных антипсихотиков за период наблюдения в 2,3-4,2 раза превышало потребление атипичных антипсихотиков (см. Рис. 3).

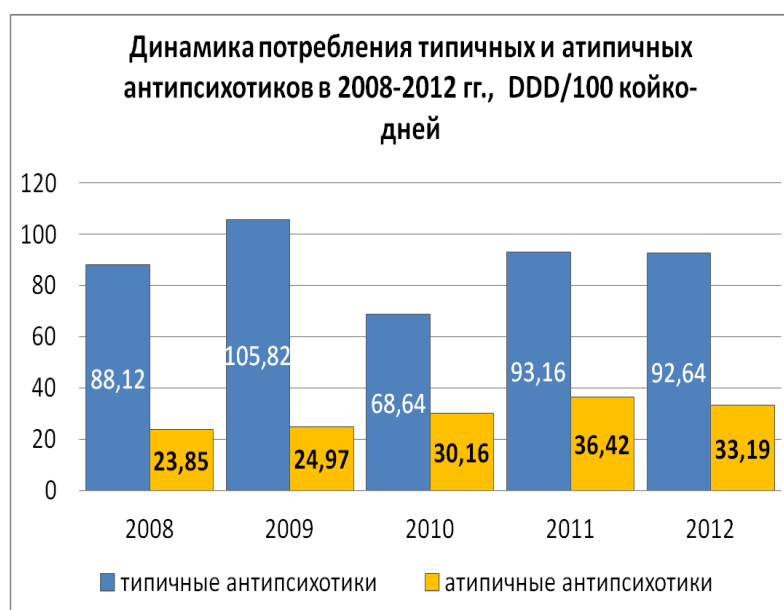


Рисунок 3.

Лидерами по потреблению среди типичных антипсихотиков были галоперидол (24,79-44,79 DDD/100 койко-дней, то есть условно до 45 из 100 пациентов ежедневно получали 1 DDD галоперидола), хлорпромазин (16,79-22,26 DDD/100 койко-дней). В 2-4 раза ниже было потребление флуфеназина (7,03-15,95 DDD/100 койко-дней), трифлуоперазина (5,19-11,62 DDD/100 койко-дней), зуклопентиксола (5,42-11,21 DDD/100 койко-дней) и хлорпротиксена (3,33-6,54 DDD/100 койко-дней).

Лидерами по потреблению среди атипичных антипсихотиков были клозапин (около 10 DDD/100 койко-дней за весь период наблюдения), рисперидон (рост потребления с максимумом в 2012 году, равным 7,9 DDD/100 койко-дней) и

кветиапин (рост потребления до 7,89 DDD/100 койко-дней с максимумом в 2011 году, равным 11,11 DDD/100 койко-дней).

Таким образом, несмотря на небольшое (на 10 DDD/100 койко-дней) увеличение потребления атипичных антипсихотиков (преимущественно за счет рисперидона и кветиапина), основная часть пациентов РКПБ получала типичные антипсихотики галоперидол и хлорпромазин, трифлуоперазин, флуфеназин и зуклопентиксол. Галоперидол, трифлуоперазин, флуфеназин и зуклопентиксол относятся к высокопотентным антагонистам DRD2 рецепторов дофамина.

При этом преобладали затраты на закупку атипичных антипсихотиков. Минимум потребления типичных антипсихотиков, а также антипсихотиков в целом в 2010 г. может быть следствием перераспределения затрат в сторону закупки дорогостоящих атипичных антипсихотиков, что привело к снижению доступности типичных антипсихотиков, необходимых для лечения большинства пациентов психиатрического стационара.

В связи с полученными данными о преобладании затрат на закупку атипичных антипсихотиков при преобладании потребления типичных антипсихотиков в РКПБ, с учетом одинакового антипсихотического эффекта всех антипсихотиков при их назначении в эквивалентных дозах, представленности в стандартах лечения психических заболеваний широкого перечня антипсихотиков, а также возможности закупки как оригинальных, так и генерических ЛП, мы провели фармакоэкономический анализ минимизации затрат с помощью методики расчета стоимости 1 DDD для каждого закупленного лекарственного препарата типичных и атипичных антипсихотиков.

3.1.3. Фармакоэкономический анализ минимизации затрат (расчет стоимости 1 DDD типичных и атипичных антипсихотиков)

Стоимость 1 DDD дает представление о стоимости 1 дня лечения пациента антипсихотиком в дозе, равной значению 1 DDD, и позволяет сравнивать стоимость лечения различными антипсихотическими препаратами. Мы рассчитали стоимость 1 DDD для каждого закупленного лекарственного

препарата типичных и атипичных антипсихотиков по данным ведомостей аптеки РКПБ о закупках медикаментов за 2012 год (см. Табл. 3.4. - 3.6.).

Также мы сопоставили стоимость 1 DDD лекарственных препаратов антипсихотиков с их рейтингом по потреблению в единицах DDD среди всех препаратов антипсихотиков (всего 68 препаратов, включая лекарственные формы для перорального приема, для парентерального введения обычной продолжительности действия и депо-препараты) (см. Табл. 3.4.).

Таблица 3.4.

**Стоимость 1 DDD препаратов типичных антипсихотиков
(лекарственные формы для перорального приема) (по возрастанию), руб. и
их рейтинг по потреблению среди всех препаратов антипсихотиков**

Препараты	МНН	Стои- мость 1 уп., руб.	Стои- мость 1 DDD, руб.	Рейтинг по потреб- лению
Галоперидола таблетки 5 мг № 50	Галоперидол	15,91	0,51	8
Сенорм таблетки 5 мг № 100	Галоперидол	104,95	1,68	1
Трифтазин таблетки 5 мг № 50	Трифлуоперазин	27,03	2,16	5
Галоперидол-ратиофарм капли д/приема внутрь 2 мг/мл - 30 мл № 1	Галоперидол	45,31	6,04	59
Флюанксол таблетки 5 мг № 100	Флупентиксол	1199,99	14,40	41
Неулептил раствор для приема внутри 5г № 1	Перициазин	1464,82	14,65	17
Этаперазин таблетки п.о. 10 мг № 50	Перфеназин	281,69	16,90	21
Аминазин-Н.С. драже 100 мг № 10	Хлорпромазин	56,91	17,07	2
Клопиксол таблетки 10 мг № 100	Зуклопентиксол	830,49	24,91	20
Клопиксол таблетки 10 мг № 50	Зуклопентиксол	429,79	25,79	63
Неулептил капсулы 10 мг № 50	Перициазин	297,97	29,80	34
Аминазин-Н.С. таблетки 50 мг № 10	Хлорпромазин	50,27	30,16	9
Этаперазин таблетки 4 мг № 50	Перфеназин	249,41	37,41	30
Тиодазин таблетки 10 мг № 100	Тиоридазин	68,99	41,52	45
Тералиджен таблетки 5 мг № 25	Алимемазин	178,79	42,91	61
Труксал таблетки п.о. 50 мг № 50	Хлорпротиксен	361,68	44,64	14
Аминазин-Н.С. таблетки 25 мг № 10	Хлорпромазин	39,09	46,91	28
Тизерцин таблетки п.о. 25 мг № 50	Левомепромази	216,18	51,88	35
Флюанксол таблетки п.о. 1 мг № 50	Флупентиксол	465,38	55,85	65
Клопиксол таблетки п.о. 2 мг № 100	Зуклопентиксол	396,54	59,48	48
Труксал таблетки п.о. 25 мг № 50	Хлорпротиксен	372	63,52	13

Примечание: таблетки п.о. – таблетки покрытые оболочкой

Наименьшей среди препаратов типичных антипсихотиков (лекарственные формы для перорального приема) была стоимость 1 DDD препаратов галоперидола (Галоперидол таблетки 5 мг № 50 – 0,51 руб./1 DDD и Сенорм таблетки 5 мг № 100 – 1,68 руб./1 DDD) и трифлуоперазина (Трифтазин таблетки 5 мг № 50 – 2,16 руб./1 DDD). Эти лекарственные препараты находились среди лидеров в рейтинге потребления, занимая, соответственно, 8, 1 и 5 позиции. При этом, лекарственный препарат Сенорм таблетки 5 мг № 100 с более высокой стоимостью 1 DDD находился на 1 месте в рейтинге потребления, а генерический лекарственный препарат Галоперидол таблетки 5 мг № 50 — только на 8-м месте.

Стоимость 1 DDD лекарственных препаратов хлорпромазина, представленных только одним торговым наименованием (Аминазин-Н.С. драже 100 мг №10 и Аминазин-Н.С. таблетки 50 мг №10), была в несколько раз дороже — 17,07 и 30,16 руб. соответственно, при этом они занимали 2-е и 9-е место в рейтинге потребления. Хлорпромазин был лидером по затратам в РКПБ в 2008-2012 гг.

Стоимость 1 DDD большинства лекарственных препаратов типичных антипсихотиков не превышала 20 руб, средняя стоимость 1 DDD составила $29,9 \pm 4,3$ руб. Выше средней была стоимость 1 DDD оригинальных препаратов хлорпротиксена, зуклопентиксола, левомепромазина и алимемазина. Также выше была стоимость 1 DDD препаратов хлорпромазина и перфеназина, содержащих меньшее количество действующего вещества и/или таблеток в упаковке. Максимальная стоимость 1 DDD отмечена для препаратов хлорпротиксена (Труксал таблетки п.о. 25 мг № 50 - 59,48 руб.).

Среди препаратов атипичных антипсихотиков (см. Табл. 3.5.) минимальной была стоимость 1 DDD генерических препаратов 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 препараты клозапина находились в лидерах по потреблению, занимая 7-е и 11-е место в рейтинге.

Таблица 3.5.

**Стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков
(лекарственные формы для приема внутрь) (по возрастанию), руб. и их
рейтинг по потреблению среди всех препаратов антипсихотиков**

Препараты	МНН	Стои- мость 1 уп., руб.	Стои- мость 1 DDD, руб.	Рейтинг по потреб- лению
Торендо таблетки 4 мг № 20	Рisperидон	357,72	22,36	32
Клозастен таблетки 100 мг № 50	Клозапин	419,99	24,26	7
Азалептин таблетки 100 мг № 50	Клозапин	440,4	26,42	11
Сульпирид капсулы 50 мг № 30	Сульпирид	51,55	27,49	68
Клозастен таблетки 25 мг № 50	Клозапин	138	33,12	40
Азалептина таблетки 25 мг № 50	Клозапин	155,99	37,44	49
Квентиакс таблетки 200 мг № 60	Кветиапин	1144,57	38,15	19
Квентиакс таблетки 100 мг № 60	Кветиапин	749,89	49,99	53
Бетамакс таблетки 200 мг № 30	Сульпирид	405,22	54,03	33
Риспаксол таблетки 4 мг № 20	Рisperидон	1034,9	64,68	47
Торендо таблетки 2 мг № 20	Рisperидон	590,75	73,84	67
Квентиакс таблетки 300 мг № 60	Кветиапин	3756,22	83,47	22
Кветиапин таблетки 150 мг № 60	Кветиапин	1920	85,33	39
Заласта Ку-таб таблетки 10 мг № 28	Оланзапин	2441,9	87,21	36
Заласта Ку-таб таблетки 5 мг № 28	Оланзапин	1231,68	87,98	51
Риссет таблетки 4 мг № 20	Рisperидон	1602,37	100,15	10
Заласта таблетки 10 мг № 28	Оланзапин	3130,18	111,79	24
Торендо Ку-таб таблетки 2 мг № 30	Рisperидон	1430,09	119,17	16
Заласта таблетки 5 мг № 28	Оланзапин	1593,54	120,00	38
Лаквель таблетки 100 мг № 60	Кветиапин	1560	121,4	25
Зипрекса Зидис таблетки 5 мг № 28	Оланзапин	2676,51	191,18	60
Зипрекса таблетки 10 мг № 28	Оланзапин	5360,74	191,46	57
Солиан таблетки 200 мг № 30	Амисульприд	2930,87	195,39	50
Сероквель пролонг таб. 400 мг № 60	Кветиапин	16264,2	271,07	15
Инвега таблетки 6 мг № 28	Палиперидон	8040	287,14	27
Сердолект таблетки 16 мг № 28	Сертиндол	8200,2	292,86	31
Сердолект таблетки 12 мг № 28	Сертиндол	6509,28	309,97	42
Сероквель пролонг таб. 300 мг № 60	Кветиапин	15312	340,27	66
Абилифай таблетки 15 мг № 28	Арипипразол	9889,44	353,19	37
Сердолект таблетки 4 мг № 30	Сертиндол	2693,49	359,13	54
Сафрис таблетки 10 мг № 60	Азенапин	18633,5	621,12	44
Сафрис таблетки 5 мг № 60	Азенапин	18633,5	1242,24	56

Средняя стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков составила 188,26±41,77 руб., что достоверно выше средней стоимости 1 DDD

типичных антипсихотиков ($p = 0,0036$). Стоимость 1 DDD большинства генерических препаратов рисперидона, кветиапина, оланзапина не превышала 120 руб.

Выше средней была стоимость 1 DDD оригинальных лекарственных препаратов оланзапина, кветиапина, сертиндола, арипипразола, палиперидона. Максимальная стоимость 1 DDD отмечена для оригинального препарата Сафрис (МНН азенарин) таблетки 5 мг № 60 (1242,2 руб.).

Необходимо отметить, что внутри 1 МНН не всегда лидерами по потреблению были более дешевые по стоимости 1 DDD препараты. Так, стоимость 1 DDD препарата рисперидона Риссет таблетки 4 мг № 20 составляла 100,15 руб. (10-е место по потреблению), а стоимость 1 DDD препарата рисперидона Торендо таблетки 4 мг № 20 была наименьшей (22,36 руб.), но при этом он находился лишь на 32-й позиции в рейтинге потребления. Аналогично, стоимость 1 DDD препарата кветиапина Лаквель таблетки 100 мг № 60 составляла 121,4 руб., а стоимость 1 DDD препарата Кветиакс таблетки 100 мг № 60 — 49,99 руб., при этом они находились на 25-м и на 53-м месте в рейтинге потребления, соответственно.

Также мы рассчитали стоимость 1 DDD препаратов антипсихотиков для парентерального введения (см. Табл. 3.6.). Минимальной была стоимость 1 DDD препаратов типичных антипсихотиков пролонгированного действия флуфеназина и галоперидола, при этом они были лидерами по потреблению, занимая 3 и 4 позицию в рейтинге. Выше была стоимость 1 DDD пролонгированного препарата типичного антипсихотика зуклопентиксола Клопиксол депо раствор для в/м введения [масляный] 200 мг/мл - 1,0 мл №10 (26,89 руб., 6-е место в рейтинге потребления). Наиболее высокой была стоимость 1 DDD пролонгированных препаратов атипичных антипсихотиков палиперидона и рисперидона (палиперидон - Ксеплион суспензия для в/м введения пролонгированного действия 100 мг/мл - 1,0 мл №1 - 607,46 руб., при этом, уровень потребления был низким — 62-е место в рейтинге потребления).

Таблица 3.6.

Стоимость 1 DDD типичных и атипичных антипсихотиков (лекарственные препараты для парентерального введения) (по возрастанию), руб. и их рейтинг по потреблению среди всех лекарственных препаратов антипсихотиков, DDD

ТН	МНН	Ст-ть 1 уп., руб.	Ст-ть 1 DDD, руб.	Рейтинг по потреб- лению
<i>Модитен депо раствор для в/м введения [масляный] 25 мг/мл - 1,0 мл № 5</i>	Флуфеназин	330,8	2,65	4
<i>Галоперидол деканоат раствор для в/м введения [масляный] 50 мг/мл- 1,0 мл № 5</i>	Галоперидол	226,55	2,99	12
<i>Сенорм раствор для в/м введения [масляный] 50 мг/мл- 1,0 мл № 5</i>	Галоперидол	345,41	4,56	3
Галоперидола раствор для в/м введения 5 мг/мл – 1,0 мл № 10	Галоперидол	46,78	7,48	23
Трифтазин раствор для в/м введения 2 мг/мл – 1,0 мл № 10	Трифлуоперазин	43,56	18,0	26
Сенорм раствор для в/в и в/м введения 5 мг/мл– 1,0 мл № 5	Галоперидол	61,19	19,94	18
<i>Клопиксол депо раствор для в/м введения [масляный] 200 мг/мл - 1,0 мл № 10</i>	Зуклопентиксол	3585,33	26,89	6
Аминазин раствор для инъекций 25 мг/мл - 2,0 мл № 10	Хлорпромазин	122,28	28,31	29
Флюанксол раствор для в/м введения 20 мг/мл - 1,0 мл № 10	Флупентиксол	2323,88	46,48	58
Тизерцин раствор для в/в и в/м введения 25 мг/мл - 1,0 мл № 10	Левомепромазин	216,66	86,66	52
<i>Клопиксол-акуфаз раствор для в/м введения [масляный] 50 мг/мл - 1,0 мл № 5</i>	Зуклопентиксол	2522,91	302,75	43
Эглонил раствор для в/м введения 50 мг/мл - 2,0 мл № 6	Сульпирид	358,82	478,43	46
<i>Ксеплион суспензия для в/м введения пролонгированного действия 150 мг/мл - 1,0 мл № 1</i>	Палиперидон	33456,4	557,61	64
<i>Рисполепт Конста порошок для приготовления суспензии для в/м введения пролонгированного действия 25 мг/мл – 1,0 мл № 1</i>	Рisperидон	5252,25	567,24	55
<i>Ксеплион суспензия для в/м введения пролонгированного действия 100 мг/мл - 1,0 мл № 1</i>	Палиперидон	24298,3	607,46	62

Примечание: в/м – внутримышечный, в/в – внутривенный;

жирным шрифтом выделены препараты атипичных антипсихотиков, курсивом выделены лекарственные препараты в депо-форме.

Среди лекарственных препаратов для парентерального введения обычной продолжительности действия минимальной была стоимость 1 DDD типичных антипсихотиков галоперидола, трифлуоперазина и хлорпромазина. Более дорогостоящими были лекарственные препараты для парентерального введения типичных антипсихотиков флупентиксола, левомепромазина, зуклопентиксола, представленные единственными торговыми наименованиями. Так, стоимость 1 DDD препарата зуклопентиксола Клопиксол-акуфаз раствор для в/м введения [масляный] 50 мг/мл - 1,0 мл составила 302,75 руб. (46 место в рейтинге потребления) (см. Табл. 3.6.).

Таким образом, при выборе антипсихотической терапии, с учетом данных об эквивалентности антипсихотического эффекта всех антипсихотиков при их назначении в эквивалентных дозах, доступностью на фармацевтическом рынке как оригинальных, так и генерических ЛП, с учетом одинаковой продолжительности курса лечения (установленных сроков госпитализации), наиболее экономически эффективным будет выбор в пользу закупки лекарственных препаратов, имеющих наименьшую стоимость 1 DDD.

Также при этом необходимо учитывать противопоказания к назначению того или иного антипсихотика у конкретного пациента, индивидуальных факторов риска развития НПР, особенности клинической картины (с учетом дополнительных клинических эффектов различных антипсихотиков). Выбор в пользу препаратов с более низкой стоимостью 1 DDD в отношении антипсихотиков, имеющих наиболее высокий уровень потребления в стационаре, таких как галоперидол, рисперидон, приведет к существенному снижению затрат.

С учетом полученных данных о величине потребления и затратах на закупку различных типичных и атипичных антипсихотиков в РКПБ, следующим этапом мы изучили их безопасность на основании спонтанных сообщений об НПР в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора.

3.2. Анализ нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора

Мы запросили все зарегистрированные в подсистеме «Фармаконадзор» СС об НПР при применении всех зарегистрированных в России типичных (алимемазин, галоперидол, зуклопентиксол, левомепромазин, перициазин, перфеназин, тиопроперазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флупентиксол, флуфеназин, хлорпротиксен, хлорпромазин — всего 13 МНН) и атипичных антипсихотиков (азенапин, амисульприд, арипипразол, zipрасидон, кветиапин, клозапин, оланзапин, палиперидон, рисперидон, сертиндол, сульпирид, тиаприд — всего 12 МНН) по состоянию на 1 июля 2016 года. Не было выявлено СС об НПР при применении типичного антипсихотика тиопроперазина (он также не закупался в РКПБ в 2008-2012 гг.).

Было выявлено 2114 СС об НПР при применении антипсихотиков, из них 1073 — при применении типичных, и 1041 — при применении атипичных. При этом, всего в подсистеме «Фармаконадзор» содержалось 132879 СС об НПР. Таким образом, доля НПР при применении антипсихотиков в общей структуре НПР составила 1,6%.

3.2.1. Анализ количества и динамики подачи спонтанных сообщений о нежелательных побочных реакциях при применении типичных и атипичных антипсихотиков

Мы проанализировали динамику количества ежегодно поступающих СС о НПР при применении различных типичных и атипичных антипсихотиков (по МНН) за период март 2009 - июнь 2016 гг. (см. Табл. 3.7.). Период наблюдения в 2009 и 2016 гг. охватывал менее 1 календарного года и не мог в полной мере быть использован для оценки динамики количества СС.

Таблица 3.7.

**Динамика количества спонтанных сообщений об НПР при применении
типичных и атипичных антипсихотиков в подсистеме «Фармаконадзор»
АИС Росздравнадзора, март 2009 – июнь 2016 гг., абс.**

Антипсихотики, МНН	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Всего
Типичные антипсихотики:									
галоперидол	30	60	41	37	22	38	100	28	356
зуклопентиксол	13	27	41	20	25	14	23	8	171
алимемазин	0	0	0	1	6	6	78	11	102
трифлуоперазин	5	36	11	10	10	9	12	2	95
перициазин	4	9	13	9	10	12	15	4	76
хлорпротиксен	4	5	6	5	9	8	13	16	66
хлорпромазин	1	5	5	14	8	7	8	8	56
флуфеназин	9	12	1	5	0	2	18	5	52
тиоридазин	3	4	5	4	3	8	4	6	37
флупентиксол	5	8	2	2	6	7	0	0	30
левомепромазин	0	1	0	6	5	2	4	5	23
перфеназин	0	2	1	2	0	0	2	2	9
Итого:	74	169	126	115	104	113	277	95	1073
Атипичные антипсихотики:									
рисперидон	26	67	32	33	31	12	51	20	272
кветиапин	11	45	32	44	27	33	34	14	240
арипипразол	45	38	10	7	10	7	8	2	127
оланзапин	9	13	13	15	4	28	22	5	109
клозапин	2	10	11	20	10	9	13	10	85
сульпирид	6	10	14	5	2	6	14	3	60
палиперидон	3	10	3	13	16	2	4	3	54
амисульприд	0	10	10	5	9	5	9	0	48
сертиндол	2	9	5	12	1	5	5	0	39
тиаприд	0	0	0	0	1	1	1	1	4
зипрасидон	0	0	1	1	0	0	0	0	2
азенапин	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Итого:	104	212	131	155	110	107	161	57	1041

В 2010 году количество СС об НПР при применении типичного антипсихотика галоперидола (60) и трифлуоперазина (36) было выше, чем в последующие годы (за исключением 2015 года с максимумом СС о неэффективности при применении одного из препаратов галоперидола). С одной стороны, эти типичные антипсихотики являются наиболее часто назначаемыми в психиатрической практике, с другой стороны, большое количество СС об НПР в

2010 году может быть связано с усилением системы фармаконадзора в России, что стимулировало их подачу.

В последующие годы ежегодное общее количество СС об НПР при применении различных типичных антипсихотиков было примерно одинаковым. Исключение составило резкое увеличение количества СС об НПР при применении одного из препаратов типичного антипсихотика алимемазина с 6 сообщений в 2014 до 78 сообщений в 2015 году. Это было связано с подачей производителем СС обо всех НПР, включая несерьезные (диспепсия, боль в животе) и СС о неэффективности в рамках проведения неинтервенционного маркетингового исследования в амбулаторной практике (78 из 102 сообщений). В 2015 году было отмечено увеличение количества СС об НПР при применении галоперидола за счет кластера случаев неэффективности одного из препаратов определенной серии с подозрением на несоответствие его качества установленным требованиям.

Динамика суммарного количества СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков в 2009-2016 гг. представлена на Рис. 4.



Рисунок 4.

Количество СС об НПР при применении большинства атипичных антипсихотиков имело пики в разные годы наблюдения, совпадающие с периодами регистрации новых оригинальных или генерических препаратов в

России и началом их клинического использования. Так, 83 из 127 СС об НПР на препарат арипипразола поступило в 2009-2010 гг., в самом начале его выхода на российский фармацевтический рынок, при этом преобладали несерьезные, описанные в инструкции НПР. Количество СС об НПР при применении атипичного антипсихотика клозапина было стабильным за период наблюдения, так же как и его потребление в РКПБ.

Мы оценили долю НПР при применении каждого типичного и атипичного антипсихотика (по МНН) (см. Табл. 3.8.).

Таблица 3.8.

Количество спонтанных сообщений об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков и их доля внутри класса и среди всех антипсихотиков, по убыванию, абс., %, %

Типичные антипсихотики, МНН	N	% от НПР на типичные антипсихотики	% от НПР на антипсихотики	Атипичные антипсихотики, МНН	N	% от НПР на атипичные антипсихотики	% от НПР на антипсихотики
Галоперидол	356	33,2	16,8	Рisperидон	272	26,2	12,9
Зуклопентиксол	171	15,9	8,1	Кветиапин	240	23,1	11,4
Алимемазин	102	9,5	4,8	Арипипразол	127	12,2	6,0
Трифлуоперазин	95	8,9	4,5	Оланзапин	109	10,5	5,2
Перициазин	76	7,1	3,6	Клозапин	85	8,2	4,0
Хлорпротиксен	66	6,2	3,1	Сультрипид	60	5,8	2,8
Хлорпромазин	56	5,2	2,7	Палиперидон	54	5,2	2,6
Флуфеназин	52	4,8	2,5	Амисульприд	48	4,6	2,3
Тиоридазин	37	3,4	1,8	Сертиндол	39	3,7	1,8
Флупентиксол	30	2,8	1,4	Тиаприд	4	0,4	0,2
Левомепромазин	23	2,1	1,1	Зипрасидон	2	0,2	0,1
Перфеназин	9	0,8	0,4	Азенапин	1	0,1	0,05
Итого	1073	100	50,8	Итого	1041	100	49,2

Лидерами по количеству СС об НПР были типичные антипсихотики галоперидол, зуклопентиксол, аллимемазин, трифлуоперазин, перициазин, хлорпротиксен; атипичные антипсихотики рisperидон, кветиапин, арипипразол,

оланзапин, клозапин, сульпирид. В целом, по количеству СС об НПР лидировали наиболее часто назначаемые в РКПБ типичные и атипичные антипсихотики.

Фармацевтические производители были отправителями 29,4% СС, таким образом, преобладали СС от других субъектов обращения ЛС — медицинских организаций, региональных центров мониторинга безопасности лекарственной терапии, Центрального аппарата и Территориальных подразделений Росздравнадзора и пациентов (в сумме 70,6%). Однако, активность фармацевтических производителей была выше в случаях развития НПР при применении атипичных антипсихотиков (в 44% случаев по сравнению с 15% случаев НПР при применении типичных антипсихотиков).

Количество повторных сообщений, уточняющих первичную информацию об НПР, составило 216 (10,2%) и было сопоставимо для типичных и атипичных антипсихотиков.

3.2.2. Анализ структуры нежелательных побочных реакций при применении типичных и атипичных антипсихотиков (по виду осложнений)

Для анализа структуры НПР антипсихотиков мы использовали классификацию по Малину Д.И. [30], выделяющую неврологические НПР (ЭПР), НПР со стороны психики, соматические НПР и осложнения — злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Кроме этого, мы выделили СС о неэффективности антипсихотиков.

Мы проанализировали структуру НПР для каждого антипсихотика, исходя из количества первичных СС (без учета повторных) (см. Табл. 3.9., Рис. 5). В описании НПР могли встречаться симптомы со стороны различных органов и систем, в связи с чем сумма НПР в Таблице 3.9. не соответствует общему числу первичных СС.

Наиболее высокой была доля ЭПР, соматических НПР и НПР со стороны ЦНС (см. Рис. 5). ЭПР составили 558 (58,4%) в структуре НПР при применении типичных антипсихотиков и 236 (25,1%) при применении атипичных антипсихотиков ($p < 0,0001$).

Таблица 3.9.

Структура спонтанных сообщений об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков по их виду, абс./ %

Антипсихотики, МНН	ЭПР		НПР со сто- роны ЦНС		ЗНС		Соматичес- кие НПР		Неэффек- тивность		Всего
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	
Типичные антипсихотики:											
галоперидол	240	70,6	19	5,6	6	1,8	64	18,8	49	14,4	340
зуклопентиксол	117	78,5	21	14,1	-	-	34	22,8	2	1,3	149
алимемазин	3	4,5	53	80,3	-	-	51	77,3	8	12,1	66
трифлуоперазин	69	75,0	14	15,2	2	2,2	31	33,7	4	4,3	92
перициазин	28	44,4	13	20,6	4	6,3	33	52,4	11	17,5	63
хлорпротиксен	9	16,4	33	60,0	1	1,8	42	76,4	4	7,3	55
хлорпромазин	17	31,5	21	38,9	6	11,1	41	75,9	3	5,6	54
флуфеназин	41	91,1	8	17,8	1	2,2	4	8,9	1	2,2	45
тиоридазин	5	14,7	9	26,5	-	-	33	89,2	-	-	34
флупентиксол	23	79,3	10	34,5	-	-	1	3,4	2	6,9	29
левомепромазин	1	5,0	9	45,0	1	5,0	18	90,0	2	10,0	20
перфеназин	5	62,5	1	12,5	1	12,5	2	25,0	-	-	8
Итого	558	58,4	211	22,1	22	2,3	358	37,5	86	9,0	955
Атипичные антипсихотики:											
рисперидон	116	45,8	77	30,4	1	0,4	104	41,1	7	2,8	253
кветиапин	20	8,7	89	38,9	2	0,9	121	52,8	38	16,6	229
арипипразол	24	24,0	26	26,0	1	1,0	61	61,0	16	16,0	100
оланзапин	15	15,3	51	52,0	1	1,0	66	67,3	16	16,3	98
клозапин	9	11,1	48	59,3	-	-	64	79,0	4	4,9	81
сульпирид	10	19,6	14	27,5	-	-	39	76,5	2	3,9	51
палиперидон	11	24,4	10	22,2	1	2,2	22	48,9	11	24,4	45
амисульприд	23	56,1	1	2,4	-	-	16	39,0	11	26,8	41
сертиндол	4	11,8	9	26,5	-	-	33	97,1	1	2,9	34
тиаприд	2	50,0	2	50,0	-	-	-	-	-	-	4
зипрасидон	2	100,0	-	-	-	-	-	-	-	-	2
азенапин	-	-	-	-	-	-	1	100,0	-	-	1
Итого	236	25,1	327	34,8	6	0,6	527	56,0	106	11,3	941

Доля ЗНС была достоверно выше в структуре НПР типичных антипсихотиков (2,3 vs 0,6 %, $p=0,0035$).

Соматические НПР составили 527 (56%) в структуре НПР при применении атипичных антипсихотиков и 358 (37,5%) при применении типичных антипсихотиков ($p<0,0001$).

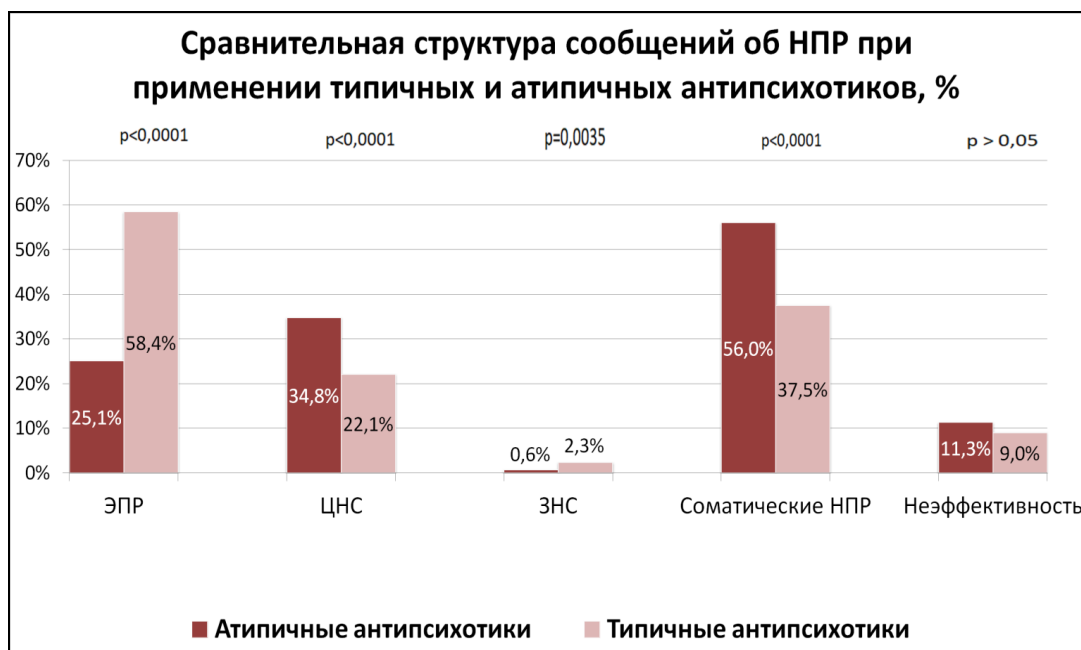


Рисунок 5.

НПР со стороны ЦНС составили 327 (34,8%) в структуре НПР при применении атипичных антипсихотиков и 211 (22,1%) при применении типичных антипсихотиков ($p < 0,0001$).

Доля СС о неэффективности при применении типичных и атипичных антипсихотиков была сопоставимой (11,3 и 9,0% соответственно, $p = 0,11$).

Более подробные данные о соматических НПР и НПР со стороны ЦНС представлены в Табл. 3.10. - 3.11. и Рис. 6 - 7.

Соматические НПР включали вегетативные нарушения, обусловленные адрено- и холинолитической активностью антипсихотиков, метаболические и эндокринные НПР, токсический гепатит, гематологические нарушения, гипертермию, НПР со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также аллергические реакции (см. Табл. 3.10.-3.11., Рис. 6).

Адренолитические НПР проявлялись преимущественно в виде ортостатической гипотензии. Наибольшее количество адренолитических НПР было отмечено при применении кветиапина (16), клозапина (11), галоперидола (10), перициазина и тиоридазина (по 7). Не было статистически значимых

отличий между типичными и атипичными антипсихотиками по доле адренолитических НПР ($p=0,76$) (см. Рис. 6).

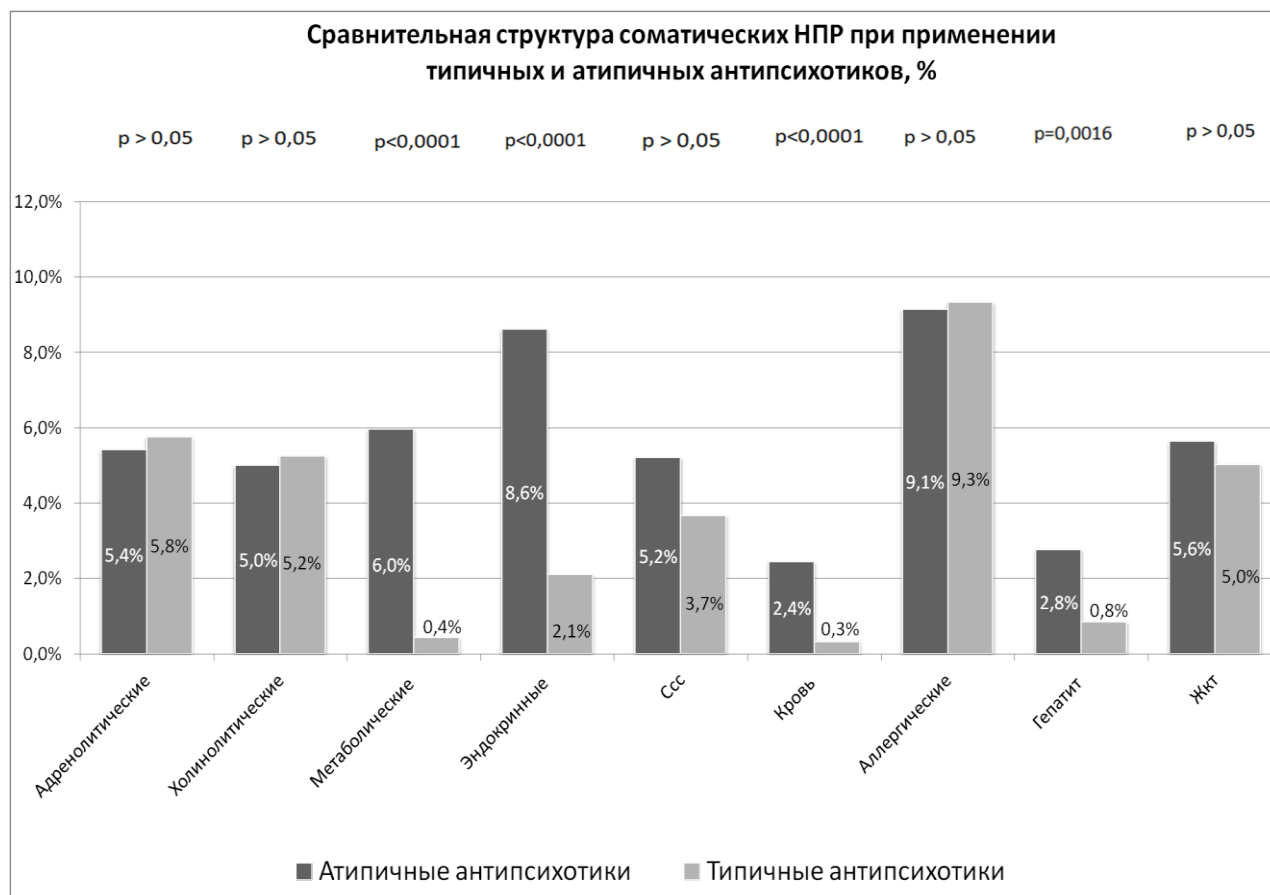


Рисунок 6.

Холинолитические НПР включали атонию кишечника (запор) и мочевого пузыря (задержка/затрудненное мочеиспускание), сухость слизистых оболочек (сухость во рту), нарушения зрения (нарушения аккомодации, глаукома). Наибольшее количество холинолитических НПР было зарегистрировано при применении кветиапина (18), галоперидола (10), клозапина (9), трифлуоперазина и хлорпротиксена (по 8), алимемазина и хлорпромазина (по 7). Доля холинолитических НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков была сопоставимой ($p=0,83$).

Таблица 3.10.

Структура НПР (соматические и со стороны ЦНС) при применении атипичных антипсихотиков, абс.

Атипичные антипсихотики, МНН	НПР со стороны ЦНС							Соматические НПР									
	Судорожный синдром	Галлюцинации	Нарушения сна	Седативные	Тревога	Нарушения настроение	Прочие	Адренолитические	Холинолитические	Метаболические	Эндокринные	Со стороны ЖКТ	Со стороны ССС	Кровотворение	Аллергические	Токсический гепатит	Прочие
рисперидон	4	4	7	23	8	16	15	7	3	9	28	15	7	4	16	7	8
кветиапин	1	1	14	33	13	10	17	16	18	8	3	17	12	11	24	5	7
арипипразол	-	-	6	6	3	5	6	2	4	7	9	8	10	-	2	2	17
оланзапин	-	-	6	7	11	6	21	2	4	16	1	12	8	1	8	5	9
клозапин	6	6	3	8	-	1	24	11	9	3	3	1	5	5	15	1	11
сульпирид	3	-	-	11	-	-	-	3	3	2	10	-	-	-	15	6	-
палиперидон	-	-	2	1	2	2	3	1	1	3	11	-	-	2	1	-	3
амисульприд	-	-	-	1	-	-	-	1	3	4	6	-	2	-	-	-	-
сертиндол	4	-	-	4	-	1	-	8	2	4	10	-	5	-	4	-	-
тиаприд	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
зипрасидон	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
азенапин	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Итого	18	11	38	96	37	41	86	51	47	56	81	53	49	23	86	26	55

Таблица 3.11.

Структура НПР (соматические и стороны ЦНС) при применении типичных антипсихотиков, абс.

Типичные антипсихотики, МНН	НПР со стороны ЦНС							Соматические НПР									
	Судорожный синдром	Галлюцинации	Нарушения сна	Седативные	Тревога	Нарушения настроение	Прочие	Адренолитические	Холинолитические	Метаболические	Эндокринные	Со стороны ЖКТ	Со стороны ССС	Кровотворение	Аллергические	Токсический гепатит	Прочие
галоперидол	2	1	-	6	-	-	10	10	10	1	7	4	6	2	14	2	8
зуклопентиксол	1	-	1	5	1	2	11	6	1	-	-	1	3	-	14	-	9
алимемазин	-	2	5	45	1	-	-	2	7	-	2	27	5	-	5	3	-
трифлуоперазин	-	1	1	4	-	-	8	7	8	-	1	1	4	-	5	2	3
перiciaзин	2	3	-	8	-	-	-	9	4	-	4	6	4	1	5	-	-
хлорпротиксен	1	-	1	5	-	-	26	3	8	3	1	1	5	-	11	-	10
хлорпромазин	1	2	2	5	-	-	11	4	7	-	1	4	2	-	14	-	9
флуфеназин	-	-	-	3	2	3	-	-	1	-	-	-	-	-	0	-	3
тиоридазин	2	3	-	4	-	-	-	9	4	-	3	3	4	-	14	-	-
флупентиксол	-	-	-	2	2	-	6	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
левомепромазин	-	-	1	2	-	3	3	3	-	-	1	1	2	-	6	1	4
перфеназин	-	-	-	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	-
Итого	9	12	11	90	6	8	75	55	50	4	20	48	35	3	89	8	46

Метаболические НПР включали увеличение веса, повышение уровня триглицеридов, холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гипергликемию. Максимальное количество метаболических НПР было зарегистрировано при применении атипичных антипсихотиков оланзапина (16), рисперидона (9), кветиапина (8) и арипипразола (7), палиперидона (6). Их доля также была достоверно выше в структуре НПР при применении атипичных антипсихотиков (56 (6,0%) vs 4 (0,4%), $p < 0,0001$).

Эндокринные НПР включали симптомы, связанные с гиперпролактинемией (галакторея, выделения из сосков, набухание молочных желез, аменорея, задержка начала менструации, нарушение менструального цикла, сексуальные нарушения). Максимальное количество эндокринных НПР было зарегистрировано при применении рисперидона (28), палиперидона (11), сульпирида и сертиндола (по 10 случаев), арипипразола (9), а также галоперидола (7) и амисульпирида (6). Доля эндокринных НПР была достоверно выше в структуре НПР атипичных антипсихотиков (8,6% vs 2,1%, $p < 0,0001$).

НПР со стороны ССС включали тахикардию, нарушения ритма и проводимости, нарушение сократимости, удлинение интервала QT. Их было несколько больше в структуре НПР атипичных антипсихотиков, однако, различия не достоверны (5,2 vs 3,7%, $p = 0,12$).

Количество НПР со стороны системы кроветворения (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения) и их доля также была выше в структуре НПР при применении атипичных антипсихотиков (2,4 vs 0,3%, $p < 0,0001$). Наибольшее количество НПР со стороны кроветворения было зарегистрировано для кветиапина (11) и клозапина (5).

Количество случаев развития токсического гепатита и их доля была достоверно выше в структуре НПР атипичных антипсихотиков (26 (2,8%) случаев vs 8 (0,8%), $p = 0,0016$). Максимальное количество случаев токсического гепатита было зарегистрировано при применении рисперидона (7), сульпирида (6), кветиапина и оланзапина (по 5 случаев).

Число случаев развития НПР со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диспепсия) и их доля в структуре НПР типичных и атипичных антипсихотиков были сопоставимы и составили 53 (5,6%) и 48 (5,0%), соответственно ($p=0,61$).

НПР со стороны ЦНС включали седацию, судорожный синдром, галлюцинации, нарушения сна, тревогу, нарушение настроения и прочие (см. Табл. 3.10. - 3.11., Рис. 7).

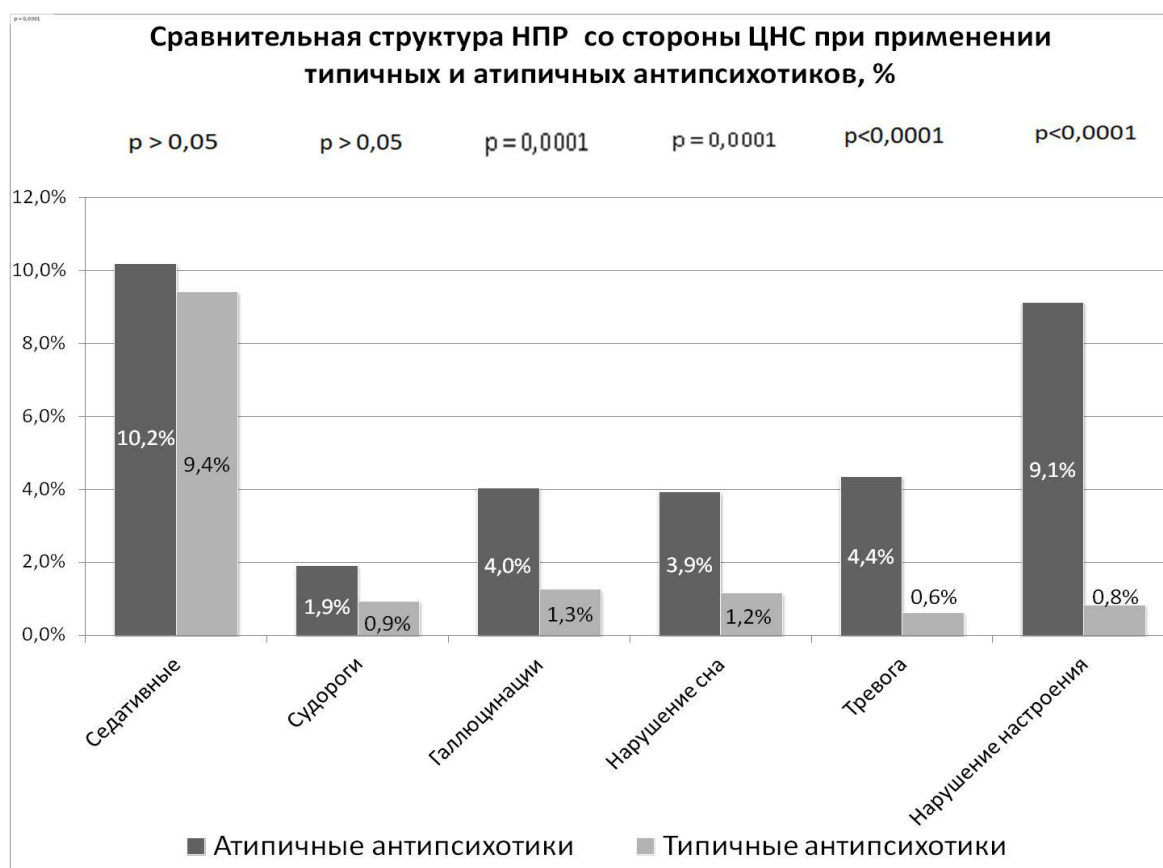


Рисунок 7.

Доля седативных НПР, которые также существенно снижают качество жизни и могут привести к падениям, была сопоставимой при применении типичных и атипичных антипсихотиков (90 (9,4%) vs 96 (10,2%) случаев, соответственно, $p=0,58$). Наибольшее количество случаев седативных НПР было зарегистрировано для алимемазина (45), кветиапина (33), рисперидона (23), сульпирида (11).

Доля судорожного синдрома была несколько выше в структуре НПР атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными, однако различия не

достоверны (1,9 vs 0,9%, $p=0,08$). Наибольшее количество случаев судорожного синдрома было зарегистрировано для клозапина (6), рисперидона и сертиндола (по 4 случая).

Нарушения настроения (депрессивные расстройства, раздражительность, агрессия, возбуждение) составляли 9,1% в структуре НПР атипичных антипсихотиков и 0,8% в структуре НПР типичных антипсихотиков ($p<0,0001$). Галлюцинации, нарушение сна и тревога встречались достоверно чаще в структуре НПР атипичных антипсихотиков (см. Рис. 7).

Таким образом, доля седации, судорожного синдрома, адренолитических, холинолитических осложнений, НПР со стороны ССС и ЖКТ в структуре НПР типичных и атипичных антипсихотиков была сопоставимой. Однако, в структуре НПР атипичных антипсихотиков достоверно чаще встречались метаболические и эндокринные НПР, а также токсический гепатит, нарушения кроветворения и большинство НПР со стороны ЦНС.

Большинство соматических НПР, а также седативный и судорожный синдром относятся преимущественно к дозозависимым НПР типа А по классификации ВОЗ, которые являются предсказуемыми и предотвратимыми.

Реакции гиперчувствительности, относящиеся к НПР типа В по классификации ВОЗ, включали ангионевротический отек, кожные аллергические реакции. Их доля в структуре НПР типичных и атипичных антипсихотиков была сопоставимой и составила 9,1 и 9,3%, соответственно ($p=0,94$).

Таким образом, в целом, зарегистрированные НПР соответствовали спектру осложнений, характерных для отдельных типичных и атипичных антипсихотиков, а их доля в структуре соответствовала уровню их потребления в РКПБ.

С точки зрения влияния на качество жизни и комплаентность, ЭПР являются одними из наиболее значимых для пациентов. Наибольшее количество ЭПР было отмечено при применении типичных антипсихотиков галоперидола (240; 70,6% в структуре НПР галоперидола), зуклопентиксола (117; 78,5%), трифлуоперазина (69; 75,0%), флуфеназина (41; 91,1%) перициазина (28; 44,4%) и флупентиксола (23; 79,3%); атипичных антипсихотиков рисперидона (116; 45,8%),

арипипразола (24; 24%), амисульприда (23; 56,1%), оланзапина (15; 15,3%) (см. Табл. 3.9.). Доля ЭПР была достоверно выше в структуре НПР типичных антипсихотиков по сравнению с атипичными (58,4 vs 25,1%, $p < 0,0001$).

С учетом максимального количества зарегистрированных ЭПР при применении галоперидола и рисперидона и их лидирующих позиций по потреблению внутри классов типичных и атипичных антипсихотиков в РКПБ, мы более подробно проанализировали случаи развития ЭПР при их применении.

3.2.3. Анализ экстрапирамидных реакций при применении галоперидола и рисперидона (структура, режим дозирования антипсихотиков, оценка потенциальных межлекарственных взаимодействий, тактика коррекции)

Мы распределили пациентов по виду ЭПР согласно классификации DSM-IV, выделив случаи изолированного развития ригидности, тремора, акатизии, острой дистонии (дискинезии), поздние дискинезии, и сочетанные ЭПР, а также неуточненные ЭПР, если не было уточнения симптомов отправителем (см. Рис. 8).

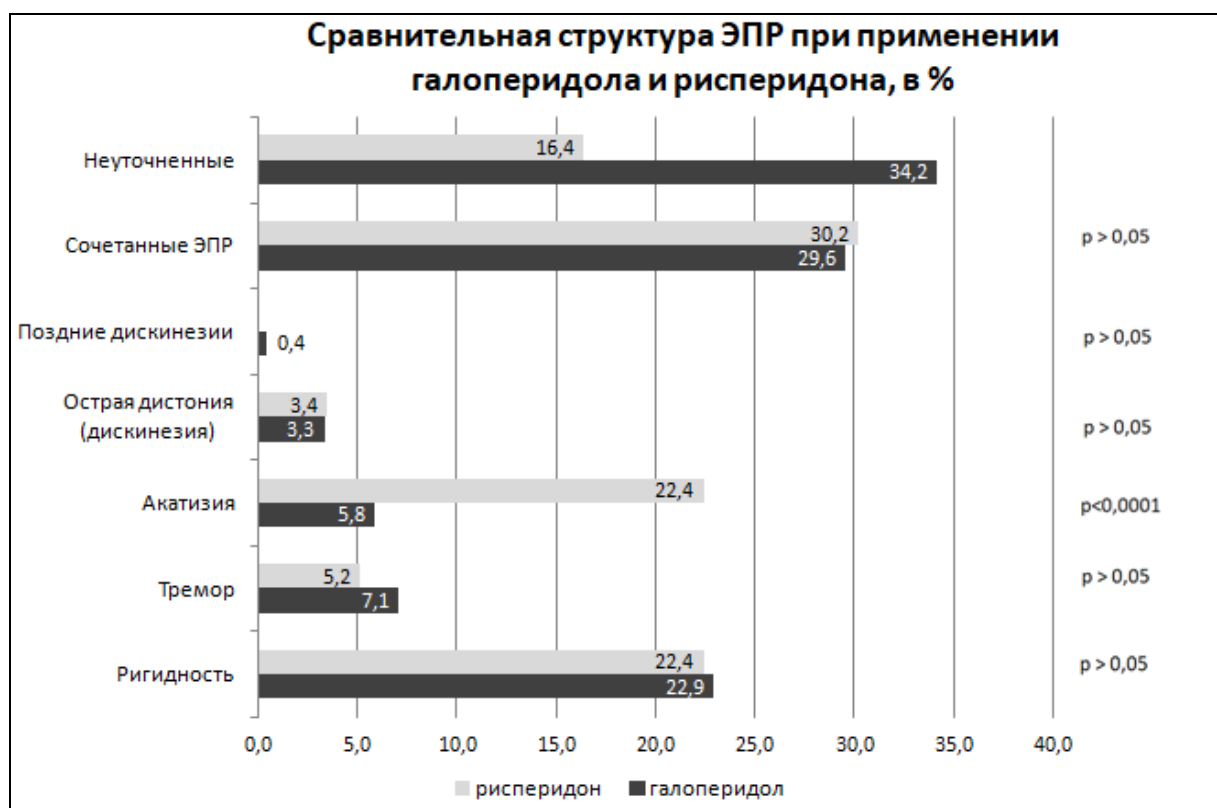


Рисунок 8.

ЭПР при применении галоперидола и рисперидона включали развитие акинетико-ригидного синдрома (мышечная скованность, гипертонус, ригидность мышц, брадикинезия), гиперкинетические симптомы (тремор, гиперкинезы, акатизия), дискинезии и дистонии (окулогирные кризы, тризм, тортиколлис).

Наиболее часто встречался такой симптом ЭПР, как ригидность мышц (22,4 и 22,9%, соответственно). Изолированный тремор присутствовал у 5,2% пациентов, получавших рисперидон, и у 7,1% пациентов, получавших галоперидол. При назначении рисперидона достоверно чаще встречалась акатизия (22,4 vs 5,8% при назначении галоперидола, $p < 0,0001$). Наиболее часто, как при назначении галоперидола, так и рисперидона встречались сочетанные ЭПР (29,6 и 30,2% соответственно).

Было зарегистрировано 8 случаев острой дистонии при назначении галоперидола и 4 случая — при назначении рисперидона, а также 1 случай развития поздней дискинезии (ПД) при назначении галоперидола.

В 16,4% СС при применении рисперидона и 34,2% при применении галоперидола вид ЭПР не был указан (неуточненные ЭПР).

Анализ дозирования галоперидола и рисперидона у пациентов с ЭПР

Мы проанализировали режим дозирования галоперидола и рисперидона, включив в анализ СС, в которых была указана суточная доза (внутри или в/м, за исключением депо-форм), во взаимосвязи с нозологической структурой и полом пациентов (см. Табл. 3.12. - 3.13.).

В нозологической структуре пациентов с ЭПР, получавших галоперидол и рисперидон, были представлены пациенты с диагнозами (по МКБ-10): F20-29 Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства, F00-09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства, F10 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Преобладали пациенты, страдающие шизофренией.

Таблица 3.12.

Структура пациентов с ЭПР по величине средней суточной дозы галоперидола и рисперидона, нозологии и полу, $M \pm m$, мг

	Нозология			Пол		Всего:
	F20-29	F00–09	F10	М	Ж	
галоперидол						
N, абс. (%)	156 (90,7)	14 (8,1)	2 (1,2)	92 (53,5)	80 (46,5)	172 (100)
M±m, мг	13,8±0,6 ⁽¹⁾	4,1±0,5	20,0	14,9±0,9 ⁽²⁾	11,75±0,7	13,4±0,6
рисперидон						
N, абс. (%)	95 (94,1)	3 (3,0)	-	42 (41,6)	59 (58,4)	101 (100)
M±m, мг	4,74±0,15 ⁽³⁾	2,75±0,75	-	4,6±0,24	4,6±0,19	4,75±0,2

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

⁽¹⁾ различия достоверны между пациентами с F00 – F09 и с F 20-29, $p < 0,0001$,

⁽²⁾ различия достоверны между пациентами мужского и женского пола, $p = 0,006$,

⁽³⁾ различия достоверны между пациентами с F00 – F09 и F20-29, $p = 0,02$.

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

Анализ структуры дозирования галоперидола и рисперидона показал, что среди пациентов с ЭПР, получавших галоперидол в дозе 5-10 мг/сут., достоверно преобладали лица женского пола (см. Табл. 3.13.). Среди пациентов с ЭПР, получавших галоперидол в дозе выше 15 мг, наоборот, достоверно выше была доля лиц мужского пола. Среди пациентов, страдающих шизофренией, 43 (27,6%) человека получали галоперидол в дозе 20 мг/сут. и более. Среди них также преобладали мужчины ($19,6$ vs $3,8\%$), что подтверждает предрасположенность лиц женского пола к развитию ЭПР при более низких дозах галоперидола.

Пациенты с ЭПР с органической патологией ЦНС получали галоперидол и рисперидон в более низких дозах, чем пациенты, страдающие шизофренией ($p < 0,0001$), что говорит о повышенном риске ЭПР у данной категории пациентов.

Таблица 3.13.

Структура пациентов с ЭПР по величине суточной дозы галоперидола и рисперидона (D, мг), нозологии и полу, абс. (%)

Суточная доза (D)	N абс. (%)	Нозология			Пол	
		F20-29	F00–09	F10	М	Ж
Галоперидол						
D < 5 мг	10 (5,8)	4 (2,6)	6 (42,9) ¹	-	4 (4,3)	6 (7,5)
5 мг ≤ D ≤ 10	84 (48,8)	76 (48,7)	8 (57,1)	-	36 (39,1)	48 (60,0) ³
D 15 мг	33 (19,2)	33 (21,2)	-	-	18 (19,6)	15 (18,8)
D 20 мг	24 (13,9)	22 (14,1)	-	2 (100)	16 (17,4)	8 (10,0)
D > 20 мг	21 (12,2)	21 (13,5)	-	-	18 (19,6)	3 (3,8) ⁴
Итого:	172 (100)	156 (100)	14 (100)	2 (100)	92 (100)	80 (100)
Рisperидон						
D < 4 мг	14 (13,9)	11 (11,6)	2 (66,7) ²	-	7 (16,7)	7 (11,9)
4 мг ≤ D ≤ 6 мг	82 (81,2)	79 (83,2)	1 (33,3)	-	33 (78,6)	49 (83,1)
D > 6 мг	5 (4,9)	5 (5,3)	-	-	2 (4,8)	3 (5,1)
Итого:	101 (100)	95 (100)	3 (100)	-	42 (100)	59 (100)

Примечание:

¹ различия достоверны между пациентами с F00-09 и пациентами с F20-29, $p < 0,0001$ (точный критерий Фишера)

² различия достоверны между пациентами с F00-09 и пациентами с F20-29, $p = 0,045$ (точный критерий Фишера).

³ различия достоверны между пациентами мужского и женского пола, $p = 0,009$ (χ^2 Пирсона)

⁴ различия достоверны между пациентами мужского и женского пола, $p = 0,0018$ (точный критерий Фишера)

73,8% пациентов получали галоперидол в дозе ≤ 15 мг/сут., 95,1% пациентов получали рисперидон в дозе ≤ 6 мг/сут., то есть в пределах средних терапевтических доз, что обосновывает необходимость персонализации их дозирования с учетом индивидуальных факторов риска.

Анализ сопутствующей терапии пациентов с ЭПР при назначении галоперидола и рисперидона

Сопутствующая терапия может оказывать влияние на риск развития осложнений фармакотерапии. Мы проанализировали сопутствующую психотропную терапию в случаях развития ЭПР и риск клинически значимых взаимодействий с помощью ресурса «Drug Interaction Checker» (см. Табл. 3.14).

Таблица 3.14.

Структура антипсихотической терапии пациентов с ЭПР при применении галоперидола и рисперидона и уровень клинической значимости потенциальных межлекарственных взаимодействий по данным ресурса «Drug Interaction Checker»

Антипсихотическая терапия	Галоперидол n = 240			Рisperидон n = 116		
	абс.	%	Уровень значимости взаимодействия	абс.	%	Уровень значимости взаимодействия
Монотерапия	161	67,1	-	97	83,6	-
Политерапия	79	32,9	дубликация	19	16,4	дубликация
2 антипсихотика	60	25,0	дубликация	16	13,8	дубликация
3 антипсихотика	17	7,1	дубликация	2	1,7	дубликация
4 антипсихотика	2	0,8	дубликация	1	0,9	дубликация
Типичные антипсихотики						
Галоперидол	-	-	-	2	0,8	опасные
Хлорпромазин	22	9,2	опасные	2	1,72	значимые
Зуклопентиксол *	11	4,6	нд	-	-	нд
Хлорпротиксен *	6	2,5	нд	3	2,59	нд
Флуфеназин	1	0,4	опасные	1	0,86	значимые
Тиоридазин	1	0,4	опасные	1	0,86	опасные
Перициазин *	1	0,4	нд	-	-	нд
Трифлуоперазин	1	0,4	опасные	-	-	значимые
Левомепромазин*	-	-	нд	3	2,59	нд
Атипичные антипсихотики						
Клозапин	31	12,9	опасные	10	8,62	опасные
Кветиапин	9	3,8	опасные	2	1,72	значимые
Оланзапин	4	1,7	значимые	-	-	значимые
Рisperидон	2	0,8	опасные	-	-	-
Амисульприд*	-	-	нд	1	0,86	нд

Примечание:

* ЛС отсутствует в базе «Drug Interaction Checker»

нд – нет данных в «Drug Interaction Checker»

Галоперидол в монотерапии был назначен в 161 случае (67,1%), рисперидон — в 97 случаях (83,6%). Частота назначения галоперидола и рисперидона в политерапии с другими антипсихотиками составила 32,9 и 16,4% соответственно, однако, эти цифры могут быть значительно выше, так как часто заявители не указывают информацию о сопутствующей фармакотерапии.

При антипсихотической политерапии одновременно назначалось до четырех антипсихотиков. Наиболее часто одновременно с галоперидолом и риспериδοном назначались типичные антипсихотики хлорпромазин, зуклопентиксол, хлорпротиксен и левомепромазин и атипичные антипсихотики клозапин, кветиапин и оланзапин.

Частота назначения потенциально опасных комбинаций галоперидола с другими антипсихотиками составила 27,9%, клинически значимых — 1,7%.

Потенциально опасными были взаимодействия галоперидола с типичными антипсихотиками тиоридазином, трифлуоперазином, хлорпромазином, флуфеназином; с атипичными антипсихотиками клозапином, кветиапином, риспериδοном. Эти комбинации могут вызвать удлинение интервала QT, гипотензию, приводить к усилению угнетающего действия галоперидола на ЦНС и холинолитических побочных эффектов. При этом, если назначение большинства потенциально опасных комбинаций требуют тщательного мониторинга клинического состояния пациента, то одновременное назначение галоперидола и тиоридазина является противопоказанным.

Частота назначения потенциально опасных комбинаций риспериδοна с другими антипсихотиками составила 10,3%, клинически значимых — 4,3%.

Потенциально опасными были взаимодействия риспериδοна с галоперидолом, тиоридазином, а также клозапином. Одновременное назначение риспериδοна и тиоридазина также является противопоказанным.

Кроме того, согласно ресурсу «Drug Interaction Checker», комбинации галоперидола/риспериδοна с другими антипсихотиками являются «терапевтической дубликацией», и их одновременное назначение в целом не рекомендуется.

Зуклопентиксол, хлорпротиксен, перициазин, левомепромазин и амисульприд отсутствуют в базе «Drug Interaction Checker», в связи с чем установить уровень клинической значимости взаимодействия галоперидола и риспериδοна с данными антипсихотиками не представлялось возможным. В то же время, согласно инструкциям производителей, каждый из этих антипсихотиков

может вызвать развитие ЭПР, а также риск ЭПР возрастает при их одновременном назначении с другими антипсихотиками.

Мы также оценили частоту одновременного назначения с галоперидолом и рисперидоном других психотропных ЛС, помимо антипсихотиков, и степень потенциальных клинически значимых межлекарственных взаимодействий с помощью ресурса «Drug Interaction Checker» (см. Табл. 3.15.).

Таблица 3.15.

Частота одновременного назначения галоперидола/ рисперидона с другими психотропными средствами у пациентов с ЭПР и оценка степени их потенциального межлекарственного взаимодействия с помощью ресурса «Drug Interaction Checker»

	Галоперидол n = 240			Рisperидон n = 116		
	n	%	Уровень значимости взаимодействия	n	%	Уровень значимости взаимодействия
Антидепрессанты						
Амитриптилин	12	5,0	опасные	2	1,7	значимые
Кломипрамин	1	0,4	опасные	1	0,9	значимые
Пароксетин	1	0,4	значимые	3	2,6	значимые
Циталопрам	1	0,4	опасные	1	0,9	опасные
Эсциталопрам	-	-	опасные	1	0,9	опасные
Флувоксамин	2	0,8	значимые	-	-	значимые
Сертралин	2	0,8	опасные	1	0,9	значимые
Венлафаксин	2	0,8	опасные	1	0,9	значимые
Противоэпилептические средства						
Карбамазепин	10	4,2	значимые	2	1,7	значимые
Вальпроевая кислота	4	1,7	значимые	6	5,2	значимые
Транквилизаторы						
Феназепам *	26	10,8	нд	3	2,6	нд
Диазепам	29	12,1	значимые	18	15,5	значимые
Лития карбонат	14	5,8	опасные	-	-	значимые
Корректоры ЭПР						
Тригексифенидил	68	28,3	значимые	38	32,8	значимые
Бипериден	2	0,8	значимые	-	-	значимые

Примечание:

* ЛС отсутствует в базе «Drug Interaction Checker»

нд – нет данных в «Drug Interaction Checker»

Одновременно с галоперидолом и риспериδοном назначались антидепрессанты, противосудорожные ЛС (карбамазепин и вальпроевая кислота, часто применяемые в психиатрической практике в качестве нормотимиков — стабилизаторов настроения), транквилизаторы, лития карбонат, а также корректоры ЭПР тригексифенидил и бипериден.

Суммарная частота одновременного с галоперидолом/риспериδοном назначения транквилизаторов (диазепама и феназепама) была достаточно высокой и составила 22,9 и 18,1%, соответственно. Суммарная частота одновременного назначения антидепрессантов составила около 10%.

Частота назначения потенциально опасных комбинаций галоперидола с другими психотропными ЛС составила 13,3%, клинически значимых — 48,3%. К категории опасных относились взаимодействия галоперидола с антидепрессантами амитриптилином, кломипрамином, циталопрамом, эсциталопрамом, сертралином, венлафаксином, а также лития карбонатом.

Так, одновременное назначение галоперидола и амитриптилина приводит к увеличению уровня амитриптилина в крови, риску удлинения интервала QT и развития судорог. При этом, если назначение большинства потенциально опасных комбинаций требует тщательного клинико-лабораторного мониторинга пациента, то одновременного назначения галоперидола и циталопрама следует избегать.

Частота назначения потенциально опасных комбинаций риспериδοна с другими психотропными ЛС составила 1,7%, клинически значимых — 64,6%. Потенциально опасными были комбинации риспериδοна с антидепрессантами циталопрамом и эсциталопрамом. При одновременном назначении риспериδοна и эсциталопрама необходим тщательный мониторинг, а одновременного назначения риспериδοна и циталопрама следует избегать. Представляет интерес, что для антидепрессантов, карбамазепина, вальпроевой кислоты и лития карбоната описана возможность развития НПП в виде тремора.

Суммарная структура комбинаций галоперидола и риспериδοна с другими антипсихотиками и психотропными ЛС по клинической значимости межлекарственных взаимодействий представлена на Рис. 9 - 10.



Рисунок 9.

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



Рисунок 10.

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

Обращает на себя внимание высокая частота одновременного назначения галоперидола/рисперидона и корректоров ЭПР из класса ЦХ тригексифенидила и биперидена. Тригексифенидил был назначен 68 пациентам, получающим галоперидол (28,3%), и 38 пациентам, получающим рисперидон (32,76%).

Взаимодействия галоперидола и рисперидона с ЦХ относятся к клинически значимым: возрастает риск центральных и периферических холинолитических побочных эффектов, угнетения ЦНС и поздних дискинезий, а также снижается эффективность антипсихотиков.

Анализ тактики коррекции ЭПР у пациентов, получающих галоперидол и рисперидон.

Мы также проанализировали тактику коррекции ЭПР. Тактика и продолжительность лечения, вероятно, зависели от вида и выраженности ЭПР и варьировали в широких пределах (см. Табл. 3.16.).

Таблица 3.16.

Тактика коррекции ЭПР при применении галоперидола и рисперидона, абс./%

Терапия ЭПР	галоперидол N = 240		рисперидон N = 116	
	n	%	n	%
Отмена антипсихотика	44	18,3	43	37,1
Снижение дозы антипсихотика	19	7,9	16	13,8
Назначение корректоров ЭПР	167	69,6	72	62,1
Увеличение дозы корректора	20	8,3	14	12,1
Тригексифенидил	107	44,6	47	40,5
Бипериден	25	10,4	8	6,9
Амантадин	12	5,0	2	1,7
Толперизон	3	1,3	2	1,7
Витамины (B1, B6, C)	34	14,2	22	19,0
Транквилизаторы	27	11,2	12	10,3
Диазепам	20	8,3	8	6,9
Феназепам	7	2,9	4	3,4
Ноотропы	27	11,3	14	12,0
Пирацетам	23	9,6	10	8,6
«Ноотропы» (без уточнения ЛС)	4	1,7	4	3,4
Инфузионная (детоксикационная) терапия	45	18,8	-	-
Тиосульфат натрия	5	2,1	-	-
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	4	1,7	4	3,4
Плазмаферез	2	0,8	2	1,72

Также при развитии ЭПР назначались препараты амантадина и толперизона, витаминов, ноотропов, транквилизаторов, и, реже, другие препараты

(дифенгидрамин, реамберин, этоксидол, кортексин). Проводилась инфузионная и дезинтоксикационная терапия (натрия хлорид, декстроза, декстраны, растворы электролитов), в том числе в двух СС было указано о проведении плазмафереза.

В подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора был описан 1 случай развития ЭПР при применении галоперидола в дозе 7,5 мг/сут., в котором у пациента была подтверждена генетическая предрасположенность к развитию данного осложнения (выявлено гетерозиготное носительство аллеля *CYP2D*4*, способствующее снижению скорости метаболизма галоперидола).

Таким образом, в случаях развития ЭПР часто встречалась политерапия антипсихотиками и другими психотропными ЛС. Назначались лекарственные комбинации, увеличивающие риск развития НПР и ЭПР, в частности. В большинстве случаев развитие ЭПР при применении галоперидола и рисперидона происходило при назначении средних терапевтических доз антипсихотиков. Развитие ЭПР вызывало необходимость интенсификации лечения — дополнительных лекарственных назначений, перевода в ОРИТ и консультаций узких специалистов, что удорожало стоимость лечения пациентов. Генетические особенности пациентов также могли вносить вклад в развитие ЭПР при назначении средних терапевтических доз галоперидола и рисперидона.

С учетом широкой распространенности ЭПР по данным СС подсистемы «Фармаконадзор», их негативным влиянием на качество жизни и комплаентность, изменением структуры потребления антипсихотиков в РКПБ в 2008-2012 гг. с увеличением использования атипичных антипсихотиков, мы проанализировали динамику назначения и потребления корректоров ЭПР в РКПБ как индикатора частоты ЭПР.

3.3. Анализ частоты экстрапирамидных реакций в РКПБ

3.3.1. Анализ частоты назначения корректоров экстрапирамидных реакций в РКПБ

Мы задали запрос в базу данных отдела АСУ РКПБ о количестве пациентов (все нозологии), которым назначались препараты-корректоры ЭПР,

зарегистрированные в Российской Федерации, по МНН и торговым наименованиям: ЦХ тригексифенидил (Циклодол) и бипериден (Акинетон, Безак, Мендилекс), антипаркинсонический препарат с допаминергическим действием амантадин (ПК-Мерц, Мидантан), миорелаксанты центрального действия толперизон (Мидокалм), баклофен (Баклосан), тизанидин (Сирдалуд). Ниже представлены данные о количестве пациентов, получавших препараты-корректоры ЭПР (по МНН), в 2008-2012 гг. (см. Табл. 3.17.).

Таблица 3.17.

Частота назначения корректоров ЭПР в РКПБ в 2008-2012 гг., абс. (%)

Годы	N, абс.	Количество пациентов, получавших препараты-корректоры, абс. (%)				
		Всего	тригексифенидил	бипериден	амантадин	толперизон
2008	9071	1393 (15,36)	1337 (14,7)	4 (0,04)	35 (0,39)	17 (0,19)
2009	8918	1352 (15,16)	1320 (14,8)	1 (0,01)	25 (0,28)	6 (0,07)
2010	8690	1040 (11,97)	1020 (11,7)	7 (0,08)	13 (0,15)	-
2011	8525	1324 (15,53)	1270 (14,9)	3 (0,04)	47 (0,55)	4 (0,05)
2012	9321	1532 (16,44)	1320 (14,2)	187 (2,01)	21 (0,23)	4 (0,04)

Доля пациентов РКПБ, получавших любой корректор ЭПР, увеличилась с 15,36 до 16,44% ($p=0,0476$). Наиболее часто назначаемым в РКПБ корректором ЭПР был ЦХ тригексифенидил с частотой назначения до 14,9%, которая практически не изменилась с 2008 по 2012 гг. В 2010 году доля пациентов, получающих тригексифенидил, была минимальной (11,7%), так же как и доля пациентов, получающих любой препарат-корректор ЭПР (11,97%), что совпадало по времени со снижением потребления в РКПБ типичных антипсихотиков и антипсихотиков в целом. Частота назначения других препаратов-корректоров ЭПР не превышала 1% (за исключением биперидена, частота назначения которого резко увеличилась в 2012 году, составив 187 случаев (2,01%)).

В структуре пациентов РКПБ пациенты, страдающие органической патологией ЦНС (F00-09 по МКБ-10) и расстройствами шизофренического спектра (F20-29 по МКБ-10), в сумме составляют более 70% (см. Приложение 3). Мы проанализировали частоту назначения корректоров ЭПР среди пациентов с диагнозами F00-09 и F20-29 по МКБ-10 (см. Табл. 3.18-3.19).

До 7,55% пациентов с органической патологией ЦНС получали корректоры ЭПР (см. Табл. 3.18.). Преобладало назначение ЦХ тригексифенидила. В 2010 году доля пациентов, получавших корректоры ЭПР, также была минимальной. За период наблюдения отмечается снижение частоты применения корректоров ЭПР у пациентов с органической патологией ЦНС с 7,45 до 5,42% ($p=0,0014$).

Таблица 3.18.

**Частота назначения корректоров ЭПР пациентам РКПБ
с диагнозом F00-09 по МКБ-10 в 2008-2012 гг., абс. (%)**

Годы	N, абс.	Количество пациентов, получавших препараты-корректоры, абс.(%)				
		Всего	тригексифенидил	бипериден	амантадин	толперизон
2008	3088	230 (7,45)	222 (7,19)	-	5 (0,16)	3 (0,10)
2009	3113	235 (7,55)	230 (7,39)	1 (0,03)	4 (0,13)	-
2010	3060	159 (5,20)	156 (5,10)	-	3 (0,10)	-
2011	2826	154 (5,45)	151 (5,34)	1 (0,04)	2 (0,07)	-
2012	3079	167 (5,42)	138 (4,48)	24 (0,78)	5 (0,16)	-

Среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра корректоры ЭПР получали до 35,35% (см. Табл. 3.19.). Частота назначения корректоров ЭПР с 2008 по 2012 гг. в этой группе пациентов увеличилась с 31,23 до 35,35 % ($p=0,0003$). В 2010 году доля пациентов с шизофренией, получавших корректоры ЭПР, также была минимальной (26,93%). Назначение корректора ЭПР тригексифенидила преобладало, однако в 2012 году значительно увеличилась доля пациентов, получающих бипериден.

Таблица 3.19.

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

Годы	N, абс.	Количество пациентов, получавших препараты-корректоры, 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)

Более высокая частота назначения корректоров ЭПР среди пациентов с диагнозом F20-29, вероятно, связана с более активной антипсихотической терапией.

Эти данные были получены на основании эпикризов, содержащихся в базе данных отдела АСУ РКПБ. Однако, мы допускаем, что в связи с длительными сроками госпитализации, частой сменой лекарственной терапии, эпикризы могут содержать не полную информацию о фармакотерапии.

3.3.2 Анализ частоты экстрапирамидных реакций среди пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров

Мы провели анализ частоты ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров. В качестве лекарственного триггера развития ЭПР мы использовали факт назначения препаратов ЦХ тригексифенидила или биперидена («назначение ЦХ»). Мы отобрали 300 историй болезни пациентов с диагнозом F20-29 по МКБ-10 за 2012 год. Результаты анализа историй болезни представлены в таблице сопряженности (см. Табл. 3.20.)

Таблица 3.20.

Сравнительная частота выявления триггера ЭПР «назначение ЦХ» у пациентов с ЭПР и без ЭПР

Триггер +/-	ЭПР (+) n=90	ЭПР (-) n=210
Назначение ЦХ (+) n=102	77 (75,5%)	25 (24,5%)
Назначение ЦХ (-) n=198	13 (6,6%)	185 (93,4%)

Примечание: ЦХ — центральные холиноблокаторы – препараты тригексифенидила или биперидена

Как видно из Табл. 3.20., при выявлении триггера «назначение ЦХ» у 75,5% пациентов были симптомы ЭПР (по записям в дневниках наблюдений, консультациях невролога, терапевта, клинического фармаколога). При отсутствии триггера «назначение ЦХ» ЭПР отсутствовали у 93,4% пациентов.

В 13 случаях из 90 при наличии ЭПР не были назначены ЦХ. В одном случае у пациентки в анамнезе отмечалась непереносимость тригексифенидила, в связи с чем он не был назначен при наличии показаний. В других случаях для коррекции ЭПР применялись амантадин (Мидантан, ПК-Мерц) (8 случаев), витамины В1 и В6, диазепам, пирацетам.

В 25 случаях из 102 (24,5%) ЦХ были назначены в отсутствие ЭПР одновременно с назначением антипсихотиков, относящихся к высокопотентным антагонистам DRD2 рецепторов, вероятно, с профилактической целью, что может быть целесообразно при высоком ожидаемом риске развития ЭПР. Однако, анализ историй болезни показал, что только в 7 из 25 случаев превентивного назначения ЦХ в последующем развивались ЭПР. У большинства пациентов ЭПР не развивались в последующем даже после отмены ЦХ и при назначении более высоких доз антипсихотиков. Так, пациентке М. одновременно с галоперидолом в дозе 2,5 мг 3 раза/сут. был назначен тригексифенидил в дозе 2 мг/сут., который применялся в течение 42 дней, при этом после его отмены не было проявлений ЭПР.

Помимо повышения затрат, назначение ЦХ чревато развитием НПР. Так, в 5 случаях назначение тригексифенидила (при этом в 2х случаях – в отсутствие симптомов ЭПР) привело к задержке мочеиспускания, констипации, что потребовало консультаций узких специалистов (хирург, уролог, терапевт) и дополнительных лекарственных назначений. У пациента М. в связи с развитием ригидности мышц лица и верхних конечностей на фоне терапии галоперидолом по 0,3 мг 3 раза/сут. внутрь назначались попеременно тригексифенидил (Циклодол) и бипериден (Безак) по 2 мг 2 раза/сут., в общей сложности, в течение 96 дней. Это привело к развитию острой задержки мочи, констипации, по поводу которых были дополнительно назначены доксазозин (Урокард таблетки 4 мг) №14, неостигмин (Прозерин раствор для инъекций 0,05% - 1,0 мл) в/м №3, сеннозиды А и В (Сенаде таблетки 13,5 мг) №5, дротаверин раствор для инъекций 2мг/мл – 2,0 мл № 3.

Результаты анализа историй болезни пациентов, страдающих шизофренией, с помощью методологии Глобальных триггеров (триггер — назначение ЦХ), представлены в таблице (см. Табл. 3.21.). Частота ЭПР составила 30 случаев на 100 госпитализированных пациентов с диагнозом «Шизофрения».

Таблица 3.21.

**Результаты анализа историй болезни с помощью методологии
Глобальных триггеров (триггер — назначение ЦХ)**

Показатели	n/N	%
Частота ЭПР (в общей выборке пациентов с шизофренией)	90/300	30,0
Частота холинолитических НПР (задержка мочи, констипация) (в случаях назначения ЦХ)	5/102	4,9
Частота назначения ЦХ без описания ЭПР (в случаях назначения ЦХ)	25/102	24,5
Кол-во предотвратимых НПР (от общего количества НПР)	95/95	100
Структура НПР по категории вреда:		
Е, F	92/95	96,8
G	1/95	1,1
Н	2/95	2,2
I	0/95	0

Примечание:

Е Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения

F Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или ее продления

G Стойкий вред здоровью

Н Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации

I Смерть пациента

Большинство развившихся НПР (92 из 95, 96,8%) потребовали дополнительных лекарственных назначений и продления госпитализации.

Стойкий вред был нанесен здоровью пациента, у которого потребовалось наложение эпицистостомы в связи с острой задержкой мочи.

В двух случаях с помощью триггера «назначение ЦХ» были выявлены НПР, создавшие угрозу жизни пациентов. В первом случае у пациентки Н. развившееся ЭПР (дистония мышц глотки) привело к поперхиванию пищей с потерей сознания, с последующей госпитализацией и лечением в условиях ОРИТ. Во втором случае после однократного в/м введения галоперидола раствор 0,5% - 1,0

мл и аминазина раствор 2,5% - 1,0 мл развились скованность, гипертонус конечностей, нарушение сознания, что также потребовало лечения в условиях ОРИТ.

Все развившиеся НПР, включая ЭПР, являются дозозависимыми и предотвратимыми.

Поскольку триггер ЭПР «назначение ЦХ» ранее не применялся в исследованиях в отечественной психиатрической практике, мы оценили его чувствительность, специфичность, PPV, NPV (см. Рис. 11).

Fisher's Exact Test			
The two-sided P value is < 0.0001, considered extremely significant. The row/column association is statistically significant.			
<u>Sensitivity and specificity</u>			
Variable	Value	95% Confidence Interval	
Sensitivity	0.8652	0.7763	to 0.9284
Specificity	0.8821	0.8280	to 0.9239
Positive Predictive Value	0.7700	0.6753	to 0.8486
Negative Predictive Value	0.9348	0.8890	to 0.9659
Likelihood Ratio	7.335		
<u>Data analyzed</u>			
	Column A	Column B	Total
Top row	77 (27%)	23 (8%)	100 (35%)
Bottom row	12 (4%)	172 (61%)	184 (65%)

Total	89 (31%)	195 (69%)	284 (100%)

Рисунок 11. Операционные характеристики (чувствительность, специфичность, ppv, npv) теста — использование триггера ЭПР «назначение ЦХ»

Чувствительность триггера ЭПР «назначение ЦХ» составила 0,8652, специфичность — 0,8821, PPV — 0,77, NPV — 0,93.

В 2012 году в РКПБ по данным ежегодных годовых отчетов о работе врача клинического фармаколога было зарегистрировано 97 СС об ЭПР у пациентов, страдающих шизофренией. С учетом того, что в 2012 году в РКПБ было пролечено 3669 пациентов с диагнозом «Шизофрения», частота ЭПР по данным

метода СС составила 2,6%. С помощью методологии Глобальных триггеров сопоставимое количество ЭПР (90) было выявлено при анализе всего лишь 300 историй болезни, а частота ЭПР составила 30%. Таким образом, выявляемость ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров была в 11,5 раз выше.

При развитии ЭПР в 8 случаях (8,9%) назначался амантадин, а также витамины группы В, пирацетам, диазепам, которые являются менее специфичными в отношении терапии ЭПР, но также могут быть в перспективе рассмотрены для использования в качестве лекарственных триггеров ЭПР в психиатрической практике, что могло бы повысить выявляемость ЭПР в совокупности с триггером «назначение ЦХ».

3.3.3. Анализ затрат и потребления корректоров экстрапирамидных реакций в РКПБ в 2008-2012 гг.

Мы также проанализировали динамику затрат на закупку препаратов-корректоров ЭПР и их потребления в 2008-2012 гг. в РКПБ (см. Табл. 3.22.).

Таблица 3.22.

**Затраты и потребление препаратов-корректоров ЭПР
в РКПБ в 2008-2012 гг., тыс. руб., DDD/100 койко-дней**

Препараты- корректоры ЭПР (МНН)	Затраты, тыс. руб.					Потребление, DDD/100 койко-дней				
	2008	2009	2010	2011	2012	2008	2009	2010	2011	2012
тригексифенидил	100,7	190,1	191,4	241,3	208,5	11,8	14,8	11,4	14,5	13,87
бипериден	-	-	-	-	279,8	-	-	-	-	3,3
амантадин	41,5	34,7	13,1	-	81,6	0,29	0,20	0,09	-	0,32
толперизон	23,99	-	3,26	-	6,72	0,30	-	0,01	-	0,01
Всего	166,2	225,7	207,7	241,3	576,6	12,4	15,0	11,5	14,5	17,5

За период наблюдения затраты на закупку препаратов-корректоров ЭПР увеличились почти в 3,5 раза — со 166,2 до 576,6 тыс. руб. Наиболее выраженным был рост затрат на корректоры ЭПР в 2012 году преимущественно за счет закупки оригинального препарата биперидена (Акинетон). Затраты на закупку тригексифенидила и амантадина также увеличились в 2 раза. Увеличение затрат на закупку корректоров ЭПР произошло на фоне снижения количества коек и

койко-дней в РКПБ и на фоне увеличения потребления атипичных антипсихотиков.

Согласно АТС/DDD методологии, рекомендуемое значение 1 DDD тригексифенидила и биперидена составляет 10 мг. В то же время, при расчете потребления и выборе значения 1 DDD ВОЗ рекомендует учитывать локальные особенности их применения (так называемая PDD, или *prescribed daily dose* — назначаемая дневная доза).

Анализ реальной практики назначения корректоров ЭПР в РКПБ по методологии Глобальных триггеров показал, что 45% пациентов получали тригексифенидил в дозе 2 мг/сут., 55% пациентов — в дозе 4 мг/сут., 47% пациентов получали бипериден в дозе 2 мг/сут., 52 % пациентов — в дозе 4 мг/сут, 1% – в дозе 8 мг/сут. Таким образом, средняя суточная доза тригексифенидила составила 3,17 мг/сут., биперидена — 3,05 мг/сут. В связи с этим, при расчете потребления корректоров ЭПР мы приняли значения 1 DDD тригексифенидила и биперидена равными 3 мг.

В целом, потребление корректоров ЭПР увеличилось с 12,4 DDD/100 койко-дней в 2008 году до 17,5 DDD/100 койко-дней в 2012 году за счет увеличения частоты использования тригексифенидила и биперидена (см. Табл. 3.22.). Таким образом, на фоне увеличения использования атипичных антипсихотиков в РКПБ потребление корректоров ЭПР не снизилось, а имело тенденцию к увеличению, а перечень корректоров ЭПР и затраты на них существенно увеличились.

Полученные нами данные о частоте назначения корректоров ЭПР с использованием базы отдела АСУ и рассчитанные согласно методологии АТС/DDD в целом по РКПБ без учета нозологий оказались сопоставимы. Данные о частоте назначения корректоров ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией, полученные с помощью базы данных АСУ РКПБ, сопоставимы с частотой ЭПР, выявленной с помощью методологии Глобальных триггеров. Анализ частоты назначения корректоров ЭПР может быть рекомендован к применению в психиатрических учреждениях с целью скрининга частоты ЭПР и оценки динамики данного явления. Методология Глобальных триггеров может

быть рекомендована для более детального анализа, активного мониторинга НПР и оценки рациональности фармакотерапии. В качестве триггеров ЭПР могут быть использованы не только ЦХ, но и лекарственные средства других фармакологических групп, применяемые для коррекции ЭПР.

Отсутствие персонализированного подхода к дозированию антипсихотиков, в частности, недостаточное использование фармакогенетических методов, выявляющих генетические особенности метаболизма ЛС у конкретных пациентов, могут быть, в том числе, причинами сохранения высокой частоты ЭПР в психиатрической практике. Мы изучили ассоциацию носительства наиболее распространенного среди европейцев полиморфизма гена *CYP2D6* rs3892097 (аллеля *CYP2D6**4) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР среди пациентов РКПБ, страдающих шизофренией.

3.4. Фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (*CYP2D64) (маркер 1846G>A) и развития ЭПР при применении галоперидола**

Было спланировано как обсервационное поперечное исследование «случай-контроль». Мы проанализировали и сравнили частоту встречаемости полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6**4) (маркер 1846G>A) среди пациентов РКПБ, страдающих шизофренией, получающих галоперидол в монотерапии в дозах не более 20мг/сут., с ЭПР и без ЭПР.

Группы пациентов с ЭПР и без ЭПР были сопоставимы по возрасту, стажу заболевания, половому и этническому составу и доле курящих лиц, величине суточной дозы галоперидола (см. Глава Материалы и Методы, Табл. 2.2.-2.3.).

В структуре ЭПР были представлены преимущественно симптомы паркинсонизма: скованность (10 из 27 пациентов, 37,04%), тремор (10 из 27 пациентов, 37,04%), или их сочетание. Также были представлены 2 случая острой дистонии — мышц языка и сочетания дистонии лица и тремора нижних конечностей (2 из 27 пациентов, 7,4%). Акатизия присутствовала в структуре ЭПР в сочетании с тремором и/или скованностью (3 случая из 27, 11,1%).

Мы определили частоты генотипов и аллелей по полиморфизму rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) в общей группе пациентов, получающих галоперидол, для оценки соответствия распределения генотипов в данной выборке закону Харди-Вайнберга (см. Табл. 3.23.).

Таблица 3.23.

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-value
	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)	

Фактические и ожидаемые частоты генотипов в общей выборке не имели достоверных различий, что позволяет сделать вывод о ее репрезентативности для проведения дальнейшего анализа. Частота аллеля 1846A (*CYP2D6*4*) в общей группе пациентов составила 20,37%, что соответствует сведениям о распространенности данного полиморфизма в европейской популяции.

Сравнительная структура генотипов и аллелей по полиморфизму rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) в группах пациентов с ЭПР и без ЭПР представлены в таблице (см. Табл. 3.24.).

Таблица 3.24.

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

Генотип	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

Примечание: * точный критерий Фишера

В группе пациентов с ЭПР была достоверно выше частота гетерозиготного носительства аллеля *CYP2D6*4* (маркер 1846G>A) (генотип 1846GA) (51,9 vs 14,8% в группе пациентов без ЭПР, p=0,0084). Наоборот, в группе пациентов без ЭПР была выше частота генотипа 1846 GG (81,5 vs 44,4%, p=0,0103).

Частота встречаемости аллеля 1846A (*CYP2D6**4) (маркер 1846G>A) в группе пациентов с ЭПР также была достоверно выше, чем в группе пациентов без ЭПР (29,6% vs 11,1%, $p = 0,03$) (см. Табл. 3.25.).

Таблица 3.25.

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

Аллели	Пациенты с ЭПР (n = 27)		Пациенты без ЭПР (n = 27)		P-value*
	n	%	n	%	
1846 G	38	70,4	48	88,9	p=0,03
1846 A	16	29,6	6	11,1	

Примечание: * точный критерий Фишера

Таким образом, нами была выявлена достоверная ассоциация между носительством аллеля *CYP2D6**4 (маркер 1846G>A) и развитием ЭПР при применении галоперидола в дозах до 20 мг/сут.

Генотипирование на выявление носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6**4) (маркер 1846G>A) имело чувствительность 0,7; специфичность 0,11; PPV 0,44; NPV 0,27 (см. Рис. 12).

Fisher's Exact Test			
The two-sided P value is 0.0300, considered significant.			
The row/column association is statistically significant.			
<u>Sensitivity and specificity</u>			
Variable	Value	95% Confidence Interval	
Sensitivity	0.7037	0.5636	to 0.8202
Specificity	0.1111	0.04189	to 0.2261
Positive Predictive Value	0.4419	0.3345	to 0.5525
Negative Predictive Value	0.2727	0.1074	to 0.5025
Likelihood Ratio	0.7917		
<u>Data analyzed</u>			
	Column A	Column B	Total
Top row	38	48	86
	(35%)	(44%)	(80%)
Bottom row	16	6	22
	(15%)	(6%)	(20%)

Total	54	54	108
	(50%)	(50%)	(100%)

Рисунок 12. Операционные характеристики (чувствительность, специфичность, ppv, npv) теста — генотипирование на выявление полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D64) (маркер 1846G>A)**

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шизофрения как хроническое инвалидизирующее психическое заболевание, имеет тяжелые социально-экономические последствия. Медицинские и социальные затраты на лечение шизофрении составляют большую часть бюджета здравоохранения, при этом около 80% медицинских затрат связаны с первичными и повторными госпитализациями, в том числе по причине обострения заболевания в связи с отказом от лечения [28], а также с затратами на коррекцию НПР. При этом причиной отказа пациентов от приема антипсихотиков могут быть, в том числе, их труднопереносимые снижающие качество жизни НПР, особенно ЭПР.

В нашем исследовании мы оценили динамику потребления и затрат на закупку антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР в ГАУЗ «РКПБ им.акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ», являющейся одним из крупнейших медицинских учреждений психиатрического профиля в Российской Федерации. Также мы проанализировали количество и структуру НПР, включая ЭПР, при применении типичных и атипичных антипсихотиков на уровне Российской Федерации на основании спонтанных сообщений, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора и в РКПБ, в связи с важностью влияния параметров безопасности антипсихотической терапии на комплаентность, и в конечном счете, на эффективность лечения психических расстройств.

Затраты на закупку антипсихотиков в РКПБ ежегодно составляли около 60% от затрат на закупку медикаментов. Ежегодные расходы только на закупку атипичных антипсихотиков достигали 37 млн. руб. Суммарные затраты на закупку антипсихотиков в РКПБ увеличились с 33,3 в 2008 году до 47,3 млн рублей в 2011 году на фоне ежегодного сокращения коечного фонда и количества койко-дней. Ежегодный рост затрат на закупку антипсихотиков частично объясняется инфляцией, но также и высокой стоимостью атипичных антипсихотиков и закупкой препаратов, имеющих более высокую стоимость, при наличии более дешевых альтернатив.

Затраты на закупку атипичных антипсихотиков за период наблюдения в 2,7-4,6 раза превышали затраты на закупку типичных, при этом потребление типичных антипсихотиков в единицах DDD, наоборот, в 2,3-3,7 раза превышало потребление атипичных. Таким образом, большинству пациентов РКПБ были назначены типичные антипсихотики. Наши результаты согласуются с данными о продажах антипсихотиков в рублях и в натуральных показателях по Российской Федерации [54]. Так, в 2009 году 2/3 объема продаж антипсихотиков (в рублях) приходилось на атипичные антипсихотики. При этом, в 2010 году на типичные антипсихотики приходилось 86% объема продаж в натуральных показателях, а на долю атипичных — лишь 14% [38]. По данным Крутова В.В. (2010), при лечении шизофрении в психиатрическом стационаре также преобладало назначение типичных антипсихотиков [24]. Таким образом, в условиях ограниченного бюджета здравоохранения, выявляется несоответствие между клиническими потребностями пациентов и суммой затрат на атипичные антипсихотики. При этом, мы не учитывали затраты на закупку других психотропных средств, также назначаемых при шизофрении, величина которых может составлять до половины затрат на закупку антипсихотиков [29]. Таким образом, закупка дорогостоящих препаратов атипичных антипсихотиков для небольшого числа пациентов снижает доступность типичных антипсихотиков и других лекарственных средств, включая жизненно-важные лекарственные препараты.

По нашим данным, абсолютными лидерами по потреблению среди всех антипсихотиков были галоперидол и хлорпромазин, которые в совокупности получали более половины пациентов РКПБ. Галоперидол является «золотым стандартом» лечения шизофрении, оказывая наиболее выраженное влияние на так называемые «продуктивные симптомы» заболевания — бред, галлюцинации. Потребление типичных антипсихотиков трифлуоперазина, зуклопентиксола, флуфеназина, относящихся, как и галоперидол, к высокопотентным антагонистам DRD2 рецепторов дофамина, было ниже. Хлорпромазин часто назначается с целью купирования психомоторного возбуждения и достижения снотворно-седативного эффекта.

Лидерами по потреблению среди атипичных антипсихотиков были клозапин (около 10 DDD/100 койко-дней ежегодно), рисперидон (потребление увеличилось до 7,91 DDD/100 койко-дней в 2012 году) и кветиапин (потребление увеличилось до максимума в 2011 году — 11,11 DDD/100 койко-дней, в 2012 году составило 7,91 DDD/100 койко-дней). На рисперидон, кветиапин, а также арипипразол приходились наибольшие затраты при закупке медикаментов.

Клозапин является препаратом выбора при резистентных формах шизофрении, но также широко назначается с седативной целью, при этом риск развития ЭПР при применении клозапина низкий. Рисперидон, помимо выраженного антипсихотического эффекта, оказывает благоприятное влияние на негативные симптомы шизофрении и при этом является наиболее изученным из атипичных антипсихотиков. В то же время, величина потребления и целесообразность высоких затрат на закупку дорогостоящих препаратов атипичного антипсихотика кветиапина в РКПБ вызывают сомнения, так как, по данным систематического обзора 2015 года, кветиапин имел незначительные преимущества по влиянию на психотические симптомы по сравнению с плацебо, при этом вызывал НПП в виде набора веса и седации [143].

Анализ «минимизации затрат» показал, что наиболее экономически-эффективным является назначение генерических пероральных препаратов типичных антипсихотиков галоперидола и трифлуоперазина, которые также наиболее клинически востребованы, что подтверждается величиной их потребления. Стоимость 1 DDD некоторых оригинальных препаратов хлорпроликсена превышала стоимость 1 DDD генерических препаратов галоперидола более чем в 80 раз, при этом они находились на 12 и 14 месте по уровню потребления, поэтому выбор в пользу генерических препаратов хлорпроликсена был бы более экономически целесообразным с учетом востребованности данного типичного антипсихотика.

Стоимость 1 DDD препаратов атипичных антипсихотиков была выше и достигала 1242,2 руб. в случае с оригинальным препаратом азенапина. Также нами было выявлено преобладание потребления более дорогостоящих препаратов

атипичных антипсихотиков, при наличии более дешевых генерических препаратов. Так, стоимость 1 DDD большинства генерических препаратов клозапина и кветиапина, а также генерического препарата рисперидона «Торендо» таблетки 4 мг №20 была сопоставимой с типичными антипсихотиками. В связи с меняющейся ситуацией на фармацевтическом рынке, в условиях ограниченного бюджета здравоохранения, для снижения затрат на закупку медикаментов, в психиатрическом стационаре рекомендуется внедрение и регулярное применение методики минимизации затрат с помощью расчета и сравнения стоимости 1 DDD при планировании закупок лекарственных препаратов, что особенно актуально в отношении наиболее востребованных антипсихотиков с доказанной эффективностью.

Последующий анализ СС об НПР при применении типичных и атипичных антипсихотиков, зарегистрированных в подсистеме «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора показал, что ежегодное и общее количество НПР при их применении было сопоставимо.

В целом, лидеры по количеству СС об НПР среди типичных и атипичных антипсихотиков в базе АИС «Фармакондзор» также имели максимальное потребление в РКПБ. Эта корреляция может быть объяснена тем, что отправителями СС являлись в основном крупные психиатрические стационары. С учетом более низкого уровня потребления атипичных антипсихотиков, сообщаемость об НПР при их применении была выше, что, вероятно, объясняется настороженностью врачей в отношении безопасности относительно новых препаратов атипичных антипсихотиков и обязанностью владельцев регистрационных удостоверений проводить более интенсивный мониторинг НПР в первые годы выхода новых препаратов на фармацевтический рынок.

Сопоставимой в структуре НПР типичных и атипичных антипсихотиков была доля седативных НПР, судорожного синдрома, адрено- и холинолитических НПР, НПР со стороны ССС, ЖКТ и аллергических реакций, что говорит о сопоставимой частоте данных осложнений при применении типичных и атипичных антипсихотиков.

В структуре НПП атипичных антипсихотиков была достоверно выше доля метаболических (4,8% vs 0,4%, $p < 0,0001$) и эндокринных расстройств (7,1% vs 1,1%, $p < 0,0001$), что согласуется с данными клинических исследований, а также лекарственного гепатита, НПП со стороны крови и ЦНС (галлюцинаций, тревоги, нарушения сна, настроения).

ЭПР составили 58,4% в структуре НПП типичных антипсихотиков и 25,1% в структуре НПП атипичных антипсихотиков ($p < 0,0001$). Максимальное количество и доля ЭПР в структуре всех НПП были выявлены для высокопотентных антагонистов DRD2 рецепторов дофамина, типичных антипсихотиков галоперидола, зуклопентиксола, трифлуоперазина, флуфеназина, атипичного антипсихотика рисперидона, оланзапина. Это согласуется с данными о более высокой частоте развития ЭПР при применении типичных антипсихотиков, максимальном риске развития ЭПР среди атипичных антипсихотиков при применении рисперидона. В то же время, ЭПР также были выявлены при применении низкопотентных антагонистов DRD2 рецепторов дофамина кветиапина, перициазина, а также парциальных агонистов/антагонистов DRD2 рецепторов амисульприда и парциального агониста DRD2 рецепторов арипипразола, что подтверждает вероятность развития ЭПР при применении любого антипсихотика [224].

С учетом полученных нами данных о максимальном количестве ЭПР при применении типичного антипсихотика галоперидола и атипичного антипсихотика рисперидона и высоком уровне их потребления в РКПБ, мы более подробно проанализировали СС об ЭПР при их назначении. В структуре ЭПР при применении галоперидола преобладали ригидность и сочетание ригидности и тремора, а при применении рисперидона — ригидность и акатизия, при этом среди пациентов с акатизией преобладали лица женского пола, что согласуется с данными Полозовой Т.М. и Малина Д.И. (2011) [41].

Развитие ЭПР чаще происходило при применении средних терапевтических доз галоперидола и рисперидона. Был подтвержден повышенный риск ЭПР у пациентов с органической патологией ЦНС и у лиц женского пола, у которых

ЭПР развивались при применении галоперидола и рисперидона в более низкой суточной дозе [101].

По полученным нами данным, с 2008 по 2012 гг. в РКПБ потребление корректоров ЭПР (в DDD/100 койко-дней) не снизилось, а несколько увеличилось, а также увеличилась доля пациентов, получающих корректоры ЭПР, несмотря на увеличение использования атипичных антипсихотиков. Это согласуется с данными российских исследователей о сохранении высокой частоты назначения корректоров ЭПР среди госпитализированных пациентов [11],

Причинами сохранения высокой частоты назначения корректоров ЭПР могут быть в целом преобладающая частота назначения типичных антипсихотиков, расширение перечня доступных препаратов-корректоров ЭПР, в частности, биперидена, амантадина, которые, в отличие от тригексифенидила, не относятся к лекарственным средствам для медицинского применения, подлежащим предметно-количественному учету, что облегчает их назначение.

Сохранению высокой частоты ЭПР также способствует антипсихотическая политерапия и полипрагмазия, высокая частота назначения потенциально опасных и клинически значимых лекарственных комбинаций, что было подтверждено при анализе СС об ЭПР при применении галоперидола и рисперидона с помощью ресурса «Drug Interaction Checker». Наши данные согласуются с результатами других исследований [5, 21], и связаны с незнанием врачами механизмов лекарственных взаимодействий и их последствий.

Нерациональному назначению психотропных средств способствует коммерческая информация о лекарствах, стимулирующая назначение новых малоизученных и небезопасных препаратов, в том числе, в политерапии. Так, врачи, доверявшие коммерческим источникам информации, с большей вероятностью выписывали одновременно три и более препарата, вызывающих НПР, в то время как врачи, не доверявшие коммерческим источникам, назначали новые препараты более эффективно и безопасно [176]. Увеличение частоты использования одного из препаратов кветиапина в больнице США было напрямую связано с проведением презентации о препарате, спонсированной

производителем [97]. Показано, что реклама психотропных средств отличается высокой эмоциональной окрашенностью и крайне низким научным содержанием и доказательностью [262]. По нашим данным, психиатры доверяют коммерческой информации о лекарствах даже в большей степени, чем врачи других специальностей [6], что может быть связано с их большей внушаемостью. Фармацевтическая реклама может оказывать влияние на запросы врачей для включения тех или иных препаратов в перечень закупок, чем отчасти может объясняться закупка в РКПБ препаратов типичных и атипичных антипсихотиков с более высокой стоимостью 1 DDD, не всегда имеющих более благоприятный профиль эффективности и безопасности.

Выбор антипсихотической терапии должен основываться на доказательствах эффективности, безопасности терапии и наилучшем соотношении затраты/эффективность при применении различных антипсихотиков [135]. В сравнительном исследовании были выявлены статистически не достоверные различия между типичными и атипичными антипсихотиками по частоте развития ЭПР через 12 недель наблюдения, которые выравнивались к 52 неделе. Одним из выводов данного исследования было то, что рациональное назначение ЦХ для коррекции ЭПР при применении типичных антипсихотиков может привести к их сопоставимой с атипичными антипсихотиками безопасности по риску ЭПР при более низкой стоимости [222].

Сложности с подбором дозы для достижения оптимального баланса эффективности и риска развития ЭПР могут возникнуть при назначении как типичных, так и атипичных антипсихотиков, и это зависит как от самого антипсихотика, так и от индивидуальных особенностей пациента. Несмотря на то, что внедрение атипичных антипсихотиков может повысить частоту монотерапии и снизить частоту ЭПР, при назначении типичных антипсихотиков можно достичь сопоставимого и даже более выраженного эффекта. Существует мнение, что в некоторых странах из-за быстрого сокращения количества доступных для использования типичных антипсихотиков большинство врачей стали назначать

только атипичные антипсихотики, что лишило многих пациентов возможности получить наиболее подходящее лечение [86].

В исследовании Wu C.-S. и соавт. (2012), на фоне увеличения использования атипичных антипсихотиков снизилась частота назначения типичных антипсихотиков и центральных холиноблокаторов, однако, наблюдалось увеличение назначения антидепрессантов и стабилизаторов настроения, а также возросла частота госпитализаций [272].

Таким образом, в связи с данными исследований об отсутствии преимуществ в эффективности, комплаентности при использовании атипичных антипсихотиков по сравнению с типичными, с учетом серьезных соматических осложнений и более высокой стоимости, необходима рационализация использования атипичных антипсихотиков в психиатрической практике.

Наше исследование выявило высокую распространенность превентивного назначения ЦХ, в частности, тригексифенидила, которая составила 24,5% по результатам анализа историй болезни с помощью методологии Глобальных триггеров, а также около 30% по данным СС. Превентивное назначение корректоров ЭПР оправдано при ожидаемом высоком риске их развития (развитие ЭПР в анамнезе, сопутствующая органическая патология ЦНС). Но необоснованно высокая частота превентивного назначения корректоров также может быть связана с субъективностью принятия решения и сложившимися стереотипами назначения (82% психиатров используют личный опыт в качестве первого источника информации при выборе схемы лечения) [14, 132]. Корректоры ЭПР тригексифенидил, бипериден в РКПБ назначались в субтерапевтических дозах, в течение продолжительного, до нескольких месяцев, времени, что приводило к развитию серьезных соматических НПР, в том числе, со стойким вредом здоровью пациентов, в результате их периферической холиноблокирующей активности. Согласно рекомендациям ВОЗ, для предотвращения осложнений, ЦХ необходимо назначать короткими курсами с заменой на другие препараты с корригирующей активностью.

Полученные нами данные о частоте назначения корректоров ЭПР в целом по РКПБ с использованием базы данных АСУ и рассчитанные согласно методологии АТС/DDD оказались сопоставимы, в связи с чем эти методы могут быть рекомендованы к регулярному применению в психиатрическом стационаре с целью скрининга частоты ЭПР и оценки динамики данного явления.

Частота ЭПР среди пациентов, страдающих шизофренией, оцененная с помощью методологии Глобальных триггеров, была сопоставима с результатами, полученными при автоматизированном запросе из базы тдела АСУ. В то же время, выявляемость ЭПР с помощью методологии Глобальных триггеров была в 11,5 раз выше, чем с помощью метода СС. Кроме того, она позволила выявить серьезные НПР, вызвавшие угрозу жизни и стойкий вред здоровью пациентов.

Триггер ЭПР «назначение ЦХ» имел высокую чувствительность (0,8652), специфичность (0,8821), PPV (0,77), NPV (0,93). В исследовании, проведенном в психиатрическом учреждении Сингапура, частота ЭПР составила около 7%, чувствительность триггера «назначение ЦХ» составила 0,17, а PPV — 0,52 [115] Различия могут быть связаны с тем, что в данном исследовании доля пациентов, страдающих шизофренией, составила 38%, в отличие от нашей выборки, состоявшей только из пациентов с этой нозологией.

Таким образом, методология Глобальных триггеров может быть рекомендована для более детального анализа, активного мониторинга НПР и оценки рациональности фармакотерапии в психиатрическом стационаре. Для оценки частоты ЭПР могут быть также использованы другие медикаментозные триггеры, в частности, амантадин, толперизон, тизанидин, назначение витаминов группы В, которые также широко назначаются в психиатрической практике, в том числе, при непереносимости ЦХ.

ЭПР, большинство соматических НПР, седативные реакции и судорожный синдром относятся преимущественно к дозозависимым НПР типа А, которые являются предсказуемыми и предотвратимыми. При индивидуализированном назначении антипсихотиков может быть снижена частота ЭПР и потребность в назначении ЦХ, а также частота осложнений, связанных с их назначением.

Генотипирование пациентов на носительство фармакокинетических и фармакодинамических полиморфизмов, в частности, полиморфизмов генов биотрансформации ЛС, также является одним из способов персонализации фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. В биотрансформации многих антипсихотиков и антидепрессантов принимает участие изофермент цитохрома *CYP2D6*, кодируемый полиморфным геном *CYP2D6*. В российской популяции, как и среди европейцев, наиболее распространен аллель *CYP2D6*4*, ведущий к отсутствию синтеза фермента и снижению скорости биотрансформации ЛС-субстратов, в связи с чем мы оценили полезность выявления данного полиморфизма для предупреждения ЭПР.

Фармакогенетический тест считается применимым для клинической практики при соблюдении нескольких условий, из которых основными являются выраженная ассоциация между выявляемым аллелем и нежелательным клиническим ответом (развитие НПР или недостаточная эффективность), частота встречаемости аллеля в популяции не менее 1%, высокая чувствительность, специфичность, PPV и NPV теста [25, 233].

В общей группе пациентов частота аллеля *CYP2D6*4* составила 20,37%, что выше 1% и сопоставимо данными, полученными ранее в международных и российских исследованиях. В группе пациентов с ЭПР частота аллеля *CYP2D6*4* составила 29,6%, по сравнению с 11,1% в группе пациентов без ЭПР ($p=0,03$). Также нами были выявлены статистически значимые (в 3,5 раза) различия в частоте гетерозиготного носительства аллеля *CYP2D6*4* (генотип 1846GA) (51,9 % vs 14,8 % в группе пациентов с ЭПР и без ЭПР, соответственно, $p=0,0084$). Таким образом, мы выявили достоверную ассоциацию между носительством аллеля *CYP2D6*4* (маркер 1846G>A) и генотипом 1846GA и развитием ЭПР при применении галоперидола в дозе до 20 мг/сут.

С учетом полученных данных, при выявлении носительства аллеля *CYP2D6*4* можно рекомендовать начальную дозу галоперидола с минимальной дозы, регламентированной в инструкции. С учетом неоднозначности клинических

рекомендаций, алгоритм дозирования должен быть разработан по результатам дальнейших проспективных фармакогенетических исследований.

В наше фармакогенетическое исследование были включены пациенты русской и татарской национальностей. Ранее, в исследовании Мустафиной О.Е. были выявлены различия в частоте аллеля *CYP2D6*4* у русских и татар, которая составила 17,2 и 9,5 %, соответственно [36]. В то же время, группы сравнения были сопоставимы по этническому составу, в связи с чем мы исключаем возможность влияния этнического фактора на достоверность полученной нами ассоциации ЭПР и носительства аллеля *CYP2D6*4*.

Генотипирование на выявление носительства полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллеля *CYP2D6*4*) (маркер 1846G>A) показало чувствительность 0,7; специфичность 0,11; PPV 0,44; NPV 0,27, что сопоставимо с данными других фармакогенетических исследований ассоциации носительства аллеля *CYP2D6*4* и развития НПР [45]. Низкая специфичность данного теста объясняется влиянием на риск развития ЭПР при применении галоперидола множества факторов, помимо учтенных нами в критериях включения и исключения, в том числе, других «медленных» аллелей гена *CYP2D6* и других генов биотрансформации, наличие которых мы не определяли (*CYP1A2*, *CYP3A4*), что является ограничением нашего исследования. Так, например, в нашем исследовании у одного из пациентов, имеющего генотип 1846AA (*CYP2D6*4/*4*), ЭПР не наблюдались. Аналогичные результаты были получены ранее другими исследователями, которые пришли к выводу о целесообразности скринингового генотипирования по *CYP2D6* у молодых пациентов, только начинающих антипсихотическую терапию [104]. В то же время, при применении биочипов, одновременно определяющих несколько полиморфизмов, чувствительность и специфичность генотипирования может приближаться к 100%, однако, эта технология является очень дорогостоящей и требует также экономической оценки ее клинической эффективности [108].

Частота встречаемости других «медленных» аллелей в российской популяции составила, по различным данным, 0,4-2,86% для *CYP2D6*3*; 3% для

*CYP2D6*10*; 2,4 и 1,2% для *CYP2D6*5* и *CYP2D6*6*, соответственно [4, 12, 119]. Таким образом, максимальная суммарная частота этих аллелей не превышает 10%. В то же время, нами не было найдено данных о частоте этих полиморфизмов среди татар, что может быть целью наших дальнейших фармакогенетических исследований.

Известно, что частота аллеля *CYP2D6*4* не отличается среди пациентов, страдающих шизофренией, и психически здоровых людей [9]. Таким образом, полученные нами данные о частоте аллеля *CYP2D6*4* (20,37%) могут быть в целом экстраполированы на население Республики Татарстан, представленное преимущественно представителями русской и татарской национальностей (более 90% населения).

Генотипирование на наличие полиморфизма rs3892097 гена *CYP2D6* (аллель *CYP2D6*4*) и других «медленных» аллелей с целью профилактики ЭПР и других дозозависимых НПР типа А целесообразно при назначении ЛС, которые метаболизируются до фармакологически неактивных метаболитов (галоперидол). Рисперидон же с помощью изофермента цитохрома *CYP2D6* гидроксилируется в активный метаболит 9-ОН-рисперидон [70]. В одном из исследований частота ЭПР на фоне терапии рисперидоном была ниже у ММ по *CYP2D6*, по сравнению с другими фенотипическими группами (50% vs 78%) [192]. Таким образом, только результатов генотипирования по *CYP2D6* недостаточно для принятия решения о подборе режима дозирования рисперидона. Для контроля эффективности и безопасности терапии многими антипсихотиками-субстратами *CYP2D6*, включая галоперидол, хлорпромазин, флуфеназин, перфеназин, рисперидон, рекомендованы методы фенотипирования и терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [277]. ТЛМ является самостоятельным методом персонализации терапии, а также может применяться для выявления пациентов-кандидатов на генотипирование, что было показано, в частности, для рисперидона [175].

Генотипирование на носительство *CYP2D6*4* и других «медленных» аллелей гена *CYP2D6* в психиатрической практике актуально в связи с участием

изофермента цитохрома CYP2D6 в биотрансформации не только антипсихотиков, но и многих антидепрессантов и других ЛС для лечения сопутствующей соматической патологии, а также возможностью изменения его активности при одновременном назначении ЛС-ингибиторов CYP2D6, что у ММ приведет к более выраженным клиническим последствиям.

Нами было показано, что проблема безопасности антипсихотической терапии является комплексной, и требует повышения рациональности назначения антипсихотиков и препаратов-корректоров ЭПР, учета возможных лекарственных взаимодействий и генетических особенностей пациента. При выявлении факторов, повышающих риск развития НПР, необходим тщательный мониторинг клинических и лабораторных показателей, своевременная коррекция дозировки, отмена опасных комбинаций или использование альтернативных препаратов [27].

Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению факторов, влияющих на риск развития НПР, в частности, поиск новых генетических маркеров НПР и изучение их распространенности среди различных этнических групп. Необходимы исследования, оценивающие преимущества назначения лекарственных средств с помощью персонализированного подхода по результатам генотипирования (влияние на эффективность, безопасность фармакотерапии и экономическая рентабельность) перед традиционным, а также разработка алгоритмов применения лекарств в зависимости от результатов генотипирования.

Необходимо обучение врачей различных специальностей основам клинической фармакологии — клинической фармакокинетики и фармакодинамики, механизмам лекарственных взаимодействий, фармакогенетике, современным методам борьбы с полипрагмазией, методологии Глобальных триггеров. Необходимо рациональное применение в клинической практике методов персонализированной медицины — фенотипирования, ТЛМ и генотипирования.

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 ($230,72 \pm 40,8$ руб. vs $28,18 \pm 3,89$ 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 ≤ 15 мг/сут., 95,1% пациентов с ЭПР получали рисперидон в дозе ≤ 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 межлекарственных 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.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Критерии диагностики паркинсонизма, вызванного приемом нейролептиков, по DSM IV

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

- 1) тремор (конечностей, головы, языка)
- 2) мышечная ригидность с пластическим повышением мышечного тонуса и симптомом «зубчатого колеса»
- 3) акинезия

В. Симптомы группы А появляются в течение первых нескольких недель с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (кататония, негативные симптомы шизофрении, двигательная заторможенность при большом депрессивном эпизоде и др.)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием (болезнь Паркинсона, болезнь Вилсона и др.)

Критерии диагностики острой дистонии (острой дискинезии), вызванной приемом нейролептиков, по DSM-IV

А. Наличие одного или нескольких симптомов, появляющихся на фоне нейролептической терапии:

- 1) неправильное положение головы и шеи по отношению к туловищу (ретроколлис, тортиколлис)
- 2) спазмы жевательных мышц (тризм, зевание, гримасничанье)
- 3) нарушение глотания (дисфагия), речи или дыхания (ларингофарингеальные спазмы, дисфония)

4) смазанная и затрудненная речь, обусловленная гипертонусом или увеличением языка (дизартрия, макроглоссия)

5) высовывание языка

6) спазмы глазодвигательных мышц (окулогирные кризы)

В. Симптомы группы А развиваются в течение первых 7 дней с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы ранее принимаемых нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

С. Симптомы группы А не должны быть обусловлены психическим заболеванием (например, кататоническая форма шизофрении)

Д. Симптомы группы А не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием

Критерии диагностики острой акатизии, вызванной приемом нейролептиков, по DSM-IV

А. Появление субъективных жалоб на беспокойство после назначения нейролептиков

В. Наличие одного из следующих симптомов:

1) суетливость, раскачивание

2) перетапывание с ноги на ногу

3) постоянное хождение для облегчения беспокойства

4) невозможность сидеть или стоять спокойно в течение нескольких минут

С. Симптомы группы А и В появляются в течение первых 4 нед с момента начала нейролептической терапии или повышения дозы нейролептиков и уменьшаются после назначения антипаркинсонических корректоров

Д. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены психическим заболеванием (психомоторным возбуждением при шизофрении, ажитированной депрессией, манией, синдромом гиперактивности и другими состояниями)

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены другими препаратами, неврологическим или соматическим заболеванием

**Критерии диагностики нейролептической поздней дискинезии
по DSM-IV**

А. Непроизвольные движения языка, челюсти, туловища, конечностей, возникающие в связи с назначением нейролептиков

В. Непроизвольные движения наблюдаются на протяжении не менее чем 4 нед и характеризуются следующими проявлениями:

- 1) хореоформные движения
- 2) атетоидные движения
- 3) ритмические движения (стереотипии)

С. Симптомы группы А и В возникают в процессе нейролептической терапии или в течение 4 недель после отмены обычных нейролептиков и в течение 8 недель после отмены депо-нейролептиков

Д. Длительность лечения нейролептиками должна составлять не менее 3 мес (1 мес, если возраст больного 60 лет и старше).

Е. Симптомы группы А и В не должны быть обусловлены неврологическим или каким-либо общесоматическим заболеванием (хореей Гентингтона, болезнью Вилсона, хореей Сиденгама и другими заболеваниями), а также назначением других препаратов (L-допа, бромокриптин)

Ф. Симптомы группы А и В не должны являться проявлением острой нейролептической дистонии (острой дискинезии)

Приложение 2.

Установленные суточные дозы (Defined Daily Dose, DDD), принятые международной Анатомической-Терапевтической-Химической (АТХ) классификацией, для антипсихотиков, назначавшихся в РКПБ в 2008-2012гг.

КОД АТХ, ГРУППА АТХ	Путь введения	DDD	Единицы измерения
N05A Антипсихотики (Нейролептики)			
N05AA Производные фенотиазина алифатические			
N05AA01 Хлорпромазин	О	0	г
	Р	0	г
	Р	0	г
N05AA02 Левомепромазин	О	0	г
	Р	0	г
N05AB Производные фенотиазина пиперазиновые			
N05AB02 Флуфеназин	О	1	мг
	Р	1	мг
N05AB03 Перфеназин	О	3	мг
	Р	1	мг
	Р	1	мг
	Р	7	мг
N05AB06 Трифлуоперазин	О	2	мг
	Р	2	мг
	Р	8	мг
N05AB08 Тиопроперазин	О	7	мг
	Р	2	мг
N05AC Производные фенотиазина пиперидиновые			
N05AC02 Перициазин	О	5	мг
	Р	2	мг
N05AC02 Тиоридазин	О	0	г
N05AC04 Пипотиазин	О	1	мг
	Р	5	мг
N05AD Производные бутирофенона			
N05AD01 Галоперидол	О	8	мг
	Р	8	мг
	Р	3	мг
N05AE Производные индола			
N05AE03 Сертиндол	О	1	мг
N05AE04 Зипрасидон	О	8	мг
	Р	4	мг

N05AF Производные тиоксантена			
N05AF01 Флупентиксол	О	6	мг
	Р	4	мг
N05AF03 Хлорпротиксен	О	0	г
	Р	5	мг
N05AF05 Зуклопентиксол	О	3	мг
	Р	3	мг
	Р	1	мг
N05AH Диазепины, оксазепины и тиазепины (атипичные нейролептики)			
N05AH02 Клозапин	О	0	г
	Р	0	г
N05AH03 Оланзапин	О	1	мг
	Р	1	мг
N05AH04 Кветиапин	О	0	г
N05AH05 Азенапин	О	2	мг
N05AL Бензамиды			
N05AL01 Сульпирид	О	0	г
	Р	0	г
N05AL05 Амисульприд	О	0	г
N05AX Другие антипсихотики			
N05AX08 Рисперидон	О	5	мг
	Р	1	мг
	Р	2	мг
N05AX12 Арипипразол	О	1	мг
	Р	1	мг
	Р	1	мг
N05AX13 Палиперидон	О	6	мг
	Р	2	мг

Примечание:

О – Oral – значение DDD при приеме внутрь

Р – Parenteral - значение DDD при парентеральном введении

Р депо – Parenteral - значение DDD при парентеральном введении депо-форм

Приложение 3.

Нозологическая структура пациентов РКПБ по МКБ-10, 2008-2012 гг., абс.

<i>Диагноз</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>
<i>F0 Органические, включая симптоматические, психические расстройства</i>	3088	3113	3060	2826	3079
<i>F1 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с (вызванные) употреблением психоактивных веществ</i>	415	288	291	175	155
<i>F2 Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства</i>	3381	3173	3082	3202	3669
<i>F3 Расстройства настроения (аффективные расстройства)</i>	447	470	357	406	416
<i>F4 Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства</i>	495	538	538	607	693
<i>F5 Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами</i>	8	14	13	17	18
<i>F6 Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте</i>	144	133	133	152	131
<i>F7 Умственная отсталость</i>	760	773	821	853	899
<i>F8 Расстройства психологического (психического) развития</i>	26	34	42	48	41
<i>F9 Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте</i>	65	81	59	31	43
<i>G0</i>	1	-	-	-	-
<i>G4</i>	8	2	4	1	2
<i>Z0</i>	219	277	274	196	164
<i>Z7</i>	14	22	15	11	11
<i>Z9</i>	-	-	1	-	
<i>Всего</i>	9071	8918	8690	8525	9321

Благодарности

- Научному руководителю член-корр. РАН, д.м.н., проф. Сычеву Д.А.
- Заведующему лабораторией Центра клинической фармакологии «НЦЭСМП» Минздрава России, к.б.н. Казакову Р.Е.
- Заместителю министра здравоохранения Республики Татарстан д.фарм.н., проф. Яркаевой Ф.Ф.,
- Академику РАЕН, д.м.н., проф. Сулейманову С.Ш.,
- Академику РАМН, д.м.н., проф. Кукесу В.Г.,
- Коллективу КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Директор филиала д.м.н., проф., член-корр. РАН Хасанов Р.Ш., заместитель директора д.м.н., проф. Юсупова Н.З.), кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии и лично к.м.н., доценту Семенихину Д.Г., заведующему кафедрой психотерапии и наркологии д.м.н., проф. Карпову А.М., заведующему кафедрой психиатрии и судебно-психиатрической экспертизы д.м.н., проф. Гатину Ф.Ф., Председателю профкома к.м.н., доценту Мамкееву Э.Х.,
- Кафедре фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и лично заведующему кафедрой академику АН РТ, д.м.н., проф. Гараеву Р.С.,
- Коллективу Казанского филиала ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора и лично Директору к.фарм.н. Миннекеевой К.А.,
- Заместителю начальника Управления, начальнику отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора Глаголеву С.В.,
- Руководителю Центра по изучению эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств ФГБУ «ИМЦЭУАОСМП» Росздравнадзора Поливанову В.А.,
- Коллективу Территориального органа Росздравнадзора по Республике Татарстан (руководитель д.фарм.н., профессор Сафиуллин Р.С.),
- Коллективу ГАУЗ РКПБ им. акад.В.М.Бехтерева МЗ РТ: Главному врачу Зиганшину Ф.Г., заместителю главного врача Гурьяновой Т.В., сотрудникам

отдела АСУ Офицеровой Н.М., Назаровой С.Б., кабинета медицинской статистики Сафиной Э.Х., архива Акбировой И.А., заведующим и персоналу 1, 2, 5, 8 женских, 1, 2, 4, 11 мужских отделений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИС Росздравнадзора - Автоматизированная информационная система Росздравнадзора

БМ – быстрый метаболит

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

д.м.н. – доктор медицинских наук

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗНС – злокачественный нейролептический синдром

к.б.н. – кандидат биологических наук

ЛС - лекарственное средство

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ММ – медленный метаболит

МНН – международное непатентованное наименование

НПР – нежелательная побочная реакция

отдел АСУ – отдел автоматизированных систем управления

п.н. – пара нуклеотидов

ПМ – промежуточный метаболит

ПД – поздние дискинезии

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

РКПБ – ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева МЗ РТ»

СС – спонтанные сообщения

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг

УБМ – ультрабыстрый метаболит

ЦНС – центральная нервная система

ЦХ – центральные холиноблокаторы

ЭПР – экстрапирамидные реакции

5-HT₁ – рецепторы серотонина

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

AUC – – площадь под фармакокинетической кривой (Area under the curve)

CYP1A2 – фермент семейства цитохрома P450, семейство 1, субсемейство A, полипептид 2 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP2A6 - фермент семейства цитохрома P450, семейство 2, субсемейство A, полипептид 6 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP2D6 – фермент семейства цитохрома P450, семейство 2, субсемейство D, полипептид 6 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP3A4 – фермент семейства цитохрома P450, семейство 3, субсемейство A, полипептид 4 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP3A5 - фермент семейства цитохрома P450, семейство 3, субсемейство A, полипептид 5 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP2C19 – фермент семейства цитохрома P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 19 (соответствующий ген обозначен курсивом)

CYP2C9 – фермент семейства цитохрома P450, семейство 2, субсемейство C, полипептид 9 (соответствующий ген обозначен курсивом)

DRD – рецепторы дофамина (соответствующий ген обозначен курсивом)

DDD – установленная суточная доза (Defined Daily Dose)

M – среднее значение

m – стандартная ошибка средней

npv - прогностичность отрицательного результата теста (negative predictive value)

ppv - прогностичность положительного результата теста (positive predictive value)

P-gr – гликопротеин P

vs – versus (лат.), по сравнению с...

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авруцкий Г.Я. Биологическая терапия психических заболеваний / Г.Я. Авруцкий, Р.Я. Вовин, А.Е. Личко, А.Б. Смулевич. - Л.: Медицина, 1975. - 312 с.
2. Алимова Ю.Б., Желенина Л.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С., Иващенко Т.Э. Инновационный подход к диагностике фенотипов бронхиальной астмы у детей на основании изучения полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков // Инновационный Вестник Регион. - 2012. - № 2. - С. 87-93.
3. Бадри К. Результаты антипсихотической терапии больных шизофренией во взаимосвязи с сопряженными факторами: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Бадри Калиани. - СПб., 2007. - 22 с.
4. Батурин В.А., Царукян А.А. Генетический полиморфизм изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6 у жителей Ставропольского края // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2013. - Т. 8. - № 1. С. 86-87.
5. Бурашникова И.С. Побочные эффекты нейролептиков как причина госпитализации пациентов с шизофренией в отделение интенсивной терапии. Мат. научно-практ. конференции врачей-психиатров и психиатров-наркологов Московской области под ред. Цыганкова Б.Д. - ИД "Серебро слов", 2014. - С. 471-475.
6. Бурашникова И.С., Семенихин Д.Г. Особенности отношения врачей-психиатров к проблеме продвижения лекарств // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2014. - №6. - С.45-48.
7. Ванина Е., Подольская А., Седки К., Шахаб Х., Сиддикви А., Мунши Ф., Липпманн С. Изменения веса тела, связанные с психофармакотерапией // Метаболические побочные эффекты и осложнения психофармакотерапии (Приложение к журналу «Социальная и клиническая психиатрия»). - М., 2003. - С. 2-8.
8. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, А.С. Юрьев, М.В. Сура; под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.

9. Вялова Н.М., Иванов М.В., Иванова С.А., Бойко А.С., Бохан Н.А., Чомский А.И., Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф. Ассоциации полиморфизмов генов CYP2D6 и HTR2C с развитием гиперпролактинемии у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2014. - № 3. - С. 8-13.
10. Глаголев С.В., Поливанов В.А., Чижова Д.А., Горелов К.В. Мониторинг безопасности лекарственных средств: состояние и перспективы // Вестник Росздравнадзора. - 2013. - №4. - С. 17-20.
11. Голенков А.В. Однодневная перепись больных с психическими расстройствами в стационаре: статика и динамика показателей с 1992 по 2014 гг. // Психическое здоровье. – 2015. - Т. 13. - № 2 (105). - С. 20-25.
12. Горячкина, К.А. Влияние генетического полиморфизма CYP2D6, негенетических факторов и пароксетина на фармакокинетику и фармакодинамику метопролола у больных в раннем постинфарктном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.06 / Горячкина Ксения Александровна. - СПб., 2008. - 22 с.
13. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П., Нарышкин А.В. Контингент пациентов психиатрической больницы (по материалам однодневной переписи) // Социальная и клиническая психиатрия. - 2013. - №2. - С. 5-14.
14. Дорофеева В.В., Кекелидзе З.И., Белякова О.В. Исследование поведения промежуточных потребителей на рынке психофармакологических препаратов // Вестник СамГУ, серия «Химия, биология, фармация». - 2004. - № 2. - С. 188-192.
15. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Прудникова М.В., Сараева О.М., Трофимов В.В. Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - Т. 6. - № 4 (30). - С. 36-41.
16. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Л.М. Савченко, Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Матис О.А., Нечаев М.О., Наумова А.Г. Влияние карбамазепина на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у больных алкоголизмом //

Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. - Т. 79. - № 10. - С.18-21.

17. Иванец Н.Н., Кинкулькина М.А., Тихонова Ю.Г., Авдеева Т.И., Рагимов А.А., Дашкова Н.Г., Кузнецов О.Е., Матвеев А.В. Оценка прогностической значимости генетических изменений CYP2D6 при развитии побочных эффектов антидепрессивного лечения // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2015. - Т. 17. - № 5-6. - С. 46-51.

18. Кантемирова Б.И., Алиева З.Г., Григанов В.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К. Важность изучения полиморфизма гена CYP1A2 у детей разных этнических групп // Естественные науки. - 2012. - № 2. - С. 111-118.

19. Кантемирова Б.И., Григанов В.И., Дубина Д.Ш., Алиева З.Г. Полиморфизм гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе // Медицинский вестник Башкортостана. - 2012. - Т. 7. № 4. С. 29-31.

20. Кантемирова Б.И., Сычев Д.А., Стародубцев А.К., Григанов В.И., Глотов О.С., Асеев М.В. Предварительные результаты популяционного исследования полиморфизма гена CYP2D6 у детей разных этнических групп, проживающих в Астраханском регионе // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 1. - С. 63-67.

21. Кирилочев О.О., Умерова А.Р., Дорфман И.П., Хрящёв А.В. Межлекарственное взаимодействие при лечении больных в условиях психиатрического стационара // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117. - № 5. - С. 26- 30.

22. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Генетический полиморфизм цитохрома P450 2C9, участвующего в метаболизме лекарственных препаратов, в популяциях коренных жителей Северной Сибири // Сибирский научный медицинский журнал. - 2011. - Т. 31. - № 6. - С. 39-46.

23. Корчагина Р.П., Осипова Л.П., Вавилова Н.А., Ермоленко Н.А., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков GSTM1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических

заболеваний, в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири // Вавиловский журнал генетики и селекции. - 2011. - Т. 15. - № 3. - С. 448-461.

24. Крутов В.В. Фармакоэпидемиологический анализ применения антипсихотиков в условиях психиатрического стационара. Тез. IV конгр. с междунар. участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 2-3 марта 2010 г., г. Екатеринбург. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. - 2010. - Т. 3. - № 1. - С. 62.

25. Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие для студентов медицинских вузов / В.Г. Кукес, Н.П. Бочков, Д.А. Сычев, И.В. Игнатьев М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 248 с.

26. Кучаева А.В. Фармакоэпидемиологический анализ применения нейролептиков для лечения больных шизофренией в условиях психиатрического стационара: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.25, 14.00.18 / Кучаева Александра Вадимовна. - Казань, 2003. - 24 с.

27. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Чельцов В.В., Стуров Н.В., Илларионова Т.С. Безопасность лекарственных средств // Вестник РУДН. Серия "Медицина". - 2006. - № 2. - С. 67-71.

28. Любов Е.Б. Социально-экономическое бремя шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - Т. 22. - № 2. - С. 100-108.

29. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - Т. 22. - № 3. - С. 36-42.

30. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств / Д.И. Малин. - М.: Вузовская книга, 2000. - 270 с.

31. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы коррекции // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2001. - Т. 3. - № 6. - С. 198-202.

32. Малин Д.И., Полозова Т.М. Место миорелаксантов центрального действия в коррекции экстрапирамидных побочных эффектов современной

антипсихотической терапии // Психическое здоровье. - 2008. - Т. 6. - № 12. - С. 26-32.

33. Малин Д.И., Равилов Р.С. Распространенность, клиника, диагностика и терапия тяжелых осложнений нейролептической терапии // Социальная и клиническая психиатрия. - 2014. - Т. 24. - № 4. - С. 90-96.

34. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Этнические особенности в Российской Федерации полиморфизма гена CYP2C19, ассоциированного с нарушением ответа на клопидогрел // Молекулярная медицина. - 2014. - № 1. - С. 13-21.

35. Мосолов С.Н., Калинин В.В., Еремин А.В. Сравнительная эффективность и переносимость нового поколения антипсихотических средств при лечении обострений шизофрении (мета-анализ оригинальных исследований оланзапина, рисперидона, кветиапина, клозапина и галоперидола) // в книге: Новые достижения в терапии психических заболеваний / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., ООО "Издательство БИНОМ. Лаборатория знаний". - 2002. - С. 82-94.

36. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Каримов Д.Д., Сомова Р.Ш., Насибуллин Т.Р. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир // Генетика. - 2015. - Т. 51. - № 1. - С. 109-120.

37. Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Введение в психофармакогенетику. - СПб: Издат. центр СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2015. - 272 с.

38. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Ивахненко О.И., Крысанов И.С., Зорин Н.А., Хайлов П.М. Сравнительный клинко-экономический анализ медикаментозного лечения пациентов с шизофренией антипсихотическими препаратами первого и второго поколения в таблетированной форме // Социальная и клиническая психиатрия. - 2013. - Т.23. - № 2. - С. 73-83.

39. Петров В.И., Луцевич А.Н., Решетько О.В. Новые технологии, регулирование, стандартизация и фармакоэкономика в сфере обращения лекарственных средств: руководство / Под ред. акад. РАМН В. И. Петрова. - М.: Медицина, 2006. - 455 с.

40. Плотникова Е.В. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. - 2009. - Т. 12. - № 1 (45). - С. 192-199.
41. Полозова Т.М., Малин Д.И. Коррекция экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией на этапе амбулаторной психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. - 2011. - №3. - С.77-83.
42. Полозова Т.М., Подвигин С.Н. Анализ взаимосвязей показателей выраженности экстрапирамидных расстройств и качества жизни больных шизофренией, получающих антипсихотики I и II генераций, в базальных условиях и при применении общепринятого метода коррекции // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2008. - Т.11. - № 1. - С. 235-251.
43. Псарева Н.А., Кукес В.Г., Казаков Р.Е., Сычѳв Д.А., Иванец Н.Н. Фармакотерапия депрессии с позиции персонализированной медицины // Клиническая фармакология и терапия. - 2015. - Т. 24. - № 3. - С. 62-65.
44. Ромодановский Д.П., Хапаев Б.А., Игнатъев И.В., Кукес В.Г., Каркищенко В.Н. Частоты «медленных» аллельных вариантов генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р450 CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9 у карачаевцев и черкесов // Биомедицина. - 2010. - № 2. - С. 33-37.
45. Савельева М.И., Игнатъев И.В. Полиморфный маркер G1846A гена CYP2D6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. - 2009. - Т. 2. - №1. - С. 74.
46. Савельева М.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Влияние аллельных вариантов изофермента CYP2D6 на фармакокинетику амитриптилина // Фармация. - 2009. - № 1. - С. 47-50.
47. Семенихин Д.Г. Проявления побочных эффектов нейролептической терапии при первой и последующих госпитализациях у больных параноидной шизофренией // Психическое здоровье.- 2009. - №12. - С. 30-32.
48. Семенихин Д.Г. Социально-психологический блок в биопсихосоциальной структуре детерминации психического здоровья (монография) / Семенихин Д.Г.,

- Карпов А.М., Ревенкова Ю.А., Башмакова О.В. - М.: ЮНИТИ-ДАНА: Закон и право, 2008. - 336 с.
49. Середенин С. Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. - М.: МИА, 2004. - 303 с.
50. Сулейманов С.Ш., Маркова С.М., Шепелева Е.Н., Волков А.В., Гувва Т.Л. Анализ особенностей фенотипа ацетилирования у больных артериальной гипертонией // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2003. - № 2. - С. 11-14.
51. Сычев Д.А. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения, Учебное пособие для врачей. СПб.: ЦОП «Профессия»; 2016
52. Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Андреев Д.А., Казаков Р.Е., Гасанов Н.А., Исакова Ж.О., Власкина М.В., Богословская С.И., Кукес В.Г. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Сообщение второе: фармакогенетические исследования CYP2D6 // Клиническая фармакология и терапия. - 2007. - Т. 16. - №4. - С. 62-66.
53. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Андреев Д.А., Кукес В.Г. Влияние генетического полиморфизма в гене цитохрома Р-450 2D6 на фармакокинетику, фармакодинамику и клиническую эффективность бета1-адреноблокатора метопролола у больных хронической сердечной недостаточностью // Медицинская генетика. - 2005. - Т. 4. - №2. - С. 76-81.
54. Уварова Ю. Рынок психотропных препаратов и психоаналептиков // Ремедиум. - 2011. - № 3. - С. 43-47.
55. Шув Г.Н., Сычёв Д.А., Сулейманов С.Ш., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Гришина Е.А., Сналина Н.А., Созаева Ж.А., Ильина Е.С., Грабузов А.М., Мацнева И.А. Сравнение частоты полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ABCB1, SLCO1B1 в этнических группах нанайцев и русских // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2016. - №2. - С. 12-18.
56. Abdelmawla N., Mitchell A.J. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms // Advances in Psychiatric Treatment. - 2006. - V.12. - P. 35-44.

57. Abouzaid S., Tian H., Zhou H., Kahler K.H., Harris M., Kim E. Economic Burden Associated with Extrapyrimal Symptoms in a Medicaid Population with Schizophrenia // *Community Mental Health Journal*. - 2014. - 50(1). - P. 51-58.
58. Adelborg K., Sundbøll J., Videbech P., Grove E.L. The Risk of Thromboembolism in Users of Antidepressants and Antipsychotics. // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. - 2017. - V. 906. - P. 351-61.
59. Aizenberg D., Sigler M., Weizman A., Barak Y. Anticholinergic burden and the risk of falls among elderly psychiatric inpatients: a 4-year case-control study // *International Psychogeriatrics*. - 2002. - V. 14(3). - P. 307-10.
60. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E., Ryadovaya L., Brouwers J.R., Wilffert B., Bruggeman R., Loonen A.J. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. - 2009. - 33(3). - P. 475-81.
61. Al-Dhaher Z., Kapoor S., Saito E., Krakower S., David L., Ake T., Kane J.M., Correll C.U., Carbon M. Activating and Tranquilizing Effects of First-Time Treatment with Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine, and Risperidone in Youth // *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. - 2016. - V. 26(5). - P. 458-70.
62. Allison D.B., Mentore J.L., Heo M., Chandler L.P., Cappelleri J.C., Infante M.C., Weiden P.J. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis // *American Journal of Psychiatry*. - 1999. - V. 156. - P. 1686-96.
63. Ambudkar S.V., Kim I.W., Sauna Z.E. The power of the pump: mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1) // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. - 2006. - V. 27. - P. 392-400.
64. Ananth J., Parameswaran S., Gunatilake S., Burgoyne K., Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 2004. - V. 65(12). - P. 1722-23.
65. Angermeyer M.C., Daumer R., Matschinger H. Benefits and risks of psychotropic medication in the eyes of the general public: results of a survey in the Federal Republic of Germany // *Pharmacopsychiatry*. - 1993. - V. 26(4). - P. 114-20.

66. Appleby L., Thomas S., Ferrier N., Lewis G., Shaw J., Amos T. Sudden unexplained death in psychiatric in-patients // *British Journal of Psychiatry*. - 2000. - V. 176. - P. 405-6.
67. Barnes T.R., Paton C. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: benefits and risks // *CNS Drugs*. - 2011. - V. 25(5). - P. 383-99.
68. Baxter K. *Stockley's Drug Interactions*, 9th edn. London, UK: Pharmaceutical Press, 2010. - 1700 p.
69. Bebbington P.E., Angermeyer M., Azorin J.M., Marwaha S., Marteau F., Toumi M. Side-effects of antipsychotic medication and health-related quality of life in schizophrenia // *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. -2009. -V. 438. - P. 22-8.
70. Berecz R., Dorado P., De La Rubia A., Cáceres M.C., Degrell I., Llerena A. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions // *Current Drug Targets*. - 2004. - V. 5 (6). - P. 573-79.
71. Black D.W., Fisher R. Mortality in DSM-III-R schizophrenia // *Schizophrenia Research*. - 1992. - V. 7. - P. 109-16.
72. Bleakley S. Identifying and reducing the risk of antipsychotic drug interactions // *Progress in Neurology and Psychiatry*. - 2012. - V.16. - P. 20-24.
73. Bobier C., Warwick M. Factors associated with readmission to adolescent psychiatric care // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. - 2005. - V. 39(7). - P. 600-6.
74. Bogni A., Monshouwer M., Moscone A. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles // *Toxicology in Vitro*. - 2005. - V. 19. - P. 621-29.
75. Boulton D.W., Devane C.L., Liston H.L., Markowitz J.S. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics // *Life Sciences*. - 2002. - V. 71. - P. 163-9.
76. Bradford L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants // *Pharmacogenomics*. - 2002. - V. 3(2). - P. 229-43.

77. Brockmoller J., Kirchheiner J., Schmider J., Walter S., Sachse C., Müller-Oerlinghausen B., Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2002. - V. 72. - P. 438-52.
78. Brøsen K., Gram L.F. Clinical significance of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 1989. - V. 36(6). - P. 537-47.
79. Buckley P.F. Factors that influence treatment success in schizophrenia // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2008. - №69 (Suppl 3). - P. 4-10.
80. Carnahan R. No difference in extrapyramidal side effects between first-generation and second-generation antipsychotics // *Evidence-Based Mental Health*. - 2012. - V. 15(4). - P. 91.
81. Carnahan R.M., Lund B.C., Perry P.J., Chrischilles E.A. Increased risk of extrapyramidal side effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 2006. - V. 113. – P. 135-141.
82. Casey D.E. Tardive dyskinesia and atypical antipsychotic drugs // *Schizophrenia Research*. - 1999. - V. 35. - P. 61-66.
83. Centorrino F., Goren J.L., Hennen J., Salvatore P., Kelleher J.P., Baldessarini R.J. Multiple vs. single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: Case-control study of risks versus benefits // *American Journal of Psychiatry*. - 2004. - V. 161(4). - P. 700-6.
84. Changasi A.H., Shams T.A., Pouget J.G., Müller D.J. Genetics of antipsychotic drug outcome and implications for the clinician: into the limelight // *Translational developmental psychiatry*. - 2014. V. 2(1):24663.
85. Chaumartin N., Monville M., Lachaux B. Dysphagia or dysphagias during neuroleptic medication? // *Encephale*. - 2012. - V. 38(4). - P. 351-5.
86. Cheng F., Jones P.B. Second-generation atypical versus first-generation conventional antipsychotic drug treatment in schizophrenia: another triumph of hope over experience? // *Therapeutic Strategies in Schizophrenia* (eds Mortimer A., McKenna P.J.): Clinical Publishing, 2010. - P. 193–206.

87. Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M., Pho M., Xiao V., Ryder T.B., Liu W.W., Teiling C., Wedlund P.J. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2000. - V. 20. - P. 246-51.
88. Chowdhury N.I., Remington G., Kennedy J.L. Genetics of antipsychotic-induced side effects and agranulocytosis // *Current Psychiatry Reports*. - 2011. - V. 13(2). - P. 156-65.
89. Classen D.C., Resar R., Griffin F., Federico F., Frankel T., Kimmel N., Whittington J.C., Frankel A., Seger A., James B.C. Global trigger tool shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured // *Health Affairs (Millwood)*. - 2011. - V. 30(4). - P. 581-9.
90. Codeine sulfate - codeine sulfate tablet. West-Ward Pharmaceuticals Corp. URL: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=fa3ed180-298a-4f9d-9d05-15182d7218bf&audience=professional>. (дата обращения 07.02.2017).
91. Committee for proprietary medicinal products opinion following an article 36 referral: sertindole. European Medicines Agency, 2002. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Sertindole/human_referral_000111.jsp. (дата обращения 15.02.2016).
92. Correll C.U., Frederickson A.M., Kane J.M., Manu P. Does antipsychotic polypharmacy increase the risk for metabolic syndrome? // *Schizophrenia Research*. - 2007. - V. 89(1-3). - P. 91-100.
93. Crescenti A., Mas S., Gassó P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. - 2008. - V. 35(7). - P. 807-11.
94. Dahl M.L. Cytochrome P450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? // *Clinical Pharmacokinetics*. - 2002. - V. 41. - P. 453-70.

95. De Hert M., Hanssens L., Wampers M., Van Winkel R., Van Eyck D., Scheen A. Prevalence and incidence rates of metabolic abnormalities and diabetes in a prospective study of patients treated with second-generation antipsychotics // *Schizophrenia Bulletin*. - 2007. - V. 33. - P 560.
96. Dean M., Rzhetsky A., Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily // *Genome Research*. - 2001. - V. 11(7). - P. 1156-66.
97. Dieperink M., Drogemuller L. Industry-sponsored grand rounds and prescribing behavior // *Journal of the American Medical Association*. - 2001. - V. 285. - P.1443-44.
98. Dilokthornsakul P., Thooputra T., Patanapruteep O., Kongsakon R., Chaiyakunapruk N. Effects of medication adherence on hospitalizations and healthcare costs in patients with schizophrenia in Thailand // *SAGE Open Medicine*. - 2016. - V. 4: 2050312116637026.
99. DPWG Guideline for haloperidol and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449841> (дата обращения 07.02.2017).
100. Dziewas R., Warnecke T., Schnabel M., Ritter M., Nabavi D.G., Schilling M., Ringelstein E.B., Reker T. Neuroleptic-induced dysphagia: case report and literature review // *Dysphagia*. - 2007. - V. 22. – P. 63-7.
101. Eberhard J., Lindström E., Levander S. Tardive dyskinesia and antipsychotics: a 5-year longitudinal study of frequency, correlates and course // *International Clinical Psychopharmacology*. - 2006. - V. 21(1). - P. 35-42.
102. El-Gaaly S., St John P., Dunsmore S., Bolton J.M. Atypical neuroleptic malignant syndrome with quetiapine: a case report and review of the literature // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2009. - V. 29(5). - P. 497-9.
103. Ely S.F., Neitzel A.R., Gill J.R. Fatal diabetic ketoacidosis and antipsychotic medication // *Journal of Forensic Sciences*. - 2013. - V. 58(2). - P. 398-403.
104. Fernández-Santander A., Santiago C., Díez-Durán S., González M., de Castro E., Guijarro J., Bandrés F., Lucia A., Gómez-Gallego F. Identification of CYP2D6 null variants among long-stay, chronic psychiatric inpatients: is it strictly necessary? // *Human Psychopharmacology*. - 2008. - V. 23(6). - P. 533-6.

105. Ferner R.E., Aronson J.K. Preventability of drug-related harms - part I: A systematic review // *Drug Safety*. - 2010. - V. 33(11). - P. 985-94.
106. Figueroa R., Harman J., Engberg J. Use of claims data to examine the impact of length of inpatient psychiatric stay on readmission rate // *Psychiatric Services*. - 2004. - V. 55(5). - P. 560-5.
107. Fisher M.D., Reilly K., Isenberg K., Villa K.F. Antipsychotic patterns of use in patients with schizophrenia: polypharmacy versus monotherapy // *BMC Psychiatry*. - 2014. - V. 14. - P. 341.
108. Fleeman N., McLeod C., Bagust A., Beale S., Boland A., Dundar Y., Jorgensen A., Payne K., Pirmohamed M., Pushpakom S., Walley T., de Warren-Penny P., Dickson R. The clinical and cost effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. - 2010. - V. 14(3). - P. 1-157.
109. Fleischhacker W.W., Roth S.D., Kane J.M. The pharmacologic treatment of neuroleptic induced akathisia // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 1990. - V. 10. - P. 12-21.
110. Fontanella C.A., Campo J.V., Phillips G.S., Hiance-Steelesmith D.L., Sweeney H.A., Tam K., Lehrer D., Klein R., Hurst M. Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 2016. - V. 77(5). - P. 661-7.
111. Fox C., Richardson K., Maidment I.D., Savva G.M., Matthews F.E., Smithard D., Coulton S., Katona C., Boustani M.A., Brayne C. Anticholinergic Medication Use and Cognitive Impairment in the Older Population // *The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Journal of the American Geriatrics Society*. - 2011. - V. 59(8). - P.1477-1483.
112. Frackiewicz E.J., Sramek J.J., Herrera J.M., Kurtz N.M., Cutler N.R. Ethnicity and antipsychotic response // *Annals of Pharmacotherapy*. - 1997. - V. 31(11). - P. 1360-69.

113. Freudenreich O., Henderson D.C., Walsh J.P., Culhane M.A., Goff D.C. Risperidone augmentation for schizophrenia partially responsive to clozapine: a double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophrenia Bulletin*. - 2007. - V. 9(1-3). - P. 90-4.
114. Fu Y., Fan C.H., Deng H.H., Hu S.H., Lv D.P., Li L.H., Wang J.J., Lu X.Q. Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients // *Acta pharmacologica Sinica*. - 2006. - V. 27(3). - P. 328-32.
115. Fung D., Sreedharan S. Mental Health Trigger Tool (MHTT) A Novel Way to Identify and Monitor Adverse Events in Mental Health Settings Institute of Mental Health, Singapore. 07 Dec 2014 Available at: http://app.ihl.org/FacultyDocuments/Events/Event-2491/Presentation-10515/Document-9025/Presentation_L15_Presentation_Update_D._Fung_1207.pdf
116. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation // *International Review of Psychiatry*. - 2013. - V. 25. - P. 534-53.
117. Gaedigk A., Sangkuhl K., Whirl-Carrillo M., Klein T., Leeder J.S. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations // *Genetics in Medicine*. - 2017. - V. 19(1). - P. 69-76.
118. Gaedigk A., Simon S.D., Pearce R.E., Bradford L.D., Kennedy M.J., Leeder J.S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2008. - V. 83(2). - P. 234-42.
119. Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozkiewicz P.M., Brockmöller J., Frotschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2003. - V. 59. - P. 303-12.
120. Gallego J.A., Bonetto J., Zhang J., Kane J.M., Correll C.U.. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009 // *Schizophrenia Research*. - 2012. - V. 138. - P. 18-28.

121. Ganguly R., Kotzan J.A., Miller S., Kennedy K., Martin B.C. Prevalence, trends, and factors associated with antipsychotic polypharmacy among Medicaid-eligible schizophrenia patients, 1998–2000 // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2004. - V. 65. - P. 1377-88.
122. Garrett Jr P.R., Sammer C., Nelson A., Paisley K.A., Jones C., Shapiro E., Tonkel J., Housman M. Developing and implementing a standardized process for global trigger tool application across a large health system // *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*. - 2013. - V. 39(7). - P. 292-7.
123. Gilmer T.P., Dolder C.R., Folsom D.P., Mastin W., Jeste D.V. Antipsychotic polypharmacy trends among Medicaid beneficiaries with schizophrenia in San Diego County, 1999-2004 // *Psychiatric Services*. - 2007. - V. 58(7). - P. 1007-10.
124. Greenbaum L., Alkelai A., Zozulinsky P., Kohn Y., Lerer B. Support for association of HSPG2 with tardive dyskinesia in Caucasian populations // *The Pharmacogenomics Journal*. - 2012. - V. 12(6). - P. 513-20.
125. Greil W., Haag H., Rossnagl G., Rütther E. Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study // *British Journal of Psychiatry*. - 1984. - Vol. 145 (3). - P. 304-310.
126. Griesse E.U., Zanger U.M., Brudermanns U., Gaedigk A., Mikus G., Mörike K., Stüven T., Eichelbaum M. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population // *Pharmacogenetics*. - 1998. - V. 8. - P. 15–26.
127. Haddad P.M., Brain C., Scott J. Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies // *Patient Related Outcome Measures*. - 2014. - V. 5. - P. 43-62.
128. Haddad P.M., Das A., Keyhani S., Chaudhry I.B. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head-head comparisons // *Journal of Psychopharmacology*. - 2012. - V. 26(5 Suppl). - P. 15-26.
129. Hakkarainen K.M., Andersson Sundell K., Petzold M., Hägg S. Methods for assessing the preventability of adverse drug events: a systematic review // *Drug Safety*. - 2012. - V. 35. - P. 105-26.

130. Halbreich U., Kinon B.J., Gilmore J.A., Kahn L.S. Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects // *Psychoneuroendocrinology*. - 2003. - V. 28. - P. 53-67.
131. Hall D.A., Agarwal P., Griffith A., Segro V., Seeberger L.C. Movement disorders associated with aripiprazole use: a case series // *International Journal of Neuroscience*. - 2009. - V. 119(12). - P. 2274-9.
132. Hamann J., Kolbe G., Cohen R., Leucht S., Kissling W. How do psychiatrists choose among different antipsychotics? // *European Journal of Pharmacology*. - 2005. - V. 61. - P. 851-4.
133. Harris E., Barraclough B. Excess mortality of mental disorder // *British Journal of Psychiatry*. - 1998. - V. 173. - P.11-53.
134. Hasan S., Buckley P. Novel Antipsychotics and the Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review and Critique // *American Journal of Psychiatry*. - 1998. - V. 155. - P. 1113-6.
135. Haycox A. Pharmacoeconomics of long-acting risperidone: results and validity of cost-effectiveness models // *Pharmacoeconomics*. - 2005. - V. 23(Supple). - P. 3-16.
136. Henderson J.B., Labbate L., Worley M. A case of acute dystonia after single dose of aripiprazole in a man with cocaine dependence // *American Journal on Addictions*. - 2007. - V. 16(3). - P. 244.
137. Hennessy S., Bilker W.B., Knauss J.S., Margolis D.J., Kimmel S.E., Reynolds R.F., Glasser D.B., Morrison M.F., Strom B.L. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data // *British Medical Journal*. - 2002. - V. 325. - P. 1070-2.
138. Higashi K., Medic G., Littlewood K.J., Diez T., Granström O., De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review // *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. - 2013. - V. 3(4). - P. 200-18.
139. Honer W.G., Thornton A.E., Chen E.Y., Chan R.C., Wong J.O., Bergmann A., Falkai P., Pomarol-Clotet E., McKenna P.J., Stip E., Williams R., MacEwan G.W., Wasan K., Procyshyn R. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with

refractory schizophrenia. Clozapine and Risperidone Enhancement (CARE) Study Group // New England Journal of Medicine - 2006. - V. 354(5). - P. 472-82.

140. <http://www.g-standaard.nl/risicoanalyse/B0004642.PDF> (дата обращения 07.02.2017).

141. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>. (дата обращения 15.06.2015).

142. Hunter R., Kennedy E., Song F., Gadon L., Irving C.B. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No.: CD000440. DOI: 10.1002/14651858.CD000440.

143. Hutton P., Taylor P.J., Mulligan L., Tully S., Moncrieff J. Quetiapine immediate release v. placebo for schizophrenia: systematic review, meta-analysis and reappraisal // British Journal of Psychiatry. - 2015. - V. 206(5). - P. 360-70.

144. Jessen F., Kaduszkiewicz H., Daerr M., Bickel H., Pentzek M., Riedel-Heller S., Wagner M., Weyerer S., Wiese B., van den Bussche H., Broich K., Maier W. Anticholinergic drug use and risk for dementia: target for dementia prevention // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. - 2010. - V. 260 (2). - P. 111-5.

145. Johansson I., Oscarson M., Yue Q.Y., Bertilsson L., Sjöqvist F., Ingelman-Sundberg M. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation // Molecular Pharmacology. - 1994. - V.46(3). - P.452-9.

146. Jones P.B., Barnes T.R., Davies L., Dunn G., Lloyd H., Hayhurst K.P., Murray R.M., Markwick A., Lewis S.W. Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1) // Archives of General Psychiatry. -2006. - V. 63. - P. 1079-87.

147. Joukamaa M., Helovaara M., Knekt P., Aromaa A., Raitasalo R., Lehtinen V. Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality // British Journal of Psychiatry. - 2006. - V. 188. - P. 122-7.

148. Kamishima K., Ishigooka J., Komada Y. Long term treatment with risperidone long-acting injectable in patients with schizophrenia // *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*. - 2009. - V. 12. - P. 1223-44.
149. Kantrowitz J.T., Citrome L. Olanzapine: review of safety // *Expert Opinion on Drug Safety*. - 2008. - V. 7(6). - P. 761-9.
150. Kapur S., Mamo D. Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D2 receptors // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. - 2003. - V. 27. - P. 1081-90.
151. Kapur S., Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypothesis // *American Journal of Psychiatry*. - 2001. - V. 158. - P. 360-9.
152. Kasper S., Resinger E. Anticholinergic Cognitive Burden Scale // *Psychoneuroendocrinology*. - 2003. - V. 28 (1) - P. 27-38.
153. Kaushal R., Bates D.W., Landrigan C., McKenna K.J., Clapp M.D., Federico F., Goldmann D.A. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients // *Journal of the American Medical Association*. - 2001. - V. 285(16). - P. 2114-20.
154. Kennerly D.A., Kudyakov R., da Graca B., Saldaña M., Compton J., Nicewander D., Gilder R. Characterization of Adverse Events Detected in a Large Health Care Delivery System Using an Enhanced Global Trigger Tool over a Five-Year Interval // *Health Services Research*. - 2014. - V. 49(5). - P.1407-25.
155. Kilian R., Dietrich S., Toumi M., Angermeyer M.C. Quality of life in persons with schizophrenia in out-patient treatment with first- or second-generation antipsychotics // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 2004. - V. 110. - P. 108-18.
156. Kinon B.J., Lieberman J.A. Mechanisms of action of atypical antipsychotic drugs: a critical analysis // *Psychopharmacology (Berl)*. - 1996. - V. 124. - P. 2-34.
157. Kobylecki C.J., Jakobsen K.D., Hansen T., Jakobsen I.V., Rasmussen H.B., Werge T. CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study // *Neuropsychobiology*. - 2009. - V. 59(4). - P. 222-6.

158. Koro C.E., Fedder D.O., L'Italien G.J., Weiss S.S., Magder L.S., Kreyenbuhl J., Revicki D.A., Buchanan R.W. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study // *British Medical Journal*. - 2002. - V. 325. - P. 243-7.
159. Landrigan C.P., Parry G.J., Bones C.B., Hackbarth A.D., Goldmann D.A., Sharek P.J. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care // *New England Journal of Medicine*. - 2010. - V. 363(22). - P. 2124-34.
160. Lang K., Meyers J.L., Korn J.R., Lee S., Sikirica M., Crivera C., Dirani R., Menzin J. Medication adherence and hospitalization among patients with schizophrenia treated with antipsychotics. // *Psychiatric Services* - 2010. - V. 61(12). - P. 1239-47.
161. Lehman A.F., Lieberman J.A., Dixon J.A., McGlashan T.H., Miller A.L., Perkins D.O., Kreyenbuhl J. Practice Guideline for the Treatment of Schizophrenia, 2nd edition. American Psychiatric Association, Steering Committee on Practice Guidelines. Washington, DC, USA. 2004.
162. Leucht S., Heres S. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia // *J Clin Psychiatry*. - 2006. - V. 67(5). - P. 3-8.
163. Leucht S., Tardy M., Komossa K., Heres S., Kissling W., Salanti G., Davis J.M. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. - 2012. - V. 379 (9831). - P. 2063-71.
164. Leucht S., Wahlbeck K., Hamann J., Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis // *Lancet*. - 2003. - V. 361. - P. 1581-9.
165. Lieberman J.A. Managing Anticholinergic Side Effects // *Primary Care Companion Journal of Clinical Psychiatry*. - 2004. - V. 6(2). - P. 20–3.
166. Lieberman J.A. Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs. A review of compounds in use and development // *British Journal of Psychiatry*. - 1993. - V. 163(22). - P. 7-18.
167. Lieberman J.A., Tollefson G., Tohen M., Green A.I., Gur R.E., Kahn R., McEvoy J., Perkins D., Sharma T., Zipursky R., Wei H., Hamer R.M. Comparative efficacy and

safety of atypical and conventional antipsychotic drugs in first-episode psychosis: a randomized, double-blind trial of olanzapine versus haloperidol // *American Journal of Psychiatry*. - 2003. - V. 160 (8). - P. 1396–1404.

168. Llerena A., Dahl M.L., Ekqvist B., Bertilsson L. Haloperidol disposition is dependent on the debrisoquine hydroxylation phenotype: increased plasma levels of the reduced metabolite in poor metabolizers // *Therapeutic Drug Monitoring*. - 1992. - V. 14(3). - P. 261-4.

169. Llorca P., Chereau I., Bayle F., Lancon C. Tardive dyskinesias and antipsychotics: a review // *European Psychiatry*. - 2002. - V. 17(3). - P. 129-38.

170. Lloyd H.M., Markwick A.J., Page E.R., Lewis S., Barnes T.R.E. Attitudes to atypical and conventional antipsychotic drug treatment in clinicians participating in the CUtLASS study // *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. - 2005. - V. 9. - P. 35-40.

171. Lou Y.C., Ying L., Bertilsson L., Sjöqvist F. Low frequency of slow debrisoquine hydroxylation in a native Chinese population // *Lancet*. - 1987. - V. 2. - P. 852-3.

172. Mackowiak M., Czyrak A., Wedzony K. The involvement of 5-HT_{1a} serotonin receptors in the pathophysiology and pharmacotherapy of schizophrenia // *Psychiatria Polska*. - 2000. - V. 34 (4). - P. 607-21.

173. MacNeil R.R., Müller D.J. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects // *Molecular Neuropsychiatry*. - 2016. - V. 2. - P. 61-78.

174. Malhotra A.K., Correll C.U., Chowdhury N.I., Müller D.J., Gregersen P.K., Lee A.T., Tiwari A.K., Kane J.M., Fleischhacker W.W., Kahn R.S., Ophoff R.A., Meltzer H.Y., Lencz T., Kennedy J.L. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain // *Archives of General Psychiatry*. - 2012. - V. 69(9). - P. 904-12.

175. Mannheimer B., Holm J., Koukel L., Bertilsson L., Osby U., Eliasson E. Risperidone metabolic ratio as a biomarker of individual CYP2D6 genotype in schizophrenic patients // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2014. - V. 70(6). - P. 695-9.

176. Mapes R. Aspects of British general practitioners prescribing // *Medical Care*. - 1977. - V. 760. - P. 371-81.
177. Margolese H.C., Chouinard G., Kolivakis T.T., Beauclair L., Miller R., Annable L. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 2: incidence and management strategies in patients with schizophrenia // *Canadian Journal of Psychiatry*. - 2005. - V. 50(11), P. 703-14.
178. Mason M.N., Johnson C.E., Piasecki M. Ziprasidone-induced acute dystonia // *American Journal of Psychiatry*. - 2005. - V. 162 (3). - P. 625-6.
179. McDonnell P.J., Jacobs M.R. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions // *Annals of Pharmacotherapy*. - 2002. - V. 36(9). - P. 1331-6.
180. Meltzer H.Y., Li Z., Kaneda Y., Ichikawa J. Serotonin receptors: their key role in drugs to treat schizophrenia // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. - 2003. - V. 27. - P. 1159-72.
181. Mihara K., Kondo T., Suzuki A., Yasui-Furukori N., Ono S., Sano A., Koshiro K., Otani K., Kaneko S. Relationship between functional dopamine D2 and D3 receptors gene polymorphisms and neuroleptic malignant syndrome // *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. - 2003. - V.117B(1). - P. 57-60.
182. Miller D.D., Caroff S.N., Davis S.M., Rosenheck R.A., McEvoy J.P., Saltz B.L., Riggio S., Chakos M.H., Swartz M.S., Keefe R.S.E., Stroup T.S., Lieberman J.A. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial, the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators // *British Journal of Psychiatry*. - 2008. - V. 193(4). - P. 279-88.
183. Modestin J. Krapf R., Böker W. A fatality during haloperidol treatment: mechanism of sudden death // *American Journal of Psychiatry*. - 1981. - V. 138(12). - P. 1616-17.
184. Montastruc J.L., Laborie I., Bagheri H., Senard J.M., Drug-induced orthostatic hypotension. A five-year experience in a regional pharmacovigilance centre in France // *Clinical Drug Investigation*. - 1997. - V. 14(1). - P. 61-5.

185. Morrison P., Meehan T., Stomski N.J. Living with antipsychotic medication side-effects: the experience of Australian mental health consumers // *International Journal of Mental Health Nursing*. - 2015. - V. 24(3). -P. 253-61.
186. Mortensen P.B., Juel K. Mortality and causes of death in schizophrenic patients in Denmark // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 1990. - V. 81. - P. 372-7.
187. Mrazek D.A., Lerman C. Facilitating clinical implementation of pharmacogenomics // *Journal of the American Medical Association*. - 2011. - V. 306. - P. 304-5.
188. Müller D.J., Kekin I., Kao A.C., Brandl E.J. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic // *International Review of Psychiatry*. - 2013. - V. 25. - P. 554-71.
189. Mullins C.D., Obeidat N.A., Cuffel B.J., Naradzay J., Loebel A.D. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia // *Schizophrenia Research*. - 2008. - V. 98(1-3). - P. 8-15.
190. Nappo S.A., de Oliveira L.G., Sanchez Zv., Carlini Ede A. Trihexyphenidyl (Artane): a Brazilian study of its abuse // *Substance Use & Misuse*. - 2005. - V. 40(4). - P.473-82.
191. Newcomer J.W. Antipsychotic medications: metabolic and cardiovascular risk // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2007. - V. 68(4). - P. 8-13.
192. Novalbos J., López-Rodríguez R., Román M., Gallego-Sandín S., Ochoa D., Abad-Santos F. Effects of CYP2D6 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of risperidone in healthy volunteers // *Journal of Psychopharmacology*. - 2010. - V. 30(5). - P. 504-11.
193. Ogino S., Miyamoto S., Miyake N., Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. - 2014. - V. 68. - P. 37-49.
194. Oh J.D., Chase T.N. Glutamate-mediated striatal dysregulation and the pathogenesis of motor response complications in Parkinson's disease // *Amino Acids*. - 2002. - V. 23(1-3), P. 133-9.

195. Okumura Y., Noda T., Ito H. Antipsychotics prescribing patterns of with schizophrenia in Japan: using the national database of health insurance claim information and specified medical checkups [in Japanese] // Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology. - 2013. - V. 16. - P. 1201-15.
196. Ösby U., Westman J., Hällgren J., Gissler M. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987-2010 // European Journal of Public Health. - 2016. - V. 26(5). - P. 867-71.
197. Otani K., Horiuchi M., Kondo T., Kaneko S., Fukushima Y. Is the predisposition to neuroleptic malignant syndrome genetically transmitted? // British Journal of Psychiatry. - 1991. - V. 158. - P. 850-3.
198. Ozen M.E., Yumru M., Savas H.A., Cansel N., Herken H. Neuroleptic malignant syndrome induced by ziprasidone on the second day of treatment // World Journal of Biological Psychiatry. - 2007. - V. 8(1). - P. 42-4.
199. Panagiotidis G., Arthur W., Lindh J.D., Dahl M.L., Sjöqvist F. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // Therapeutic Drug Monitoring. - 2007. - V. 29(4). P. 417-22.
200. Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Ferentinos P., Mourikis I., Liappas J. Catatonia as a risk factor for the development of neuroleptic malignant syndrome: report of a case following treatment with clozapine // World Journal of Biological Psychiatry. - 2009. - V. 10(1). - P. 70-3.
201. Park J.Y., Shon J.H., Kim K.A., Jung H.J., Shim J.C., Yoon Y.R., Cha I.J., Shin J.G. Combined effects of itraconazole and CYP2D6*10 genetic polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of haloperidol in healthy subjects // Journal of Clinical Psychopharmacology. - 2006. - V. 26. - P. 135-42.
202. Pasa S., Sayhan M.B., Boyraz T., Urakci Z., Altintas A. A case of neuroleptic malignant syndrome accompanied to an atypical antipsychotic agent: risperidone // Neurotoxicology. - 2008. - V. 29(4). - P. 750-1.

203. Paton C., Barnes T.R., Cavanagh M.-R., Taylor D., Lelliott P. High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing // *British Journal of Psychiatry*. - 2008. - V. 192. - P. 435-9.
204. Pelonero A.L., Levenson J.L., Pandurangi A.K. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review // *Psychiatric Services*. - 1998. - V. 49. - P. 1163-72.
205. Pierdevara L., Ventura I.M., Eiras M., Gracias A.M. B., da Silva C.S. An experience with the Global Trigger Tool methodology for the study of adverse events in a medical ward // *Journal of Nursing Referência*. - 2016. - IV (9). – P. 97-105.
206. Pierre J.M. Extrapyramidal symptoms with atypical antipsychotics: incidence, prevention and management // *Drug Safety*. - 2005. - V. 28. - P. 191-208.
207. Plesnicar B.K., Zalar B., Breskvar K., Dolzan V. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment // *Journal of Psychopharmacology*. - 2006. - V. 20(6). - P. 829-33.
208. Potkin S.G., Thyrum P.T., Alva G., Bera R., Yeh C., Arvanitis L.A. The safety and pharmacokinetics of quetiapine when coadministered with haloperidol, risperidone or thioridazine // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2002. - V.22. - P. 121-30.
209. Prince M., Patel V., Saxena S., Maj M., Maselko J., Phillips M.R., Rahman A. No health without mental health // *The Lancet*. - 2007. - V. 370(9590). - P. 859-77.
210. Psychosis and Schizophrenia in Adults: Treatment and Management. Clinical Guideline CG178. National Institute for Health and Care Excellence (NICE); London, UK: 2014.
211. Ramamoorthy A., Flockhart D.A., Hosono N., Kubo M., Nakamura Y., Skaar T.C. Differential quantification of CYP2D6 gene copy number by four different quantitative real-time PCR assays // *Pharmacogenetics and Genomics*. - 2010. - V. 20(7). - P. 451-4.
212. Rana A.Q., Chaudry Z.M., Blanchet P.J. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia // *Journal of Drug Design, Development and Therapy*. - 2013. - V. 7. - P. 1329–40.

213. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence // *Schizophrenia Research*. - 2013. - V. 149. - P. 1-14.
214. Remington G., Kapur S. D2 and 5-HT2 receptor effects of antipsychotics: bridging basic and clinical findings using PET // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 1999. - V. 60(Suppl 10). - P. 15-9.
215. Restricted re-introduction of the atypical antipsychotic sertindole (Serdolect) - MHRA, 2002. URL: <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20110505062033/http://www.mhra.gov.uk/PrintPreview/DefaultSP/CON019523> (дата обращения 11.08.2017)
216. Rettenbacher M.A., Hofer A., Eder U., Hummer M., Kemmler G., Weiss E.M., Fleischhacker W.W. Compliance in schizophrenia: psychopathology, side effects, and patients' attitudes toward the illness and medication // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2004. - V. 65 (9). - P. 1211-8.
217. Reynolds G.P., Zhang Z.J., Zhang X.B. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism // *Lancet*. - 2002. - V. 359. - P. 2086-7.
218. Risgaard B., Waagstein K., Winkel B.G., Jabbari R., Lynge T.H., Glinge C., Albert C., Correll C.U., Haunsø S., Fink-Jensen A., Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death in young adults with previous hospital-based psychiatric inpatient and outpatient treatment: a nationwide cohort study from Denmark // *The Journal of Clinical Psychiatry*. - 2015. - V. 76(9). - P. 1122-9.
219. Rochon P.A., Stukel T.A., Sykora K., Gill S., Garfinkel S., Anderson G.M., Normand S.L., Mamdani M., Lee P.E., Li P., Bronskill S.E., Marras C., Gurwitz J.H. Atypical antipsychotics and parkinsonism // *Archives of Internal Medicine*. - 2006. - V. 165. - P. 1882-8.
220. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies // *American Journal of Epidemiology*. - 2009. - V. 169(4). - P. 505-14.

221. Roh H.K., Chung J.Y., Oh D.Y., Park C.S., Svensson J.O., Dahl M.L., Bertilsson L. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // *The British Journal of Psychiatry*. - 2001. - V. 52. - P. 265-71.
222. Rosenheck R., Perlick D., Bingham S., Liu-Mares W., Collins J., Warren S., Leslie D., Allan E., Campbell E.C., Caroff S., Corwin J., Davis L., Douyon R., Dunn L., Evans D., Frecska E., Grabowski J., Graeber D., Herz L., Kwon K., Lawson W., Mena F., Sheikh J., Smelson D., Smith-Gamble V. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial // *Journal of the American Medical Association*. - 2003. - V. 290. - P. 2693-702.
223. Rosenheck R.A. Open forum: effectiveness versus efficacy of second generation antipsychotics: haloperidol without anticholinergics as a comparator // *Psychiatric Services*. - 2005. - V. 56. - P. 85-92.
224. Rummel-Kluge C., Komossa K., Schwarz S., Hunger H., Schmid F., Kissling W., Davis J.M., Leucht S. Second-Generation Antipsychotic Drugs and Extrapyramidal Side Effects: A Systematic Review and Meta-analysis of Head-to-Head Comparisons // *Schizophrenia Bulletin*. - 2012. V. 38(1). - P. 167-77.
225. Ryu S.W., Kim Y.J., Kim E. Mutation analysis of CYP2D6 locus in the Korean population: identification of rare poor metabolizer alleles at the nucleotide level // *Molecules and Cells*. - 1998. - V. 8. - P. 758-63.
226. Sachse C., Brockmöller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // *American Journal of Human Genetics*. - 1997. - V. 60. - P. 284-95.
227. Sadock B.J., Sadock V.A., Sussman N. Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment (4th Edition). Lippincott Williams & Wilkins, Inc., PA, USA, 2006.

228. Salahudeen M.S., Duffull S.B., Nishtala P.S. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review // BMC Geriatrics. - 2015. - V. 15. - P. 31
229. Sanger T.M., Lieberman J.A., Tohen M., Grundy S., Beasley C.J., Tollefson G.D. Olanzapine versus haloperidol treatment in first-episode psychosis // American Journal of Psychiatry. - 1999. - V. 156(1). - P. 79-87.
230. Scarpini F., Cappellone R., Auteri A., Puccetti L. Role of genetic factors in statins side-effects // Cardiovascular & Hematological Disorders Drug Targets. - 2012. - V. 12(1). - P. 35-43.
231. Schillevoort I., de Boer A., van der Weide J., Steijns L.S., Roos R.A., Jansen P.A., Leufkens H.G. Antipsychotic-induced extrapyramidal syndromes and cytochrome P450 2D6 genotype: a case-control study // Pharmacogenetics. - 2002. - V. 12. - P. 235-40.
232. Schorr S.G., Brouwers J.R., Taxis K. If drugs are not taken-how different antipsychotics influence compliance of schizophrenic patients [in German] // Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie Journal. - 2007. - V. 75. - P. 473-7.
233. Shah R.R. Can pharmacogenetics help rescue drugs withdrawn from the market? // Pharmacogenomics. - 2006. - V. 7(6). - P. 889-908.
234. Shared care protocol Thioridazine (PDF). NHS Lothian Joint Formulary. 2012.
235. Shedlack K.J., Soldato-Couture C., Swanson C.L. Rapidly progressive tardive dyskinesia in AIDS // Biological Psychiatry. - 1994. - V. 35(2). - P. 147-8.
236. Shuman M.D., Trigoboff E., Demler T.L., Opler L.A. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients // Journal of Psychiatric Practice. - 2014. - V. 20(1). - P. 50-8.
237. Sistonen J., Sajantila A., Lao O., Corander J., Barbuji G., Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure // Pharmacogenetics and Genomics. - 2007. - V. 17(2). - P. 93-101.
238. Spina E., Ancione M., Di Rosa A.E., Meduri M. Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects // European journal of clinical pharmacology. - 1992. - V. 42(3). - P. 347-8.

239. Stahl S.M., Mignon L., Meyer J.M. Which comes first: atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. - 2009. V. 119. - P. 171–9.
240. Strange P.G. Antipsychotic drug action: antagonism, inverse agonism or partial agonism // *Trends in Pharmacological Sciences*. - 2008. - V. 29. - P. 314-21.
241. Strawn J.R. Keck Jr. P.E., Caroff S.N. Neuroleptic Malignant Syndrome // *American Journal of Psychiatry*. - 2007. - V. 164. - P.870-6.
242. Strickland T.L., Stein R., Lin K.M., Risby E., Fong R. The pharmacologic treatment of anxiety and depression in African Americans. Considerations for the general practitioner // *Archives of Family Medicine*. - 1997. - V. 6(4). - P. 371-5.
243. Svarstad B.L., Shireman T.I., Sweeney J.K. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs // *Psychiatric Services*. - 2001. - V. 52(6). - P. 805-11.
244. Sweileh W.M, Odeh J.B., Zyoud S.H., Sawalha A.F., Ihbeasheh M.S. Conformance to schizophrenia treatment guidelines in North West-Bank, Palestine: focus on antipsychotic dosing and polytherapy // *BMC Psychiatry*. 2013. - V. 13. - P. 179.
245. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte-an update of guidelines Review // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2011. - V. 89(5). - P. 662-73.
246. Syu A., Ishiguro H., Inada T., Horiuchi Y., Tanaka S., Ishikawa M., Arai M., Itokawa M., Niizato K., Iritani S., Ozaki N., Takahashi M., Kakita A., Takahashi H., Nawa H., Keino-Masu K., Arikawa-Hirasawa E., Arinami T. Association of the HSPG2 gene with neuroleptic-induced tardive dyskinesia // *Neuropsychopharmacology*. - 2010. - V. 35(5). - P. 1155-64.
247. Tamminga W.J., Wemer J., Oosterhuis B., de Boer A., Vranckx S., Drenth B.F., de Zeeuw R.A., de Leij L.F., Jonkman J.H. Polymorphic drug metabolism (CYP2D6)

- and utilisation of psychotropic drugs in hospitalised psychiatric patients: a retrospective study // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2003. V. 59. - P. 57–64.
248. Tang H., Quertermous T., Rodriguez B., Kardia S.L., Zhu X., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies // *American Journal of Human Genetics*. - 2005. - V. 76. - P. 268-75.
249. Tapp A., Wood A.E., Secrest L., Erdmann J., Cubberley L., Kilzieh N. Combination Antipsychotic Therapy in Clinical Practice // *Psychiatric Services*. - 2003. - V. 54(1). - P. 55-9.
250. Taylor D.M.S., Mace S., Whiskey E. Co-prescribing of atypical and typical antipsychotics - prescribing sequence and documented outcome // *Psychiatric Bulletin*. - 2002. - V. 26. - P. 170-2.
251. Taylor M. Antipsychotic Side-Effect Rating Scales in Schizophrenia. In: Keefe. R (ed.) *Guide to Assessment Scales in Schizophrenia*. Berlin: 2012. Springer Healthcare.
252. Teh L.K., Yusoff R., Hussein A., Isa M.N., Rahman A.R.A., Ismail R. Heterogeneity of the CYP2D6 gene among Malays in Malaysia // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. - 2001. - V. 26(3). - P. 205-11.
253. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. URL: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>. (дата обращения 07.06.2016).
254. Tiihonen J., Suokas J.T., Suvisaari J.M., Haukka J., Korhonen P. Polypharmacy with antipsychotics, antidepressants, or benzodiazepines and mortality in schizophrenia // *Archives of General Psychiatry*. - V. 69(5). - P. 476-83.
255. Tiwari A.K., Deshpande S.N., Rao A.R., Bhatia T., Lerer B., Nimgaonkar V.L., Thelma B.K. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms // *Schizophrenia Research*. - 2005. - V. 75(1). - P. 21-6.
256. Toda M., Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all // *Current Psychiatry Reports*. - 2007. - V. 9. - P. 329-36.
257. Tsai H.T., Caroff S.N., Miller del D., McEvoy J., Lieberman J.A., North K.E., Stroup T.S., Sullivan P.F. A candidate gene study of tardive dyskinesia in the CATIE

schizophrenia trial // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. - 2010. - V. 153B(1). - P. 336-40.

258. Tsai H.T., North K.E., West S.L., Poole C. The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. - 2010. - V. 153B(1). - P. 57-66.

259. Types of Medication Errors. The National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. URL: <http://www.nccmerp.org/types-medication-errors> (дата обращения: 21.04.2017).

260. U.S. Food and Drug Administration. Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labels, 2013. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm>. (дата обращения 07.10.2017).

261. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/2/596.full> (дата обращения 15.06.2015).

262. Vandereycken W., Kuyken K. Een analyse van advertenties voor psychofarmaca in het Tijdschrift voor Psychiatrie [An analysis of advertisements for psychotropic drugs in the Dutch Journal of Psychiatry] // Tijdschrift voor Psychiatrie. - 2009. - V. 51 (6). - P. 407-411.

263. Verdoux H., Tournier M., Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies // Acta Psychiatrica Scandinavica. - 2010. - V. 121. - P. 4–10.

264. Viikki M., Kampman O., Seppälä N., Mononen N., Lehtimäki T., Leinonen E. CYP1A2 polymorphism -1545C>T (rs2470890) is associated with increased side effects to clozapine // BMC Psychiatry. - 2014. - V. 14(2). - P. 50.

265. Vivot A., Boutron I., Ravaud P., Porcher R. Guidance for pharmacogenomic biomarker testing in labels of FDA-approved drugs // Genetics in Medicine. - 2015. - V. 17(9). - P. 733-8.

266. Wang J.S., Zhu H.J., Markowitz J.S., Donovan J.L., Devane C.L. Evaluation of antipsychotic drugs as inhibitors of multidrugresistance transporte P-glycoprotein // Psychopharmacology. - 2006. - V. 187. - P. 415-23.

267. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th edition. Oslo, 2012.
268. Wirshing D.A., Boyd J.A., Meng L.R., Ballon J.S., Marder S.R., Wirshing W.C. The effects of novel antipsychotics on glucose and lipid levels // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 2002. - V. 63. - P. 856-65.
269. Witchel H.J., Hancox J.C., Nutt D.J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. - 2003. - V. 23. - P. 58-77.
270. Woods S.W., Morgenstern H., Saksa J.R. et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: a prospective cohort study // *Journal of Clinical Psychiatry*. - 2010. - V. 71(4). - P. 463-74.
271. World Health Organization (WHO). Mental health, 2014. http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ (дата обращения 10.02.2016).
272. Wu C.-S., Lin Y.-J., Feng J. Trends in treatment of newly treated schizophrenia-spectrum disorder patients in Taiwan from 1999 to 2006 // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. - 2012. - V. 21. - P. 989-96.
273. Young S.L., Taylor M., Lawrie S.M. First do no harm. A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects // *Journal of Psychopharmacology*. - 2015. - V. 29(4). - P. 353-62.
274. Yu Z., Jiang H., Shao L., Zhou Y., Shi H., Ruan B. Use of antipsychotics and risk of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 2016. - V. 82. - P. 624-32.
275. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. - 2011. - V. 7(1). - P. 9-37.
276. Zhang Z., Hou G., Zhang X., Yao H., Sha W., Zhang X. Pharmacogenetic assessment of antipsychotic-induced tardive dyskinesia: contribution of 5-hydroxytryptamine 2C receptor gene and of a combination of dopamine D3 variant allele (Gly) and MnSOD wild allele (Val) [in Chinese] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. - 2003. - V. 20(2). - P. 98-102.

277. Zhou S.F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: part II. // Clinical Pharmacokinetics. - 2009. - V. 48(12). - P. 761-804.