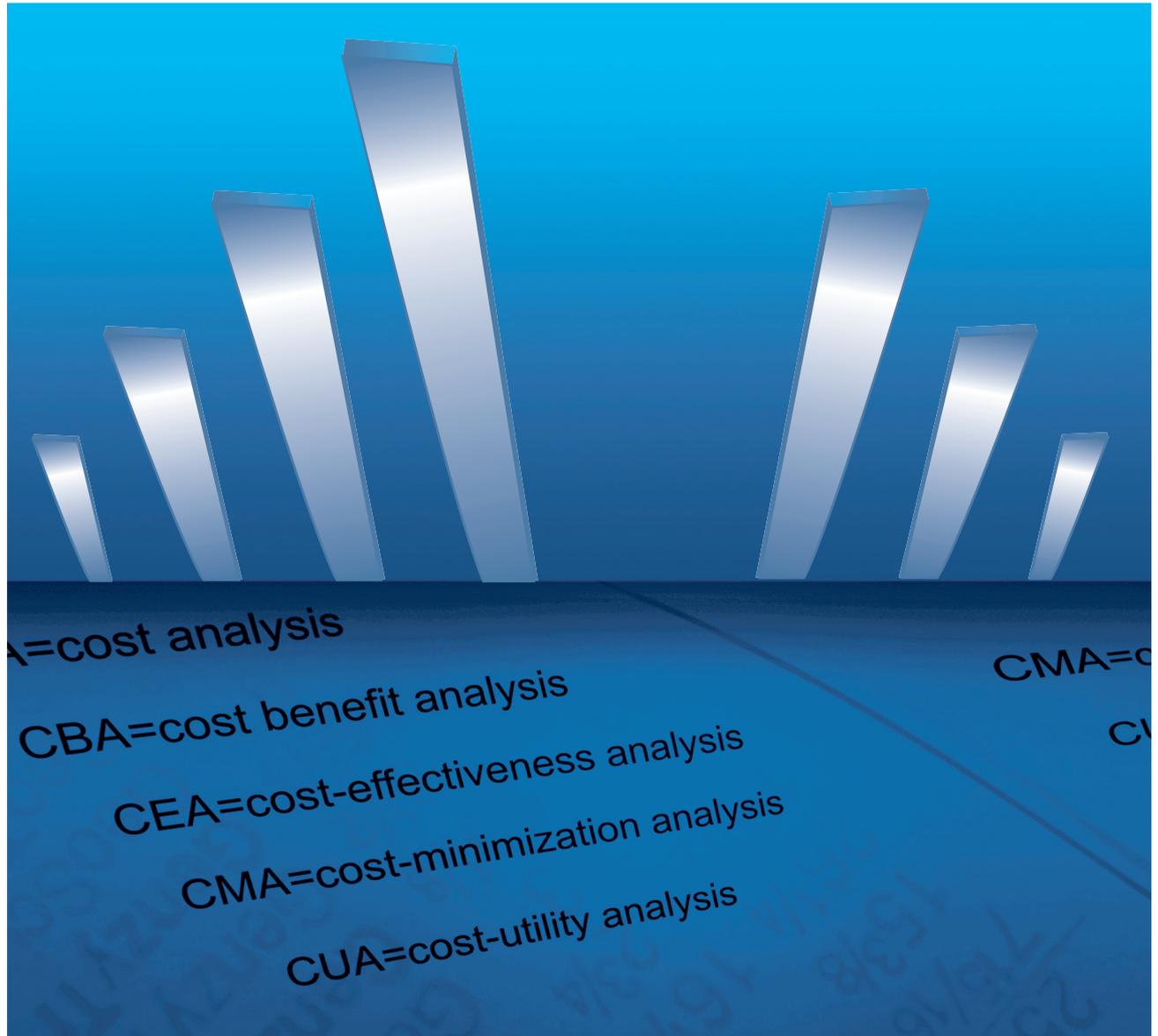


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2018 Vol. 11 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Прогнозирование резистентности: от математического моделирования к фармакоэкономике
- Обзор мирового опыта разработки показателей оценки качества медицинской помощи для амбулаторного этапа ее оказания

№1 Том 11
2018

Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара — фармакоэкономические аспекты

Курылев А. А.^{1,2}, Андреев Б. В.^{1,3}, Колбин А. С.^{2,3}, Лиманкин О. В.¹

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко» (ул. Меньковская, 10, село Никольское 188357, Гатчинский район, Ленинградская обл., Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская набережная, 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

Резюме

Фармакогенетические методы подбора терапии антипсихотиками (АП) являются сегодня одним из путей повышения эффективности и безопасности психофармакотерапии. Однако экономические последствия от внедрения этих методов в клиническую практику неочевидны. **Цель исследования** – оценить фармакоэкономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования CYP2D6 в повседневной практике психиатрического стационара. **Материалы и методы.** У 298 пациентов были определены генетические полиморфизмы CYP2D6 (*3, *4, *5, *6, *1XN). Группы медленных (ММ), быстрых (БМ) и ультрабыстрых (УМ) метаболизаторов различались по средним суточным дозам АП и длительности пребывания в стационаре. Эти данные были положены в основу фармакоэкономической модели, которая позволила рассчитать прямые медицинские затраты на лечение пациентов с использованием фармакогенетического подхода. **Результаты.** Применение фармакогенетического подхода (генотипирования CYP2D6) перед назначением психофармакотерапии экономически обосновано, так как обеспечивает возможность оптимизации сроков подбора терапии, что снижает прямые медицинские затраты на стационарное лечение. Затраты на проведение фармакогенетического тестирования составляют менее 1% суммарных прямых медицинских затрат на стационарное лечение. Фармакогенетический подход остается экономически целесообразным, в том числе и в случае увеличения стоимости лабораторного анализа до 3 893,80 руб. (199% от текущей стоимости), а также при разнице в длительности госпитализации между ММ, УМ и БМ не менее 5 дней.

Ключевые слова

CYP2D6, полиморфизм, антипсихотики, фармакоэкономика.

Статья поступила: 05.12.2017 г.; в доработанном виде: 06.02.2018 г.; принята к печати: 05.03.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Курылев А. А., Андреев Б. В., Колбин А. С., Лиманкин О. В. Генотипирование CYP2D6 в практике психиатрического стационара – фармакоэкономические аспекты. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (1): 19-26. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026.

CYP2D6 genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital – pharmacoeconomic evaluation

Kurylev A. A.^{1,2}, Andreev B. V.^{1,3}, Kolbin A. S.^{2,3}, Limankin O. V.¹

¹ P. P. Kashchenko Psychiatric hospital №1 (10 Menkovskaya Str., Nikolskoe 190005, Gatchinsky District, Leningrad Region, Russia)

² Pavlov First Sankt-Peterburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

³ Sankt-Peterburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia)

Summary

Today, pharmacogenetic tests are commonly used to improve the efficacy and safety of antipsychotic (AP) treatment. However, the economic aspects of their implementation in the psychiatry clinic routine are not well studied. **Aim.** To evaluate the pharmacoeconomic benefits of

CYP2D6 polymorphisms genotyping in psychiatric patients. Materials and methods. CYP2D6 genetic polymorphisms (*3, *4, *5, *6, *1XN) were tested in 298 psychiatric in-patients. The mean AP daily doses and the hospital stay duration differed between poor (PM), extensive (EM) and ultra-rapid (UM) metabolizers. Based on these data, a pharmacoeconomic decision-making model was created. The model calculates direct medical costs for the patient care with and without pharmacogenetics tests. *Results.* Pharmacogenetics tests (CYP2D6 genotyping) performed prior to the antipsychotic therapy were shown to be a cost-effective strategy as it gives additional clinical and pharmacological information, optimize the duration of AP treatment, and results in a lower direct medical cost of in-patient care. The cost of genotyping is less than 1% of the total direct medical costs. This strategy remains cost-effective even if the genotyping costs more than 3893.8 RUB (199% of the current value) and also if the differences in the hospital stay durations between PM, EM and UM are not less than 5 days.

Key words

CYP2D6, polymorphisms, antipsychotics, pharmacoeconomics.

Received: 05.12.2017; in the revised form: 06.02.2018; accepted: 05.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kurylev A. A., Andreev B. V., Kolbin A. S., Limankin O. V. CYP2D6 genotyping in the daily routine of a psychiatric hospital – pharmacoeconomic evaluation. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (1): 19-26 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.019-026.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.

E-mail address: alexey-kurylev@yandex.ru (Kurylev A. A.).

Введение

Персонализированный подход к терапии в психиатрической практике с использованием результатов фармакогенетического тестирования является сегодня новым и актуальным направлением повышения эффективности и безопасности терапии психотропными средствами [1-4]. Первая фаза метаболизма большинства лекарственных средств (ЛС) группы антипсихотиков осуществляется ферментами системы цитохрома P450, а именно изоферментами CYP2D6 и CYP3A4 [5]. Активность изофермента CYP2D6 характеризуется широкой межличностной вариабельностью, обусловленной наличием в гене этого изофермента генетически детерминированных полиморфизмов [6]. Показано, что определение этих полиморфизмов в геноме человека позволяет с высокой степенью достоверности предсказать фармакокинетические параметры антипсихотиков (АП), а также сделать выводы о необходимости применения тех или иных суточных доз у каждого конкретного пациента. Иными словами, фармакогенетическое тестирование полиморфизмов CYP2D6 предоставляет врачу дополнительную информацию, помогающую осуществить выбор АП и его стартовых суточных доз [5]. Однако регуляторный статус фармакогенетического подхода в разных странах не одно-

значен. Фармакогенетические тесты по-прежнему не входят в повседневную практику психиатрических стационаров ни в Российской Федерации (РФ), ни за рубежом, и не включены ни в российские клинические рекомендации [7], ни в международные рекомендации по терапии психических расстройств [8-10]. Это связано отчасти с недостаточной доказанностью клинических преимуществ фармакогенетического подхода при выборе антипсихотической терапии [3], но также и с недостаточным количеством клинико-экономических исследований. Имеются единичные работы, в которых проводился клинико-экономический анализ использования генотипирования CYP2D6 в психиатрии [11].

Цель исследования – оценить клинико-экономическую целесообразность применения фармакогенетического тестирования CYP2D6 в повседневной практике психиатрического стационара.

Материалы и методы

Нами ранее было проведено фармакоэкономическое исследование генотипирования CYP2D6 [12], основанное на результатах клинического ретроспективного исследования генотипирования CYP2D6 пациентов психиатрического стационара [13]. Настоящее исследование является продолжением выполненной нами ранее

Таблица 1. Параметры фармакоэкономической модели.

Table 1. Parameters of the pharmacoeconomic model.

Показатель / Parameter	ММ	БМ	УМ
Средняя суточная доза (экв.) / Mean daily dose (eq); (95%-й доверительный интервал) / (95% CI)	303,12 (251,84-354,41)	499,95 (460,61-539,29)	472,24 (367,75-576,73)
Средняя длительность госпитализации (дни) / Mean hospital stay (days); (95%-й доверительный интервал) / (95% CI)	66,08 (53,77-78,40)	50,66 (41,98-59,33)	66,70 (49,67-83,73)
Частота развития ЭПН / EPS rate	72,0%	47,0%	46,0%

Примечание. ММ – медленные метаболизаторы; БМ – быстрые метаболизаторы; УМ – ультрабыстрые метаболизаторы; СР – среднее; ДИ – доверительный интервал; ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Note. MM – slow metabolizers; BM – rapid metabolizers; UM – ultra-rapid metabolizers; CP – mean; CI – confidence interval; EPS – extrapyramidal symptoms.

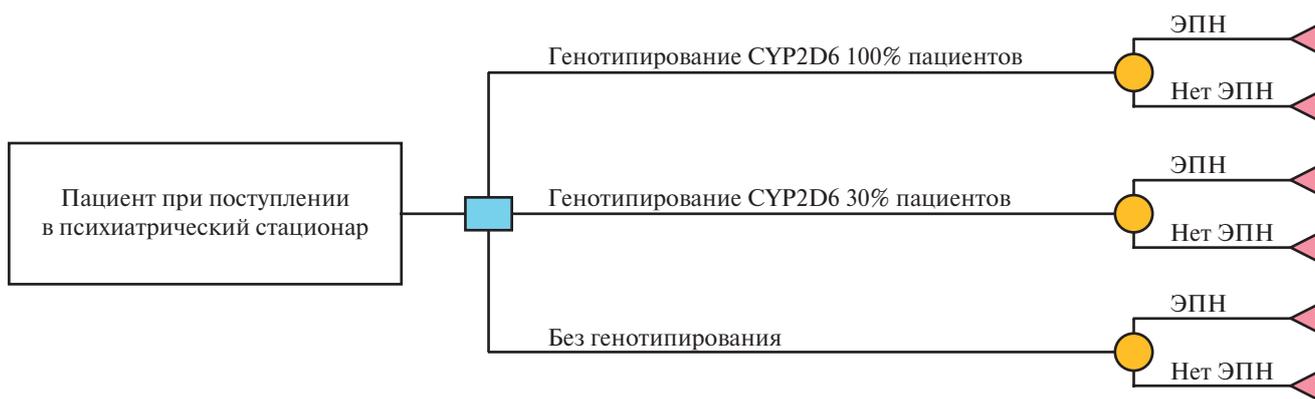


Рисунок 1. Модель принятия решений.
Примечание. ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Figure 1. The decision-making model.
Note. ЭПН – extrapyramidal disorders.

работы и базируется на результатах проведенного расширенного фармакогенетического исследования эффективности и безопасности АП в условиях психиатрического стационара [14].

В исследование были включены 298 пациентов СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кашенко». Все пациенты имели диагноз параноидная шизофрения (F 20.0). Пациентам было проведено фармакогенетическое тестирование аллелей *3, *4, *5, *1хN, *6 гена CYP2D6. По результатам фармакогенетического тестирования наблюдаемые были разделены на группы согласно статусу метаболитатора по CYP2D6: медленные метаболитаторы (ММ), быстрые метаболитаторы (БМ), ультрабыстрые метаболитаторы (УМ) [14]. Значения параметров модели для этих групп было различным (табл. 1).

Ввиду применения у пациентов различных АП с целью возможности сравнения средних суточных доз проводили пересчет дозы АП в хлорпромазиновые эквиваленты по каждому пациенту (табл. 3).

Фармакоэкономическая модель принятия решений (рис. 1) была построена в соответствии с рекомендациями Международного общества фармакоэкономики и научного анализа исходов [15], рекомендациям по оценке медицинских технологий [16], а также отраслевого стандарта РФ [17].

Использовали анализ минимизации затрат, потому что модель не предполагала оценки эффективности сравниваемых вариантов терапии пациента [16].

Дерево принятия решений модели начинается с выбора использования или отказа от использования фармакогенетического подхода (генотипирования CYP2D6) до момента начала антипсихотической терапии при поступлении пациента в психиатрический стационар. В последующем пациентам назначали терапию АП и при необходимости корректорами экстрапирамидных нарушений (ЭПН). Конечной точкой модели была выписка пациента из стационара. Значения некоторых переменных, используемых в модели, получены в результате проведенного

нами ранее клинического исследования [14]: длительность госпитализации (дни); частота применения разных АП; частота развития ЭПН; средняя суточная доза АП (выраженная в хлорпромазиновых эквивалентах). С целью терапии ЭПН в клинических рекомендациях РФ предусмотрено назначение тригексифенидила (Циклодол) в суточной дозе 2-8 мг [18]. Затраты на коррекцию ЭПН приведены в таблице 2.

Стоимость одного койко-дня в психиатрическом стационаре (без учета стоимости лекарственных средств), по данным СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кашенко», составила 2950,87 руб./сут. [20]. Стоимость определения полиморфизмов гена CYP2D6 составляет 1300 руб. [21]. Расчет стоимости лекарственной терапии в течение госпитализации (см. табл. 3) проводили путем расчета стоимости 1 мг действующего вещества, для каждого из применяемых АП по формуле (1):

$$\text{Стоимость 1 мг (руб./мг)} = \frac{\sum_i \frac{P_i}{D_i(\text{мг}) * N_i}}{i}, \quad (1)$$

где i – торговое наименование АП в рамках одного МНН; P_i – цена упаковки АП (руб.); D_i – дозировка действующего вещества (мг); N_i – количество таблеток в упаковке АП.

В фармакоэкономической модели были рассмотрены следующие сценарии:

- 1) никому из пациентов не выполняют генотипирование CYP2D6 (стандартный алгоритм);
- 2) генотипирование CYP2D6 проводится всем пациентам (фармакогенетический алгоритм 100% пациентов);
- 3) генотипирование CYP2D6 проводится 30% пациентам (фармакогенетический алгоритм 30% пациентов).

Односторонний анализ чувствительности был проведен с целью проверки устойчивости результатов модели к изменениям таких параметров, как стоимость генотипирования и разница в длительности госпитализации между группами ММ, УМ и БМ. В результате анализа чувствительности были рассчитаны значения параметра

Таблица 2. Стоимость терапии коррекции экстрапирамидных нарушений.

Table 2. Cost of therapy for correction of extrapyramidal disorders.

ЛС	Средняя суточная доза (мг) / Mean daily dose, mg	Форма выпуска / Formulation	Цена (руб.) [19] / Price (Rub) [19]	Стоимость 1 дня терапии (руб.) / Cost of 1 day treatment (Rub)
Циклодол / Cyclodol	4	2 мг таб. 50 шт. / 2 mg tablets, 50 per pack	51,40	2,06

Примечание. ЛС – лекарственное средство.

Note. ЛС – the medication.

Таблица 3. Расчет стоимости одного хлорпромазинового эквивалента с учетом частоты назначения различных антипсихотиков.

Table 3. Cost of one chlorpromazine equivalent for several treatment regimens using different antipsychotics.

Препарат (МНН) / Medicine	Процент назначений [14] / Prescription rate [14]	Хлорпро-мазиновый эквивалент [22] / Chlorpromazine equivalent [22]	Доза (мг) / Dose (mg)	Количество (шт.) / Number of tablets	Стоимость 1 мг (руб.) [19] / Cost per 1 mg (Rub)	Стоимость одного хлорпро-мазинового эквивалента (руб.) / Cost of 1 chlorpromazine equivalent (Rub)	Стоимость одного хлорпро-мазинового эквивалента (с учетом частоты назначения) (руб.) / Cost of 1 Chlorpromazine equivalent considering prescription rate (Rub)
Галоперидол / Haloperidol	43,4	30	5	50	0,16	0,0032	0,0018
Рисперидон / Risperidone	7,5	75	2	20	11,04	0,4625	0,0416
Оланзапин / Olanzapine	7,5	30	10	28	6,14	0,4516	0,0225
Палиперидон / Paliperidone	3,2	75	3	28	49,14	1,0139	0,0608
Трифлуоперазин / Trifluoperazine	8,2	10	5	50	0,09	0,0082	0,0004
Арипипразол / Aripiprazole	3,2	15	15	28	17,50	1,1665	0,0466
Кветиапин / Quetiapine	8,5	1	100	60	0,26	0,3923	0,0157
Амисульприд / Amisulpride	3,6	1	400	30	0,45	0,4486	0,0179
Сульпирид / Sulpiride	2,1	0,5	200	60	0,11	0,2183	0,0044
Зуклопентиксол / Zuclopenthixol	3,9	4	10	100	0,57	0,1528	0,0031
Клозапин / Clozapine	4,6	2	100	50	0,07	0,0374	0,0004
Средняя стоимость / Average cost							0,1370

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. МНН is the international non-proprietary name.

Таблица 4. Суммарные прямые затраты в группе из 100 пациентов.

Table 4. Total direct costs in a group of 100 patients.

Количество пациентов, из них: / Number of patients, of them:	Стандартный алгоритм / Standard algorithm			Фармакогенетический алгоритм / Pharmacogenetic algorithm		
	100			100		
	ММ	БМ	УМ	ММ	БМ	УМ
	4,4%	91,9%	3,7%	4,4%	91,9%	3,7%
Длительность пребывания в стационаре (дни) / Hospital stay duration (days)	66	50	66	50		
Средняя суточная доза (экв.) / Mean daily dose (eq.)	303	500	472	303	500	472
Частота развития ЭПН (%) / EPS rate (%)	72	47	46	72	47	46
Затраты (руб.) / Costs (Rub)						
Генотипирование (определение полиморфизмов цитохрома CYP2D6) / Genotyping (determination of CYP2D6 polymorphisms)	0			1300		
Один хлорпромазиновый эквивалент АП / One chlorpromazine equivalent	0,137					
АП на один день / АП per day	41,78	68,92	65,10	41,78	68,92	65,10
Один койко-день (без АП) / One bed-day (without АП)	2950,87					
Коррекция ЭПН (руб./сут.) / EPS management (Rub/day)	2,06					
Суммарные затраты (руб.) / Total costs (Rub)	7 585 796,38			7 481 022,99		
Средние затраты на одного пациента (руб./пац.) / Average cost per patient (Rub)	75 857,96			74 810,22		

Примечание. ММ – медленные метаболизаторы; БМ – быстрые метаболизаторы; УМ – ультрабыстрые метаболизаторы; ЛС – лекарственное средство; ЭПН – экстрапирамидные нарушения.

Note. ММ – slow metabolizers; БМ – rapid metabolizers; УМ – ultra-rapid metabolizers; ЭПН – extrapyramidal disorders; АП – antipsychotic drugs.

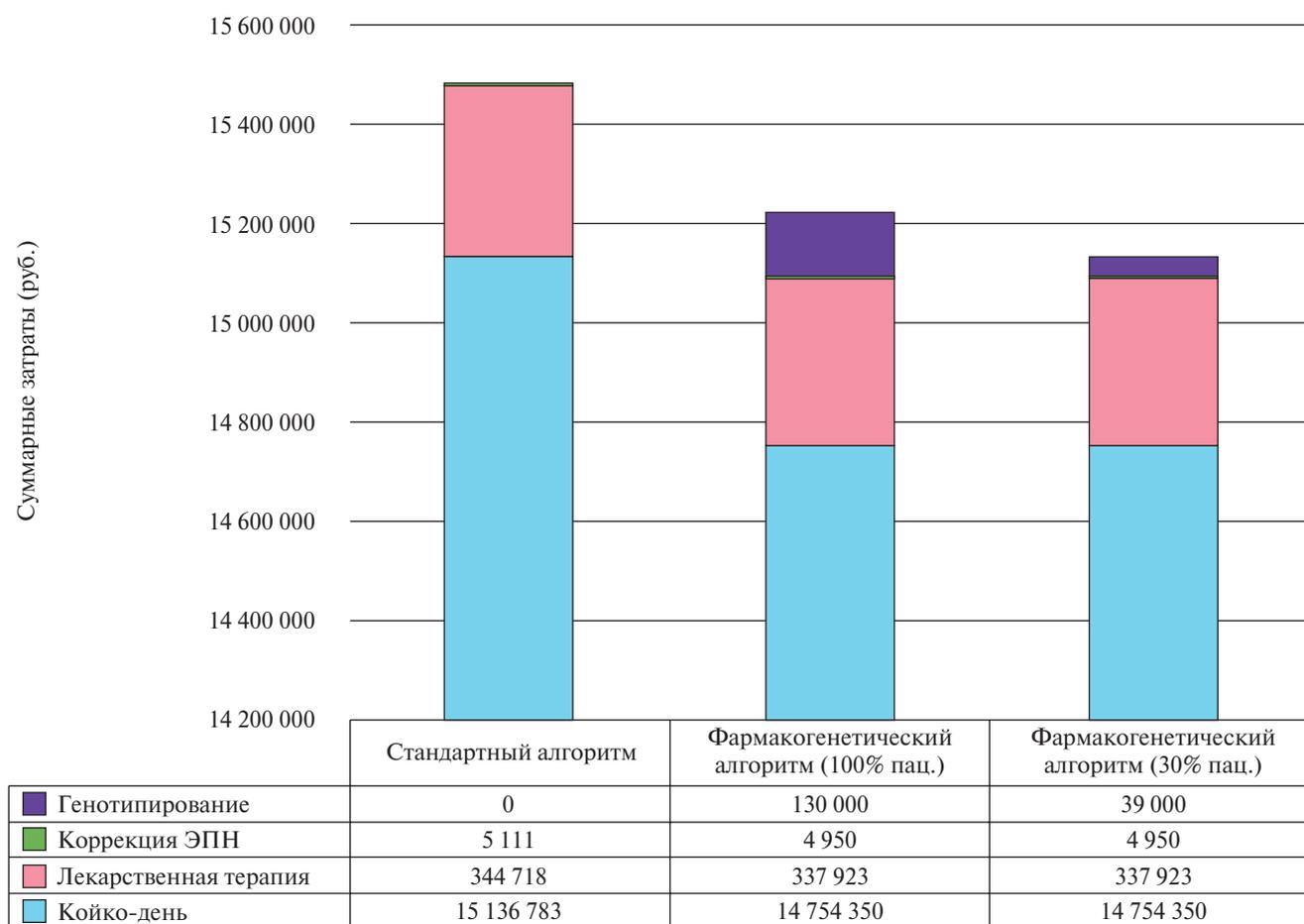


Рисунок 2. Суммарные прямые затраты в группе из 100 пациентов.

Figure 2. Total direct costs in a group of 100 patients.

тров, при которых суммарные прямые медицинские затраты для обеих стратегий становятся равными.

Результаты

Для сравнения суммарных затрат на госпитализацию при использовании фармакогенетического подхода и без его использования рассчитывали суммарные прямые медицинские затраты, которые включали: затраты на пребывание в стационаре (койко-день); затраты лекарственную терапию; проведение фармакогенетического тестирования и коррекцию ЭПН (табл. 4, рис. 2).

Как видно из данных рисунка 2, суммарные затраты при применении фармакогенетического алгоритма у 100 и 30% пациентов характеризуются меньшими суммарными прямыми затратами, преимущественно за счет меньшей стоимости пребывания пациента в стационаре (количество койко-дней).

Структура прямых медицинских затрат при применении различных алгоритмов подбора терапии приведена на рисунке 3.

Как видно из данных рисунка 3, затраты на проведение фармакогенетического тестирования составляют менее 1% суммарных медицинских затрат.

При проведении анализа чувствительности изменяли значение стоимости фармакогенетического тестирования и величины разницы в длительности госпитализации между группами пациентов ММ, БМ и УМ. В результате проведения анализа чувствительности были рассчитаны значения параметров, при которых затраты на пребывание пациента в стационаре для всех стратегий равны. Порог стоимости фармакогенетического тестирования при выполнении его 100 и 30% пациентов составили 3 893,80 руб.

и 12 979,59 руб. соответственно, что выше исходного значения на 199 и 975% соответственно. Разница длительности госпитализации при выполнении генотипирования у 100 и у 30% пациентов составила 5 дней и 1 день соответственно. Это означает, что при увеличении средней длительности госпитализации в группах пациентов с измененной активностью CYP2D6 (ММ+УМ) в сравнении с БМ на 5 дней и более затраты на стационарное лечение с применением фармакогенетического подхода не превосходят таковые без его применения.

Нами был выполнен расчет средних затрат на лечение одного пациента, исходя из предположения, что разница в койко-днях при использовании генотипирования CYP2D6 и без его использования отсутствует, а средняя длительность пребывания в стационаре составляет 50 дней. Средние затраты на одного пациента при выполнении фармакогенетического алгоритма составили 152 272 руб./пац., без выполнения фармакогенетического алгоритма – 150 972 руб./пац., разница затрат составляет 0,8%, то есть затраты на выполнение генотипирования несравнимо малы по сравнению с затратами на пребывание и лечение пациентов в психиатрическом стационаре.

Анализ чувствительности показал, что увеличение стоимости одного койко-дня пребывания в психиатрическом стационаре повышает экономическую эффективность генотипирования CYP2D6.

Еще одним фактором, свидетельствующим об экономической целесообразности применения фармакогенетического алгоритма при назначении антипсихотической терапии, является то, что это исследование проводится один раз в жизни и не требует повторения при повторной госпитализации в стационар. Повторность го-

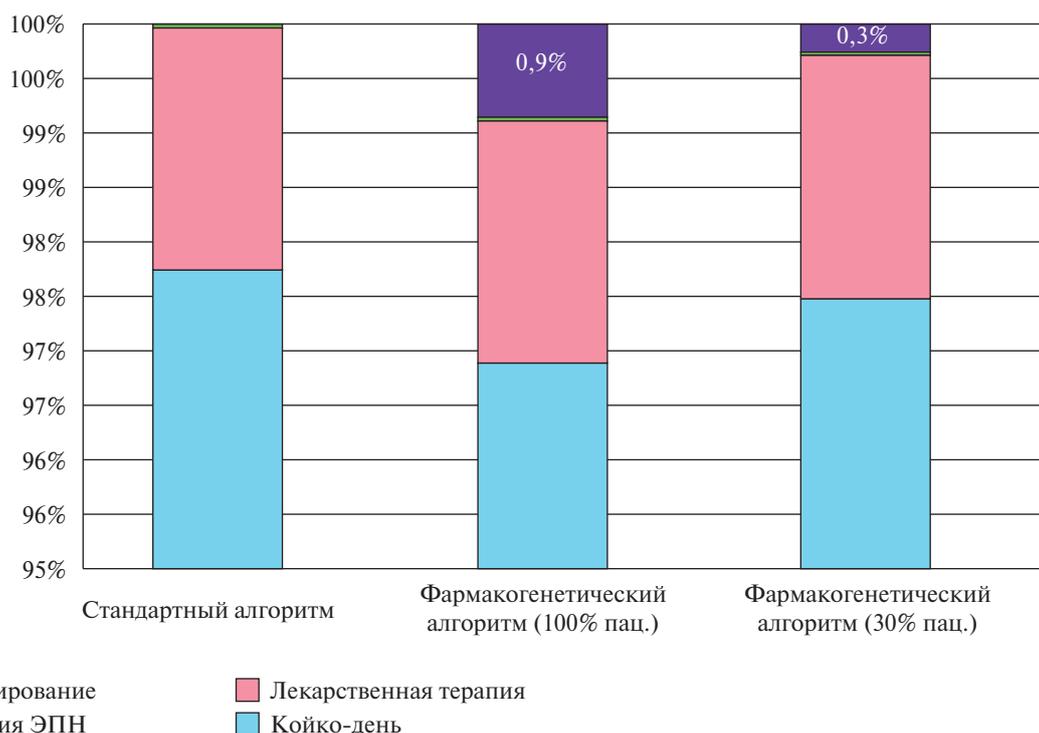


Рисунок 3. Структура суммарных затрат по сравниваемым сценариям фармакоэкономической модели.

Figure 3. The breakdown of the total costs for different scenarios of the pharmaco-economic model.

спитализации пациентов с шизофреническими расстройствами в 2005 г. и 2013 г. в Северо-Западном Федеральном округе РФ составила 27,1 и 25,2% [23], без существенной тенденции к снижению за 8 лет. Учитывая, что около четверти госпитализаций в психиатрические стационары в один год осуществляются повторно, доля пациентов, которым требуется выполнение генотипирования, с каждым последующим годом будет снижаться, что повышает экономическую эффективность фармакогенетического тестирования при шизофрении.

Обсуждение

Фармакоэкономические исследования целесообразности применения фармакогенетического подхода при выборе и назначении антипсихотической терапии пациентам в стационарных условиях немногочисленны. В 2001 г. Chou W. H. с соавт. показали, что стоимость терапии пациентов с измененным метаболизмом CYP2D6 (ММ и УМ) в среднем на 4000-6000 тыс. долларов США выше в сравнении с БМ. Perlis R. H. с соавт. и Rodríguez-Antona C. с соавт. продемонстрировали экономические преимущества от применения фармакогенетического подхода при подборе доз клозапина и рисперидона соответственно [24,25]. В 2010 г. Fleeman с соавт. в соответствии с методологией оценки медицинских технологий NICE (National Institute of Clinical Excellence) предприняли первую попытку проведения фармакоэкономического анализа целесообразности применения фармакогенетического подхода при терапии пациентов с шизофренией [26]. Авторы пришли к выводу о невозможности рекомендации фармакогенетического подхода из-за отсутствия адекватных клинико-экономических моделей, позволяющих оценить экономический эффект от их применения. Иващенко Д. В. с соавт.

в 2015 г. в своем обзоре литературы пришли к выводу, что в настоящий момент нельзя ответить на вопрос об экономической целесообразности генотипирования пациентов, которым назначен прием антипсихотика. Для этого требуется дополнение имеющихся результатов распространенности полиморфных маркеров среди населения страны, что будет определять их значимость для генотипирования. Но с учетом зарубежного опыта 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 [11].

Результаты настоящего исследования согласуются с выводами проведенных ранее зарубежных фармакоэкономических исследований по оценке экономической эффективности фармакогенетического подхода при выборе антипсихотической терапии.

Выводы

1. Применение фармакогенетического подхода в выборе и назначении антипсихотической терапии характеризуется меньшими суммарными прямыми медицинскими затратами за счет укорочения времени подбора оптимального режима антипсихотической терапии, и, как следствие, уменьшения длительности пребывания пациента в стационаре.

2. Затраты на проведение фармакогенетического тестирования CYP2D6 составляют менее 1% суммарных прямых медицинских затрат на лечение пациентов в условиях психиатрического стационара.

3. Применение фармакогенетического подхода при выборе и подборе доз АП является экономически обоснованным.

Литература:

1. Курьлев А. А., Бродянский В. М., Андреев Б. В., Кибитов А. О. Совместный эффект генов DRD2 и CYP2D6 на средние суточные дозы антипсихотиков в реальных условиях психиатрического стационара. Психическое здоровье. 2017; 15 (5): 26-35.
2. Кирничная К. А., Сосин Д. Н., Иванов М. В., Михайлов В. А., Иващенко Д. В., Ершов Е. Е., Тараскина А. Е., Насырова Р. Ф., Крупицкий Е. М. Фармакогенетический подход к оценке риска развития индуцированных антипсихотиками экстрапирамидных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (4-1): 113-125.
3. Фурса О. О., Козловский В. Л. Роль цитохром р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотиков. Социальная и клиническая психиатрия. 2013; 23 (4): 51-55.
4. Иващенко Д. В., Кибитов А. О., Сычев Д. А. Фармакогенетика антипсихотиков на практике: обзор современной доказательной базы и перспектив персонализации фармакотерапии шизофрении. Психическое здоровье. 2017; 15 (2): 91-95.
5. Сычев Д. А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Рекомендации для практикующих врачей. 2011. URL: <http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf>. Дата обращения: 24.02.2017.
6. Мустафина О. Е., Туктарова И. А., Каримов Д. Д., Сомова Р. Ш., Насибуллин Т. Р. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5, CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир. Генетика. 2015; 51 (1): 109-119.
7. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Алфимов П. В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2014; 1: 27-36.
8. Hasan A. 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. World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry. 2013; 14 (1): 2-44.
9. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W. F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. 2015 Apr; 16 (3): 142-70.
10. Hasan A. 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. World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry. 2012; 13 (5): 318-378.
11. Иващенко Д. В., Сосин Д. Н., Кирничная К. А., Ершов Е. Е., Тараскина А. Е., Иванов М. В., Сычев Д. А., Насырова Р. Ф., Незнанов Н. Г. Экономическая целесообразность фармакогенетического тестирования при назначении антипсихотиков. Фармакогенетика и фармакоэкономика. 2015; 1: 30-39.
12. Курьлев А. А., Курьлев А. А., Виллюм 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; 5: (4): 15-18.
13. Курьлев А. А., Андреев Б. В., Виллюм И. А. Влияние генотипа CYP2D6 на длительность госпитализации и безопасность применения антипсихотиков в повседневной клинической практике. Клиническая фармакология и терапия. 2012; 21 (5): 63-66.
14. Курьлев А. А., Бродянский В. М., Андреев Б. В., Кибитов А. О. Влияние полиморфизмов гена цитохрома CYP2D6 на дозы антипсихотиков, длительность госпитализации и безопасность психофарма-

котерапии шизофрении в условиях реальной клинической практики. Современная терапия психических расстройств. 2017; 1: 14-21.

15. Weinstein M. C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2003; 6 (1): 9-17.

16. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013 г. Под общей редакцией Ю. Б. Белоусова. М. 2013; 40 с.

17. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».

18. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство (второе издание). Под редакцией В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера. М. 2007; 260 с.

19. Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Дата обращения: 24.02.2017.

20. Данные отдела экономики и финансов СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». 2017.

21. Прейскурант на молекулярно-генетические исследования СПб ГБУЗ «Городская больница №31». URL: <http://spbsverdlovka.ru/otdeleniya/diagnostika/laboratoriya-molekuliarnoy-genetiki/135-prejskurant-na-molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya.html>. Дата обращения: 15.11.2017.

22. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Капилетти С. Г. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В кн.: Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). Под ред. С. Н. Мосолова. М. 2012; 1080 с.

23. Казаковцев Б. А., Демчева Н. К., Творогова Н. А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2013 году: аналитический обзор. М. 2015; 223 с.

24. Perlis R. H. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. J. Clin. Psychopharmacol. 2005; 25 (5): 427-434.

25. Rodríguez-Antona C. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. Pharmacogenomics. 2009; 10 (4): 685-699.

26. Fleeman N. 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. Winch. Engl. 2010; 14 (3): 1-157iii.

References:

1. Kurylev A. A., Brodyanski V. M., Andreev B. V., Kibitov A. O. *Psikhicheskoe zdorov'e* (in Russian). 2017; 15 (5): 26-35.
2. Kirnichnaya K. A., Sosin D. N., Ivanov M. V., Mikhailov V. A., Ivashchenko D. V., Ershov E. E., Taraskina A. E., Nasyrova R. F., Krupitskii E. M. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im SS Korsakova* (in Russian). 2015; 115 (4-1): 113-125.
3. Fursa O. O., Kozlovskii V. L. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* (in Russian). 2013; 23 (4): 51-55.
4. Ivashchenko D. V., Kibitov A. O., Sychev D. A. *Psikhicheskoe zdorov'e* (in Russian). 2017; 15 (2): 91-95.
5. Sychev D. A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results. Recommendations for practitioners (in Russian). 2011. URL: <http://pharmsuite.ru/download/Pharm/PhG.pdf>. Accessed: 24.02.2017.
6. Mustafina O. E., Tuktarova I. A., Karimov D. D., Somova R. Sh., Nasibullin T. R. *Genetika* (in Russian). 2015; 51 (1): 109-119.
7. Mosolov S. N., Tsukarzi E. E., Alifimov P. V. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv* (in Russian). 2014; 1: 27-36.
8. Hasan A. 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. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2013; 14 (1): 2-44.
9. Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B., Gattaz W. F. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2015 Apr; 16 (3): 142-70.
10. Hasan A. 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. *World J. Biol. Psychiatry Off. J. World Fed. Soc. Biol. Psychiatry*. 2012; 13 (5): 318-378.
11. Ivashchenko D.V., Sosin D.N., Kirnichnaya K.A., Ershov E.E., Taraskina A.E., Ivanov M.V., Sychev D.A., Nasyrova R.F., Neznanov N.G. *Farmakogenetika i farmakogenomika* (in Russian). 2015; 1: 30-39.
12. Kurylev A.A., Kurylev A.A., Vilyum I.A., Andreev B.V., Kolbin A.S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmako-epidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* (in Russian). 2012; 5: (4): 15-18.
13. Kurylev A.A., Andreev B.V., Vilyum I.A. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* (in Russian). 2012; 21 (5): 63-66.
14. Kurylev A.A., Brodyanskiy V.M., Andreev B.V., Kibitov A.O. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv* (in Russian). 2017; 1: 14-21.
15. Weinstein M.C. et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2003; 6 (1): 9-17.
16. Evaluation of medical technology. Recommendations for 2013 Under the general editorship of Y. B. Belousov [Otsenka meditsinskikh tekhnologii, Rekomendatsii 2013 g. Pod obshchei redaktsiei Yu.B. Belousova (in Russian)]. Moscow. 2013; 40 s.
17. Ministry of Health of the Russian Federation. Order No. 163 dated May 27, 2011. On the approval of the industry standard "Clinical and Economic Research. General provisions" [Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Prikaz №163 ot 27.05.2011. Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskie issledovaniya. Obshchie polozheniya» (in Russian)].
18. Psychiatric care for patients with schizophrenia. Clinical manual (second edition). Edited by V.N. Krasnov, I.Ya. Gurovich, S.N. Mosolova, A.B. Shmukler [Psikhiatricheskaya pomoshch' bol'nym shizofreniei. Klinicheskoe rukovodstvo (vtoroe izdanie). Pod redaktsiei V.N. Krasnova, I.Ya. Gurovicha, S.N. Mosolova, A.B. Shmuklera (in Russian)]. Moscow. 2007; 260 s.
19. State register of maximum selling prices for medicinal products (in Russian). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: 24.02.2017.
20. Data of the Department of Economics and Finance of St. Petersburg State Medical University "Psychiatric Hospital № 1 named after. P.P. Kashchenko" [Dannye otdela ekonomiki i finansov SPb GBUZ «Psikhiatricheskaya bol'nitsa №1 im. P.P. Kashchenko» (in Russian)]. 2017.
21. Pricelist for molecular genetic studies of St. Petersburg City State Hospital "City Hospital No. 31" (in Russian). URL: <http://spbverdlodka.ru/otdeleniya/diagnostika/laboratoriya-molekuliarnoy-genetiki/135-prejskurant-na-molekulyarno-geneticheskie-issledovaniya.html>. Accessed: 15.11.2017.
22. Mosolov S.N., Tsukarzi E.E., Kapiletti S.G. Antipsychotic pharmacotherapy of schizophrenia: from scientific data to clinical recommendations. In: Biological methods of therapy of mental disorders (evidence-based medicine – clinical practice). Ed. S.N. Mosolov [Antipsikhoticheskaya farmakoterapiya shizofrenii: ot nauchnykh dannyx k klinicheskim rekomendatsiyam. V kn.: Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike). Pod red. S.N. Mosolova (in Russian)]. Moscow. 2012; 1080 s.
23. Kazakovtsev B.A., Demcheva N.K., Tvorogova N.A. Psychiatric assistance to the population of the Russian Federation in 2013: an analytical review [Psikhiatricheskaya pomoshch' naseleniyu Rossiiskoi Federatsii v 2013 godu: analiticheskii obzor (in Russian)]. Moscow. 2015; 223 s.
24. Perlis R.H. et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J. Clin. Psychopharmacol*. 2005; 25 (5): 427-434.
25. Rodríguez-Antona C. et al. CYP2D6 genotyping for psychiatric patients treated with risperidone: considerations for cost-effectiveness studies. *Pharmacogenomics*. 2009; 10 (4): 685-699.
26. Fleeman N. 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. Winch. Engl*. 2010; 14 (3): 1-157.ii.

Сведения об авторах:

Курьлев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; врач клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3031-4572.

Андреев Борис Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; врач клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». Тел.: (812) 326 03 26, доб. 5220. E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID 0000-0001-5982-5523.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: +78123386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Лиманкин Олег Васильевич – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». Тел. 8 (813-71) 56-144. E-mail: limankin@mail.ru.

About the authors:

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – MD, Assistant at the Chair of clinical pharmacology and evidence-based medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID 0000-0003-3031-4572.

Andreev Boris Vladimirovich – MD, Professor & Chair, Department of pharmacology of St. Petersburg State University; Clinical pharmacologist, P. P. Kashchenko Psychiatric Hospital №1; St. Petersburg, Russia; E-mail: bandreev1947@list.ru. ORCID 0000-0001-5982-5523.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor & Chair, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor at the Department of Pharmacology of St. Petersburg State University. Tel.: 8(812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Limankin Oleg Vasilievich – MD, Director of the P. P. Kashchenko Psychiatric Hospital №1, St.Petersburg, Russia, E-mail: limankin@mail.ru.