

Фармакогенетический подход к повышению эффективности и безопасности антипсихотической фармакотерапии шизофрении

А.О. Кибитов¹, Д.В. Иващенко^{2, 3}, Д.А. Сычев²

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ

³ ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Актуальность. В рамках фармакотерапии шизофрении имеется выраженная межиндивидуальная вариабельность терапевтической эффективности антипсихотиков (АП), а также спектра и степени выраженности их побочных эффектов. Причиной такой вариабельности могут служить как экзогенные факторы, так и врожденные особенности пациента: генетические различия в биологических системах, отвечающих за фармакокинетику и фармакодинамику АП. Практический результат фармакогенетического анализа – возможность предварительного прогноза индивидуальной эффективности и безопасности АП до его назначения.

Цель данного обзора – анализ современных данных для оценки возможностей применения фармакогенетического подхода в клинической практике при антипсихотической терапии шизофрении.

Результаты. На сегодняшний день наивысший уровень доказанности и внедрения имеют генетические маркеры для оценки риска развития тяжелых побочных эффектов АП, однако достоверных данных для оценки терапевтического эффекта АП недостаточно. Фармакогенетические тесты для цитохрома CYP2D6, метаболизирующего большинство АП, уже включены в зарубежные клинические рекомендации для галоперидола, арипипразола, рисперидона, перфеназина, зуклопентиксола, клозапина, тиоридазина. Рекомендации должны интерпретироваться с осторожностью до появления результатов отечественных доказательных широкомасштабных исследований в этой области. Для многих АП, а также для пролонгированных инъекционных форм АП пока нет фармакогенетических рекомендаций. В случае выявления принадлежности пациента к группе риска развития тяжелых побочных эффектов АП необходимо проводить терапевтический лекарственный мониторинг и консультации клинического фармаколога.

Выводы. Внедрение в ближайшие годы инструментов трансляции результатов комплексного генетического тестирования (фармакокинетические и фармакодинамические генетические маркеры) в виде готового алгоритма принятия решений и индивидуального выбора оптимального АП будет способствовать успешной персонализации фармакотерапии шизофрении в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, антипсихотики, фармакогенетические исследования, персонализированная медицина, генетическое тестирование.

КОНТАКТ: druggen@mail.ru

Введение

Шизофрения выявляется лишь у 0,7 % популяции [1], однако она входит в список первых 25 лидирующих заболеваний в мире по уровню инвалидизации и имеет серьезные медицинские, социальные и экономические последствия [1–4], причем значительная их часть связана с неэффективностью назначаемой терапии [4, 5].

Эффективность терапии шизофрении представляет собой сложную фармакологическую, клиническую, социальную и экономическую проблему [5, 6]. Современный подход предполагает оценивать эффективность терапии как комплекса, состоящего из нескольких компонентов (доменов): симптоматическая ремиссия и удержание в терапевтической программе; оценка аффективной симптоматики; оценка когнитивного функционирования, удовлетворенности лечением со стороны пациента; оценка изменения уровня личного и социального функционирования в результате терапии [7, 8]. Согласно современным данным, от 20 до 50 % пациентов с шизофренией не достигают стабильной ремиссии на фоне проводимой антипсихотической терапии [2, 9], не более 26 % пациентов, находящихся на амбулаторном наблюдении, удовлетворяют критериям полной ремиссии

[10]. Очевидно, имеется значительная потребность в повышении эффективности антипсихотической терапии как в целом, так и у конкретного пациента. Существует и выраженная межиндивидуальная вариабельность терапевтической эффективности антипсихотических препаратов (АП), а также спектра и степени выраженности их побочных эффектов [11]. Данная вариабельность обусловлена как клинико-демографическими (возраст, пол, тяжесть и стаж заболевания, опыт приема антипсихотиков), так и биологическими факторами: в числе последних основной вес имеют генетические особенности пациента [12].

Генетические причины вариабельности эффективности фармакотерапии могут быть проявлением клинической и генетической гетерогенности шизофрении [13–16], и (или) результатом фармакогенетического влияния генетических различий в биологических системах, отвечающих за биотрансформацию и биодоступность АП (фармакокинетику) и определяющих эффект воздействия АП на его прямые и косвенные фармакологические мишени (фармакодинамику) [17–19]. По результатам близнецовых исследований показан высокий уровень генетического контроля эффекта фармакологических препаратов. При этом эффект препарата не является совершенно

статичной характеристикой и может варьироваться и у одного индивидуума, однако диапазон этой вариативности несравним по широте с диапазоном межиндивидуальной вариативности [54].

Современный подход к повышению эффективности терапии предполагает активное использование концепции персонализированной медицины – максимальную индивидуализацию терапевтических подходов к конкретному пациенту на основании комплекса валидных биомаркеров [21, 22], в том числе и генетических и фармакогенетических [23, 24], с возможностью прогноза эффективности и безопасности препарата до его назначения [24, 25].

Фармакогенетический анализ дает возможность индивидуализации терапии на основе генетического тестирования: от назначения препарата без предварительного подбора и оптимальной дозировки с начала лечения до выбора наиболее подходящей лекарственной формы и способа доставки. Само генетическое тестирование активно внедряется в клиническую практику, стремительно дешевеет и становится рутинным методом лабораторной диагностики и скрининга пациентов [25]. Рутинное генетическое тестирование – анализ ДНК пациента из любого биологического образца (кровь, слюна, эпителий) с определением специфического индивидуального генетического варианта (генотипа) в определенном месте определенного гена открывает прямые возможности для применения фармакогенетических тестов в клинической практике, в том числе и в контексте персонализации антипсихотической терапии [22, 26–28]. С учетом необходимости длительного, часто пожизненного приема АП пациентами с шизофренией индивидуальный подбор АП на основе фармакогенетического тестирования выгоден как с точки зрения повышения эффективности терапии и качества жизни пациента [29], так и в экономическом отношении [29–31]. Однако, несмотря на оптимистические ожидания и значительное количество разрозненных данных, результаты доказательных исследований противоречивы и часто конфликтны [12, 27, 32]. Имеется насущная необходимость выделения наиболее важных фактов и закономерностей, а также адекватных практических алгоритмов для применения фармакогенетического тестирования в рамках фармакотерапии шизофрении [33, 34].

Цель данного обзора – анализ современных данных для оценки возможностей применения фармакогенетического подхода для оптимизации антипсихотической фармакотерапии шизофрении.

Вклад генетических факторов в развитие шизофрении

Важной причиной вариативности терапевтического эффекта может быть генетическая гетерогенность самого заболевания. У пациентов с одним клиническим диагнозом генетические различия могут быть существенными и даже критическими в аспекте адекватности, а следовательно, и эффективности терапии [16].

Шизофрения относится к обширному классу болезней наследственного предрасположения мультифакториального характера и полигенной природы,

вклад генетических факторов среди всех причин заболевания составляет до 80 % [14, 35, 36]. Считается, что вероятность развития таких заболеваний, обусловленная только генетическими причинами, может быть связана с генетическим полиморфизмом, т. е. наличием в геноме многообразных вариантов структуры генов. Индивидуальный уровень генетического риска может быть как результатом аддитивного влияния частых генетических вариантов с небольшим эффектом, так и редких вариантов с более выраженным эффектом [14, 35]. Важную роль в понимании генетического влияния на риск формирования заболеваний этого класса имеет феномен взаимодействия генов и процессы взаимодействия «ген – окружающая среда» [43], а также эпигенетические механизмы [15], регулирующие экспрессию генов без изменений последовательности ДНК.

По результатам полногеномных исследований и изучения генов-кандидатов выявлено более 100 генетических полиморфизмов, связанных с высоким риском развития шизофрении, причем большинство из них лежит вне кодирующих областей. Предполагается, что полиморфизмы проявляют свою активность через механизмы влияния на экспрессию генов [35, 37] и их генетические эффекты могут быть связаны с регуляцией функционирования не только отдельных генов или систем генов, но и генома в целом, что имеет особую важность на стадии раннего развития ЦНС [15]. Не исключено, что пациенты с разным уровнем генетического риска шизофрении будут демонстрировать различные эффекты (как терапевтические, так и побочные) при применении одних и тех же АП в сравнимых дозах и режимах.

Фармакогенетика эффективности и безопасности антипсихотической терапии

Антипсихотики первой генерации (АПГ) преимущественно блокируют дофаминергические (ДА) рецепторы второго типа (DRD2) и хорошо купируют прежде всего, позитивную симптоматику, однако вызывают существенные и часто тяжелые экстрапирамидные побочные эффекты [5, 38], ограничивающие их применение. Современные АП второй генерации (АВГ) или атипичные АП, обладают более широким фармакологическим спектром активности и воздействуют также на рецепторы серотонина (5HTR), в основном второго типа (5HTR2), что приводит к существенно меньшей выраженности экстрапирамидных побочных эффектов [5, 39]. Большое количество контролируемых рандомизированных клинических исследований, убедительных с позиции доказательной медицины, показывают эффективность АВГ, сравнимую с АПГ, в отношении контроля над продуктивными симптомами шизофрении [5, 38, 40]. К несомненным преимуществам АВГ относится их способность оказывать влияние на негативную симптоматику [5, 38] и когнитивные [5, 41] нарушения при шизофрении. Серьезными побочными эффектами АВГ считаются метаболические нарушения в виде повышения веса, нарушений липидного и углеводного обмена, вплоть до формирования

метаболического синдрома с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [40, 42, 43].

Имеется выраженная индивидуальная вариабельность терапевтического и побочных эффектов АП. Важным биологическим фактором в данном случае могут являться генетически обусловленные дефекты систем транспортировки и метаболизма ксенобиотиков (фармакокинетические факторы) и белков – мишеней лекарственного средства (фармакодинамические факторы). Возможно, часто выявляемое состояние терапевтической резистентности у больных шизофренией [9, 40] обусловлено специфическими комбинациями полиморфных вариантов нескольких десятков или сотен генов, имеющих отношение и к патогенезу шизофрении, и к фармакогенетике антипсихотиков [44]. Очевидно, что при возможности выявить генетические маркеры выраженности как терапевтических, так и побочных эффектов, а также совокупность маркеров, прогнозирующую искомый баланс эффектов у конкретного пациента, данные генетического тестирования будут крайне востребованы при выборе не только препарата, но также его дозировок и режима применения.

Феномен генетического полиморфизма считается генетической основой разнообразия вариантов ответа на фармакологические препараты. Задача фармакогенетического исследования состоит в соотношении эффекта препарата – фармакологического «фенотипа» с «генотипом» – набором генов и их полиморфных вариантов, вероятных «виновников» различий в эффекте препарата, и выявлении достоверного влияния генотипа на фенотип. Фармакогенетические исследования чаще всего проводятся с использованием протоколов и дизайна клинических испытаний препаратов, однако имеется ряд важных ограничений, приводящих к существенной гетерогенности когорт, осложняющих оценку и интерпретацию результатов. Такими ограничениями являются, например, этнический фактор, влияние пола и возраста, наличие сопутствующих соматических заболеваний, сочетанный прием других препаратов и полипрагмазия, значительная толерантность к препарату при его длительном приеме и перекрестная лекарственная устойчивость.

Фармакогенетические исследования в психиатрии сопряжены с дополнительными трудностями: гипотетическим характером этиопатогенетических концепций психических заболеваний; объединением представлений о патогенезе разных нозологий в круг нескольких взаимосвязанных нейромедиаторных систем [19] и нейроэндокринной системы [43]; формальными и внутренними противоречиями диагностических систем (МКБ и DSM) с нарастанием синдромальности диагностики [13]; низким уровнем комплаенса психиатрических пациентов [45], что является решающим фактором при анализе терапевтического и побочных эффектов препарата. Кроме того, в отличие от соматической медицины в психиатрии лабораторные тесты и инструментальные исследования не применяются в качестве количественных параметров для объективизации анализа эффекта препарата по причине отсутствия надежных, верифицированных и объективных методик [21, 23, 24]. Возможность объективизации эффекта повышается при использовании

валидизированных международных клинических шкал и максимально строгого доказательного дизайна, что особенно актуально при оценке эффективности терапии в виде медикаментозной ремиссии [10, 46]. Вся совокупность описанных ограничений определяет конфликтность и невысокий уровень воспроизводимости фармакогенетических исследований как в психиатрии в целом, так и в области фармакогенетики АП. Однако на сегодняшний день можно выделить ряд важных закономерностей и определить наиболее реальные направления развития.

Фармакодинамические генетические факторы

Изучение генетического влияния на фармакодинамику с поиском прямых и косвенных мишеней АП представляет собой наиболее сложный компонент фармакогенетического анализа. Очевидно, что любой АП приводит к развитию многостороннего и сложного эффекта как через прямое воздействие на его фармакологические мишени, которое имеет свои сложные и многоступенчатые последствия, так и через косвенные мишени – нейрохимические и нейрофизиологические механизмы, вовлеченные в комплексный ответ на АП, включая их побочные эффекты [12, 39]. Рецепторы дофамина – основная мишень АП, и большинство фармакогенетических исследований фармакодинамики АП посвящены влиянию полиморфных вариантов генов ДА-рецепторов. Имеются убедительные данные о влиянии на эффективность АП некоторых полиморфизмов генов ДА-рецепторов второго (DRD2) [47, 48] и третьего типа (DRD3) [49, 50].

Поскольку АВГ реализуют свой эффект в том числе и через систему серотонина (5НТ), активно изучаются гены 5НТ рецепторов и белка – переносчика 5НТ [51]. АВГ воздействуют практически на все подтипы рецепторов серотонина, но основные эффекты (как терапевтические, так и побочные) связаны с рецепторами 5НТ1В, 5НТ1Д, 5НТ2А, 5НТ2С, 5НТ5, 5НТ6 и 5НТ7 [2, 24]. Ген рецептора серотонина типа 2А (5НТ2А) считается наиболее перспективным для прогноза ответа на терапию АВГ [32, 52]. Достаточного уровня доказательности эти результаты пока не достигают и не могут быть рекомендованы для рутинного клинического применения вне комплексных терапевтических алгоритмов.

Считается, что и побочные эффекты АП связаны в первую очередь с ДА- и 5НТ-системами. Полиморфизмы генов ДА-рецепторов связывают с риском развития поздней дискинезии [12, 53]. Полиморфизмы гена DRD2, традиционно рассматриваемые в аспекте эффективности антипсихотиков [47, 48], также вовлечены в реализацию риска развития метаболических нарушений [12, 53, 54].

Результаты генетических исследований факторов риска клинически значимого (более 7 %) набора веса при применении АП, как правило, АВГ (АП-индуцируемый набор веса – АИНВ) остаются противоречивыми [32]. Наиболее валидные результаты с хорошим уровнем воспроизводимости получены для генов, имеющих отношение к регуляции пищевого поведе-

ния и связанных с ним нейроэндокринных механизмов: меланокортинового рецептора четвертого типа (MC4R), рецептора серотонина типа 2C (5HT2C), лептина (LEP), нейропептида Y (NPY) и каннабиноидного рецептора первого типа (CNR1) [55]. Полиморфизмы гена 5HT2C рецептора имеют наиболее существенную связь с риском повышения веса при применении АВГ [12, 53, 54, 56], что подтверждается современными мета-анализами [57].

Эпигенетические процессы, регулирующие экспрессию генов без изменения последовательности ДНК, в результате модификации хроматина (ацетилирование и метилирование гистонов) или самой ДНК (метилирование промоторов) могут иметь существенное значение для долгосрочных эффектов АП [37]. Имеются данные о том, что АП вызывают повышение уровня метилирования ДНК, что снижает уровень экспрессии генов [58] и может быть существенным фактором риска развития метаболического синдрома [55]. Клозапин, кветиапин и арипипразол (но не зипрасидон) влияют на метаболизм углеводов и жиров на уровне регуляции экспрессии генов в жировой ткани [59], что может быть эпигенетическим фактором риска развития их метаболических побочных эффектов.

Доказательная база фармакодинамических генетических факторов по-прежнему остается недостаточной для использования в целях персонализации антипсихотической терапии. Во многом это связано с многообразием и сложностью фармакодинамики препаратов в отличие от более линейных взаимосвязей, обнаруживаемых при изучении фармакокинетических факторов.

Фармакокинетические генетические факторы

Средняя рекомендованная доза любого препарата, установленная в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях на основании концентрации в плазме крови, эффективности и безопасности, не всегда оказывается оптимальной в реальной клинической практике [17, 60]. Генетическая вариабельность систем биотрансформации и биодоступности АП может существенно влиять как на терапевтический эффект, так и на спектр и выраженность побочных эффектов. Для большинства АП имеется доказательная информация о ферментах их метаболизма [61–65] (табл. 1).

Таблица 1. Ферменты первичного и вторичного метаболизма АП с указанием активных метаболитов и коэффициентов биодоступности пероральных лекарственных форм (адаптировано по Ravyn D. с соавт. (2013) [64], Hiemke C. с соавт. (2011) [63])

Антипсихотик	Коэффициент биодоступности из ЖКТ	Ферменты метаболизма		Активный метаболит
		Первичный метаболизм	Вторичный метаболизм	
Азенапин	0,35	Глюкуронозил-трансфераза	CYP1A2	Нет
Амисульпид	0,5	Не метаболизируется, 90 % выводится почками в неизменном виде		Нет
Арипипразол	0,9	CYP2D6	CYP3A4	Дегидроарипипразол
Галоперидол	0,6	CYP2D6, CYP3A4	Нет	Окисленный галоперидол
Зипрасидон	0,6	Альдегид-оксидаза	CYP3A4	Нет
Кветиапин	1,0	CYP3A4	CYP2D6	Норкветиапин
Клозапин	0,5	CYP1A2	CYP2C19, CYP3A4	Норклозапин
Оланзапин	0,8	CYP1A2	CYP2D6, N-глюкуронозил-трансфераза, флавин-моноксигеназа	N-деметилоланзапин
Палиперидон	0,3	60 % выводится почками в неизменном виде, разные пути метаболизма		9-ОН-рисперидон
Перфеназин	0,4	CYP2D6, CYP1A2	CYP3A4, CYP2C19	N-деалкилперфеназин
Рisperидон	0,7	CYP2D6	CYP3A4	9-ОН-рисперидон
Сертиндол	1,0	CYP2D6	CYP3A4	Дегидросертиндол
Супльпид	Нет данных	Не метаболизируется, 90 % выводится почками в неизменном виде		Нет
Тиоридазин	0,6	CYP2D6, CYP1A2	CYP3A4, CYP2C19	Нет
Флупентиксол	0,6	CYP2D6	Нет	Нет
Флуфеназин	Нет данных	CYP2D6	Нет	Нет
Зуклопентиксол	0,4	CYP2D6	Нет	Нет

АП метаболизируются в печени преимущественно следующими ферментами системы цитохрома P450: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2C19 [19]. Гены некоторых ферментов являются мультиаллельными: известны десятки возможных вариантов генотипов. Так, для гена CYP2D6 (метаболизирует до 80 % психотропных средств) в настоящее время описано около 100 аллелей, влияющих на активность фермента. Благодаря дупликации участков ДНК у одного пациента может встречаться несколько одинаковых аллелей. Также возможны генетические варианты делеции (отсутствия) генов, что резко снижает функциональные возможности биотрансформации АП.

По уровню или «скорости» метаболизма ксенобиотиков каждого индивидуума можно отнести к одной постоянной группе или типу, иногда для удобства называемому «метаболическим фенотипом», что подразумевает проявление разных генотипов по генам ферментов семейства цитохромов P450. Выделяют несколько типов «метаболизаторов»: «ультрабыстрые» (два и более функциональных аллеля), «быстрые» (два функциональных аллеля), «промежуточные» (гомозиготные дефектные аллели или гетерозиготы с носительством дефектного или неактивного аллеля), «медленные» (два неактивных аллеля в гомозиготном состоянии) [19, 64]. Отметим, что генотипы формируют по нескольким наиболее частым полиморфным вариантам, однако множество других полиморфизмов в этих мультиаллельных генах, как правило, не изучают в силу крайней сложности и затратности тестирования. Под активностью аллелей обычно понимают их функциональность, т. е. рабочее и полноценное состояние фермента при факте носительства этого аллеля. Принято обозначать название гена цитохрома курсивом, в отличие от названия самого фермента. Для примера в табл. 2 представлены данные по гену цитохрома *CYP2D6*.

В популяции частоты встречаемости «маргинальных» метаболизаторов невысоки и составляют 2–6 % [64], однако влияние типа метаболизатора на степень выраженности и спектр побочных эффектов АП может быть значительным. Генетически обусловленная скорость метаболизма АП, выявляемая по факту носи-

тельства того или иного варианта генотипов *CYP2D6*, *CYP3A4* и *CYP1A2*, достаточно значимо влияет на концентрацию АП в крови [64, 66], что опосредованно связано с эффективностью и безопасностью. Так, у «медленных» метаболизаторов терапевтическая доза АП может вызывать более выраженные побочные эффекты, у «быстрых» и особенно у «ультрабыстрых» метаболизаторов терапевтической дозы может быть недостаточно для достижения минимального терапевтического эффекта. В этом случае врач может принять ошибочное решение о замене АП, а не об увеличении суточной дозы, и данный АП будет признан неэффективным. Однако эффективность АП не имеет прямой связи с его концентрацией в крови, поэтому анализ связи в системе «генотип цитохрома P450 – эффективность АП», согласно данным современных мета-анализов [66], в большинстве случаев приводит к негативным результатам.

Следует также учитывать, является ли препарат пролекарством или нет. В первом случае от скорости метаболизма зависит, как быстро будет нарастать эффективная концентрация лекарственного средства в крови – фермент превращает исходную молекулу в активное вещество (например, рисперидон превращается в 9-гидроксирисперидон под влиянием CYP2D6). Если препарат действует без трансформации, то уровень активности фермента влияет на его инактивацию. Таким образом, «ультрабыстрый» метаболизатор нуждается в большей дозе лекарства для достижения эффекта, но в меньшей – пролекарства, поскольку велик риск развития побочных эффектов [60]. Сложной для определения лечебного эффекта является ситуация, когда препарат и его метаболиты имеют одинаковую активность.

Очевидно, что скрининг пациентов на уровень метаболизма по результатам генетического тестирования по генам цитохромов P450 в клинической практике может быть полезен как сравнительно недорогой метод выявления «маргинальных» метаболизаторов: «быстрых», «ультрабыстрых» и «медленных». Именно последние имеют наиболее высокий риск развития тяжелых побочных эффектов и фармакогенетическое тестирование по *CYP2D6*,

Таблица 2. Соответствие аллелей гена *CYP2D6* типу метаболизма фермента CYP2D6 в печени (адаптировано из www.pharmgkb.org)

Аллели <i>CYP2D6</i>	Активность аллелей	Соответствие генотипа и типа метаболизма цитохромом P450 <i>CYP2D6</i>	
		Генотип	Тип метаболизма («метаболический фенотип»)
*3–*8, *11–*16, *19–*21, *38, *40, *42	Неактивные	Два неактивных аллеля	Медленные метаболизаторы ("poor")
*9, *10, *17, *29, *36, *41	Сниженная активность	Два низкоактивных аллеля или один активный и один неактивный аллель, или один низкоактивный и один неактивный аллель	Промежуточные метаболизаторы ("intermediate")
*1, *2, *33, *35	Активные аллели	Два активных аллеля	Быстрые метаболизаторы ("rapid")
		Дупликация гена в отсутствие низкоактивных и неактивных аллелей (минимум три активных аллеля)	Ультрабыстрые метаболизаторы ("ultrarapid")

CYP3A4 и CYP1A2 представляется перспективнее с точки зрения прогноза выраженности побочных эффектов АП [66].

Важным объектом фармакогенетических исследований в области фармакокинетики АП являются варианты гена мембранного транспортера Р-гликопротеина ABCB1 (ATP-binding cassette sub-family B member 1) или MDR1 (multidrug resistance protein 1), белка-переносчика в структуре мембран, в том числе и гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), эволюционно функционирующего в системе защиты организма от опасных и токсичных ксенобиотиков [32, 67]. Некоторые АВГ являются его субстратами (амисульпирид, арипипразол, оланзапин, рисперидон и палиперидон), а клозапин и кветиапин – не являются [67]. В настоящий момент данные о роли полиморфизмов гена ABCB1 в прогнозе развития терапевтического и побочных эффектов АП противоречивы [67, 68]. Имеется тенденция к тому, что пациенты с генетическими вариантами, снижающими активность Р-гликопротеина, имеют лучшие показатели клинической эффективности при терапии АВГ, в частности, клозапином [69, 70], однако в отношении побочных эффектов данных недостаточно [67].

Генетические различия в системах метаболизма и биодоступности АП могут объяснять не только различия в эффективности препаратов, но и различную чувствительность к дозозависимым побочным эффектам, эффекты взаимодействия препаратов, влияние нарушений функции печени и почек и, в итоге, существенные различия в фармакодинамике. Любые исследования эффективности АП должны включать обязательный скрининг пациентов на уровень метаболизма по генам систем цитохромов P450 и Р-гликопротеина в качестве «нормирующего» фактора для исключения влияния генетических систем биотрансформации на реальную клиническую эффективность препарата.

Персонализация антипсихотической фармакотерапии с применением генетического тестирования

Анализ фармакогенетического подхода в изучении эффектов АП в плане возможностей клинического применения показал, что наибольший уровень доказанности и консенсуса имеется в отношении полиморфизма генов системы цитохромов и лекарственного взаимодействия, существуют некоторые предпосылки в изучении фармакогенетики индуцированного АП повышения веса, однако достоверных данных для создания тест-систем для оценки терапевтического эффекта АП на сегодняшний день недостаточно [26].

В настоящее время для оптимизации терапии и персонализированного подбора АП предложен ряд рекомендаций по использованию генетического тестирования: генотипирования ДНК пациентов по полиморфизмам генов ферментов цитохрома P450, в частности, CYP2D6, которому уделяется наибольшее внимание. Имеется хорошо доказанная

связь между генотипом и фенотипом как по активности фермента, так и по концентрации препарата в плазме крови [71]. В основном рекомендации связаны с опасностью развития тяжелых побочных эффектов у пациентов с генотипом «маргинальных» метаболизаторов и, прежде всего, «медленных» метаболизаторов. Рекомендации подготовлены в Голландии (The Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group) (<https://www.pharmgkb.org>) и в США (Food and Drug Administration – FDA) [72]. В рекомендациях FDA психотропные препараты занимают около 30 % списка лекарственных средств, по которым имеются фармакогенетические данные. Рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования опубликованы на русском языке [25], информация о маркерах для генотипирования регулярно обновляется на сайте FDA [72]. Таким образом, практикующий врач уже сегодня может использовать фармакогенетическое тестирование с целью оптимизации антипсихотической терапии. Ниже приведены краткие рекомендации для некоторых АП.

Галоперидол. При генотипе «медленного» метаболизатора CYP2D6 рекомендовано снижать дозу галоперидола до 50 % терапевтической или рассмотреть замену препарата. При генотипе «ультрабыстрого» метаболизатора CYP2D6 необходимо контролировать уровень галоперидола в плазме крови, поскольку его низкий уровень возможен при адекватной дозе; стоит рассмотреть альтернативные АП [73, 74].

Арипипразол. При наличии генотипа «медленного» метаболизатора по CYP2D6 рекомендуется не превышать дозу 10 мг/сут [74, 75]. Существуют особые рекомендации для пролонгированной инъекционной формы арипипразола: снизить дозу до 75 % терапевтической у «медленных» метаболизаторов CYP2D6, до 50 % – при приеме пациентом ингибиторов фермента CYP3A4 [75].

Рisperидон. Рекомендуется рассмотреть возможность назначения другого препарата (кветиапин, клозапин, оланзапин) у носителей генотипов «медленного», «промежуточного» или «ультрабыстрого» метаболизатора по CYP2D6. Проведенные исследования не предоставляют информацию по изменению дозировки препарата в зависимости от генотипа [74, 76]. Напомним, что в печени рисперидон не инактивируется, а превращается в активный метаболит 9-гидроксирisperидон, который действует наряду с молекулой рисперидона.

Перфеназин метаболизируется CYP2D6, поэтому рекомендовано соблюдать осторожность при назначении носителям генотипа «медленного» метаболизатора CYP2D6: возможна повышенная концентрация препарата в плазме [72].

Зуклопентиксол. При генотипе «медленного» метаболизатора CYP2D6 рекомендуется снизить дозу на 50 %, при «промежуточном» типе метаболизма – на 25 % терапевтической или рассмотреть возможность замены препарата. Нет данных по коррекции дозы для «ультрабыстрых» метаболизаторов, но существует риск снижения плазменной концентрации препарата [74, 77].

Клозапин. При генотипе «медленного» метаболизатора CYP2D6 возможна повышенная концентрация препарата в плазме крови [72]. В метаболизме также участвуют ферменты CYP1A2 и CYP3A4, но рекомендаций по их генетическому тестированию нет.

Тиоридазин. Синдром пролонгированного интервала QT, риск внезапной сердечной смерти у «медленных» метаболизаторов CYP2D6 [72].

Существующие рекомендации созданы на основе исследований в популяциях США и Европы и не учитывают исследований, проведенных в российской популяции: этнический аспект очень важен для интерпретации результатов генетического тестирования и подбора терапии, в частности при анализе фармакогенетических переменных в полиэтнических популяциях, таких как популяция РФ [78]. Очевидно, что доступные рекомендации должны интерпретироваться с осторожностью до появления результатов отечественных доказательных широкомасштабных исследований в этой области. По причине отсутствия достаточной доказательной базы пока нет клинических рекомендаций по применению фармакогенетического тестирования при назначении других АП [17, 64].

Проведение фармакогенетического тестирования при отсутствии клинических рекомендаций для

препарата должно сопровождаться терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ), чтобы оценивать концентрацию препарата в плазме крови пациента в реальном времени [62, 65]. Проведение ТЛМ считается оправданным и необходимым при выявлении «маргинальных» генотипов по генам цитохромов P450 в сочетании с консультацией и непосредственным участием клинического фармаколога, роль которого заключается в интерпретации результатов генетического тестирования и проведении ТЛМ с дальнейшими разъяснениями лечащему врачу коррекции плана лечения. Интересно, что исследования показывают существование «интуитивной фармакогенетики»: клиницисты путем подбора и варьирования доз назначают пациентам с медленным метаболизмом – минимальные, а с быстрым – максимальные дозы АП, причем апостериорное генотипирование проводилось как по генам цитохромов CYP2D6, CYP3A5, так и по гену мембранного транспортера ABCB1 [79].

Скрининг по результатам генотипирования дает реальную возможность определения контингента пациентов, нуждающихся в подборе дозы антипсихотика под контролем концентрации препарата в плазме крови. В табл. 3 приведены терапевтические диапазоны концентраций антипсихотиков.

Таблица 3. Терапевтические диапазоны концентраций антипсихотиков в плазме крови и периоды полувыведения (адаптировано по Hiemke С. с соавт. (2011) [63])

Антипсихотик	Терапевтический диапазон концентрации в плазме (нг/мл)	Предельный безопасный уровень препарата в плазме (нг/мл)	Период полувыведения (часы)
Азенапин	2–5	10	24
Амисульпирид	100–320	640	12–20
Арипипразол	150–500	1000	60–80
Галоперидол	1–10	15	12–36
Зипрасидон	50–200	400	6
Зуклопентиксол	4–50	100	15–25
Кветиапин	100–500	1000	7
Клозапин	350–600	1000	12–16
Оланзапин	20–80	150	30–60
Палиперидон	20–60	120	23
Перфеназин	0,6–2,4	5	8–12
Рisperидон + 9-ОН-рисперидон	20–60	120	3–24
Сертиндол	50–100	200	55–90
Супльпирид	200–1000	1000	8–14
Тиоридазин	100–200	400	30
Флупентиксол	1–10	15	20–40
Флуфеназин	1–10	15	16
Хлорпротиксен	20–300	400	8–12

Сегодня трудно предсказать эффективность препарата, основываясь только на данных генотипирования. Неоднократно показано, что гены ферментов цитохромов P450 способны быть предикторами концентрации АП в плазме крови, но зачастую не связаны с эффективностью и безопасностью лекарственного средства [62, 64, 65, 69, 80, 81]. Иными словами, реальный клинический фенотип – метаболический статус, формируется в сложном взаимодействии генотипа и комплексного воздействия прочих факторов как на активность фермента (наличие индукторов, ингибиторов и других субстратов в пище пациента или среди сопутствующей фармакотерапии), так и на фармакокинетику препарата [62, 64, 65].

Подбор антипсихотика на основе генотипирования и ТЛМ должен проводиться на основании всех доступных данных с наиболее высоким уровнем доказательности и только квалифицированным специалистом. Очевидно, что подобные мероприятия имеют смысл только при особых показаниях, например, при недостаточной эффективности терапии или выраженных побочных эффектах. Применение генотипирования и ТЛМ в отсутствие клинических рекомендаций к каждому пациенту нецелесообразно – по крайней мере, при настоящем уровне доказательности фармакогенетического тестирования.

Пролонгированные инъекционные формы АП за последние годы получили широкое распространение [5, 82], однако их преимущества в плане решения проблемы комплайенса очевидны и актуальность изучения особенностей их персонализированного подбора не вызывает сомнений [82]. Вопрос об идентичности или различиях фармакогенетических данных между пероральной и пролонгированной инъекционной формами АП на сегодняшний день практически не изучен. В то же время постоянное присутствие в организме АП, скорее всего, значительно изменяет и фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, а с учетом эпигенетических эффектов препаратов уровень генетического контроля баланса терапевтического и побочных эффектов должен проявляться в большей степени, чем в ситуации перорального приема АП. Метаболизм пролонгированных форм существенно отличается от пероральных.

Концентрация препарата в пролонгированной форме в плазме крови зависит от активности цитохромов P450 так же, как и для пероральных аналогов [80], и может быть предсказана на основании фармакогенетического тестирования. При использовании пролонга рисперидона установлена связь генотипа «ультрабыстрого» метаболитатора CYP2D6 с низкой концентрацией рисперидона при введении его депонированной формы [83], у «медленных» метаболитаторов имеется более высокое содержание рисперидона в плазме в сравнении с «ультрабыстрым» метаболитатором [84]. Вместе с тем обнаружены различия в метаболизме между пролонгом и таблетированной формой: у пациентов с «медленным» метаболизмом CYP2D6 пролонг приводил к более высокому содержанию рисперидона в плазме по сравнению с таблетированной формой и, соответственно, к меньшей концентрации 9-гидроксирисперидона,

при пероральном приеме суммарный уровень рисперидона и 9-гидроксирисперидона у «медленных» метаболитаторов был на 32 % выше по сравнению с «ультрабыстрыми», а при применении пролонга – на 80 % [84].

Однако рисперидон является скорее исключением, поскольку его метаболизм в системе цитохромов приводит к появлению активной молекулы. Другие АП метаболизируются до неактивных форм, которые выводятся из организма. Фармакогенетических исследований, ориентированных на пролонги АП, практически нет. Исследование Panagiotidis G. с соавт. (2007) [80] не установило влияния генотипа CYP2D6 на эффективность и безопасность галоперидола-деканата, хотя его влияние на концентрацию препарата в крови было значимым.

Некоторые авторы рассматривают ген Р-гликопротеина *ABCB1* как перспективный фармакогенетический маркер для пролонгированных форм антипсихотиков [81] в связи с тем, что при отсутствии эффекта первого прохождения через печень транспорт препарата через ГЭБ имеет почти такое же значение, как элиминация лекарства. Для палиперидона, который не является субстратом ферментов цитохрома P450, а выводится почками в неизменном виде, Р-гликопротеин – основной «регулятор» содержания антипсихотика в плазме крови и тканях головного мозга [85]. Фармакогенетические исследования подтверждают важную роль генотипа по гену *ABCB1* в прогнозировании уровня палиперидона в плазме крови [81].

На сегодняшний день нет единого мнения о том, стоит ли проводить отдельные фармакогенетические исследования для пролонгированных инъекционных форм антипсихотиков или можно применять доказательную базу, доступную для пероральных форм. Ответить на вопрос не представляется возможным до проведения расширенных исследований, убедительно доказывающих разницу прогнозирования эффективности и безопасности для разных форм введения антипсихотиков на основе фармакогенетического тестирования. Пока для подбора оптимального режима дозирования пролонгированного антипсихотика может быть рекомендовано применение ТЛМ.

Важным аспектом является фармакоэкономический анализ применения генетического тестирования для персонализации антипсихотической терапии [29]. Фармакогенетический подход дает дополнительную клинко-фармакологическую информацию без увеличения средней стоимости госпитализации [30], способен повысить безопасность и эффективность курсового приема АП, что имеет и фармакоэкономический эффект [86]. Выявление «маргинальных» генотипов – медленных и сверхбыстрых метаболитаторов по генам цитохромов *CYP2D6* и *CYP22C19* — среди пациентов с шизофренией позволяет снизить общие затраты на лечение на 28 % в среднегодовом исчислении [87]. В условиях стремительного снижения стоимости рутинного генетического анализа и его широкого распространения необходимы доказательные исследования фармакоэкономической эффективности анализа для отдельного пациента и его семьи, в масштабах отдельных клиник, регионов и стран.

Перспективы и направления развития

С учетом сложности доказательного анализа эффективности терапии заболеваний психической сферы как проявления многообразной и многокомпонентной системы «генотип – среда – фенотип», несомненно, что будущее персонализации фармакотерапии в психиатрии – за комбинированными предиктивными алгоритмами, способными прогнозировать индивидуальную эффективность терапии на основе анализа систем генетических и фенотипических параметров пациента в их взаимосвязи [28, 62]. Для внедрения таких алгоритмов в рутинную клиническую практику необходимо как валидизировать каждый биомаркер [22], так и ответить на вопрос, является ли целесообразным подбор терапии на основе разработанного алгоритма. Для этого потребуются многоцентровые исследования со строгим доказательным дизайном, включающим ослепление и рандомизацию.

Современные исследования говорят о преимуществе мультигенетического подхода – учета сочетанного влияния фармакокинетических и фармакодинамических генетических факторов на эффективность и безопасность препарата [19]. Хотя в официальные рекомендации включены только полиморфизмы CYP2D6, за рубежом есть примеры подбора психофармакотерапии на основе нескольких биомаркеров [34]. Как показывают контролируемые исследования фармакогенетического подхода в параллельных группах, персонифицированный подбор антидепрессантов превосходит эмпирический подход по эффективности терапии депрессии [88] и снижению затрат на лечение [31]. Алгоритм GeneSight включает генотипирование по генам ферментов семейства цитохрома P450, рецепторов и транспортеров дофамина и серотонина и может быть использован и для подбора АП [88]. Очевидно, что развитие звена «трансляции»

данных генетического анализа и «перевода» этих данных на клинически понятный язык является ключевым условием дальнейшего развития персонализированного подхода к терапии психических заболеваний на основе фармакогенетического подхода.

Возможности фармакогенетического подхода и внедрения генетического тестирования в повседневную практику врача-психиатра станут доступными при достижении достаточных показателей чувствительности и специфичности [19, 89].

Заключение

Инструментарий оптимизации антипсихотической терапии с помощью фармакогенетического тестирования все еще является крайне ограниченным. Несмотря на масштабные исследования в данной области, только тесты с использованием полиморфных маркеров гена CYP2D6, контролирующих фармакокинетику АП, достигают уровня доказательности, достаточного для включения в клинические рекомендации и инструкции по применению лекарственных средств. В случае выявления принадлежности пациента к группе риска развития тяжелых побочных эффектов АП необходимо проводить ТЛМ и консультации клинического фармаколога.

Наиболее мощным инструментом персонализации и оптимизации терапии станут комплексные алгоритмы учета множественных и сложных влияний генетических, фенотипических и экзогенных факторов на необходимый баланс терапевтического и побочных эффектов, индивидуальный для каждого пациента. Внедрение инструментов трансляции результатов комплексного генетического тестирования по генам, контролирующим фармакокинетику и фармакодинамику АП, в виде готового алгоритма индивидуального выбора оптимального препарата будет способствовать успешной персонализации антипсихотической терапии в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence Prevalence, and Mortality // *Epidemiol. Rev.* – 2008. – Vol. 30. – P. 67–76. – DOI: 10.1093/epirev/mxn001.
- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, No. 10039. – P. 86–97. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
- Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2016. – Vol. 16, No. 12. – P. 357–373. – DOI: 10.2147/NDT.S96649.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Капилетти С.Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // *Биологические методы терапии психических расстройств* / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 11–61.
- Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная фармакотерапия психических расстройств.* – 2014. – № 1. – С. 27–36.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1867–1878. – DOI: 10.2147/NDT.S61672.
- Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181. – DOI: 10.2147/NDT.S46799.
- Оленева Е.В., Цукарзи Э.Э., Алфимов П.В., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике* / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 102–117.

REFERENCES

- McGrath J., Saha S., Chant D., Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence Prevalence, and Mortality // *Epidemiol. Rev.* – 2008. – Vol. 30. – P. 67–76. – DOI: 10.1093/epirev/mxn001.
- Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388, No. 10039. – P. 86–97. – DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
- Mosolov S.N. Nekotorye aktual'nye teoreticheskie problemy diagnostiki, klassifikatsii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
- Chong H.Y., Teoh S.L., Wu D.B. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* – 2016. – Vol. 16, No. 12. – P. 357–373. – DOI: 10.2147/NDT.S96649.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsichoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannikh k klinicheskim rekomendatsiyam // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv* / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 11–61.
- Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V. Algoritmy biologicheskoi terapii shizofrenii // *Sovremennaya farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2014. – № 1. – S. 27–36.
- Juckel G., de Bartolomeis A., Gorwood P. et al. Towards a framework for treatment effectiveness in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 1867–1878. – DOI: 10.2147/NDT.S61672.
- Mosolov S., Potapov A.V., Ushakov U.V. et al. Design and validation of standardized clinical and functional remission criteria in schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2014. – Vol. 10. – P. 167–181. – DOI: 10.2147/NDT.S46799.
- Oleneva E.V., Tsukarzi E.E., Alfimov P.V., Mosolov S.N. Sovremennye metody preodoleniya terapevicheskoi rezistentnosti pri shizofrenii // *Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv. Dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike* / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2012. – S. 102–117.

10. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Ann Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/1744-859X-11-1.
11. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284. – DOI: 10.1017/S1461145710001380.
12. Brandt E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
13. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., Рукавишников Г.В. Психиатрический диагноз: вверх по лестнице, ведущей вниз // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. – 2015. – № 1. – С. 15–23.
14. Chen J., Cao F., Liu L. et al. Genetic studies of schizophrenia: an update // *Neurosci Bull*. – 2015. – Vol. 31, No. 1. – P. 87–98. – DOI: 10.1007/s12264-014-1494-4.
15. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 85–96. – DOI: 10.1177/0269881114553647.
16. Lencz T., Malhotra A.K. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic // *Mol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20, No. 7. – P. 820–826. – DOI: 10.1038/mp.2015.28.
17. Боcharова М.О., Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика антипсихотических лекарственных средств // *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. – 2013. – № 1. – С. 22–32.
18. Середенін С.Б. Лекції по фармакогенетикі: учеб. посібник для студентів мед. вузів. – М., 2004. – 220 с.]
19. Moore T.R., Hill A.M., Panguluri S.K. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice // *Recent Pat Biotechnol*. – 2014. – Vol. 8, No. 2. – P. 152–159.
20. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
21. Гурович И.Я., Узбеков М.Г. К пониманию биомаркеров психических расстройств // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
22. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // *Expert Opin Med Diagn*. – 2013. – Vol. 7, No. 5. – P. 417–422. – DOI: 10.1517/17530059.2013.821979.
23. Иванова С.А., Федоренко О.Ю., Смирнова Л.П., Семке А.В. Поиск биомаркеров и разработка фармакогенетических подходов к персонализированной терапии больных шизофренией // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2013. – № 1. – С. 12–17.
24. Stöber G., Gawlik M., Grnblatt E. et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10, No. 2. – P. 127–155.
25. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. – М., 2011. – 89 с.
26. Bondy B., Spellmann I. Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? // *Curr Opin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 20, No. 2. – P. 126–130.
27. Hamilton S.P. The promise of psychiatric pharmacogenomics // *Biol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 77, No. 1. – P. 29–35. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.09.009
28. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2014. – Vol. 15. – P. 349–370. – DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
29. Fleeman N., McLeod C., Bagust A. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess*. – 2010. – Vol. 14, No. 3. – P. 1–157. – DOI: 10.3310/hta14030.
30. Курьев А.А., Вилум И.А., Андреев Б.В., Колбин А.С. Фармакоэкономическая оценка эффективности применения генотипирования полиморфизмов CYP2D6 в клинической практике психиатрического стационара // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2012. – № 4. – С. 15–18.
31. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation // *Curr Med Res Opin*. – 2015. – Vol. 31, No. 9. – P. 1633–1643. – DOI: 10.1185/03007995.2015.1063483.
32. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884. – DOI: 10.2217/pgs.14.50.
33. Arranz M.J., Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? // *Schizophr Bull*. – 2008. – Vol. 34, No. 6. – P. 1130–1144. – DOI: 10.1093/schbul/sbn114.
34. Howland R.H. Pharmacogenetic testing in psychiatry: not (quite) ready for primetime // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health. Serv*. – 2014. – Vol. 52, No. 11. – P. 13–16. – DOI: 10.3928/02793695-20141021-09.
35. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature*. – 2009. – Vol. 460, No. 7256. – P. 744–747. – DOI: 10.1038/nature08186.
36. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1187–1192.
37. Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C. Et al. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // *Schizophr Res*. – 2016. – Vol. 27. – P. S0920–9964(16)30039–1. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.039.
38. Hasan A., Falkai P., Möller H.J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
39. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. С.Н. Мосолова. – Лондон, 2004. – 136 с.
40. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13, No. 5. – P. 318–378.
40. Mosolov S.N., Potapov A.V., Ushakov U.V. Remission in schizophrenia: results of cross-sectional with 6-month follow-up period and 1-year observational therapeutic studies in an outpatient population // *Ann Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 11, No. 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/1744-859X-11-1.
11. Leucht S., Heres S., Kissling W., Davis J.M. Evidence-based pharmacotherapy of schizophrenia // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2011. – Vol. 14, No. 2. – P. 269–284. – DOI: 10.1017/S1461145710001380.
12. Brandt E.J., Kennedy J.L., Müller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics // *Can J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 59, No. 2. – P. 76–88.
13. Mazo G.E., Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V. Psikhiatricheskii diagnoz: vverkh po lestnitse, vedushchei vniz // *Obozrenie psikhatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. – 2015. – № 1. – С. 15–23.
14. Chen J., Cao F., Liu L. et al. Genetic studies of schizophrenia: an update // *Neurosci Bull*. – 2015. – Vol. 31, No. 1. – P. 87–98. – DOI: 10.1007/s12264-014-1494-4.
15. Harrison P.J. Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance // *J Psychopharmacol*. – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 85–96. – DOI: 10.1177/0269881114553647.
16. Lencz T., Malhotra A.K. Targeting the schizophrenia genome: a fast track strategy from GWAS to clinic // *Mol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20, No. 7. P. 820–826. – DOI: 10.1038/mp.2015.28.
17. Bocharova M.O., Sychev D.A. Klinicheskaya farmakogenetika antipsikhoticheskikh lekarstvennykh sredstv // *Lekarstvennye preparaty i ratsional'naya farmakoterapiya*. – 2013. – № 1. – С. 22–32.
18. Seredenin S.B. Lektsii po farmakogenetike: ucheb. posobie dlya studentov med. vuzov. – М., 2004. – 220 s.]
19. Moore T.R., Hill A.M., Panguluri S.K. Pharmacogenomics in psychiatry: implications for practice // *Recent Pat Biotechnol*. – 2014. – Vol. 8, No. 2. – P. 152–159.
20. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi L. Hypothesis: comparisons of inter- and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research // *Pharmacogenetics*. – 1998. – Vol. 8, No. 4. – P. 283–289.
21. Gurovich I.Ya., Uzbekov M.G. K ponimaniyu biomarkerov psikhicheskikh rasstroistv // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 2015. – № 3. – С. 80–83.
22. Bagdy G., Juhasz G. Biomarkers for personalised treatment in psychiatric diseases // *Expert Opin Med Diagn*. – 2013. Vol. 7, No. 5. – P. 417–422. – DOI: 10.1517/17530059.2013.821979.
23. Ivanova S.A., Fedorenko O.Yu., Smirnova L.P., Semke A.V. Poisk biomarkerov i razrabotka farmakogeneticheskikh podkhodov k personalizirovannoi terapii bol'nykh shizofreniei // *Sibirskii vestnik psikhatrii i narkologii*. – 2013. – № 1. – С. 12–17.
24. Stöber G., Gawlik M., Grnblatt E. et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2009. – Vol. 10, No. 2. – P. 127–155.
25. Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretatsiya rezul'tatov. – М., 2011. – 89 s.
26. Bondy B., Spellmann I. Pharmacogenetics of antipsychotics: useful for the clinician? // *Curr Opin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 20, No. 2. P. 126–130.
27. Hamilton S.P. The promise of psychiatric pharmacogenomics // *Biol Psychiatry*. – 2015. – Vol. 77, No. 1. – P. 29–35. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.09.009
28. Pirmohamed M. Personalized pharmacogenomics: predicting efficacy and adverse drug reactions // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2014. – Vol. 15. – P. 349–370. – DOI: 10.1146/annurev-genom-090413-025419.
29. Fleeman N., McLeod C., Bagust A. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of testing for cytochrome P450 polymorphisms in patients with schizophrenia treated with antipsychotics: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess*. – 2010. – Vol. 14, No. 3. – P. 1–157. – DOI: 10.3310/hta14030.
30. Kurylev A.A., Vilyum I.A., Andreev B.V., Kolbin A.S. Farmakoekonomicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya genotipirovaniya polimorfizmov CYP2D6 v klinicheskoi praktike psikhiatricheskogo statsionara // *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. – 2012. – № 4. – С. 15–18.
31. Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A. et al. Combinatorial pharmacogenomic guidance for psychiatric medications reduces overall pharmacy costs in a 1 year prospective evaluation // *Curr Med Res Opin*. – 2015. – Vol. 31, No. 9. P. 1633–1643. – DOI: 10.1185/03007995.2015.1063483.
32. Brennan M.D. Pharmacogenetics of second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics*. – 2014. – Vol. 15, No. 6. – P. 869–884. – DOI: 10.2217/pgs.14.50.
33. Arranz M.J., Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? // *Schizophr Bull*. – 2008. – Vol. 34, No. 6. – P. 1130–1144. – DOI: 10.1093/schbul/sbn114.
34. Howland R.H. Pharmacogenetic testing in psychiatry: not (quite) ready for primetime // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health. Serv*. – 2014. – Vol. 52, No. 11. – P. 13–16. – DOI: 10.3928/02793695-20141021-09.
35. Stefansson H., Ophoff R.A., Steinberg S., Andreassen O.A., Cichon S., Rujescu D., Werge T., Pietiläinen O.P., Mors O. et al. Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature*. – 2009. – Vol. 460, No. 7256. – P. 744–747. – DOI: 10.1038/nature08186.
36. Sullivan P.F., Kendler K.S., Neale M.C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60. – P. 1187–1192.
37. Fullard J.F., Halene T.B., Giambartolomei C. Et al. Understanding the genetic liability to schizophrenia through the neuroepigenome // *Schizophr Res*. – 2016. – Vol. 27. – P. S0920–9964(16)30039–1. – DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.039.
38. Hasan A., Falkai P., Möller H.J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects // *The World Journal of Biological Psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14, No. 1. – P. 2–44.
39. Karlson A., Lekrub'e I. Dofaminovaya teoriya patogeneza shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachei / pod red. S.N. Mosolova. – London, 2004. – 136 s.
40. Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 13, No. 5. – P. 318–378.

41. Woodward N., Purdon S., Meltzer H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 89, No. 1–3. – P. 211–224.
42. Мосолов С.Н., Рыбкин П.В., Сердитов О.В. и др. Метаболические побочные эффекты современной антипсихотической фармакотерапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – № 3. – С. 75–90.
43. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2014. – № 10. – С. 122–130.
44. Teo C., Zai C., Borlido C. et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22, No. 11. – P. 807–811. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283586c04.
45. Крижановский А.С., Иванов М.В., Мазо Г.Э. Новые возможности решения проблемы комплаенса // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2010. – № 1. – С. 48–51.
46. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 240 с.
47. Huang E., Maciukiewicz M., Zai C.C. et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17, No. 2. – P. 103–109. – DOI: 10.2217/pgs.15.155.
48. Zhang J.P., Lencz T., Malhotra A.K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, No. 7. – P. 763–772.
49. Hwang R., Zai C., Tiwari A. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms on clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10, No. 3. – P. 200–218.
50. de Matos L.P., Santana C.V., Souza R.P. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 229, No. 1–2. – P. 586–588. – DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.054.
51. Blanc O., Brousse G., Meary A. et al. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24, No. 2. – P. 139–160. – DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00751.x.
52. Сосин Д.Н., Насырова Р.Ф., Кирничная К.А. и др. Фармакогенетические аспекты эффективности антипсихотической терапии // Медицинская генетика. – 2015. – № 9. – С. 11–17.
53. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da.
54. Иващенко Д.В., Насырова Р.Ф., Иванов М.В. и др. Фармакогенетические аспекты реализации метаболических нарушений при использовании нейролептиков II генерации // Молекулярная медицина. – 2015. – № 5. – С. 3–11.
55. Shams T.A., Müller D.J. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed // *Curr Psychiatry Rep.* – 2014. – Vol. 16, No. 10. – P. 473. – DOI: 10.1007/s11920-014-0473-9.
56. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242. – DOI: 10.3109/13651501.2014.957705.
57. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X. et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, No. 6. – P. 1418–1437. – DOI: 10.1093/schbul/sbw058.
58. Castellani C.A., Melka M.G., Diehl E.J. et al. DNA methylation in psychosis: insights into etiology and treatment // *Epigenomics.* – 2015. – Vol. 7, No. 1. – P. 67–74. – DOI: 10.2217/epi.14.66.
59. Sárvari A.K., Veréb Z., Uray I.P. et al. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005.
60. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнат'ев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: учеб. пособие для студентов медицинских вузов / под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. – М.: Гэотар-Медиа. 2007. – 245 с.
61. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: Гэотар-Медиа. 2004. – 236 с.
62. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257. – DOI: 10.1038/clpt.2013.221.
63. Hiemke C., Baumann P., Bergmann N. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 // *Pharmacopsychiatry.* – 2011. – Vol. 44, No. 6. – P. 195–235.
64. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 149, No. 1–3. – P. 1–14. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.035.
65. Spina E., de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // *J Neural Transm (Vienna).* – 2015. – Vol. 122, No. 1. – P. 5–28. – DOI: 10.1007/s00702-014-1300-5.
66. Fleeman N., Dunder Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–14. – DOI: 10.1038/tpj.2010.73.
67. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12, No. 8. – P. 1193–1211. – DOI: 10.2217/pgs.11.55.
68. Hoosain F.G., Choonara Y.E., Tomar L.K. et al. Bypassing P-Glycoprotein Drug Efflux Mechanisms: Possible Applications in Pharmacoresistant Schizophrenia Therapy // *Biomed Res Int.* – 2015. – Article ID 484963, 21 pages. – DOI: 10.1155/2015/484963.
69. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 4. – P. 441–448. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e32831825ac35c.
70. Алфимов П.В., Оленева Е.В., Мосолов С.Н. Прогностические факторы терапевтической эффективности клоzapина при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 2. – С. 21–29.
71. Woodward N., Purdon S., Meltzer H. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects // *Schizophr Res.* – 2007. – Vol. 89, No. 1–3. – P. 211–224.
72. Mosolov S.N., Rykin P.V., Serditov O.V. i dr. Metabolicheskie pobochnye efekty sovremennoi antipsikhoticheskoj farmakoterapii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya.* – 2008. – № 3. – S. 75–90.
73. Gorobets L.N., Mazo G.E. Neuroendokrinnye disfunktsii pri ispol'zovanii psikhofarmakoterapii: klinika, diagnostika, faktory riska i korrrektsiya // *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* – 2014. – № 10. – S. 122–130.
74. Teo C., Zai C., Borlido C. et al. Analysis of treatment-resistant schizophrenia and 384 markers from candidate genes // *Pharmacogenet Genomics.* – 2012. – Vol. 22, No. 11. – P. 807–811. – DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283586c04.
75. Krizhanovskii A.S., Ivanov M.V., Mazo G.E. Novye vozmozhnosti resheniya problemy komp-laensa // *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* – 2010. – № 1. – S. 48–51.
76. Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – M.: Novyi tsvet, 2001. – 240 s.
77. Huang E., Maciukiewicz M., Zai C.C. et al. Preliminary evidence for association of genome-wide significant DRD2 schizophrenia risk variant with clozapine response // *Pharmacogenomics.* – 2016. – Vol. 17, No. 2. – P. 103–109. – DOI: 10.2217/pgs.15.155.
78. Zhang J.P., Lencz T., Malhotra A.K. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis // *Am J Psychiatry.* – 2010. – Vol. 167, No. 7. – P. 763–772.
79. Hwang R., Zai C., Tiwari A. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms on clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant // *Pharmacogenomics J.* – 2010. – Vol. 10, No. 3. – P. 200–218.
80. de Matos L.P., Santana C.V., Souza R.P. Meta-analysis of dopamine receptor D1 rs4532 polymorphism and susceptibility to antipsychotic treatment response // *Psychiatry Res.* – 2015. – Vol. 229, No. 1–2. – P. 586–588. – DOI: 10.1016/j.psychres.2015.07.054.
81. Blanc O., Brousse G., Meary A. et al. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research // *Fundam Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 24, No. 2. – P. 139–160. – DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00751.x.
82. Sosin D.N., Nasyrova R.F., Kirnichnaya K.A. i dr. Farmakogeneticheskie aspekty effektivnosti antipsikhoticheskoi terapii // *Meditsinskaya genetika.* – 2015. – № 9. – S. 11–17.
83. Müller D.J., Chowdhury N.I., Zai C.C. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events // *Curr Opin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 26, No. 2. – P. 144–150. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da.
84. Ivashchenko D.V., Nasyrova R.F., Ivanov M.V. i dr. Farmakogeneticheskie aspekty realizatsii metabolicheskikh narushenii pri ispol'zovanii neuroleptikov II generatsii // *Molekulyarnaya meditsina.* – 2015. – № 5. – S. 3–11.
85. Shams T.A., Müller D.J. Antipsychotic induced weight gain: genetics, epigenetics, and biomarkers reviewed // *Curr Psychiatry Rep.* – 2014. – Vol. 16, No. 10. – P. 473. – DOI: 10.1007/s11920-014-0473-9.
86. Ma X., Maimaitirexiat T., Zhang R., Gui X., Zhang W., Xu G., Hu G. HTR2C polymorphisms, olanzapine-induced weight gain and antipsychotic-induced metabolic syndrome in schizophrenia patients: a meta-analysis // *Int J Psychiatry Clin Pract.* – 2014. – Vol. 18, No. 4. – P. 229–242. – DOI: 10.3109/13651501.2014.957705.
87. Zhang J.P., Lencz T., Zhang R.X. et al. Pharmacogenetic Associations of Antipsychotic Drug-Related Weight Gain: A Systematic Review and Meta-analysis // *Schizophr Bull.* – 2016. – Vol. 42, No. 6. – P. 1418–1437. – DOI: 10.1093/schbul/sbw058.
88. Castellani C.A., Melka M.G., Diehl E.J. et al. DNA methylation in psychosis: insights into etiology and treatment // *Epigenomics.* – 2015. – Vol. 7, No. 1. – P. 67–74. – DOI: 10.2217/epi.14.66.
89. Sárvari A.K., Veréb Z., Uray I.P. et al. Atypical antipsychotics induce both proinflammatory and adipogenic gene expression in human adipocytes in vitro // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2014. – Vol. 450, No. 4. – P. 1383–1389. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.005.
90. Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignat'ev I.V., Kukes V.G. Klinicheskaya farmakogenetika: ucheb. posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov / pod red. V.G. Kukes, N.P. Bockhova. – M.: Geotar-Media. 2007. – 245 s.
91. Klinicheskaya farmakologiya / pod red. V.G. Kukes. – M.: Geotar-Media. 2004. – 236 s.
92. Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B. Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine // *Clin Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 95, No. 3. – P. 254–257. – DOI: 10.1038/clpt.2013.221.
93. Hiemke C., Baumann P., Bergmann N. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 // *Pharmacopsychiatry.* – 2011. – Vol. 44, No. 6. – P. 195–235.
94. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 149, No. 1–3. – P. 1–14. – DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.035.
95. Spina E., de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // *J Neural Transm (Vienna).* – 2015. – Vol. 122, No. 1. – P. 5–28. – DOI: 10.1007/s00702-014-1300-5.
96. Fleeman N., Dunder Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // *Pharmacogenomics J.* – 2011. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–14. – DOI: 10.1038/tpj.2010.73.
97. Moons T., de Roo M., Claes S., Dom G. Relationship between P-glycoprotein and second-generation antipsychotics // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12, No. 8. – P. 1193–1211. – DOI: 10.2217/pgs.11.55.
98. Hoosain F.G., Choonara Y.E., Tomar L.K. et al. Bypassing P-Glycoprotein Drug Efflux Mechanisms: Possible Applications in Pharmacoresistant Schizophrenia Therapy // *Biomed Res Int.* – 2015. – Article ID 484963, 21 pages. – DOI: 10.1155/2015/484963.
99. Lee S.T., Ryu S., Kim S.R. et al. Association study of 27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics: validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 4. – P. 441–448. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e32831825ac35c.
100. Alfimov P.V., Oleneva E.V., Mosolov S.N. Prognosticheskie faktory terapevticheskoi effektivnosti klozapina pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2013. – № 2. – S. 21–29.

71. Lisbeth P., Vincent H., Kristof M. et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72, No. 2. – P. 175–184. – DOI: 10.1007/s00228-015-1965-1.
72. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения 17.03.2015).
73. DPWG Guideline for haloperidol and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449841> (дата обращения 07.02.2014).
74. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89, No. 5. – P. 662–673. – DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
75. DPWG Guideline for aripiprazole and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10026> (дата обращения 07.02.2014).
76. DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451257> (дата обращения 07.02.2014).
77. DPWG Guideline for zuclopenthixol and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA452629> (дата обращения 07.02.2014).
78. Бурашникова И.С., Сычев Д.А., Казаков Р.Е. Частота аллеля CYP2D6*4 и экстрапиримидные побочные эффекты антипсихотической терапии у пациентов русской и татарской национальности, страдающих шизофренией // *Психическое здоровье.* – 2016. – № 11. – С. 46–52.
79. Mas S., Gassó P., Alvarez S. et al. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, No. 3. – P. 255–259. – DOI: 10.1038/tbj.2010.91.
80. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D. et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // *Ther Drug Monit.* – 2007. – Vol. 29, No. 4. – P. 417–422.
81. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N. et al. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 329–341. – DOI: 10.1007/s10928-012-9253-5.
82. Haddad P.M., Kishimoto T., Correll C.U., Kane J.M. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 3. – P. 216–221. – DOI: 10.1097/YCO.0000000000000160.
83. Choong E., Polari A., Kamdem R.H. et al. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects // *J Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33, No. 3. – P. 289–298. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828f62cd.
84. Hendset M., Molden E., Refsum H., Hermann M. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 537–541. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181c17df0.
85. Nesvåg R., Hendset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 1. – P. 21–26.
86. Ивашченко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А. и др. Экономическая целесообразность фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков // *Фармакогенетика и фармакогеномика.* – 2015. – № 1. – С. 30–39.
87. Herbild L., Andersen S.E., Werge T. et al. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2013. – Vol. 113, No. 4. – P. 266–272. – DOI: 10.1111/bcpt.12093.
88. Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D. et al. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // *Pharmacogenomics J.* – 2015. – Vol. 15, No. 5. – P. 443–451. – DOI: 10.1038/tbj.2014.85.
89. Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25, No. 5. – P. 427–434.
71. Lisbeth P., Vincent H., Kristof M. et al. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol. 72, No. 2. – P. 175–184. – DOI: 10.1007/s00228-015-1965-1.
72. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Food and Drug Administration. – URL: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm> (дата обращения 17.03.2015).
73. DPWG Guideline for haloperidol and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449841> (дата обращения 07.02.2014).
74. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines // *Clin Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 89, No. 5. – P. 662–673. – DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
75. DPWG Guideline for aripiprazole and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA10026> (дата обращения 07.02.2014).
76. DPWG Guideline for risperidone and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA451257> (дата обращения 07.02.2014).
77. DPWG Guideline for zuclopenthixol and CYP2D6. – URL: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA452629> (дата обращения 07.02.2014).
78. Burashnikova I.S., Sychev D.A., Kazakov R.E. Chastota allelya CYP2D6*4 i ekstrapiramidnye pobochnye efekty antipsikhoticheskoj terapii u patsientov russkoi i tatarskoi natsional'nosti, stradayushchikh shizofreniei // *Psikhicheskoe zdorov'e.* – 2016. – № 11. – С. 46–52.
79. Mas S., Gassó P., Alvarez S. et al. Intuitive pharmacogenetics: spontaneous risperidone dosage is related to CYP2D6, CYP3A5 and ABCB1 genotypes // *Pharmacogenomics J.* – 2012. – Vol. 12, No. 3. – P. 255–259. – DOI: 10.1038/tbj.2010.91.
80. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D. et al. Depot haloperidol treatment in outpatients with schizophrenia on monotherapy: impact of CYP2D6 polymorphism on pharmacokinetics and treatment outcome // *Ther Drug Monit.* – 2007. – Vol. 29, No. 4. – P. 417–422.
81. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N. et al. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1 // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2012. – Vol. 39, No. 4. – P. 329–341. – DOI: 10.1007/s10928-012-9253-5.
82. Haddad P.M., Kishimoto T., Correll C.U., Kane J.M. Ambiguous findings concerning potential advantages of depot antipsychotics: in search of clinical relevance // *Curr Opin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 28, No. 3. – P. 216–221. – DOI: 10.1097/YCO.0000000000000160.
83. Choong E., Polari A., Kamdem R.H. et al. Pharmacogenetic study on risperidone long-acting injection: influence of cytochrome P450 2D6 and pregnane X receptor on risperidone exposure and drug-induced side-effects // *J Clin Psychopharmacol.* – 2013. – Vol. 33, No. 3. – P. 289–298. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31828f62cd.
84. Hendset M., Molden E., Refsum H., Hermann M. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone // *J Clin Psychopharmacol.* – 2009. – Vol. 29, No. 6. – P. 537–541. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e3181c17df0.
85. Nesvåg R., Hendset M., Refsum H., Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication // *Acta Psychiatr Scand.* – 2006. – Vol. 114, No. 1. – P. 21–26.
86. Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A. i dr. Ekonomicheskaya tselesoobraznost' farmakogeneticheskogo testirovaniya pri naznachenii antipsikhotikov // *Farmakogenetika i farmakogenomika.* – 2015. – № 1. – С. 30–39.
87. Herbild L., Andersen S.E., Werge T. et al. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2013. – Vol. 113, No. 4. – P. 266–272. – DOI: 10.1111/bcpt.12093.
88. Altar C.A., Carhart J.M., Allen J.D. et al. Clinical validity: Combinatorial pharmacogenomics predicts antidepressant responses and healthcare utilizations better than single gene phenotypes // *Pharmacogenomics J.* – 2015. – Vol. 15, No. 5. – P. 443–451. – DOI: 10.1038/tbj.2014.85.
89. Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model // *J Clin Psychopharmacol.* – 2005. – Vol. 25, No. 5. – P. 427–434.

Pharmacogenetic approach to increase efficacy and safety of schizophrenia treatment with antipsychotics

A.O. Kibitov¹, D.V. Ivashchenko^{2,3}, D.A. Sychev²

¹ Federal medical research centre of psychiatry and narcology named after V.P. Serbsky of the Ministry of health

² Russian medical Academy of continuous education of Ministry of health of the Russian Federation

³ Moscow scientific and practical center of narcology of the Department of health of Moscow

SUMMARY:

Introduction. There is interindividual variability of antipsychotics' efficacy and safety in terms of schizophrenia treatment. Such variability may be caused as by exogenic factors, as by inherited features: genetic differences in biological systems, which influence on antipsychotics pharmacokinetics and pharmacodynamics. The result of pharmacogenetics test is the possibility to predict individual antipsychotics' efficacy and safety before prescription.

Aim of current review – to analyse contemporary data for evaluation possibilities to utilize pharmacogenetic approach in schizophrenia treatment with antipsychotics.

Results. To date, genetic markers of severe adverse events' risk caused by antipsychotics, but there is lack of evidence base to predict therapeutic effect of antipsychotics. Pharmacogenetic testing of CYP2D6 which metabolizes the most of antipsychotics was included into overseas guidelines for prescription of haloperidol, aripiprazole, risperidone, perphenazine, zuclopenthixole, clozapine, tiordazine. Before wide national research in this field, all guidelines should be interpreted with caution. Many antipsychotics and particularly long-action forms have not approved pharmacogenetics recommendations. In case of high genetic risk of antipsychotics' severe adverse events, a patient need to conduct therapeutic drug monitoring and clinical pharmacologist's consultation.

Conclusion. Instruments to translate pharmacogenetics testing's results (pharmacogenetics and pharmacodynamics genes) as complex decision-making supporting algorithms for antipsychotics' personalized therapy of schizophrenia will be helpful in real clinical practice.

KEY WORDS: schizophrenia, antipsychotics, pharmacogenetics research, personalized medicine, genetic testing.

CONTACT: druggen@mail.ru