

Экономическая целесообразность фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков (обзор литературы)

Иващенко Д.В.¹, Сосин Д.Н.¹, Кирничная К.А.¹, Ершов Е.Е.⁴, Тараскина А.Е.^{1,2}, Иванов М.В.¹, Сычев Д.А.³, Насырова Р.Ф.¹, Незнанов Н.Г.^{1,2}

¹ — ФГБУ «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

² — ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

³ — ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия постдипломного образования» Минздрава России, г. Москва

⁴ — СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашченко», г. Санкт-Петербург

Резюме. Фармакогенетический подход активно внедряется во многие области медицины. Персонализация терапии психотропными препаратами, согласно официальным документам, ограничивается генотипированием CYP2D6 при определённых показаниях. Однако, за последние годы существенно расширен спектр генов-кандидатов, предлагаемых для генотипирования при назначении антипсихотиков. Зарубежный опыт показывает, что фармакогенетический подход способен повысить безопасность и эффективность курсового приёма нейролептиков. Но экономическое обоснование рациональности применения данной методики пока не получено. Авторы алгоритмов генотипирования проводили собственные фармакоэкономические исследования, но к таким результатам стоит относиться критично ввиду явного конфликта интересов. Проблема заключается в том, что в доступной литературе недостаточно проведённых по принципам доказательной медицины фармакоэкономических анализов использования фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков. Данный обзор рассматривает актуальное состояние проблемы экономической целесообразности персонализации подбора антипсихотика и его дозы. Кроме того, обсуждаются недостатки проведённых исследований с целью исправления ошибок в будущих работах, в том числе планируемых к проведению в России.

Ключевые слова: фармакоэкономика, антипсихотики, фармакогенетика, генотипирование, эффективность, безопасность, персонализированная медицина, психофармакотерапии

The economic feasibility of pharmacogenetic-based prescribing of antipsychotics: a review

Ivashchenko D.V.¹, Sosin D.N.¹, Ershov E.E.⁴, Taraskina A.E.^{1,2},
Ivanov M.V.¹, Nasyrova R.F.¹, Neznanov N.G.^{1,2}

¹ — Saint-Petersburg Psychoneurological Research Institute named after V.M. Bekhterev

² — First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov

³ — Russian State Academy of Postgraduate Education, Moscow

⁴ — St. GBUZ «Psychiatric Hospital №1 named after P.P. Kashchenko», St. Petersburg

Abstract. Pharmacogenetic-based approach is actively implemented into many fields of medicine. According to regulatory documents, the personalized treatment by psychotropic drugs is limited by genetic testing of CYP2D6 polymorphisms when indicated. However, in past years the range of candidate genes, providing for genotype-based prescribing of antipsychotics, was sufficiently enlarged. Overseas experience of research proves that pharmacogenetic testing can increase effectiveness and safety of antipsychotics. But the economic evaluation of genotype-based therapy in psychiatry was not yet received. Authors of existing algorithms of genotyping have conducted own research, but results of such studies must be considered with caution due to the conflict of interests. The problem is that the available literature does not include enough number of evidence-based pharmacoeconomic analyses of usefulness pharmacogenetic testing in order to prescribe antipsychotics. The present review consider the modern state of question about economic feasibility of personalized prescribing of antipsychotics and dose. The limitations of published research were discussed in order to avoid those in further studies including those, which will be conducted in Russia.

Keywords: pharmacoeconomics, antipsychotics, pharmacogenetics, genotyping, effectiveness, safety, personalized medicine, psychopharmacotherapy

Автор, ответственный за переписку:

Насырова Регина Фаритовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; e-mail: reginaf@bekhterev.ru

Введение

Фармакоэкономические исследования применяются для рационализации применения методов диагностики или лечения с позиций экономической выгоды. Трудно переоценить необходимость фармакоэкономического анализа в условиях современного здравоохранения: нерациональное назначение лекарственных средств и диагностических тестов существенно и необоснованно повышает расходы на лечение. Наиболее спорными являются инновационные методы, так как их доказательная база часто не достигает достаточного уровня на момент проведения анализа экономической эффективности. В частности, это справедливо для фармакогенетического тестирования. Не для всех классов препаратов данный метод одобрен, однако, уже проводится изучение сравнительной экономической целесообразности подбора терапии на основе генотипирования пациентов [1, 2]. В данном обзоре будут рассмотрены актуальные прикладные аспекты экономической выгоды фармакогенетического тестирования у пациентов, которым показана психофармакотерапия.

В настоящее время фармакоэкономический анализ хорошо разработан и многократно использован во всех областях медицины. Ниже мы рассмотрим основные понятия фармакоэкономики и наиболее часто применяемые виды анализа.

Анализ «стоимость болезни» (Cost-of-Inness Analysis — CoI) является базовой фармакоэкономической методикой, оценивающей экономическое бремя отдельных заболеваний. Затраты разделяют на прямые (связаны с заболеванием или терапией, не могут быть использованы по-другому), непрямые (затраты, косвенно связанные с заболеванием и потерянные ресурсы, которые не были произведены в связи с заболеванием), неосознаваемые (субъективно оцениваются пациентом и потому недоступны точному анализу: боль, страдание, невозможность водить автомобиль и т.п.). Структура учитываемых затрат определяется исследователем. Наибольший вклад вносят прямые затраты, информация о них может быть получена из прейскурантов услуг медицинских организаций, тарифов территориальных органов обязательного медицинского страхования. Однако, сложным остаётся решение вопроса о том, какие именно диагностические и лечебные мероприятия требуется учесть для конкретного заболевания. Существует пять методологических подходов, основывающихся на источнике данных о ведении пациентов с анализируемой патологией, путём оценки:

1. стандарта оказания медицинской помощи;
2. руководств по лечению пациентов;
3. экспертного мнения;
4. реальной клинической практики;
5. регистров пациентов.

Анализ «стоимости болезни» (Cost of Illness — CoI) может быть детализирован по типам затрат, особенностям пациентов, этапам проводимой терапии, анализируемой популяции, уровням организации здравоохранения, временному горизонту [3].

Анализ «эффективности затрат» (Cost-Effectiveness Analysis — CEA), пожалуй, наиболее прост в применении и интерпретации. Метод состоит в определении соотношения количества денежных средств, затраченных на использование лекарственного препарата, вида терапии или изделия медицинского назначения, к полученному в результате его применения эффекту. При проведении анализа новая методика сравнивается с уже существующими, в результате вычисляется коэффициент «эффективности затрат» (Cost-Effectiveness Ratio — CER) отношение стоимости лечения к достигнутому показателю эффективности. В качестве показателя эффективности может быть использован любой из критериев, описывающих состояние здоровья пациента. Предпочтительными считаются конечные точки, включающие инвалидизацию, выживаемость, продолжительность жизни, сохранённые годы жизни (Life Years Gained — LYG), добавленные годы качественной жизни, обусловленные здоровьем (Quality Adjusted Life Years — QALY). Однако, при невозможности длительного наблюдения допускается применение «суррогатных» точек — изменение состояния здоровья, лабораторных показателей, снижение числа повторных госпитализаций, осложнений у пациентов и др. Анализ проводится в три этапа — расчёт затрат, расчёт показателя эффективности и оценка полученных результатов. При интерпретации имеет коэффициент CER — низкие значения этих параметров говорят о предпочтительности метода с экономической точки зрения. Однако, если эффективность методик равная, но затраты отличаются, требуется дополнительное проведение анализа «минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis — CMA). В классической схеме анализа возможны 4 оценки:

1. доминантный метод (наименьшие затраты на единицу полезности и с наивысшей полезностью);
2. индифферентный метод (равные показатели CER у сравниваемых методик);
3. экономически целесообразный метод (высокие затраты, но эффективность оправдывает их);
4. «неприемлемый с экономической точки зрения» метод.

В случае, если CER новой методики ниже, но затраты довольно высоки, требуется расчёт инкрементального показателя приращения эффективности затрат (Incremental Cost-Effectiveness Ratio — ICER). Результат сопоставляется с порогом «готовности общества платить» (willingness to pay ratio — wTP), что зависит от значения внутреннего валового продукта (ВВП), и только тогда можно сделать вывод об экономической целесообразности применения данного метода [4].

Частным случаем предыдущего метода считается анализ «полезности затрат» (Cost-Utility Analysis — CUA). Суть метода заключается в определении соотношения затраченных средств и полученной полезности (утилитарности) между сравниваемыми методами терапии. Вместо единиц эффективности здесь используются единицы полезности. Коэффициент «полезности затрат»

(Cost-Utility Ratio — CUR), отражающий результат анализа, представляет собой отношение прямых и непрямых затрат к единицам полезности, в качестве которых могут выступать LYG или QALY. Понятие QALY является одной из ключевых характеристик, определяющих полезность метода и его экономическую выгоду. Значение данного показателя выражается в цифрах, однако способы получения QALY варьируют. Наиболее простым считается метод прямых оценок, включающий предложение пациенту визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), на которой он смог бы оценить качество жизни в настоящем и в гипотетическом состоянии, предполагаемом по итогам лечения. Помимо ВАШ, есть другие методики, которые предполагают заполнение стандартизированных опросников (SF-36, EQ-5D, HUI и других специфичных опросников), по результатам которых вычисляются единицы качественно прожитых лет. QALY — субъективная величина, но адекватна для оценки полезности метода с экономической точки зрения. Пациент делает вывод, полезно ли нахождение в предлагаемом состоянии. Кроме того, QALY может показать не только качество нахождения в определённом состоянии, но и переходов из одного состояния в другое с течением времени. На данный момент применение показателя QALY вне анализа «полезности затрат» невозможно по причине его недостаточной стандартизации. Метод CUA способен вычислить, сколько понесёт общество затрат за 1 единицу QALY при применении того или иного метода лечения, что в дальнейшем важно при принятии решения об экономической целесообразности методики [5, 6]. Чем меньше полученный коэффициент CUR, тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности и тем более экономичной можно считать методику. Как и при анализе «эффективности затрат», приходится использовать инкрементальный показатель ICUR в случае, если соотношение CUR новой методики меньше, но затраты выше. ICUR показывает стоимость прироста одной единицы полезности, и экономическая целесообразность метода будет определяться уровнем wTP [4, 5].

Анализ «влияние на бюджет» (Budget Impact Analysis — BIA) следует считать дополнительным к анализу «эффективности затрат», так как BIA оценивает финансовые последствия внедрения и распространения новой методики. Возможны ситуации, когда результаты SEA и BIA будут противоречить друг другу. Анализ «влияние на бюджет» не просто вычисляет стоимость внедрения методики для бюджета страны или региона, но и подразумевает построение модели, содержащей характеристики данного заболевания, методы его лечения, последствия применения тех или иных медицинских технологий. Результаты используются при планировании бюджета здравоохранения [7].

Более сложные методы фармакоэкономического анализа предполагают построение многоуровневых моделей, способных учитывать разные сценарии применения новой методики. Каждая модель строится непосредственно исследователем во время планирования фармакоэкономического анализа.

Далее нами будет рассмотрен фармакогенетический подход к подбору антипсихотической фармакотерапии. Данный метод относительно новый, поэтому масштабных фармакоэкономических работ проведено не было. Наша цель — сформулировать выводы о полезности применения фармакогенетического тестирования в психиатрии на данном этапе развития здравоохранения, а также выявить наиболее приемлемые подходы к оценке его экономической целесообразности.

Фармакогенетическое тестирование при применении антипсихотиков

Антипсихотики широко применяются в современной психиатрии. Лечение антипсихотиками, однако, не всегда приводит к ожидаемому результату. По данным сетевого мета-анализа *Leucht S. с соавт.* (2012 г.), нейролептики сопоставимы по эффективности с большинством современных препаратов других классов. Однако, опубликованные данные не вполне утешительные: атипичные антипсихотики эффективны у 41% пациентов в остром периоде, поддерживающая же терапия способна предотвратить рецидив только у 22% (через 10 месяцев наблюдения) [10]. *Kennedy JL с соавт.* (2014 г.) представили обзор литературы с 1996 по 2012 гг., в котором обсуждается проблема фармакорезистентной шизофрении. Так, установлено, что антипсихотическая терапия на протяжении 23 недель была неэффективна у 60±18% пациентов; резистентная шизофрения увеличивает ежегодные расходы бюджета США не менее чем на 34 миллиарда долларов [11]. Фармакогенетический подход рассматривается как одна из мер повышения эффективности нейролептиков и преодоления проблемы лекарственной устойчивости [12, 13].

Генетические полиморфизмы разделяются на «фармакокинетические» и «фармакодинамические», в зависимости от того, на какое звено пути лекарственного препарата воздействует кодируемый геном белок. Генетические различия фармакокинетики выражаются в разной активности ферментов, метаболизирующих препарат, что приводит к повышенной или пониженной концентрации активных молекул в плазме крови. Примером фармакодинамических факторов может служить генетически детерминированная повышенная чувствительность рецепторов мозга к препарату [14].

«Фармакокинетические» генетические полиморфизмы. Основное звено фармакокинетики для всех лекарственных средств — это система ферментов цитохрома P450. Все пероральные антипсихотики преимущественно метаболизируются следующими ферментами: CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4 и CYP2C19. Генетические полиморфизмы генов данных ферментов изучаются достаточно давно. Мультиаллельная природа генов выражается в виде четырёх фенотипов: «ультрабыстрые» метаболизаторы (более чем 2 функциональных аллеля), «быстрые» метаболизаторы (2 функциональных аллеля), «промежуточные» метаболизаторы (гомозиготные дефектные аллели или гетерозиготы с носительством дефектной или

неактивной аллели), «медленные» метаболиты (2 неактивных аллеля в гомозиготе) [15]. Тип метаболизма влияет на концентрацию препарата в крови и как следствие — на его терапевтический эффект и выраженность побочных эффектов. Следует иметь в виду, является ли антипсихотик пролекарством или нет. В первом случае от скорости метаболизма будет зависеть, как быстро будет нарастать эффективная концентрация препарата в крови. Если препарат действует без трансформации, тогда уровень активности фермента влияет на инактивацию антипсихотика. Например, «ультрабыстрый» метаболит нуждается в большей дозе лекарства для достижения эффекта, но в меньшей — пролекарства, так как велик риск развития побочных эффектов [15-17]. Сложной для определения лечебного эффекта является ситуация, если препарат и его метаболиты имеют одинаковую активность.

Несмотря на многочисленные исследования, внедрение фармакогенетического подбора дозы антипсихотиков на основе генетических полиморфизмов цитохромов в клиническую практику пока не обрело широкие масштабы. Только для CYP2D6 известно более 80 генетических вариантов [18], что нашло отражение в рейтинговой системе определения фенотипа на основе генетического тестирования пациента [19]. Кроме того, этническая гетерогенность генотипов очень велика. Ассоциативные исследования достаточно часто находят связь между концентрацией препарата и генотипом CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2 [20-23]. Но эффективность антипсихотика не всегда связана с его концентрацией в крови, поэтому анализ «генотип цитохрома — эффективность нейролептика» в большинстве случаев приводил к негативным результатам, что отражено в двух мета-анализах [12, 25]. Гораздо перспективнее исследователям представляется прогнозирование побочных эффектов нейролептиков на основе генетических полиморфизмов CYP2D6, CYP3A4 и CYP1A2. Показана положительная ассоциация между «медленным» метаболизмом ферментов и такими нежелательными явлениями антипсихотиков, как экстрапиримидные и метаболические нарушения [26-28]. Но, как заключают авторы систематических обзоров, данные не несут того уровня доказательности, который необходим для применения полученных данных на практике [25, 29].

Второй по значимости фармакокинетический фактор — гликопротеин P, отвечающий за транспорт антипсихотика через гематоэнцефалический барьер [30]. Этот транспортный белок кодируется геном MDR1 (другое название — ABCB1). В настоящий момент, роль полиморфизмов MDR1 в прогнозе терапевтического ответа на антипсихотическую терапию и развития побочных эффектов противоречива [31, 32]. Подробнее можно прочитать по следующим ссылкам [20, 24, 33].

«Фармакодинамические» генетические полиморфизмы. Генетические исследования значимости «фармакодинамических» маркеров включают гораздо больше генов-кандидатов, чем предыдущая группа. Это связано, в том числе, с тем, что за эффективность и побочные

эффекты антипсихотиков отвечают разные нейротрансмиттерные системы. Рецепторы дофамина — основная мишень антипсихотиков, поэтому большинство фармакогенетических исследований посвящены их генетическим полиморфизмам. Достоверно с эффективностью нейролептика ассоциированы некоторые полиморфизмы генов DRD2 [34] и DRD3 [35], для рецепторов D1 и D5 уровень доказательности недостаточен в силу малочисленности проведённых исследований. Не для всех полиморфизмов результаты положительные, но работы в данном направлении активно ведутся [36, 37]. Второй по уровню доказательности кластер — гены серотониновых рецепторов. HTR2A считается наиболее перспективным для прогноза ответа на терапию нейролептиками второй генерации. Первый мета-анализ на эту тему был опубликован в 1998 году, показав наличие достоверной связи между полиморфизмами 102C/T и His452Tyr с ответом на клозапин [38]. Дальнейшие работы подтвердили, что данный ген может быть использован для прогноза ответа на терапию нейролептиками [39, 40]. Для генов HTR2C и HTR1A доказательства противоречивы [33]. Однако, полиморфизм — 759C/T гена HTR2C имеет наиболее существенную связь с риском антипсихотик-индуцированного набора массы тела [41, 42]. Кроме него, в реализацию метаболических нарушений вовлечены гены лептина [43], адреналина [44], гистамина [45, 46] и других медиаторных систем. В последние годы растёт доказательная база в пользу генов про-опиомеланокортина (POMC) и его рецепторов (MC4R) [47, 48], системы нейропептида Y [49]. Интересно, что даже полиморфизмы DRD2 вовлечены в реализацию метаболических нарушений [50]. Но дофаминергическая система привычно рассматривается в рамках экстрапиримидных побочных эффектов. Риск поздней дискинезии наиболее существенно ассоциирован с полиморфизмами DRD2 [29, 51] и DRD3 [52]; DRD4 пока изучен недостаточно, но результаты положительные [53]. Среди генов-кандидатов в аспекте поздней дискинезии также изучаются: 5HTR2A [53, 54], COMT [29], MnSOD [29]. Более подробно о фармакогенетических исследованиях эффективности и безопасности нейролептиков можно прочитать в соответствующих обзорах [14, 17, 30, 33].

Основные выводы об эффективности генотипирования. Несмотря на множество проведённых исследований, внедрение фармакогенетического подхода при назначении нейролептиков официально ещё не произошло. Это связано преимущественно с недостаточным уровнем доказательности изученных генетических маркеров и их этнической гетерогенностью. В 2003 году FDA (Food and Drug Administration) утвердило руководство для внедрения фармакогенетических данных в алгоритм подбора препаратов [55]. Согласно данному руководству, «валидным биомаркером» может считаться тот, который был определён аналитической тест-системой с хорошо выверенными характеристиками и который имеет установленные границы нормы или доказательную базу, указывающую на физиологическую, токсикологическую, фармакологическую или клиническую значимость

результата тестирования [55]. По данным многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования CATIE, учёт данных генетического тестирования существенно улучшает эффективность и безопасность применения антипсихотиков [56]. Уже сегодня для многих психотропных препаратов, в том числе антипсихотиков, на сайте FDA представлены валидные фармакогенетические маркёры, которые влияют на метаболизм и как следствие — эффективность и безопасность препарата [57]. Однако, достаточный уровень доказательности достигнут только для генов ферментов цитохрома P450, они и представлены в специально составленной таблице [58]. Но приведённые рекомендации призваны только нацелить практического врача на предмет необходимости генетического тестирования при тех или иных трудностях лечения пациента выбранным препаратом. Для персонализированного подбора дозы внедряются специальные тест-системы. Наиболее известная — AmpliChip CYP450 test (Roche Molecular Systems, Inc.), разработанная для тестирования генотипов CYP2D6 и CYP2C19 с целью оптимизации терапии антипсихотиками и антидепрессантами [58, 59]. Данная система использует микрочип для определения полиморфизмов генов, на основании чего распределяет тестируемого в одну из двух групп по фенотипу CYP2C19 («быстрый» или «медленный» метаболитатор, на основании тестирования трёх аллелей) и одну из четырёх по фенотипу CYP2D6 («ультрабыстрый», «быстрый», «промежуточный» и «медленный» метаболитатор, на основании тестирования 27 аллелей) [58]. Но, как оговаривалось ранее, доказательная база влияния скорости метаболизма на эффективность и безопасность антипсихотика недостаточна для 100% прогноза. Также известно, что генотип фермента не всегда способен точно предсказать фенотип [25]. AmpliChip представляет собой удобный инструмент для генетического тестирования и определения фенотипа пациента, но не алгоритм оптимизации антипсихотической терапии. Согласно проведённому на 325 пациентах исследованию, чувствительность AmpliChip для прогноза побочных эффектов рисперидона составляет 16%, специфичность — 77%, точность — 94% [60]. Здесь же стоит уточнить, что общепринятыми считаются три уровня чувствительности/специфичности генетического теста [59]. Первый уровень — способность определить мутантные и немутантные аллели тестируемого гена; второй — способность определить тип метаболизма фермента; третий — клинический прогноз на основании данных генотипирования. Вторая система — The Luminex Tag-It Mutation Detection Kit — разработана примерно в одно время с предыдущей, но не одобрена FDA для клинической практики, поэтому применяется в научных целях [59]. Этот набор считается удобным для выявления медленных метаболитаторов CYP2C19 и CYP2D6, но уступает AmpliChip, так как определяет меньшее количество аллелей и не имеет программного обеспечения для автоматического присвоения фенотипа [59]. В предыдущем десятилетии также были сообщения о таких системах для оценки генетиче-

ского риска, как «PhizioType» [61], «PGxPredict: Clozapine test» [62] и «LGC clozapine response test» [63]. Но в дальнейшем исследования с применением данных систем не получили распространения, официального одобрения FDA и других национальных ведомств [60]. В настоящее время завершающую стадию клинических испытаний проходит алгоритм персонализации назначения антидепрессантов и антипсихотиков GeneSight [64-67]. Данная система включает тестирование по специально отобранным генам (CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, SLC6A4, HTR2A), а также интерпретацию результатов в удобной для лечащего врача форме. Препарат может быть отнесён в одну из трёх групп:

1. применять без опасений;
2. применять с осторожностью;
3. применять с частым мониторингом [65, 66].

Последние данные говорят о том, что применение GeneSight для терапии депрессивных расстройств значительно повышает длительность ремиссии (odds ratio (отношение шансов) = 2,75) и вероятность ответа на препарат (odds ratio = 2,14). Но эти результаты получены на недостаточно мощной выборке, само исследование имеет статус пилотного [66]. Однако, коллективом авторов к публикации готовятся более крупные проспективные исследования. В данный момент, алгоритм GeneSight наряду с другими подвергается критике в связи тем, что включает генетические маркёры с недостаточным уровнем доказательности для применения в клинической практике [68]. Но повторимся, что без проверки разрабатываемых алгоритмов «в рабочих условиях» нельзя сделать вывод об их эффективности и валидности. Такие исследования также могут помочь в повышении уровня доказательности генетических маркёров, что будет в дальнейшем использовано в более широких масштабах — например, при разработке клинических рекомендаций.

В заключение стоит сказать, что некоторые авторы приводят данные в пользу необходимости терапевтического лекарственного мониторинга даже при использовании инновационных методов подбора дозы [60, 69]. Хотя были заявления о том, что фармакогенетика своего рода «лекарственный мониторинг будущего», рутинные методики контроля терапии в ближайшие годы сохранят свою актуальность [69].

Фармакоэкономический подход к оценке внедрения генетического тестирования в психиатрическую практику

Обзор фармакоэкономических исследований персонализированного подхода к терапии антипсихотиками. На сегодняшний день, генетическое тестирование при назначении антипсихотических препаратов не получило широкого распространения. Однако, многократно предпринимались попытки обосновать экономическую выгоду персонализированного подбора нейрорептиков.

Ещё в 2000 году была опубликована статья Chou W.H.

с *соавт.*, в которой достаточно подробно проанализированы расходы на лечение пациентов, у которых обнаружены мутантные аллели *CYP2D6*. Результаты, приводимые авторами, оказались следующие:

1. частота побочных эффектов антипсихотиков на растала от группы «ультрабыстрых» метаболизаторов к «медленным»;
2. лечение пациентов с крайними вариантами метаболизма («ультрабыстрые» и «медленные») в среднем стоит на \$4000-6000 в год больше, чем больных с «быстрым» и «промежуточным» метаболизмом;
3. группа «медленных» метаболизаторов за год считывала большее количество дней госпитализации [70].

Perlis R.H. с соавт. (2005 г.) также приводят данные, свидетельствующие об экономической выгоде фармакогенетического подбора дозы клозапина при лечении шизофрении. Так, основанное на генотипировании решение о назначении клозапина пациенту существенно улучшает инкрементальный показатель приращения эффективности затрат (ICER). Однако, авторы указывают на необходимость дальнейших исследований, так как чувствительность и специфичность генетического теста требует проверки на расширенных выборках [71]. Аналогичная ситуация представлена для рисперидона: на фоне отсутствия мощных проспективных исследований *Rodríguez-Antona C. с соавт.* (2009 г.) провели простое моделирование экономической эффективности при выявлении «медленных» метаболизаторов до назначения антипсихотика. Авторы пришли к выводу, что стоимость теста окупается меньшими затратами на лечение: так, невыявленные заранее «медленные» метаболизаторы проводят в стационаре в среднем на 7 суток в год больше, чем «нормальные». Наиболее приемлемым методом для диагностики типа метаболизма был назван упомянутый ранее *AmpliChip*, в основном применяемый в США [72]. Введение *AmpliChip P450* в психиатрическую практику в Новой Зеландии было оценено как экономически выгодное. Но в работе приведены данные только о 33 врачах, которым было предложено применять тест-систему. Результаты исследования показали, что использование *AmpliChip P450* позволило оптимизировать подбор эффективной и безопасной дозы антипсихотиков [73]. Заслуживает внимания недавно опубликованное рандомизированное контролируемое исследование датских учёных, анализирующее экономическую сторону фармакогенетического подхода в терапии расстройств шизофренического спектра. 103 пациента были генотипированы по *CYP2D6* и *CYP2C19*, 106 составляли контроль. Стоимость госпитализации для экспериментальной группы составляла 77% от таковой для контроля, но различия не были достоверны. Кроме того, крайние варианты метаболизаторов («ультрабыстрые» и «медленные») требовали 177% затрат по сравнению с «нормальными» и «промежуточными», что, однако, также не было подтверждено статистическими методами. Так, затраты на лечение

«медленных» метаболизаторов в размере 67 064 новозеландских долларов удалось снизить до 20 532 новозеландских долларов при помощи фармакогенетического тестирования по *CYP2D6* и *CYP2C19*. Стоимость амбулаторного годичного наблюдения пациентов после выписки значимо между группами не различалась. Основным результатом исследования является достоверное снижение затрат на лекарственные средства для пациентов с крайним вариантом метаболизма после генотипирования. Но и здесь не всё однозначно: так, «ультрабыстрые» и «медленные» метаболизаторы из группы генотипирования имели существенно повышенные расходы на препараты по сравнению с «промежуточным» и «нормальными» фенотипами той же группы. Авторы связывают особенности полученных результатов с тем, что метаболизаторы были распределены в выборке не равномерно — крайние варианты явно преобладали. Высокая стоимость расходов на лекарства у пациентов с крайними вариантами метаболизма в группе генотипирования объяснена хорошим комплаенсом, что исключало прерывание курса лечения и, соответственно, требовало его полной оплаты [74]. Авторы алгоритма *GeneSight* также активно проводят фармакоэкономическое обоснование применения своей методики в психиатрической практике. Проведено 2 исследования: ретро- и проспективное. Первое включало 97 пациентов, в течение года получавших лечение по поводу депрессивного или тревожного расстройства. Все пациенты прошли тестирование по алгоритму *GeneSight*, но рекомендации были открыты в конечной стадии исследования и не влияли на выбор препарата. Больные, в зависимости от результатов тестирования, были распределены на три группы:

1. «применять без опасений» (n=39);
2. «применять с осторожностью» (n=48);
3. «применять с частым мониторингом» (n=9).

Расходы на лечение больных последней группы превышали средние значения на 5188 долларов в год (из расчёта на одного пациента) [75]. Однако, несопоставимость групп по числу пациентов вызывает определённые сомнения в достоверности результатов. Результаты проспективного исследования пока не опубликованы, но были доложены на международных конгрессах 2014 года. Дизайн: включено 2200 пациентов, тестируемых по *GeneSight* и 10900 нетестируемого контроля. За 90 дней до проведения генотипирования пациенты первой группы получали лечение психотропным препаратом. Длительность наблюдения составила 1 год. Авторы выявили, что применение *GeneSight* позволяет сохранить на лекарственных расходах 1035,60 долларов в год на одного пациента: затраты в группе генотипирования составляют около 600 долларов, в группе контроля — примерно 1650 долларов [76]. Систематический мета-анализ клинической и экономической полезности генотипирования по *CYP* при назначении антипсихотиков, проведённый *Fleeman N. с соавт.* (2010 г.), не включает исследований, посвящённых оценке стоимости лечения антипсихоти-

ками при фармакогенетическом подборе дозы. Авторы заключают, что найти исследования не удалось, поэтому и сделать вывод об экономической эффективности генотипирования в данном случае не представилось возможным. Но вместе с тем, в 46 исследованиях чувствительность и специфичность генетического тестирования полиморфизмов цитохрома P450 достигала 99-100%. При анализе 51 статьи было показано, что полиморфизмы CYP2D6 достоверно ассоциированы с развитием поздней дискинезии [77]. Эти результаты могут служить косвенным указанием на выгоду применения фармакогенетического тестирования при подборе нейролептика. Однако, в современных условиях, требуется повторить мета-анализ и включить фармакоэкономические исследования, опубликованные уже после 2010 года.

Обсуждение

Ещё в 2004 году *Flowers C.R. с соавт.* опубликовали условия, при которых генетическое тестирование будет экономически выгодным:

- определяемый полиморфизм распространён в популяции и имеет высокую степень пенетрации;
- генетическое тестирование обладает высокой степенью чувствительности и специфичности, при этом отсутствуют менее затратные методики персонализации терапии;
- заболевание, при котором планируется проведение генотипирования, имеет значимую вероятность неблагоприятного исхода в отсутствие лечения;
- лечение включает в себя исходы и/или затраты, на которые может повлиять проведение фармакогенетического тестирования [78].

Наиболее широко фармакогенетический подход в настоящее время применяется в онкологии [79]. В психиатрии, по мнению некоторых авторов, внедрение генотипирования не происходит из-за недостаточной обоснованности, а возможно, и отсутствия необходимости учёта генотипа пациента при подборе препарата [72]. Выше были представлены доказательства явного улучшения прогноза психических расстройств при адекватном лечении, что достигалось в том числе установлением профиля метаболизма ферментов цитохрома P450. На сегодня, полиморфизмы генов данной системы рассматривают как наиболее вероятных кандидатов для генотипирования. Но фармакодинамические факторы активно изучаются, что в ближайшие годы значительно расширит диагностический спектр генетических маркёров. Одним из подтверждений можно считать новый алгоритм GeneSight, включающий хорошо изученный полиморфизм гена *5HTR2A*. Экономические затраты, сопряжённые с генотипированием, в будущем должны снижаться, что повлечёт упрощение проведения исследований на больших выборках и как следствие — рост доказательной базы. Персонализированный подход в психиатрии будет предполагать комплексную оценку пациентов,

включающую генотипирование фармакокинетических и фармакодинамических факторов, вовлечённых в реализацию лечебного эффекта антипсихотика и нежелательных побочных явлений; контроль должен осуществляться с использованием терапевтического лекарственного мониторинга [69].

Наряду с активным развитием методик генотипирования, должное внимание не уделяется программам поддержки принятия решения. Как пример, можно привести алгоритм персонализации дозирования варфарина *Gage B.F. с соавт.* (2008 г.), в котором учитываются как генетические, так и фенотипические особенности пациента [80]. Учёт только генетических факторов не принесёт ожидаемого эффекта в плане оптимизации антипсихотической терапии. Кроме того, программа поддержки принятия решения позволяет использовать данные генотипирования, полученные из любой лицензированной лаборатории, что существенно облегчает работу практикующего врача. Немаловажно, что имеется отечественный опыт внедрения программы поддержки принятия решения при назначении варфарина — программный пакет Pharm Suite, включающий модуль «Фармакогенетика». Данный модуль позволяет интерпретировать результаты генетического тестирования на основе алгоритма *Gage et al.* [81]. Вероятно, что такие подходы обладают большей гибкостью и удобством, чем алгоритмы генотипирования с достаточно жёсткими рамками выходных данных, почему и стоит уделить внимание их дальнейшему развитию.

В России пока нет апробированных алгоритмов фармакогенетического подхода оптимизации антипсихотической терапии. Однако, исследования с использованием генетической информации о пациенте показывают, что перспективы у метода в отечественных условиях есть. *Курьлёв А.А. с соавт.* (2012 г.) проанализировали влияние генотипов *CYP2D6* на длительность госпитализации и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов. Ожидаемые авторами результаты подтвердились: «медленные» метаболиты проводят больше времени в стационаре и у них чаще возникают нежелательные лекарственные явления. Назначение дозы препарата с учётом генотипа способно улучшить прогноз [82]. Второе исследование, посвящённое фармакогенетике антипсихотиков, рассматривает влияние фармакодинамических генетических маркёров на риск развития экстрапирамидных нарушений. Результаты также положительные: ассоциация полиморфизмов генов *DRD3*, *HTR2A* и *HTR2C* с моторными побочными эффектами антипсихотиков достоверна [52, 83]. Но оценка экономической эффективности авторами не приводится. Наиболее вероятно, что экономический анализ целесообразно будет проводить по мере накопления базы исследований персонализированного подхода к назначению антипсихотиков. Факт, что даже при наличии достаточного количества исследований и их анализ обещает быть затруднительным: работы представлены разными регионами, что влечёт за собой различия в ценах на оказание медпомощи и как

следствие — гетерогенные результаты.

В настоящий момент, нельзя ответить на вопрос об экономической целесообразности генотипирования пациентов, которым назначен приём антипсихотика. Для этого требуется дополнение имеющихся результатов распространённости полиморфных маркёров среди населения страны, что будет определять их значимость

для генотипирования. Но, учитывая положительный зарубежный опыт, можно ожидать положительных результатов собственных исследований. Внедрение фармакогенетического тестирования может существенно увеличить эффективность подбора дозы антипсихотика с повышением безопасности психофармакотерапии, а также значительно улучшить комплаенс.

Литература

1. Payne K., Shabaruddin F.H. Cost-effectiveness analysis in pharmacogenomics. // *Pharmacogenomics*. 2010. 11(5). — P.643-6.
2. Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmaco-economic studies of pharmacogenomic tests. // *Pharmacogenomics*. 2010. 11(11). — P. 1573-90.
3. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю., Литвиненко М.М. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в российской федерации. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №1(5). — С. 4-9.
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №4(5). — С. 3-8.
5. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012. №2(5). — С. 9-12.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010. №1(3). — С. 7-11.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011. №2. — С. 9-12.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2010. №4(3). — С. 8-12.
9. Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O. et al. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia. // *New England Journal of Medicine*. 2005. 353(12). — P. 1209-1223.
10. Leucht S., Hierl S., Kissling W., Dold M., Davis J.M. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. // *Br J Psychiatry*. 2012. 200(2). — P. 97-106.
11. Kennedy J.L., Altar C.A., Taylor D.L., Degtiar I., Hornberger J.C. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. // *Int Clin Psychopharmacol*. 2014. 29(2). — P. 63-76.
12. Arranz M.J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. // *Mol Psychiatry*. 2007. 12(8). — P. 707-47.
13. Zhang J.P., Malhotra A.K. Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011. — 7(1). — P. 9-37.
14. Foster A., Miller D.D., Buckley P.F. Pharmacogenetics and schizophrenia. // *Psychiatr Clin North Am*. 2007. 30(3). — P. 417-35.
15. van der Weide J., van Baalen-Benedek E.H., Kootstra-Ros J.E. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype. // *Ther Drug Monit*. 2005. 27(4). — P. 478-83.
16. Sistonen J., Fuselli S., Palo J.U., Chauhan N., Padh H., Sajantila A. Pharmacogenetic variation at CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 at global and microgeographic scales. // *Pharmacogenet Genomics*. 2009. 19(2). — P. 170-9.
17. Ravyn D., Ravyn V., Lowney R., Nasrallah H.A. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. // *Schizophr Res*. 2013. 149(1-3). — P. 1-14.
18. Bertilsson L., Dahl M.L., Dal?n P., Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. // *Br J Clin Pharmacol*. 2002. 53(2). — P. 111-22.
19. Gaedigk A., Simon S.D., Pearce R.E., Bradford L.D., Kennedy M.J., Leeder J.S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. // *Clin Pharmacol Ther*. 2008. 83(2). — P. 234-42.
20. Xiang Q., Zhao X., Zhou Y., Duan J.L., Cui Y.M. Effect of CYP2D6, CYP3A5, and MDR1 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of risperidone and its active moiety. // *J Clin Pharmacol*. 2010. 50(6). — P. 659-66.
21. Eap C.B., Bender S., Jaquenoud Sirot E., Cucchia G., Jonzier-Perey M., Baumann P. et al. Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP1A2 gene. // *J Clin Psychopharmacol*. 2004. 24(2). — P. 214-9.
22. Bigos K.L., Bies R.R., Pollock B.G., Lowy J.J., Zhang F., Weinberger D.R. Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. // *Mol Psychiatry*. 2011. 16(6). — P. 620-5.
23. Brandl E.J., Chowdhury N.I., Tiwari A.K., Lett T.A., Meltzer H.Y., Kennedy J.L. et al. Genetic variation in CYP3A43 is associated with response to antipsychotic medication. // *J Neural Transm*. 2014 Aug 24. [Epub ahead of print].
24. Jovanović N., Božina N., Lovri? M., Medved V., Jakovljevi? M., Pele? A.M. The role of CYP2D6 and ABCB1 pharmacogenetics in drug-na?ve patients with first-episode schizophrenia treated with risperidone. // *Eur J Clin Pharmacol*. 2010. 66(11). — P. 1109-17.
25. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R., Jorgensen A., Pushpakom S., McLeod C. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. // *Pharmacogenomics J*. 2011. 11(1). — P. 1-14.
26. Crescenti A., Mas S., Gass? P., Parellada E., Bernardo M., Lafuente A. Cyp2d6*3, *4, *5 and *6 polymorphisms and antipsychotic-induced extrapyramidal side-effects in patients receiving antipsychotic therapy. // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008. 35(7). — P. 807-11.

27. Laika B., Leucht S., Heres S., Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? // *Pharmacogenomics J.* 2009. 9(6). — P. 395-403.
28. Tsai H.T., Caroff S.N., Miller D.D., McEvoy J., Lieberman J.A., North K.E. et al. A candidate gene study of Tardive dyskinesia in the CATIE schizophrenia trial. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2010. 153B(1). — P. 336-40.
29. Bakker P.R., van Harten P.N., van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. // *Mol Psychiatry.* 2008. 13(5). — P. 544-56.
30. Nnadi C.U., Malhotra A.K. Individualizing antipsychotic drug therapy in schizophrenia: the promise of pharmacogenetics. // *Curr Psychiatry Rep.* 2007. 9(4). — P. 313-8.
31. Kastelic M., Koprivsek J., Plesnicar B.K., Serretti A., Mandelli L., Locatelli I. et al. MDR1 gene polymorphisms and response to acute risperidone treatment. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010. 34(2). — P. 387-92.
32. Yoo H.D., Cho H.Y., Lee S.N., Yoon H., Lee Y.B. Population pharmacokinetic analysis of risperidone and 9-hydroxyrisperidone with genetic polymorphisms of CYP2D6 and ABCB1. // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2012. 39(4). — P. 329-41.
33. Brandl E.J., Kennedy J.L., M?ller D.J. Pharmacogenetics of antipsychotics. // *Can J Psychiatry.* 2014. 59(2). — P. 76-88.
34. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. // *Am J Psychiatry.* 2010. 167(7). — P. 763-72
35. Hwang R., Zai C., Tiwari A., M?ller D.J., Arranz M.J., Morris A.G. et al. Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. // *Pharmacogenomics J.* 2010. 10(3). — P. 200-18.
36. Vehof J., Burger H., Wilffert B., Al Hadithy A., Alizadeh B.Z., Snieder H et al. Clinical response to antipsychotic drug treatment: association study of polymorphisms in six candidate genes. // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012. 22(9). — P. 625-31.
37. Tybura P., Samochowiec A., Beszlej A., Grzywacz A., Mak M., Frydecka D. et al. Some dopaminergic genes polymorphisms are not associated with response to antipsychotic drugs in schizophrenic patients. // *Pharmacol Rep.* 2012. 64(3). — P. 528-35.
38. Arranz M.J., Munro J., Sham P., Kirov G., Murray R.M., Collier D.A. et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. // *Schizophr Res.* 1998. 32(2). — P. 93-9.
39. Chen S.F., Shen Y.C., Chen C.H. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. // *Psychopharmacology (Berl).* 2009. 205(2). — P. 285-92.
40. Parsons M.J., D'Souza U.M., Arranz M.J., Kerwin R.W., Makoff A.J. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity. // *Biol Psychiatry.* 2004. 56(6). — P. 406-10.
41. De Luca V., Mueller D.J., de Bartolomeis A., Kennedy J.L. Association of the HTR2C gene and antipsychotic induced weight gain: a meta-analysis. // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2007. 10(5). — P. 697-704.
42. Sicard M.N., Zai C.C., Tiwari A.K., Souza R.P., Meltzer H.Y., Lieberman J.A. et al. Polymorphisms of the HTR2C gene and antipsychotic-induced weight gain: an update and meta-analysis. // *Pharmacogenomics.* 2010. 11(11). — P. 1561-71.
43. Brandl E.J., Frydrychowicz C., Tiwari A.K., Lett T.A., Kitzrow W., B?ttner S. et al. Association study of polymorphisms in leptin and leptin receptor genes with antipsychotic-induced body weight gain. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012. 38(2). — P. 134-41.
44. Risselada A.J., Vehof J., Bruggeman R., Wilffert B., Cohen D., Al Hadithy A.F. et al. Association between the 1291-C/G polymorphism in the adrenergic α -2a receptor and the metabolic syndrome. // *J Clin Psychopharmacol.* 2010. 30(6). — P. 667-71.
45. Godlewska B.R., Olajosy-Hilkesberger L., Olajosy M., Limon J., Landowski J. Polymorphisms of the histamine receptor (H1HR) gene are not associated with olanzapine-induced weight gain. // *J Clin Psychopharmacol.* 2013. 33(3). — P. 436-7.
46. Gregoor J.G., van der Weide J., Loovers H.M., van Megen H.J., Egberts T.C., Heerdink E.R. Polymorphisms of the LEP, LEPR and HTR2C gene: obesity and BMI change in patients using antipsychotic medication in a naturalistic setting. // *Pharmacogenomics.* 2011. 12(6). — P. 919-23.
47. Yilmaz Z., Davis C., Loxton N.J., Kaplan A.S., Levitan R.D., Carter J.C. et al. Association between MC4R rs17782313 polymorphism and overeating behaviors. // *Int J Obes (Lond).* 2014 May 14. doi: 10.1038/ijo.2014.79. [Epub ahead of print].
48. Czerwensky F., Leucht S., Steimer W. MC4R rs489693: a clinical risk factor for second generation antipsychotic-related weight gain? // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013. 16(9). — P. 2103-9.
49. Tiwari A.K., Brandl E.J., Weber C., Likhodi O., Zai C.C., Hahn M.K. et al. Association of a functional polymorphism in neuropeptide Y with antipsychotic-induced weight gain in schizophrenia patients. // *J Clin Psychopharmacol.* 2013. 33(1). — P. 11-7.
50. Müller D.J., Zai C.C., Sicard M., Remington E., Souza R.P., Tiwari A.K. et al. Systematic analysis of dopamine receptor genes (DRD1-DRD5) in antipsychotic-induced weight gain. // *Pharmacogenomics J.* 2012. 12(2). — P. 156-64.
51. Zai C.C., De Luca V., Hwang R.W., Voineskos A., Müller D.J., Remington G. et al. Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. // *Mol Psychiatry.* 2007. 12(9). — P. 794-5.
52. Al Hadithy A.F., Ivanova S.A., Pechlivanoglou P., Semke A., Fedorenko O., Kornetova E. et al. Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009. 33(3). — P. 475-81.
53. Zai C.C., Tiwari A.K., Basile V., De Luca V., Müller D.J., King N. et al. Association study of tardive dyskinesia and five DRD4 polymorphisms in schizophrenia patients. // *Pharmacogenomics J.* 2009. 9(3). — P. 168-74.
54. Lerer B., Segman R.H., Tan E.C., Basile V.S., Cavallaro R., Aschauer H.N. et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005. 8(3). — P. 411-25.
55. Savage D.R. US Food and Drug Administration. FDA guidance on pharmacogenomics data submission. // *Nat Rev Drug Discov.* 2003. 2(12). — P. 937-8.
56. Basu A., Meltzer H.Y. Tying comparative effectiveness information to decision-making and the future of comparative effectiveness research designs: the case for antipsychotic drugs. // *J Comp Eff Res.* 2012. 1(2). — P. 171-80.

57. US FDA: table of valid genomic biomarkers in the context of approved drug labels www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm.
58. *de Leon J., Susce M.T., Murray-Carmichael E.* The AmpliChip CYP450 genotyping test: Integrating a new clinical tool. // *Mol Diagn Ther.* 2006. 10(3). — P. 135-51.
59. *de Leon J.* AmpliChip CYP450 test: personalized medicine has arrived in psychiatry. // *Expert Rev Mol Diagn.* 2006. 6(3). — P. 277-86.
60. *de Leon J., Arranz M.J., Rúaño G.* Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities. // *Clin Lab Med.* 2008. 28(4). — P. 599-617.
61. *Rúaño G., Goethe J.W., Caley C., Woolley S., Holford T.R., Kocherla M. et al.* Physiogenomic comparison of weight profiles of olanzapine- and risperidone-treated patients. // *Mol Psychiatry.* 2007. — 12(5). — P. 474-82.
62. *Malhotra A.K., Athanasiou M., Reed C.R., et al.* Discovery of genetic markers associated with clozapine induced agranulocytosis. // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005. — 138b:22.
63. *Arranz M.J., Munro J., Birkett J., Bolonna A., Mancama D., Sodhi M. et al.* Pharmacogenetic prediction of clozapine response. // *Lancet.* 2000. 355(9215). — P. 1615-6.
64. *Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Jordan J.J., Nesheim R.S., Snyder K.A. et al.* Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. // *Transl Psychiatry.* 2012. 2. — e172.
65. *Hall-Flavin D.K., Winner J.G., Allen J.D., Carhart J.M., Proctor B., Snyder K.A. 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). — P. 535-48.
66. *Winner J.G., Carhart J.M., Altar C.A., Allen J.D., Dechairo B.M.* A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. // *Discov Med.* 2013. 16(89). — P. 219-27.
67. *Bond T.* Third clinical trial reinforces the use of the GeneSight® pharmacogenomic test. // *Pharmacogenomics.* 2014. 15(3). — P. 257.
68. *Howland R.H.* Pharmacogenetic testing in psychiatry: not (quite) ready for primetime. // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2014. 52(11). — P. 13-6.
69. *Crettol S., de Leon J., Hiemke C., Eap C.B.* Pharmacogenomics in psychiatry: from therapeutic drug monitoring to genomic medicine. // *Clin Pharmacol Ther.* 2014. 95(3). — P. 254-7.
70. *Chou W.H., Yan F.X., de Leon J., Barnhill J., Rogers T., Cronin M. et al.* Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. // *J Clin Psychopharmacol.* 2000. 20(2). — P. 246-51.
71. *Perlis R.H., Ganz D.A., Avorn J., Schneeweiss S., Glynn R.J., Smoller J.W. et al.* Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. // *J Clin Psychopharmacol.* 2005. 25(5). — P. 427-34.
72. *Rodríguez-Antona C., Gurwitz D., de Leon J., Llerena A., Kirchheiner J., de Mesa E.G. et al.* CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. // *Pharmacogenomics.* 2009. 10(4). — P. 685-99.
73. *Dunbar L., Butler R., Wheeler A., Pulford J., Miles W., Sheridan J.* Clinician experiences of employing the AmpliChip® CYP450 test in routine psychiatric practice. // *J Psychopharmacol.* 2012. 26(3). — P. 390-7.
74. *Herbild L., Andersen S.E., Werge T., Rasmussen H.B., Jürgens G.* Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? // *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2013. 113(4). — P. 266-72.
75. *Winner J., Allen J.D., Altar C.A., Spahic-Mihajlovic A.* Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. // *Transl Psychiatry.* 2013. 3. — e242.
76. *Allen J.D. et al.* GeneSight psychotropic reduces overall medication cost in patients treated with psychiatric medications. // *American Psychiatric Association Meeting Poster.* May 2014.
77. *Fleeman N., McLeod C., Bagust A., Beale S., Boland A., Dundar Y. 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. 14(3). — P. 1-157.
78. *Flowers C.R., Veenstra D.* The role of cost-effectiveness analysis in the era of pharmacogenomics. // *Pharmacoeconomics.* 2004. 22(8). — P. 481-93.
79. *Robert J., Le Morvan V., Giovannetti E., Peters G.J.; PAMM Group of EORTC.* On the use of pharmacogenetics in cancer treatment and clinical trials. // *Eur J Cancer.* 2014. 50(15). — P. 2532-43.
80. *Gage B.F., Eby C., Johnson J.A., Deych E., Rieder M.J., Ridker P.M. et al.* Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. // *Clin Pharmacol Ther.* 2008. 84(3). — P. 326-31.
81. *Цветов В.М., Сычёв Д.А., Игнатъев И.В., Антонов И.М., Кетова Г.Г.* Первый опыт информатизации фармакогенетического тестирования для прогнозирования дозирования варфарина. // *Биомедицина.* 2011ю №4 (1). — С. 140-144.
82. *Курьлев А.А., Виллом И.А., Андреев Б.В.* Влияние генотипа CYP2D6 на длительность госпитализации и безопасность применения антипсихотиков в повседневной клинической практике. // *Клиническая фармакология и терапия.* 2012. №5(21). — С. 63-66.
83. *Иванова С. А., Федоренко О. Ю., Рядовая Л. А., Корнетова Е. Г., Рудилов Е.В., Семке А. В. с соавт.* Полиморфизмы генов медиаторного обмена у больных шизофренией с двигательными расстройствами. // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009. №5. — С. 31-34.