Иващенко Дмитрий Владимирович Персонализированный подход к фармакотерапии у подростков с эндогенным психотическим эпизодом

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

доктор наук Иващенко Дмитрий Владимирович

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ И ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Острый психотический эпизод

1.1.1. Клиническая характеристика острого психотического эпизода

1.1.2. Патогенез острого психотического эпизода

1.1.3. Прогноз при остром психотическом эпизоде

1.1.4. Подходы к терапии острого психотического эпизода

1.2. Антипсихотики

1.2.1. Фармакокинетика антипсихотиков

1.2.2. Фармакодинамика антипсихотиков

1.3. Исследования эффективности антипсихотиков при остром психотическом эпизоде

1.4. Исследования безопасности антипсихотиков у пациентов с острым психотическим эпизодом

1.5. Метод глобальных триггеров для более эффективного выявления нежелательных реакций и повышения безопасности фармакотерапии

у детей

1.6. Проблема назначения антипсихотиков у подростков «вне показаний»

1.7. Персонализированный подход к назначению антипсихотиков у детей и подростков

1.7.1. Фармакокинетические генетические факторы

1.7.1.1. Генетические полиморфизмы CYP2D6

1.7.1.2. Генетические полиморфизмы CYP3A4/5

1.7.1.3. Генетические полиморфизмы CYP1A2

1.7.1.4. Генетические полиморфизмы ABCB1 (P-гликопротеин)

1.7.2. Фармакодинамические генетические факторы

1.7.2.1. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с эффективностью антипсихотиков

1.7.2.2. Ассоциации фармакодинамических генетических факторов с безопасностью антипсихотиков

1.8. Фармакогенетические исследования эффективности и безопасности антипсихотиков у детей и подростков

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая информация об исследовании

2.2. Фармакоэпидемиологическое ретроспективное исследование

2.2.1. Информация о выборке

2.2.2. Алгоритм поиска нежелательных реакций

2.2.3. Алгоритм анализа фармакотерапии

2.2.4. Анализ рациональности фармакотерапии

2.2.5. Анализ назначения антипсихотиков «вне показаний»

2.2.6. Статистическая обработка

2.2.7. Применение методов машинного обучения

2.3. Клиническое фармакогенетическое проспективное исследование

2.3.1. Общая характеристика выборки

2.3.2. Методика проведения фармакогенетического тестирования

2.3.3. Методика определения метаболической активности изоферментов CYP3A и CYP2D6 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

2.3.4. Статистическая обработка результатов

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО ПСИХОТИЧЕСКОГО ЭПИЗОДА У ПОДРОСТКОВ

3.1. Анализ безопасности фармакотерапии пациентов,

госпитализированных с острым психотическим эпизодом, при помощи метода глобальных триггеров

3.2. Анализ нозологической и синдромальной структуры пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

3.3. Анализ клинико-демографических факторов и фармакотерапии пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

3.4. Анализ рациональности фармакотерапии

3.5. Анализ безопасности применения антипсихотиков «вне показаний» по возрастному признаку у пациентов, госпитализированных с острым психотическим эпизодом

3.6. Оценка рациональности фармакотерапии в зависимости от назначения антипсихотиков «вне показаний»

3.7. Демографические и клинические характеристики, значимо ассоциированные с риском наступления нежелательных реакций фармакотерапии

3.7.1. Результаты логистического регрессионного анализа

3.7.2. Результаты анализа, проведенного при помощи методов машинного обучения

3.8. Обсуждение результатов фармакоэпидемиологической части исследования

3.8.1. Анализ частоты и структуры нежелательных реакций

3.8.2. Немодифицируемые факторы риска

3.8.3. Модифицируемые факторы риска

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ПОДРОСТКОВ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

4.1. Изучение ранней эффективности и безопасности фармакотерапии

(14 дней)

4.1.1. Фармакокинетические генетические факторы

4.1.1.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

4.1.1.2. Анализ эффективности фармакотерапии

4.1.1.3. Анализ безопасности фармакотерапии

4.1.2. Фармакодинамические генетические факторы

4.1.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакодинамических факторов

4.1.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии

4.1.2.3. Анализ безопасности фармакотерапии

4.2. Изучение эффективности и безопасности фармакотерапии через 28 дней наблюдения

4.2.1. Характеристика выборки

4.2.2. Фармакокинетические генетические факторы

4.2.2.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

4.2.2.2. Анализ эффективности фармакотерапии

4.2.2.2. Анализ безопасности фармакотерапии

4.2.3. Фармакодинамические генетические факторы

4.2.3.1. Исходные данные о клинико-демографических характеристиках и тяжести психотической симптоматики в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов фармакокинетических факторов

4.2.3.2. Анализ эффективности фармакотерапии

4.2.3.3. Анализ безопасности фармакотерапии

4.3. Оценка значимости фармакогенетических факторов для прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии острого психотического эпизода у подростков

4.3.1. Оценка ранней эффективности и безопасности (14 дней наблюдения)

4.3.2. Оценка эффективности и безопасности на момент окончания исследования (28 дней наблюдения)

4.4. Обсуждение результатов фармакогенетического исследования

4.4.1. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с ранней эффективностью и безопасностью фармакотерапии

4.4.2. Ассоциации фармакокинетических и фармакодинамических факторов с эффективностью и безопасностью фармакотерапии через 28 дней фармакотерапии

ГЛАВА 5. АССОЦИАЦИИ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТОВ CYP3A4/5 И CYP2D6 С ПАРАМЕТРАМИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИПСИХОТИКОВ

5.1. Общая характеристика выборки

5.2. Ассоциации активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5

с параметрами эффективности фармакотерапии

5.3. Ассоциации активности изоферментов CYP2D6 и CYP3A4/5

с параметрами безопасности фармакотерапии

5.4. Обсуждение результатов ассоциаций активности изоферментов

CYP3A4 и CYP2D6 с эффективностью и безопасностью фармакотерапии

ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ФАРМАКОТЕРАПИИ ПОДРОСТКАМ С ОСТРЫМ ПСИХОТИЧЕСКИМ ЭПИЗОДОМ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ПРИЛОЖЕНИЕ А