

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист психиатр-нарколог
Департамент здравоохранения
города Москвы

_____ А.В. Масыкин

«26» марта 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамент здравоохранения
города Москвы



«18» апреля 2025 г.

**ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ
ОСТРЫХ АЛКОГОЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНОЗОВ
НА ОСНОВЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

Методические рекомендации № 17

Москва 2025

УДК 615.9; 616.89
ББК 28.704; 52.81; 56.14
П27

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Скрябин В. Ю., к. м. н., заведующий наркологическим отделением Клинического филиала ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»;

Поздняков С. А., младший научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» отдела науки;

Иванченко В. А., лаборант-исследователь ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» отдела науки;

Масякин А.В., д. м. н., директор ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», главный внештатный специалист психиатр-нарколог Москвы, председатель ученого совета ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ».

Рецензенты:

Ненастьева Анна Юрьевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»;

Кинкулькина Марина Аркадьевна, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии института клинической медицины им. И. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Персонализированный подход к терапии острых алкогольных галлюцинозов на основе фармакогенетических маркеров: методические рекомендации / сост.: В. Ю. Скрябин, С. А. Поздняков, В. А. Иванченко [и др.]. – М. : ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2025. – 28 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей – психиатров-наркологов и руководителей наркологических учреждений, а также для других специалистов, профессиональная деятельность которых связана с изучением распространенности употребления психоактивных веществ.

Данные методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Персонализированный подход к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации пациентов с болезнями зависимости с целью совершенствования наркологической помощи».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

ISSN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025
© ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2025
© Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНОЗАХ	8
1.1. Клинические особенности острых алкогольных галлюцинозов	8
1.2. Механизм действия галоперидола	8
1.3. Особенности дозирования галоперидола при алкогольных галлюцинозах	10
1.4. Взаимодействия с другими препаратами	11
2. ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДБОР ТЕРАПИИ	12
2.1. Влияние генетических полиморфизмов CYP2D6*4 и CYP2D6*3 на метаболизм галоперидола	12
2.2. Анализ микроРНК как дополнительный биомаркер эффективности	14
3. ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ	16
3.1. Критерии включения/исключения пациентов	16
3.2. Дозирование с учетом генетических характеристик	17
3.3. Оценка эффективности и безопасности лечения	18
4. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
4.1. Преимущества персонализированного подхода	21
4.2. Практическое значение результатов исследования	22
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	24
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	26

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящем тексте применяются следующие термины с соответствующими определениями.

- Фармакогенетика – наука, изучающая влияние генетических особенностей на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов.
- Фармакокинетика – наука изучающая воздействие организма на лекарственное средство.
- Фармакодинамика – наука изучающая влияние лекарственного средства на организм.
- CYP2D6 – изофермент системы цитохрома P450, участвующий в метаболизме 25 % наиболее часто использующихся лекарственных средств.
- CYP3A4 – изофермент системы цитохрома P450, участвующий в метаболизме 50 % наиболее часто использующихся лекарственных средств.
- Система цитохрома P450 – семейство изоферментов P450, участвующих в окислении многочисленных соединений, как эндогенных, так и экзогенных. Ферменты этой группы играют важную роль в обмене стероидов, желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, фенольных метаболитов, а также в нейтрализации ксенобиотиков (лекарств, ядов, наркотиков).
- Биологический маркер (биомаркер) – это какой-либо параметр, который поддается достоверному измерению и по которому можно узнать что-либо о состоянии здоровья или смерти человека.
- Интервал QT (QT) – характеристика в кардиологии, которая измеряется от начала зубца Q (или R при отсутствии Q) до конца зубца T. Этот интервал отображает полную систолу желудочков сердца: и их деполяризацию (комплекс QRS), и реполяризацию (зубец T).
- Шкала PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) – шкала позитивных и негативных симптомов, разработана для типологической и многомерной квантифицированной оценки психопатологической симптоматики у больных шизофренией, особенно для выявления и регистрации позитивных и негативных симптомов. Шкала позволяет проводить стандартизированную оценку различных векторов психопатологической симптоматики шизофрении, определять клинический профиль больного и проследивать динамику состояния в процессе терапии.
- Шкала CGI-S – шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), это инструмент, разработанный для

оценки тяжести заболевания и эффективности лечения у пациентов с психическими и неврологическими расстройствами.

- Шкала Симпсона-Ангуса (SAS, Simpson-Angus Scale) – шкала для оценки экстрапирамидных побочных эффектов лекарственных средств.
- Шкала UKU (UKU Side-Effect Rating Scale) – шкала оценки побочного действия лекарственных средств.
- Синдром злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) – это дезориентация или невосприимчивость, мышечная ригидность, повышенная температура тела и другие симптомы, возникающие при использовании некоторых антипсихотических (нейролептических) средств или противорвотных препаратов.
- Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ, англ. TDM) – раздел клинической биохимии и клинической фармакологии, который специализируется на измерении уровня лекарственных препаратов в крови.
- Быстрый метаболизатор (ЕМ, extensive metabolizer, или NM, normal metabolizer) – фенотип, указывающий на то, что фермент обладает полноценной активностью.
- Промежуточный метаболизатор (IM, intermediate metabolizer) – фенотип, указывающий на то, что активность фермента незначительно снижена.
- Медленный метаболизатор (PM, poor metabolizers) – фенотип, указывающий на то, что активность фермента значительно снижена или же полностью отсутствует.
- Ультрабыстрый метаболизатор (UM, ultrarapid metabolizer) – фенотип, указывающий на то, что активность фермента значительно повышена.
- МикроРНК – короткие некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия медицина стремительно развивается в направлении персонализированного подхода к диагностике и лечению заболеваний. Традиционная схема лечения, основанная на принципе «один препарат для всех», постепенно заменяется индивидуализированной терапией, учитывающей генетические, метаболические, биохимические и клинические особенности пациента. Этот подход особенно актуален в психиатрии и наркологии, где значительная вариабельность ответа на фармакотерапию делает стандартные методы лечения менее предсказуемыми [1].

Одним из важных направлений персонализированной медицины является фармакогенетика – наука, изучающая влияние генетических особенностей на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных препаратов [2]. Фармакогенетические исследования показывают: эффективность и безопасность многих препаратов, в том числе антипсихотиков, зависят от генетического профиля пациента [3]. Одним из наиболее изученных ферментов, влияющих на метаболизм психотропных средств, является CYP2D6 – изофермент системы цитохрома P450, ответственный за биотрансформацию более 20 % всех используемых лекарственных препаратов, включая галоперидол [4].

Галоперидол – один из наиболее широко применяемых антипсихотиков первого поколения, обладающий высокой антагонистической активностью в отношении дофаминовых D2-рецепторов [5]. Он традиционно используется для купирования психотических состояний различного генеза, включая острые алкогольные галлюцинозы [6]. Однако его терапевтический эффект и вероятность развития побочных реакций, таких как экстрапирамидные расстройства, пролонгация интервала QT и гиперпролактинемия, могут значительно варьировать у разных пациентов.

Особенно важно учитывать эти аспекты при лечении острых алкогольных галлюцинозов – состояний, возникающих в результате длительного злоупотребления алкоголем и характеризующихся яркими слуховыми галлюцинациями, бредовыми идеями, тревожностью и нарушениями поведения [7]. У таких пациентов высока вероятность неблагоприятного течения заболевания, что требует немедленного начала антипсихотической терапии. Однако стандартный подход к назначению галоперидола не учитывает индивидуальные особенности его метаболизма, что может приводить к недостаточной эффективности или выраженным побочным эффектам [8].

Фармакогенетический анализ позволяет идентифицировать пациентов с различными типами метаболизма галоперидола [9].

«Быстрые метаболизаторы» (EM, extensive metabolizers) – характеризуются нормальной активностью CYP2D6 и могут получать стандартные дозы препарата.

«Промежуточные метаболизаторы» (IM, intermediate metabolizers) – имеют сниженный метаболизм галоперидола и требуют корректировки дозировки для минимизации риска побочных эффектов.

«Медленные метаболизаторы» (PM, poor metabolizers) – практически не метаболизируют препарат через CYP2D6, что приводит к значительному увеличению его концентрации в плазме крови и высокому риску побочных эффектов.

«Ультрабыстрые метаболизаторы» (UM, ultrarapid metabolizers) – обладают повышенной активностью CYP2D6, из-за чего галоперидол быстро разрушается, снижая его терапевтическую эффективность.

Дополнительным элементом персонализированной медицины является фармакометабомика – наука, изучающая влияние метаболитов на фармакокинетику препаратов [10], а также фармакотранскриптомика, исследующая регуляцию генной экспрессии под влиянием микроРНК. В последнее время показано: уровни микроРНК hsa-miR-370-3p и miR-27b могут модулировать экспрессию CYP2D6, изменяя метаболизм галоперидола и его фармакологические эффекты [12].

Включение фармакогенетического тестирования и метаболического мониторинга в клиническую практику позволяет значительно повысить эффективность лечения и снизить вероятность неблагоприятных реакций. В частности, определение генотипа CYP2D6 перед назначением галоперидола дает возможность выбрать оптимальную дозировку, минимизировать риск побочных эффектов и повысить приверженность пациента к терапии.

Настоящие методические рекомендации основаны на результатах современных исследований в области персонализированной психофармакологии и направлены на разработку алгоритма индивидуального подбора галоперидола у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами. Они предназначены для врачей-психиатров, наркологов, клинических фармакологов и других специалистов, занимающихся лечением алкогольных психозов, и содержат практические рекомендации по проведению фармакогенетического тестирования, выбору дозировки и мониторингу эффективности лечения.

1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАЗНАЧЕНИЯ ГАЛОПЕРИДОЛА ПРИ АЛКОГОЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНОЗАХ

1.1. Клинические особенности острых алкогольных галлюцинозов

Острые алкогольные галлюцинозы (F10.52) являются одним из наиболее тяжелых психотических расстройств, развивающихся на фоне хронического употребления алкоголя. Это состояние характеризуется выраженной симптоматикой, включающей слуховые галлюцинации, бредовые идеи, тревожность, нарушение ориентации в пространстве и времени, а также резкие изменения в поведении пациента. Галлюцинации обычно носят агрессивный и угрожающий характер, что может существенно усложнять лечение и затруднять контакт с пациентом.

Алкогольные галлюцинозы, как правило, развиваются после длительного периода употребления алкоголя и могут быть спровоцированы его резким прекращением или значительным сокращением дозы. В отличие от алкогольного делирия, при котором наблюдается полное помутнение сознания, при галлюцинозах сознание сохраняется ясным, что дает пациенту возможность осознавать свои психотические переживания, но при этом он не может контролировать их проявление.

Пациенты с алкогольными галлюцинозами часто имеют признаки других расстройств, таких как депрессия, тревожность, а также соматические заболевания, связанные с длительным злоупотреблением алкоголем (например, цирроз печени, гипертония, кардиомиопатия). Это необходимо учитывать при выборе терапевтической стратегии, поскольку многие психотропные препараты, в том числе галоперидол, могут взаимодействовать с алкоголем или другими лекарственными средствами, используемыми для лечения сопутствующих заболеваний.

1.2. Механизм действия галоперидола

Галоперидол является антипсихотическим препаратом первого поколения, который оказывает выраженное антидепрессивное и антипсихотическое действие, блокируя дофаминовые D2-рецепторы в центральной нервной системе. Это приводит к снижению симптомов психоза, таких как галлюцинации, бредовые идеи и агрессивное поведение.

Препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в крови через 2–6 ч после

внутримышечного введения. Галоперидол метаболизируется в печени с участием ферментов системы CYP450, в частности CYP2D6. Метаболизм препарата имеет индивидуальные особенности, которые могут быть связаны с генетическими различиями в активности этих ферментов. Это обуславливает важность фармакогенетического подхода при назначении галоперидола, так как низкая активность CYP2D6 у некоторых пациентов может привести к накоплению препарата в организме, повышая риск побочных эффектов.

Галоперидол эффективен при лечении как острых, так и хронических психозов, однако его применение связано с рядом побочных эффектов, таких как экстрапирамидные расстройства, гиперпролактинемия, седативный эффект и в редких случаях пролонгация интервала QT. Длительное применение галоперидола также может привести к развитию поздних дискинезий, что требует особой осторожности в подборе дозы и мониторинга состояния пациента.

Галоперидол является мощным антагонистом дофаминовых рецепторов D2, расположенных в мезолимбической и мезокортикальной системах головного мозга. Блокада этих рецепторов приводит к снижению активности дофаминергической передачи, что является основным механизмом его антипсихотического действия.

В мезолимбической системе галоперидол снижает гиперактивность дофаминовых нейронов, что способствует уменьшению позитивных симптомов психоза (бред, галлюцинации, возбуждение).

В мезокортикальной системе блокада D2-рецепторов может приводить к усилению негативных симптомов (апатия, когнитивные нарушения), особенно при длительном применении.

Кроме того, галоперидол оказывает влияние на нигростриарный путь, что является причиной развития экстрапирамидных побочных эффектов, таких как лекарственный паркинсонизм, акатизия и дистония.

Помимо дофаминовых рецепторов, галоперидол взаимодействует и с другими нейромедиаторными системами.

Серотонинергическая система (5-HT₂-рецепторы): слабая блокада серотониновых рецепторов может оказывать дополнительное влияние на настроение и поведение пациента.

Глутаматергическая система (NMDA-рецепторы): частичная модуляция активности глутаматергической передачи может оказывать влияние на когнитивные функции.

Адренергическая система (α ₁-рецепторы): блокада этих рецепторов может приводить к ортостатической гипотензии.

Галоперидол угнетает активность дофамина в тубероинфундибулярном пути, что приводит к увеличению секреции пролактина гипофизом. Это объясняет частое развитие

гиперпролактинемии, которая может проявляться галактореей, нарушениями менструального цикла у женщин и снижением либидо у мужчин.

Абсорбция: после приема внутрь галоперидол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в плазме через 2–6 ч. При внутримышечном введении терапевтический эффект развивается быстрее.

Метаболизм: основной путь метаболизма – окислительное превращение в печени с участием ферментов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP2D6). Фармакогенетические вариации CYP2D6 могут изменять скорость метаболизма галоперидола, что необходимо учитывать при назначении препарата.

Элиминация: препарат выводится преимущественно почками (около 40 %) и с желчью (60 %). Период полувыведения варьируется от 14 до 36 ч в зависимости от активности метаболизирующих ферментов.

Экстрапирамидные нарушения (из-за блокады нигростриарного пути). Гиперпролактинемия (за счет угнетения дофаминергической регуляции гипофиза). Ортостатическая гипотензия (из-за блокады α 1-адренорецепторов). Удлинение интервала QT (из-за влияния на кардиальные калиевые каналы).

Таким образом, галоперидол является высокоэффективным антипсихотическим средством, но его применение должно учитывать индивидуальные особенности пациента, включая генетические факторы, влияющие на метаболизм препарата. Персонализированный подход, включающий фармакогенетическое тестирование, позволяет снизить риск побочных эффектов и повысить эффективность терапии.

1.3. Особенности дозирования галоперидола при алкогольных галлюцинозах

Дозировка галоперидола при острых алкогольных галлюцинозах зависит от тяжести психотической симптоматики, состояния пациента и его генетических особенностей, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода. Стандартная начальная доза препарата составляет 5–10 мг/сут в виде внутримышечных инъекций, однако дозировка может варьироваться в зависимости от клинического состояния пациента и его реакции на лечение.

Пациенты с нормальным метаболизмом (отсутствие генетических полиморфизмов или с обычной активностью CYP2D6) могут получать стандартные дозы 5–10 мг/сут.

Пациенты с замедленным метаболизмом (гомозиготы для полиморфизмов CYP2D6, например CYP2D6*4) могут требовать

уменьшения дозы, чтобы избежать накопления препарата в организме. В таких случаях рекомендуется начинать с дозы 2,5–5 мг/сут, контролируя уровень препарата в крови.

Пациенты с быстрым метаболизмом (ультрабыстрые метаболизаторы CYP2D6) могут нуждаться в увеличении дозы препарата для достижения терапевтического эффекта. В таких случаях дозировка может быть повышена до 15–20 мг/сут при условии тщательного контроля за состоянием пациента.

Важным аспектом является постоянный мониторинг клинической эффективности и побочных эффектов. Для этого применяются шкалы, такие как PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) для оценки позитивных и негативных симптомов психоза и SAS (Simpson-Angus Scale) для контроля экстрапирамидных симптомов. Регулярная проверка концентрации галоперидола в крови (в пределах терапевтической области 5–15 нг/мл) также необходима для корректировки дозы и предотвращения токсичности.

1.4. Взаимодействия с другими препаратами

Пациенты с алкогольными галлюцинозами часто имеют сопутствующие заболевания, что может требовать применения других лекарств, таких как антидепрессанты, антигипертензивные средства или препараты для лечения заболеваний печени. Галоперидол может взаимодействовать с этими препаратами, изменяя их эффективность или увеличивая риск побочных эффектов. Например, с антидепрессантами, такими как СИОЗС, галоперидол может увеличивать риск экстрапирамидных расстройств.

При назначении галоперидола важно учитывать все лекарства, которые принимает пациент, а также сопутствующие заболевания, такие как заболевания печени, сердца и почек, которые могут повлиять на метаболизм препарата.

2. ФАРМАКОГЕНЕТИКА И ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДБОР ТЕРАПИИ

Фармакогенетика играет ключевую роль в выборе оптимальной схемы лечения пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами. В последние годы стало очевидно, что индивидуальная вариабельность ответа на галоперидол во многом обусловлена генетическими особенностями ферментов, участвующих в его метаболизме. Одним из наиболее значимых ферментов в биотрансформации галоперидола является CYP2D6, который отвечает за окисление препарата и его дальнейшую элиминацию. Генетические полиморфизмы CYP2D6 могут существенно изменять активность фермента, что влияет на концентрацию галоперидола в крови, его терапевтическую эффективность и вероятность развития побочных эффектов.

Дополнительно к изучению генетических полиморфизмов в последние годы все больше внимания уделяется анализу микроРНК как дополнительному биомаркеру эффективности терапии. Определенные микроРНК участвуют в регуляции экспрессии генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарственных препаратов, в том числе CYP2D6. Это открывает новые перспективы для персонализированной медицины, позволяя предсказывать индивидуальный ответ пациента на галоперидол и корректировать терапию в соответствии с его молекулярным профилем.

2.1. Влияние генетических полиморфизмов CYP2D6*4 и CYP2D6*3 на метаболизм галоперидола

Галоперидол метаболизируется в печени с участием ферментов цитохрома P450, главным образом CYP2D6 и CYP3A4. При этом CYP2D6 отвечает за гидроксилирование галоперидола, что является основным путем его биотрансформации. У пациентов с различными вариантами гена CYP2D6 скорость метаболизма препарата может значительно варьировать, что требует корректировки дозировки.

Ген CYP2D6 является высокополиморфным, что приводит к различным уровням ферментативной активности среди пациентов. В зависимости от генотипа можно выделить несколько категорий метаболизаторов.

- Ультрабыстрые метаболизаторы (UM, ultrarapid metabolizers) – пациенты с дупликацией активных аллелей CYP2D6, которые метаболизируют галоперидол слишком быстро, что приводит к низкой плазменной концентрации препарата и, как следствие, недостаточному терапевтическому эффекту.

- Нормальные (экстенсивные) метаболизаторы (ЕМ, extensive metabolizers) – пациенты с одной или двумя активными копиями гена CYP2D6, имеющие стандартную скорость метаболизма. Они хорошо переносят стандартные дозировки галоперидола.
- Промежуточные метаболизаторы (ИМ, intermediate metabolizers) – пациенты с одним функционально ослабленным аллелем, у которых наблюдается умеренное снижение активности CYP2D6, что требует индивидуального подбора дозировки.
- Медленные метаболизаторы (РМ, poor metabolizers) – пациенты, у которых оба аллеля CYP2D6 нефункциональны. У них наблюдается значительное накопление галоперидола, что увеличивает риск побочных эффектов, включая экстрапирамидные расстройства и пролонгацию интервала QT.

Наиболее распространенные нефункциональные полиморфизмы CYP2D6*4 и CYP2D6*3 приводят к значительному снижению активности фермента. CYP2D6*4 (rs3892097) – наиболее частый полиморфизм, связанный с полным отсутствием активности CYP2D6. Пациенты с генотипом GG (гомозиготы по CYP2D6*4) относятся к группе медленных метаболизаторов (РМ), что приводит к повышенной концентрации галоперидола в крови. Таким пациентам рекомендуется сниженная доза (2,5–5 мг/сут), а при необходимости замена на антипсихотики, не метаболизирующиеся CYP2D6. CYP2D6*3 (rs35742686) – реже встречающийся вариант, также приводящий к сниженной активности CYP2D6. Однако, в отличие от CYP2D6*4, его влияние на метаболизм галоперидола менее выражено, и пациенты с этим полиморфизмом обычно классифицируются как промежуточные метаболизаторы (ИМ).

Фармакогенетическое тестирование позволяет заранее определить категорию метаболизма пациента, что помогает избежать серьезных побочных эффектов и улучшить контроль симптомов. В клинической практике это может быть реализовано следующим образом.

- Нормальные метаболизаторы (ЕМ): стандартная доза (5–10 мг/сут).
- Промежуточные метаболизаторы (ИМ, CYP2D6*3): осторожное титрование дозы, мониторинг побочных эффектов.
- Медленные метаболизаторы (РМ, CYP2D6*4): снижение дозы на 50 % или использование альтернативных препаратов.

2.2. Анализ микроРНК как дополнительный биомаркер эффективности

В последние годы все большее внимание уделяется микроРНК (miRNA) как перспективным биомаркерам фармакотерапии. МикроРНК представляют собой короткие некодирующие молекулы РНК, регулирующие экспрессию генов, в том числе тех, которые кодируют ферменты метаболизма лекарственных препаратов.

Исследования показали, что некоторые микроРНК могут модулировать экспрессию гена CYP2D6, тем самым изменяя скорость метаболизма галоперидола.

К числу таких молекул относятся:

- hsa-miR-370-3p – снижает экспрессию CYP2D6, приводя к замедленному метаболизму препарата и повышенному риску побочных эффектов;
- miR-27b – участвует в регуляции активности ферментов цитохрома P450, влияя на биотрансформацию антипсихотиков.

Анализ уровней этих микроРНК в крови пациента может стать дополнительным инструментом для прогнозирования индивидуального ответа на галоперидол.

Например:

- высокий уровень hsa-miR-370-3p указывает на снижение активности CYP2D6 и возможное накопление галоперидола. Таким пациентам требуется снижение дозировки или более частый мониторинг побочных эффектов;
- низкий уровень miR-27b может свидетельствовать о повышенной активности ферментов метаболизма, что увеличивает скорость элиминации препарата и снижает его эффективность.

Внедрение анализа микроРНК в клиническую практику пока находится на ранней стадии, однако в перспективе этот метод позволит:

- 1) определять оптимальную дозировку галоперидола с учетом индивидуальных особенностей метаболизма;
- 2) минимизировать риск побочных эффектов, связанных с измененной скоростью метаболизма;
- 3) повысить эффективность лечения, исключив недостаточную или избыточную дозировку.

Таким образом, фармакогенетическое тестирование на полиморфизмы CYP2D6*4 и CYP2D6*3, а также анализ микроРНК представляют собой мощные инструменты персонализированной медицины. Эти методы позволяют заранее прогнозировать метаболизм галоперидола и корректировать его дозировку, снижая риск побочных эффектов и повышая эффективность лечения пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами.

3. ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Критерии включения/исключения пациентов

Для проведения персонализированной фармакотерапии галоперидолом у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами необходимо учитывать строгие критерии включения и исключения. Эти критерии направлены на повышение эффективности лечения и снижение риска побочных эффектов.

Критерии включения

- Диагноз «психотическое расстройство, вызванное употреблением алкоголя, преимущественно галлюцинаторное» (F10.52), установленный в соответствии с МКБ-10.
- Возраст пациента от 18 до 65 лет.
- Госпитализация в наркологический или психиатрический стационар в первые 24 ч после поступления.
- Отсутствие противопоказаний к применению галоперидола (тяжелые соматические заболевания, аллергия на препарат).
- Добровольное информированное согласие пациента на участие в персонализированной фармакотерапии.
- Отрицательный экспресс-тест на наркотики, позволяющий исключить смешанное употребление психоактивных веществ.
- Возможность проведения фармакогенетического тестирования перед началом терапии.

Критерии исключения

- Наличие сопутствующих острых инфекционных или соматических заболеваний, требующих интенсивной терапии.
- Хронические заболевания печени или почек в стадии декомпенсации, которые могут повлиять на метаболизм галоперидола.
- Выраженная сердечно-сосудистая патология, включая синдром удлиненного интервала QT.
- Выраженные экстрапирамидные расстройства в анамнезе или непереносимость нейролептиков.
- Тяжелые формы деменции или органических поражений головного мозга.
- Пациенты, отказавшиеся от генотипирования CYP2D6 и персонализированного подбора дозировки.

3.2. Дозирование с учетом генетических характеристик

Галоперидол обладает выраженной индивидуальной вариабельностью в метаболизме, что обусловлено полиморфизмами CYP2D6. Оптимальная дозировка зависит от генетического профиля пациента.

Рекомендованные дозировки в зависимости от генотипа CYP2D6

- Ультрабыстрые метаболизаторы (UM, CYP2D6*1/*1xN, 2/2xN). Быстро разрушают галоперидол, что приводит к сниженной эффективности. Рекомендуемая доза 10–15 мг/сут с возможностью увеличения под контролем концентрации препарата. Терапевтический мониторинг: еженедельное измерение плазменного уровня галоперидола.
- Нормальные метаболизаторы (EM, CYP2D6*1/*1, *1/*2, 2/2). Рекомендуемая доза 5–10 мг/сут в зависимости от клинической картины. Форма введения: внутримышечно (раствор 5 мг/мл) с последующим переходом на пероральную терапию.
- Промежуточные метаболизаторы (IM, CYP2D6*4/*1, *3/*1, 4/2). Замедленный метаболизм, что может повышать концентрацию препарата. Рекомендуемая доза 2,5–5 мг/сут с осторожным титрованием. Терапевтический мониторинг: измерение концентрации галоперидола через 3 дня терапии.
- Медленные метаболизаторы (PM, CYP2D6*4/*4, *3/*3, 4/3). Низкая активность CYP2D6 ведет к накоплению галоперидола и повышенному риску побочных эффектов. Рекомендуемая доза: начальная 1,5–2,5 мг/сут с последующей коррекцией. Альтернативный вариант: рассмотрение возможности применения антипсихотиков, не метаболизирующихся CYP2D6 (например, клозапина).

Форма введения и переход на поддерживающую терапию

1. Начальный этап (острый период). Внутримышечные инъекции – предпочтительный путь введения в первые 3–5 сут. Оценка динамики симптомов и корректировка дозы.
2. Переход на пероральную терапию. После стабилизации состояния пациента возможен перевод на таблетированную форму галоперидола (5 мг 2 раза в сутки). Контроль терапевтической концентрации в крови на 7-е сутки терапии.

3.3. Оценка эффективности и безопасности лечения

Оценка эффективности и безопасности лечения галоперидолом у пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами требует комплексного подхода, включающего клиническое наблюдение, использование психометрических шкал и мониторинг побочных эффектов. Такой подход позволяет не только оценить динамику психотических симптомов, но и своевременно скорректировать терапию при развитии нежелательных реакций.

Мониторинг состояния пациента и побочные эффекты

Цели мониторинга

1. Оценка динамики психотических симптомов в ходе лечения.
2. Выявление и коррекция возможных побочных эффектов галоперидола.
3. Контроль уровня препарата в крови для предотвращения токсичности или недостаточной эффективности.

Оценка эффективности терапии проводится на 3, 7 и 14-й день терапии. При необходимости мониторинг может продолжаться в зависимости от клинического состояния пациента.

Положительный эффект терапии определяется как:

- 1) снижение баллов по шкале PANSS на 20 % и более;
- 2) снижение тяжести состояния по шкале CGI-S;
- 3) уменьшение выраженности галлюцинаторных переживаний и тревожности.

Отсутствие значимой динамики после 10 дней лечения может свидетельствовать о лекарственной резистентности и требовать смены препарата или коррективки дозы.

Галоперидол, как антипсихотик первого поколения, обладает высоким риском побочных эффектов, особенно у пациентов с генетическими особенностями метаболизма CYP2D6.

Основные нежелательные реакции включают:

- 1) экстрапирамидные расстройства (лекарственный паркинсонизм, акатизия, дистония). Оцениваются по шкале Симпсона-Ангуса (SAS). При выраженных симптомах снижение дозы или назначение корректоров (тригексифенидил 2–5 мг/сут);

- 2) гиперпролактинемию (вызванную блокадой дофамина в гипоталамо-гипофизарном тракте). Возможные проявления: галакторея, аменорея, снижение либидо. Контроль уровня пролактина через 7 дней терапии;
- 3) удлинение интервала QT и кардиотоксичность. Контроль ЭКГ на 3-й и 7-й день терапии. При QTc >470 мс у мужчин и >480 мс у женщин отмена препарата;
- 4) седативный эффект и когнитивные нарушения. Оценивается по шкале UKU (UKU Side-Effect Rating Scale). При выраженной седации снижение дозировки;
- 5) гепатотоксичность (редкое осложнение, особенно у пациентов с алкогольным поражением печени). Контроль уровней АЛТ, АСТ, билирубина через 14 дней терапии. При значительном повышении показателей коррекция лечения;
- 6) синдром злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) (редкое, но жизнеугрожающее осложнение). Клинические проявления: гипертермия, мышечная ригидность, тахикардия, рабдомиолиз. Требуется немедленной отмены галоперидола и интенсивной терапии.

Для обеспечения безопасности лечения проводится контроль концентрации галоперидола в плазме. Терапевтический диапазон: 5–15 нг/мл.

1. Оптимальный график измерений
 - 1.1. Первый анализ – через 3 дня от начала терапии.
 - 1.2. Повторный контроль – на 7-й и 14-й день.
 - 1.3. Далее раз в две недели.
2. Коррекция дозы в зависимости от концентрации
 - 2.1. <5 нг/мл – увеличение дозировки;
 - 2.2. >15 нг/мл – снижение дозировки на 25–50 %.

Для объективной оценки эффективности галоперидола при острых алкогольных галлюцинозах применяются стандартизированные психометрические шкалы. Они позволяют количественно измерить динамику психотической симптоматики, тяжесть экстрапирамидных побочных эффектов и общее клиническое улучшение.

Шкала PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) широко используется для оценки динамики психотических расстройств.

Критерии интерпретации результатов PANSS:

- 30–58 баллов – легкие проявления психоза;
- 59–74 балла – умеренная выраженность симптомов;

- 75–95 баллов – выраженный психоз;
- >95 баллов – тяжелая степень заболевания.

Критерии эффективности терапии по шкале PANSS

1. Снижение суммарного балла ≥ 20 % – клинически значимое улучшение.
2. Снижение < 10 % – отсутствие выраженного терапевтического эффекта.

Периодичность оценки:

- 1) перед началом терапии;
- 2) на 7-й день лечения;
- 3) на 14-й день или перед выпиской.

Шкала Симпсона-Ангуса (SAS, Simpson-Angus Scale) используется для оценки выраженности экстрапирамидных побочных эффектов, возникающих при применении антипсихотиков.

Критерии интерпретации SAS:

- 0–2 балла – отсутствие значимых экстрапирамидных нарушений;
- 3–5 баллов – умеренные побочные эффекты;
- >6 баллов – выраженные симптомы, требующие коррекции дозы или назначения корректоров (тригексифенидил 2–5 мг/сут).

Периодичность оценки SAS:

- 3-й день терапии;
- 7-й день;
- 14-й день или перед выпиской.

При увеличении балла SAS более чем на 3 пункта рекомендуется снижение дозировки галоперидола или назначение корректоров.

Применение шкал PANSS и SAS позволяет проводить объективный мониторинг эффективности и безопасности терапии галоперидолом. Использование этих инструментов в сочетании с клиническим наблюдением и терапевтическим лекарственным мониторингом позволяет персонализировать терапию, минимизируя риск побочных эффектов и повышая эффективность лечения пациентов с алкогольными галлюцинозами.

4. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные подходы к лечению острых алкогольных галлюцинозов требуют интеграции персонализированной медицины и традиционных методов психофармакотерапии. Исследование, посвященное влиянию полиморфизмов CYP2D6*4 и CYP2D6*3 на метаболизм галоперидола, подтверждает необходимость фармакогенетического тестирования перед назначением терапии. Оптимизация дозировки с учетом генетического профиля пациента позволяет повысить эффективность лечения, снизить риск побочных эффектов и улучшить прогноз заболевания.

4.1. Преимущества персонализированного подхода

Персонализированная медицина в психиатрии основывается на учете индивидуальных особенностей метаболизма пациента. Генетическое тестирование и фармакогенетический анализ позволяют корректировать дозировку галоперидола, минимизируя вероятность токсичности или недостаточного терапевтического эффекта.

Ключевые преимущества персонализированного подхода

- Оптимизация эффективности терапии. У пациентов с нормальным метаболизмом CYP2D6 (EM) стандартные дозировки обеспечивают стабилизацию состояния без риска гиперчувствительности. Медленные метаболизаторы (PM, CYP2D6*4/*4, 4/3) требуют снижения дозы на 50 %, что предотвращает развитие экстрапирамидных побочных эффектов. Ультрабыстрые метаболизаторы (UM, CYP2D6*1/1xN) нуждаются в увеличенной дозировке для достижения терапевтической концентрации.
- Снижение риска побочных эффектов. У пациентов с низкой активностью CYP2D6 (PM, IM) значительно выше вероятность развития экстрапирамидных нарушений, гиперпролактинемии и кардиотоксичности. Генотипирование CYP2D6 позволяет прогнозировать вероятность удлинения интервала QT и предотвращать развитие потенциально летальных аритмий.
- Снижение вероятности лекарственной резистентности. Персонализированный подбор дозировки уменьшает вероятность отсутствия терапевтического ответа на лечение галоперидолом. Возможность мониторинга концентрации препарата в крови (TDM) позволяет скорректировать терапию на ранних этапах, предотвращая недостаточную эффективность лечения.

- Сокращение сроков госпитализации и экономическая выгода. Персонализированная стратегия лечения позволяет быстрее достичь ремиссии, сократить среднюю продолжительность стационарного лечения и снизить нагрузку на систему здравоохранения. Минимизация побочных эффектов снижает необходимость применения дополнительных корректирующих препаратов (антипаркинсонических средств, бета-блокаторов).

Таким образом, интеграция фармакогенетического тестирования в клиническую практику значительно улучшает качество лечения пациентов с острыми алкогольными галлюцинозами, снижает риск осложнений и повышает безопасность терапии.

4.2. Практическое значение результатов исследования

Результаты исследования подтверждают клиническую значимость фармакогенетического подхода в лечении психотических расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Включение анализа CYP2D6*4 и CYP2D6*3 в алгоритм подбора дозировки галоперидола позволяет более точно предсказывать индивидуальный ответ пациента на терапию.

Основные клинические выводы исследования

- Генотипирование CYP2D6 – важный инструмент персонализированной медицины. Пациенты с генотипом CYP2D6*4 GG и GA демонстрируют более высокую концентрацию галоперидола в плазме и соответственно больший риск побочных эффектов. У носителей CYP2D6*3 существенного влияния на метаболизм препарата не выявлено, что подтверждает неоднозначность клинического значения этого полиморфизма.
- Фармакогенетическое тестирование позволяет индивидуализировать дозирование. У пациентов с медленным метаболизмом (CYP2D6*4/*4) терапевтическая концентрация препарата достигается при сниженной дозе 2,5–5 мг/сут. У быстрых метаболизаторов (UM) терапевтический эффект достигается только при увеличенной дозировке 10–15 мг/сут. Отсутствие персонализированного подхода может приводить к гиподозировке у UM или передозировке у PM, что увеличивает риск неблагоприятных исходов.
- МикроРНК как потенциальный дополнительный биомаркер. Хотя исследование hsa-miR-370-3p и miR-27b не выявило значительных различий между группами, дальнейшие исследования в области

фармакотранскриптомики могут позволить расширить спектр биомаркеров, влияющих на метаболизм антипсихотиков.

- Терапевтический лекарственный мониторинг (TDM) – важная стратегия контроля. Контроль уровня галоперидола в крови позволяет избежать как недостаточного, так и избыточного уровня препарата. Оптимальный диапазон плазменной концентрации 5–15 нг/мл. Регулярный контроль (на 3, 7, 14-й день) снижает риск токсичности и необходимости экстренной коррекции дозировки.
- Обоснование включения фармакогенетического тестирования в клинические рекомендации. Персонализированный подход к терапии психозов на основе фармакогенетики уже успешно применяется в международной практике, например, в лечении депрессии (фармакогенетика антидепрессантов).

Включение тестирования CYP2D6 в стандарты лечения алкогольных галлюцинозов может повысить эффективность психиатрической помощи и сократить частоту рецидивов.

Перспективы дальнейших исследований

- Изучение дополнительных полиморфизмов CYP2D6, помимо *4 и *3, для более точного предсказания метаболизма галоперидола.
- Расширение базы данных фармакометаболических и фармакотранскриптомных маркеров для улучшения индивидуального подбора терапии.
- Разработка алгоритмов искусственного интеллекта, анализирующих фармакогенетические профили и предлагающих оптимальные схемы лечения.

Результаты исследования подчеркивают ключевую роль персонализированной медицины в психиатрической практике. Фармакогенетическое тестирование CYP2D6*4 и CYP2D6*3, мониторинг плазменной концентрации галоперидола и анализ потенциальных транскриптомных биомаркеров могут стать основой для индивидуализации лечения пациентов с алкогольными психозами.

Применение персонализированного подхода в психиатрии не только повышает эффективность и безопасность терапии, но и открывает новые горизонты в создании индивидуализированных алгоритмов лечения, адаптированных к генетическому и метаболическому профилю каждого пациента.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к лечению психотических расстройств, вызванных употреблением алкоголя, требуют интеграции принципов персонализированной медицины. Галоперидол остается одним из наиболее эффективных препаратов для купирования острых алкогольных галлюцинозов, однако значительная индивидуальная вариабельность его метаболизма и связанный с этим риск побочных эффектов определяют необходимость персонализированного подбора дозировки.

Исследование показало: полиморфизмы CYP2D6*4 и CYP2D6*3 оказывают значительное влияние на метаболизм галоперидола. Пациенты с генотипом CYP2D6*4 GG и GA демонстрируют не только более высокие плазменные концентрации препарата и соответственно более выраженные терапевтические эффекты, но и повышенный риск развития побочных реакций, таких как экстрапирамидные нарушения, гиперпролактинемия и удлинение интервала QT. У носителей CYP2D6*3 достоверных различий в динамике симптоматики и концентрации препарата выявлено не было, что указывает на меньшую клиническую значимость этого полиморфизма.

Результаты исследования подтверждают: что фармакогенетическое тестирование CYP2D6 должно стать важным элементом персонализированного лечения. Оно позволяет оптимизировать дозировку галоперидола:

- 1) медленные метаболизаторы (PM, CYP2D6*4/*4, 4/3) требуют снижения дозировки на 50 % для предотвращения токсичности;
- 2) нормальные метаболизаторы (EM, CYP2D6*1/*1, 1/2) могут получать стандартные дозировки (5–10 мг/сут);
- 3) ультрабыстрые метаболизаторы (UM, CYP2D6*1/*1xN, 2/2xN) нуждаются в повышенной дозировке для достижения терапевтического эффекта.

Дополнительным перспективным направлением является изучение микроРНК как возможных биомаркеров эффективности и безопасности терапии. Анализ hsa-miR-370-3p и miR-27b пока не выявил достоверных различий между группами пациентов, однако дальнейшие исследования в области фармакотранскриптомики могут расширить возможности персонализированного подхода.

Применение терапевтического лекарственного мониторинга (TDM) также является важным элементом персонализированного лечения. Контроль уровня галоперидола в плазме (оптимальный диапазон

5–15 нг/мл) на 3, 7 и 14-й день терапии позволяет своевременно корректировать дозировку и минимизировать риск нежелательных реакций.

Таким образом, персонализированный подход, основанный на генотипировании CYP2D6, мониторинге плазменной концентрации галоперидола и комплексной клинической оценке состояния пациента, позволяет:

- повысить эффективность антипсихотической терапии;
- минимизировать риск побочных эффектов;
- сократить сроки госпитализации и улучшить прогноз заболевания.

Для расширения персонализированного подхода к лечению алкогольных психозов необходимы:

- изучение дополнительных полиморфизмов CYP2D6, влияющих на метаболизм галоперидола;
- разработка новых биомаркеров на основе микроРНК и метаболомного профилирования;
- внедрение алгоритмов ИИ для автоматизированного подбора дозировок на основе фармакогенетических и клинических данных.

Включение фармакогенетического тестирования CYP2D6 в стандартные алгоритмы лечения острых алкогольных галлюцинозов позволит не только улучшить качество терапии, но и сократить расходы на лечение, минимизировать частоту осложнений и повысить безопасность антипсихотической терапии. Персонализированная медицина открывает новые перспективы в психиатрии, и ее интеграция в клиническую практику является необходимым шагом для совершенствования лечения психотических расстройств, связанных с употреблением алкоголя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noushin Saadullah Khani, Georgie Hudson, Georgina Mills, Soumita Ramesh et al. A systematic review of pharmacogenetic testing to guide antipsychotic treatment // *Nature mental health*. – 2024. – Vol. 10. – P. 616–626. – <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00240-2>
2. Сычев Д. А. Переход к персонализированной медицине: роль фармакогенетики. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2024;(1):4.
3. Sychev D. A., Zastrozhin M. S., Smirnov V. V. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2016. – Vol. 9. – Pp. 89–95. – <https://doi.org/10.2147/PGPM.S110385>.
4. Zastrozhin M. S., Skryabin V. Y., Smirnov V. V. et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2019. – Vol. 97 (8). – Pp. 781–785. – <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0177>.
5. Skryabin V., Zastrozhin M., Parkhomenko A. et al. Genetic testing is superior over endogenous pharmacometabolomic markers to predict safety of haloperidol in patients with alcohol-induced psychotic disorder // *Curr Drug Metab*. – 2022. – Vol. 23 (13). – Pp. 1067–1071. – <https://doi.org/10.2174/1389200224666221228112643>.
6. Valentin Skryabin, Anton Masyakin, Sergei Pozdniakov, Igor Shatokhin, Svetlana Sokolova, Valentina Ivanchenko. Optimizing Antipsychotic Therapy in Acute Alcoholic Hallucinoses through Pharmacogenetic Testing // *Addicta*. – 2024. – Vol. 11. – P. 374–377. – <https://doi.org/10.5152/ADDICTA.2024.24224>
7. Valentin Yurievich Skryabin; Giovanni Martinotti; Johan Franck; Mikhail Sergeevich Zastrozhin. Acute Alcoholic Hallucinoses: A Review // *Psychopathology*. – 2023. – 56 (5). – P. 383–390. – <https://doi.org/10.1159/000528573>
8. Aleksandra Aleksandrovna Parkhomenko; Michael Zastrozhin; Valentin Skryabin; Lyudmila Mikhailovna Savchenko. Personalized approach to the administration of haloperidol in patients with acute alcoholic hallucinations (literature review) // *Vestnik nevrologii psichiatrii i neyrokirurgii* (Bulletin of Neurology Psychiatry and Neurosurgery). – 2021. – <https://doi.org/10.33920/med-01-2108-05>

9. CPIC Allele Function and Phenotype // PHARMGKB URL: <https://www.pharmgkb.org/page/cpicFuncPhen> (дата обращения: 24.02.2025).
10. Смирнов В. В., Абдрашитов Р. Х., Егоренков Е. А., Гильдеева Г. Н., Раменская Г. В., Пермяков Р. А. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015;(3):32-35
11. Rytkin E. I., Mirzaev K. B., Bure I. V., Sychev D. A. Micro-RNA as a new biomarker of activity of the cytochrome system P-450: significance for predicting the antiplatelet action of P2Y12 receptor inhibitors // Ter Arkh. – 2019. – Vol. 91(8). – P. 115–117. – doi: 10.26442/00403660.2019.08.000389.
12. Tezcan T., Özkan-Kotiloğlu S., Kaya-Akyüzlü D. The involvement of miRNAs in CYP450 gene expression: A brief review of the literature. J Res Pharm. 2022; 26(2): 243-254
13. Jones B. C., Tarasova O. A., Haas J. V. et al. Comprehensive review of polymorphism in cytochrome P450 enzymes and its clinical impact in drug metabolism // Ann Pharmacother. – 2021. – Vol. 55 (10). – P. 1109–1122. – <https://doi.org/10.1177/1060028020981782>.
14. Martinez C., Rietbrock S., Wise L. et al. Antipsychotic dosing for patients with polymorphic CYP2D6 and CYP2C19 genes: a systematic review on the role of pharmacogenetic tests // J Psychiatr Res. – 2021. – Vol. 132. – P. 16–29. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.028>.
15. Zhang A., Sun H., Wang P. et al. Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics // J Proteomics. – 2021. – Vol. 224. – Art. 103822. – <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2020.103822>.
16. Wei Y., Zhang X., Zheng Z., Feng W. Role of microRNAs in drug metabolism and resistance in pediatric patients // Pediatr Res. – 2022. – Vol. 91(3). – P. 507–516. – <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01362-4>.
17. Li M., Zhou X., Shegog E. J., Pan Z. The role of genetic polymorphisms in antipsychotics response and treatment outcomes in schizophrenia // Mol Psychiatry. – 2021. – Vol. 26 (6). – P. 1730–1746. – <https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-w>.
18. Smith G., Van Hout M. C. A review of the current research on the role of metabolomics in the diagnosis of psychiatric disorders // Psychiatry Res. – 2021. – Vol. 300. – P. 113798. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113798>.
19. Zhang Y., Li X., Ciric B. et al. MicroRNA expression profiling in multiple sclerosis: A genomics and bioinformatics approach // Front Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 625–626. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.625626>.

20. Huang Z., Robinson S., Shaw D. et al. Integration of metabolomics and transcriptomics in nanotoxicology: a novel approach to understand the mechanism of nanomaterial toxicity // *Toxicol Lett.* – 2021. – Vol. 342. – P. 1–9. – <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.01.011>.
21. Opler L. A., Kay S. R., Lindenmayer J. P., Fiszbein A. Structured Clinical Interview Positive and Negative Syndrome Scale (SCI-PANSS). – Multi-Health Systems Inc., Toronto. – 1999. – No. 4. – Art. 15. – <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>.
22. Мосолов С. Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М. : Новый цвет, 2001. – 240 с.
23. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale, Modified // Rush J. A. (ed.). Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. Handbook of Psychiatric Measures (1st ed.). – Washington, DC: American Psychiatric Association, 2008. – 864 p.
24. Lingjærde O., Ahlfors U. G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 1987. – Vol. 76. – Art. 334. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>.
25. Simpson G. M., Angus J. W. A rating scale for extrapyramidal side effects // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* – 1970. – Vol. 212. – P. 11–19. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>.
26. Kay S. R., Fiszbein A., Opler L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261–276.
27. Lingjaerde O., Ahlfors U. G., Bech P., Dencker S. J., Elgen K. (1987). The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 334, 1–100.
28. Simpson G. M., Angus J. W. S. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand.* 1970;212:11–19. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
29. МКБ-10 // <https://mkb-10.com/> URL: <https://mkb-10.com/> (дата обращения: 24.02.2025).