

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Незnanов Николай Григорьевич - д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Насырова Регина Фаритовна - д.м.н., руководитель центра персонализированной психиатрии и неврологии, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Костюк Георгий Петрович - д.м.н., профессор, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы».

Шабанов Петр Дмитриевич - д.м.н., профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования. «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 03 июня 2021 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.093.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3 и на сайте www.bekhterev.ru Автореферат разослан 5 апреля 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

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 Российской Федерации, 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 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 (Шабанов П.Д., 2002; Miyamoto S. et al., 2012). Современный подход к повышению эффективности фармакотерапии предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к каждому конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров (Гурович И.Я., Узбеков М.Г., 2015) с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения (Stöber G. et al., 2009; Sychev D.A., 2011). 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). Таким образом, своевременный и адекватный подбор терапии на ранних стадиях заболевания может обеспечить скорейшее купирование продуктивной симптоматики и профилактику рецидивов, а также способствовать достижению оптимального уровня социального функционирования пациентов (Костюк Г.П. и соавт., 2017).

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 G.M. Jr., Kennedy J.L., 2004; Kirchheiner J. et al., 2005) и как следствие, меньшими расходами системы здравоохранения (Li Q., Wineinger N.E., Fu D.J. 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 руководствоваться при подборе терапии.

Степень разработанности темы исследования

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* (Ohara K. et al., 2003; Suzuki A. 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), Toshiyuki S. et al. (2003), Ohnuma T. et al. (2003) не было установлено ассоциации *CYP2D6*10*, и в исследовании Toshiyuki S. 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 *EPM2A* (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 расстройств (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.

Личный вклад

Личный вклад соискателя заключается в постановке целей и задач, разработке плана и дизайна, определении и разработке методов исследования. Автором лично проведены обзор, анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной литературы, включение пациентов в исследование и их обследование (психометрическая оценка, сбор клинико-демографических данных, заполнение индивидуальной регистрационной карты, работа с анамнестическими данными), взятие биоматериала у обследованных пациентов, разработка и заполнение базы данных, статистическая обработка, анализ полученных результатов, публикация статей, докладов, тезисов, написание текста диссертации. Автор участвовала в подготовке образцов для молекулярно-генетического анализа и проведении генотипирования. Диссертант участвовала во всех этапах проведения исследования, обобщения и опубликования результатов.

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.

Научная новизна

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.

Теоретическая и практическая значимость

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.

Основные положения диссертации, 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.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность исследования основана на достаточном объеме исследования и выполнена на оборудовании, соответствующем международным стандартам, имеющем 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 были использованы валидизированные шкалы (PANSS, шкала депрессии Калгари, CGI-S, CGI-I, UKU). Обработка полученных данных проведена адекватными методами биомедицинской статистики. Был проведен анализ 187 российских и зарубежных литературных источников.

Апробация результатов

Основные результаты диссертационного исследования были доложены 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).

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».

Внедрение

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе и в лечебной работе ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Больница №1 им. П.П. Кащенко», ГАУЗ «РКПБ им. В.М.Бехтерева», ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 4 полнотекстовые статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 1 статья, входящая в международную базу данных SCOPUS, 1 статья, входящая 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 работы

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн и характеристика клинического материала

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 (масса тела, рост, окружность талии, окружности 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*.

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, 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). В ходе исследования 42 (43,75%) пациента принимали ГПД и 54 (56,25%) – ПАЛ в режиме монотерапии. 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.

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

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 1).

Таблица 1 - 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 %	$3 \cdot 10^{-4}$
Приступообразный тип течения	23	42 57 72 %	11	12 21 33 %	
Всего	40	100%	54	100%	

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

Из общей выборки были выделены 2 группы по характеру терапии: 1 группа – больные, принимающие ГПД; 2 группа – пациенты, принимающие ПАЛ. 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. Для сравнительного анализа динамики психического состояния на фоне приема ГПД и ПАЛ была выделена подгруппа «респондеров» - пациенты, у которых на фоне психофармакотерапии изменение суммарного балла шкалы PANSS составило более 30% и подгруппа «нонреспондеров» - пациенты, у которых данные изменения были менее 30%.

На 2 этапе исследования для изучения ассоциации носительства полиморфного варианта T102C (rs6313) гена *HTR2A* с изменением антропометрических и биохимических маркеров у пациентов, 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 F20 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ X, 1995). 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. 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 антипсихотиков: 1 подгруппа – изменение массы тела более 6% от исходного; 2 подгруппа – изменение массы тела менее 6% от исходного

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 невключения:

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.

Данное сравнительное обсервационное исследование выполнялось в условиях Real life setting (в реальных жизненных условиях), отбор пациентов проводился согласно установленным критериям включения и невключения.

Методы исследования

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

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.

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), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего белка, альбуминов.

Молекулярно-генетические методы исследования

На Визите II осуществлялось молекулярно-генетическое тестирование. Образцы для генетического анализа хранились при температуре 78°C. Перед выделением ДНК из лейкоцитов цельную кровь обрабатывали реагентом для предобработки цельной периферической и пуповинной крови «Гемолитик» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Выделение ДНК осуществляли комплектом реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБОпреп» (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), генотипирование – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании RotorGene 6000 (Qiagen, Австралия); использовали набор реагентов для определения полиморфизма T102C (rs6313) гена *HTR2A* («Синтол», Россия).

Методы статистической обработки 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 MetaboAnalyst. В качестве измерений размера эффекта использовался AUC (площадь под ROC-кривой). Для всех методов статистического анализа критическое значение уровня значимости принималось $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 при помощи шкалы PANSS. При сопоставлении 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 (Р) симптомов ($p=0,0034$), и общей психопатологии (G) ($p=0,003$).

Для оценки степени тяжести психического состояния пациентов на каждом визите применялась шкала общего клинического впечатления о тяжести нарушений - CGI-S. На момент включения в исследование в психическом состоянии пациентов имелись значимые отличия ($p=0,003$). 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).

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.

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.

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.

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

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.

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.

При сравнении психического состояния пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, на визите II не выявлено статистически значимой разницы средней 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, ($p=0,09$).

Для оценки степени тяжести психического состояния пациентов на каждом визите применялась шкала общего клинического впечатления о тяжести нарушений - CGI-S. По данным шкалы оба препарата показали высокую эффективность ($p<0,05$).

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. По данным шкалы CGI-I на фоне приема ГПД и ПАЛ пациентами с расстройствами шизофренического спектра достигнуто значительное улучшение психического состояния, 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 высокую эффективность в отношении психопатологических симптомов расстройств шизофренического спектра.

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. 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. 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, вероятно, объясняется большим сродством ПАЛ к

серотониновым рецепторам, являющихся ключевым звеном в патогенезе депрессивных расстройств.

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. 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.

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.

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%. 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 ($\text{mid-}p=0,33$), что говорит об отсутствии выраженных различий в динамике психического состояния пациентов при приеме ГПД и ПАЛ.

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

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

Результаты настоящего проспективного исследования показали, что распределение частот генотипов 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 2).

Таблица 2 - Распределение генотипов и аллелей ОНВ rs6313 гена *HTR2A* в группах пациентов с расстройствами шизофренического спектра, принимающих галоперидол и палиперидон

Локус	Группа				p- значение	$\chi^2 = 6,87$ $Df = 2$ $p = 0,032$
rs6313	Галоперидол		Палиперидон			
Генотип	n_{1i}	$f_{1i}(\%)$ с 95 % ДИ		$f_{1i}(\%)$ с 95 % ДИ		
C/C	5	5,0 11,9 18,8 %	16	19,8 29,6 39,4 %		
C/T	28	52,4 66,7 81,0 %	34	50,0 63,0 75,9 %		
T/T	9	13,6 21,4 29,3 %	4	2,5 9 12,3 %		
Всего	42	100%	54	100%		
Аллель						
C	38	37,2 45,2 53,3 %	66	55,0 61,1 67,2 %	0,03	$\chi^2 = 4,79$ $Df = 1$ $p = 0,028$
T	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 и ПАЛ, не достигают статистической значимости ($p > 0,05$). Это демонстрирует отсутствие ассоциации между носительством генотипа ОНВ rs6313 гена *HTR2A* у пациентов, принимающих ГПД и ПАЛ, и степенью выраженности ответа у них на данные АП.

При анализе ассоциации носительства генотипов ОНВ rs6313 гена *HTR2A* с изменением массы тела пациентов между I и II визитами на фоне приема ГПД и ПАЛ, полученные данные не достигают уровня значимости ($p > 0,05$).

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

Распределение генотипов по исследуемому полиморфному варианту *T102C (rs6313)* гена *HTR2A* в группах пациентов, принимающих АПГ и АВГ не имело статистически значимых различий ($p>0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 - 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	$X^2=0,84$; $df=2$; $p\text{-значение}=0,65$				

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 4).

Таблица 4 - 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

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 5).

Таблица 5 - Коэффициенты биномиальной логистической регрессионной модели

Коэффициент	Значение	Стандартная ошибка	Z значение	Pr(> z)
Интерсепт	3,4518	2,7262	1,266	0,2055
rs6313 CT	2,6672	1,7791	1,499	0,1338
rs6313 TT	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 *
Нулевое отклонение: 46,070, степеней свободы 33 Остаточное отклонение: 28,018, степеней свободы 24 (В анализ не включены 37 наблюдений из-за отсутствия полноты данных) AIC: 48,018				

Для оценки модели использовался ROC анализ (Рисунок 1).

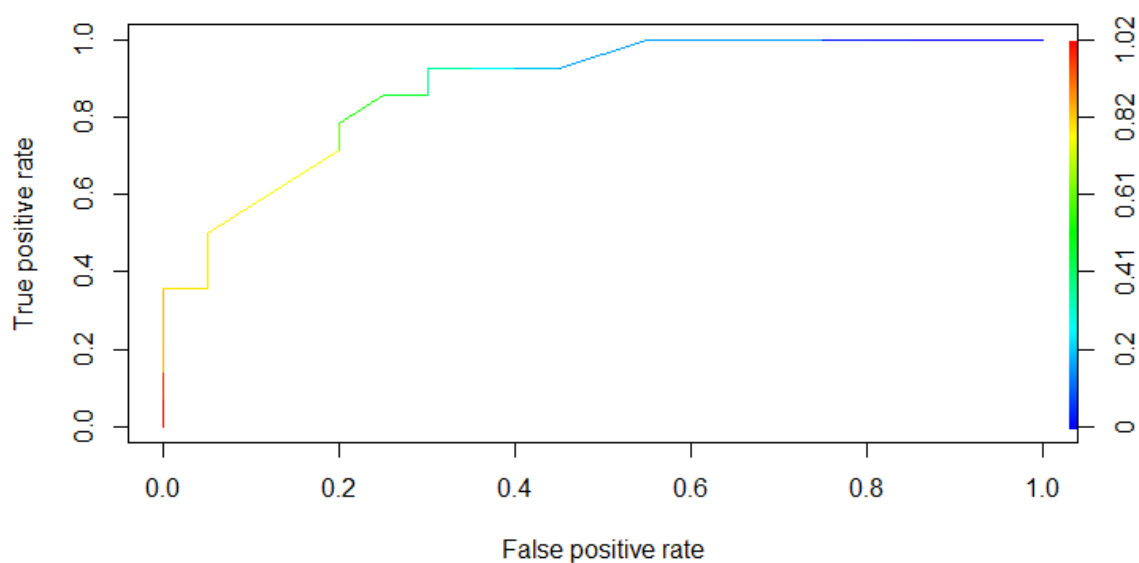


Рисунок 1 - Результаты ROC анализа.

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

Порог (cutoff) для чувствительности и специфичности представлен на Рисунке 2. Оптимальное значение cutoff составило 0,53. Чувствительность модели (sensivity) была 0,78; специфичность (specifity) - 0,8 (при заданном пороге).

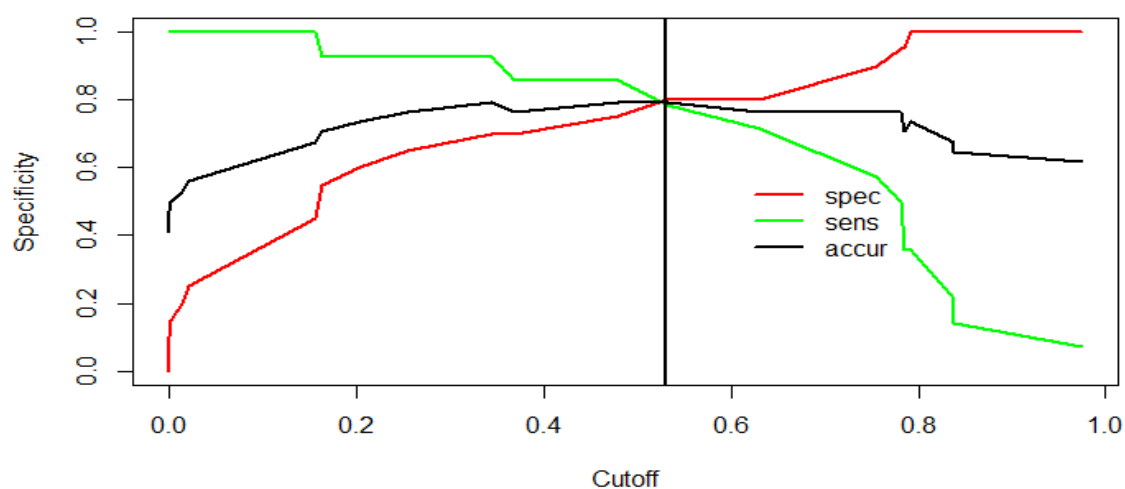


Рисунок 2 - График пересечения кривых чувствительности, специфичности и точности модели.

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.

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Измайлова, О.В. Фармакогенетика оланзапина. Фармакогенетика палиперидона / О.В. Измайлова, Л.Ш. Ахметова // Клиническая психофармакогенетика: монография / под ред. Р.Ф. Насыровой, Н.Г. Незнанова. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2019. - С. 141-156.

2. Безопасность терапии антипсихотиками: ген серотонинового рецептора *HTR2A* и метаболические нарушения / Л. Ахметова, М. Толмачев, Н. Шнайдер, Т. Потупчик, Е. Ершов, А. Бугорский, В. Кравцов, А. Тараскина, Б. Андреев, К. Яхин, Н. Незнанов, Р. Насырова // Врач. – 2019. - № 1. – С. 40–45. (журнал перечня ВАК)

3. Association of the *HTR2A* T102C SNP with Weight Gain and Changes in Biochemical Markers in Patients Receiving Antipsychotics / M.Y. Tolmachev, L.S. Akhmetova, N.A. Shnayder, E.E. Ershov, A.V. Bugorsky, V.V. Kravtsov, A.E. Taraskina, B.V. Andreev, K.K. Yakhin, N.G. Neznanov, R.F. Nasyrova // Int. J. Biomedicine. - 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 186-191. (журнал списка World of Science)

4. Фармакогенетика шизофрении в реальной клинической практике: клинический случай / Б.В. Андреев, Р.Ф. Насырова, Н.А. Шнайдер, К.О. Миронов, Г.А. Шипулин, О.П. Дрибноходова, Е.А. Голосов, М.Ю. Толмачев, А.А. Курылев, Л.Ш. Ахметова, О.В. Лиманкин, Н.Г. Незнанов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2018. – Т. 10, № 4. - С. 88-93. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-88-93> (журнал списка Scopus)

5. Полиморфизм гена серотонинового рецептора 5-HT_{2A} (rs6313) ассоциирован с набором веса при приеме антипсихотиков / Л.Ш. Ахметова, М.Ю. Толмачев, Е.Е. Ершов, В.В. Кравцов, Р.Ф. Насырова // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии: материалы V Научно-практической конференции с международным участием. – СПб., 2018. – С. 106-108.

6. Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: перспективы использования в психиатрической практике / Р.Ф. Насырова, К.О. Миронов, М.Ю. Толмачев, В.А. Животова, Е.А. Дунаева, Е.Е. Ершов, Л.Ш. Ахметова, Н.Г. Незнанов, Г.А. Шипулин // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2018. – Приложение: Материалы V съезда фармакологов России. – С. 171.

7. Полиморфизм гена серотонинового рецептора HTR_{2A} (rs6316) как маркер антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: предварительные результаты проспективного исследования / Р.Ф. Насырова, Д.Н. Сосин, В.В. Тепляшина, К.А. Сосина, Е.Е. Ершов, Л.Ш. Ахметова, О.В. Воликова, Н.Г. Незнанов // Психотерапия, психофармакотерапия, психологическое консультирование – грани исследуемого: материалы VII Международного Санкт-Петербургского конгресса, 17-18 марта 2017. - СПб., 2017. - С. 162-163.

8. Ассоциация полиморфных вариантов генов адренергических рецепторов с антипсихотик-индуцированным набором веса / Л.Ш. Ахметова, М.Ю. Толмачев, Е.Е. Ершов, Р.Ф. Насырова // Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии: материалы IV научно-практической конференции с участием специалистов Восточно-Европейского региона Всемирной психиатрической ассоциации. – СПб., 2017. - С. 24-27.

9. Фармакогенетика антипсихотик-индуцированных метаболических нарушений: актуальное состояние проблемы / Р.Ф. Насырова, Н.А. Сивакова, Д.В. Ивашенко, Д.Н. Сосин, Е.Е. Ершов, К.А. Сосина, Л.Ш. Ахметова, О.В. Воликова, Т.З. Бейбалаева, Н.Г. Незнанов // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2016. - № 3. - С. 67-80.

10. Pharmacogenetics of antipsychotic-induced metabolic disturbances: preliminary results for DRD2 rs1800497 and HTR_{2A} rs6313 in Russians / D.V. Ivashchenko, D.N. Sosin, E.E. Ershov, T.Z. Beybalaeva, L.Sh. Akhmetova, O.V. Volikova, M.V. Ivanov, R.F. Nasyrova, N.G. Neznanov // Abstract Book Regional Conference WPA 2016 “Mental Health, Directions and Challenges”. – 2016. - P. 21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АИИВ – антипсихотик-индуцированное изменение веса

НР – нежелательная реакция

ДИ – доверительный интервал

ОНВ – однонуклеотидный 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