

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

Утверждено  
к печати решением  
Ученого Совета  
НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева  
Протокол № 5 от 24.09.2020

**Применение фармакогенетических биомаркеров для профилактики  
терапевтической резистентности при шизофрении**

*Методические рекомендации*

Санкт-Петербург  
2020

УДК: 615.214:616.895.8(075.4)

Применение фармакогенетических биомаркеров для профилактики терапевтической резистентности при шизофрении: методические рекомендации / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева; авторы-сост.: М.А. Тумова, Д.Н. Сосин, М.В. Иванов, М.Г. Янушко, М.В. Шаманина, Д.С. Зубов, Л.М. Муслимова, Д.В. Иващенко, Д.А. Сычев. – СПб.: / НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020. – 12 с.

**Организации-разработчики:** федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Авторы-составители:** Тумова М.А., Сосин Д.Н., Иванов М.В., Янушко М.Г., Шаманина М.В., Зубов Д.С., Муслимова Л.М., Иващенко Д.В., Сычев Д.А.

**Рецензент:** Гречаный С.В. –заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.

#### **Аннотация**

Методические рекомендации содержат результаты, полученные при анализе данных, отражающих носительство однонуклеотидных полиморфизмов гена CYP2D6 и их влияние на формирование феномена терапевтической резистентности при шизофрении. Приведены рекомендации по контролю рациональности психофармакотерапии при терапии пациентов с шизофренией. Приведенные в тексте рекомендации направлены на своевременную коррекцию психофармакотерапии у пациентов, имеющих повышенный риск развития терапевтической резистентности что, несомненно, будет способствовать повышению эффективности лечения. Доказательность и новизна полученных персонафицированных показателей для формирования терапевтической тактики подчеркивают целесообразность внедрения данных рекомендаций в клиническую практику.

Методические рекомендации предназначены для врачей-психиатров, психиатров-наркологов, неврологов, клинических фармакологов, врачей общей практики, ординаторов и студентов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-94651-067-7

© НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2020.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ                   МАРКЕРЫ                   ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ .....	5
ОЦЕНКА ИНДЕКСА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ТЕРАПИИ.....	7
АНАЛИЗ НОСИТЕЛЬСТВА ОНП СУР2D6 И ИНДЕКСА РАЦИОНАЛЬНОСТИ ПФТ.....	8
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	8
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ .....	11
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	12

## **Применение фармакогенетических биомаркеров для профилактики терапевтической резистентности при шизофрении**

М. А. Тумова, Д. Н. Сосин, М. В. Иванов, М. Г. Янушко, М. В. Шаманина, Д. С. Зубов, Л. М. Муслимова, Д. В. Иващенко, Д. А. Сычев

### **ВВЕДЕНИЕ**

По данным ВОЗ во всем мире шизофренией страдают более 20 миллионов человек [1]. Несмотря на большое разнообразие различных терапевтических вмешательств, на сегодняшний день примерно треть всех пациентов имеют терапевтическую резистентность при шизофрении (ТРШ), то есть недостаточный ответ, либо полное отсутствие ответа на терапию антипсихотиками (АП) [2, 3]. ТРШ несет в себе большое количество проблем не только для самого пациента, но и для его родственников. Значительное увеличение сроков госпитализации и применение большого числа дорогостоящих лекарственных средств (ЛС) приводят к значительным финансовым затратам государства на лечение пациентов с шизофренией [4].

Большинство современных авторов [5, 6] придерживаются мнения, что ТРШ может быть диагностирована, если рассматриваемый случай отвечает следующим критериям:

- 1) Наличие как минимум двух полноценных курсов АП терапии (один из которых должен быть проведен АП второго поколения) с их назначением в адекватной дозе продолжительностью 4–6 недель, которые заканчивались без должного положительного ответа и в особенности при сохранении психотической симптоматики;
- 2) сохранение стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента;
- 3) сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или злоупотребления психоактивными веществами.

На сегодняшний день ни одна из теорий патогенеза шизофрении не может в полной мере объяснить развитие ТРШ [7, 8]. Возможно, что причиной ТРШ могут являться не нарушения только одной нейромедиаторной системы, а более глубокие метаболические расстройства и взаимодействие целого комплекса различных реакций в организме конкретного пациента [9, 10]. Выделение предикторов терапевтической резистентности позволит диагностировать развитие данного состояния на более раннем этапе, что в свою очередь позволит начать применение противорезистентной терапии как можно раньше.

В результате проведенных исследований установлено, что: более ранний возраст начала психического расстройства [11]; большая длительность психотической симптоматики до начала терапии [12]; отягощенная психотическими

расстройствами наследственность; зависимость от различных психоактивных веществ; мужской пол; наличие выраженных негативных расстройств [13, 14, 15] несут в себе более высокий риск развития ТРШ. Кроме этого, существуют данные, что нерациональная психофармакотерапия может увеличивать риск развития ТРШ [16].

Учитывая тот факт, что пациенты с психопатологически-отягощенной наследственностью имеют больший риск развития ТРШ [13, 14], представляется достаточно актуальным поиск генетических маркеров ТРШ. Генетически детерминированные фармакокинетические факторы могут влиять на метаболизм психофармакотерапии, тем самым приводя к изменению концентрации ЛС в крови, соответственно, оказывая влияние на эффективность и безопасность лечения.

В настоящих методических рекомендациях представлены данные о влиянии носительства полиморфизмов *CYP2D6\*4* и *CYP2D6\*10* на риск развития ТРШ.

## Основные термины и определения

**Фармакогенетика.** Под термином фармакогенетика понимают исследование эффективности и безопасности ЛС и зависимость данных характеристик от генотипа конкретного пациента [17].

**Терапевтическая резистентность при шизофрении** — отсутствие ответа на два (и более) курса АП (минимум один из которых должен быть проведен АП второго поколения) в адекватной дозе, продолжительностью 4–6 недель без должного ответа, в особенности при сохранении стойкой психотической симптоматики, оказывающей влияние на поведение и функционирование пациента и/или сохранение суицидальных тенденций, насильственных действий или злоупотребления психоактивными веществами [5, 6].

**Ультра-резистентная шизофрения** — отсутствие ответа на адекватную терапию клозапином при соблюдении критериев ТРШ [18].

**Индекс рациональности применения ЛС (MAI — Medication Appropriateness Index)** — стандартизированный показатель, позволяющий оценить соответствие элементов фармакотерапии целям лечения, риск взаимодействия ЛС и возникновения нежелательных побочных реакций (НПР) [19, 20] (Приложение 1).

**Одиночный нуклеотидный полиморфизм** — отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Фармакогенетические маркеры терапевтической резистентности при шизофрении

Одними из самых распространенных фармакокинетических генов-кандидатов являются гены семейства цитохромов P450. Они участвуют в метаболизме I фазы ксенобиотиков, ЛС, а также различных эндогенных соединений.

Всего известно 18 семейств *CYP450*, из них наиболее активно участвуют в метаболизме ЛС *CYP1*, *CYP2*, *CYP3*. Семейства, в свою очередь подразделяются на 43 подсемейства (например, *CYP1A2*, *CYP3A4* и *CYP2D6*) [21]. Доля цитохрома 2D6 составляет всего 2% от всех ферментов *CYP450*, экспрессируемых в печени, однако он участвует в метаболизме около 20% ЛС и особенно психотропных препаратов [22]. Данный ген имеет более 100 различных аллельных вариантов [23].

Фенотипическое проявление активности гена *CYP2D6*, полученные в результате анализов его ОНП, классифицируются на активные или экстенсивные (ЕМ от англ. extensive metabolizers), промежуточные (ИМ от англ. intermediate metabolizers), медленные (PM от англ. poor metabolizers), а также сверхактивные (UM от англ. ultrarapid metabolizers) [21]. Наиболее распространенные активные метаболизаторы имеют нормальную функцию *CYP2D6*, медленные и сверхактивные метаболизаторы имеют низкую и высокую скорости метаболизма соответственно [21].

Было доказано, что определенные варианты гена *CYP2D6* ответственны за плохую переносимость и эффективность АП [24, 25].

Индивидуальные характеристики однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) данного гена зависят от этнического происхождения. Известно, что от 3 до 10% европейцев являются носителями генотипа медленного метаболизатора по *CYP2D6* [26], а 1% населения северной Европы, 10% южной Европы [27] и 29% африканских эфиопов фенотипически являются сверхактивными метаболизаторами [21]. В европейской популяции наиболее часто встречаются нулевые (неактивные) аллели ОНП *CYP2D6\*4* (rs3892097), соответственно это приводит к распространенности медленных метаболизаторов в данной популяции на уровне 70–90%.

Помимо данного ОНП за медленный тип метаболизма отвечают также *CYP2D6\*9* (rs5030656), *CYP2D6\*10* (rs1065852), *CYP2D6\*17* (rs28371706 (T); rs16947 (A)), *CYP2D6\*41* (rs28371725) [28]. Так как ОНП данного гена активно участвуют в метаболизме ЛС, не случайно большое количество исследователей пишут о его связи с эффективностью и безопасностью психотропной терапии [24, 25]. Кроме того, в недавнем исследовании, проведенном S. Thümmler и соавт. (2018), на примере подростков с психическими нарушениями было показано, что функционально аномальные ОНП гена *CYP2D6* связаны с формированием терапевтической резистентности при различных психических расстройствах [21].

На сегодняшний день существуют рекомендации по коррекции дозировок антидепрессантов и антипсихотиков в зависимости от генотипов *CYP2D6* и *CYP2C19* [29].

Ряд авторов продемонстрировали, что при терапии, назначенной на основании фармакогенетического тестирования, у пациентов отмечалась более высокая эффективность и безопасность [30].

На метаболизм ЛС вместе с генетическими факторами значимое влияние оказывают и экзогенные воздействия. В исследовании Mostafa et al. (2018) было показано, что у медленных метаболизаторов *CYP2C19* и *CYP2D6* многократно

увеличивалась концентрация ЛС, метаболизирующихся этими ферментами, при совместном применении с другими препаратами или веществами, ингибирующими активность *CYP2C19* и *CYP2D6* [31].

Таким образом, возможно, что при определенной генетической (фармакогенетической) предрасположенности и экзогенном влиянии (в нашем случае проводимой психофармакотерапией) у части пациентов с шизофренией увеличивается риск развития терапевтической резистентности.

### Оценка индекса рациональности терапии

Пациенты с ТРШ являются одной из самых проблемных групп современной клинической психиатрии. Отсутствие эффективности проводимой терапии способствует тому, что клиницисты идут по пути аугментации, в связи с чем значительно увеличивается длительность приема препаратов, а также их количество и, соответственно, повышается риск развития межлекарственных взаимодействий. Развитие некоторых НПР также способствует назначению дополнительных ЛС.

Ввиду вышеописанного целесообразным является оценка рациональности применения ЛС. Рациональность проводимой фармакотерапии оценивается с помощью стандартизованного инструмента — МАИ (Индекс рациональности терапии от англ. Medical Appropriateness Index), данный опросник переведен на русский язык [22, 23]. Метод МАИ позволяет выразить рациональность применения ЛС у пациента в баллах, что упрощает и формализует последующий анализ. Итоговый балл анкеты отрицательно коррелирует с рациональностью применения ЛС (см. Приложение 1).

Индекс рациональности применения ЛС (МАИ — Medication Appropriateness Index) — стандартизованный показатель, позволяющий оценить соответствие элементов фармакотерапии целям лечения, риск взаимодействия ЛС и возникновения нежелательных побочных реакций (НПР). Возможные цели применения МАИ включают в себя следующие:

- определение соответствия ЛС целям терапии и выявление ЛС, применение которых нецелесообразно;
- принятие решения об отмене ЛС;
- оценка риска возникновения НПР;
- оценка качества фармакотерапии, в том числе в клинических исследованиях;
- оптимизация фармакотерапии;
- разработка и модификация страховых программ.

Оценку межлекарственных взаимодействий целесообразно проводить при помощи специализированного инструмента — Drugs Interaction Checker ([www.drugs.com](http://www.drugs.com)). После оценки все межлекарственные взаимодействия распределяются на три категории (соответственно риску развитию НПР): Minor (незначительные), Moderate (средней степени тяжести), Major (тяжелые).

## Анализ носительства ОНП *CYP2D6* и индекса рациональности ПФТ

Авторами было проведено исследование влияния носительства ОНП *CYP2D6\*4* и *CYP2D6\*10* на формирование ТРШ. В исследовании приняли участие 130 пациентов с диагнозами из рубрик F20, F21 и F25 по МКБ-10. Из них 51 пациент имел хороший ответ на психофармакотерапию («респондеры»), а 79 пациентов страдали ТРШ. В настоящей работе последовательно и комплексно изучены различные факторы, влияющие на ТРШ, в том числе клинические, терапевтические и фармакогенетические. Была учтена ПФТ, принимаемая на момент участия в исследовании, а также в пределах двух предшествующих курсов. Для каждого курса ПФТ оценен индекс МАИ.

При проведении сравнительного анализа данных групп пациентов было получено, что в группе пациентов с ТРШ отмечался более высокий индекс МАИ для прошлых курсов психофармакотерапии ( $p = 0,019$ ). Учитывая данный факт, нельзя исключить влияние рациональности ПФТ на формирование ТРШ.

Анализ количества межлекарственных взаимодействий и индекса МАИ показал, что носители гетерозиготного генотипа СТ ОНП *CYP2D6\*10* в общей выборке и группе «респондеров» имели более высокий индекс МАИ при текущем курсе терапии. На уровне тенденции к достоверности носители этого же генотипа имели большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» и более высокий индекс МАИ при прошлых курсах терапии в группе «респондеров».

Носители гетерозиготного генотипа ГА ОНП *CYP2D6\*4* также имели более высокий индекс МАИ и большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» при текущем курсе терапии в общей выборке и группе пациентов с ТРШ. На уровне тенденции к достоверности носители данного гетерозиготного генотипа имели более высокий индекс МАИ при текущем и прошлых курсах терапии в группе ТРШ и «респондеров», а также большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Major» при текущем курсе терапии в общей выборке. Как мы писали ранее, индекс МАИ обратно пропорционально коррелирует с рациональностью применения фармакотерапии.

Получены ассоциации носительства гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4* с более высокими дозами и длительными сроками приема АП.

По данным линейной регрессии мы получили, что наличие межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» зависит от носительства ОНП *CYP2D6\*4* ( $F = 3,9$ ;  $R^2 = 0,134$ ;  $p = 0,006$ ). Носители гетерозиготного генотипа ГА имели большее количество межлекарственных взаимодействий данной категории.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более высокий индекс МАИ, большее количество межлекарственных взаимодействий, а также высокие дозы и сроки приема АП у носителей гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4* могут быть связаны с тем, что носительство данных генотипов ассоциировано с промежуточным (генотип СТ



ОНП *CYP2D6\*10*) и медленным (генотип GA ОНП *CYP2D6\*4*) уровнем метаболизма изоэнзима *CYP2D6*. Как известно, уровень метаболизма конкретного пациента может оказывать влияние на эффективность и безопасность проводимой терапии. Индекс МАИ включает в себя большое количество различных факторов, в том числе наличие межлекарственных взаимодействий, данные об эффективности, дозе, длительности применения ЛС и т. д. Количество и клиническая значимость межлекарственных взаимодействий, безусловно, не может быть напрямую связана с генотипом конкретного пациента. Как мы писали ранее, при отсутствии эффективности, как известно, практикующие врачи идут по пути увеличения дозы АП, а также аугментации терапии, в связи с чем значительно увеличивается длительность приема препаратов, а также их количество и, соответственно, повышается риск развития межлекарственных взаимодействий.

Таким образом можно сказать, что целесообразным является определение индекса МАИ у носителей гетерозиготных генотипов ОНП *CYP2D6\*10* и *CYP2D6\*4* и своевременная коррекция психотропной терапии с целью предупреждения развития ТРШ.

### Список литературы

1. *Charlson F. J., Ferrari A. J., Santomauro D. F. et al.* Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr. Bull.* 2018; 44(6): 1195–1203. doi:10.1093/schbul/sby058.
2. *Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э.* Психофармакотерапия шизофрении. Психиатрия: национальное руководство. Под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 299–328.
3. *Lally J., MacCabe J. H.* Antipsychotic medication in schizophrenia: a review. *Br. Med. Bull.* 2015; 114(1): 169–179. doi:10.1093/bmb/ldv017.
4. *Iasevoli F., Giordano S., Balletta R. et al.* Treatment resistant schizophrenia is associated with the worst community functioning among severely-ill highly-disabling psychiatric conditions and the most relevant predictor of poorer achievements in functional milestones. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016; 65: 34–48. doi:10.1016/j.pnpbp.2015.08.010.
5. *Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Капилетти С. Г.* Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина — клинической практике). Под ред. С. Н. Мосолова. М.: Социально-политическая мысль, 2012: 11–61.
6. *Stahl S. M.* *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications.* 4th ed. New York: Cambridge University Press, 2013; 626.
7. *Nucifora F. C. Jr, Mihaljevic M., Lee B. J., Sawa A.* Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics.* 2017; 14(3): 750–761. doi:10.1007/s13311-017-0552-9.
8. *Tarazi F. I., Zhang K., Baldessarini R. J.* Dopamine D4 receptors: beyond schizophrenia. *J. Recept. Signal. Transduct. Res.* 2004; 24(3): 131–147. doi:10.1081/rrs-200032076.
9. *Stone J. M., Raffin M., Morrison P., McGuire P. K.* Review: The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24(7): 953–964. doi:10.1177/0269881109106959.
10. *Mouchlianitis E., Bloomfield M. A., Law V. et al.* Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr. Bull.* 2016; 42(3): 744–752. doi:10.1093/schbul/sbv151.

11. Reichert A., Krelider S., Mehler-Wex C. et al. The psychopathological and psycho-social outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up [Электронный ресурс]. Child. Adolesc. Psychiatry. Ment. Health. 2008; 2(1). Article: 6. doi:10.1186/1753-2000-2-6.
12. Owens D. C., Johnstone E. C., Miller P. et al. Duration of untreated illness and outcome in schizophrenia: test of predictions in relation to relapse risk. Br. J. Psychiatry. 2010; 196(4): 296–301. doi:10.1192/bjp.bp.109.067694.
13. Crespo-Facorro B., de la Foz V. O., Ayesa-Arriola R. et al. Prediction of acute clinical response following a first episode of non affective psychosis: results of a cohort of 375 patients from the Spanish PAFIP study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013; 44: 162–167. doi:10.1016/j.pnpbp.2013.02.009.
14. Hassan A. N., De Luca V. The effect of lifetime adversities on resistance to antipsychotic treatment in schizophrenia patients. Schizophr. Res. 2015; 161(2–3): 496–500. doi:10.1016/j.schres.2014.10.048.
15. Lindenmayer J., Khan A. Assessment of therapy-resistant schizophrenia. Therapy-resistant schizophrenia. Ed. by H. Elkis, H. Meltzer. Basel (Switzerland): Karger, 2010: 9–32. doi:10.1159/isbn.978-3-8055-9512-4.
16. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 108(10): 81–86.
17. Collins F. S., Varmus H. A. New Initiative on Precision Medicine. N. Engl. J. Med. 2015; 372(9): 793–795. doi:10.1056/NEJMp1500523.
18. Mouaffak F., Kebir O., Chayet M. et al. Association of Disrupted in Schizophrenia 1 (DISC1) missense variants with ultra-resistant schizophrenia. Pharmacogenomics J. 2011; 11(4): 267–273.
19. Сычев Д. А., Сосновский Е. Е., Отделенов В. А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 25(3): 79–82.
20. Hanlon J. T., Schmader K. E., Samsa G. P., et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. J. Clin. Epidemiol. 1992; 45(10): 1045–1051. doi:10.1016/0895-4356(92)90144-c.
21. Thümmler S., Dor E., David R. et al. Pharmacoresistant Severe Mental Health Disorders in Children and Adolescents: Functional Abnormalities of Cytochrome P450 2D6. Front. Psychiatry. 2018; 9. doi:10.3389/fpsy.2018.00002.
22. Kapur B. M., Lala P. K., Shaw J. L. Pharmacogenetics of chronic pain management. Clin. Biochem. 2014; 47(13–14): 1169–1187. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065.
23. Hicks J. K., Bishop J. R., Sangkuhl K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. Clin. Pharmacol. Ther. 2015; 98(2): 127–134. doi:10.1002/cpt.147.
24. Gassó P., Rodríguez N., Mas S. et al. Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients. Pharmacogenomics J. 2014; 14(5): 457–462. doi:10.1038/tj.2014.12.
25. Youngster I., Zachor D. A., Gabis L. V. et al. CYP2D6 genotyping in pediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. Dev. Med. Child. Neurol. 2014; 56(10): 990–994. doi:10.1111/dmcn.12470.
26. McGrane I. R., Loveland J. G. Pharmacogenetics of Cytochrome P450 Enzymes in American Indian and Caucasian Children Admitted to a Psychiatric Hospital. J. Child. Adolesc. Psychopharmacol. 2016; 26(4): 395–399. doi:10.1089/cap.2015.0180.

27. *Scordo M. G., Caputi A. P., D'Arrigo C. et al.* Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol. Res.* 2004; 50(2): 195–200. doi:10.1016/j.phrs.2004.01.004.
28. *Zanger U. M., Schwab M.* Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 2013; 138(1): 103–141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
29. *Chang D. D., Eyreuro H. A., Abbott R. et al.* Pharmacogenetic guidelines and decision support tools for depression treatment: application to late-life. *Pharmacogenomics.* 2018; 19(16): 1269–1284. doi:10.2217/pgs-2018-0099.
30. *Volpi S., Potkin S. G., Hall-Flavin D.K., Winner J. G., Allen J. D. et al.* Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting. *Pharmacogenet Genomics.* 2013; 23(10): 535–548. doi:10.1097/FPC.0b013e3283649b9a.
31. *Mostafa E. A. M., Saleh M.M.S., Ashour N. E., Haiba A. A. A., Al-Ansary A. M. F.* Productivity, fruit properties and genetic diversity by molecular markers of four Egyptian female date palm cultivars and five different pollinizers. *Bioscience research,* 2018; 15(1): 166–175.

### **Список обозначений и сокращений**

АП — антипсихотические препараты

ПФТ — психофармакотерапия

ЛС — лекарственные средства

ОНП — однонуклеотидный полиморфизм

МАИ — индекс рациональности применения лекарственного средства (от англ. Medication Appropriateness Index)

НПР — нежелательные побочные реакции

ТРШ — терапевтическая резистентность при шизофрении

## Medication Appropriateness Index (MAI)

Вопрос	Ответ	Балл
Есть ли показания для назначения данного ЛС?	Есть	0
	Нет	3
ЛС эффективно для лечения данного заболевания?	Применение ЛС регламентировано в КР	0
	Применение ЛС не регламентировано или не рекомендовано в КР	3
Правильно ли подобрана доза ЛС?	Режим дозирования соответствует регламентированному инструкцией	0
	Режим дозирования не соответствует регламентированному инструкцией	2
Имеются ли клинически значимые межлекарственные взаимодействия?	Взаимодействия относятся к категории «Minor»	0
	Взаимодействия относятся к категории «Major»	2
Может ли ЛС оказывать негативное влияние на имеющиеся у пациента заболевания или состояния?	В диагнозе нет противопоказаний, или результаты лабораторных и инструментальных исследований не являются противопоказаниями	0
	В диагнозе есть противопоказания, или результаты лабораторных и инструментальных исследований являются противопоказаниями	2
Есть ли повторения назначений (в т. ч. препараты из одной группы)	Нет дублирования как по ЛС, так и по группе ЛС	0
	В назначениях есть дублирование ЛС	1
Приемлема ли длительность терапии?	Длительность применения ЛС строго соответствует инструкции/КР	0
	Длительность применения ЛС не соответствует инструкции/КР	1
<b>ОБЩИЙ БАЛЛ</b>		