

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ ИМЕНИ В.М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ахметова Лилия Шамилевна

**Клинические и фармакогенетические аспекты
эффективности и безопасности антипсихотиков первой и
второй генерации**

14.01.06 - психиатрия

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
д. м. н., профессор Н.Г. Незнанов,
д. м. н. Р.Ф.Насырова

Санкт–Петербург - 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эффективность и безопасность терапии антипсихотиками	14
1.2 Фармакогенетика антипсихотиков	25
1.2.1 Фармакогенетика галоперидола	26
1.2.1.1 Фармакогенетические маркеры эффективности галоперидола ..	26
1.2.1.2 Фармакогенетические маркеры безопасности галоперидола	29
1.2.2 Фармакогенетика палиперидона.....	31
1.2.2.1 Фармакогенетические маркеры эффективности палиперидона.	31
1.2.2.2 Фармакогенетические маркеры безопасности палиперидона ..	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
2.1 Дизайн и характеристика клинического материала	35
2.1 Методы исследования	44
2.2.1 Психометрическая оценка.....	44
2.2.2 Клинико-лабораторные методы исследования	46
2.2.3 Молекулярно-генетические методы исследования	51
2.2.4 Статистическая обработка данных	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	54
3.1 Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон на момент включения в исследование	54
3.2 Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол	59
3.3 Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих палиперидон	62
3.4 Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, на момент завершения исследования	65
3.5 Оценка выраженности депрессивных нарушений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидол	71
3.6 Оценка безопасности терапии галоперидолом и палиперидоном у пациентов с расстройствами шизофренического спектра	72

3.7 Анализ динамики психического статуса и изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон в режиме монотерапии 77

3.8 Сравнительный анализ выраженности нежелательных реакций в виде экстрапирамидных расстройств, требующих назначения корректоров, у пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон 80

3.9 Сравнение биохимических и гематологических показателей периферической крови на визите I у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон 80

3.10 Динамика биохимических и гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии галоперидолом в режиме монотерапии 85

3.11 Динамика биохимических и гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии палиперидоном в режиме монотерапии 88

3.12 Сравнение биохимических и гематологических показателей периферической крови на визите II у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон 91

3.13 Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона у пациентов с расстройствами шизофренического спектра 94

3.14 Ассоциация носительства полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* T102C (rs6313) с антипсихотик-индуцированными изменениями массы тела и биохимических изменений периферической крови 98

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 106

ВЫВОДЫ 108

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 110

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ 111

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 112

ПРИЛОЖЕНИЯ 135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Шизофрения является психическим расстройством, которое оказывает влияние как на самого пациента, так на его семью и общество в целом. Занимает лидирующие позиции по уровню инвалидизации, снижению качества жизни, относится к числу наиболее дорогостоящих и обременительных для системы здравоохранения заболеваний. Распространенность шизофрении в мире по данным ВОЗ оценивается в пределах 0,8-1,0% и остается сопоставимой во всех странах. Дебют расстройства обычно приходится на молодой трудоспособный возраст и характеризуется преимущественно хроническим течением, требующим длительного стационарного лечения, повторных госпитализаций, что сопровождается большими временными и финансовыми (прямыми и косвенными) затратами на лечение (Гурович И.Я., Любов Е.Б, 2003). Затраты на лечение больных шизофренией составляют до 40% бюджета РФ, направляемого на лечение пациентов с психическими расстройствами (при 15% представленности в контингенте, охваченном психиатрической помощью). Причем большая часть бюджета до 90% расходуется на затраты лечения в стационаре, из которых только около 30% отводится на фармакотерапию. До 45% больных шизофренией нетрудоспособны, что еще более усугубляет приносимый данной патологией экономический ущерб (Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н.и соавт., 2007). Кроме того, продолжительность жизни в данной группе на 20% ниже, чем в общей популяции (Galletly C.A., 2017).

Антипсихотики (АП) являются основными препаратами для лечения широкого спектра психических расстройств, в том числе таких социально значимых как шизофрения (Miyamoto S. et al., 2012). Современный подход к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии предполагает внедрение концепции персонализированной медицины – максимальную

индивидуализацию терапевтического подхода на основании комплекса валидных биомаркеров (Гурович И.Я., Узбеков М.Г., 2015) с прогнозированием эффективности и безопасности препарата до его назначения (Sychev D.A., 2011; Stöber G. et al., 2009). Спектр нежелательных реакций (НР) и эффективность терапии при приеме АП детерминированы генетически, а учет носительства полиморфных вариантов генов, участвующих в биотрансформации лекарственных средств (ЛС), может существенно облегчить выбор и подбор дозы препарата для каждого конкретного пациента.

Многие исследования показали, что краткосрочный ответ на терапию АП выше при лечении пациентов с первым психотическим эпизодом и составляет около 50-60% (Kahn R.S. et al., 2008; Zhang J.P. et al., 2013; Robinson D.G. et al., 2015), чем при терапии пациентов с длительным течением расстройства (Leucht S. et al., 2009). Многим пациентам необходимо длительное время для подбора эффективной и безопасной психофармакотерапии. При неуспешности эмпирического подбора, возникающие НР и недостаточная эффективность при приеме препарата, приводит к снижению приверженности к терапии и качества жизни пациентов, а также к эксацербации психоза и хронизации процесса (Zhang J.P., Malhotra, A.K., 2018).

Фармакогенетические исследования направлены на выявление генетических маркеров, которые помогут оптимизировать лечение с целью получения от него наибольшего эффекта с наименьшим риском возникновения НР (Malhotra A.K., Murphy Jr. G.M., Kennedy J.L., 2004; Kirchheiner J. et al., 2005) и как следствие, меньшими расходами системы здравоохранения (Li Q. et al., 2017).

За последние 20 лет в области психофармакогенетики достигнуты значительные успехи, описано большое число генетических вариаций, ассоциированных с эффективностью препаратов и /или вызываемыми ими НР (Zhang J.P., Malhotra A.K., 2011; Zhang J.P., Malhotra A.K., 2013). Однако в клинической практике на сегодняшний день мало достоверных предикторов

ответа на терапию, которыми можно было бы руководствоваться при подборе терапии.

Степень разработанности проблемы

В настоящее время получены данные о носительстве однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов различных систем имеющих ассоциацию с эффективностью и безопасностью применения галоперидола (ГПД) и палиперидона (ПАЛ). Носительство ОНВ гена *CYP2D6* *CYP2D6*1*, *CYP2D6*2* (Ohnuma T. et al., 2003) ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом ГПД, а *CYP2D6*10* (Suzuki A et al., 1997; Ohara K., et al., 2003), *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4* (Desai M et al., 2003; Panagiotidis G., et al., 2007), *CYP2D6*5* (Yasui-Furukori N. et al., 2001) с замедлением метаболизма/клиренса ГПД. Также выявлена ассоциация ОНВ (rs2242480) гена *CYP3A4* с высокими концентрациями препарата в плазме крови (Antonio D. et al., 2012). Однако есть и противоположные результаты. Так в исследовании Shimoda K. et al. (2000), Someya T. et al. (2003), Ohnuma T. et al. (2003) не было установлено ассоциации *CYP2D6*10*, и в исследовании Someya T. et al. (2003) для *CYP2D6*2* с концентрацией ГПД в плазме крови. Также в исследовании Müller D.J. et al. (2012) не было выявлено различий в терапевтической эффективности ГПД у носителей ОНВ *CYP2D6*1*.

ОНВ rs2242592, rs1124493, rs2242592, rs2587550 генов *ANKK1*, *DRD2*, кодирующих дофаминовый рецептор показали ассоциацию с высоким терапевтическим ответом при приеме ГПД (Giegling I. et al., 2013). Также была обнаружена ассоциация с высокой терапевтической эффективностью носительства аллеля А ОНВ rs909706 гена *DTNBP1* (Zuo L. et al., 2009) и аллеля С ОНВ rs1415744 гена *EPH2A* (Porcelli S. et al., 2016).

Также на сегодняшний день получены данные о носительстве ОНВ генов различных систем имеющих ассоциацию с антипсихотик-индуцированным изменением веса (АИИВ) при приеме ГПД: rs489693 гена *-4 MC4R* (Czerwensky F.

et al., 2013), rs10493531 гена - *CNR1* (Monteleone P. et al., 2010; Tiwari A.K. et al., 2015), rs324420 гена *FAAH* (Monteleone P. et al., 2010), rs2298826 гена *SLC6A5* (Giegling I. et al., 2011), rs1415744 гена *EPM2A* (Porcelli S. et al., 2016), rs17143212 гена *ABCB5* (Zheng M. et al., 2015), rs6311 гена *5HTR2A* (Benmessaoud D., et al., 2008), rs3813929, rs518147 гена *HTR2C* (Sicard M.N. et al., 2010).

Имеются результаты, свидетельствующие об ассоциации риска развития экстрапирамидных симптомов (ЭПР) при приеме ГПД и носительства следующих ОНВ: rs2298826 гена *SLC6A5* (Giegling I. et al., 2011), rs17143212 гена *ABCB5* (Zheng M. et al., 2015), rs4680 гена *COMT* (Zivković M. et al., 2013), rs2470890 гена *CYP1A2* (Tiwari A.K. et al., 2007). Однако, результаты некоторых ранее проведенных работ противоречивы, в исследовании De Luca V. et al. (2007) не выявлено ассоциации с АИИВ для носительства ОНВ rs3813929 гена *HTR2C*.

В настоящее время имеется мало значимых предикторов эффективности и безопасности ПАЛ, являющегося относительно новым АП. В результате проведенного поиска литературы обнаружены следующие ОНВ, имеющие ассоциацию с эффективностью терапии ПАЛ: rs12590199, rs11159291 (Su Y.A. et al., 2019), rs56240334 гена *ADCK1* (Li Q. et al., 2017); rs6435681 гена *ERBB4* (Wang D. et al., 2015), rs2235048 гена *ABCB1* (Mi W. et al., 2016).

Также в ряде работ указывается на влияние носительства следующих ОНВ на возникновение АИИВ: rs489693, rs17782313 гена *MC4R* (Czerwensky F. et al., 2013); на возникновение гиперпролактинемии: rs2235048 гена *ABCB1* (Mi W. et al., 2016), rs40184, rs3863145 гена *SLC6A3* (Osmanova D.Z. et al., 2019); на возникновение ЭПР: rs2032582, rs1128503, rs1045642– rs2032582 –rs1128503 гена *ABCB1* (Mi W. et al., 2016). Как видно из представленных данных, полученные результаты исследований неоднозначны и данный вопрос нуждается в более глубоком изучении.

Цель исследования

Повышение эффективности и безопасности терапии антипсихотиками пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра, с выделением фармакогенетических предикторов.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона в режиме монотерапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

2. Провести сравнительный анализ безопасности галоперидола и палиперидона в отношении антипсихотик-индуцированного изменения веса, биохимических и гематологических изменений периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

3. Установить фармакогенетический маркер эффективности и безопасности терапии галоперидолом и палиперидоном в отношении ассоциации носительства полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A* у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

4. Оценить прогностическую значимость клинических и фармакогенетических биомаркеров как предикторов эффективности и безопасности психофармакотерапии галоперидолом и палиперидоном у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

5. Определить целесообразность включения полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A* в фармакогенетическую панель оценки эффективности и безопасности антипсихотиков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Галоперидол преимущественно назначается в купирующей фазе терапии, пациентам с расстройствами шизофренического спектра с выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. В

свою очередь палиперидон назначается в качестве поддерживающей терапии пациентам, имеющим более благоприятное течение расстройства, при наличии легких и умеренно-выраженных психотических симптомов.

2. Галоперидол и палиперидон эффективны в отношении редукции позитивных симптомов расстройств шизофренического спектра, при этом палиперидон обладает более выраженной тимотропной активностью в отношении коррекции депрессивных расстройств.

3. Палиперидон в сравнении с галоперидолом имеет профиль безопасности с меньшей частотой возникновения экстрапирамидных расстройств, нежелательных реакций со стороны психической сферы, такими, как нарушения концентрации внимания, астения, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, седация, нарушения памяти, увеличение продолжительности сна, вегетативные нежелательные реакции.

4. Галоперидол и палиперидон у включенных в исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра сопоставимы в отношении возникновения изменения массы тела, гематологических и биохимических изменений на фоне их приема.

5. Носительство аллели Т полиморфного варианта гена *HTR2A* (rs6313) предрасполагает к развитию антипсихотик-индуцированного изменения массы тела, при этом не получено убедительных данных ассоциации носительства данного ОНВ с эффективностью антипсихотической терапии у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, постоянно проживающих на территории Российской Федерации. Это свидетельствует о целесообразности использования данного маркера для прогнозирования безопасности терапии антипсихотиками.

6. Пациенты с расстройствами шизофренического спектра, являющиеся носителями генотипа СС и аллели С ОНВ rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A* менее подвержены развитию антипсихотик-индуцированного изменения массы тела, что свидетельствует о целесообразности назначения им антипсихотиков с преимущественным аффинитетом к серотониновому рецептору.

Научная новизна работы

Впервые на территории Российской Федерации проведено комплексное клинико-биологическое сравнительное исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих АПГ и АВГ в режиме монотерапии с установлением фармакогенетического предиктора безопасности психофармакотерапии в отношении прогнозирования развития АИИВ.

Теоретическое и практическое значение работы

Полученные результаты проспективного обсервационного когортного фармакогенетического исследования клинического и фармакогенетического аспектов эффективности и безопасности АПГ и АВГ у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, постоянно проживающих на территории Российской Федерации, расширяют клинические и фундаментальные знания в области терапии АП относительно влияния клинических и фармакогенетических предикторов эффективности и безопасности антипсихотической терапии.

Результаты настоящего исследования являются основой для разработки пилотной диагностической панели для прогноза развития метаболических НР в отношении изменения веса при антипсихотической терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра, которая направлена на повышение эффективности и безопасности психофармакотерапии.

Фармакогенетическое тестирование по выявленному в настоящем исследовании предиктору в отношении развития АИИВ рекомендовано для персонализированного подбора АП и прогнозирования безопасности терапии в повседневной психиатрической практике на территории Российской Федерации.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность исследования основана на достаточном объеме исследования и проводилась на оборудовании, которое соответствует международным стандартам и имеет все необходимые сертификаты. В исследовании использовались современные методы сбора и обработки информации. Выбор методов исследования осуществлялся в соответствии с поставленными целью и задачами. В исследовании использовались валидизированные шкалы (PANSS, шкала депрессии Калгари, CGI-S, CGI-I, UKU). Данные обрабатывались с использованием соответствующих методов биомедицинской статистики. Проведен анализ 187 российских и зарубежных литературных источников.

Апробация работы

Основные результаты данного диссертационного исследования были представлены и обсуждены на российских и зарубежных конференциях: Научно-практической конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (Санкт-Петербург, 2017), V Научно-практической конференции с международным участием «Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии» (Санкт-Петербург, 2018), Республиканской научно-практической конференции «Психические расстройства в общеврачебной практике» (Казань, 2018), «Инновации в диагностике и лечении психических и наркологических расстройств: междисциплинарный подход» (Санкт-Петербург, 2019), «Актуальные вопросы психиатрии» к 150-летию Республиканской клинической психиатрической больницы им. акад.В.М.Бехтерева (Казань, 2019), Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (Санкт-Петербург, 2019).

Личный вклад

Личный вклад автора включает в себя постановку целей, задач, разработку плана, дизайна, а также методов исследования. Соискателем лично проведен

обзор, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы по проблеме эффективности и безопасности терапии антипсихотиками, проведено клиническое психиатрическое обследование пациентов, заполнение индивидуальных регистрационных карт, участие в разработке и заполнении базы данных, взятие биоматериала у обследованных пациентов, статистическая обработка, анализ полученных результатов, участие в подготовке и проведении молекулярно-генетического тестирования. Диссертант участвовала во всех этапах проведения исследования, обобщения и опубликования результатов.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные результаты диссертационной работы внедрены в образовательную и практическую деятельность ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кащенко», ГАУЗ «РКПБ им. В.М.Бехтерева» (г. Казань), ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Ахметовой Л.Ш., изучающее клинические и фармакогенетические предикторы эффективности и безопасности терапии АПГ и АВГ у пациентов, страдающих шизофренией, соответствует шифру специальности 14.01.06 – «Психиатрия» и областям исследования: п. №3 – «Частная психиатрия»; п. №4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных»; шифру специальности 14.03.06 — «Фармакология, клиническая фармакология» и областям исследования: п. №14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. №11 «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях, 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 – «Медицинские науки».

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Российской Федерации, из них 1 статья в журнале, входящем в международную базу данных SCOPUS, 1 в журнале, входящем в международную базу данных Web of Science, 5 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций. Соискатель участвовала в написании 2 подглав коллективной монографии «Клиническая психофармакогенетика».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста. Состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 187 источников, и приложения. Работа содержит 41 таблицу и 3 рисунка. Раздел «Приложения» содержит 4 таблицы.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – докторов наук «Персонализированная оценка риска развития антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений на основе гаплотипического анализа генов фармакокинетических и фармакодинамических факторов» (МД-7471.2016.7). Соискатель являлась основным исполнителем исследований в рамках данного гранта.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эффективность и безопасность терапии антипсихотиками

Революционным событием для развития психиатрии XX века стал синтез хлорпромазина во Франции Р. Charpentier с первыми описаниями его терапевтических эффектов в 1950—1952 гг., что положило начало «нейролептической эре» с последующим активным развитием психофармакотерапии, что кардинально изменило судьбу большинства пациентов и их семей (Данилов Д.С., 2011). Первые описания эффективности хлорпромазина, первого АП, относящегося к антипсихотикам I генерации (АПГ), при лечении психических расстройств были представлены J. Paraire, J. Sigwald, J. Delay, P. Deniker и J.M. Harl во Франции, H. Lehman, G. Hanrahan в Канаде, N. Winkelman в США. В Бельгии в 1958—1960 гг. Р. Janssen был создан препарат галоперидол в лаборатории компании «Janssen Pharmaceutica». А в 1970 г. был синтезирован первый антипсихотик II генерации (АВГ) - клозапин, который продемонстрировал высокую эффективность не только в отношении редукции позитивных симптомов, но и в отношении негативной симптоматики и когнитивных нарушений, минимальный риск развития экстрапирамидных нарушений (Wenthur C.J., Lindsley C.W., 2013). Также клозапин показал высокую эффективность в отношении резистентных форм шизофрении (Gillespie et al., 2017). Таким образом, введение в практику АПГ значительно снизило уровень госпитализаций и смертность психически больных пациентов, а последующее применение АВГ привело к значительному улучшению состояния пациентов в отношении когнитивной сферы и их ресоциализации. Однако преимущества клозапина были переоценены в связи с потенциальными нежелательными

реакциями (НР), такими как гематологические осложнения (агранулоцитоз, 0,7%) и повышение веса (Sarapnolo M. et al., 2015). В связи с этим был продолжен поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с клозапином, но более безопасных в отношении развития НР (Aringhieri S. et al., 2018). В конце 1980-х годов под непосредственным руководством П.Янсена сотрудниками его компании был синтезирован рисперидон, обладающий хорошим профилем безопасности с меньшими рисками возникновения нарушений ритма сердца и агранулоцитоза. В ходе дальнейших многочисленных исследований рисперидон показал лучшую переносимость по сравнению с АПГ, ассоциирован со значительно более низким уровнем экстрапирамидных расстройств (ЭПР), «нейролептических» депрессий, вторичной негативной симптоматики, обладает эффективностью в отношении не только позитивных, но и негативных, депрессивных и когнитивных симптомов шизофрении (Chopko T.C., Lindsle C.W., 2018).

После создания рисперидона и его пролонгированной формы продолжились исследования по улучшению эффективности и переносимости препарата. В результате этой работы в США в 2006 г. и в Евросоюзе в 2007 г. был выведен на рынок препарат палиперидон (ПАЛ) – основной активный метаболит рисперидона (9-гидроксирисперидон), обладающий улучшенными фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами по сравнению с исходным соединением.

АПГ эффективны в отношении позитивных симптомов шизофрении, таких как галлюцинации, мании, расстройств мышления и поведения, но ассоциированы с ЭПР, часть из которых обратимые (паркинсонизм, острые дистонические реакции и акатизия) и малообратимые (поздняя дискинезия и дистония) (Miyamoto S., 2012). АВГ эффективны в отношении как позитивных, так и негативных симптомов шизофрении (эмоциональная отгороженность, уплощенный аффект, апатия, аспонтанность, астения, социальная изоляция) и обладают меньшим риском развития ЭПР (Stahl S.M., 2008). Однако данное разделение на группы является условным, так как некоторые из АВГ сопоставимы

с АПГ по силе воздействия на позитивную симптоматику и обладают схожим фармакологическим профилем (преференциальный аффинитет к дофаминовым рецепторам) и в то же время имеют клинический профиль сопоставимый с АВГ (улучшение позитивной и негативной симптоматики и меньший риск развития ЭПР) (Miyamoto S., Duncan G.E. 2005).

Механизм действия АПГ в первую очередь основан на блокаде D2 рецепторов, а их терапевтический эффект обусловлен блокадой этих рецепторов в мезолимбической системе, как показано в ряде исследований, (Dixon L.B., Lehman A.F., Levine J., 1995). Как показывает нейровизуализационный анализ, оптимальное терапевтическое окно при применении АП – блокада от 65 до 80% D2 рецепторов в нигростриатуме. При блокаде более 80% возникают ЭПР (Takeuchi H., 2012).

Одна из значимых НР со стороны неврологической сферы, возникающая в случае длительной (более 3 месяцев) блокады D2-рецепторов в структурах стриатума - поздняя дискинезия. Распространенность составляет около 20% среди пациентов получающих АП один год с совокупным увеличением на 5% в последующие годы (Stegmayer K. et al., 2018). В механизме развития этого осложнения лежит перестройка дофаминовых нейронов (Lerner P.P. et al., 2015). Кроме того, АПГ усугубляют негативные симптомы шизофрении из-за их сильного антагонизма в отношении D2-рецепторов, который оказывает негативное влияние на дофаминергическую активность в префронтальной коре. Отрицательное воздействие АПГ на негативные симптомы менее существенно при назначении более низких дозировок (Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Leucht S. et al., 2013).

Кроме того установлено, что АП с высоким сродством к D₂-рецепторам оказывают более выраженное влияние на секрецию пролактина у пациентов с психическими расстройствами, в то время как препараты с низким аффинитетом к этим рецепторам вызывают ее в меньшей степени или характеризуются ее полным отсутствием (Мосолов С.Н., 2002). В многочисленных исследованиях у пациентов с шизофренией при назначении ГПД и других АПГ выявлено

увеличение уровня пролактина (Clemens J.A., 1974; Seeman P., 1976; Gruen P.H., 1978; ; Lal S., 1979; Keks N.A., 1987).

АВГ обладают широким спектром рецепторного воздействия и имеют аффинитет к разным подтипам рецепторов таких нейромедиаторных систем, как серотонинергическая, дофаминергическая, гистаминергическая, адренергическая, а также к мускариновым рецепторам ацетилхолина (Horacek J. et al., 2006). Однако, при применении АВГ реализация терапевтического эффекта происходит преимущественно за счет влияния на серотонинергическую систему. Серотонин, благодаря его многочисленным рецепторам, способен оказывать глубокое влияние на дофаминергические, глутаматергические и ГАМКергические нейроны и другие нейромедиаторы в ЦНС (López-Gil X. et al., 2007). В настоящее время обнаружено 7 типов 5-НТ рецепторов, состоящих из 14 подтипов. АВГ воздействуют практически на все подтипы серотониновых рецепторов, однако основные эффекты (как терапевтические, так и нежелательные) связаны с рецепторами 5НТ_{1В}, 5НТ_{1D}, 5НТ_{2А}, 5НТ_{2С}, 5НТ₅, 5НТ₆ и 5НТ₇ (Stöber G., 2009; Owen M.J., 2016).

Все АВГ обладают большим сродством к рецепторам серотонина типа 2А (5-гидрокситриптамиин – 5-НТ), чем к дофаминовым D₂ -рецепторам, что некогда считалось одной из определяющих характеристик атипичности АП (Zhang J., 2011). 5-НТ_{2С} и 5-НТ_{1А} играют важную роль, аналогичную роли 5-НТ_{2А} в механизме действия АВГ. Снижение уровня дофамина, опосредованное блокадой 5-НТ₂ рецепторов, компенсирует эффект блокирования АП дофаминовых рецепторов, тем самым ослабляя НР, связанные с блокадой D₂ рецепторов (Carri S., Remington G., 1996).

Несмотря на то, что при применении АВГ влияние на дофаминергическую систему осуществляется и альтернативными путями, однако при достижении блокады более 80% также высока вероятность развития ЭПР (Мосолов С.Н., 2002). АВГ вызывают на 30-50% меньше НР экстрапирамидного спектра, чем АПГ (Leucht S. et al., 2009). Также, при применении АВГ частота возникновения поздней дискинезии от 2 до 10 раз меньше, чем для АПГ, и, как следствие, АВГ

более предпочтительны для длительного лечения (D.P. Bassitt, M.R. Louzã Neto, 1998).

Кроме того, некоторые АВГ повышают выход дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре, что оказывает положительное влияние на когнитивный дефицит (Stahl S.M., 2008; Aleman A., 2017). С точки зрения моторных НР и гиперпролактинемии, АВГ превосходят АПГ (Ballon J.S. et al., 2018), но, к сожалению, терапия ими ассоциирована с развитием НР метаболического спектра, такими, как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, включая удлинение интервала QT и др. (Kennedy J.L. et al., 2014).

АП вызывают увеличение массы тела, если они увеличивают потребление пищи или уменьшают расход энергии, либо путем изменения скорости обмена веществ, термогенеза или физической активности (Rege S., 2008).

Принято считать, что метаболические расстройства при приёме АВГ в основном связаны с аффинитетом данных препаратов к 5-HT_{2C} (серотониновым) и H₁R (гистаминовым) рецепторам. Блокада этих рецепторов приводит к нарушению активации системы про-опиомеланокортина в дугообразном ядре гипоталамуса и к последующему повышению аппетита (Kroeze W.K. et al., 2003; Xu Y. et al., 2008). Блокада гистаминовых рецепторов вторично создаёт лептинорезистентность, из-за избыточного разрастания жировой ткани уровень лептина повышается, однако потребление пищи при этом не снижается (Насырова Р.Ф., Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2015).

Инактивация D₂-рецепторов также приводит к гиперпролактинемии, которая стимулирует анаболические процессы посредством создаваемой инсулинорезистентности (Balt S.L. et al, 2011). Также блокада адренорецепторов, характерная для некоторых антипсихотиков, снижает активность белков митохондриального процесса разобщения, что приводит к снижению интенсивности термогенеза и липолиза, создавая условия для набора веса.

Другим механизмом АИИВ является ингибирование рецепторов дофамина, которое приводит к общему снижению активности медиатора в лимбической

системе и влечёт за собой потребность повышенного приёма пищи как компенсаторная реакция системы подкрепления (Minet-Ringuet J., 2007; Pavan C., 2010).

1.1.1 Эффективность и безопасность галоперидола

Галоперидол (ГПД) является производным бутирофенона и относится к АПГ (Shader R.I., 1994; Lohse M.J., 1996). ГПД был впервые синтезирован в 1958 году и с тех пор является одним из наиболее часто назначаемых антипсихотических препаратов в психиатрической практике. ГПД широко используется для лечения шизофрении, биполярного аффективного расстройства, органических психотических, поведенческих и других расстройств, сопровождающихся галлюцинациями и психомоторным возбуждением (Joy C.B., 2006; Möller H.J., 2008). Также ГПД применяют при лечении хореи, связанной с болезнью Гентингтона, обсессивно-компульсивного расстройства, тиков, синдрома Туретта, назначают для купирования тошноты и рвоты (Burt D.R. et al., 1977). Галоперидол один из самых широко используемых в мире антипсихотических препаратов первого поколения. По данным метаанализа 2016 года частота назначения ГПД в странах Европы в среднем составляет 2,3 на 1000 человек населения в год (Oteri A., 2016). По последним данным мета-анализа (Cochrane) сообщается, что нет явных доказательств отличий между препаратом-прототипом ГПД и другими высокопотентными АПГ. Кроме того, описывается, что ГПД имеет сходную степень риска развития НР по сравнению с другими препаратами первой генерации. Единственным статистически значимым отличием было то, что ГПД реже вызывал акатизию (Dold M., 2015).

ГПД является селективным мощным антагонистом D2 рецепторов и его терапевтический эффект основан преимущественно на стойкой селективной блокаде значительного количества (более 78%) D2-рецепторов. Таким образом, ГПД обладает высокой эффективностью в отношении позитивных симптомов шизофрении. Однако, в связи с высоким сродством к D2 рецепторам, у 50% пациентов, получающих ГПД при шизофрении, регистрируются ЭПР: дистонию

(скручивание, повторяющиеся сокращения мышц), паркинсонизм (медлительность движений, тремор и ригидность мышц), акатизию (беспокойство) и дискинезию (непроизвольные движения) (Boyer W.F., 1987). Также установлено, что блокада более 65% D2-рецепторов в мезолимбической системе головного мозга ведет к развитию ангедонии (Stahl S.M., 2008). В этой области находятся структуры, которые при взаимодействии с дофамином, способствуют появлению ощущения чувства удовлетворения. В случае прекращения указанного действия нейротрансмиттера возникает ангедония, кроме того ГПД может вызвать дисфорию у пациентов при его приеме (King D.J., 1995).

Блокада более 72% D2-рецепторов в тубероинфандибулярном тракте головного мозга, ответственном за регуляцию уровня пролактина, способствует выделению этого гормона из депо (Karim S., 2000) в то время как в физиологических условиях дофамин тормозит высвобождение пролактина. Возникшая вследствие инактивации D2-рецепторов гиперпролактинемия, посредством создаваемой инсулинорезистентности, стимулирует анаболические процессы (Горобец Л.Н., 2008). ГПД обладает низким сродством к М-холинорецепторам и не склонен вызывать антихолинергические эффекты, регистрируемые при приеме других АП, таких как клозапин, тиоридазин, оланзапин и хлорпромазин (Richelson E., 1999). В отличие от других АП, ГПД оказывает меньшее влияние на увеличение веса, что обусловлено низким сродством препарата к гистаминовым рецепторам H1 (Allison D.B. et al., 1999). При приеме ГПД были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и внезапная смерть. В 2007 году FDA выносит предупреждение о проаритмогенном эффекте ГПД, в особенности при назначении его в высоких дозах, при внутривенном введении, а также пожилым пациентам. В связи, с чем рекомендован периодический мониторинг ЭКГ пациентам с уже имеющимся удлинением интервала QT, включая электролитный дисбаланс, заболевания ССС, гипотиреоз и тем, у кого наблюдалось удлинение интервала QT на фоне ранее принимаемой антипсихотической терапии (FDA, 2007). Таким образом, терапия

ГПД за счет выраженной блокады D2-рецепторов может сопровождаться развитием ЭПР, гиперпролактинемии, ангедонии, а при длительном приеме - поздней дискинезии. Препарат не обладает какими-либо механизмами, способствующими восстановлению активности дофамина, норадреналина и серотонина в префронтальной коре и является умеренным антагонистом $\alpha 1$ -адренорецепторов. Соответственно ГПД, как антагонист D2- и $\alpha 1$ -рецепторов, имеет тенденцию к увеличению выраженности когнитивных, депрессивных и негативных симптомов (Дробижев М.Ю., 2010). Также галоперидол обладает антагонистической активностью в отношении серотониновых рецепторов 5-HT_{2A} (Peprah K. et al., 2011).

Мета-анализы эффективной терапевтической концентрации ГПД показали наличие терапевтического окна для лечения пациентов с острой шизофренией в диапазоне от 5.6 до 16.9 $\mu\text{g/L}$; и как следствие рекомендована таргетная концентрация – 10 $\mu\text{g/L}$ (Ulrich S. et al., 1998). Предпочтительно использование терапевтического лекарственного мониторинга ГПД (Ulrich S. et al., 1998). ГПД, являясь высоколипофильным соединением, обладает способностью проникать через ГЭБ (Basak S.C. et al., 1996). Биодоступность при пероральном приеме составляет 60% (Holley F.O. et al., 1983). Связывается с белками ПК примерно 92% с периодом полувыведения из ПК через 14 ч после внутривенного введения и 24 ч после перорального введения (Forsman A., Ohman R., 1977). При внутримышечной инъекции период полураспада составляет 21 ч (Cressman W.A. et al., 1974).

ГПД метаболизируется в печени, при этом в моче обнаруживается только 1% от введенной дозы (Forsman A., Ohman R., 1976), большая часть соединения метаболизируется путем глюкуронирования (Oida T., 1989), в меньшей степени ГПД подвергается N-деалкилированию (Forsman A. et al., 1977), восстановлению карбонила до ГПД (Forsman A., Larsson M., 1978) и образованию соединений пиридина (Eyles D.W. et al., 1994). Кетогруппа ГПД подвергается метаболическому восстановлению с образованием продукта, являющегося одним из основных метаболитов ГПД (Inaba T., 1989). За метаболизм ГПД ответственны

многие ферменты, в том числе глюкуронозилтрансфераза (UGT), которая катализирует превращение ГПД в ГПД-глюкуронид (Kato Y. et al., 2011).

1.1.2 Эффективность и безопасность палиперидона

Введение палиперидона (ПАЛ) в клиническую практику расширило возможности лечения пациентов, страдающих шизофренией. ПАЛ, 9-гидроксирисперидон, является метаболитом рисперидона со слегка измененным рецепторным профилем и значительно отличающимся фармакокинетическим профилем (Jarema M. et al., 2017). Препарат оказался эффективным как при лечении острых психотических симптомов, так и при длительном лечении. Его эффективность у пациентов с шизофренией сходная, а иногда даже лучше, чем эффективность других препаратов второй генерации, таких как рисперидон или оланзапин (Alphs L. et al., 2015). В фармакоэкономических исследованиях ПАЛ оказался экономически выгодным по сравнению с другими антипсихотиками, в том числе рисперидоном или оланзапином (Mehnert A. et al., 2012; Achilla E., McCrone P., 2013; Einarson T.R. et al., 2013; Einarson T.R. et al., 2013; Zeidler J. et al., 2013; Citrome L. et al., 2014).

Также, во многих источниках указывается на лучшую переносимость ПАЛ по сравнению с плацебо. Частота и выраженность НР, таких, как ЭПР, гиперпролактинемия и увеличение веса, были сопоставимы или меньше чем при лечении другими АВГ (Jarema M., 2017).

В отличие от других АВГ ПАЛ является более сильным антагонистом дофаминовых рецепторов, что повышает риск развития экстрапирамидных НР и гиперпролактинемии. Так же, как и рисперидон ПАЛ является сильным блокатором альфа-адренорецепторов, в то время как аффинитет к холинергическим мускариновым рецепторам слабый (Corena-McLeod M., 2015; Gopal S., 2015).

В отличие от своего предшественника рисперидона ПАЛ меньше зависит от генетических особенностей системы цитохромов Р450 печени конкретного пациента. Это создает более предсказуемую и линейно зависящую от дозы

концентрацию препарата в крови. ПАЛ имеет длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) и выпускается в виде пероральной формы с применением 1 раз в сутки, суспензии для внутримышечного введения 1 раз в 1 или 3 месяца, которые обеспечивают медленное всасывание и высвобождение препарата. Отсутствие резкого пика концентрации вскоре после приема сглаживает выраженность ЭПР и других НР (Awouters F., Lewi P., 2007; Daghistani N., Rey J., 2016). Важным преимуществом ПАЛ по сравнению с рисперидоном является также его более благоприятный рецепторный профиль. В связи с меньшей α_1 -адреноблокирующей и H_1 -гистаминоблокирующей активностью по сравнению с рисперидоном ПАЛ вызывает реже ортостатическую гипотензию, тахикардию и седацию. А более благоприятное соотношение 5-HT_{2A}- и D₂-блокады у ПАЛ по сравнению с рисперидоном обеспечивает более низкий уровень ЭПР и меньшую выраженность гиперпролактинемии по сравнению с рисперидоном (Awouters F., Lewi P., 2007; Daghistani N., Rey J., 2016).

Как в открытых, так и в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях наиболее часто встречающимися НР при терапии ПАЛ были: назофарингит (17.5%), бессонница (10.8%–15.2%), боли в местах введения препарата (13.7%–18.6%), головная боль (6.1%–13%), и тахикардия (13%) Редко встречающиеся НР: головокружение (ПАЛ/placebo: 2.5% vs. 1.2%), седация (ПАЛ/placebo: 2.3% vs. 0.6%), боли в конечностях (ПАЛ/placebo: 1.6% vs. 0%), боли в мышцах (ПАЛ/placebo: 1% vs. 0%) (Coppola D. et al., 2012; Hargarter L. et al., 2015; Zhang F. et al., 2015).

Редко встречающимися НР при приеме ПАЛ являются (менее 10% испытуемых) экзацербация психоза (3%–7%) и повышение веса (более 7% от исходного веса до приема препаратов) у 22% пациентов. Увеличение уровня пролактина наблюдалось как у женщин, так и у мужчин, однако значительное повышение было у женщин: 32.8% женщин, 14.3% мужчин – в среднем повышение уровня пролактина было зарегистрировано у 19% пациентов принимающих ПАЛ (Coppola D. et al., 2012); в 3% (Schreiner A. et al., 2015); 25.6% среди женщин; 4.7% мужчин, и 11.9% от всех пациентов, принимающих препарат

(Zhang F. et al., 2015). В исследовании Hargarter L. et al. (2015) НР в виде гиперпролактинемии были выявлены у 5.7% принимающих ПАЛ. В то время как аменорея, галакторея, гинекомастия и сексуальные дисфункции у 2%. В целом о гиперпролактинемии чаще сообщалось среди пациентов с коротким периодом (7.9%), чем среди пациентов, страдающих длительное время психическими расстройствами (3.5%) (Bossie C.A., 2011).

ЭПР были выявлены у 24–31% принимающих ПАЛ. С наибольшей частотой встречалась акатизия (13.4%) и паркинсонизм (16%). Другие симптомы (дискинезия, тремор, мышечный гипертонус и дистония наблюдались менее, чем у 7% испытуемых (Coppola D. et al., 2012; Zhang F. et al., 2015). В то же время у пациентов, длительно принимающих антипсихотическую терапию, ЭПР наблюдались реже (ПАЛ/placebo:2.3%/4.6%), но акатизия встречалась чаще (ПАЛ/placebo:3.3%/1.9%). Значительных изменений в уровне глюкозы и изменений массы тела зарегистрировано не было (Coppola D. et al., 2012; Takahashi N. et al., 2013).

ПАЛ не подвергается интенсивному метаболизму в печени, о чем свидетельствует выделение 55% дозы препарата с мочой через неделю после приема 1мг препарата. Известны 4 пути метаболизма ПАЛ *in vivo*: дезалкилирование, дегидрирование, гидроксилирование, и расщепление бензизоксазола. Исследования *in vitro* показывают, что ПАЛ является субстратом Р-гликопротеина и слабо ингибирует его в высоких концентрациях. Было установлено, что изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A5 цитохрома Р450 не вовлечены в метаболизм препарата, в то время, как изоферменты CYP2D6 и CYP3A4 могут играть определенную роль в метаболизме ПАЛ, однако в исследованиях *in vivo* данные подтвердить не удалось. В общей популяции активность изофермента CYP2D6 существенно варьирует, но, не смотря на это, популяционные фармакокинетические исследования не выявили существенных различий клиренса ПАЛ у быстрых и медленных метаболизаторов изофермента CYP2D6. ПАЛ проявляет линейную, пропорциональную дозе фармакокинетику в пределах суточных доз от 3 до 15 мг (Vermeir M. et al., 2008).

Постоянные концентрации ПАЛ обычно достигаются в течение 4-5 дней. Препарат на 74% связан с белками ПКи имеет абсолютную биодоступность при пероральном приеме 28%. C_{max} и AUC ПАЛ были увеличены на 60% и 54% по сравнению с уровнями натошак, когда ПАЛ принимали с пищей с высоким содержанием жиров. Препарат достигает пиковых концентраций в сыворотке в течение приблизительно 24 часов и имеет средний период полувыведения 23 часа (Titusville N.J., 2007).

1.2 Фармакогенетика антипсихотиков

Имеются данные, что 20 - 50% пациентов с расстройствами шизофренического спектра не достигают стабильной ремиссии на фоне проводимой антипсихотической терапии (Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., 2011; Owen M.J. et al., 2016), и не более 26 % пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении, удовлетворяют критериям полной ремиссии (Mosolov S.N. et al., 2012).

В рамках фармакотерапии шизофрении имеется выраженная индивидуальная вариабельность терапевтического ответа и НР. Как экзогенные, так и эндогенные факторы могут влиять на выраженность НР при приеме АП. К последним относятся генетические факторы, которые делятся на фармакокинетические и фармакодинамические. Генетические различия фармакокинетики выражаются в разной активности ферментов системы транспортировки и метаболизма препаратов, что может приводить к увеличению или снижению концентрации активных молекул препарата в плазме крови. Носительство определенных полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов может приводить к изменению белков-мишеней ЛС (например, генетически детерминированная повышенная или сниженная чувствительность рецепторов мозга к препарату), определение которых позволяет оценивать степень риска развития НР у пациента (Иванова С.А. и соавт., 2013; Foster A. et al., 2007).

1.2.1 Фармакогенетика галоперидола

В настоящее время выделяют следующие направления поиска фармакогенетических маркеров эффективности и безопасности ГПД.

1. Фармакогенетические маркеры эффективности ГПД
2. Фармакогенетические маркеры безопасности ГПД.

1.2.1.1 Фармакогенетические маркеры эффективности галоперидола

CYP2D6 — ген, кодирующий фермент системы цитохрома P450, который участвует в метаболизме АП и влияет на их уровень в ПК. Ген *CYP2D6* имеет 105 описанных аллельных вариантов (Haufrond V., Hantson P., 2015; Yu C.Y. et al., 2017). Медленные метаболизаторы (ММ) имеют две измененные аллели *CYP2D6*, тогда как быстрые метаболизаторы (БМ) имеют одну или две функциональных аллели (гетеро- и гомозиготный БМ соответственно). Группу БМ можно далее разделить на БМ с медленной активностью (БМ-s) и БМ с гомозиготной быстрой активностью (БМ-f). В подгруппе БМ может быть идентифицирован дублированный/мультидублированный функциональный ген *CYP2D6*, что приводит к варианту сверхбыстрого метаболизатора (СБМ). Johansson J. et al. (1993) сгруппировали пациентов по генотипам *CYP2D6* и фенотипам на 6 категорий: ММ (*4/*4, *3/*4, *4/*6, *4/*4), ПМ (*4/*41, *10/*10), БМ-s(*1/*3, *1/*4, *1/*5, *2/*3, *2/*4, *2/*5, *4/*35, *1/*10, *1/*41, *2/*41), БМ-f (*1/*1, *1/*2, *1/*35, *2/*2, *5/*35) и СБМ (*1/*2xN, *1/*35xN, *2/*2xN, *2/*35xN). Пациенты с нефункциональными аллелями (*3 или *4) имеют сниженный метаболизм (более высокую концентрацию: соотношение доз) по сравнению с пациентами с *1/*1 генотипом (Panagiotidis G. et al., 2007).

Распространенность носительства полиморфных вариантов *CYP2D6* отличается среди этнических групп. В популяциях азиатского происхождения аллели *CYP2D6* *3 и *4 встречаются редко, и аллель *CYP2D6**10 является наиболее распространенной в отличие от европейской популяции (Johansson I. et

al., 1994). Средняя частота аллели *10 у азиатов оценена как 0,41 (Bradford L.D., 2002). Пациенты – носители генотипа *10/*10 с зависимостью от никотина, имели значительно более высокие отношения концентрация/доза, чем пациенты, которые не имели зависимости от никотина. Пациенты с зависимостью от никотина без генотипа *10/*10 имели значительно более низкие соотношения концентрация/доза, чем пациенты без зависимости от никотина, т.е. влияние курения на метаболизм ГПД зависит от генотипа *CYP2D6* (Ohara K. et al., 2003). У пациентов – носителей аллели *10 метаболизм/клиренс ГПД может быть ниже по сравнению с пациентами, имеющими две полностью функциональные аллели (*1/*1). Другие исследования показали, что носительство аллели *10 не связано со снижением метаболизма/клиренса ГПД по сравнению с носительством двух полностью функциональных аллели (*1/*1) (Ohara K. et al., 2003). Концентрация ГПД в ПК при пероральном приеме зависит от числа нефункциональных аллелей *CYP2D6* в генотипе (Roh H.K. et al., 2001). НР возникают чаще у пациентов с отсутствием функциональных аллелей вследствие более высоких концентраций ЛС в ПК. Для ММ *CYP2D6* при пероральной приеме ГПД рекомендуется снижение дозы на 30–50% (Swen J.J. et al., 2011). При этом носительство множественных функциональных аллелей могут приводить к более низким концентрациям ЛС в ПК, чем ожидалось при обычных дозах, в результате наблюдается слабый эффект лечения или его отсутствие (Panagiotidis G. et al., 2007). Установлено, что в японской популяции носительство *CYP2D6**10A, которое вызывает снижение активности *CYP2D6*, не влияет на концентрацию ГПД в ПК (Shibata N. et al., 1999; Someya T. et al., 1999). Напротив, концентрация ГПД в ПК достоверно различались у носителей генотипов *CYP2D6* *1/*1, *1/*10*, *10/* при дозах ГПД ниже 20 мг. При более высоких дозах различий также не обнаружено. Неоднозначные данные получены для ультрабыстрых метаболизаторов (УБМ), имеющих дупликацию/мультидупликацию гена *CYP2D6* (*CYP2D6**2XN; *CYP2D6**2). Показана повышенная активность фермента у носителей *CYP2D6**2 по сравнению с носителями *CYP2D6* *1 (аллель распространенного типа) (Johansson J. et al., 1993). Концентрация ГПД в ПК

пациентов, у которых имеется дупликация/мультидупликация гена *CYP2D6*, была сопоставима с концентрацией ГПД в ПК пациентов без дупликации/мультидупликации (Ohnuma T. et al., 2003).

У носителей аллели *5 выявлена тенденция к повышению концентрации ГПД в ПК по сравнению с носителями генотипа *CYP2D6* *1/*1. Концентрации ГПД в ПК были значительно выше у пациентов, имеющих аллель *5, по сравнению с пациентами без аллели *5, в том числе с генотипом *CYP2D6* *10/*10 (Someya T. et al., 2003).

Фармакогенетические исследования показали, что изоформа *CYP2D6* цитохрома P450 отвечает за распределение ГПД. Тем не менее, недавние исследования, в том числе исследования *in vitro*, показали, что *CYP3A4*, но не *CYP2D6*, является основной изоформой, участвующей в метаболической биотрансформации ГПД. Это несоответствие имеет клиническое значение из-за возможного лекарственного взаимодействия при терапии ГПД.

Ферменты системы цитохрома P450 участвуют в образовании восстановленного ГПД (Kudo S., 1998). *CYP3A4*, в меньшей степени *CYP2D6*, участвуют в N-деалкилировании и образовании метаболитов пиридина (Shin J.G. et al., 2008). Концентрации ГПД в плазме крови (ПК) варьируются в зависимости от экспрессии гена *CYP2D6*, при этом терапевтическая эффективность снижается у лиц с большей активностью фермента (Brockmoller J. et al., 2002). Другие исследования показывают, что *CYP3A4* играет основную роль, а влияние *CYP2D6* минимально (Tyndale R.F., Kalow W., Inaba T. 1991). Метаболиты пиридина и тетрагидропиридина ингибируют пресинаптический обратный захват дофамина и серотонина у мышей и также способны увеличивать высвобождение дофамина и серотонина (Wright A.M. et al., 1998).

У пациентов с шизофренией, имеющих аллель G OHB -1438A/G гена *5-HTT*, кодирующего рецептор 5-HTT, регистрировалась высокая эффективность терапии АПГ, главным образом ГПД (Weiden P.J. et al., 2004; Benmessaoud D. et al., 2008).

1.2.1.2 Фармакогенетические маркеры безопасности галоперидола

Рецептор меланокортина 4 (*MC4R*) играет ключевую роль в регуляции пищевого поведения в гипоталамусе (Song C.K. et al., 2005; Farooqi I.S., O'Rahilly S., 2007). На данный момент выявлено около 130 функционально значимых вариантов гена *MC4R* среди населения различных этнических групп (Fan Z.C., Tao Y.X., 2009). Выявлено, что большая часть из них приводит к полной или частичной потере функции рецептора (Тao Y.X., 2005). Установлено, что носительство генотипа AA (rs17782313) сопряжено с высоким риском развития антипсихотик-индуцированного набора веса и гипертриглицеридемии при приеме ГПД по сравнению с носителями генотипов AC и CC (Loos R.J. et al., 2008).

Глутаматергическая система, в частности белок-переносчик глицина *SLC6A5*, имеет значимую роль в модуляции эффекта лечения ГПД, особенно в отношении НР со стороны двигательной сферы. У пациентов, страдающих шизофренией, получавших ГПД, носительство ОНВ *SLC6A5* (rs2298826) ассоциировано с быстрым нарастанием моторных НР в начале лечения с последующей адаптацией, вероятно, в зависимости от дозы АП. Пациенты с генотипом AA, получавшие ГПД в режиме монотерапии, имели повышенный риск быстрого развития моторных НР в начале лечения по сравнению с пациентами, имеющими генотип AG или GG (Giegling I., 2011). У носителей гаплотипа C-A-C (rs1443548, rs883377, rs1945771) зарегистрированы более выраженные экстрапирамидные нарушения при приеме ГПД.

Эндоканнабиноидная система состоит из CB1 и CB2 каннабиноидных рецепторов, эндогенных лиганданандамид (AEA), 2 арахидоноилглицерина (2-AG), амидгидролазы жирных кислот (FAAH), амида N-ацилэтаноламин гидролизующей кислоты и моноацилглицероллипазы. Данная система вовлечена в регуляцию энергетического баланса, влияя на потребление, а также накопление и расход энергии, метаболизм глюкозы и жирных кислот (Matias I., Di Marzo V., 2007). Эндоканнабиноиды влияют на пищевое поведение и увеличение веса за счет стимуляции рецепторов каннабиноида 1 (*CNR1*) (Chevaleyre V., Takahashi

К.А., Castillo P.E., 2006). Передача сигналов CB1 способствует возникновению чувства голода за счет активации орексинов (Hilairet S. et al., 2003) и ингибирования MC4R (Vertu A.N. et al., 2004). Каннабиноидные рецепторы стимулируются грелином (Tucci S.A. et al., 2004) и ингибируется лептином и холецистокинином (Di Marzo V., 2001). Эндоканнабиноидная передача сигналов в печени и жировой ткани регулирует липидный обмен, адипогенез и высвобождение адипонектина (Pagano C., Rossato M., Vettor R. 2008). У мышей с отсутствием экспрессии CB1 наблюдается гипофагия и снижение массы тела, они устойчивы к метаболическим нарушениям, вызванным диетой с высоким содержанием жиров (Ravinet Trillou C. et al., 2004). Носительство полиморфных вариантов генов *CNR1* и *FAAH* связано с набором веса. В ответ на терапию АП происходит повышение уровня *CNR1* (Cheng M.C. et al., 2007). При оценке роли носительства ОНВ (rs1049353) гена *CNR1* и 385 C>A (rs324420) гена *FAAH* в изменении массы тела пациентов, принимающих ГПД, установлено, что пациенты генотипом АА демонстрировали АИИВ более чем на 7% от базовой массы тела по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС (Monteleone P. et al., 2010; Tiwari A.K. et al., 2015).

ERPM2A кодирует лафорин-фосфатазу, белок, участвующий в регуляции метаболизма гликогена в ГМ (Andrade D.M. et al., 2007). Выявленные нарушения метаболизма гликогена у пациентов с шизофренией связаны с различным ответом при лечении АП (Singh S. et al., 2012). Установлено, что пациенты, страдающие шизофренией, с генотипом СС имеют повышенную чувствительность к ГПД по сравнению с пациентами с генотипами СТ и ТТ (Porcelli S. et al., 2016).

Изменения в гене, кодирующем АТФ-связывающий кассетный транспортер (*ABCB5*), влияют на проявления НР, вызванными ГПД. *ABCB5* представляет собой белок, который перемещает молекулы через клеточные мембраны. *ABCB5* экспрессируется в капиллярах ГЭБ, а также в клетках Пуркинье мозжечка, которые помогают контролировать произвольные движения. Установлено, что аллель, носительство которой снижает активность *ABCB* (rs17143212), связана с ГПД-индуцированными ЭПР в течение первых нескольких дней лечения. У

пациентов с генотипом СТ регистрируются более выраженные ЭПР (паркинсонизм, дискинезия и акатизия) на 1, 3 и 7-й день лечения по сравнению с пациентами с генотипом СС (Zheng M. et al., 2015).

1.2.2 Фармакогенетика палиперидона

На данный момент для персонализированного назначения ПАЛ проводятся исследования по следующим приоритетным направлениям:

1. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии ПАЛ;
2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ПАЛ.

1.2.2.1 Фармакогенетические маркеры эффективности палиперидона

При назначении АП важно правильно подбирать дозу для обеспечения максимальной безопасности и эффективности терапии. Для ПАЛ, как для достаточно нового ЛС, проведено незначительное число исследований, оценивающих фармакогенетические аспекты эффективности терапии

Механизм взаимосвязи носительства ОНВ гена *ADCK1* с эффектом при приеме ПАЛ неизвестен. *ADCK1* представляет собой ген, расположенный на хромосоме 14q24.3, который кодирует белок Adck1. *ADCK1* экспрессируется во многих областях ГМ, включая кору и гипофиз, но функция его соответствующего белка еще до конца не выяснена. Неизвестно обладает ли он протеинкиназной активностью и какой тип субстрата он фосфорилирует. Показано, что носительство минорной аллели А гена *ADCK1* ОНВ rs12590199 ассоциировано с низкой эффективностью терапии ПАЛ, а носительство минорной аллели G ОНВ rs11159291 ассоциировано с высокой эффективностью терапии ПАЛ. Исследователи указывают на необходимость дальнейших исследований, которые должны проводиться для выяснения функции *ADCK1* и влияния генетических вариаций на эту функцию, поскольку это поможет понять механизм действия ПАЛ (Su Y.A. et al., 2019).

Ген *ERBB4* кодирует рецепторную тирозинкиназу, которая связывается с фактором роста нейрегулином 1 (NRG1) (Buxbaum J.D. et al., 2008). Связывание NRG1 активирует киназу ErbB4, запуская многочисленные пути передачи сигналов, включая путь Pi3K / Akt / GSK3 (Mei L., Xiong W.C., 2008). Появляется все больше доказательств участия пути NRG1 – ErbB4 в патофизиологии шизофрении и в механизме действия АП (Voineskos D. et al., 2009; Deng C. et al., 2013). Ассоциация носительства ОНВ rs6435681 *ERBB4*, который ранее был идентифицирован как потенциальный генетический маркер для шизофрении, изучается в отношении эффективности терапии ПАЛ (Shiota S. et al., 2008). Следует отметить, что rs6435681 является интронным ОНВ, находящимся в другом положении, чем ранее идентифицированные ОНВ *ERBB4*, связанные с шизофренией. Показано, что носительство генотипов GG или AG ОНВ rs6435681 гена *ERBB4* ассоциировано с эффективностью терапии ПАЛ, а носительство генотипа AA ассоциировано с ответом на плацебо (Wang D. et al., 2015).

ОНВ rs2235048 гена *ABCB1* расположен на 27-м интроне 3'-конца. Как сообщалось ранее, он может оказывать влияние на структуру и функциональную способность Р-гликопротеина (Kimchi-Sarfaty C. et al., 2007). Было показано, что у носителей аллеля С (генотипы СТ и СС) ОНВ rs2235048 гена *ABCB1* на терапии ПАЛ была выявлена менее значимая редукция симптомов шизофрении, регистрируемых с помощью шкалы PANSS, а у носителей генотипа ТТ была зарегистрирована высокая эффективность ПАЛ (Mi W. et al., 2016).

1.2.2.2 Фармакогенетические маркеры безопасности палиперидона

Ген *ABCB1* кодирует мембранный белок с широкой субстратной специфичностью из семейства ABC-транспортёров, также известный как Р-гликопротеин (Sharom F.J., 2011). Белок высоко экспрессируется в кишечнике и почках, где он оказывает влияние на всасывание и выведение многих ЛС, и также обнаружен в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и

гематоплацентарного). Большинство АВГ являются субстратами Р-гликопротеина (Boulton D.W. et al., 2002). Для гена *ABCB1* установлен ряд вариантов носительства которых может оказывать влияние на развитие и степень выраженности НР при приеме ПАЛ. Установлено, что носительство полиморфных вариантов гена *ABCB1* влияет на частоту возникновения ЭПР и повышение уровня пролактина у пациентов, принимающих ПАЛ. Носители аллеля С rs1128503 имеют более высокую общую частоту возникновения ЭПР, чем носители генотипа ТТ. Носительство генотипов GT и GA rs2032582 ассоциировано с более высоким риском развития ЭПР при приеме ПАЛ. У носителей генотипа GG rs2032582 частота дискинезии ниже, чем у носителей других генотипов. Установлено, что частота возникновения тремора выше у носителей гаплотипа C-G-C (rs1045642 – rs2032582–rs1128503), чем у носителей альтернативных аллелей. Аллель С rs2235048 является протективной в отношении развития гиперпролактинемии (Mi W. et al., 2016).

Ген дофаминового транспортера (*SLC6A3*), локализован на коротком плече хромосомы 5 (5p15.3). Продукт гена *SLC6A3* — белок-транспортер дофамина, который принимает участие в контроле дофаминергической передачи. Ранее в нескольких исследованиях сообщалось о связи носительства ОНВ гена *SLC6A3* с идиопатической эпилепсией (Sander T. et al., 2000) и с частотой возникновения эпилептических припадков (Gorwood P. et al., 2003). Вероятно, изменчивость гена *SLC6A3* может способствовать эпилептогенезу. Исследования показали, что существует ассоциация носительства определенных аллелей rs40184 и rs3863145 гена *SLC6A3* с возникновением гиперпролактинемии при приеме антипсихотика (Osmanova D.Z., 2019).

Ген *MC4R* (ген рецептора меланокортина 4) расположен на длинном плече 18-й хромосомы и кодирует нейрональный меланокортиновый рецептор MC4R, который участвует в регуляции пищевого поведения (подавляет аппетит) и энергетического баланса. *MC4R* является одним из многообещающих генов-кандидатов, ассоциированных с набором веса при приеме АП. В различных исследованиях, а также недавних мета-анализах сообщалось о значимом влиянии

ОНВ rs17782313 на повышение веса и развитие ожирения при приеме АВГ. Также зафиксировано, что у пациентов, принимающих ПАЛ, носительство аллеля С ОНВ rs17782313 ассоциировано с высоким риском возникновения АИИВ. Кроме того, выявлено, что генотип АА ОНВ rs489693 гена *MC4R* ассоциирован с высоким риском развития АИИВ по сравнению с генотипами АС и СС при приеме ПАЛ (Czerwensky F. et al., 2013).

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн и характеристика клинического материала

Исследование проводилось в период с 2016 по 2020 гг. на базе СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кащенко» (Санкт-Петербург) и ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница им. акад. В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (Казань). Исследование проводилось в соответствии с требованиям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (от 2000 г.) после получения информированного согласия пациентов и велись протоколы в соответствии со стандартами Этического комитета Российской Федерации. Данное сравнительное наблюдательное исследование выполнялось в условиях Real life setting (в реальных жизненных условиях), отбор пациентов проводился согласно установленным критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. Установленный диагноз психического расстройства категории «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства (F20 – F29) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ X, 1995);
2. Прием АП в режиме монотерапии;
3. Возраст 18-55 лет;
4. Подписанное добровольное информированное согласие участника исследования;
5. Постоянное проживание на территории Российской Федерации.

Критерии исключения:

1. Отказ от подписания информированного согласия на участие в исследовании;

2. Устный отказ от участия в исследовании;
3. Получение других психотропных препаратов (антидепрессантов, двух и более АП, нормотимиков);
4. Наличие органического поражения головного мозга, соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

При соответствии всем необходимым критериям пациенты давали письменное информированное согласие на участие в проведении клинико-лабораторного исследования, одобренного независимым этическим комитетом при Национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург, протокол от 18.12.14 №15). Психиатрическое обследование проводилось с добровольного согласия пациентов клиническим методом с использованием объективных данных из доступной медицинской документации. На этапе скрининга пациентам предлагалось подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании, проводился сбор анамнестических данных, устанавливался диагноз и был назначен/заменён/оставлен с коррекцией дозы АП препарат. На данном этапе часть пациентов исключалась из исследования согласно соответствию критериям включения и невключения.

Проведено проспективное исследование, состоящее из 2 визитов: визит I - на момент включения пациента в исследование; визит II - на момент завершения периода наблюдения.

На визите I производился сбор демографических характеристик, анамнестических данных о течении психического расстройства и получаемой терапии, антропометрия (рост, масса тела, окружность талии, окружность бедер, индекса массы тела), психометрическая оценка актуального состояния (PANSS, шкала депрессии Калгари, CGI-S), взятие цельной крови из вены для гематологического и биохимического исследования. На визите II пациента повторно обследовали с помощью психометрических шкал (PANSS, шкала депрессии Калгари, CGI-S, CGI-I, UKU), проводилось измерение антропометрических параметров, взятие цельной крови из вены для

гематологического, биохимического исследования и для молекулярно-генетического тестирования с целью определения носительства полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A*. Все данные заносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту участника исследования. Персональные данные пациентов заносились в электронную базу данных в обезличенном виде, где каждому участнику исследования присваивался идентификационный номер.

Исследование включало в себя 2 этапа:

1 этап. Сравнение эффективности и безопасности ГПД и ПАЛ у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих данные антипсихотики в режиме монотерапии

2 этап. Определение значимости фармакогенетического маркера – носительство полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора, как предиктора эффективности и безопасности антипсихотической терапии пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра.

На 1 этапе исследования были включены 96 пациентов – 58 мужчин (60,4%) и 38 женщин (39,6%), постоянно проживающих на территории Российской Федерации. Все пациенты имели расстройства категории «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства (F20 – F29) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ X, 1995): параноидная шизофрения (F20.0) была диагностирована у 85 пациентов (88,5%); острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении (F23.0) – у 3 пациентов (3,1%); острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1) – у 6 пациентов (6,3%); шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F25.1) - 2 пациентов (2,1%).

Средний возраст начала психического расстройства в общей выборке составил $24,24 \pm 8,41$ лет; средний возраст обращения за медицинской помощью - $25,67 \pm 8,12$ лет; средний возраст начала антипсихотической терапии – $26,26 \pm 8,44$ лет. Период наблюдения за пациентами в среднем составил $8,29 \pm 2,25$ недель.

В исследовании 42 (43,75%) пациента принимали ГПД и 54 (56,25%) ПАЛ в режиме монотерапии. Из общей выборки были выделены 2 группы по характеру терапии: 1 группа – больные, принимающие АПГ - ГПД; 2 группа – пациенты, принимающие АВГ - ПАЛ.

Имелись отличия в процентном соотношении мужчин и женщин между группами ($p = 0,047$) (Таблица 1). Так среди пациентов, принимающих ГПД, было больше мужчин (71% мужчин и 29% женщин), а среди пациентов, принимающих ПАЛ, это соотношение было примерно одинаковым (52% мужчин и 48% женщин).

Таблица 1 - Процентное соотношение мужчин и женщин в группах пациентов, принимающих галоперидон и палиперидон

Группа		Пол		Всего
		Мужчины	Женщины	
Пациенты, принимавшие галоперидол	<i>n</i>	30	12	42
	<i>f</i>	56 71 83 %	17 29 44 %	100 %
Пациенты, принимавшие палиперидон	<i>n</i>	28	26	54
	<i>f</i>	39 52 65 %	35 48 61 %	100 %
Всего		58	38	96
mid- <i>p</i>		0,047		

Примечание: *n*- численность (абсолютное значение); *f* – доля (%)

Диагностика психических расстройств проводилась на основании клинико-диагностических критериев, изложенных в международной классификации болезней, руководствах, глоссариях психопатологических синдромов и состояний (Жмуров В.А., 2002; Бухановский А.О. и соавт., 2003; Фролов Б.С., Пашковский В.Э., 2004). Постановка диагнозов пациентам осуществлялась по диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ X, 1995) (Казаковцева В.А. и соавт., 1998; Чуркин А.А., Мартюшов А.Н., 1999; Попов Ю.В., Вид В.Д., 2000; Александровский Ю.А., 2007).

Подавляющее число пациентов в обеих группах имели диагноз параноидной шизофрении (80% в группе ГПД и 93% в группе ПАЛ). При этом, соотношение между этим превалирующим и другими диагнозами отличалось ($p=0,008$). Доля пациентов с диагнозом параноидная шизофрения в группе ГПД ниже на 13% и составила 80% по сравнению с 93% в группе ПАЛ. Доля пациентов, имеющих другие диагнозы, в первой группе составила 20% и была выше, чем в группе ГПД(7%) (Таблица 2).

Таблица 2 - Распределение пациентов по диагнозам в соответствии с классификацией МКБ 10 в группах пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон

Диагноз	Пациенты, принимавшие галоперидол		Пациенты, принимавшие палиперидон		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	
Параноидная шизофрения F20.0	34	67 80 90 %	51	85 93 98 %	0,008
Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении (F23.0)	3	10 20 33%	0	2 7 15 %	
Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (F23.1)	5		1		
Шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F25.1)	0		2		
Всего	42	100%	54	100%	

Примечание:

n - численность (абсолютное значение)

f – доля (%)

Исходя из полученных данных, пациенты с первым эпизодом психического расстройства в 2 раза чаще получали ПАЛ, чем ГПД ($p = 3 \cdot 10^{-4}$). Повторные приступы психического расстройства увеличивали шанс назначения АПГ – ГПД.

Среди пациентов, принимавших ГПД, 57% имели приступообразный тип течения. В группе ПАЛ данный показатель составил 21% (Таблица 3).

Таблица 3 - Распределение пациентов по типу течения заболевания в группах пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон

Тип течения	Пациенты, принимавшие галоперидол		Пациенты, принимавшие палиперидон		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	
Первый эпизод	17	29 43 58 %	43	67 79 88 %	3·10 ⁻⁴
Приступообразный тип течения	23	42 57 72 %	11	12 21 33 %	
Всего	40	100%	54	100%	

Примечание: *n*- численность (абсолютное значение), *f* – доля (%)

Не выявлено значимых отличий между группами по уровню образования пациентов и их родителей (*p*=0,8) (Таблица 4).

Таблица 4 - Распределение пациентов в группах пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон по уровню образования родителей

Образование отца		Группа пациентов, принимающих галоперидол (M+ 95% ДИ)		Группа пациентов, принимающих палиперидон (M+ 95% ДИ)		<i>p</i>
		мать	отец	мать	отец	
1-высшее	<i>n</i>	9	9	20	17	0,78
	<i>f</i>	10 25 47 %	12 28 52 %	22 38 57 %	19 34 53 %	
2-неоконченное высшее	<i>n</i>	0	0	0	1	0,50
	<i>f</i>	0 0 13 %	0 0 15 %	0 0 9 %	0 2 13 %	
3-среднее	<i>n</i>	14	7	6	3	0,84
	<i>f</i>	20 39 61 %	8 22 45 %	4 12 27 %	1 6 20 %	
4-среднее- специальное	<i>n</i>	11	13	26	29	0,90
	<i>f</i>	13 31 53 %	20 41 63 %	32 50 68 %	39 58 75 %	
5- неполное среднее	<i>n</i>	2	3	0	0	0,50
	<i>f</i>	0 6 22 %	1 9 30 %	0 0 9 %	0 0 9 %	
	<i>n</i>	36	32	52	50	0,82
	<i>f</i>	100%	100%	100%	100%	
<i>p</i>		0,36		0,53		
		0,29				

Примечание: *n*- численность (абсолютное значение), *f* – доля (%)

Также не выявлено различий ($p=0,69$) в доле пациентов, имеющих патологию родов. 18% пациентов, принимающих ГПД, и 22% пациентов, принимающих ПАЛ, имели осложненные роды в анамнезе (Таблица 5).

Таблица 5 - Распределение пациентов в группах пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон по характеру родов.

Осложненные роды	Пациенты, принимавшие галоперидол		Пациенты, принимавшие палиперидон		p-значение
	<i>n</i>	<i>f</i>	<i>n</i>	<i>f</i>	
Да	6	8 18 32 %	11	13 22 35 %	0,69
Нет	30	68 82 92 %	40	65 78 88 %	
Всего	36	100%	51	100%	

Примечание: *n* - численность (абсолютное значение), *f* – доля (%)

При анализе клинико-анамнестических данных пациентов, представленных в таблице 6, обе группы сопоставимы, значимых различий данных характеристик выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 6 - Распределение пациентов в группах пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон по клинико-анамнестическим характеристикам

Показатель	Пациенты, принимавшие галоперидол М+ 95% ДИ	Пациенты, принимавшие палиперидон М+ 95% ДИ	<i>p</i>	MD+ 95% ДИ	SES + 95% ДИ
Возраст на визите I (лет)	28 31 34	29 31 33	0,95	-3,6 0,1 3,8	-0,4 0,0 0,4
Возраст начала заболевания (лет)	21 24 27	22 24 26	0,83	-3,9 -0,4 3,1	-0,5 0,0 0,4
Возраст первого обращения к психиатру (лет)	23 26 28	24 26 28	0,99	-3,4 0,0 3,3	-0,4 0,0 0,4
Возраст начала приема АП (лет)	24 27 30	24 26 28	0,59	-2,5 1,0 4,4	-0,3 0,1 0,5
Срок приема исследуемого АП на момент включения в исследование (дни)	40 67 97	58 72 86	0,75	-35,6 -4,9 25,9	-0,5 -0,1 0,3

Продолжение таблицы 6					
Показатель	Пациенты, принимавшие галоперидол М+ 95% ДИ	Пациенты, принимавшие палиперидон М+ 95% ДИ	<i>p</i>	<i>MD</i> + 95% ДИ	<i>SES</i> + 95% ДИ
Возраст матери при рождении пациента (лет)	25 27 29	24 26 27	0,24	-1,0 1,5 3,9	-0,2 0,3 0,7
Возраст отца при рождении пациента (лет)	27 30 32	26 28 30	0,24	-1,1 1,7 4,4	-0,2 0,3 0,7
Длительность заболевания до включения в исследования(мес)	4,1 92 248	23 136 315	0,72	-283,2 -44,0 195,1	-0,5 -0,1 0,3

Примечание: *М* – среднее; *ДИ* – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

Изначально в исследование было включено 107 человек. Однако 6 пациентов, принимающих ГПД, и 5 пациентов, принимающих ПАЛ, досрочно прекратили участие в исследовании. В группе ГПД основной причиной выбывания из исследования являлась плохая переносимость АП с развитием НР (5 случаев) и реже (в 1 случае) требовалось назначение дополнительного АП. В группе ПАЛ отмена препарата наблюдалась только в 2 случаях. Однако 3 пациентам потребовалось назначение второго АП в связи с недостаточной эффективностью терапии (Таблица 7). Данные различия не достигают уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 7 - Причины досрочного прекращения участия в исследовании

Причина прекращения участия в исследовании	Галоперидол (n=6)	Палиперидон (n=5)	<i>p</i>
Развитие нежелательных реакций	5 (12%)	2(4%)	0,2
Назначение дополнительного антипсихотика	1(2%)	3(6%)	0,6

На 2 этапе исследования для изучения ассоциации носительства полиморфного варианта T102C (rs6313) гена *HTR2A* с изменением антропометрических и биохимических маркеров у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, получающих АПГ и АВГ в режиме монотерапии было проведено генетическое тестирование 117 пациентов – 95 мужчин (81%) и 22 женщин (19%) европеоидной расы, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

Все пациенты имели психические расстройства рубрики «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства (F20 – F29) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ X, 1995): F20.0 – 97; F20.2 - 1; F20.6 – 3; F21.8 - 2 ; F22.8 - 3; F23.0 – 4; F23.1 - 3; F25.1 – 4. Средний возраст начала психического расстройства в общей выборке составил $24,56 \pm 1,95$ лет; средний возраст обращения за медицинской помощью - $25,7 \pm 1,7$ лет; средний возраст начала антипсихотической терапии – $26,5 \pm 1,65$ лет. Период наблюдения за пациентами в среднем составил $8,36 \pm 1,13$ недель. В ходе исследования 40 (34%) и 77 (66%) человек принимали в режиме монотерапии АПГ и АВГ, соответственно (Таблица 8).

Таблица 8 - Лекарственные препараты, принимаемые наблюдаемыми пациентами с шизофренией, находящиеся на лечении антипсихотиками в режиме монотерапии, которым было проведено фармакогенетическое исследование

Антипсихотики первой генерации			Антипсихотики второй генерации		
Лекарственный препарат	<i>n</i>	<i>f</i>	Лекарственный препарат	<i>n</i>	<i>f</i>
Галоперидол	27	68%	Оланзапин	15	19%
Зуклопентиксол	6	15%	Рисперидон	18	23%
Трифтазин	6	15%	Кветиапин	12	16%
Аминазин	1	2%	Азенапин	5	7%
			Клозапин	11	14%
			Палиперидон	6	8%
			Арипипразол	3	4%
			Сертиндол	5	7%
			Сультрипид	1	1%
			Амисультипид	1	1%

Примечание:

n - численность (абсолютное значение), *f* – доля (%)

Из АПГ большая часть пациентов принимала галоперидол (68%). В группе пациентов, принимающих АВГ чаще назначался рисперидон (23%) и оланзапин (19%).

Исходя из получаемой терапии, из общей выборки были выделены 2 группы: 1 группа – пациенты, принимающие АПГ; 2 группа – пациенты, принимающие АВГ. Кроме того, в группах наблюдения выделены 2 подгруппы, согласно критерию изменения массы тела на фоне приема АП: 1 подгруппа – изменение массы тела более 6% от исходного; 2 подгруппа – изменение массы тела менее 6% от исходного (Таблица 9).

Таблица 9 - Характеристика групп наблюдения

Характеристика	Пациенты, принимавшие антипсихотики первой генерации		Пациенты, принимавшие антипсихотики второй генерации	
	Изменение массы тела более 6% от исходного	Изменение массы тела менее 6% от исходного	Изменение массы тела более 6% от исходного	Изменение массы тела менее 6% от исходного
Средний возраст (в годах)	33,37 ± 8,48	34,14 ± 4,22	29,00 ± 4,08	35,06 ± 3,02
Пол (М/Ж)	5/3	20/8	16/1	39/7
Длительность наблюдения (в годах)	5,68 ± 1,57	7,28 ± 1,3	8,41 ± 2,06	9,25 ± 2,4
Прием бензодиазепинов (нет/да)	3/3	9/13	7/7	20/9
Курение (не курит/курит)	5/3	16/7	8/8	20/18

2.1 Методы исследования

В данном исследовании были использованы клинико-психопатологические, психометрические, клинико-лабораторные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

2.2.1 Психометрическая оценка

Для стандартизированной оценки клинической симптоматики применялись следующие психометрические шкалы: шкала позитивных и негативных синдромов PANSS, шкала депрессии Калгари, шкала общего клинического

впечатления о тяжести нарушений - CGI-S, шкала общего клинического впечатления – степень улучшения - CGI-I, шкала оценки побочного действия препаратов – UKU.

Психометрическая оценка симптомов расстройств шизофренического спектра проводилась по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale, Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A., 1987) в соответствии с русскоязычным вариантом (Мосолов С.Н., 2001), где 1 – отсутствие симптома, 2 – очень слабая выраженность симптома, 3 – слабая выраженность симптома, 4 – умеренная выраженность симптома, 5 – сильная выраженность симптома, 6 – очень сильная выраженность симптома, 7 – крайняя степень выраженности симптома. Суммарное количество пунктов-симптомов – 33, по значениям которых оценивались следующие показатели: тяжесть продуктивной симптоматики по подшкале позитивных синдромов (7 пунктов-симптомов P), тяжесть негативной симптоматики по подшкале негативных синдромов (7 пунктов-симптомов N), выраженность других психических нарушений по общей психопатологической подшкале (16 пунктов-симптомов G) (Stanley R. Kay, et al, 1987). Валидность критериев PANSS подтверждена исследованиями острого (Lindenmayer J.P., et al., 1986) и хронического (Opler L.A., et al., 1984) течения расстройств шизофренического спектра, в том числе у резистентных пациентов.

Оценка выраженности психических расстройств по шкале PANSS проводилась на визите I и визите II. Впоследствии данные усреднялись для групп пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ с дальнейшей оценкой значимости отличий. Таким образом, с помощью данной шкалы проводилась стандартизованная оценка психопатологической симптоматики расстройств шизофренического спектра и прослеживалась динамика состояния в процессе терапии.

Для оценки выраженности расстройств депрессивного спектра у пациентов с расстройствами шизофренического спектра применялась шкала Калгари (англ. Calgary depression schizophrenia scale). Шкала состоит из 9 пунктов. Каждый пункт

оценивается в баллах от 0 до 3. Затем подсчитывался общий балл. Данная шкала применялась для выявления депрессивной симптоматики для отслеживания ее динамики на фоне лечения АП (Twana R., Roshe R., 2017).

Для оценки тяжести состояния применялась шкала общего клинического впечатления о тяжести нарушений - CGI-S (Clinical Global Impression – Severity, Guy W., 1976), которая представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от врача-клинициста оценить тяжесть болезни пациента на момент оценки, по сравнению с прошлым опытом работы врача с пациентами, которые имеют тот же диагноз.

Для оценки динамики состояния пациентов на фоне терапии - шкала общего клинического впечатления – степень улучшения - CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement CGI-I, Guy W., 1976). Она представляет собой 7-балльную шкалу, которая требует от врача-клинициста оценить, насколько изменилась тяжесть состояния пациента на фоне терапии АП.

На визите II для оценки переносимости применяемой фармакотерапии использовалась шкала оценки НР препаратов - UKU (англ. Side-Effect Rating Scale, Lingjaerde O., 1987). Шкала UKU содержит список из 26 НР и отдельную графу «Другие побочные эффекты». Наличие и степень выраженности каждой из НР оценивается в баллах от 0 до 3: 0 — отсутствие, 1— легкая степень, 2— умеренная степень, 3 — тяжелая степень.

2.2.2 Клинико-лабораторные методы исследования

Взятие биологического материала (кровь) осуществлялось утром натощак. Исследовались гематологические и следующие биохимические показатели крови: уровень глюкозы, холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбуминов.

Определение концентрации глюкозы

Для определения концентрации глюкозы периферической крови использовался набор реагентов для определения концентрации глюкозы в сыворотке, моче и плазме крови гексокиназным методом – “Глюкоза – УФ – Ново”, разработанный фирмой “Вектор Бэст”. В состав набора входит реагент: трис – HCL буферный раствор, содержащий гексокиназу, аденозин – 5’ – трифосфат, НАД, глюкоза – 6 – фосфатдегидрогеназа; калибратор – калибровочный раствор, содержащий α –D–глюкозу 5.5 ммоль/л, в 0.2% растворе бензойной кислоты, аттестованный относительно стандартного референтного материала SRM 909с. В ходе анализа, в эппендорфы промаркированные в соответствии с номерами испытуемых, а также в эппендорфы для калибровочной пробы было внесено 1000 мкл реагента, в опытные пробы 10 мкл сыворотки, в калибровочную 10 мкл калибратора. Пробы были перемешаны на вортексе и оставлены на 3 минуты в штативе. Оптическую плотность опытной и калибровочной пробы измеряли при длине волны равной 340 нм. Концентрацию глюкозы (С, ммоль/л) высчитывали по следующей формуле:

$C = C_{\text{кал}} * E_{\text{оп}} / E_{\text{кал}}$, где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность раствора опытной пробы, $E_{\text{кал}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы, $C_{\text{кал}}$ – концентрация глюкозы в калибраторе (ммоль/л). (1)

Определение концентрации общего холестерина

Для определения концентрации общего холестерина периферической крови использовался набор реагентов для определения концентрации общего холестерина в сыворотке и плазме крови ферментативным методом – “Холестерин – Ново”, разработанный фирмой “Вектор Бэст”. В состав набора входит реагент: пиперазин -1,4 – бис(2 – этансульфановая кислота)(ПИПЕС) – 0,05 ммоль/л, натрий холевокислый 1.4 ммоль/л, магний хлористый 84 ммоль/л, фенол 0,5 г/л, 4 – аминоантипирин 0.06 г/л, холистеринэстераза 400 Ед/л, холестериноксидаза 400 Ед/л, пероксидаза 1000 Е/л; калибратор - калибровочный раствор общего холестерина 4,65 ммоль/л, содержащий неол АФ 9-12, 20%, изопропанол 10%, натрия азид 0,1%. В ходе анализа, в эппендорфы

промаркированные в соответствии с номерами испытуемых, а также в эппендорфы для калибровочной и холостой пробы было внесено 1мл реагента, в опытные образцы в 10 мкл сыворотки, в калибровочную пробу внесено 10 мкл калибратора, в контрольную пробу добавлено 10 мкл дистиллированной воды. Оптическая плотность опытных образцов и калибровочной пробы измерялась против контрольной пробы при длине волны 500 нм. Концентрацию общего холестерина (С, мкмоль/л) определяли по формуле:

$C = C_{\text{кал}} * E_{\text{оп}} / E_{\text{кал}}$, где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность раствора опытной пробы, $E_{\text{кал}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы, $C_{\text{кал}}$ – концентрация холестерина в калибраторе (ммоль/л). (2)

Определение концентрации липопротеидов низкой плотности

Для определения концентрации липопротеидов низкой плотности использовался набор реагентов для определения концентрации холестерина липопротеидов низкой плотности в сыворотке и плазме крови прямым методом – “Холестерин – Ново”, разработанный фирмой “Вектор Бэст”. В состав набора входит реагент 1 – буферный раствор Гуда, содержащий ХЭ, ХОД, каталазу, N – (2 – гидроксипропил – 3 – сульфопропил) – 3.5 – диметоксианилин; реагент 2 – буферный раствор Гуда, содержащий ПОД, 4 – Аминоантипирин, натрия азид; калибратор – лиофильно высушенный раствор на основе сыворотки крови человека, протестированный относительно стандартного референтного материала SRM 1951с. Калибровочный раствор готовился путем внесения 1 мл 1 мл дистиллированной воды во флакон с калибратором, с последующим непрерывным помешиванием в течение 30 минут. В ходе анализа, в эппендорфы промаркированные в соответствии с номерами испытуемых, а также в эппендорфы для калибровочной и холостой пробы было внесено 600 мкл реагента 1, в калибровочную пробу 8 мкл калибровочного раствора, в опытные пробы в соответствии с номерами внесена сыворотка крови в объеме 8 мкл. Пробы были перемешаны и инкубировались в термостате 5 минут при 37 градусах по Цельсию. Затем во все пробы было добавлено 200 мкл реагента 2, пробы были тщательно перемешаны и инкубированы в течении 5 минут при температуре 37

градусов по Цельсию. Измерение оптической плотности опытных образцов и калибровочной пробы осуществлялось против холостой пробы при длине волны равной 600 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя не менее 5 мм. Концентрация холестерина ЛНП в сыворотке крови (С, ммоль/л) осуществлялась по формуле:

$C = C_{\text{кал}} * E_{\text{оп}}/E_{\text{кал}}$, где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность раствора опытной пробы, $E_{\text{кал}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы, $C_{\text{кал}}$ – концентрация ЛНП – холестерина в калибраторе (ммоль/л). (3)

Определение концентрации триглицеридов в сыворотке крови

Для определения концентрации триглицеридов в сыворотке крови использовался набор реагентов для определения концентрации триглицеридов в сыворотке и плазме крови, разработанный фирмой “Вектор Бэст”. В состав набора входит реагент – буферный раствор, содержащий пиперазин – 1,4 – бис(2 – этансульфоновая кислот 0,05 моль/л, магний хлористый 6 – водный, 15 ммоль/л, этилендиаминтетраацетат натрия 0,5 ммоль/л, натрий аспарагиновокислый 15 ммоль/л, 4 хлорфенол 3,5 ммоль/л, 4 – аминокантипирин 0,4 ммоль/л, натрия азид 0,05 г/л, аденозин 5’ – трифосфорной кислоты динатриевая соль 2,0 ммоль/л, глицерофосфатоксидаза 1700 Е/л, липопротеинлипаза 1600 Е/л, глицеролкиназа 900 Е/л, пероксидаза 1500 Е/л; калибратор – калибровочный раствор триглицеридов 2,29 ммоль/л, в пересчете на триолеин, содержащий натрия азид 0,05%. В ходе анализа, в эппендорфы промаркированные в соответствии с номерами испытуемых, а также в эппендорф для калибровочной пробы было внесено 1000 мкл реагента, в калибровочную пробу добавлено 10 мкл калибратора, в опытные образцы 10 мкл сыворотки. Пробы были перемешаны на вортексе и оставлены в штативе на 5 минут. Оптическая плотность растворов опытной и калибровочной пробы измерялась при длине волны 546 нм. Расчет концентрации триглицеридов (С, ммоль/л) осуществлялся по формуле: $C = C_{\text{кал}} * E_{\text{оп}}/E_{\text{кал}}$, где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность раствора опытной пробы, $E_{\text{кал}}$ – оптическая плотность калибровочной пробы, $C_{\text{кал}}$ – концентрация триглицеридов в калибраторе (ммоль/л). (4)

Определение концентрации липопротеидов высокой плотности

Для определения концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови использовался набор реагентов для определения концентрации ЛПВП в сыворотке и плазме крови прямым методом – “ЛВП –холестерин –НОВО –А”, разработанный фирмой “Вектор – БЭСТ”. В состав набора входит реагент 1 – буфер Гуда, содержащий ХОД, пероксидазу, N,N-бис – (4 – сульфобутирил) – m-толуидин; реагент 2 – буфер Гуда, содержащий ХЭ, 4 – аминоантипирин, аскорбатоксидазу; калибратор – лиофилизированная сыворотка крови человека. Калибровочный раствор готовился путем добавления к калибратору 1 мл дистиллированной воды. В ходе анализа, в эппендорфы промаркированные в соответствии с номерами испытуемых, а также в эппендорфы для калибровочной и контрольной пробы было внесено 600 мкл реагента 1, в калибровочную пробу добавлено 6 мкл калибровочного раствора, в опытные образцы внесено 6 мкл сыворотки крови. Пробы были тщательно перемешаны и инкубированы в течении 5 минут при температуре 37 градусов по Цельсию. Оптическая плотность опытной и калибровочной пробы измерялась против контрольной пробы при длине волны 600 нм. Затем во все образцы было внесено 200 мкл реагента 2. Пробы были тщательно перемешаны и инкубированы в течении 5 минут при температуре 37 градусов по Цельсию. Оптическая плотность опытной и калибровочной пробы измерялась против контрольной пробы при длине волны 600 нм. Концентрация триглицеридов (С, ммоль/л) определялась по формуле:

$$C = C_{\text{кал}} * (E_{\text{оп2}} - E_{\text{оп1}}) / (E_{\text{кал2}} - E_{\text{кал1}}), \quad (5)$$

где $E_{\text{оп2}}$ – оптическая плотность опытного образца при втором измерении, $E_{\text{оп1}}$ – оптическая плотность опытного образца при первом измерении, $E_{\text{кал2}}$ – оптическая плотность калибровочного образца при втором измерении, $E_{\text{кал1}}$ – оптическая плотность калибровочного образца при первом измерении, $C_{\text{кал}}$ – концентрация ЛВП – холестерина в калибраторе ммоль/л.

2.2.3 Молекулярно-генетические методы исследования. Выделение ДНК из цельной крови

Для генотипирования использовалась ДНК, выделенная из цельной крови, которую собирали натошак у всех обследуемых лиц. Выделение осуществлялось с использованием набора реагентов для выделения ДНК на сорбенте фирмы “Синтол”. Необходимое количество эппендорфов объемом 1.5 мл было промаркировано в соответствии с номерами проб и одним дополнительным эппендорфом для отрицательного контроля выделения “ОКО–В”. Во все эппендорфы, кроме “ОКО –В” было внесено 100 мкл цельной крови. В каждый эппендорф было добавлено 300 мкл Лизирующего раствора. Содержимое было перемещено на вортексе, прогрето 5 минут при температуре 65 градусов по Цельсию. Капли с крышки были сброшены краткосрочным центрифугированием. После тщательного перемешивания, в каждый образец добавлено 30 мкл суспензии сорбента. Содержимое эппендорфов было перемешано на вортексе и оставлено в штативе на 2 минуты. Затем вновь перемешано на вортексе и оставлено в штативе на 2 минуты. Потом образцы центрифугировались 30 секунд при 5 тыс/об. Удалена надосадочная жидкость с помощью пипетки. К осадку добавлено 300 мкл отмывочного раствора 1, содержимое эппендорфов было перемешано на вортексе и подвергнуто центрифугированию в течении 30 секунд при 5 тыс/об. Надосадочная жидкость откачена пипеткой. К осадку добавлено 500 мкл отмывочного раствора 2, содержимое перемешано на вортексе и центрифугировано при 5 тыс/об 30 секунд. Надосадочная жидкость откачена пипеткой. К осадку добавлено 500 мкл отмывочного раствора 2, содержимое перемешано на вортексе и центрифугировано при 5 тыс/об 30 секунд. Надосадочная жидкость откачена пипеткой. Осадок в эппендорфах был подсушен в термостате при 65 градусах по Цельсию в течении 15 минут. По истечению 15 минут к осадку было добавлено 100 мкл элюирующего раствора, содержимое было перемешано на вортексе и прогрето в термостате при 65 градусах Цельсия в течении 5 минут. После эппендорфы центрифугировались 2 минуты при 13

тыс/об, надосадочная жидкость, содержащая ДНК, была перенесена в чистые эппендорфы, промаркированные в соответствии с номерами испытуемых.

Определение вариантов геномной ДНК

Выделение ДНК осуществлялось комплектом реагентов «АмплиПрайм РИБО-преп» фирмы ИнтерЛабСервис (Россия). ПЦР-исследование проводилось с использованием наборов реагентов для определения полиморфных вариантов гена серотонинового рецептора *HTR2A* rs6313 фирмы «Синтол» (Россия) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на приборе RotorGene 6000/Q (QIAGEN, Германия). В состав набора входит реакционная смесь 1000мкл, TaqДНК-полимераза, 5 Ед/мкл 50 мкл, разбавитель 1000 мкл, ДНК ПКО 1 50мкл, ДНК ПКО 2 50 мкл, ДНК ПКО 3 50 мкл, ОКО 200 мкл. В ходе проведения опыта, была приготовлена смесь компонентов из расчета 10 мкл реакционной смеси + 10 мкл разбавителя + 0,5 мкл, TaqДНК-полимеразы на 1 опытный образец. В эппендорфы, промаркированные в соответствии с номерами испытуемых было внесено 20 мкл смеси компонентов и 5 мкл образцов в соответствии с маркировкой, в образцы положительного и отрицательного контроля было добавлено по 5 мкл ДНК ПКО 1, ДНК ПКО 2, ДНК ПКО 1, ОКО соответственно.

2.2.4 Статистическая обработка данных

Для проверки гипотезы о нормальности распределения количественных признаков использовался тест Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных признаков между двумя группами использовался парный Т тест при условии нормальности распределения признака в группах; при нарушении условия нормальности использовался парный тест Вилкоксона. Отличия в качественных признаках между группами устанавливалось критерием Хи квадрат, точным критерием Фишера. Коэффициент корреляции устанавливался согласно критерию Спирмана. Различия между 3 и более группами устанавливались дисперсионным анализом, при соответствии исследуемого признака нормальности распределения

и гомогенности дисперсии, при нарушении соответствия критерием Краскела-Уолисса, апостериорным тестом Дюнна с поправкой Бенферони.

Для оценки величины эффекта носительства определенной аллели на изменение массы тела высчитывалось отношение шансов (ОШ), величина риска измерялась с помощью отношения рисков (ОР). Для определения ОШ и ОР и доверительного интервала (ДИ) использовался классический аппроксимационный подход и баесовский подход.

Статистический анализ проводился с использованием языка программирования R и пакетов библиотеки к нему (dplyr, ggplot2, psych, ROCR), программ для статистического анализа LePac, Arlequin 3.5, Genepop.

ROC-анализ, выполнялся с использованием программ: EasyROC и MetaboAnalyt. В качестве измерений размера эффекта использовался AUC (площадь под ROC-кривой). Для всех методов статистического анализа критическое значение уровня значимости принималось $p=0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон на момент включения в исследование

В исследовании было проведено изучение динамики психического статуса пациентов, принимающих АПГ и АВГ в режиме монотерапии. На визите I проводилась оценка их психического состояния при помощи шкалы PANSS (Таблица 10). При сопоставлении этих данных выявлено, что на момент включения в исследование в этих группах имелись значимые отличия. При анализе данных шкалы PANSS было установлено, что ГПД получали пациенты со значимо ($p=0,01$) более высоким общим баллом. Различия выявлены в шкалах позитивных (P) симптомов ($p=0,0034$), и общей психопатологии (G) ($p=0,003$). В частности, у пациентов, принимающих ГПД, показатели подшкал «бред» (P1), «концептуальная дезорганизация мышления» (P2) и «галлюцинаторное поведение» (P3), «подозрительность / преследование» (P6) в среднем колеблются от умеренных до выраженных (баллы 4 и 5), а у пациентов, принимающих ПАЛ от минимально до умеренно-выраженной степени (баллы 2 - 4). Также показатели «тревога» (G2), «мысли с необычным содержанием» (G9), «трудности концентрации внимания» (G11), «снижение рассудительности и осознания болезни», «отрешенность от реальности» (G15) шкалы продуктивной симптоматики в группе пациентов, принимающих ГПД, были выше и преимущественно регистрировались в диапазоне от легкой до выраженной степени (баллы 3 - 5), а в группе пациентов, принимающих ПАЛ, – от минимальной до умеренной степени (баллы 2 - 4). При сравнении между группами суммарных показателей подшкал негативных синдромов(N) на момент

включения в исследование значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 - Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон на визите I по данным шкалы PANSS

Показатель	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол ($M_I + 95\%$ ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон ($M_I + 95\%$ ДИ)	p - значение	$MD + 95\%$ ДИ для MD	$SES + 95\%$ ДИ для SES
PANSS					
P1 Бред	4,19 4,56 4,89	3,25 3,67 4,04	0,0024	0,33 0,89 1,45	0,24 0,68 1,11
P2 Концептуальная дезорганизация	4,19 4,53 4,81	3,57 3,82 4,06	$8,5 \cdot 10^{-4}$	0,30 0,70 1,11	0,30 0,75 1,19
P3 Галлюцинаторное поведение	3,67 4,19 4,67	2,27 2,75 3,20	$1,3 \cdot 10^{-4}$	0,73 1,45 2,17	0,42 0,87 1,31
P4 Возбуждение	2,64 3,22 3,72	2,55 2,90 3,22	0,31	-0,3 0,32 0,94	-0,21 0,22 0,65
P5 Мания величия	2,36 2,92 3,39	2,31 2,69 3,02	0,46	-0,38 0,23 0,85	-0,27 0,16 0,59
P6 Подозрительность/ преследование	3,44 3,94 4,36	2,94 3,33 3,69	0,05	0,004 0,61 1,22	-0,001 0,43 0,86
P7 Враждебность	2,19 2,78 3,33	1,96 2,33 2,67	0,19	-0,22 0,44 1,11	-0,14 0,29 0,71
Panss p сумма	23,9 26,2 28,2	19,5 21,6 23,5	0,0034	1,56 4,6 7,64	0,21 0,65 1,09
N1 Уплотнение аффекта	3,33 3,78 4,17	3,41 3,67 3,88	0,63	-0,35 0,11 0,57	-0,32 0,10 0,53
N2 Эмоциональная отстраненность	3,28 3,75 4,17	3,33 3,61 3,84	0,57	-0,35 0,14 0,64	-0,30 0,12 0,55
N4 Пассивно-апатический социальный уход	3,11 3,64 4,08	3,2 3,51 3,78	0,64	-0,42 0,13 0,68	-0,33 0,10 0,53
N5 Трудности в абстрактном мышлении	3,53 4,0 4,42	3,08 3,45 3,76	0,06	-0,02 0,55 1,12	-0,02 0,41 0,84
N6 Недостаток спонтанности и плавности беседы	3,44 3,89 4,25	3,29 3,57 3,8	0,18	-0,15 0,32 0,79	-0,14 0,29 0,72
N7 Стереотипность мышления	2,94 3,33 3,69	2,59 2,9 3,16	0,07	-0,04 0,43 0,9	-0,04 0,39 0,82
Panss N сумма	23,7 25,9 28,0	22,3 24,0 25,6	0,18	-0,89 1,88 4,65	-0,14 0,29 0,72
G1 Озабоченность соматическими ощущениями	1,39 1,92 2,42	1,45 1,8 2,16	0,72	-0,50 0,11 0,73	-0,35 0,08 0,51

Продолжение таблицы 10					
Показатель PANSS	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол ($M_1 + 95\%$ ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон ($M_1 + 95\%$ ДИ)	P - значение	$MD + 95\%$ ДИ для MD	$SES + 95\%$ ДИ для SES
G2 Тревога	3,44 3,92 _{4,31}	2,82 3,22 _{3,57}	0,02	0,12 0,70 _{1,29}	0,08 0,51 _{0,95}
G3 Чувство вины	1,56 2,11 _{2,64}	1,43 1,82 _{2,16}	0,34	-0,34 0,31 _{0,95}	-0,22 0,20 _{0,63}
G4 Напряжение	3,22 3,64 _{4,00}	2,73 3,12 _{3,47}	0,79	-2,25 -0,26 _{1,72}	-0,48 -0,06 _{0,37}
G5 Манерность и поза	3,08 3,36 _{3,58}	2,84 3,08 _{3,27}	0,11	-0,07 0,28 _{0,63}	-0,09 0,35 _{0,77}
G6 Депрессия	2,11 2,69 _{3,22}	1,84 2,29 _{2,71}	0,27	-0,32 0,4 _{1,12}	-0,19 0,24 _{0,67}
G8 Некооперативность	2,36 2,78 _{3,17}	2,43 2,78 _{3,08}	0,98	-0,54 -0,007 _{0,52}	-0,43 -0,005 _{0,42}
G9 Мысли с необычным содержанием	3,28 3,67 _{4,0}	2,73 3,06 _{3,37}	0,02	0,10 0,61 _{1,1}	0,08 0,52 _{0,95}
G10 Дезориентация	2,14 2,61 _{3,03}	2,14 2,45 _{2,73}	0,55	-0,37 0,16 _{0,69}	-0,3 0,13 _{0,56}
G11 Трудности концентрации внимания	3,81 4,22 _{4,56}	3,12 3,43 _{3,71}	0,0015	0,31 0,79 _{1,27}	0,26 0,71 _{1,14}
G12 Снижение рассудительности и осознания болезни	4,67 5,06 _{5,39}	3,84 4,24 _{4,59}	0,0037	0,27 0,82 _{1,37}	0,21 0,64 _{1,08}
G13 Волевые нарушения	3,31 3,75 _{4,14}	3,71 3,94 _{4,12}	0,40	-0,64 -0,19 _{0,26}	-0,61 -0,18 _{0,25}
G14 Недостаточный контроль импульсивности	2,08 2,58 _{3,06}	2,2 2,57 _{2,9}	0,96	-0,59 0,01 _{0,61}	-0,42 0,01 _{0,44}
G15 Отрешенность от реальности	3,75 4,11 _{4,42}	2,88 3,25 _{3,61}	0,0020	0,32 0,86 _{1,39}	0,25 0,69 _{1,13}
G16 Активный социальный уход	2,69 3,11 _{3,47}	2,73 3,08 _{3,39}	0,90	-0,49 0,03 _{0,56}	-0,4 0,03 _{0,45}
Panss G сумма	49,3 52,3 _{55,3}	43,2 46,7 _{50,1}	0,03	0,65 5,62 _{10,59}	0,05 0,49 _{0,92}
Panss общий балл	98,8 104,1 _{109,6}	85,9 92,4 _{99,0}	0,01	2,49 11,68 _{20,87}	0,11 0,55 _{0,98}

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу.

Для оценки степени тяжести психического состояния пациентов на каждом визите применялась шкала общего клинического впечатления о тяжести нарушений - CGI-S.

Таблица 11 - Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, по данным шкалы CGI-S

Визит	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол (M+ 95% ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон (M+ 95% ДИ)	MD+ 95% ДИ для MD	p – значение
Первый	4,8 5,0 _{5,3}	4,0 4,3 _{4,6}	0,4 0,7 _{1,1}	0,00013
Второй	2,9 3,2 _{3,5}	2,4 2,6 _{2,8}	0,3 0,7 _{1,0}	0,00015
MD+ 95% ДИ для MD	1,5 1,8 _{2,1}	1,5 1,7 _{2,0}		
p – значение	2,75·10 ⁻¹⁵	2,29·10 ⁻¹⁸		

Примечание: M – среднее; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность

Как видно из представленных данных (Таблица 11), на момент включения в исследование в психическом состоянии пациентов имелись значимые отличия (p=0,00013). Так у пациентов, принимающих ГПД, были зафиксированы более высокие средние значения по данной шкале и соответствовали уровню значительного расстройства (5 баллов), а в группе пациентов, принимающих ПАЛ – умеренно выраженного расстройства (4 балла).

Таким образом, пациенты обеих групп изначально были неравноценны: большая выраженность психотической симптоматики у пациента увеличивала вероятность назначения ему терапии АПГ. ГПД чаще назначался, согласно клиническим рекомендациям, в купирующей фазе лечения психического расстройства пациентам с более выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. ПАЛ изначально чаще назначался пациентам, имеющим более благоприятное течение заболевания, при наличии от легких до умеренно-выраженных психотических симптомов и в качестве поддерживающей терапии.

3.2 Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол

Динамика психического состояния пациентов на фоне приема ГПД в режиме монотерапии оценивалась сравнением показателей шкалы PANSS на I и II визитах (Таблица 12).

Таблица 12 - Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол, по данным шкалы PANSS

Показатель	Психическое состояние пациентов		p – значение	MD+ 95% ДИ для MD	SES+ 95% ДИ для SES
	I визит (M_1 + 95% ДИ)	II визит (M_2 + 95% ДИ)			
P1 Бред	4,19 4,56 _{4,89}	2,08 2,53 _{2,92}	$1,1 \cdot 10^{-11}$	1,61 2,03 _{2,44}	1,14 1,65 _{2,15}
P2 Концептуальная дезорганизация	4,19 4,53 _{4,81}	2,56 2,89 _{3,19}	$2,1 \cdot 10^{-11}$	1,29 1,64 _{1,98}	1,11 1,61 _{2,1}
P3 Галлюцинаторное поведение	3,67 4,19 _{4,67}	1,11 1,44 _{1,75}	$1,1 \cdot 10^{-10}$	2,13 2,75 _{3,37}	1,02 1,51 _{1,98}
P4 Возбуждение	2,64 3,22 _{3,72}	1,17 1,42 _{1,64}	$6,0 \cdot 10^{-8}$	1,27 1,81 _{2,34}	0,71 1,14 _{1,56}
P5 Мания величия	2,36 2,92 _{3,39}	1,39 1,72 _{2,00}	$2,7 \cdot 10^{-6}$	0,76 1,19 _{1,63}	0,53 0,93 _{1,32}
P6 Подозрительность/ преследование	3,44 3,94 _{4,36}	1,56 1,92 _{2,22}	$2,2 \cdot 10^{-10}$	1,56 2,03 _{2,5}	0,99 1,47 _{1,93}
P7 Враждебность	2,19 2,78 _{3,33}	1,19 1,50 _{1,75}	$6,5 \cdot 10^{-6}$	0,79 1,28 _{1,77}	0,49 0,88 _{1,27}
Panss p сумма	23,9 26,2 _{28,2}	11,9 13,3 _{14,7}	$8,6 \cdot 10^{-12}$	10,23 12,8 _{15,44}	1,15 1,67 _{2,17}
N1 Уплотнение аффекта	3,33 3,78 _{4,17}	2,97 3,33 _{3,64}	0,04	0,02 0,44 _{0,87}	0,02 0,35 _{0,69}
N2 Эмоциональная отстраненность	3,28 3,75 _{4,17}	2,58 2,94 _{3,25}	$6,1 \cdot 10^{-4}$	0,37 0,81 _{1,24}	0,27 0,63 _{0,98}
N3 Недостаточный раппорт	2,97 3,44 _{3,83}	2,33 2,67 _{2,97}	$9,3 \cdot 10^{-4}$	0,34 0,78 _{1,21}	0,24 0,6 _{0,96}
N4 Пассивно-апатический социальный уход	3,11 3,64 _{4,08}	2,39 2,75 _{3,06}	$6,8 \cdot 10^{-4}$	0,41 0,89 _{1,37}	0,26 0,62 _{0,98}
N6 Недостаток спонтанности и плавности беседы	3,44 3,89 _{4,25}	2,47 2,86 _{3,19}	$9,9 \cdot 10^{-5}$	0,55 1,03 _{1,5}	0,36 0,73 _{1,1}
N7 Стереотипность мышления	2,94 3,33 _{3,69}	2,17 2,56 _{2,89}	$2,5 \cdot 10^{-6}$	0,5 0,78 _{1,06}	0,54 0,93 _{1,32}
Panss N сумма	23,7 25,9 _{28,0}	18,3 20,4 _{22,5}	$1,9 \cdot 10^{-5}$	3,19 5,42 _{7,64}	0,44 0,82 _{1,2}
G1 Озабоченность соматическими ощущениями	1,39 1,92 _{2,42}	1,14 1,39 _{1,61}	0,05	6,8E-03 0,53 _{1,05}	4,2E-03 0,34 _{0,68}
G2 Тревога	3,44 3,92 _{4,31}	1,25 1,61 _{1,94}	$7,8 \cdot 10^{-11}$	1,8 2,31 _{2,82}	1,04 1,53 _{2,01}

Показатель	Психическое состояние пациентов		p - значение	MD+ 95% ДИ для MD	SES+ 95% ДИ для SES
	I визит (M_1 + 95% ДИ)	II визит (M_2 + 95% ДИ)			
PANSS					
G3 Чувство вины	1,56 2,11 _{2,64}	1,14 1,42 _{1,67}	$8,5 \cdot 10^{-4}$	0,31 0,69 _{1,08}	0,25 0,61 _{0,96}
G4 Напряжение	3,22 3,64 _{4,00}	1,17 1,50 _{1,78}	$1,5 \cdot 10^{-11}$	1,69 2,14 _{2,58}	1,12 1,63 _{2,13}
G5 Манерность и поза	3,08 3,36 _{3,58}	2,19 2,50 _{2,75}	$8,3 \cdot 10^{-6}$	0,53 0,86 _{1,2}	0,48 0,87 _{1,25}
G6 Депрессия	2,11 2,69 _{3,22}	1,36 1,72 _{2,06}	$1,5 \cdot 10^{-3}$	0,4 0,97 _{1,55}	0,22 0,57 _{0,92}
G7 Двигательная заторможенность	2,33 2,81 _{3,22}	2,11 2,50 _{2,83}	0,24	-0,21 0,31 _{0,82}	-0,13 0,2 _{0,53}
G8 Некооперативность	2,36 2,78 _{3,17}	1,47 1,81 _{2,08}	$2,0 \cdot 10^{-5}$	0,57 0,97 _{1,37}	0,44 0,82 _{1,2}
G9 Мысли с необычным содержанием	3,28 3,67 _{4,0}	1,92 2,25 _{2,53}	$2,1 \cdot 10^{-8}$	1,02 1,42 _{1,82}	0,77 1,2 _{1,63}
G10 Дезориентация	2,14 2,61 _{3,03}	1,31 1,64 _{1,94}	$2,7 \cdot 10^{-5}$	0,56 0,97 _{1,38}	0,42 0,81 _{1,18}
G11 Трудности концентрации внимания	3,81 4,22 _{4,56}	2,33 2,78 _{3,17}	$1,4 \cdot 10^{-7}$	1,00 1,44 _{1,89}	0,68 1,1 _{1,5}
G12 Снижение рассудительности и осознания болезни	4,67 5,06 _{5,39}	3,08 3,53 _{3,94}	$9,4 \cdot 10^{-10}$	1,15 1,53 _{1,9}	0,92 1,38 _{1,83}
G13 Волевые нарушения	3,31 3,75 _{4,14}	2,47 2,83 _{3,14}	$3,3 \cdot 10^{-6}$	0,58 0,92 _{1,25}	0,52 0,92 _{1,31}
G14 Недостаточный контроль импульсивности	2,08 2,58 _{3,06}	1,19 1,50 _{1,75}	$1,1 \cdot 10^{-3}$	0,47 1,08 _{1,7}	0,23 0,59 _{0,94}
G15 Отрешенность от реальности	3,75 4,11 _{4,42}	1,69 2,08 _{2,44}	$1,0 \cdot 10^{-10}$	1,57 2,03 _{2,48}	1,03 1,51 _{1,99}
G16 Активный социальный уход	2,69 3,11 _{3,47}	1,61 1,92 _{2,19}	$6,3 \cdot 10^{-5}$	0,65 1,17 _{1,69}	0,38 0,76 _{1,12}
PanSS G сумма	49,3 52,3 _{55,3}	30,6 32,9 _{35,8}	$2,2 \cdot 10^{-13}$	18,56 22,6 _{26,55}	1,35 1,91 _{2,46}
PanSS общий балл	98,8 104,1 _{109,6}	59,4 65,5 _{71,6}	10^{-10}	23 31 ₃₉	0,02 1,7 _{2,25}

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

На фоне лечения пациентов ГПД прослеживалась значимая редукция психопатологической симптоматики, о чем свидетельствует снижение как средней суммарного балла PANSS ($p = 10^{-10}$), так и отдельных показателей всех шкал. Наиболее выраженный клинический эффект ГПД выявлен в отношении позитивных симптомов, в частности, регистрируемый по следующим подшкалам: «бред» (P1), «концептуальная дезорганизация» (P2), «галлюцинаторное поведение» (P3), «подозрительность / преследование» (P6). По шкалам общей психопатологии наблюдалось существенное снижение нарушений у пациентов, оцениваемых с помощью баллов по подшкалам «тревога» (G2), «напряжение» (G4), а также «снижение рассудительности и осознания болезни» (G12), что свидетельствует о повышении критики пациентов к своему состоянию на фоне лечения. Наряду с этим ГПД не оказал значимого влияния на психическое состояние обследуемых, оцениваемое по данным подшкалы PANSS «двигательная заторможенность» (G7), показатели оставались на прежнем уровне от минимальной до легкой степени (баллы 2 и 3), что объясняется высоким аффинитетом ГПД к D2 рецепторам и возникшими у части пациентов на фоне лечения ЭПР.

По данным шкалы общего клинического впечатления CGI-S ГПД также показал высокую эффективность ($p < 0,05$) в отношении симптомов расстройств шизофренического спектра (Таблица 11).

3.3 Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих палиперидон

Изучение эффективности ПАЛ в отношении редукции психопатологических симптомов и оценка динамики психического состояния пациентов на фоне приема данного ЛС проводилось путем сравнения показателей шкалы PANSS на I и II визитах (Таблица 13).

Таблица 13 - Динамика психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих палиперидон, по данным шкалы PANSS

Показатель	Психическое состояние пациентов		<i>p</i> – значение	<i>MD</i> + 95% ДИ для <i>MD</i>	<i>SES</i> + 95% ДИ для <i>SES</i>
	I визит (<i>M</i> ₁ + 95% ДИ)	II визит (<i>M</i> ₂ + 95% ДИ)			
PANSS					
P1 Бред	3,25 3,67 _{4,04}	1,84 2,12 _{2,37}	9,8·10 ⁻¹⁰	1,13 1,55 _{1,96}	0,7 1,05 _{1,39}
P2 Концептуальная дезорганизация	3,57 3,82 _{4,06}	2,59 2,86 _{3,10}	5,8·10 ⁻⁹	0,69 0,96 _{1,24}	0,64 0,98 _{1,31}
P3 Галлюцинаторное поведение	2,27 2,75 _{3,20}	1,10 1,29 _{1,47}	9,8·10 ⁻⁸	0,98 1,45 _{1,92}	0,55 0,87 _{1,19}
P4 Возбуждение	2,55 2,90 _{3,22}	1,33 1,59 _{1,80}	3,0·10 ⁻⁹	0,95 1,31 _{1,68}	0,67 1,01 _{1,34}
P5 Мания величия	2,31 2,69 _{3,02}	1,59 1,84 _{2,06}	7,6·10 ⁻⁶	0,50 0,84 _{1,18}	0,39 0,7 ₁
P6 Подозрительность/ преследование	2,94 3,33 _{3,69}	1,71 1,98 _{2,2}	6,3·10 ⁻⁹	0,96 1,35 _{1,74}	0,64 0,98 _{1,31}
P7 Враждебность	1,96 2,33 _{2,67}	1,22 1,41 _{1,59}	4,4·10 ⁻⁶	0,56 0,92 _{1,28}	0,41 0,72 _{1,03}
Panss <i>p</i> сумма	19,5 21,6 _{23,5}	11,9 13,1 _{14,3}	8,8·10 ⁻¹⁰	6,21 8,47 _{10,73}	0,71 1,05 _{1,39}
N1 Уплотнение аффекта	3,41 3,67 _{3,88}	2,76 3,02 _{3,25}	8,1·10 ⁻⁷	0,42 0,65 _{0,88}	0,47 0,79 _{1,1}
N2 Эмоциональная отстраненность	3,33 3,61 _{3,84}	2,43 2,71 _{2,96}	3,4·10 ⁻⁹	0,65 0,9 _{1,16}	0,66 1 _{1,34}
N3 Недостаточный раппорт	2,90 3,27 _{3,61}	2,04 2,35 _{2,63}	9,1·10 ⁻⁹	0,65 0,92 _{1,19}	0,63 0,96 _{1,29}
N4 Пассивно-апатический социальный уход	3,2 3,51 _{3,78}	2,2 2,51 _{2,76}	9,5·10 ⁻⁹	0,71 1 _{1,29}	0,63 0,96 _{1,29}
N5 Трудности в абстрактном мышлении	3,08 3,45 _{3,76}	2,43 2,80 _{3,14}	1,4·10 ⁻⁶	0,41 0,65 _{0,88}	0,45 0,77 _{1,08}
N6 Недостаток спонтанности и плавности беседы	3,29 3,57 _{3,8}	2,35 2,65 _{2,9}	9,1·10 ⁻⁹	0,65 0,92 _{1,19}	0,63 0,96 _{1,29}
N7 Стереотипность мышления	2,59 2,9 _{3,16}	2,04 2,29 _{2,51}	1,3·10 ⁻⁵	0,36 0,61 _{0,86}	0,37 0,68 _{0,98}
Panss <i>N</i> сумма	22,3 24,0 _{25,6}	16,4 18,1 _{19,8}	1,1·10 ⁻⁹	4,3 5,88 _{7,46}	0,7 1,05 _{1,38}
G1 Озабоченность соматическими ощущениями	1,45 1,8 _{2,16}	1,06 1,25 _{1,43}	9,8·10 ⁻⁴	0,23 0,55 _{0,86}	0,2 0,49 _{0,78}

Продолжение таблицы 13					
Показатель	Психическое состояние пациентов		<i>p</i> – значение	<i>MD</i> + 95% ДИ для <i>MD</i>	<i>SES</i> + 95% ДИ для <i>SES</i>
PANSS	I визит (<i>M</i> ₁ + 95% ДИ)	II визит (<i>M</i> ₂ + 95% ДИ)			
G2 Тревога	2,82 3,22 _{3,57}	1,29 1,55 _{1,78}	$7,5 \cdot 10^{-10}$	1,22 1,67 _{2,11}	0,71 1,06 _{1,4}
G3 Чувство вины	1,43 1,82 _{2,16}	1,06 1,25 _{1,43}	$5,6 \cdot 10^{-4}$	0,25 0,55 _{0,85}	0,22 0,52 _{0,81}
G4 Напряжение	2,73 3,12 _{3,47}	1,25 1,51 _{1,73}	$1,7 \cdot 10^{-9}$	1,17 1,61 _{2,05}	0,69 1,03 _{1,37}
G5 Манерность и поза	2,84 3,08 _{3,27}	2,00 2,24 _{2,41}	$2,0 \cdot 10^{-8}$	0,59 0,84 _{1,1}	0,6 0,93 _{1,26}
G6 Депрессия	1,84 2,29 _{2,71}	1,10 1,35 _{1,59}	$6,4 \cdot 10^{-6}$	0,57 0,94 _{1,32}	0,4 0,71 _{1,01}
G7 Двигательная заторможенность	2,14 2,53 _{2,88}	1,57 1,84 _{2,08}	$6,1 \cdot 10^{-6}$	0,41 0,69 _{0,96}	0,4 0,71 _{1,01}
G8 Некооперативность	2,43 2,78 _{3,08}	1,51 1,76 _{2,00}	$2,7 \cdot 10^{-7}$	0,68 1,02 _{1,36}	0,51 0,83 _{1,15}
G9 Мысли с необычным содержанием	2,73 3,06 _{3,37}	1,90 2,16 _{2,37}	$1,2 \cdot 10^{-7}$	0,61 0,9 _{1,2}	0,54 0,86 _{1,18}
G10 Дезориентация	2,14 2,45 _{2,73}	1,43 1,63 _{1,78}	$3,0 \cdot 10^{-7}$	0,54 0,82 _{1,1}	0,51 0,83 _{1,14}
G11 Трудности концентрации внимания	3,12 3,43 _{3,71}	2,25 2,51 _{2,73}	$4,0 \cdot 10^{-7}$	0,6 0,92 _{1,24}	0,5 0,82 _{1,13}
G12 Снижение рассудительности и осознания болезни	3,84 4,24 _{4,59}	2,78 3,08 _{3,33}	$5,1 \cdot 10^{-9}$	0,83 1,16 _{1,49}	0,65 0,99 _{1,32}
G13 Волевые нарушения	3,71 3,94 _{4,12}	2,75 3,00 _{3,22}	$1,2 \cdot 10^{-9}$	0,69 0,94 _{1,2}	0,7 1,04 _{1,38}
G14 Недостаточный контроль импульсивности	2,2 2,57 _{2,9}	1,33 1,59 _{1,82}	$3,1 \cdot 10^{-6}$	0,61 0,98 _{1,36}	0,42 0,73 _{1,04}
G15 Отрешенность от реальности	2,88 3,25 _{3,61}	1,63 1,90 _{2,14}	$4,8 \cdot 10^{-9}$	0,97 1,35 _{1,74}	0,65 0,99 _{1,32}
G16 Активный социальный уход	2,73 3,08 _{3,39}	1,76 2,06 _{2,31}	$7,7 \cdot 10^{-8}$	0,69 1,02 _{1,35}	0,55 0,88 _{1,2}
Panss_G_сумма	43,2 46,7 _{50,1}	28,1 30,5 _{33,0}	$1,9 \cdot 10^{-10}$	12,07 16,1 _{20,21}	0,76 1,12 _{1,46}
Panss_общий балл	85,9 92,4 _{99,0}	56,6 61,5 _{66,5}	$8,0 \cdot 10^{-11}$	23,38 31 _{38,54}	0,79 1,15 _{1,5}

Примечание: *M*₁ – среднее при первом визите; *M*₂ – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

При рассмотрении динамики психического состояния пациентов, принимающих ПАЛ, выявлено значимое улучшение их психического состояния, как по среднему суммарного балла PANSS ($p = 8,0 \cdot 10^{-11}$), так и по всем отдельным подшкалам ($p < 0,05$), что говорит о наличии положительной динамики в психическом статусе пациентов на фоне терапии ПАЛ и об эффективности данного АП. Также по данным шкалы общего клинического впечатления CGI-S ПАЛ показал высокую эффективность ($p < 0,05$) в отношении симптомов расстройств шизофренического спектра (Таблица 11).

3.4 Оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, на момент завершения исследования

С целью сравнения эффективности ГПД и ПАЛ и выраженности их влияния на позитивные и негативные симптомы шизофрении проводилось сравнение показателей шкалы PANSS при психометрической оценке у пациентов обеих групп на момент завершения исследования (Таблица 14).

Таблица 14 - Оценка психического состояния пациентов с расстройствами психотического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, на визите II по данным шкалы PANSS

Показатель PANSS	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол ($M_2 + 95\%$ ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон ($M_2 + 95\%$ ДИ)	p – значение	$MD + 95\%$ ДИ для MD	$SES + 95\%$ ДИ для SES
P1 Бред	2,08 2,53 _{2,92}	1,84 2,12 _{2,37}	0,09	-0,07 0,41 0,89	-0,06 0,37 0,80
P2 Концептуальная дезорганизация	2,56 2,89 _{3,19}	2,59 2,86 _{3,10}	0,90	-0,40 0,03 0,45	-0,4 0,03 0,45
P3 Галлюцинаторное поведение	1,11 1,44 _{1,75}	1,10 1,29 _{1,47}	0,43	-0,22 0,15 0,52	-0,26 0,17 0,60
P4 Возбуждение	1,17 1,42 _{1,64}	1,33 1,59 _{1,80}	0,33	-0,52 -0,17 0,18	-0,64 -0,21 0,22
P5 Мания величия	1,39 1,72 _{2,00}	1,59 1,84 _{2,06}	0,54	-0,51 -0,12 0,27	-0,56 -0,13 0,29
P6 Подозрительность/преследование	1,56 1,92 _{2,22}	1,71 1,98 _{2,2}	0,39	-2,15 -0,65 0,85	-0,61 -0,19 0,24
P7 Враждебность	1,19 1,50 _{1,75}	1,22 1,41 _{1,59}	0,60	-0,25 0,09 0,42	-0,31 0,11 0,54
Panss_p_сумма	11,9 13,3 _{14,7}	11,9 13,1 _{14,3}	0,81	-1,66 0,24 2,14	-0,37 0,05 0,48
N1 Уплотнение аффекта	2,97 3,33 _{3,64}	2,76 3,02 _{3,25}	0,14	-0,11 0,31 0,74	-0,11 0,3 2 0,75
N2 Эмоциональная отстраненность	2,58 2,94 _{3,25}	2,43 2,71 _{2,96}	0,26	-0,18 0,24 0,66	-0,19 0,24 0,67
N3 Недостаточный раппорт	2,33 2,67 _{2,97}	2,04 2,35 _{2,63}	0,17	-0,14 0,31 0,76	-0,13 0,30 0,73
N4 Пассивно-апатический социальный уход	2,39 2,75 _{3,06}	2,2 2,51 _{2,76}	0,15	-0,39 1,07 2,54	-0,12 0,31 0,74
N5 Трудности в абстрактном мышлении	2,86 3,33 _{3,75}	2,43 2,80 _{3,14}	0,07	-0,04 0,53 1,10	-0,03 0,40 0,83

Продолжение таблицы 14

Показатель PANSS	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол ($M_2 + 95\%$ ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон ($M_2 + 95\%$ ДИ)	p – значение	$MD + 95\%$ ДИ для MD	$SES + 95\%$ ДИ для SES
N6 Недостаток спонтанности и плавности беседы	2,47 2,86 _{3,19}	2,35 2,65 _{2,9}	0,36	-0,25 0,21 _{0,68}	-0,23 0,20 _{0,62}
N7 Стереотипность мышления	2,17 2,56 _{2,89}	2,04 2,29 _{2,51}	0,22	-0,16 0,26 _{0,68}	-0,16 0,27 _{0,70}
Panss_N_сумма	18,3 20,4 _{22,5}	16,4 18,1 _{19,8}	0,10	-0,45 2,35 _{5,14}	-0,07 0,36 _{0,79}
G1 Озабоченность соматическими ощущениями	1,14 1,39 _{1,61}	1,06 1,25 _{1,43}	0,41	-0,19 0,13 _{0,45}	-0,25 0,18 _{0,61}
G2 Тревога	1,25 1,61 _{1,94}	1,29 1,55 _{1,78}	0,77	-0,36 0,06 _{0,49}	-0,36 0,06 _{0,49}
G3 Чувство вины	1,14 1,42 _{1,67}	1,06 1,25 _{1,43}	0,34	-0,17 0,16 _{0,50}	-0,22 0,21 _{0,64}
G4 Напряжение	1,17 1,50 _{1,78}	1,25 1,51 _{1,73}	0,96	-0,41 -0,01 _{0,39}	-0,44 -0,01 _{0,42}
G5 Манерность и поза	2,19 2,50 _{2,75}	2,00 2,24 _{2,41}	0,80	-1,11 -0,13 _{0,86}	-0,48 -0,06 _{0,37}
G6 Депрессия	1,36 1,72 _{2,06}	1,10 1,35 _{1,59}	0,09	-0,06 0,37 _{0,80}	-0,06 0,37 _{0,80}
G7 Двигательная заторможенность	2,11 2,50 _{2,83}	1,57 1,84 _{2,08}	0,0039	0,22 0,66 _{1,10}	0,20 0,64 _{1,08}
G8 Некооперативность	1,47 1,81 _{2,08}	1,51 1,76 _{2,00}	0,84	-0,37 0,04 _{0,45}	-0,38 0,04 _{0,47}
G9 Мысли с необычным содержанием	1,92 2,25 _{2,53}	1,90 2,16 _{2,37}	0,65	-0,31 0,09 _{0,5}	-0,33 0,10 _{0,53}
G10 Дезориентация	1,31 1,64 _{1,94}	1,43 1,63 _{1,78}	0,95	-0,34 0,01 _{0,36}	-0,41 0,01 _{0,44}

Продолжение таблицы 14					
Показатель PANSS	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол ($M_2 + 95\%$ ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон ($M_2 + 95\%$ ДИ)	p – значение	$MD + 95\%$ ДИ для MD	$SES + 95\%$ ДИ для SES
G11 Трудности концентрации внимания	2,33 2,78 3,17	2,25 2,51 2,73	0,25	-0,19 0,27 0,73	-0,18 0,25 0,68
G12 Снижение рассудительности и осознания болезни	3,08 3,53 3,94	2,78 3,08 3,33	0,08	-0,06 0,45 0,96	-0,05 0,38 0,81
G13 Волевые нарушения	2,47 2,83 3,14	2,75 3,00 3,22	0,42	-0,57 -0,17 0,24	-0,6 -0,18 0,25
G14 Недостаточный контроль импульсивности	1,19 1,50 1,75	1,33 1,59 1,82	0,65	-0,47 -0,09 0,29	-0,53 -0,10 0,33
G15 Отрешенность от реальности	1,69 2,08 2,44	1,63 1,90 2,14	0,42	-0,27 0,18 0,63	-0,25 0,17 0,60
G16 Активный социальный уход	1,61 1,92 2,19	1,76 2,06 2,31	0,50	-0,56 -0,14 0,28	-0,57 -0,15 0,28
Panss_G_сумма	30,0 32,9 35,8	28,1 30,5 33,0	0,23	-1,5 2,4 6,3	-0,17 0,26 0,69
Panss_общий балл	59,4 65,5 71,6	56,6 61,5 66,5	0,32	-3,96 4,03 12,02	-0,21 0,22 0,64

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

При сравнении психического состояния пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, на визите II не выявлено статистически значимой разницы среднего показателя суммарных баллов PANSS, что говорит о равнозначной эффективности обоих препаратов. При этом при анализе отдельных подшкал имелись и некоторые отличия. У пациентов, принимающих ПАЛ были зарегистрированы с помощью шкалы PANSS значимо ниже ($p=0,0039$) показатели подшкалы «двигательная заторможенность» (G7) по сравнению с пациентами, принимавшими ГПД, что говорит о меньших рисках возникновения ЭПР при приеме ПАЛ.

Кроме того у пациентов, принимающих ПАЛ, на уровне тенденции к значимости наблюдалась лучшая динамика по отношению к негативным симптомам расстройств шизофренического спектра по суммарному баллу соответствующей шкалы ($p=0,1$). Наиболее существенные отличия в этой группе выявлены в отношении подшкалы «трудности в абстрактном мышлении» (N5) ($p=0,07$). При психометрической оценке состояния пациентов были зарегистрированы на более низком уровне значения подшкалы «снижение рассудительности и осознания болезни» (G12) при приеме ПАЛ, что демонстрирует более высокую критику к наличию психического расстройства у пациентов, принимающих данный АП на момент завершения исследования ($p=0,08$).

Также на уровне тенденции зафиксирована лучшая эффективность ПАЛ в отношении депрессивной симптоматики, регистрируемой по подшкале «депрессия» (G6) по сравнению с аналогичным параметром у пациентов, принимающих ГПД, ($p=0,09$), что, вероятно, объясняется большим сродством ПАЛ к серотониновым рецепторам, являющихся ключевым звеном в патогенезе депрессивных расстройств.

В качестве меры определения согласованности результатов шкалы PANSS использовался коэффициент альфа Кронбаха, который показывает внутреннюю согласованность характеристик, описывающих один объект, но не является показателем гомогенности объекта. Альфа Кронбаха может принимать значения

от $-\infty$ до 1, но интерпретации поддаются только положительные значения. Если коэффициент принимает значение 1, то по заданиям теста наблюдаются полностью идентичные результаты. При оценке результатов PANSS на визите I у пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ коэффициент Кронбаха составил 0,92, на визите II – 0,95 и при сопоставлении визита I и II достигает 0,96, что говорит об очень хорошей внутренней согласованности и надежности результатов.

Для оценки динамики степени тяжести психического состояния обследованных пациентов на фоне терапии использовалась шкала общего клинического впечатления – степень улучшения - CGI-I, которая дает представление насколько изменилась тяжесть состояния пациента на фоне терапии АП (Таблица 15).

Таблица 15 - Сравнительная оценка психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, на визите II по данным шкалы CGI-I

CGI-I	Галоперидол (M+ 95% ДИ)	Палиперидон (M+ 95% ДИ)	MD+ 95% ДИ для MD	SES+ 95% ДИ для SES	p- значение
	2,0 2,4 2,7	2,1 2,4 2,6	-0,31 0,04 0,42	-0,38 0,05 0,48	0,92

Примечание: M – среднее; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

По данным шкалы CGI-I на фоне приема ГПД и ПАЛ пациентами с расстройствами шизофренического спектра достигнуто значительное улучшение психического состояния (средний показатель 2,4 балла), при этом значимых отличий в динамике степени тяжести психического состояния пациентов принимающих ГПД и ПАЛ на визите II выявлено не было ($p=0,92$). Таким образом, оба исследуемых АП показали одинаковую эффективность в отношении психопатологических симптомов расстройств шизофренического спектра.

3.5 Оценка выраженности депрессивных нарушений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Для оценки динамики психического состояния в отношении симптомов депрессивного спектра у пациентов с расстройствами шизофренического спектра при приеме АПГ – ГПД и АВГ - ПАЛ в режиме монотерапии применялась шкала Калгари. Как видно из полученных данных (Таблица 16), на момент визита I в психическом состоянии пациентов по данным данной шкалы различий выявлено не было ($p=0,23$). Как при приеме ГПД ($p=0,011$), так и ПАЛ ($p=0,00008$) у пациентов отмечалась положительная динамика в отношении депрессивных симптомов.

Таблица 16 - Оценка выраженности депрессивных нарушений у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон, по данным шкалы Калгари

Визит	Психическое состояние пациентов, принимающих галоперидол (М+ 95% ДИ)	Психическое состояние пациентов, принимающих палиперидон (М+ 95% ДИ)	MD+ 95% ДИ для MD	SES+ 95% ДИ для SES	p – значение
Первый	3,5 5,8 8,1	2,6 4,1 5,6	-1,1 1,7 4,3	-0,16 0,26 0,68	0,23
Второй	2,3 4,1 5,2	0,6 1,6 2,5	0,5 2,5 4,5	0,11 0,55 0,98	0,013
MD+ 95% ДИ для MD	0,3 1,9 3,5	1,3 2,5 4,5			
SES+ 95% ДИ для SES	0,05 0,41 0,75	0,25 0,55 0,84			
p – значение	0,011	0,00008			

Примечание: М – среднее; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

Однако исходя из данных, полученных у обследуемых на визите II, ПАЛ показал большую эффективность в отношении данных симптомов по сравнению с ГПД ($p=0,013$), что предположительно связано с его сродством к серотониновым рецепторам.

3.6 Оценка безопасности терапии галоперидолом и палиперидоном у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Для оценки безопасности применяемой фармакотерапии ГПД и ПАЛ на визите II использовалась шкала оценки выраженности НР препаратов – UKU (Таблица 17). При анализе НР при приеме ГПД и ПАЛ по данным шкалы UKU имелись значимые различия между группами. При приеме ГПД чаще возникали НР со стороны психической сферы ($p = 0,0001$), такие как нарушения концентрации ($p = 0,0021$), астения, вялость, повышенная утомляемость ($p = 0,00042$), сонливость, седация ($p = 0,0013$), нарушения памяти ($p = 0,0067$), увеличение продолжительности сна ($p = 0,0029$). У пациентов, принимающих ПАЛ, в отличие от пациентов, принимающих ГПД, на визите II депрессивная симптоматика, напряжение, внутреннее беспокойство не выявлялись.

Кроме того, у пациентов, принимающих ГПД, чаще регистрировались ЭПР ($p = 1,8 \cdot 10^{-4}$): дистония ($p = 0$), ригидность ($p = 6,3 \cdot 10^{-5}$), гипокинезия, акинезия ($p = 9,5 \cdot 10^{-5}$), гиперкинезия ($p = 0$), тремор ($p = 0,03$), акатизия ($p = 0$). Эпилептические припадки, парестезии у пациентов обеих групп не зафиксированы. Также при приеме ГПД у обследованных чаще регистрировались вегетативные НР ($p = 0,0015$). В отношении иных НР отличий выявлено не было. Значимых отличий в изменении веса при сравнении показателей обеих групп также не зарегистрировано.

Таблица 17 - Оценка безопасности терапии галоперидолом и палиперидоном у пациентов с расстройствами шизофренического спектра по данным шкалы UKU

Показатель (баллы)	Галоперидол (M+ 95% ДИ)	Палиперидон (M+ 95% ДИ)	p - значение	MD+ 95% ДИ для MD	SES+ 95% ДИ для SES
1. Психические побочные эффекты					
p1. Нарушения концентрации	0,26 0,52 0,76	0,00 0,11 0,19	0,0021	0,15 0,41 0,67	0,23 0,65 1,06
p2. Астения/вялость/повышенная утомляемость	0,38 0,71 1,00	0,00 0,13 0,24	0,00042	0,27 0,58 0,9	0,33 0,75 1,16
p3. Сонливость/седация	0,4 0,69 0,93	0,06 0,2 0,33	0,0013	0,2 0,49 0,78	0,26 0,68 1,09
p4. Нарушения памяти	0,12 0,36 0,57	0,00 0,04 0,07	0,0067	0,09 0,32 0,55	0,15 0,57 0,98
p5. Депрессия.	0,05 0,21 0,36	0,00 0,00 0,00	-	-	-
p6. Напряжение, внутреннее беспокойство	0,00 0,1 0,19	0,00 0,00 0,00	-	-	-
p7. Увеличение продолжительности сна	0,26 0,5 0,69	0,02 0,13 0,22	0,0029	0,13 0,37 0,61	0,21 0,62 1,04
p8. Уменьшение продолжительности сна	0,00 0,14 0,26	0,00 0,04 0,07	0,17	-0,05 0,11 0,26	-0,12 0,28 0,69
p9. Увеличение интенсивности сновидений	0,00 0,07 0,12	0,00 0,00 0,00	-	-	-
p10. Эмоциональная индифферентность	0,17 0,43 0,64	0,04 0,19 0,31	0,08	-0,03 0,24 0,52	-0,05 0,36 0,76
Сумма	2,36 3,71 5,12	0,22 0,78 1,35	0,0001	1,51 2,94 4,37	0,41 0,83 1,25
2. Неврологические побочные эффекты					
n1. Дистония	0,00 0,07 0,12	0,00 0,00 0,00	-	-	-
n2. Ригидность	0,19 0,43 0,62	0,00 0,02 0,04	$6,3 \cdot 10^{-5}$	0,22 0,41 0,6	0,43 0,86 1,27
n3. Гипокинезия/акинезия	0,21 0,4 0,57	0,00 0,04 0,07	$9,5 \cdot 10^{-5}$	0,19 0,37 0,55	0,41 0,83 1,25
n4. Гиперкинезия	0,00 0,02 0,05	0,00 0,00 0,00	-	-	-
n5. Тремор	0,1 0,31 0,5	0,00 0,07 0,15	0,03	0,03 0,24 0,44	0,05 0,46 0,86
n6. Акатизия	0,0 0,19 0,36	0,0 0,00 0,00	-	-	-
n7. Эпилептические припадки	0,00 0,00 0,00	0,00 0,00 0,00	-	-	-

Продолжение таблицы 17					
Показатель (баллы)	Галоперидол (<i>M</i> + 95% ДИ)	Палиперидон (<i>M</i> + 95% ДИ)	<i>p</i> – значение	<i>MD</i> + 95% ДИ для <i>MD</i>	<i>SES</i> + 95% ДИ для <i>SES</i>
n8.Парестезии	0,00 0,00 0,00	0,00 0,00 0,00			
сумма	0,74 1,43 2,17	0,02 0,13 0,22	$1,8 \cdot 10^{-4}$	0,64 1,3 1,96	0,38 0,8 1,21
3.Вегетативные побочные эффекты					
3.Вегетативные побочные эффекты сумма	0,43 0,88 1,31	0,00 0,15 0,30	0,0015	0,29 0,73 1,18	0,25 0,67 1,08
4. Прочие нежелательные реакции, сумма	0,5 0,9 1,29	0,5 0,85 1,19	0,84	-0,48 0,05 0,59	-0,36 0,04 0,44
о.5 прибавка в весе	0,12 0,31 0,48	0,26 0,48 0,69	0,27	-0,48 -0,17 0,14	-0,63 -0,22 0,18
об. потеря в в весе	0,00 0,17 0,29	0,07 0,20 0,31	0,7	-0,23 -0,04 0,15	-0,48 -0,08 0,33
UKU, влияние НР на жизнь по мнению пациента Визит II	0,62 0,98 1,29	0,06 0,19 0,30	$9,2 \cdot 10^{-6}$	0,46 0,79 1,13	0,53 0,96 1,38
UKU, влияние НР на жизнь по мнению врача Визит II	0,69 0,98 1,24	0,22 0,39 0,52	$2,2 \cdot 10^{-4}$	0,28 0,59 0,89	0,36 0,78 1,2
UKU, предпринятые меры Визит II	0,55 0,93 1,26	0,13 0,35 0,56	0,0054	0,17 0,58 0,98	0,17 0,58 0,99

Примечание: *M* – среднее; ДИ – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

Кроме того, было установлено, что НР при приеме ГПД оказывали большее влияние на жизнь пациентов, как, по мнению врача, ($p = 2,2 \cdot 10^{-4}$), так и самих пациентов ($p = 0,0054$) по данным шкалы UKU (Рисунок 1). Мнения врачей и пациентов в большинстве случаев были согласованны (Катта = 0,79).

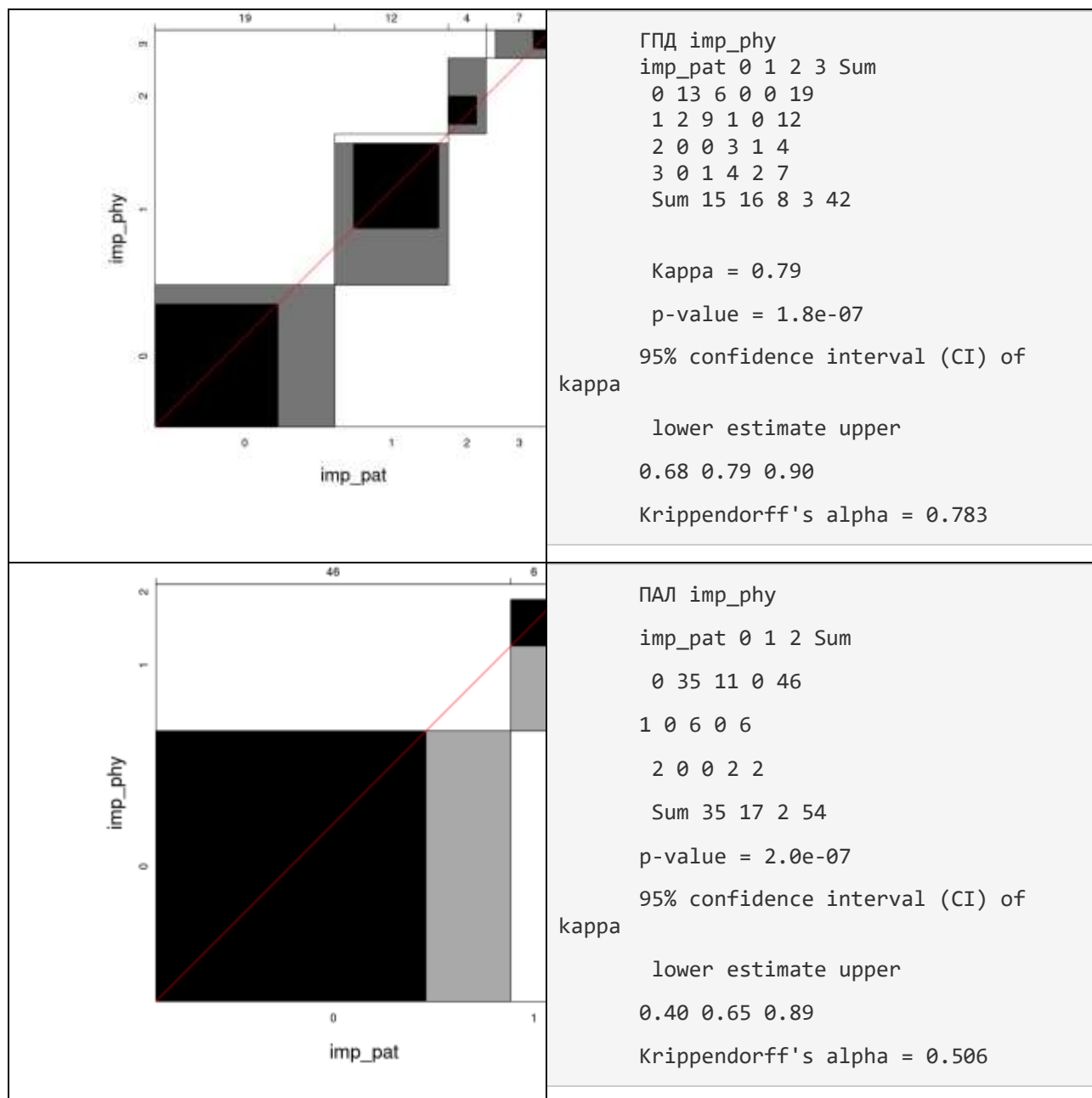


Рисунок 1 - Согласованность мнений пациента и врача о влиянии нежелательных реакций при приеме галоперидола и палиперидона на жизнь пациентов

Примечание:

imp_phy- мнение врача о влиянии нежелательных реакций, возникших при приеме антипсихотика, на жизнь пациента;

imp_pat – мнение врача о влиянии нежелательных реакций, возникших при приеме антипсихотика, на жизнь пациента.

Также при приеме пациентами ГПД требовалось значительно чаще предпринимать меры в отношении зарегистрированных НР ($p=0,0054$). У 80% пациентов, принимающих ПАЛ, не применялось каких либо мер в связи с хорошей переносимостью и эффективностью препарата. У пациентов, принимающих ГПД, этот показатель был ниже – 50%. 26% пациентов, принимающих ГПД, и 13% пациентов, принимающих ПАЛ, требовалось назначение препаратов по поводу НР без снижения дозы АП. У 19% пациентов, в группе ГПД и 7% в группе ПАЛ препарат был отменен или заменен. Исходя из полученных данных, ГПД и ПАЛ сопоставимы по эффективности, но ПАЛ обладает более высоким по сравнению с ГПД профилем безопасности ($p=0,011$) и как следствие более предпочтителен для длительной поддерживающей терапии (Таблица 18).

Таблица 18 - Принятые меры по поводу нежелательных реакций, возникших на фоне приема галоперидола и палиперидона у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Группа		Не предпринимались	Более частые оценки, без снижения дозы/назначены препараты по поводу НР	Снижена доза/постоянный приём препарата по поводу НР	Препарат отменён/заменён	Всего
Галоперидол	<i>n</i>	21	11	2	8	42
	<i>f</i>	32 50 69 %	11 26 46 %	0,5 5 19 %	8 19 37 %	34 44 54 %
Палиперидон	<i>n</i>	43	7	0	4	54
	<i>f</i>	64 80 91 %	5 13 28 %	0,0 0,0 9 %	2 7 20 %	46 54 66 %
Всего	<i>n</i>	64	18	2	12	96
	<i>f</i>	54 67 78 %	10 19 30 %	0,2 2 9 %	6 13 23 %	100%
<i>p</i>		0,011				

Примечание:

n- численность (абсолютное значение)

f – доля (%)

3.7 Анализ динамики психического статуса и изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон в режиме монотерапии

Для сравнительного анализа динамики психического состояния на фоне приема ГПД и ПАЛ была выделена подгруппа «Респондеров» - группы пациентов, у которых на фоне психофармакотерапии изменение суммарного балла шкалы PANSS составило более 30% и подгруппа «Нонреспондеров» - у которых данные изменения были менее 30% (Таблица 19).

Таблица 19 - Анализ динамики психического статуса пациентов на фоне терапии галоперидолом и палиперидоном у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Подгруппа		Изменение суммарного балла шкалы PANSS								V
		ГПД	ПАЛ	PD	RR	OR	mi d-p	Pow	N	
«Нон-респондеры» < 30%	n	12	23	9 11 31 %	0,8 1,3 2,4	0,7 1,6 3,9	0,3	0,03	1080	-0,09 0,12 0,3
		20 34 50 %	32 45 59 %							
«Респондеры»> 30%		4	28							
		50 66 80 %	13 55 59 %							

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); PD– разность долей; RR–отношение рисков (отношение долей); OR–отношение шансов до/после; mid-p–p-значение с поправкой на консервативность точного критерия; Pow–достигнутая статистическая мощность исследования (критерия); N–объем повторной выборки, необходимый для достижения мощности Pow= 0,8 при уровне значимости $\alpha = 0,05$; V–коэффициент сопряженности Крамера.

В группе пациентов, принимающих ГПД, зафиксировано 12 «Нонреспондеров», что составило 34 [20; 50]%; 24 «Респондера» - 66 [50; 80]%. Среди пациентов в группе ПАЛ выявлено: 23 «Нонреспондера» - 45 (32;59) % и 28 «Респондеров» - 55 [13; 59]%. Однако полученные данные не достигают уровня статистической значимости (mid-p=0,33), что говорит об отсутствии выраженных различий в динамике психического состояния пациентов при приеме ГПД и ПАЛ.

Для исследования АИИВ при приеме ГПД и ПАЛ были выделены 2 группы: 1 группа – пациенты, у которых был преодолен порог изменения веса в 6% и

вторая группа – пациенты, у которых изменения веса были менее 6% (Таблица 20).

Таблица 20 - Распространенность антипсихотик-индуцированного изменения веса у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Группа		Изменение массы тела								V
		ГПД	ПАЛ	PD	RR	OR	mid-p	Pow	N	
Пациенты, с изменением массы тела <6%	n	27	36	-17 1,5 20 %	0,8 1,0 1,4	0,4 1,1 2,6	0,9	0,03	92000	-0,2 0,0 0,2
	f	54 69 81 %	57 70 81 %							
Пациенты, с изменением массы тела >6%	n	12	15							
	f	19 31 46 %	19 30 43 %							

Примечание: n- численность (абсолютное значение); f – доля (%); PD– разность долей; RR– отношение рисков (отношение долей); OR–отношение шансов до/после; mid-p–p-значение с поправкой на консервативность точного критерия; Pow–достигнутая статистическая мощность исследования (критерия); N–объем повторной выборки, необходимый для достижения мощности Pow= 0,8 при уровне значимости $\alpha = 0,05$; V–коэффициент сопряженности Крамера.

Исходя из полученных данных исследования, статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, в отношении АИИВ выявлено не было (mid-p = 0,91).

Также было проведено сравнение сопряжения динамики психического состояния с изменением массы тела в обследуемых группах. В группе пациентов, принимающих ГПД, mid-p=0,85 и не достигает уровня значимости (Таблица 21).

Таблица 21 - Сопряжение изменений массы тела и динамики психического состояния пациентов по шкале PANSS, получающих терапию галоперидолом

		Изменение массы тела						
Динамика психического состояния по шкале PANSS		< 6%	> 6%	OR	mid-p	Pow	N	V
«Нонреспондеры»	n	8	4	0,2 1,0 4,1	0,85	0,0	8·10 ⁷	0,0
	f	9 22 42 %	3 11 29 %					
«Респондеры»	n	16	8					
	f	25 45 66 %	9 22 42 %					

Примечание: *n*– численность (абсолютное значение); *f* – доля (%); *OR*–отношение шансов до/после; *mid-p*–*p*-значение с поправкой на консервативность точного критерия; *Pow*–достигнутая статистическая мощность исследования (критерия); *N*–объем повторной выборки, необходимый для достижения мощности *Pow*= 0,8 при уровне значимости $\alpha = 0,05$; *V*–коэффициент сопряженности Крамера.

При исследовании сопряжения АИИВ и динамики психического состояния пациентов по шкале PANSS, получающих терапию ПАЛ, значимых различий между группами обнаружено также не было (Таблица 22).

Таблица 22 - Сопряжение изменений массы тела и динамики психического состояния пациентов с расстройствами шизофренического спектра по шкале PANSS, получающих терапию палиперидоном

		Изменение массы тела						
Динамика психического состояния по шкале PANSS		< 6%	> 6%	OR	mid-p	Pow	N	V
«Нонреспондеры»	n	8	4	0,2 1,0 4,1	0,85	0,0	8·10 ⁷	0,0
	f	9 22 42 %	3 11 29 %					
«Респондеры»	n	16	8					
	f	25 45 66 %	9 22 42 %					

Таким образом, при анализе динамики психического состояния по шкале PANSS выявлено сопоставимое число «Респондеров» и «Нонреспондеров» при приеме ГПД и ПАЛ. Также оба препарата не показали значимых отличий по влиянию на возникновение АИИВ.

3.8 Сравнительный анализ выраженности нежелательных реакций в виде экстрапирамидных расстройств, требующих назначения корректоров, у пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон

На момент включения в исследование на визите I сопоставимое количество пациентов в обеих группах принимали тригексифенидил с целью коррекции ЭПР: 21% в группе пациентов, принимающих ГПД и 11% в группе пациентов, принимающих ПАЛ ($p=0,3$). На визите II значимо большему числу пациентов, принимающих ГПД, требовалось назначение тригексифенидила: 48% пациентов, принимающих ГПД, и 17%, принимающих ПАЛ ($p=0,002$) (Таблица 23).

Таблица 23 - Сравнительный анализ выраженности нежелательных реакций в виде экстрапирамидных расстройств, требующих назначения корректоров, у пациентов, принимающих галоперидол и палиперидон

Прием тригексифенидила	Пациенты, принимающие галоперидол		Пациенты, принимающие палиперидон		p -значение
	n	f	n	f	
I визит Да/нет	9/33	21%/79%	6/48	11%/89%	0,3
II визит Да/нет	20/22	48% / 52%	9/45	17% / 83%	0,002

Примечание: n - численность (абсолютное значение), f – доля (%)

Полученные данные сравнительного анализа выраженности НР в виде ЭПР, требующих назначения корректоров, указывают на более высокий риск развития ЭПР при приеме ГПД по сравнению с ПАЛ у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

3.9 Сравнение биохимических и гематологических показателей периферической крови на визите I у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

При анализе биохимических показателей периферической крови в группах пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, на момент включения в исследование, имелись некоторые значимые отличия. В группе пациентов, принимающих ГПД, были зафиксированы более высокие средние значения активности АЛТ ($p = 0,05$)

и АСТ ($p=7,3 \cdot 10^{-4}$), концентраций креатинина ($p=1,2 \cdot 10^{-3}$) и ревматоидного фактора ($p=2,6 \cdot 10^{-3}$). При этом средние значения активности АЛТ в обеих группах находились в пределах референсных величин и составили 28,4 ед/л и 21,6 ед/л в группах пациентов, получающих ГПД и ПАЛ, соответственно. Активность АСТ значимо выше зафиксирована в первой группе и средние значения превышают референсные значения (35,3 ед/л). Средние значения глюкозы, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП, мочевины, мочевой кислоты, альбумина, общего белка, общего билирубина и С-реактивного белка обеих групп соответствуют показателям здоровых людей с аналогичными характеристиками по полу и возрасту и сопоставимы в обеих группах (Таблица 24).

Таблица 24 - Сравнение биохимических показателей периферической крови на визите I у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Показатель	Галоперидол I визит M1+ 95% ДИ	Палиперидон I визит M1+ 95% ДИ	p-значение	MD+ 95% ДИ	SES + 95% ДИ
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ, ед/л)	22,3 28,4 35,0	18,7 21,6 24,5	0,05	0,02 6,81 13,6	-2,1E-03 0,41 0,83
Аспаратаминотрансфераза (АСТ, ед/л)	29,5 35,3 41,4	20,6 23,7 26,9	$7,3 \cdot 10^{-4}$	5,0 11,6 18,2	0,30 0,73 1,15
Глюкоза (ммоль/л)	4,95 5,19 5,42	4,85 5,02 5,20	0,29	-0,14 0,16 0,46	-0,19 0,22 0,63
Триглицериды (ммоль/л)	1,20 1,43 1,65	0,98 1,2 1,44	0,19	-0,11 0,23 0,57	-0,14 0,28 0,69
Холестерин (ммоль/л)	4,45 4,75 5,04	4,09 4,38 4,66	0,1	-0,06 0,36 0,79	-0,06 0,35 0,77
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л)	0,42 0,54 0,66	0,38 0,49 0,62	0,65	-0,15 0,05 0,24	-0,38 0,12 0,61
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	2,65 2,91 3,15	2,52 2,76 2,98	0,39	-0,2 0,15 0,5	-0,24 0,18 0,60
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л)	1,02 1,11 1,21	1,00 1,12 1,25	0,9	-0,17 -9,8 · 10 ⁻³ 0,15	-0,44 -0,03 0,39
Креатинин (мкмоль/л)	90,3 94,2 98,0	80 84 88	$1,2 \cdot 10^{-3}$	4,1 10,1 16,1	0,28 0,71 1,14
Мочевина (ммоль/л)	3,40 3,73 4,07	3,59 3,9 4,2	0,48	-0,63 -0,17 0,3	-0,57 -0,15 0,27
Мочевая кислота (мкмоль/л)	260,4 283,3 304,8	282 301 320	0,24	-48,4 -18,0 12,3	-0,70 -0,26 0,18
Альбумин (г/л)	46,27 47,79 49,38	46,1 47,3 48,6	0,66	-1,59 0,45 2,49	-0,33 0,09 0,52
Общий белок (г/л)	67,36 71,09 74,29	70,4 72 73,6	0,64	-4,68 -0,89 2,89	-0,52 -0,1 0,32
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,74 12,6 14,36	9,9 12,1 14,37	0,75	-2,62 0,51 3,65	-0,35 0,07 0,48
Ревматоидный фактор (ед/мл)	4,76 9,36 14,16	0,21 1,97 3,91	$2,6 \cdot 10^{-3}$	2,66 7,39 12,13	0,23 0,68 1,12
C- реактивный белок (мг/л)	1,12 3,44 6,10	0,38 1,37 2,6	0,12	-0,56 2,08 4,72	-0,09 0,34 0,76

Примечание: M₁ – среднее при первом визите; ДИ – доверительный интервал; MD – средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

Исходя из полученных данных психометрической оценки обследованных с использованием шкалы PANSS (Таблица 10), ГПД чаще назначался, в соответствии с клиническими рекомендациями, в острой фазе психического расстройства пациентам с более выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии, которые также сопровождались нарушениями приема пищи, такими как переедание, нарушение диеты, алкоголизация, что объясняет более высокие показатели активности АЛТ, АСТ, креатинина и ревматоидного фактора в данной группе. ПАЛ назначался пациентам преимущественно с легкими и умеренно-выраженными психотическими симптомами и в качестве поддерживающей терапии.

Также было установлено, что на момент включения в исследование гематологические показатели обеих групп находились в пределах референсных значений. Однако зафиксированы отличия в распределении количестве эритроцитов ($p = 0,03$), лейкоцитов ($p = 0,01$) и палочкоядерных нейтрофилов ($p = 6,4 \cdot 10^{-4}$) в периферической крови. Данные показатели в группе ПАЛ были ниже, но в пределах референсных значений. Однако при анализе абсолютных значений данных показателей разницы средних эти различия были несущественны ($MD = 0,22; 0,86; 0,98$ соответственно). Кроме того, концентрация гемоглобина у пациентов, принимающих ГПД, была ниже, чем у пациентов, принимающих ПАЛ (абсолютная разница среднего показателя составила 38,2; $p=0,14$) (Таблица 25). Данные отличия объясняются неоднородным гендерным составом обеих групп. Как показано в таблице 1 в группе пациентов, принимающих ГПД, было значимо большее количество мужчин, для которых установлен более высокий порог референсных значений для показателей гемоглобина.

Таблица 25 - Сравнение гематологических показателей периферической крови на визите I в группах пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Показатель	Галоперидол I визит M1+ 95% ДИ	Палиперидол II визит M1+ 95% ДИ	p-значение	MD+ 95% ДИ	SES + 95% ДИ
Гемоглобин (г/л)	132,5 169,8 230	127 132 136	0,14	-13,0 38,2 89,4	-0,11 0,32 0,75
Эритроциты (10 ⁹ /л)	4,56 4,72 4,87	4,38 4,5 4,62	0,03	0,02 0,22 0,42	0,03 0,47 0,91
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,25 6,78 7,33	5,56 5,92 6,3	0,01	0,21 0,86 1,52	0,13 0,57 1,01
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	232 255,8 278	230 251 273	0,77	-28,3 4,96 38,2	-0,36 0,06 0,49
Лимфоциты (%)	28,9 31,6 34,4	29,2 31,6 34	0,97	-3,85 -0,06 3,73	-0,44 -7,1 · 10 ⁻³ 0,42
Моноциты (%)	6,9 7,85 8,75	7,2 7,9 8,6	0,91	-1,23 -0,07 1,09	-0,45 -0,02 0,40
Эозинофилы (%)	0,97 1,5 2,0	0,9 1,3 1,66	0,54	-0,44 0,20 0,84	-0,30 0,13 0,56
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	0,69 1,28 1,83	0,1 0,3 0,48	6,4 · 10 ⁻⁴	0,43 0,98 1,53	0,32 0,77 1,21
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	55,03 57,95 60,89	54 56 58	0,38	-1,95 1,55 5,06	-0,24 0,19 0,62

Примечание: M₁ – среднее при первом визите; M₂ – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

3.10 Динамика биохимических и гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии галоперидолом в режиме монотерапии

На фоне лечения ГПД у пациентов с психическими расстройствами шизофренического спектра установлено значимое снижение активности АЛТ ($p = 9,2 \cdot 10^{-3}$) и АСТ ($p = 3,4 \cdot 10^{-3}$), концентрации ревматоидного фактора ($p = 0,04$) и тенденция к снижению концентрации креатинина ($p = 0,09$), которые были выше в группе пациентов, принимающих ГПД, по сравнению с таковыми показателями у пациентов, принимающих ПАЛ, на визите I и достигали средних значений на визите II. Также прослеживаются изменения липидного профиля: у пациентов снижался уровень холестерина ($p = 9,6 \cdot 10^{-3}$) и ЛПНП ($p = 9,6 \cdot 10^{-3}$), при этом при анализе абсолютных значений разницы средних эти изменения были незначительными ($MD_{\text{холестерин}} + 95\% \text{ ДИ} = 0,09 \ 0,35 \ 0,61$; $MD_{\text{ЛПНП}} + 95\% \text{ ДИ} = 0,02 \ 0,28 \ 0,53$) (Таблица 26).

Таблица 26 - Динамика биохимических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии галоперидолом в режиме монотерапии (сравнение I и II визитов)

Показатель	Галоперидол I визит M1+ 95% ДИ	Галоперидол II визит M2+ 95% ДИ	<i>p</i> -значение	<i>MD</i> + 95% ДИ	<i>SES</i> + 95% ДИ
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ, ед/л)	22,3 28,4 35,0	17,28 20,89 24,85	$9,2 \cdot 10^{-3}$	2,5 9,47 16,4	0,11 0,47 0,81
Аспартатаминотрансфераза (АСТ, ед/л)	29,5 35,3 41,4	21,1 24,31 27,8	$3,4 \cdot 10^{-3}$	3,98 11,25 18,5	0,17 0,53 0,88
Глюкоза (ммоль/л)	4,95 5,19 5,42	4,79 5,09 5,40	0,68	-0,32 0,08 0,49	-0,26 0,07 0,4
Триглицериды (ммоль/л)	1,20 1,43 1,65	1,26 1,47 1,69	0,94	-0,29 $-1 \cdot 10^{-2}$ 0,27	-0,35 -0,01 0,32
Холестерин (ммоль/л)	4,45 4,75 5,04	4,08 4,37 4,65	$9,6 \cdot 10^{-3}$	0,09 0,35 0,61	0,11 0,46 0,81
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л)	0,42 0,54 0,66	0,47 0,59 0,72	0,49	-0,22 -0,05 0,11	-0,57 -0,15 0,27
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	2,65 2,91 3,15	2,3 2,6 2,8	0,03	0,02 0,28 0,53	0,03 0,38 0,73
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л)	1,02 1,11 1,21	0,99 1,08 1,18	0,4	-0,06 0,04 0,15	-0,19 0,15 0,48
Креатинин (мкмоль/л)	90,3 94,2 98,0	85,84 90,71 95,38	0,09	-0,58 3,34 7,26	-0,05 0,3 0,65
Мочевина (ммоль/л)	3,40 3,73 4,07	3,26 3,6 3,96	0,1	-0,06 0,29 0,63	-0,06 0,3 0,64
Мочевая кислота (мкмоль/л)	260,4 283,3 304,8	252,8 279,8 309,2	0,52	-20,4 9,5 39,4	-0,24 0,12 0,48
Альбумин (г/л)	46,27 47,79 49,38	45,79 47,5 49,18	0,49	-1,05 0,55 2,15	-0,22 0,12 0,47
Общий белок (г/л)	67,36 71,09 74,29	71,01 72,55 74,18	0,52	-1,22 0,58 2,38	-0,23 0,11 0,46
Общий билирубин (мкмоль/л)	10,74 12,6 14,36	8,41 9,91 11,59	0,02	0,3 1,92 3,54	0,06 0,41 0,76
Ревматоидный фактор (ед/мл)	4,76 9,36 14,16	3,59 9,19 15,27	0,04	-4,29 -2,23 -0,2	-0,8 -0,42 -0,03
С-реактивный белок (мг/л)	1,12 3,44 6,10	0,54 2,16 3,93	0,97	-1,81 -0,03 1,75	-0,36 $-6,3 \cdot 10^{-3}$ 0,35

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

На фоне приема ГПД у пациентов значимых изменений гематологических показателей не зафиксировано и значения находились в диапазоне референсных величин ($p > 0.05$) (Таблица 27).

Таблица 27 - Динамика гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии галоперидолом в режиме монотерапии (сравнение I и II визитов)

Показатель	Галоперидол I визит $M_1 \pm 95\% \text{ ДИ}$	Галоперидол II визит $M_2 \pm 95\% \text{ ДИ}$	р-значение	MD $\pm 95\% \text{ ДИ}$	SES $\pm 95\% \text{ ДИ}$
Гемоглобин (г/л)	132,5 169,8 230	123 130,7 138	0,31	-52,8 51,73 156	-0,21 0,22 0,64
Эритроциты ($10^9/\text{л}$)	4,56 4,72 4,87	4,41 4,59 4,78	0,6	-0,17 -0,04 0,1	-0,53 -0,11 0,31
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	6,25 6,78 7,23	5,59 6,43 7,12	0,76	-0,81 0,15 1,1	-0,35 0,07 0,48
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	232 255,8 278	236,5 258,7 292,9	0,7	-23,2 5,41 34	-0,34 0,08 0,50
Лимфоциты (%)	28,9 31,6 34,4	29,27 32,68 36,0	0,49	-6,97 -1,77 3,43	-0,57 -0,15 0,27
Моноциты (%)	6,9 7,85 8,75	7,04 8,86 9,91	0,1	-2,4 -1,09 0,21	-0,8 -0,37 0,07
Эозинофилы (%)	0,97 1,5 2,0	0,41 0,91 1,36	0,77	-0,55 0,09 0,73	-0,36 0,06 0,48
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	0,09 1,28 1,83	0,05 0,36 0,64	0,23	-0,32 0,45 1,23	-0,17 0,26 0,68
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	55,03 57,95 60,89	53,14 56,5 59,91	0,19	-1,7 3,18 8,06	-0,14 0,29 0,71

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

3.11 Динамика биохимических и гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии палипериδοном в режиме монотерапии

При сравнении полученных значений биохимических показателей периферической крови у пациентов на терапии ПАЛ были сопоставимы, находились в пределах референсных величин и были сопоставимы в динамике (Таблица 28).

Таблица 28 - Динамика биохимических показателей крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии палиперидоном в режиме монотерапии (сравнение I и II визитов)

Показатель	Палиперидон I визит M1 + 95% ДИ	Палиперидон II визит M2 + 95% ДИ	<i>p</i> – значение	<i>MD</i> + 95% ДИ	<i>SES</i> + 95% ДИ
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ, ед/л)	18,7 21,6 34,5	16,4 25,4 39,9	0,5	-19,7 4,93 9,8	-0,39 -0,1 0,19
Аспартатаминотрансфераза (АСТ, ед/л)	20,6 23,7 26,9	19,9 24 28,5	0,79	-2,25 0,74 4,77	-0,33 -0,04 0,25
Глюкоза (ммоль/л)	4,85 5,02 5,20	4,83 5,04 5,27	0,6	-0,35 0,07 0,21	-0,37 -0,08 0,21
Триглицериды (ммоль/л)	0,98 1,2 1,44	0,98 1,12 1,29	0,71	-0,21 -0,03 0,14	-0,34 -0,06 0,23
Холестерин (ммоль/л)	4,69 4,38 4,66	3,94 4,23 4,51	0,56	-0,22 0,09 0,4	-0,2 0,09 0,38
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л)	0,38 0,49 0,62	0,42 0,6 0,85	0,5	-0,38 -0,09 0,19	-0,41 -0,1 0,2
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	2,52 2,76 2,98	2,34 2,6 2,87	0,17	-0,08 0,17 0,42	-0,09 0,21 0,51
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л)	1,00 1,12 1,25	1,04 1,18 1,33	0,09	-0,25 -0,12 0,02	-0,56 -0,26 0,04
Креатинин (мкмоль/л)	80 84 88	81 86 91	0,37	-4,69 -1,46 1,78	-0,43 -0,14 0,16
Мочевина (ммоль/л)	3,89 3,9 4,2	3,78 4,03 4,3	0,32	-0,53 -0,18 0,18	-0,44 -0,15 0,14
Мочевая кислота (мкмоль/л)	282 301 320	273 299 323	0,33	-8,94 8,7 26,4	-0,15 0,15 0,45
Альбумин (г/л)	46,1 47,3 48,6	45,9 46,1 46,3	0,16	-0,57 1,39 3,34	-0,08 0,21 0,5
Общий белок (г/л)	70,4 72 73,6	70,3 71,6 73,1	0,84	-1,48 0,17 1,81	-0,26 0,03 0,32
Общий билирубин (мкмоль/л)	9,9 12,1 14,37	9,8 11,9 14,1	0,49	-0,89 0,46 1,81	-0,19 0,1 0,39
Ревматоидный фактор (ед/мл)	0,21 1,97 3,91	0,00 0,90 1,80	0,76	-0,8 -0,1 0,99	-0,34 -0,05 0,25
C-реактивный белок (мг/л)	0,38 1,37 2,6	0,00 1,34 2,64	0,81	-2,28 -0,25 1,79	-0,33 -0,04 0,26

Примечание: *M*₁ – среднее при первом визите; *M*₂ – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

Также на фоне приема ПАЛ у пациентов не зафиксированы значимые изменения гематологических показателей периферической крови ($p > 0,05$). Все значения соответствуют показателям здоровых людей с сопоставимыми половозрастными характеристиками, что свидетельствует о высоком профиле безопасности ПАЛ (Таблица 29).

Таблица 29 - Динамика гематологических показателей периферической крови у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на фоне терапии палиперидоном (сравнение I и II визитов)

Показатель	Палиперидон I визит $M_1 \pm 95\% \text{ ДИ}$	Палиперидон II визит $M_2 \pm 95\% \text{ ДИ}$	p – значение	$MD \pm 95\% \text{ ДИ}$	$SES \pm 95\% \text{ ДИ}$
Гемоглобин (г/л)	127 132 136	124 129 134	0,31	-1,02 1,07 3,16	-0,14 0,16 0,45
Эритроциты ($10^9/\text{л}$)	4,38 4,5 4,62	4,39 4,52 4,66	0,46	-0,17 -0,05 0,08	-0,41 -0,11 0,19
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	3,36 5,92 6,3	3,6 6,02 6,48	0,94	-0,37 -0,01 0,34	-0,31 -0,01 0,28
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	230 251 273	232 252 273	8***	***	***
Лимфоциты (%)	29,2 31,6 34	26,2 29,5 32,8	0,18	-1,03 2,17 5,37	-0,09 0,21 0,5
Моноциты (%)	7,2 7,9 8,6	7,61 8,41 9,20	0,2	-1,8 -0,7 0,39	-0,49 -0,2 0,1
Эозинофилы (%)	0,9 1,3 1,66	1,00 1,55 2,09	0,49	-0,8 -0,2 0,39	-0,4 -0,11 0,19
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	0,1 0,3 0,48	0,18 0,64 1,11	0,13	-0,94 -0,41 0,12	-0,53 -0,23 0,07
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	54 56 58	53,3 56,5 59,5	-0,95	-3,17 -0,09 2,99	-0,3 -9,0E-03 0,29

Примечание: M_1 – среднее при первом визите; M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

3.12 Сравнение биохимических и гематологических показателей периферической крови на визите II у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

При сопоставлении средних биохимических показателей крови на момент завершения исследования выявлены большие показатели триглицеридов ($p = 0,02$) в группе пациентов, принимающих ГПД, однако при рассмотрении значения разницы средних ($MD = 0,35$) данные различия незначимы. Также в группе пациентов, принимающих ГПД, зафиксированы значимо более высокие средние показатели ревматоидного фактора ($p = 3,6 \cdot 10^{-3}$) (Таблица 30). Как было ранее показано в таблице 24 на визите I значения ревматоидного фактора были изначально выше у пациентов данной группы.

Таблица 30 - Сравнение биохимических показателей периферической крови на визите II у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Показатель	Галоперидол II визит M2+ 95% ДИ	Палиперидон II визит M2+ 95% ДИ	<i>p</i> – значение	<i>MD</i> + 95% ДИ	<i>SES</i> + 95% ДИ
Аланин-аминотрансфераза (АЛТ, ед/л)	17,28 20,89 24,85	16,4 25,4 39,9	0,59	-21,1 -4,6 12,0	-0,56 -0,12 0,32
Аспаратаминотрансфераза (АСТ, ед/л)	21,1 24,31 27,8	19,9 24 28,5	0,91	-5,61 0,34 6,29	-0,41 0,03 0,46
Глюкоза (ммоль/л)	4,79 5,09 5,40	4,81 5,04 5,27	0,77	-0,34 0,06 0,45	-0,38 0,06 0,50
Триглицериды (ммоль/л)	1,26 1,47 1,69	0,85 1,12 1,29	0,02	0,07 0,35 0,63	0,10 0,55 1,00
Холестерин (ммоль/л)	4,08 4,37 4,65	3,94 4,23 4,51	0,52	-0,28 0,14 0,56	-0,30 0,14 0,58
Липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП, ммоль/л)	0,47 0,59 0,72	0,42 0,6 0,85	0,96	-0,37 -8,9E-03 0,35	-0,53 -0,01 0,50
Липопротеины низкой плотности (ЛПНП, ммоль/л)	2,3 2,6 2,8	2,34 2,6 2,87	0,99	-0,40 -3,3E-03 0,40	-0,45 -3,7E-03 0,44
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП, ммоль/л)	0,99 1,08 1,18	1,04 1,18 1,33	0,3	-0,29 -0,10 0,09	-0,68 -0,24 0,21
Креатинин (мкмоль/л)	83,84 90,71 95,38	81 86 91	0,2	-2,5 4,5 11,5	-0,16 0,29 0,73
Мочевина (ммоль/л)	3,26 3,6 3,96	3,26 4,03 4,3	0,06	-0,88 -0,43 0,02	-0,86 -0,42 0,02
Мочевая кислота (мкмоль/л)	252,8 279,8 309,2	273 299 325	0,35	-59 -19 21	-0,66 -0,21 0,24
Альбумин (г/л)	45,79 47,5 49,18	43,9 46,1 48,1	0,35	-1,55 1,41 4,37	-0,23 0,21 0,66
Общий белок (г/л)	71,09 72,55 74,18	70,1 71,6 73,1	0,41	-1,3 1,0 3,3	-0,26 0,18 0,62
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,41 9,91 11,39	9,8 11,9 14,1	0,19	-4,9 -2,0 1,0	-0,73 -0,29 0,15
Ревматоидный фактор (ед/мл)	3,59 9,19 15,27	0,00 0,90 1,80	$3,6 \cdot 10^{-3}$	2,8 8,3 13,8	0,23 0,71 1,18
C- реактивный белок (мг/л)	0,34 2,16 3,93	0,00 1,34 2,68	0,49	-1,6 0,8 3,2	-0,30 0,16 0,62

Примечание: M_2 – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; *MD* - средняя разность; *SES* – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

При сопоставлении гематологических показателей крови на визите II у пациентов обеих групп значимых отличий не выявлено (Таблица 31).

Таблица 31 - Сравнение гематологических показателей периферической крови на визите II у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Показатель	Галоперидол II визит M ₂ + 95% ДИ	Палиперидон II визит M ₂ + 95% ДИ	p - значение	MD + 95% ДИ	SES + 95% ДИ
Гемоглобин (г/л)	123 130,7 138	124 129 134	0,67	-7,1 1,9 11,0	-0,40 0,11 0,62
Эритроциты (10 ⁹ /л)	4,41 4,59 4,78	4,39 4,52 4,66	0,55	-0,17 0,07 0,31	-0,36 0,15 0,67
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	5,59 6,43 7,12	5,6 6,02 6,45	0,32	-0,41 0,41 1,23	-0,26 0,26 0,77
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	226,5 258,7 292,9	232 252 273	0,74	-32,5 6,6 45,7	-0,43 0,09 0,6
Лимфоциты (%)	29,27 32,68 36,0	28,2 29,5 32,8	0,23	-2,1 3,2 8,6	-0,21 0,31 0,82
Моноциты (%)	7,64 8,86 9,91	7,61 8,41 9,20	0,53	-0,97 0,45 1,88	-0,35 0,16 0,68
Эозинофилы (%)	0,41 0,91 1,36	1,00 1,55 2,09	0,16	-1,52 -0,64 0,25	-0,88 -0,37 0,15
Нейтрофилы палочкоядерные (%)	0,05 0,36 0,64	0,18 0,64 1,11	0,48	-1,04 -0,27 0,49	-0,70 -0,18 0,33
Нейтрофилы сегментоядерные (%)	53,14 56,5 59,91	53,5 56,5 59,5	0,97	-5,1 0,09 5,28	-0,50 9,0E-03 0,52

Примечание: M₂ – среднее при втором визите; ДИ – доверительный интервал; MD - средняя разность; SES – стандартизированный размер эффекта по Коуэну с поправкой на смещенность оценки по Хеджесу

3.13 Фармакогенетические маркеры эффективности и безопасности галоперидола и палиперидона у пациентов с расстройствами шизофренического спектра

Результаты настоящего проспективного исследования показали, что распределение частот гетотипов по ОНВ rs6313 гена *HTR2A* у обследованных пациентов, принимающих ГПД, было следующим: С/С – 11,9% (5); С/Т – 66,7% (28); Т/Т – 21,4% (9); частоты аллелей: С – 45,2% (38) и Т – 54,8% (46).

У пациентов, принимающих ПАЛ, было установлено следующее распределение частот генотипов по ОНВ rs6313 гена *HTR2A*: С/С – 29,6 % (16); С/Т – 63% (34); Т/Т – 9 % (4); частоты аллелей: С – 61,1% (66) и Т – 38,9% (42) (Таблица 32).

Таблица 32 - Распределение генотипов и аллелей ОНВ rs6313 гена *HTR2A* в группах пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Локус	Группа				<i>p</i> - значение	$\chi^2 = 6,87$ $Df = 2$ $p = 0,032$
rs6313	Галоперидол		Палиперидон			
Генотип	<i>n</i> _{1i}	<i>f</i> _{1i} (%) с 95 % ДИ		<i>f</i> _{1i} (%) с 95 % ДИ		
<i>C/C</i>	5	5,0 11,9 18,8 %	16	19,8 29,6 39,4 %	0,04	
<i>C/T</i>	28	52,4 66,7 81,0 %	34	50,0 63,0 75,9 %	0,7	
<i>T/T</i>	9	13,6 21,4 29,3 %	4	2,5 9 12,3 %	0,005	
Всего	42	100%	54	100%		
Аллель						
<i>C</i>	38	37,2 45,2 53,3 %	66	55,0 61,1 67,2 %	0,03	$\chi^2 = 4,79$ $Df = 1$ $p = 0,028$
<i>T</i>	46	46,7 54,8 62,8 %	42	32,8 38,9 45,0 %	0,03	
Всего	84	100%	108	100%		

Обозначения: n – численность; f – доля (частота); mid- p – p -значение с поправкой на консервативность точного критерия); χ^2 Критерий Хи-квадрат
 Df – число степеней свободы;

Таким образом, выявлено, что группы пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, были неоднородны в отношении распределения частот генотипов и аллелей по ОНВ rs6313 гена *HTR2A* ($\chi^2 = 6,87$; $p = 0,032$). При этом в группе пациентов, принимающих ПАЛ, регистрировалось значимо больше носителей СС генотипа ($p = 0,04$) и С аллели ($p = 0,03$), а в группе ГПД превалировали носители ТТ генотипа ($p = 0,005$) и Т аллели соответственно ($p = 0,03$). Частоты встречаемости гетерозиготного генотипа С/Т в обеих группах сопоставимы ($p = 0,7$).

Полученные данные сравнения носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* и динамики психического состояния пациентов, оцениваемой по суммарным баллам шкалы PANSS, в группе пациентов, принимающих ГПД, не достигают статистической значимости ($p > 0,05$). Это демонстрирует отсутствие ассоциации между носительством генотипа ОНВ rs6313 гена *HTR2A* у пациентов, принимающих ГПД, и степенью выраженности ответа у них на данный АП (Таблица 33).

Таблица 33 - Сравнение носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* и динамики психического состояния пациентов, оцениваемых по суммарному баллу шкалы PANSS, в группе пациентов, принимающих галоперидол

Генотип	<i>n</i>	<i>M</i>	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	$ SES $	p_{tukey}
<i>C/C</i>	4	29 48 68	<i>C/C</i> и <i>C/T</i>	-8 13 42	0,56	0,59
<i>C/T</i>	26	25 35 44	<i>C/C</i> и <i>T/T</i>	-27 5 33	0,17	0,96
<i>T/T</i>	8	25 44 62	<i>C/T</i> и <i>T/T</i>	-36 -8 8	0,41	0,68
РХВ	0,07					

Примечание:

n – количество человек; *M* – средняя разность суммарных баллов PANSS на первом и втором визите в группе пациентов, получавших ГПД. *MD* – разность *M* сравниваемых групп – носителей генотипов *C/C* и *T/T*.

При сопоставлении носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* и динамики психического состояния пациентов, принимающих ПАЛ, статистически значимой разницы между группами не было зарегистрировано ($p > 0,05$), что демонстрирует отсутствие влияния носительства представленных генотипов на клиническую эффективность ПАЛ (Таблица 34).

Таблица 34 - Сравнение носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* и динамики психического состояния пациентов, оцениваемой по суммарным баллам шкалы PANSS, в группе пациентов, принимающих палиперидон

Генотип	<i>n</i>	<i>M</i>	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i> tukey
<i>C/C</i>	14	28 42 57	<i>C/C</i> и <i>C/T</i>	-9 17 42	0,62	0,15
<i>C/T</i>	33	17 26 35	<i>C/C</i> и <i>T/T</i>	-31 7 44	0,22	0,88
<i>T/T</i>	3	12 38 59	<i>C/T</i> и <i>T/T</i>	-45 -10 26	0,41	0,72
PXB	0,03					

Примечание: *n* – количество человек; *M* – средняя разность суммарных баллов PANSS на первом и втором визите в группе пациентов, получавших ПАЛ. *MD* – разность *M* сравниваемых групп – носителей генотипов *C/C* и *T/T*.

При анализе ассоциации носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* с изменением массы тела пациентов между I и II визитами на фоне приема ГПД значимых результатов не выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 35).

Таблица 35 - Сравнение носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* с изменением массы тела пациентов на фоне приема галоперидола

Генотип	<i>n</i>	<i>M</i>	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i> tukey
<i>CC</i>	5	-4,0 -0,7 2,6	<i>CC</i> и <i>CT</i>	-2,8 -0,9 2,6	0,28	0,84
<i>CT</i>	27	-1,3 0,3 1,8	<i>CC</i> и <i>TT</i>	-1,7 0,0 1,7	0,01	1,00
<i>TT</i>	8	-4,0 -0,7 2,5	<i>CT</i> и <i>TT</i>	-4,7 -0,9 4,2	0,82	0,82
PXB, <i>p</i>	0,018					

Также при анализе ассоциации генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* с АИИВ на фоне приема ПАЛ полученные данные не достигают уровня значимости ($p > 0,05$) (Таблица 36).

Таблица 36 - Сравнение носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* с изменением массы тела пациентов на фоне приема палиперидона

Генотип	<i>n</i>	<i>M</i>	Сравниваемые группы	<i>MD</i>	<i>SES</i>	<i>p</i> tukey
<i>CC</i>	14	-3,8 -0,9 1,4	<i>CC</i> и <i>CT</i>	-9 -0,2 2,2	0,10	0,99
<i>CT</i>	32	-1,6 -0,6 0,1	<i>CC</i> и <i>TT</i>	-7,5 -0,4 5,9	0,09	0,97
<i>TT</i>	4	-7,3 -0,4 5,9	<i>CT</i> и <i>TT</i>	-6,9 -2,3 6,1	0,07	0,99
PXB	0,021					

3.14 Ассоциация носительства полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* T102C (rs6313) с антипсихотик-индуцированными изменением массы тела и биохимических изменений периферической крови

Распределение генотипов по исследуемому полиморфному варианту *T102C* (rs6313) гена *HTR2A* в 1-й (АПГ) и 2-й (АВГ) группах наблюдения не имело статистически значимых различий ($p > 0,05$) (Таблица 37).

Таблица 37 - Распределение генотипов в группах наблюдения

Группы наблюдения	Генотипы			Аллель Т	Аллель С
	СС	СТ	ТТ		
Антипсихотики первой генерации	6	28	6	40	40
Антипсихотики второй генерации	11	49	17	83	71
Хи-квадрат	$X^2=0,84$; $df=2$; $p.значение=0,65$				

С целью исследования распространенности различных генотипов и их согласованности с законом Харди-Вайнберга, была набрана популяционная группа с идентичными критериями включения, но не принимающими препараты группы АП в режиме монотерапии (Таблица 38).

Таблица 38 - Исследование распространенности генотипов

	Генотипы			Аллель Т	Аллель С
	СС	СТ	ТТ		
Количество	68	116	37	252	190
Измерение точного P. value соответствия закону Харди Вайнберга методом Марковский цепей					
Параметры	p.value	S.E	W&C	W&H	шаги
Общее соответствие	0.34	0.007	-0.07	-0.07	89140
Дефицит гетерозигот	0.87	0.005	-0.07	-0.07	89130
Избыток гетерозигот	0.18	0.008	-0.07	-0.07	88905

Динамика биохимических показателей на фоне приема АПГ и АВГ представлена в таблицах 39 и 40. Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия в концентрации мочевины во время II визита у пациентов с разными генотипами по исследованному варианту rs6313 гена *HTR2A* во у пациентов, принимающих АВГ, за счет повышения уровня мочевины: статистически значимо различались носители генотипа ТТ и СТ ($p=0,02$). При этом статистически значимые межгрупповые различия на визите I у пациентов, принимающих АПГ и АВГ, не обнаружены. Для биохимических показателей выявлены следующие корреляции: холестерина и ЛПНП ($r=0,9$); концентрации триглицеридов на визите II и концентрации ЛПВП в визите I ($r=0,8$); концентрации триглицеридов во II визите и концентрации ЛПОНП в I визите ($r=0,9$); концентрации триглицеридов во II визите и концентрации глюкозы во II визите ($r=0,84$); концентрации триглицеридов во II визите и концентрации ЛПОНП во II визите ($r=0,9$); концентрации холестерина во II визите и концентрации ЛПНП во II визите ($r=0,91$).

Таблица 39 - Описательная статистика биохимических показателей и массы тела в 1-ой группе наблюдения (АПГ), Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показатель		Генотип			p. value
		CC	CT	TT	
Вес(кг)	I визит	60.8 (59.2;79.9)	68.5 (62.2;81.8)	79 (66.2;86.6)	0.7
	II визит	60.0 (56;83)	71 (61;80)	77.4 (70.7;86.6)	
Глюкоза (ммоль/л)	I визит	5.17 (5.11;5.24)	4.96 (4.66;5.48)	5.61 (5.12;6.1)	0.5
	II визит	5.61 (4.87;5.89)	4.84 (4.57;5.19)	4.89 (4.68;5.31)	
Холестерол (ммоль/л)	I визит	3.98 (3.69;4.18)	4.84 (4.37;5.26)	4.42 (4.06;4.60)	0.6
	II визит	3.18 (3.06;4.28)	4.51 (4.24;5.20)	4.47 (3.75;4.57)	
Триглицериды (ммоль/л)	I визит	0.68 (0.63;1.06)	1.47 (1.02;1.90)	1.59 (1.19;1.74)	0.1
	II визит	0.73 (0.69; 1.00)	1.23 (0.95;1.55)	1.52 (1.49;1.58)	
ЛПОНП (ммоль/л)	I визит	0.31 (0.28;0.48)	0.53 (0.45;0.71)	0.62 (0.55;0.68)	0.2
	II визит	0.33 (0.31; 0.45)	0.54 (0.35;0.58)	0.46 (0.54;0.62)	
ЛПНП (ммоль/л)	I визит	2.30 (2.22;3.10)	2.90 (2.55;3.57)	2.66 (2.43;3.20)	0.1
	II визит	1.65 (1.59 ; 2.63)	2.74 (2.48;3.62)	2.85 (1.92;3.12)	
ЛПВП (ммоль/л)	I визит	1.20 (0.95; 1.46)	1.14 (0.9;1.24)	0.77 (1.01;1.16)	0.6
	II визит	1.20 (1.07; 1.20)	1.10 (0.94;1.22)	0.98 (0.75;1.06)	
АЛТ (ЕД/л)	I визит	16 (14;20)	24.0 (18.4;40.6)	17.5 (13;30.17)	0.03
	II визит	14 (9;18)	25.0 (18.3;28.6)	15.85 (12.75;28.1)	
АСТ (ЕД/л)	I визит	26 (22;29)	31.0 (22.7;42.8)	20.95 (18.7;44.1)	0.004
	II визит	17 (16;19)	23.3 (18.7;30.2)	20.80 (18.15;23.07)	
Альбумины (г/л)	I визит	51.0 (48.0;51.1)	47.0 (44.9;48.6)	48.8 (46.87;50.5)	0.84
	II визит	48 (45.5;53.5)	47.0 (44.5;49.8)	51.0 (48.27;52.75)	
Общий белок (г/л)	I визит	77 (76;82)	73.0 (69.75;76.9)	73.8 (72.4;75.57)	0.3
	II визит	73 (71;75)	71.0 (68.7;75.2)	74.55 (71.52;75.07)	
Мочевина (ммоль/л)	I визит	3.80 (2.80;3.90)	3.45 (3.11; 3.91)	3.99 (3.38;4.39)	0.4
	II визит	3.00 (2.60;4.00)	3.74 (2.95;4.23)	3.79 (3.45;4.13)	

Примечание:

p. value рассчитан для достоверности различий исследуемых показателей между первым и вторым визитом

Таблица 40 - Описательная статистика биохимических показателей и массы тела во 2-ой группе наблюдения (АВГ), Me (Q₂₅;Q₇₅)

Показатель		Генотип			p. value
		CC	CT	TT	
Вес(кг)	I визит	72.1 (69.4;84)	69.3 (62.0;81.1)	73 (62;77)	0.004
	II визит	74.0 (71.2;84.5)	72.5 (62.5;82.0)	75.5 (67.3;77.9)	
Глюкоза (ммоль/л)	I визит	5.69 (5.48;5.84)	5.30 (4.87;5.68)	5.40 (5.05;5.60)	0.01
	II визит	5.18 (4.85;5.31)	5.14 (4.66;5.5)	4.88 (4.47;5.27)	
Холестерол (ммоль/л)	I визит	4.33 (3.91;5.93)	4.75(4.04;5.74)	4.44 (3.66;6.19)	0.99
	II визит	4.50 (4.13;5.18)	4.82 (4.20;5.48)	4.86 (3.64;5.42)	
Триглицериды (ммоль/л)	I визит	1.39 (1.16;1.54)	1.39 (1.07;1.95)	1.36 (1.04;2.14)	0.1
	II визит	1.82 (1.17;2.02)	1.57 (0.96;2.05)	1.5 (1.07;2.52)	
ЛПОНП (ммоль/л)	I визит	0.53 (0.45;0.54)	0.5 (0.41;0.61)	0.49 (0.34;0.69)	0.1
	II визит	0.53 (0.40;0.67)	0.52 (0.35;0.73)	0.59 (0.43;1.57)	
ЛПНП (ммоль/л)	I визит	2.56 (2.10;2.98)	2.95 (2.37;3.58)	2.55 (2.01;3.65)	0.8
	II визит	3.04 (2.46;3.44)	2.93 (2.67;3.60)	2.99 (2.50;3.39)	
ЛПВП (ммоль/л)	I визит	1.30 (1.00;1.56)	1.19 (0.97;1.33)	1.33 (1.24;1.40)	0.5
	II визит	0.96 (0.91;1.05)	1.15 (0.95;1.32)	1.26 (1.07;1.40)	
АЛТ (ЕД/л)	I визит	32.45 (19.8; 53.07)	22.4 (16.0;30.3)	25.2 (17.7;31.0)	0.8
	II визит	31.20 (19.50;37.55)	22.55 (14.47;32.25)	23.0 (17.52;30.25)	
АСТ (ЕД/л)	I визит	38.00 (27.77;45.05)	28.5 (21.0;35.2)	27.0 (23.8;31.0)	0.4
	II визит	26.00 (18.25;33.5)	24.5 (21.75;35.55)	21.0 (19.5;30.65)	
Альбумины (гр/л)	I визит	50.2 (46.6;50.9)	48.4 (46.0;50.5)	47.0 (46.45;49.40)	0.2
	II визит	47.1 (45.95;48.1)	48.6 (45.4;50.7)	50.1 (48.07;50.5)	
Общий белок (гр/л)	I визит	75.6 (73.2;76.07)	73.5 (70.0;77.0)	72.55 (70.02;79.00)	0.7
	II визит	77.0 (72.05;77.50)	72.8 (69.37;77.25)	71.85 (69.55;74.75)	
Мочевина (ммоль/л)	I визит	4.29 (3.45;5.17)	3.90 (3.35;4.30)	3.80 (3.40;4.1)	0.42
	II визит	4.0 (3.74;4.21)	3.8 (3.48;4.40)	4.75 (4.35;5.17)	

Примечание:

p. value рассчитан для достоверности различий исследуемых показателей между первым и вторым визитом

В период исследования часть пациентов преодолела 6% порог изменения массы тела от первоначальных значений. Анализ величины эффекта носительства

определенных аллелей на изменение массы тела производился вычислением ОШ, ОР. В отношении носительства аллели С ОНВ rs6313 гена *HTR2A* получены следующие значения: ОШ = 0,49; ДИ [0,25; 0,95]; ОР = 0,58 ДИ [0,35; 0,97]. В отношении носительства аллели Т ОНВ rs6313 гена *HTR2A* установлены значения: ОШ = 2,03; ДИ [1,05; 3,94]; ОР = 1,7 ДИ [1,02; 2,81]. Применение баесовского подхода установило значение ОШ 2,003; ДИ [1,052; 3,904] в отношении носительства аллели Т и ОШ 0,499 ДИ [0,256 ; 0,951] и в отношении носительства аллели С. Уровень значимости для точного критерия Фишера составил 0,04.

Также была построена биномиальная логистическая регрессионная модель, где в качестве предсказываемой переменной было событие – изменение массы тела больше 6% . В качестве предикторов выступал генотип пациента по ОНВ rs6313 гена *HTR2A*, препараты ГПД, Оланзапин, Рисперидон, Кветиапин и их суточные дозы (Таблица 41).

Таблица 41 - Коэффициенты биномиальной логистической регрессионной модели

Коэффициент	Значение	Стандартная ошибка	Z значение	Pr(> z)
Интерсепт	3.4518	2.7262	1.266	0.2055
rs6313 СТ	2.6672	1.7791	1.499	0.1338
rs6313 ТТ	4.8865	2.4338	2.008	0.0447 *
Оланзапин	-2.7532	5.2068	-0.529	0.5970
Рисперидон	26.7116	4941.9003	0.005	0.9957
Кветиапин	-4.8765	3.5435	-1.376	0.1688
Доза	-0.6655	0.3143	-2.118	0.0342 *
Оланзапин:Доза	0.3208	0.5887	0.545	0.5858
Рисперидон:Доза	-7.9641	1235.4747	-0.006	0.9949
Кветиапин:Доза	0.6660	0.3149	2.115	0.0344 *
Null deviance: 46.070 on 33 degrees of freedom Residual deviance: 28.018 on 24 degrees of freedom (37 observations deleted due to missingness) AIC: 48.018				

Для оценки модели использовался ROC анализ (Рисунок 2).

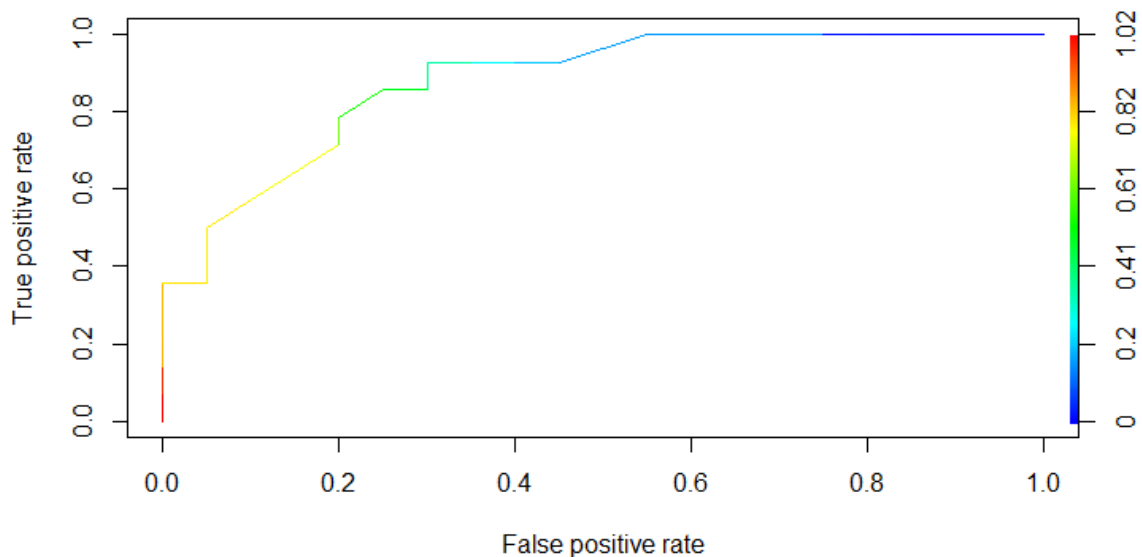


Рисунок 2 - Результаты ROC анализа

Площадь под кривой (area under the curve – AUC, англ.) была равна 0,88, а конкордантность (Concordance, англ.) – 0,86.

Порог (cutoff) для чувствительности и специфичности представлен на Рисунке 3. Оптимальное значение cutoff составило 0,53. Чувствительность модели (sensivity) была 0,78; специфичность (specifity) - 0,8 (при заданном пороге).

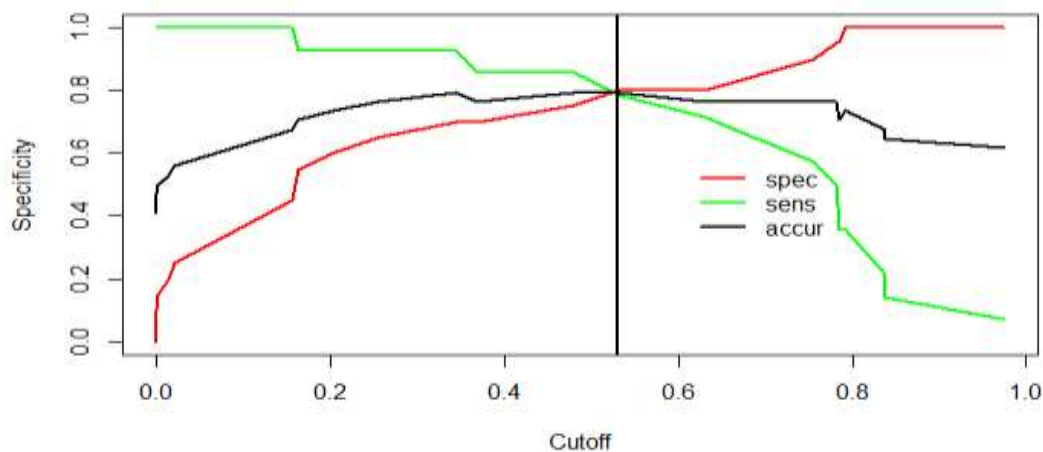


Рисунок 3 - График пересечения кривых чувствительности, специфичности и точности модели

Результаты исследования показали, что различные классы АП индуцируют различные изменения в биохимических показателях крови и в весе пациентов. Прием АВГ приводит к статистически значимым изменениям массы тела и концентрации глюкозы натощак, данные изменения могут быть расценены как часть развивающегося метаболического синдрома. С другой стороны, прием АПГ связан со статистическими значимыми изменениями таких показателей как активность АСТ и АЛТ. Поскольку, измерялось только общее значение, без конкретных данных по «печеночным» изоформам ферментов, можно только предположить возможную гепатотоксичность препаратов данной группы. Изменения концентрации мочевины при приеме АВГ у носителей генотипа ТТ ОНВ гена *HTR2A* rs6313, объясняет изменение массы тела при приеме АВГ носителями данной варианты. Являясь конечным продуктом обмена белков, повышенная концентрация мочевины косвенно указывает на увеличенный прием белков с пищей (Prado-Lima P.S. et al., 2006). Данное исследование показывает, что носительство аллели Т и генотипа ТТ по полиморфному варианту гена *HTR2A* rs6313 предрасполагает к возникновению АИИБ. Несмотря на синонимичность замены Т102С, этот эффект может достигаться за счет неравновесного сцепления с другим полиморфным вариантом гена *HTR2A* 1438A/G, расположенным в промоторном регионе гена (Parsons M.J. et al., 2004). Также был установлен статистически значимый дозозависимый эффект изменения массы тела при приеме Кветиапина (среднесуточная доза составляла 318,75 мг/день).

В тоже время стоит отметить, что полученные результаты стоит распространять на пациентов, соответствующих критериям включения в исследование, так как наличие выраженных соматических заболеваний, влияний факторов внешней среды и т. д. окажет сильное влияние на исследуемые показатели. Результаты данного проспективного исследования показали значимость генетического фактора (носительство аллели Т ОНВ гена *HTR2A* rs6313) в развитии антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений,

включая АИИВ, в популяции европеоидных пациентов, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании проведено изучение клинических и фармакогенетических аспектов эффективности и безопасности антипсихотиков первой и второй генерации. При сравнительном анализе групп пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, выявлено, что ГПД чаще назначался в купирующей фазе терапии расстройств шизофренического спектра пациентам с более выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. ПАЛ изначально чаще назначался пациентам, имеющим более благоприятное течение заболевания, при наличии от легких до умеренно-выраженных психотических симптомов и в качестве поддерживающей терапии.

Исходя из данных, полученных по шкалам PANSS, SGI-S, SGI-I, установлено, что ГПД и ПАЛ сопоставимы по эффективности в терапии расстройств шизофренического спектра, при этом ПАЛ обладает более высоким по сравнению с ГПД профилем безопасности. По данным шкалы UKU у пациентов, принимающих ГПД, выявлен более неблагоприятный профиль в отношении частоты возникновения ЭПР и НР со стороны психической сферы, такие как нарушения концентрации внимания, астения, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, седация, нарушения памяти, увеличение продолжительности сна, вегетативные НР. ПАЛ показал большую эффективность в отношении редукции депрессивных симптомов по сравнению с ГПД (по данным шкал PANSS и Калгари). Кроме того у пациентов, принимающих ПАЛ, на уровне тенденции наблюдалась лучшая динамика в отношении негативных симптомов шизофрении (по данным шкалы PANSS).

Статистически значимых различий между группами пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, в отношении АИИВ выявлено не было. Также при

приеме ГПД и ПАЛ у пациентов в обеих группах гематологические и биохимические показатели находятся в рамках референтных величин.

Также не выявлено ассоциации между носительством генотипа ОНВ rs6313 гена *HTR2A* у пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, и степенью выраженности клинического ответа у них на АП и АИИВ. Выявлена ассоциация носительства полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs6313) с риском развития АИИВ. Установлено, что носительство аллеля С имеет протективную роль в отношении развития данных нарушений. В группе пациентов, принимающих ПАЛ регистрировалось значимо больше носителей СС генотипа и С аллели, в связи с чем различий между группами в пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ в отношении развития антипсихотик-индуцированного изменения массы тела выявлено не было.

ВЫВОДЫ

1. Согласно полученным данным назначения антипсихотической терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра в условиях Real life setting галоперидол преимущественно назначался в купирующей фазе терапии, пациентам с выраженной позитивной симптоматикой, тревогой, низкой приверженностью к терапии. В свою очередь палиперидон назначался в качестве поддерживающей терапии пациентам с расстройствами шизофренического спектра, имеющим более благоприятное течение расстройства, при наличии легких и умеренно-выраженных психотических симптомов.

2. Галоперидол и палиперидон эффективны для купирования позитивных симптомов у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, при этом для палиперидона установлена более выраженная тимотропная активность в отношении коррекции депрессивных симптомов.

3. Палиперидон обладает более благоприятным профилем безопасности по сравнению с галоперидолом ввиду меньшей частоты возникновения экстрапирамидных расстройств, нежелательных реакций со стороны психической сферы, такими, как нарушения концентрации внимания, астения, вялость, повышенная утомляемость, сонливость, седация, нарушения памяти, увеличение продолжительности сна, вегетативные нежелательные реакции.

4. Проведение монотерапии галоперидолом и палиперидолом сопровождалось сопоставимыми изменениями массы тела, гематологических и биохимических показателей на фоне их приема у включенных в исследование пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

5. У пациентов с расстройствами шизофренического спектра не выявлена ассоциация между показателями эффективности терапии и носительством полиморфного варианта rs6313 гена серотонинового рецептора *HTR2A*.

6. Установлена значимость генетического фактора (носительство аллели Т полиморфного варианта гена *HTR2A* (rs6313) в развитии антипсихотик-индуцированного изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

7. Установлена протективная роль аллели С гена серотонинового рецептора *HTR2A* в отношении антипсихотик - индуцированного изменения массы тела. Обследованные пациенты с расстройствами шизофренического спектра, являющиеся носителями генотипа СС и аллели С были менее подвержены развитию антипсихотик-индуцированного изменения массы тела, что свидетельствует о целесообразности назначения носителям данного аллеля антипсихотиков с преимущественным аффинитетом к серотониновому рецептору.

8. Определение полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs6313) является целесообразным для прогнозирования безопасности терапии в отношении развития антипсихотик-индуцированного изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения безопасности лечения антипсихотиками рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования пациентам с расстройствами шизофренического спектра до начала психофармакотерапии с целью оптимального выбора препарата.

2. Для оценки риска развития антипсихотик-индуцированного изменения массы тела у пациентов с расстройствами шизофренического спектра рекомендовано определение полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs6313). Для предупреждения развития АИИВ целесообразным является выбор антипсихотиков первой генерации у носителей аллели Т.

3. При прогнозировании эффективности терапии антипсихотиками носительство полиморфного варианта гена серотонинового рецептора *HTR2A* (rs6313) является незначимым фармакогенетическим маркером.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АИИВ	- антипсихотик-индуцированное изменение веса
НР	- нежелательная реакция
ДИ	- доверительный интервал
ОНВ	- одонуклеотидный вариант
АП	- антипсихотик
АПГ	- антипсихотики первой генерации
АВГ	- антипсихотики второй генерации
ГПД	- галоперидол
ПАЛ	- палиперидон
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
ОШ	- отношение шансов
ОР	- отношение рисков
ИМТ	- индекс массы тела
ЛПВП	- липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	- липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	- липопротеиды очень низкой плотности
ЛС	- лекарственное средство
ЭПР	- экстрапирамидные расстройства

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горобец, Л.Н. Нейроэндокринные побочные эффекты антипсихотических препаратов: итоги и перспективы / Л.Н. Горобец // Психофармакология и биологическая наркология. - 2008. - № 1-2-1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/neyroendokrinnye-pobochnye-effekty-antipsihoticheskikh-preparatov-itogi-i-perspektivy>
2. Гурович, И.Я. К пониманию биомаркеров психических расстройств / И.Я. Гурович, М.Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
3. Гурович, И.Я. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика в психиатрии / И.Я. Гурович, Е.Б. Любов. - М.: Медпрактика, 2003. - 264 с.
4. Данилов, Д.С. Классификация антипсихотических средств и их значение для выбора терапии шизофрении (к 60-летию появления нейролептиков) / Д.С. Данилов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111, № 10. - С. 91-100.
5. Дробижев, М.Ю. Антипсихотики: меняем старые поколения на новую классификацию? / М.Ю. Дробижев, А.А. Овчинников // Социальная и клиническая психиатрия. - 2010. - № 2. – С. 80-87.
6. Иванов, М.В. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия / М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов. — СПб.: Изд. НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2008. - 163 с.
7. Механизмы развития антипсихотик - индуцированных метаболических нарушений: фармакогенетический аспект / Р.Ф. Насырова, М.Ю. Толмачев, Д.А. Сычев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 30–41. DOI:10.20538/1682-0363-2017-4-30-41

Мосолов, С.Н. Полвека нейролептической терапии: основные итоги и новые рубежи / С.Н. Мосолов // Новые достижения в терапии психических заболеваний. - М., 2002. - С. 47-81.

8. Насырова, Р.Ф. Введение в психофармакогенетику / Р.Ф. Насырова, М.В. Иванов, Н.Г. Незнанов. – СПб., 2015. – 74 с.

9. Психиатрическая помощь больным шизофренией: клиническое руководство / В.Н. Краснов, И.Я. Гурович, С.Н. Мосолов, А.Б. Шмуклер. - М.: Медпрактика-М, 2007. - 260 с.

10. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении / Е.В. Оленева, Э.Э. Цукарзи, П.В. Алфимов, С.Н. Мосолов // Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 102–117.

11. Сычев, Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов / Д.А. Сычев. – М., 2011. – 89 с.

12. 5-HT₂CRs expressed by proopiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis / Y. Xu, J.E. Jones, D. Kohno [et al.] // Neuron. – 2008. – Vol. 60, № 4. – P. 582–9.

13. A “silent” polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity / C. Kimchi-Sarfaty, J.M. Oh, I.W. Kim [et al.] // Science. – 2007. - № 315 (5811). – P. 525-8. DOI:10.1126/science.1135308.

14. A one-year prospective study of the safety, tolerability and pharmacokinetics of the highest available dose of paliperidone palmitate in patients with schizophrenia / D. Coppola, Y. Liu, S. Gopal [et al.] // BMC Psychiatry. – 2012. - № 12. – P. 26.

15. A pharmacogenetic study of patients with schizophrenia from West Siberia gets insight into dopaminergic mechanisms of antipsychotic-induced hyperprolactinemia / D.Z. Osmanova, M.B. Freidin, O.Y. Fedorenko [et al.] // BMC Med. Genet. – 2019. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 47. DOI: 10.1186/s12881-019-773-3

16. A randomized comparison of aripiprazole and Risperidone for the acute treatment of first-episode schizophrenia and related disorders: 3-month outcomes / D.G. Robinson, J.A. Gallego, M. John [et al.] // *Schizophr. Bull.* – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 1227–6.
17. Absorption, metabolism, and excretion of paliperidone, a new monoaminergic antagonist, in humans / M. Vermeir, I. Naessens, B. Remmerie [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2008. – Vol. 36, № 4. – P. 769-79. DOI: 10.1124/dmd.107.018275;
18. Achilla, E. The cost effectiveness of long-acting/extended-release antipsychotics for the treatment of schizophrenia: a systematic review of economic evaluations / E. Achilla, P. McCrone // *Appl. Health Econ. Health Policy.* – 2013. – Vol. 11, № 2. – P. 95–106.
19. Alterations of lipid metabolism and gene expression in rat adipocytes during chronic olanzapine treatment / J. Minet-Ringuet, P.C. Even, P. Valet [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 12, № 6. – P. 562–71.
20. Andrade, D.M. Lafora disease, seizures and sugars / D.M. Andrade, J. Turnbull, B.A. Minassian // *Acta Myol.* – 2007. – Vol. 26, № 1. – P. 83-86.
21. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopaminereceptors / P. Seeman, T. Lee, M. Chau–Wong [et al.] // *Nature.* - 1976. – № 261. - P. 717–719.
22. Antipsychotic induced weight gain: a comprehensive research synthesis / D.B. Allison, J.L. Mentore, M. Heo [et al.] // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156, № 11. – P. 1686–1696. doi:10.1176/ajp.156.11.1686.
23. Antipsychotic treatment for schizophrenia in the maintenance phase: a systematic review of the guidelines and algorithms / H. Takeuchi, T. Suzuki, H. Uchida [et al.] // *Schizophr. Res.* – 2012. – Vol. 134, № 2-3. – P. 219-25. doi: 10.1016
24. Approaches to the treatment of schizophrenia // *Manual of psychiatric therapeutics* / ed. R.I. Shader. - 2nd ed. - Boston (MA): Little, Brown and Co, 1994. – P. 311-363.

25. Association and interaction analyses of NRG1 and ERBB4 genes with schizophrenia in a Japanese population / S. Shiota, M. Tochigi, H. Shimada [et al.] // *J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 53, № 10. – P. 929-35. DOI:10.1007/s10038-008-0332-9
26. Association between common variants near the melanocortin 4 receptor gene and severe antipsychotic drug-induced weight gain / A.K. Malhotra, Ch.U. Correll, N.I. Chowdhury [et al.] // *Arch. General Psychiatry.* - 2012. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.191
27. Association of ABCB1 Gene Polymorphisms with Efficacy and Adverse Reaction to Risperidone or Paliperidone in Han Chinese Schizophrenic Patients / W. Mi, F. Liu, Y. Liu [et al.] // *Neurosci. Bull.* – 2016. – Vol. 32, № 6. – P. 547-549. DOI: 10.1007/s12264-016-0050-9
28. Association of orexin receptor polymorphisms with antipsychotic-induced weight gain / A.K. Tiwari, E.J. Brandl, C.C. Zai [et al.] // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 221-229. doi:10.3109/15622975.2015.1076173
29. Awouters, F.H Forty years of antipsychotic Drug research--from haloperidol to paliperidone--with Dr. Paul Janssen / F.H. Awouters, P.J. Lewi // *Arzneimittelforschung.* – 2007. – Bd. 57, № 10. – S. 625-32.
30. Basak, S.C. Predicting blood-brain transport of drugs: a computational approach / S.C. Basak, B.D. Gute, L.R. Drewes // *Pharm. Res.* – 1996. – Vol. 13, № 5. – P. 775–778. doi:10.1023/a:1016064003554
31. Bassitt, D.P. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients / D.P. Bassitt, M.R. Louzã Neto // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1998. – Vol. 248, № 4. – P. 209-11.
32. Boyer, W.F. Anticholinergic prophylaxis of acute haloperidol-induced acute dystonic reactions / W.F. Boyer, N.H. Bakalar, C.R. Lake // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 1987. – Vol. 7, № 3. – P. 164–166.
33. Bradford, L.D. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants / L.D. Bradford // *Pharmacogenomics.* – 2002. - № 3. – P. 229–243. doi:10.1517/14622416.3.2.229

34. Burt, D. Antischizophrenic drugs: chronic treatment elevates dopamine receptor binding in brain / D. Burt, I. Creese, S. Snyder // *Science*. – 1977. – № 196 (4287). – P. 326–328. doi:10.1126/science.847477
35. CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity / C. Ravinet Trillou, C. Delgorge, C. Menet [et al.] // *Int. J. Obesity*. – 2004. – Vol. 28, № 4. – P. 640–648. doi:10.1038/sj.ijo.0802583.
36. Chevalleyre, V. Endocannabinoid mediated synaptic plasticity in the CNS / V. Chevalleyre, K.A. Takahashi, P.E. Castillo // *Ann. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 29, № 1. – P. 37–76. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112834
37. Chopko, T.C. Classics in Chemical Neuroscience: Risperidone / T.C. Chopko, C.W. Lindsley // *ACS Chem Neurosci*. – 2018. – Vol. 9, № 7. – P. 1520-1529. doi: 10.1021/acschemneuro.8b00159.
38. Chronic treatment with aripiprazole induces differential gene expression in the rat frontal cortex / M.C. Cheng, D.L. Liao, C.A. Hsiung [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2007. – Vol. 11, № 02. doi:10.1017/s1461145707008048.
39. Clemens, J.A. Antipsychotic drugs stimulate prolactin release / J.A. Clemens, E.B. Smalsting, B.D. Sawyer // *Psychopharmacologia*. – 1974. – Vol. 40, № 2. – P. 123-127.
40. Clozapine and haloperidol differently suppress the MK-801-increased glutamatergic and serotonergic transmission in the medial prefrontal cortex of the rat / X. López-Gil, Z. Babot, M. Amargós-Bosch [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 32, № 10. – P. 2087-97.
41. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity / R.J.F. Loos, C.M. Lindgren, S. Li [et al.] // *Nat. Gen.* – 2008. – Vol. 40, № 6. – P. 768–775. doi:10.1038/ng.140.
42. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis / S. Leucht, A. Cipriani, L. Spineli

[et al.] // *Lancet*. – 2013. – № 382 (9896). – P. 951-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3

43. Corena-McLeod, M. Comparative pharmacology of risperidone and paliperidone / M. Corena-McLeod // *Drugs R. D.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 163–174.

44. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany / J. Zeidler, J. Mahlich, W. Greiner, S. Heres // *Appl. Health Econ. Health Policy*. – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 509–521.

45. Cost effectiveness of paliperidone palmitate versus risperidone long-acting injectable and olanzapine pamoate for the treatment of patients with schizophrenia in Sweden / A. Mehnert, D. Nicholl, H. Pudas [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2012. – Vol. 15, № 5. – P. 844–861.

46. Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States / L. Citrome, S.A. Kamat, C. Sapin [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2014. – Vol. 17, № 8. – P. 567–576.

47. CYP2D6*10 alleles are not the determinant of the plasma haloperidol concentrations in Asian patients / K. Shimoda, S. Morita, A. Yokono [et al.] // *Ther. Drug Monit.* - 2000. – Vol. 2, № 4. – P. 392-6. doi: 10.1097/00007691-200008000-00005

48. Czerwensky, F. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic related weight gain? / F. Czerwensky, S. Leucht, W. Steimer // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* - 2013. – Vol. 16, № 9. – P. 2103-2109. doi:10.1017/s1461145713000849.

49. Daghistani, N. Invega Trinza: The First Four-Times-a-Year, Long-Acting Injectable Antipsychotic Agent / N. Daghistani, J.A. Rey // *P. T.* – 2016. – Vol. 41, № 4. – P. 222-7.

50. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment

outcome / G. Panagiotidis, H.W. Arthur, J.D. Lindh [et al.] // *Ther. Drug Monitor.* – 2007. – Vol. 29, № 4. – P. 417–422. doi:10.1097/ ftd.0b013e31811f394d.

51. Dixon, L.B. Conventional Antipsychotic Medications for Schizophrenia / L.B. Dixon, A.F. Lehman, J. Levine // *Schizophrenia Bulletin.* – 1995. – Vol. 21, Issue 4. – P. 567–577. doi.org/10.1093/schbul/21.4.567

52. DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia / T. Lencz, D. Robinson, B. Napolitano [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2010. – Vol. 20, № 9. – P. 569–72. DOI: 10.1097/ fpc.0b013e32833ca24b

53. Economic and clinical comparison of atypical depot antipsychotic drugs for treatment of chronic schizophrenia in the Czech Republic / T.R. Einarson, R. Zilbershtein, J. Skoupá [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2013. – Vol. 16, № 9. – P. 1089–1095.

54. Effect of ABCB1 C3435T Polymorphism on Pharmacokinetics of Antipsychotics and Antidepressants / M. Saiz-Rodríguez, C. Belmonte, M. Román [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* - 2018. DOI: 10.1111/bcpt.13031

55. Effect of CYP2D6 genotypes on the metabolism of haloperidol in a Japanese psychiatric population / T. Someya, K. Shimoda, Y. Suzuki [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2003. – Vol. 28, № 8. – P. 1501-1505. doi:10.1038/sj.npp.1300213.

56. Effect of the CYP2D6 genotype on prolactin concentration in schizophrenic patients treated with haloperidol / N. Yasui-Furukori, T. Kondo, A. Suzuki [et al.] // *Schizophr. Res.* - 2001. – Vol. 52, № 1-2. – P. 139-42. doi: 10.1016/s0920-9964(00)00178-x

57. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial / R.S. Kahn, W.W. Fleischhacker, H. Boter [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 371 (9618). – P. 1085–97.

58. Effects of haloperidol metabolites on neurotransmitter uptake and release: possible role in neurotoxicity and tardive dyskinesia / A.M. Wright, J. Bempong, M.L.

Kirby [et al.] // Brain Res. – 1998. – Vol. 788, № 1-2. – P. 215–222. doi:10.1016/s0006-8993(97)01551-5

59. Effects of smoking and cytochrome P450 2D6*10 allele on the plasma haloperidol concentration/dose ratio / K. Ohara, S. Tanabu, K. Yoshida [et al.] // Progr. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 27, № 6. – P. 945-949. doi:10.1016/s0278-5846(03)00154-4

60. Effects of the CYP2D6 genotype on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese schizophrenic patients / A. Suzuki, K. Otani, K. Mihara [et al.] // Pharmacogenetics. - 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 415-8. doi: 10.1097/00008571-199710000-00013

61. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis / J.P. Zhang, J.A. Gallego, D.G. Robinson [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2013. – Vol. 16, № 6. – P. 1205–18.

62. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia / F. Zhang, T. Si, C.F. Chiou [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2015. – № 11. – P. 657–668.

63. Endocannabinoid Pro129Thr FAAH Functional Polymorphism But Not 1359G/A CNR1 Polymorphism Is Associated With Antipsychotic-Induced Weight Gain / P. Monteleone, W. Milano, C. Petrella [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 441–445. doi:10.1097/jcp.0b013e3181e742c5

64. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake / A.N. Verty, J.R. McFarlane, I.S. McGregor, P.E. Mallet // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145. – P. 3224–3231. doi:10.1210/en.2004-0059

65. Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics / D. Benmessaoud, N. Hamdani, C. Boni [et al.] // BMC Psychiatry. – 2008. – Vol. 8, № 1. doi:10.1186/1471-244x-8-40

66. Fan, Z.C. Functional characterization and pharmacological rescue of melanocortin-4 receptor mutations identified from obese patients / Z.C. Fan, Y.X. Tao // *J. Cell. Mol. Med.* – 2009. – Vol. 13, № 9b. – P. 3268–3282. doi:10.1111/j.
67. Farooqi, I.S. Genetic factors in human obesity / I.S. Farooqi, S. O’Rahilly // *Obes. Rev.* – 2007. – Vol. 8, Suppl. 1. – P. 37–40. doi:10.1111/ j.1467-789x.2007.00315.x
68. Food and Drug Administration (FDA). Information for healthcare professionals: haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). FDA; 2007. Available at: Providers/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm085203.htm
69. Forsman, A. Metabolism of haloperidol / A. Forsman, M. Larsson // *Curr. Ther. Res.* – 1978. – Vol. 24. – P. 567–568. doi.org/10.1080/03772063.1978.11451753.
70. Forsman, A. Pharmacokinetic studies on haloperidol in man / A. Forsman, R. Ohman // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* – 1976. – Vol. 20, № 3. – P. 319–336.
71. Forsman, A. Studies on serum protein binding of haloperidol / A. Forsman, R. Ohman // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* – 1977. – Vol. 21, № 2. – P. 245–255.
72. Foster, A. Pharmacogenetics and schizophrenia / A. Foster, D.D. Miller, P.F. Buckley // *Psychiatr. Clin. North. Am.* – 2007. – Vol. 30, № 3. – P. 417–35.
73. Galletly, C.A. Premature death in schizophrenia: bridging the gap / C.A. Galletly // *Lancet Psychiatr.* – 2017. – Vol. 4, № 4. – P. 263–265. doi:10.1016/s2215-0366(17)30079-2
74. Genetic analysis of the Chinese cytochrome P4502D locus: characterization of variant CYP2D6 genes present in subjects with diminished capacity for debrisoquine hydroxylation / I. Johansson, M. Oscarson, Q.Y. Yue [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 46, № 3. – P. 452–459.
75. Genetic association between cytochrome P-450 2D6 gene polymorphism and plasma concentration of haloperidol in Japanese schizophrenics / N. Shibata, T. Ohnuma, H. Baba [et al.] // *Psychiatr. Genet.* – 1999. – № 9. – P. 145–148.

76. Genetic susceptibility to Tardive Dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: V. Association of CYP1A2 1545 C>T polymorphism / A.K. Tiwari, S.N. Deshpande, B. Lerer [et al.] // *Pharmacogenomics J.* - 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 305-11. doi: 10.1038/sj.tpj.6500415
77. Genetic variations in the ADCK1 gene predict paliperidone palmitate efficacy in Han Chinese patients with schizophrenia / Y.A. Su, C. Bousman, Q. Li [et al.] // *J. Neural Transm. (Vienna)*. – 2019. – Vol. 126, № 1. – P. 19-25. DOI:10.1007/s00702-018-1953-6
78. Genome-wide association study of paliperidone efficacy / Q. Li, N.E. Wineinger, D.J. Fu [et al.] // *Pharmacogen. Genom.* – 2017. – Vol. 27, № 1. – P. 7–18. doi:10.1097/FPC.0000000000000250
79. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol / P. Lisbeth, H. Vincent, M. Kristof [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 2016. DOI: 10.1007/s00228-015-1965-1
80. Glutamatergic gene variants impact the clinical profile of efficacy and side effects of haloperidol / I. Giegling, A. Drago, V. Dolzan [et al.] // *Pharmacogen. Genom.* – 2011. – Vol. 21, № 4. – P. 206-210. doi: 10.1097/FPC.0b013e32833efb18.
81. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs / W.K. Kroeze, S.J. Hufeisen, B.A. Popadak [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2003. – Vol. 28. – P. 519–26.
82. Haloperidol kinetics after oral and intravenous doses / F.O. Holley, J.R. Magliozzi, D.R. Stanski [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1983. – Vol. 33, № 4. – P. 477–484. doi:10.1038/clpt.1983.65
83. Haloperidol plasma concentration in Japanese psychiatric subjects with gene duplication of CYP2D6 / T. Ohnuma, N. Shibata, Y. Matsubara [et al.] // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 56, № 3. – P. 315-320.

84. Haloperidol reduction can be assayed in human red blood cells / T. Inaba, W. Kalow, T. Someya [et al.] // *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 67, № 11. – P. 1468–1469. doi:10.1139/y89-237.
85. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders / M. Dold, M.T. Samara, C. Li [et al.] // *Cochrane Data Base Syst Rev.* – 2015. – № 1. – CD009831. doi:10.1002/14651858.CD009831.pub2.
86. Haufroid, V. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid analgesics and antidepressants / V. Haufroid, P. Hantson // *Clin. Toxicol.* – 2015. – Vol. 53, № 6. – P. 501–510. doi:10.3109/15563650.2015.1049355.
87. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials / S. Leucht, D. Arbter, R.R. Engel [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 429–47.
88. HTR2C haplotypes and antipsychotics-induced weight gain: X-linked multimarker analysis / V. De Luca, D.J. Müller, R. Hwang [et al.] // *Hum. Psychopharmacol.* - 2007. DOI: 10.1002/hup.868
89. Human food preferences are associated with a 5-HT(2A) serotonergic receptor polymorphism / P.S. Prado-Lima, I.B. Cruz, C.H. Schwanke [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 11, № 10. – P. 889–91.
90. Human UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in haloperidol glucuronidation and quantitative estimation of their contribution / Y. Kato, M. Nakajima, S. Oda [et al.] // *Drug Metab. Dispos.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P. 240–248. doi:10.1124/dmd.111.042150
91. Hypersensitization of the Orexin 1 receptor by the CB1 receptor: evidence for cross-talk blocked by the specific CB1 antagonist, SR141716 / S. Hilairt, M. Bouaboula, D. Carrière [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278, № 26. – P. 23731–23737. doi:10.1074/jbc.m212369200.

92. In vitro P-glycoprotein affinity for atypical and conventional antipsychotics / D.W. Boulton, C.L. DeVane, H.L. Liston, J.S. Markowitz // *Life Sci.* – 2002. – Vol. 71, № 2. – P. 163-9. DOI: 10.1016/s00243205(02)01680-6
93. Inference of the genetic polymorphisms of CYP2D6 in six subtribes of the malaysian orangasli from whole-genome sequencing data / C.Y. Yu, G.Y. Ang, V. Subramaniam [et al.] // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* – 2017. – Vol. 21, № 7. – P. 409-415. doi.org/10.1089/gtmb.2016.0235
94. Influence of ANKK1 and DRD2 polymorphisms in response to haloperidol / I. Giegling, B. Balzarro, S. Porcelli [et al.] // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* – 2013. – Vol. 263, № 1. – P. 65-74. doi: 10.1007/s00406-012-0348-1
95. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine / J. Johansson, E. Lundqvist, L. Bertilsson [et al.] // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 1993. – Vol. 90, № 24. – P. 11825–11829. doi:10.1073/pnas.90.24.11825
96. Intramuscular longacting paliperidone palmitate in acute patients with schizophrenia unsuccessfully treated with oral antipsychotics / L. Hargarter, P. Cherubin, P. Bergmans [et al.] // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 58. – P. 1–7.
97. Is treatment-resistant schizophrenia categorically distinct from treatment-responsive schizophrenia? a systematic review / A.L. Gillespie, R. Samanaite, J. Mill [et al.] // *BMC Psychiatry.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 12. doi:10.1186/s12888-016-1177-y
98. Joy, C.B. Haloperidol versus placebo for schizophrenia / C.B. Joy, C.E. Adams, S.M. Lawrie // *Cochrane Database System. Rev.* — 2006. — № 4. — P. CD003082. DOI:10.1002/14651858.CD003082
99. Kane, J.M. Do negative symptoms respond to pharmacological treatment? / J.M. Kane, D. Mayerhoff // *Br. J. Psychiatry. Suppl.* – 1989. – № 7. - P. 115-8.
100. Kane, J.M. Psychopharmacologic treatment of schizophrenia / J.M. Kane, S.R. Marder // *Schizophr. Bull.* – 1993. – Vol. 19, № 2. – P. 287-302.

101. Kapur, S. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia / S. Kapur, G. Remington // *Am. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, № 4. – P. 466-76.
102. Kay, S.R. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia / S.R. Kay, A. Fiszbein, L.A. Opler // *Schizophr. Bull.* – 1987. – Vol. 13, Issue 2. – P. 261–276. doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
103. Keks, N.A. Abnormal prolactin response to haloperidol challenge in men with schizophrenia / N.A. Keks, D.L. Copolov, B.S. Singh // *Am. J. Psychiatry*. - 1987. – Vol. 144. - P. 1335-1337.
104. Kerwin, R.W. Antipsychotic drugs / R.W. Kerwin, S. Osborne // *Medicine*. – 2000. – Vol. 28. – P. 23–25.
105. King, D.J. Antipsychotic drug-induced dysphoria / D.J. King, M. Burke, R.A. Lucas // *Brit. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 167, № 4. – P. 480–482. doi:10.1192/bjp.167.4.480.
106. Kirchheiner, J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations—ready for clinical practice? / J. Kirchheiner, U. Fuhr, J. Brockmoller // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2005. – Vol. 4, № 8. – P. 639–47.
107. Kudo, S. Involvement of human cytochrome P450 3A4 in reduced haloperidol oxidation / S. Kudo, M. Odomi // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54, № 3. – P. 253–259. doi:10.1007/s002280050455.
108. Lafora disease E3 ubiquitin ligase malin is recruited to the processing bodies and regulates the microRNA-mediated gene silencing process via the decapping enzyme Dcp1a / S. Singh, P.K. Singh, P. Bhadauriya, S. Ganesh // *RNA Biology*. – 2012. – № 9. – P. 1440–1449. doi:10.4161/rna.22708
109. Lal, S. Growth Hormone and Prolactin Responses in Neuropsychiatric Research / S. Lal, N.P.V. Nair // *Neuroendocrine Correlates in Neurology and Psychiatry*. - Amsterdam, 1979. - P. 359-418.
110. Large-scale candidate gene study to identify genetic risk factors predictive of paliperidone treatment response in patients with schizophrenia / D. Wang, D.J. Fu, X.

Wu [et al.] // *Pharmacogenet. Genomics.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 173-85. DOI: 10.1097/fpc.0000000000000122

111. Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake / V. Di Marzo, S.K. Goparaju, L. Wang [et al.] // *Nature.* – 2001. - № 410 (6830). – P. 822–825. doi:10.1038/35071088

112. Lerner, P.P. Tardive dyskinesia (syndrome): Current concept and modern approaches to its management / P.P. Lerner, C. Miodownik, V. Lerner // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2015. – Vol. 69, № 6. – P. 321-34. doi: 10.1111/pcn.12270.

113. Lohse, M.J. *Psychopharmaka* / M.J. Lohse, B. Müller-Oerlinghausen // *Arzneiverordnungsreport* / ed. U. Schwabe, D. Paffrath. - Stuttgart: Fischer Verlag, 1996. – P. 383-402.

114. Malhotra, A.K. Pharmacogenetics of psychotropic drug response / A.K. Malhotra, G.M. Murphy Jr., J.L. Kennedy // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 780–796.

115. Matias, I. Endocannabinoids and the control of energy balance / I. Matias, V. Di Marzo // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 27–37. doi:10.1016/j.tem.2006.11.006

116. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia / J. Horacek, V. Bubenikova-Valesova, M. Kopecek [et al.] // *CNS Drugs.* – 2006. – Vol. 20, № 5. – P. 389–409.

117. Mechanisms and genetics of antipsychotic-associated weight gain / S.L. Balt, G.P. Galloway, M.J. Baggott [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 90, № 1. – P. 179–83.

118. Mei, L. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia / L. Mei, W.C. Xiong // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2008. – Vol. 9, № 6. – P. 437-52. DOI: 10.1038/nrn2392

119. Melanocortin-4 receptor mRNA is expressed in sympathetic nervous system outflow neurons to white adipose tissue / C.K. Song, R.M. Jackson, R.B. Harris

[et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Compar. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. R1467–R1476. doi:10.1152/ajpregu.00348.2005

120. Molecular dissection of NRG1-ERBB4 signaling implicates PTPRZ1 as a potential schizophrenia susceptibility gene / J.D. Buxbaum, L. Georgieva, J.J. Young [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 162-72. DOI: 10.1038/sj.mp.4001991

121. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences / S. Aringhieri, M. Carli, S. Kolachalam [et al.] // *Pharmacol. Ther.* - 2018. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.06.012

122. Mosolov, S.N. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month and 1-year observation therapeutic studies in an outpatient population / S.N. Mosolov, A.V. Potapov, U.V. Ushakov // *Ann. Gen. Psychiatry.* – 2012. – № 11. – P. 1-11.

123. Multi-receptor drug design: Haloperidol as a scaffold for the design and synthesis of atypical antipsychotic agents / K. Peprah, X.Y. Zhu, S.V. Eyunni [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 1291-1297. doi:10.1016/j.bmc.2011.12.019

124. Neuregulin 1 and age of onset in the major psychoses / D. Voineskos, V. De Luca, S. Macgregor [et al.] // *J. Neural. Transm. (Vienna).* – 2009. – Vol. 116, № 4. – P. 479-86. DOI: 10.1007/s00702-008-0182-9

125. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway / C. Deng, B. Pan, M. Engel, X.F. Huang // *Psychopharmacology (Berl).* – 2013. – Vol. 226, № 2. – P. 201-15. DOI: 10.1007/s00213-013-3003-2;

126. No association of a set of candidate genes on haloperidol side effects / A. Drago, I. Giegling, M. Schäfer [et al.] // *PloS One.* - 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0044853

127. On the metabolism of haloperidol in man / A. Forsman, G. Folsch, M. Larsson, R. Ohman // *Curr. Ther. Res.* – 1977. – Vol. 21. – P. 606–617. doi:10.1016/b978-0-08-023089-4.50064-8.

128. Owen, M.J. Schizophrenia / M.J. Owen, A. Sawa, P.B. Mortensen // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, № 10039. – P. 86–97. DOI: 10.1016/S0140P6736(15)01121P6.

129. Pagano, C. Endocannabinoids, adipose tissue and lipid metabolism / C. Pagano, M. Rossato, R. Vettor // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 124–129. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01690.x.

130. Paliperidone palmitate in non-acute patients with schizophrenia previously unsuccessfully treated with risperidone long-acting therapy or frequently used conventional depot antipsychotics / A. Schreiner, P. Bergmans, P. Cherubin [et al.] // *J. Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 29, № 8. – P. 910–922.

131. Paliperidone palmitate: effectiveness, safety, and the use for treatment of schizophrenia / M. Jarema, P. Bieńkowski, J. Heitzman [et al.] // *Psychiatr. Pol.* – 2017. – Vol. 51, № 1. – P. 7–21. DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/64581>

132. Pathophysiology of drug induced weight and metabolic effects: findings from an RCT in healthy volunteers treated with olanzapine, iloperidone, or placebo / J.S. Ballon, U.B. Pajvani, L.E. Mayer [et al.] // *Psychopharmacology.* – 2018. – Vol. 32, № 5. – P. 533-540. doi: 10.1177/0269881118754708.

133. PDE7B, NMBR and EPM2A Variants and Schizophrenia: A Case-Control and Pharmacogenetics Study / S. Porcelli, B. Balzarro, S.-J. Lee [et al.] // *Neuropsychobiology.* – 2016. – Vol. 73, № 3. – P. 160–168. doi:10.1159/000445295.

134. Pharmacoeconomic analysis of paliperidone palmitate versus olanzapine pamoate for chronic schizophrenia in Norway / T.R. Einarson, C. Vicente, R. Zilbershtein [et al.] // *Acta Neuropsychiatr.* – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 85–94.

135. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines / J.J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 89, № 5. – P. 662–673. doi:10.1038/clpt.2011.34

136. Pharmacokinetics and QT interval pharmacodynamics of oral haloperidol in poor and extensive metabolizers of CYP2D6 / M. Desai, J.E. Tanus-Santos, L. Li [et al.] // *Pharmacogenomics J.* - 2003. DOI: 10.1038/sj.tpj.6500160
137. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents / S. Miyamoto, N. Miyake, L.F. Jarskog [et al.] // *Mol. Psychiatry.* – 2012. – Vol. 17. – P. 1206–1227.
138. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients / H.K. Roh, J.Y. Chung, D.Y. Oh [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 52, № 3. – P. 265-271.
139. Plasma level profile of haloperidol in man following intramuscular administration / W.A. Cressman, J.R. Bianchine, V.B. Slotnick [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1974. – Vol. 7, № 2. – P. 99–103. doi:10.1007/bf00561322.
140. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis / M.N. Sicard, C.C. Zai, A.K. Tiwari [et al.] // *Pharmacogenomics.* - 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1561-71. doi: 10.2217/pgs.10.123.
141. Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol / J.G. Shin, K. Kane, D.A. Flockhart // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 45–52. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.01313.x.
142. Practical guidance for dosing and switching from paliperidone palmitate 1 monthly to 3 monthly formulation in schizophrenia / S. Gopal, A. Vermeulen, P. Nandy [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2015. – № 2. – P. 1–12.
143. Predictive value of eosinophilia for neutropenia during clozapine treatment / D. Ames, W.C. Wirshing, R.W. Baker [et al.] // *Clin. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 57, № 12. – P. 579-81.
144. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996–2010: a populationbased database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs / A. Oteri, G. Mazzaglia, S. Pecchioli [et al.] // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 82, № 2. – P. 487-497. doi:10.1111/bcp.12955.

145. Prolactin responses to neuroleptics in normal and schizophrenic subjects / P.H. Gruen, E.J. Sachar, G. Langer [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. - 1978. – Vol. 35. - P. 108-116.

146. Quantitative analysis of two pyridinium metabolites of haloperidol in patients with schizophrenia / D.W. Eyles, H.R. McLennan, A. Jones [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 1994. – Vol. 56, № 5. – P. 512–520. doi:10.1038/clpt.1994.172.

147. 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) / P. Jones, T. Barnes, L. Davies [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63, № 10. – P. 1079–87.

148. Randomized, placebocontrolled, double-blind study assessing the efficacy and safety of paliperidone palmitate in Asian patients with schizophrenia / N. Takahashi, M. Takahashi, T. Saito [et al.] // Neuropsychiatr. Dis. Treat. – 2013. - № 9. – P. 1889–1898.

149. Realworld outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizo- Paliperidone palmitate: effectiveness, safety, and the use for treatment of schizophrenia 19 phrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study / L. Alphs, C. Benson, K. Cheshire-Kinney [et al.] // J. Clin. Psychiatry. – 2015. – Vol. 76, № 5. – P. 554–561.

150. Rege, S. Antipsychotic induced weight gain in schizophrenia: mechanisms and management / S. Rege // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2008. – Vol. 42. – P. 369–381.

151. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: adouble-blind PET study of first-episodeschizophrenia / S. Kapur, R. Zipursky, C. Jones [et al.] // Am. J. Psychiatry. - 2000. - Vol. 157. - P. 514–520.

152. Richelson, E. Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects / E. Richelson // J. Clin. Psychiatry – 1999. – Vol. 60, № 10. – P. 5–14.

153. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers / G. Stöber, M. Gawlik, E. Grnblatt [et al.] // World J. Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 127–155.

154. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers / G. Stöber, M. Gawlik, E. Grnblatt [et al.] // *World J. Biol. Psychiatr.* - 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 127–155.

155. Second generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: ameta-analysis / S. Leucht, C. Corves, D. Arbter [et al.] // *Lancet.* – 2009. – № 373. – P. 31-41.

156. Sharom, F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter / F.J. Sharom // *Essays Biochem.* – 2011. – Vol. 50, № 1. – P. 161-78. DOI: 10.1042/bse0500161

157. Short-term treatment with risperidone or haloperidol in first-episode schizophrenia: 8-week results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia / H.J. Möller, M. Riedel, M. Jäger [et al.] // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2008. – Vol. 11, № 7. – P. 985-97. doi: 10.1017/S1461145708008791

158. Stahl, S.M. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical application / S.M. Stahl. - 3rd ed. - Cambridge University Press, 2008. - 1117 p.

159. Stegmayer, K. Tardive Dyskinesia Associated with Atypical Antipsychotics: Prevalence, Mechanisms and Management Strategies / K. Stegmayer, S. Walther, P. van Harten // *CNS Drugs.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 135-147. doi: 10.1007/s40263-018-0494-8

160. Tao, Y.X. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity / Y.X. Tao // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 239, № 1-2. – P. 1–14. doi:10.1016/j.mce.2005.04.012

161. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity / M.J. Parsons, U.M. D'Souza, M.J. Arranz [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 406–10.

162. The A9 allele of the dopamine transporter gene is associated with delirium tremens and alcohol-withdrawal seizure / P. Gorwood, F. Limosin, P. Batel [et al.] //

Biol. Psychiatry. – 2003. – Vol. 53, № 1. – P. 85-92. DOI:10.1016/s0006-3223(02)01440-3

163. The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism / D.J. Müller, E.J. Brandl, R. Hwang [et al.] // Genet. Test. Mol. Biomarkers. – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 897-903. doi: 10.1089/gtmb.2011.0327

164. The association study of polymorphisms in DAT, DRD2, and COMT genes and acute extrapyramidal adverse effects in male schizophrenic patients treated with haloperidol / M. Zivković, A. Mihaljević-Peles, N. Bozina [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. - 2013. Vol. 33, № 5. – P. 593-9. doi: 10.1097/JCP.0b013e31829abec

165. The atypical antipsychotic clozapine selectively inhibits interleukin 8 (IL-8)-induced neutrophil chemotaxis / M. Capannolo, I. Fasciani, S. Romeo [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2014. – Vol. 25, № 3. – P. 413-24. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.12.002.

166. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716 blocks the orexigenic effects of intrahypothalamic ghrelin / S.A. Tucci, E.K. Rogers, M. Korbonits, T.C. Kirkham // Brit. J. Pharmacol. – 2004. – Vol. 143, № 5. – P. 520–523. doi:10.1038/sj.bjp.0705968

167. The effect of cytochrome P450 2D6 genotypes on haloperidol metabolism: A preliminary study in a psychiatric population / T. Someya, Y. Suzuki, K. Shimoda [et al.] // Psychiatr. Clin. Neurosci. – 1999. – Vol. 53, № 5. – P. 593–597. doi:10.1046/j.1440- 1819.1999.00611.x.

168. The efficacies of clozapine and haloperidol in refractory schizophrenia are related to DTNBP1 variation / L. Zuo, X. Luo, J.H. Krystal [et al.] // Pharmacogenet. Genomics. - 2009. – Vol. 19, № 6. – P. 437-46. doi: 10.1097/FPC.0b013e32832b9cfc.

169. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment / J. Brockmoller, J.

Kirchheiner, J. Schmider [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72, № 4. – P. 438–452. doi:10.1067/mcp.2002.127494.

170. The relationship between serum concentration and therapeutic effect of haloperidol in patients with acute schizophrenia / S. Ulrich, C. Wurthmann, M. Brosz [et al.] // Clin. Pharmacokinet. – 1998. – Vol. 34. – P. 227-63.

171. The Role of Abcb5 Alleles in Susceptibility to Haloperidol-Induced Toxicity in Mice and Humans / M. Zheng, H. Zhang, D.L. Dill [et al.] // PLOS Medicine. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. e1001782. doi:10.1371/journal.pmed.1001782

172. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review / J.L. Kennedy, C.A. Altar, D.L. Taylor [et al.] // Int. Clin. Psychopharmacol. – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 63-76. doi: 10.1097/YIC.0b013e32836508e6

173. Titusville, N.J. Janssen Pharma Invega (paliperidone) package insert / N.J. Titusville. 2007. INVEGA TRINZA® www.janssenlabels.com

174. Tolerability of initiation doses of once-daily paliperidone palmitate in patients with recently diagnosed schizophrenia in an acute treatment trial / C.A. Bossie, D.J. Fu, J.K. Sliwa [et al.] // Ther. Adv. Psychopharmacol. – 2011. – Vol. 1, № 4. – P. 111–124.

175. Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? / A. Aleman, T.M. Lincoln, R. Bruggeman [et al.] // Schizophr. Res. – 2017. – № 186. – P. 55-62. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.015

176. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs / S. Miyamoto, G.E. Duncan, C.E. Marx, J.A. Lieberman // Mol. Psychiatry. – 2005. – № 10. – P. 79–104.

177. Twana, R. Comparison of depression symptoms between primary depression and secondary-to-schizophrenia depression / R. Twana, R. Roshe // Int. J. Psychiatry Clin. Pract. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 314-317. doi: 10.1080/13651501

178. Tyndale, R.F. Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol: involvement of human P450 IID6 (sparteine/ debrisoquine monooxygenase) / R.F.

Tyndale, W. Kalow, T. Inaba // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 31, № 6. – P. 655-660.

179. Use of antisera in the isolation of human specific conjugates of haloperidol / T. Oida, Y. Terauchi, K. Oshida [et al.] // *Xenobiotica.* – 1989. – № 19. – P. 781–793.[doi:10.3109/00498258909042315](https://doi.org/10.3109/00498258909042315)

180. van Rossum, J.M. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs / J.M. van Rossum // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* – 1966. – Vol. 160, № 2. – P. 492-4.

181. Variation of the genes encoding the human glutamate EAAT2, serotonin and dopamine transporters and Susceptibility to idiopathic generalized epilepsy / T. Sander, W. Berlin, A. Ostapowicz [et al.] // *Epilepsy Res.* – 2000. – Vol. 41, № 1. – P. 75-81. DOI:[10.1016/s0920-1211\(00\)00120-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00120-0)

182. Weiden, P.J. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance / P.J. Weiden, J.A. Mackell, D.D. McDonnell // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 66. – P. 51–57.[doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00498-X](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00498-X)

183. Weight gain related to treatment with atypical antipsychotics is due to activation of PKC- β / C. Pavan, V. Vindigni, L. Michelotto [et al.] // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10, № 5. – P. 408–17.

184. Wenthur, C.J. Classics in chemical neuroscience: clozapine / C.J. Wenthur, C.W. Lindsley // *ACS Chem. Neurosci.* – 2013. – Vol. 4, № 7. – P. 1018–1025. [doi:10.1021/cn400121z](https://doi.org/10.1021/cn400121z)

185. Zhang, J. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction / J. Zhang, A. Malhotra // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 9–37. DOI: [10.1517/17425255.2011.532787](https://doi.org/10.1517/17425255.2011.532787)

186. Zhang, J.P. Pharmacogenetics of antipsychotics: recent progress and methodological issues / J.P. Zhang, A.K. Malhotra // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 183–91.

187. Zhang, J.P. Recent Progress in Pharmacogenomics of Antipsychotic Drug Response / J.P. Zhang, A.K. Malhotra // Curr. Psychiatr. Rep. – 2018. – Vol. 20. – P. 24. doi.org/10.1007/s11920-018-0886-y

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 - Фармакогенетические маркеры эффективности галоперидола

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Фермент CYP2D6	<i>CYP2D6</i>	CYP2D6*1	Носительство аллели *1 ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом	Ohnuma T. et al., 2003.
		CYP2D6*10	Носительство аллели *10 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	Suzuki A. et al., 2003; Ohara K. et al., 2003.
		CYP2D6*2	Носительство аллели *2 ассоциировано с ускоренным метаболизмом/клиренсом	Ohnuma T., et al., 2003
		<i>CYP2D6</i> *3	Носительство аллели * 3 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	Panagiotidis G., et al., 2001
		<i>CYP2D6</i> *4	Носительство аллели *4 ассоциировано с замедлением метаболизма/клиренса	Panagiotidis G., et al., 2001 Desai M. et al., 2003
		CYP2D6 *5	Ассоциация с замедлением метаболизма/ клиренса по сравнению с CYP2D6 *1.	Yasui-Furukori N. et al., 2001
Фермент CYP3A4	<i>CYP3A4</i>	rs2242480	Генотип СТ ассоциирован с высокими концентрациями по сравнению с генотипом СС.	Drago A. et al., 2012
Ген рецептора дофамина	<i>ANKK1</i>	rs2242592	Носительство ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	Giegling I. et al., 2013
Ген рецептора дофамина	<i>DRD2</i>	rs1124493		

Продолжение приложения 1				
Ген рецептора дофамина	<i>DRD2</i>	rs2242592	Носительство ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	Giegling I. et al., 2013
Ген рецептора дофамина	<i>ANKK1</i>	rs2587550	Аллель А ассоциирован с высокой терапевтическим ответом по сравнению с аллелем G.	
Дистробревин-связывающий белок-	<i>DTNBP1</i>	rs909706	Носительство аллеля А ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	Zuo L. et al., 2009
Лафорин-фосфатаза	<i>EPM2A</i>	rs1415744	Аллель С ассоциирован с высокой терапевтической эффективностью и безопасностью по сравнению с аллелем	Porcelli S. et al., 2016
Серотониновый рецептор	<i>5HTR2A</i>	rs6311	Носительство аллели G ассоциировано с высокой эффективностью терапии	Benmessaoud D. et al., 200

Приложение 2 - Фармакогенетические маркеры безопасности терапии галоперидолом

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Рецептор меланокортина	-4 MC4R	rs489693	Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития АИИБ и гипертриглицеридемии	Malhotra A.K. et al., 2013; Czerwensky F. et al., 2013.
Каннабиноидный рецептор	-1 CNR1	rs1049353	Носительство генотипа CC ассоциировано с высоким риском развития АИИБ	Tiwari A.K., et al., 2015; Monteleone P. et al., 2010
Амидгидролаза жирных кислот	FAAH	rs324420	Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития АИИБ	Monteleone P. et al., 2010
Белок переносчик глицина	SLC6A5	rs2298826	Носительство генотипа AA ассоциировано с высоким риском развития ЭПР	Giegling I. et al., 2011
АТФ-связывающий кассетный транспортер	ABCB5	rs17143212	Носительство генотипа CC ассоциировано с низким риском развития ЭПР	Zheng M. et al., 2015
Катехол-О-метилтрансфераза	COMT	rs4680	Генотип AG ассоциирован с высоким риском ЭПР по сравнению с генотипами AA + GG.	Zivković M. et al., 2013
Рецептор серотонина	HTR2C	rs3813929	Аллель С ассоциирован с высоким риском АИИБ по сравнению с аллелем Т.	Sicard Michelle N. et al. 2010
Рецептор серотонина	HTR2C	rs518147	Аллель G ассоциирован с высоким риском АИИБ по сравнению с аллелем С.	Sicard Michelle N. et al. 2010
Рецептор серотонина	HTR2C	HTR2C2--1-1	ОНВ ассоциирован с высоким риском АИИБ	Sicard Michelle N. et al. 2010
Фермент CYP1A2	CYP1A2	rs2470890	Генотипы СТ + ТТ ассоциированы с высоким риском развития поздней дискинезии по сравнению с носителями генотипа СС.	Tiwari A.K. et al., 2007

Приложение 3 - Фармакогенетические маркеры эффективности терапии палипериδοном

Белок	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Белок Adck1	<i>ADCK1</i>	rs12590199	Носительство аллеля А ассоциировано с низкой терапевтической эффективностью	Su Y.A., et al., 2019
		rs11159291	Носительство аллеля G ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	
		rs56240334	Носительство аллеля G ассоциировано с высоким терапевтическим ответом по сравнению с аллелем А.	Li Q. et al., 2017
Киназа ErbB-4	<i>ERBB4</i>	rs6435681	Носительство генотипов G/G или A/G ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	Wang D. et al., 2015
Р-гликопротеин	<i>ABCB1</i>	rs2235048	Носительство генотипа T/T ассоциировано с высокой терапевтической эффективностью	Mi W. et al., 2016

Приложение 4 - Фармакогенетические маркеры безопасности терапии палипериδοном

Продукт	Ген	Вариант	Влияние	Источник
Р-гликопротеин	ABCB1	rs2032582	Носительство генотипа GG ассоциировано с меньшей частотой развития дискинезии	Mi W. et al., 2016
		rs1128503	Носительство аллеля С ассоциировано с высоким риском развития ЭПС	
		(rs1045642 – rs2032582 – rs1128503)	Носительство гаплотипа C-G-C (rs1045642 – rs2032582 – rs1128503) ассоциировано с высоким риском развития тремора	
		rs2235048	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	
Белок-переносчик дофамина	SLC6A3	rs40184	Носительство аллели А ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	Osmanova D.Z. et al., 2013
		rs3863145	Носительство аллели С ассоциировано с низким риском развития возникновения гиперпролактинемии	
Рецептор меланокортина 4	MC4R	rs489693	Генотип AA ассоциирован с повышенным риском повышения веса по сравнению с генотипом AC и CC.	Czerwensky F. et al., 2013
		rs17782313	Генотип CC ассоциирован с повышенным риском повышения веса в сравнении с генотипами CT и TT	Czerwensky F. et al., 2013