

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Застрожин Михаил Сергеевич

**Персонализация терапии аффективных расстройств у пациентов с
алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий**

14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

14.01.27 - Наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Сычев Д.А.

доктор медицинских наук, профессор
Брюн Е.А.

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	7
Актуальность диссертационного исследования	7
Степень разработанности проблемы	10
Научная новизна	13
Основные положения, выносимые на защиту	17
Степень достоверности и апробация результатов	17
Научные публикации по теме диссертации	18
Личный вклад автора	19
Соответствие диссертации Паспорту научной специальности	19
Структура и объем диссертации	20
1 Обзор литературы	21
1.1 Эпидемиология аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью	21
1.2 Проблема психофармакорезистентности и высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций терапии аффективных расстройств	24
1.3 Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антидепрессантов, бензодиазепинов и антиконвульсантов	29
1.4 Значение фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскриптомных биомаркеров в формировании индивидуального ответа на лекарственное средство	36
1.4.1 Персонализированный подход к назначению антидепрессантов у пациентов с депрессивными расстройствами	36
1.4.2 Персонализированный подход к назначению бензодиазепинов у пациентов с тревожными расстройствами	47

1.4.3	Персонализированный подход к назначению антиконвульсантов у пациентов с аффективными расстройствами	56
2	Материалы и методы исследования	64
2.1	Клиническая характеристика обследованных пациентов	64
2.2	Методики оценки эффективности и безопасности терапии	70
2.3	Лабораторные методы исследования	71
2.3.1	Определение полиморфизмов генов <i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2C9</i> и <i>ABCB1</i>	71
2.3.2	Фенотипирование <i>CYP2D6</i> и <i>CYP3A4</i>	72
2.4	Определение уровня микро-РНК	73
2.4.1	Выделение тотальной РНК из плазмы крови	73
2.4.2	Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени	75
2.5	Терапевтический лекарственный мониторинг	75
2.5.1	Пробоподготовка	76
2.5.2	Условия хроматографического анализа	76
2.5.3	Условия масс-селективного определения	77
2.5.4	Валидация методики	77
2.6	Статистическая обработка результатов исследования	79
3	Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом	81
3.1	Влияние полиморфизма генов <i>CYP2C19</i> и <i>CYP2C9</i> на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных и тревожных расстройств, коморбидных с алкоголизмом	81
3.1.1	Влияние полиморфизма <i>CYP2C19</i> *2 на эффективность и безопасность тревожных расстройств	81

- бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с
алкоголизмом
- 3.1.2 Влияние полиморфизма CYP2C19*17 на эффективность и 93
безопасность терапии тревожных расстройств
бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с
алкоголизмом
- 3.1.3 Влияние полиморфизма CYP2D6*4 на эффективность и 108
безопасность терапии тревожных расстройств
бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с
алкоголизмом
- 3.2 Влияние полиморфизма гена ABCB1, кодирующего 120
гликопротеин Р, на эффективность и безопасность
психофармакотерапии аффективных и тревожных
расстройств у пациентов с алкоголизмом
- 3.2.1 Влияние полиморфизма ABCB1 3435C>T на эффективность и 120
безопасность тревожных расстройств
бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с
алкоголизмом
- 3.2.2 Влияние полиморфизма ABCB1 3435C>T на эффективность и 133
безопасность терапии карбамазепином аффективных
расстройств у пациентов с алкоголизмом
- 4 Оценка влияния активности изофермента CYP2D6 (оцененной 142
с помощью метаболического отношения эндогенного
субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-
тетрагидро-бета-карболина в моче) на риск развития
нежелательных лекарственных реакций и резистентности
психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов
с алкоголизмом

- 4.1 Влияние активности CYP2D6 на риск развития 142
нежелательных лекарственных реакций и резистентности
терапии депрессивных расстройства флувоксамином у
пациентов с алкоголизмом
- 4.2 Влияние активности CYP2D6 на эффективность и 151
безопасность терапии депрессивных расстройств
миртазапином у пациентов с алкогольной зависимостью
- 5 Оценка влияния активности изоферментов подсемейства 160
CYP3A по содержанию в моче эндогенного субстрата
кортизола и его метаболита 6-бета-гидрокортизолана
показатели эффективности и безопасности
психофармакотерапии аффективных и тревожных
расстройств у пациентов с алкоголизмом
- 5.1 Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность 160
терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных
расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью
- 5.2 Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность 169
терапии карбамазепином аффективных расстройств у
пациентов с алкогольной зависимостью
- 6 Определение фармакотранскриптомных биомаркеров, 179
связанных с эффективностью и безопасностью
психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов
с алкоголизмом
- 7 Разработка и внедрение в клиническую практику системы 186
поддержки принятия решений, основанной на
фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения
эффективности и безопасности терапии аффективных
расстройств у пациентов с алкоголизмом

8	Оценка влияния фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены	207
9	Изучение взаимосвязи активности изоферментов цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены	215
10	Разработка персонализированного подхода к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и имплементация его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений	222
	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ	241
	ВЫВОДЫ	248
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	252
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	253
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	257
	БЛАГОДАРНОСТИ	320

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность диссертационного исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019] и исследования коллабораторов международного проекта Global Burden Disease (GBD) [Rehm J, 2019] доля числа больных алкогольной зависимостью (АЗ) от общего числа населения планеты составляет 8,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 8,1-9,1) среди мужчин и 1,7% (95% ДИ 1,6-1,9) среди женщин.

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) по данным эпидемиологических исследований встречается у 6% мужчин и 15% женщин [Мосолов С.Н., 2016]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030 г. РДР выйдет на первое место в мире среди показателей причин смертности и инвалидности [WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019]. Расстройства, соответствующие диагностическим критериям РДР по DSM-IV и DSM-V, в популяции больных с АЗ, встречаются в 2,3-3,7 раз чаще, чем в основной популяции [Grant BF, 2004], и по данным разных исследований могут достигать от 28% [Yang P, 2018] до 33% [McHugh RK, 2019] от числа пациентов с АЗ. По данным других эпидемиологических исследований, у пациентов с АЗ наблюдается высокая частота встречаемости и других расстройств аффективного спектра (АР), например, тревожного расстройства (ТР) – 42,6% [Gabriels CM, 2019], дистимии – 11% [McHugh RK, 2019].

Наличие коморбидного РДР, как и любого другого АР, ухудшает клиническое течение АЗ [Zarkin G, 2010]. В свою очередь, АЗ ухудшает течение АР. Наличие аффективного коморбидного расстройства также снижает эффективность терапии АЗ [Gimeno C, 2017], что создает предпосылки к разработке двойных программ лечения [Tseng I, 2017].

К сожалению, количество исследований, посвященных таким разработкам, ограничено, а дизайн их не совершенен [Pettinati HM, 2010; Hides LM, 2011]. По данным кокрейновского мета-анализа [Agabio R, 2018] исследования, в которых демонстрируется высокая эффективность двойной терапии АЗ и АР имеют высокий уровень систематической ошибки, а также предвзятости со стороны исследователей. Тем не менее, существующий на сегодняшний день положительный опыт применения двойной терапии в лечении других коморбидных АЗ психических расстройств, в частности, шизофрении [Morrens M, 2011; Bellack AS, 2006], обсессивно-компульсивного расстройства [Fals-Stewart W, 1992], биполярного расстройства [Weiss RD, 2011], посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [McCarthy E, 2010], свидетельствует о возможности создания эффективной и безопасной двойной терапии АЗ и АР.

Несмотря на то, что антидепрессанты являются лекарствами выбора для лечения пациентов с АР [Clevenger SS, 2018], терапия ими нередко сопряжена с развитием нежелательных реакций (головная боль, бессонница, усталость, тревога, сексуальная дисфункция, ожирение и др.) [Santarsieri D, 2015; Cartwright C, 2016]. В то же время, по данным фармакоэпидемиологических исследований показано, что до 40% пациентов с АР остаются резистентными к стандартной терапии антидепрессантами [Spear BB, 2001]. Отдельной проблемой является высокий риск формирования зависимости к антидепрессантам (например, прегабалину) у пациентов с болезнями зависимости [Пискунов М.В., 2014]. Терапия других АР, например, ТР, бензодиазепиновыми транквилизаторами [Tanguay BM, 2018], или циклотимии [Goodwin GM, 2016] также сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [Rickels K, 2019].

Кроме того, бензодиазепиновые транквилизаторы применяется не только для лечения ТР на этапе стабилизации ремиссии АЗ, но считаются и «золотым» стандартом терапии синдрома отмены алкоголя (СОА) [Sachdeva A, 2015; Bharadwaj B, 2013]. При этом, несмотря на непродолжительную длительность курса, терапия СОА бензодиазепиновыми транквилизаторами часто сопряжена с развитием дозозависимых нежелательных реакций (лекарственная зависимость, седация, гипотензия, падения и др.) и фармакорезистентности (ФР) [Myrick et al., 2009, Martinotti et al., 2010, Rubio et al., 2010, Kumar et al., 2009, Crispo et al., 2014].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о существующей проблеме отсутствия эффективной и безопасной терапии АР у пациентов с АЗ. Но, каким образом возможно найти ее решение, если попытки уже неоднократно предпринимались во всем мире разными исследовательскими группами? Возможно, стоит задуматься о разработке не универсальных (не «шаблонных») подходов к терапии данной группы пациентов, а искать персонализированные пути лечения таких пациентов с учетом индивидуальных особенностей каждого из них?

Степень разработанности проблемы

Персонализированная медицина - междисциплинарное направление, изучающее влияние биомаркеров на безопасность и эффективность медицинского вмешательства [Beitelshees et al., 2015]. Основные инструменты персонализированной медицины – фармакогенетика (фармакогеномика), эпигенетика, метаболомика, транскриптомика, протеомика. Фармакогенетика - наука о влиянии генотипа пациента на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного средства [Collins MD, 2015; Yip C, 2015]. Сегодня чаще употребляется термин "фармакогеномика" - что означает изучение сразу нескольких полиморфных маркеров разных генов у одного пациента, а также расширенное полногеномное секвенирование. Фармакотранскриптомика - раздел персонализированной медицины, посвященный изучению ассоциации транскриптов (РНК, в т.ч. микроРНК) с эффективностью и безопасностью лекарственного средства [Karahalil B, 2016]. Метаболомика - анализ метаболитов с целью определения активности определенных ферментов организма и даже целых клеточных ферментативных циклов [Tosto G, 2016; Karahalil B, 2016]. Современные эксперты признают, что невозможна персонализация лекарственных средств с использованием только одной "омиксной" технологии - требуется сочетание методов для получения наиболее полного профиля эффективности и безопасности [Denny JC, 2016; Shah SH, 2016; McMurry AJ, 2016].

Уже получены результаты исследований, демонстрирующие влияние полиморфизма генов, кодирующих изоферменты биотрансформации цитохрома P-450 2D6, 2C19, 3A, и транспортных систем (ABCB1, SLC6A4) на показатели эффективности и безопасности, а также терапевтического лекарственного мониторинга антидепрессантов из группы СИОЗС [Савельева М.И., 2009; Hicks JK, 2013; Sim SC, 2006; De Vos A, 2011; Huezo-Diaz P, 2012; Sim SC, 2010; Schenk PW, 2010; Rudberg I, 2008; Zackrisson AL, 2010; Rolla R, 2014; Mrazek DA, 2011; Rau T, 2004; Brandl EJ, 2014] и тетрациклических антидепрессантов [Swen JJ, 2011], антиконвульсантов [Puranik YG, 2013; Xu Zhu 2014; Chbili C, 2016], бензодиазепиновых транквилизаторов [Wong M, 2004; Jang JJ, 2004; Chan SW, 2016]. Но, не менее важным остается тот факт, что современное исследование персонализации фармакотерапии должно включать, помимо генетических, фенотипические биомаркеры. Это значимо, потому что генотипирование не может с точностью предсказать реальную метаболическую активность изофермента [Shah et al., 2016]. Информации о генетическом полиморфизме у пациента часто недостаточно, чтобы спрогнозировать фармакокинетику, эффективность и безопасность лекарственного средства [Francisco Shah et al., 2016, Siller-Matula et al., 2013]. Помимо рутинных методик определения активности изоферментов цитохрома P450 по соотношению метаболитов в моче, имеются и более современные технологии. Одной из них является анализ уровня специфичных микрорибонуклеиновых кислот (микро-РНК) в плазме крови пациента. В настоящий момент экспериментальные работы противоречивы. Получены данные как об ассоциации экспрессии ферментов CYP3A с уровнями специфичных микро-РНК: miR-30c-1-3p [Vachirayonstien and Yan, 2016], miR-27b [Ekström et al., 2015], miR-27a [Shi et al., 2013], miR-223 [Takahashi et al., 2014], miR-34a [Lamba et al., 2014], miR-148a [Takagi et al., 2008], miR-155 [Vuppalandhi et al., 2016], так и об отсутствии ассоциаций [Wei et al., 2013]. Также показано, что miR-130b влияет на экспрессию сразу нескольких ферментов: CYP2C9, CYP2A6, CYP2C19 [Rieger

et al., 2015]. На экспрессию гена CYP2C19 влияют hsa-miR-29a-3p [Yu et al., 2015] и miR-34a [Lamba et al., 2014]. Приведенные исследования были проведены на культурах человеческих гепатоцитов. Практически не встречается работ, посвященных изучению влияния плазменных уровней специфичных микроРНК с генотипической и фенотипической активностью изоферментов системы цитохрома P450.

Оценка вышеописанных биомаркеров, их роли в формировании индивидуального ответа на ЛС, будет способствовать персонализации лечения АР у пациентов с АЗ, что позволит снизить риск развития НЛР и ФР терапии. С целью поиска и изучения данных биомаркеров и была предпринята данная работа. В соответствии с этим были сформулированы цель и задачи исследования.

Цель исследования: разработать персонализированный подход к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий.

Задачи исследования:

1. Выявить фармакогеномные биомаркеры, определяющие эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом.
2. Оценить влияние активности изофермента CYP2D6 (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом.
3. Оценить влияние активности изоферментов подсемейства CYP3A (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата кортизола и метаболита 6-β-гидрокортизола в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом.

4. Определить фармакотранскриптомные биомаркеры, связанные с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом.
5. Разработать и внедрить в клиническую практику систему поддержки принятия решений, основанную на фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом.
6. Оценить влияние фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств, а также на результаты терапевтического лекарственного мониторинга бромдигидрохлорфенилбензодиаземина аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены.
7. Изучить взаимосвязь активности изоферментов цитохрома P450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены.
8. Разработать персонализированный подход к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и имплементировать его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений.

Научную новизну диссертационного исследования составляют следующие положения:

Применение предложенных алгоритмов персонализации позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и фармакорезистентности терапии AP у пациентов с АЗ.

Установлено, что эффективность и безопасность терапии AP у пациентов с АЗ флувоксамином и миртазапином снижается у носителей

минорного аллеля *CYP2D6*4* (1846G>A, *rs3892097*) ($p < 0,001$), карбамазепином - *CYP3A5*3* (6986A>G, *rs77646*) ($p < 0,001$) и *ABCB1*6* (3435C>T, *rs1045642*) ($p < 0,001$). Эффективность терапии бромедгидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19*17* (-806C>T, *rs12248560*) ($p < 0,01$) и *CYP3A5*3* (6986A>G, *rs77646*) ($p < 0,001$), а носительство минорного аллеля *CYP2C19*2* (681G>A, *rs4244285*) ухудшает профиль безопасности бромедгидрохлорфенилбензодиазеина ($p < 0,001$).

Определено, что активность *CYP2D6*, оцененная по метаболическом отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет на эффективность терапии флувоксамином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,467$, $p < 0,05$), но не на безопасность ($r_s = 0,173$, $p > 0,05$). Активность *CYPD6* влияет как на эффективность терапии миртазапином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$), так и на ее безопасность ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$).

Показано, что эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином АР у пациентов с АЗ зависит от активности *CYP3A*, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидрокортизола в моче ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$). Активность *CYP3A* влияет как на эффективность терапии карбамазепином АР у пациентов с АЗ ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$), так и на его безопасность ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$).

Доказано отсутствие связи между уровнем экспрессии *CYP2C19*, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК *miR-34a*, и эффективностью терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ($r_s = 0,13$, $p > 0,05$), а также безопасностью терапии ($r_s = -0,32$, $p > 0,05$).

Использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии АР у пациентов с АЗ ($p < 0,001$), так и ее безопасность ($p < 0,001$).

Носительство минорного аллеля по полиморфному маркеру *CYP3A5*3* может приводить к повышению плазменной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови ($p = 0,042$), что подчеркивает влияние *CYP3A5*3* на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с АЗ на этапе лечения СОА ниже у пациентов с высокой активностью *CYP3A* ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$). Это необходимо учитывать при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентам с СОА: пациентам с высокой активностью *CYP3A* необходимо назначать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, чтобы снизить риск ФР.

Эффективность терапии у пациентов с АЗ на этапе лечения СОА при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений, формирующей врачебные рекомендации по выбору лекарства и дозы на основе анализа омиксных биомаркеров, улучшается ($p < 0,001$), как и профиль безопасности ($p < 0,001$).

Теоретическая значимость работы

Сформулирована концепция персонализированного подхода к терапии АР у пациентов с АЗ. Предложена идея использования омиксных технологий, включающая комплексную оценку фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *ABCB1*) и фармакометаболических (активность *CYP2D6* и *CYP3A4*), а также фармакотранскриптомных (плазменные концентрации микро-РНК: *miR-27b* и *miR-34a*) биомаркеров с целью решения проблемы повышения эффективности и безопасности терапии антидепрессантами, бензодиазепинами и антиконвульсантами АР у пациентов с АЗ. Научная идея позволит осуществлять подбор лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ на основе алгоритмов

персонализации, включающих результаты фармакогенетического, фармакометаболического и фармакотранскриптомного исследований.

Практическая значимость работы

Доказана важность проведения фармакогенетического тестирования перед назначением психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ. По результатам исследования была разработана, апробирована и внедрена в работу Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно-практический центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ») «Система поддержки принятия решений» для оптимизации режима дозирования психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ с целью повышения ее эффективности и безопасности (акт внедрения № 1). Получены результаты проспективных испытаний преимущества использования фармакогенетических систем поддержки в терапии АР у пациентов с АЗ, в сравнении с эмпирическим подбором лекарств и их дозы. Результаты исследования включены в соответствующие разделы основной образовательной программы и используются в педагогическом процессе обучения ординаторов и клинических фармакологов, врачей психиатров, психиатров-наркологов в рамках циклов повышения квалификации на кафедре наркологии и кафедре клинической фармакологии и терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России) (акт внедрения № 1).

Указанные выше положения подтверждаются патентами на изобретения: Свидетельство о государственной регистрации базы данных "Таблица обнаружения взаимосвязи между лекарственным средством и генами, отвечающими за синтез белков, участвующих в его биотрансформации и транспорте" (№ 2017620614 от 15 июня 2017 г), "Система поддержки принятия

решения для оптимизации режима дозирования лекарственных средств (TheGene)" (№ 2017663565 от 07 декабря 2017 г.).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Эффективность и безопасность терапии АР у пациентов с АЗ флувоксамином и мirtазапином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2D6*4*, карбамазепином - *ABCB1*6*. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у носителей минорного аллеля *CYP2C19*17* и *CYP3A5*3*, а носительство минорного аллеля *CYP2C19*2* ухудшает профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазеина.

2. Высокая активность *CYP2D6* снижает эффективность терапии флувоксамином АР у пациентов с АЗ, но не влияет на риск развития НЛР. Низкая активность *CYPD6* ухудшает как профиль эффективности терапии АР у пациентов с АЗ мirtазапином, так и профиль безопасности. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином снижается у пациентов с высокой активностью *CYP3A*, но не безопасность. В то же время, профиль эффективности и безопасности терапии карбамазепином снижается у пациентов с низкой активностью *CYP3A*. Плазменная концентрация микро-РНК не оказывает влияния на эффективность и безопасность терапии АР у пациентов с АЗ бромдигидрохлорфенилбензодиазепином, а также на уровень его равновесной концентрации.

3. Разработана «Система поддержки принятия решений» для оптимизации фармакотерапии АР у пациентов с АЗ, основанная на анализе фармакогенетических биомаркеров.

4. Доказано, что выбор лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ с использованием рекомендаций фармакогенетической системы поддержки принятия решений позволяет снижать риск развития НЛР и ФР.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация диссертации состоялась 06.05.2020 г. на расширенной научно-практической конференции сотрудников кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудников ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». Протокол № 9.

Проведение диссертационной работы одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 16.05.2017).

Основные положения диссертационной работы доложены на: 13th World Congress of Biological Psychiatry (18-22 июня 2017 года, Копенгаген, Дания), 19th International Conference on Biochemical Pharmacology and Pharmacogenomics (13-14 января 2017 года, Цюрих, Швейцария), European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics Congress (24-27 июня 2017 года, Прага, Чехия), 17th World Congress of Psychiatry (07-12 октября 2017 года, Берлин, Германия), Клиническая протеомика. Постгеномная медицина (30 октября – 01 ноября 2017 года, Москва, Российская Федерация), 26th Congress of the European Psychiatric Association (03-06 марта 2018 года, Ницца, Франция), ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe (15-18 марта 2018 года, Ницца, Франция), 18th World Congress of Psychiatry (27-30 сентября 2018 года, Мексика, Мехико), 9th Santorini Conference Systems Medicine and Personalised Health and Therapy (30 сентября – 03 октября 2018 года, Санторини, Греция), 31st Congress European College of Neuropsychopharmacology (06-09 октября 2018 года, Испания, Барселона), 27th Congress of the European Psychiatric Association (05-09 апреля 2019 года, Варшава, Польша), European School of Neuropsychopharmacology (29 июня – 05 июля 2019 года, Оксфорд, Великобритания), 32nd Congress European College of Neuropsychopharmacology (7-10 сентября 2019, Дания, Копенгаген), UK-Russia Genome Workshop (15-18 сентября 2019, Ноттингем, Великобритания), World Congress of Psychiatric Genetics (26-31 октября 2019, Лос-Анджелес, США).

Научные публикации по теме диссертации

Опубликовано 47 научных работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 24 в журналах, индексируемых SCOPUS. Получены патенты РФ на изобретения: № 2017620614 от 15.06.2017, № 2017663565 от 07.12.2017, № 2717245 от 19.03.2020.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в получении результатов, изложенных в диссертации, является основным на всех этапах работы – анализ научной отечественной и зарубежной литературы, обоснование актуальности темы диссертационной работы и степени разработанности проблемы, разработка идеи работы, формулировка цели и задач, определение методологического подхода и методов их решения; непосредственное участие в получении исходных данных. Самостоятельно выполнена основная часть работы – обследование 851 пациентов в динамике заболевания. Проведен анализ и статистическая обработка полученных данных, обобщение результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовка публикаций, апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование Застрожина М.С. соответствует формуле специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки) и областям исследований: п. 7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов.»; п. 14 – «Исследование нежелательного действия лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. 16 – «Изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований»; п. 18 – «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом их индивидуальных особенностей,

включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)», формуле специальности 14.01.27 - Наркология (медицинские науки) и областям исследований: п. 1.6 «Разработка в условиях эксперимента новых фармакологических средств и методов для профилактики и лечения зависимости от психоактивных веществ, апробация и внедрение их в клиническую практику»; п. 2.7 «Разработка новых форм организации наркологической помощи, профилактики и реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 320 страницах машинописного текста и состоит из 15 глав: введения, обзора литературы, материала и методов исследования, 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 489 источников: 37 отечественных и 452 зарубежных авторов, списка сокращений. Работа иллюстрирована 70 таблицами, 78 рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Эпидемиология аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

Известно, что зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) часто коморбидно сочетается с другими психическими заболеваниями [Teeson M., 2000], что ухудшает клиническое течение обоих заболеваний и исходов [Zarkin G., 2010]. Кроме того, отмечено, что больные с коморбидной патологией нередко не обращаются к доктору с целью получения помощи и, более того, не подозревают о ее существовании [Zarkin G., 2010].

Наиболее часто встречающимися коморбидными расстройствами, встречающимися у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, являются расстройства настроения, а также депрессивные расстройства [Boschloo L., 2001]. Терапия таких пациентов является весьма непростой задачей, потому что одна нозология ухудшает течение другой.

По результатам The 2010 National Survey on Drug Use and Health: Mental Health Findings исследования установлено, что у 3,4 миллионов (16,9%) из 20,3 миллионов взрослых пациентов, страдающих зависимостью от ПАВ, имели место признаки развития депрессивного эпизода тяжелой степени (ТДЭ) в течение хотя бы одного года. Примечательно, что у пациентов, у которых были диагностированы признаки ТДЭ, отмечались худшие показатели ремиссии, нежели в группе пациентов без признаков депрессивного расстройства (22% пациентов с рецидивами и 7,9% в течение года соответственно).

Большая часть таких пациентов с рецидивами страдала именно зависимостью от алкоголя (17,1% из 22% рецидивирующих пациентов). Важно отметить, что по данным этого же исследования из 9,2 миллионов взрослых

пациентов, страдающих зависимостью от ПАВ и какого либо иного психического заболевания, только 7,7% пациентов получили двойную терапию (для купирования влечения к ПАВ и для снижения выраженности коморбидной патологии). Эти данные согласуются и с результатами ранее проведенных эпидемиологических исследований [Weissman MM, 1980; Kessler RC, 1997].

Результаты некоторых исследований говорят о том, что наличие коморбидности ТДЭ и алкогольной зависимости удваивает риск развития других видов зависимости [Boden JM, 2011; Gilman SE, 2001]. Также, коморбидность ТДЭ и алкоголизма снижает эффективность лечения заболевания зависимости [Greenfield BL, 2012] и является одним из факторов, провоцирующих скорое развитие рецидивов [Suter M, 2011; Greenfield SF, 1998].

Данные пациенты также имеют более высокий суицидальный риск. По некоторым данным алкогольная зависимость 10-кратно повышает риск суицида [Wilcox HC, 2004]. Согласно исследованию Substance Abuse and Mental Health Services Administration, в 30% смертельных суицидов в Соединенных Штатах Америки у погибших был зафиксирован высокий уровень алкоголя в крови, а 50% людей, умерших от суицида, страдали ТДЭ в момент смерти [Wilcox HC, 2004].

Таким образом, пациенты, страдающие одновременно алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами, отличаются особенно высоким уровнем суицидальных наклонностей, что требует дополнительного внимания к ним.

Кроме того, алкогольная зависимость у пациентов часто коморбидно сочетается с различными формами тревожного расстройства [Smith JP, 2010; Bakken K, 2005; Grant BF, 2004; Schuckit, 1997]. По данным ряда исследований одновременное наличие у пациента зависимости от алкоголя и тревожного расстройства оказывает взаимовлияние на клиническое течение и ответ на терапию каждой из нозологий [Merikangas KR, 1998; Swendsen JD, 1998].

Тревожные расстройства различной степени выраженности у данной категории пациентов наблюдаются, как в абстинентный период, так и в период ранней постабстиненции [Trevisan LA, 1998; Bakhla AK, 2016]. Несмотря на то, что выраженность тревожного расстройства может регрессировать, пока пациент находится в ремиссии, уровень личностной тревоги не снижается [Driessen M, 2001], что может стать основой для развития рецидива заболевания зависимости [Driessen M, 2001; Kushner MG, 2005; Wolitzky-Taylor K, 2011]. Эффективность терапии бензодиазепинами синдрома отмены алкоголя (COA) была продемонстрирована в мета-анализе American Society of Addiction Medicine Working Group еще в 1997 году [Mayo-Smith MF, 1997]. Данные мета-анализов, подтверждающие целесообразность применения бензодиазепинов у пациентов с коморбидной патологией (алкогольная зависимость и тревожное расстройство) в период раннего становления ремиссии, пока отсутствуют.

1.2. Проблема психофармакорезистентности и высокого риска развития нежелательных лекарственных реакций терапии аффективных и тревожных расстройств

В настоящее время уже разработана сбалансированная модель двойной терапии, включающей как терапию алкогольной зависимости, так и лечение депрессивного расстройства [Busch A, 2005]. К сожалению, количество таких исследований ограничено, а дизайн не совершенен [Pettinati HM, 2010; Hides LM, 2011]. Тем не менее, имеющийся на сегодняшний день положительный опыт применения двойной терапии в лечении болезней зависимости и психических заболеваний, в частности, шизофрении [Morrens M, 2011; Bellack AS, 2006], обсессивно-компульсивного расстройства [Fals-Stewart W, 1992], биполярного расстройства [Weiss RD, 2011], посттравматического стрессового расстройства (ПТСД) [McCarthy E, 2010], свидетельствует об актуальности исследований, включающих пациентов с депрессивными расстройствами.

Что должна включать двойная фармакотерапия пациентов с алкогольной зависимостью и депрессивными расстройствами? Согласно рекомендациям американского FDA терапия алкогольной зависимостью должна включать дисульфирам, налтрексон и акампросат [Kranzler HR, 2001]. Таким образом, в условиях отсутствия хорошей доказательной базы, возможно совместное применение данных групп ЛС для терапии коморбидных пациентов. В качестве терапии первой линии депрессивных расстройств FDA рекомендует ЛС из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [Lam RW, 2009; Alexopoulos GS, 2001].

По данным недавно проведенного мета-анализа [Iovieno N, 2011], в который были включены больные алкоголизмом с различными психическими расстройствами, были получены интересные результаты. Авторы проанализировали 11 двойных слепых, плацебо-контролируемых исследования терапии антидепрессантами коморбидных пациентов (алкогольная зависимость

с дистимией, либо ТДЭ) и пришли к выводу, что включение в терапию таких пациентов антидепрессантов статистически значимо положительно влияет на эффективность, как терапии аффективного расстройства, так и, что примечательно, основного заболевания, снижая уровень влечения пациентов к алкоголю (исследователи особо подчеркнули влияние нефазодона, дезипрамина, имипрамина). По данным других исследований на количество дриנקов коморбидных пациентов оказывает положительное влияние только применение СИОЗС в дозах, превышающих стандартные дозы терапии изолированных депрессивных расстройств. При этом исследователи отмечают более высокую эффективность терапии СИОЗС у пациентов, страдающих алкоголизмом [Naranjo SA, 2001], но с менее выраженным характером депрессивного расстройства и более поздним дебютом формирования алкогольной зависимости [Pettinati HM, 2000].

В ретроспективном исследовании Greenfield S. (1998), было показано, что больные алкоголизмом с признаками ТДЭ, которым не была рекомендована пролонгированная терапии антидепрессантами, обращались повторно за медицинской помощью в связи с развитием рецидива заболевания в течение 4 месяцев после выписки из стационара.

Из приведенных выше данных понятно значение антидепрессантов при терапии пациентов, зависимых от алкоголя и страдающих коморбидной патологией. Однако, как уже говорилось ранее, на сегодняшний день, отсутствуют исследования по изучению лекарственного взаимодействия антидепрессантов и противоалкогольной терапии, а также особенности действия антидепрессантов в организме пациентов с алкогольной зависимостью. Есть только единичные данные, заставляющие нас задуматься о важности проведения исследований в этой области. Например, бупроприон способен снижать порог судорожной активности, что для пациентов с предрасположенностью к судорожным реакциям, находящихся в абстинентном или раннем постабстинентном периоде, может служить ключевым фактором

развития судорожного припадка [Silverstone PH, 2008]. Антидепрессант дулоксетин имеет высокую гепатотоксичность, что у пациентов с алкогольным поражением печени, может способствовать развитию печеночной недостаточности, и таким образом оказать весьма значимое отрицательное влияние на качество жизни пациента [Kang SG, 2011].

В то же время, дополнительные свойства ЛС могут оказывать не только отрицательные, но и положительные эффекты при использовании их в терапии коморбидных больных. Например, топирамат, используемый преимущественно для терапии больных с биполярным расстройством (преимущественно в депрессивную фазу) обладает противосудорожным эффектом, что послужило обоснованием возможности применения его в качестве терапии больных алкогольной зависимостью [Johnson BA, 2007; Arbaizar B, 2007; McIntyre RS, 2002; Gordon A, 1999] (несмотря на то, что FDA пока не одобрило включение данного препарата в стандарты терапии данной категории больных).

Некоторые исследователи при изучении комплексной терапии антагонистом опиоидных рецепторов налтрексоном и СИОЗС сертралином показали, что назначение сертралина удлиняет время ремиссии после выписки пациента из стационара, а также улучшает его настроение [Pettinati HM, 2010; Balaratnasingam S, 2011; Krystal JH, 2008; Farren CK, 1999].

По данным российских исследователей применение антидепрессантов является терапией выбора аффективных расстройств у пациентов с болезнями зависимости. Наиболее часто применяемыми для лечения пациентов с алкогольной зависимостью являются такие антидепрессанты, как: флуоксетин, флувоксамин, миртазапин. В отличие от ингибиторов МАО, а также трициклических антидепрессантов, которые могут повышать активность нескольких нейромедиаторов, что может повлечь за собой развитие большого количества серьезных нежелательных лекарственных реакций [Иванец Н.Н., 2008].

Вместе с тем, клиническая практика показывает, что эффективность терапии депрессивных расстройств у зависимых от алкоголя очень часто имеет недостаточно выраженный эффект, а от 40 до 60% больных и вовсе не достигают стойкой ремиссии [Hetrick S.E., 2012; Hennings J.M., 2009; Kupfer D.J., 2005; Perlis R.H., 2006; Vieta E., 2013]. Наряду с низкой эффективностью у части больных отмечается развитие нежелательных лекарственных реакций терапии антидепрессантами при назначении их в стандартных дозах [Meyer J.M., 2007]. Ряд исследователей отмечают важную роль этнической принадлежности пациента в формировании ответа на антидепрессанты [McMahon F.J., 2006; Serretti A., 2007, Ng C.H., 2006], хотя некоторые авторы данную роль отрицают [Lesser I.M., 2010].

Первым упоминанием в базе MedLine является исследование, проведенное в 1974 году, в котором изучалась эффективность терапии тревожного расстройства, коморбидного алкогольной зависимости [Rosenberg CM, 1974]. По результатам его было показано, что бензодиазепины не оказывают никакого влияния на течение зависимости, течение ремиссии и частоту рецидивов алкоголизма.

В исследовании Posternak MA [Posternak MA, 2001] продемонстрирована высокая эффективность терапии тревожного расстройства у пациентов, страдающих алкоголизмом, находящихся в раннем постабстинентном периоде. Тем не менее, одним из факторов, ставящих под сомнение целесообразность включения бензодиазепинов в комплексную терапию алкогольной зависимости, даже, несмотря на наличие у пациента коморбидного тревожного расстройства, является существование потенциального риска развития зависимости от бензодиазепинов, более высокого у данной категории больных в сравнении с общей популяцией [Posternak MA, 2001; O'Brien CP, 2005]. Например, было показано, что пациенты, страдающие тревожными расстройствами, с алкогольной зависимостью в анамнезе [Ciraulo DA, 1997] или с отягощенным алкогольным семейным анамнезом [Ciraulo DA, 1989] эффективнее отвечали на

терапию бензодиазепинами, что означает их более выраженную восприимчивость к лекарственным средствам данной группы. Также на высокий риск развития зависимости от бензодиазепинов у пациентов с алкоголизмом, указывают данные исследований, демонстрирующие высокую коморбидность зависимости от бензодиазепинов и зависимости от многих психоактивных веществ [Malcolm R, 1993; Busto UE, 1996].

Однако результаты ряда других исследований, демонстрируют отсутствие потенциального риска формирования зависимости от бензодиазепинов у пациентов с алкоголизмом, получавших бензодиазепины по рецепту с целью терапии тревожного расстройства в постабстинентный период [Mueller TI, 1996], и свидетельствуют о том, что включение их в комплексную терапию снижает частоту развития рецидивов [Mueller TI, 2005]. По данным одного из исследований было также показано, что включение бензодиазепинов в терапию пациентов с алкогольной зависимостью с коморбидным тревожным расстройством способствует снижению выраженности бессонницы и общего самочувствия пациентов в период раннего становления ремиссии [Brower KJ, 2003].

Приведенные научные данные свидетельствуют о целесообразности включения лекарственных средств из группы бензодиазепинов в комплексную терапию при лечении коморбидных больных алкогольной зависимостью с тревожными расстройствами, но требует при этом персонифицированного подхода.

1.3. Фармакокинетические и фармакодинамические характеристики антидепрессантов, бензодиазепинов и антиконвульсантов

БДЗ являются классом препаратов, представители которого оказывают действие преимущественно в ЦНС. Основными эффектами их считаются седативный, анксиолитический, противосудорожный [Goodkin HP, 2009], вследствие чего они показаны при терапии различных расстройств, сопровождающихся пароксизмальной хореоатетотической симптоматикой [Bruno MK, 2007] и гиперэксплексией (стартл-синдром) [Poop WT, 2006; Zhou L, 2002].

Нейрональная активность в мозге регулируется как возбуждающими импульсами, так и тормозными структурами, к которым относится ГАМК-ергическая система [Brunton L, 2011]. Основной мишенью БДЗ являются ГАМК-рецепторы, сопряженные с хлорными каналами, активируемые γ -аминомасляной кислотой (ГАМК) [Nutt DJ, 2001; Riss J, 2008; de Queiroz AC, 1978; Brunton L, 2011]. Повышение активности ГАМК-ергической системы, путем стимуляции ГАМК эндогенными лигандами или БЗД или другими ЛС, приводит к возникновению седации, в то время как снижение ГАМК-ергической активности приводит к возбуждению, тревоге, беспокойству, бессоннице, гиперактивности [Brunton L, 2011]. В норме ГАМК транспортируется в везикулах с помощью переносчика SLC32A1 и выбрасывается через пресинаптическую мембрану нейрона [Masson J, 1999; Sarup A, 2003]. При прохождении нервного импульса везикулы сливаются с мембраной, ГАМК высвобождается в межсинаптическую щель, где может связываться с ГАМК рецепторами постсинаптической мембраны нейрона [Brunton L, 2011]. Возбуждение ГАМК-рецепторов приводит к открытию хлорных каналов и прохождению Cl^- через мембрану нейрона, что приводит к нарастанию мембранного потенциала на нейроне и снижает способность нейрона к деполяризации, уменьшает вероятность возбуждения нейрона [Nutt

DJ, 2001; Brunton L, 2011]. Прекращение действия ГАМК-ергического сигнала достигается путем поглощения ГАМК нейроном с помощью ГАМК-транспортеров SLC6A1, SLC6A12, SLC6A13, SLC6A11 (ранее называемых GAT1, GAT2, GAT3, and GAT4) [Nelson N, 1998; Cohen-Kfir E, 2005]. Согласно некоторым исследованиям, наиболее важная роль в регуляции ГАМК-ергической нейротрансмиссии принадлежит SLC6A1 и SLC6A11 [Nelson N, 1998; Cohen-Kfir E, 2005].

ГАМК-рецепторы представляют из себя пентамер, состоящий из 16 субъединиц [Nutt DJ, 2001; de Queiroz AC, 1978; Brunton L, 2011; Katzung BG, 2012]. Эти субъединицы классифицированы в 7 семейств: α , β , γ , δ , ϵ , θ and ρ [Jansen M, 2008; Brunton L, 2011; Katzung BG, 2012]. Существование нескольких субъединиц ГАМК-рецепторов в разном соотношении, приводит к возникновению гетерогенности аффинитета ГАМК-рецепторов к различным лигандам, в том числе, к БДЗ [Bateson AN; Brunton L, 2011; Katzung BG, 2012]. Различия в аффинитете БДЗ к ГАМК могут обуславливать и разный фармакологический ответ на применение БДЗ у разных пациентов [Riss J, 2008]. Наиболее важная роль во взаимодействии ГАМК принадлежит двум субъединицам из семейства $\alpha 1$, двум субъединицам из семейства $\beta 2$ и одной субъединице из семейства $\gamma 2$ [Nutt DJ, 2001; Sigel E, 2002; Sigel E, 1997; Bateson AN, 2004].

Связывание БДЗ с субъединицами семейства $\alpha 1$ и $\gamma 2$ приводит к изменению конформации рецептора [Sigel E, 2002; Sigel E, 1997; Williams DB, 2000], которое приводит к повышению связывающей способности ГАМК-рецептора с эндогенным лигандом. Таким образом, основное действие БДЗ заключается не в прямом стимулировании ГАМК рецепторов, а в аллостерическом модулировании эффекта эндогенного лиганда [Sigel E, 2002; Brunton L, 2011] и снижает порог концентрации нейротрансмиттера, необходимого для открытия хлорных каналов [Katzung BG, 2012].

Также к настоящему времени получены данные о возможном воздействии БДЗ на ГАМК опосредованно через периферические бензодиазепиновые рецепторы, в том числе, состоящие из субъединиц, включающих белок изохинолин, кодируемый геном TSPO, потенциал-зависимые анионные каналы VDAC (кодируемые геном VDAC1), аденин-нуклеотидный транспортер ANT (кодируемый SLC25A4), PBR-ассоциирован белок PRAX-1 (BZRAP1) и PBR-ассоциированный белок PAP7 (ACBD3) [Veenman L, 2007; Zavala F, 1997; Lang S, 2002; Scarf AM, 2009; Papadopoulos V, 2006; Veenman L, 2005]. Основные мишени, являющиеся точкой приложения бензодиазепинов, представлены на рисунке 1.

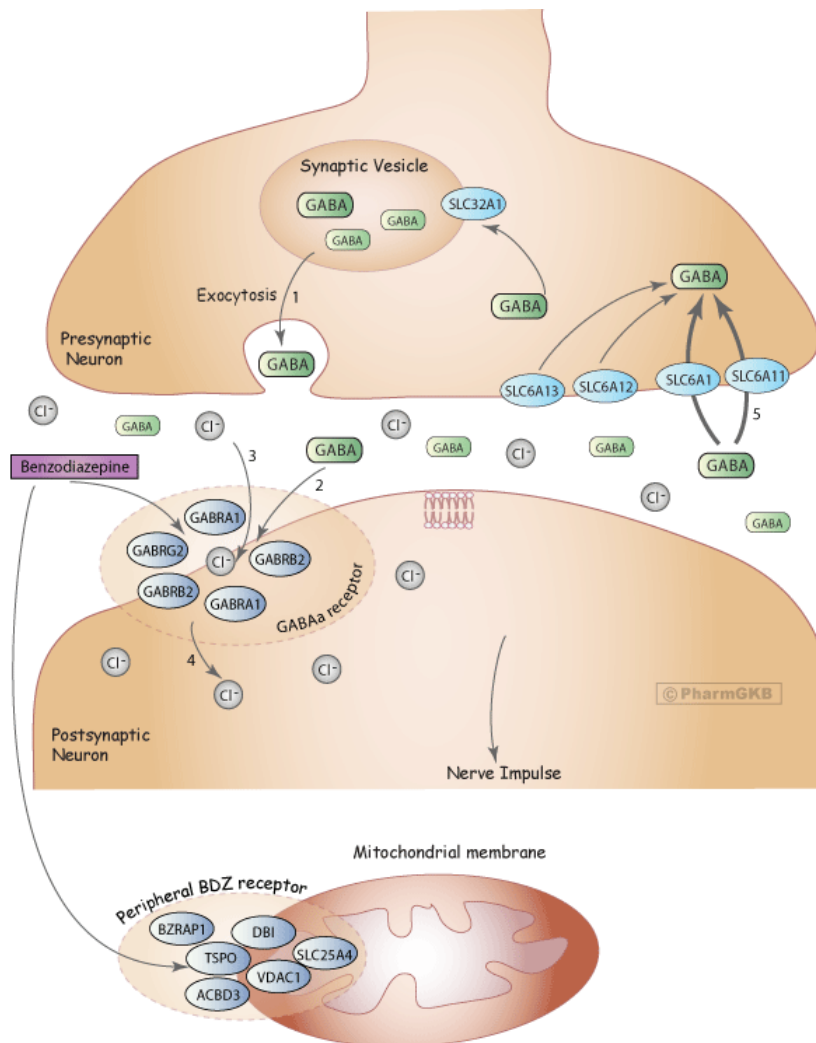


Рис. 1. Рецепторы-мишени ЛС из группы бензодиазепинов [Whirl-Carrillo M, 2012]

Следует обратить внимание на то, что хотя бензодиазепины (БДЗ) и объединены в одну фармакологическую группу, они имеют разные физико-химические свойства, в частности, разную степень липофильности, что оказывает значительное влияние на фармакокинетические процессы, которым подвергаются БДЗ в организме [Riss J, 2008]. Попад в кровеносное русло, БДЗ относительно свободно проникают через ГЭБ и равномерно распределяются в мозговой ткани [Greenblatt DJ, 1990; Lokensgard JR, 1998]. Описаны 2 главных пути биотрансформации БДЗ, в основе которых лежит микросомальное окисление печеночными изоферментами цитохрома Р-450: N-деалкилирование (алифатическое гидроксילирование) и конъюгация с глюкуроновой кислотой [Olkola KT, 2008]. Метаболиты, образовавшиеся в ходе биотрансформации БДЗ, выводятся почками. Большинство метаболитов, образующихся в результате гидроксילирования БДЗ, являются фармакологически активными веществами с длительным периодом полураспада. Установлено большое количество изоферментов, принимающих участие в процессе гидроксילирования, но основная роль в этом процессе принадлежит CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C19 [Fukasawa T, 2007]. На сегодняшний день есть данные о возможном участии в гидроксילировании бензодиазепинов и других изоферментов CYP [Mandrioli R, 2008; Picotte JJ, 2007; Riss J, 2008]. Глюкуронизация осуществляется с помощью УДФ-глюкуронозилтрансферазой (УГТ) [Mandrioli R, 2008; Court MH, 2002], в частности, глюкоронизацию мидазолама катализирует UGT1A4 [Mandrioli R, 2008; Klieber S, 2008], S-оксазепам – UGT2B15 [Court MH, 2002], R-оксазепам – UGT2B7 и UGT1A9 [Court MH, 2002]. Есть данные о возможном участии NAT2 в ацетилировании клоназепам [Olivera M, 2007]. Упрощенная схема метаболизма бензодиазепинов представлена на рисунке 2.

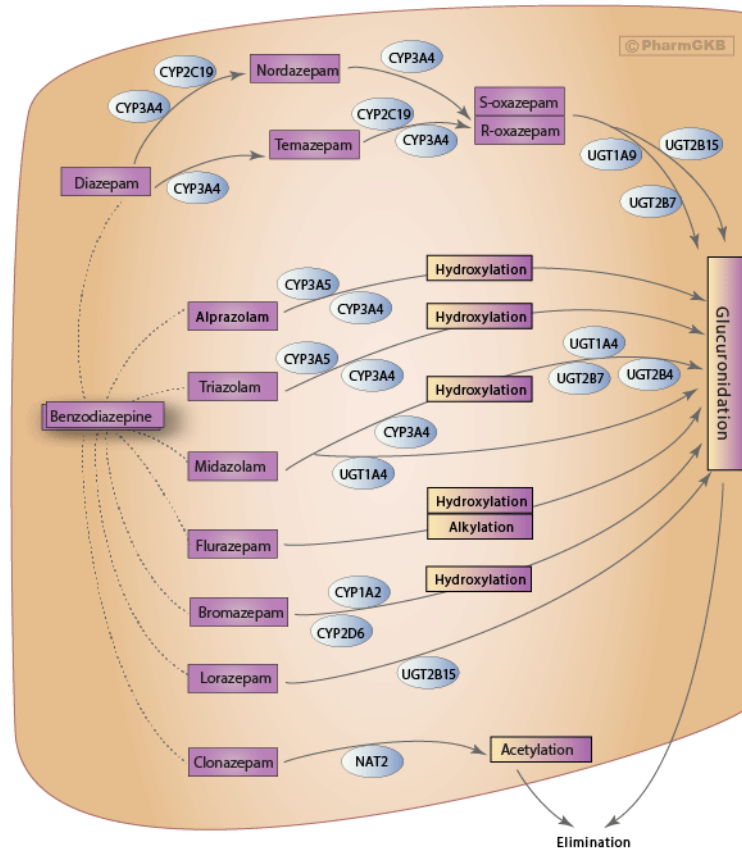


Рис. 2. Основные пути биотрансформации бензодиазепинов в организме человека [Whirl-Carrillo M, 2012]

В ряде исследований *in vitro* и *in vivo* приводятся противоречивые данные, касающиеся биотрансформации бензодиазепинов. Так например, было показано, что генетический полиморфизм CYP3A4 и CYP3A5 не оказывает статистически значимого влияния на интенсивность гидроксилирования мидазолама [He P, 2006; He P, 2005]. В другом исследовании *in vitro*, в котором изучалось влияние полиморфизма CYP3A4*16 (rs12721627 NM_017460.3: 658:C>G Thr185Ser) на биотрансформацию мидазолама, было показано субстрат-зависимое изменение кинетики в сравнении с диким генотипом CYP3A4*1 [Maekawa K, 2009]. В небольшом исследовании *in vivo* (N=7) по изучению метаболизма алпразолама в форме таблеток внутрь продемонстрирована статистически значимая разница в его клиренсе у пациентов с генотипами CYP3A5*1 (дикий генотип) и CYP3A5*3 [Park JY, 2006]. В инструкции FDA к мидазоламу в таблетках внутрь указано, что при его

совместном назначении с ингибиторами CYP3A4, такими как дилтиазем, эритромицин, флуконазол, итраконазол, кетоконазол, верапамил, наблюдается значимое повышение C_{max} и AUC, что необходимо учитывать при его назначении. В инструкции FDA к диазепаму в таблетках внутри указано, что его совместное назначение с ингибиторами CYP3A4 и CYP2C19, таких как цимитидин, кетоконазол, флувоксамин, флуоксетин, приводит к пролонгированию эффекта седации диазепама.

В отличие от изоферментов семейства CYP3A, имеются данные, что полиморфизм гена CYP2C19, кодирующего одноименный изофермент, оказывает влияние на метаболизм нескольких БДЗ одновременно. Например, у медленных метаболизаторов наблюдается статистически значимое снижение клиренса диазепама и десметилдиазепама [Bertilsson L, 1989; Sohn DR, 1992] по сравнению с пациентами с нормальной скоростью метаболизма. Также у медленных метаболизаторов было продемонстрировано статистически значимое уменьшение во времени периода полувыведения диазепама [Zhang YA, 1990] и периода полуэлиминации [Fukasawa T, 2005] по сравнению с нормальными метаболизаторами. В японском исследовании на 63 пациентах, получавших диазепам в качестве премедикации, было продемонстрировано статистически значимое влияние генотипа по различным полиморфизмам гена CYP2C19 на показатели фармакокинетики диазепама и скорость выхода пациентов из состояния общего наркоза [Inomata S, 2005].

По уровню активности гена NAT2, кодирующего изофермент ариламин N-ацетилтрансферазу и участвующего в активации и деактивации ариламина и гидразина, также выделяют нормальных (промежуточных), быстрых и медленных метаболизаторов [Stanley LA, 2008]. В одном из самых первых исследований по изучению влияния полиморфизма NAT2 на метаболизм бензодиазепинов, была выявлена статистически значимая связь между скоростью биотрансформации клоназепама и фенотипом пациентов по NAT2

[Miller ME, 1981]. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано статистически значимое снижение скорости ацетилирования клоназепама у двух групп пациентов - носителей полиморфных вариантов NAT2*5B (rs1801280, 448T>C, 341T>C; rs1799929, 588C>T, 481C>T; rs1208, 910G>A, 803A>G) и NAT2*6A (rs1041983, 389C>T, 282C>T; rs1799930, 697G>A, 590G>A) в 20 и 22 раза, соответственно [Olivera M, 2007].

Единичная замена аминокислоты аспарагин на тирозин в 85 положении гена UGT2B15 (UGT2B15*2) приводит к значительным изменениям в показателях фармакокинетики и фармакодинамики лоразепама, что было продемонстрировано в исследовании на 24 южнокорейцах [Chung JY, 2005]. А в другом исследовании по изучению влияния полиморфизма гена UGT2B15 на метаболизм бензодиазепинов, полиморфизм UGT2B15*2 (rs1902023) был назван основным фактором нарушения глюкуронизации S-оксазепама в печени человека [Court MH, 2004].

В ряде исследований демонстрируется ингибирующий эффект БДЗ. В эксперименте Zolk O [Zolk O, 2009] на колонии почечных клеток человеческого эмбриона показано ингибирующее влияние на SLC22A2. В других исследованиях показано, что флунитразепам, конкурентный ингибитор глюкуронизации морфина, проявляет ингибирующие свойства в отношении реакции глюкуронизации катехолэстрогена, катализируемую UGT2B7, UGT1A1 и UGT1A3 [Cheng Z, 1998]. В исследовании *in vitro* были получены данные об ингибирующем эффекте бромазепама, клоназепама, диазепама, флунитразепама, флуразепама, мидазолама и нитразепама на CYP2E1 [Tassaneeyakul W, 1998].

1.4. Значение фармакогенетических, фармакометаболических и фармакотранскрипционных биомаркеров в формировании индивидуального ответа на лекарственное средство

Исследования о связи полиморфизма генов, кодирующих изоферменты биотрансформации цитохрома Р-450, и активности транспортных белков с показателями эффективности и безопасности антидепрессантов, карбамазепина и бензодиазепинов, на сегодняшний день проводились только на пациентах психиатрических учреждений, в анамнезе которых отсутствовало коморбидное заболевание зависимости. Как было отмечено, наличие алкогольной зависимости может влиять на эффективность терапии психического заболевания, так же как и психическое расстройство, может оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии алкоголизма.

1.4.1. Персонализированный подход к назначению антидепрессантов у пациентов с депрессивными расстройствами

На сегодняшний день доказано, что основную роль в биотрансформации психотропных ЛС в целом играет изофермент CYP2D6 [Bertilsson L., 2002; Lin J.H., 1998]. Ген, кодирующий синтез данного изофермента обладает высокой степенью полиморфизма [Shen H., 2007], что позволило выделить 3 основные группы аллельных вариантов данного гена по степени активности CYP2D6: функциональные («распространенные» метаболизаторы), низкофункциональные («промежуточные» метаболизаторы) и нефункциональные («медленные» метаболизаторы). Помимо перечисленных групп выделяют еще группу «ультрабыстрых» метаболизаторов, в чьем геноме содержится более двух функциональных аллелей, способствующих тому, что кодируемый изофермент синтезируется в большем количестве, что, в свою очередь, приводит к ускорению биотрансформации и элиминации ЛС-

субстратов. К «медленным» метаболитаторам относят носителей аллельных вариантов *3, *4, *5 и 6*. «Быстрая» скорость метаболизма отмечена у пациентов с ду- и мультипликациями «диких» аллельных вариантов ((CYP2D6*1) $\times$ N и (CYP2D6*2) $\times$ N). На сегодняшний день уже накоплены данные о важной роли генотипа CYP2D6 в формировании индивидуального ответа на антидепрессанты: венлафаксин [Fukuda T., 2000; Ear C.B., 2001; Nichols A.I., 2009; McAlpine D.E., 2011], флуоксетин [Charlier C., 2003; Wang Z., 2014; Shen H., 2007], пароксетин [Charlier C., 2003; Ueda M., 2006; Sawamura K., 2004], нортриптилин [Dalén P., 2003; Lee S.Y., 2006].

В отношении гена CYP2C19 также изучено достаточно много аллельных вариантов (более 30), что позволяет говорить о высоком полиморфизме данного гена [Scott S.A., 2011]. Одними из наиболее часто встречающихся в европеоидной популяции аллельных вариантов CYP2C19 считаются «дикий» вариант CYP2C19*1 и нефункциональный вариант CYP2C19*2. Носителей CYP2C19*17 относят к группе «быстрых» метаболитаторов, за счет того, что данный полиморфизм способен ускорять транскрипцию гена, и, соответственно, приводить к ускорению метаболизма ЛС-субстратов [Hicks J.K., 2013; Sim S.C., 2006]. Носительство данного аллеля ассоциировано с низкой эффективностью терапии антидепрессантами в виду ускоренного их выведения из организма [Sim S.C., 2006]. Влияние различных полиморфизмов CYP2C19 было изучено и показано в отношении ряда других антидепрессантов, например, амитриптилина [Steimer W., 2004; Van der Weide J., 2005; Thieme D., 2008], нортриптилина [Steimer W., 2004; Thieme D., 2008], циталопрама [Thieme D., 2008; Fudio S., 2010; De Vos A., 2011], эсциталопрама и кломипрамина [De Vos A., 2011]. Вместе с тем, несмотря на большое количество проведенных исследований, влияние полиморфизма CYP2C19 на клинический эффект терапии антидепрессантами остается весьма дискуссионным [Hicks J.K., 2006.; Sim S.C., 2007], есть данные, как подтверждающие наличие данного влияния [De Vos A., 2011; Huezio-Diaz P., 2012; Sim S.C., 2010; Schenk P.W., 2010; Rudberg

I., 2008; Zackrisson A.L., 2010; Rolla R., 2014; Mrazek D.A., 2011; Rau T., 2004; Brandl E.J., 2014], так и опровергающие его [Rudberg I., 2008; Li-Wan-Po A., 2010; Serretti A., 2009; Höfer P., 2013; Zhang X., 2014; Hodgson K., 2014; Peters E.J., 2008]. Одним из возможных объяснений этому может служить то, что клинический эффект терапии антидепрессантом не всегда связан с его концентрацией в плазме крови [Porcelli S., 2011]. Таким образом, использование фармакогенетического тестирования CYP2D6 и CYP2C19 для прогноза результатов терапии антидепрессантами остается под вопросом.

СИОЗС являются основными препаратами при терапии депрессивных и тревожных расстройств. Полиморфизмы CYP2D6 и CYP2C19 могут оказывать влияние на метаболизм СИОЗС, тем самым влияя на их эффективность и безопасность. В данном обзоре представлены доказательства этого тезиса на основании анализа опубликованной литературы, а также даны рекомендации по дозированию флувоксамина, пароксетина, циталопрама, эсциталопрама и сертралина.

Ген CYP2D6 имеет большое количество полиморфизмов (известно более 100 аллельных вариантов и субвариантов). Аллели гена CYP2D6 широко изучались в разнообразных исследованиях, в результате которых были выявлены существенные различия в частотах аллелей в зависимости от группы (этнической, географической и т.д.). Наиболее частые аллельные варианты подразделяются на функциональные группы следующим образом: нормальная функция (например, CYP2D6 * 1 и * 2), сниженная функция (например, CYP2D6 * 9 * 10 и * 41), и без функции (например, CYP2D6 * 3- * 6) [Crews K.R., 2014; Gaedigk A., 2008]. Поскольку CYP2D6 подвергается делеции, дупликации и умножению, многие клинические лаборатории так же сообщают о вариации числа копий.

Подобно CYP2D6, ген CYP2C19 является весьма полиморфным, со значительными различиями в частотах аллелей, наблюдаемых среди населения. Более 30 аллельных вариантов и субвариантов были идентифицированы. Тем не

менее, большинство пациентов являются носителями CYP2C19 * 1, * 2 или * 17 аллели. CYP2C19 * 1 кодирует нормальную функцию фермента, в то время как CYP2C19 * 2 является наиболее распространенной нефункциональной аллелью, так же как и CYP2C19 * 3. CYP2C19 * 17 аллель определяется вариантом, в области промотора, что приводит к усилению транскрипции гена и ведет к увеличению метаболической способности [Sim, S.C. Clin. Pharmacol. Ther. 79]

СИОЗС в настоящее время являются препаратами первого выбора для лечения депрессивных и тревожных расстройств, так же они могут использоваться для лечения других патологических психических состояний, таких как обсессивно-компульсивное расстройство. Хотя фармакокинетические свойства меняются внутри данного класса препаратов, все СИОЗС избирательно увеличивают серотонинергическую активность за счет уменьшения пресинаптического обратного захвата серотонина. Общие нежелательные лекарственные реакции, вызванные этим классом лекарственных средств, включают изменения со стороны ЦНС (бессонница, головная боль), желудочно-кишечные дисфункции и половую дисфункцию. Тем не менее, частота возникновения нежелательных лекарственных реакций различна для каждого лекарственного средства этой группы. Серьезные нежелательные реакции, такие как аритмии, вызванные удлинением интервала QT, также связаны с СИОЗС, в частности, у пациентов, принимающих циталопрам, который является «медленным» метаболитом по CYP2C19 [Funk, K.A, 2015].

Доказано, что пациенты могут быть изначально предрасположены к отрицательному ответу на проводимое лечение из-за полиморфизмов CYP2D6 или CYP2C19, которые меняют биотрансформацию СИОЗС. Если лекарство - субстрат изофермента CYP2D6, то развитие нежелательных реакций может быть вызвано изменением метаболической активности CYP2D6 [Samer C.F. et al., 2010]. В одном из исследований, объем которого составил 865 больных, получавших венлафаксин, было зафиксировано снижение скорости

метаболизма у 24% больных, ввиду воздействия ингибиторов CYP2D6 [Preskorn S.H. et al., 2013].

Интерес представляют имеющиеся данные по конкретным СИОЗС.

Циталопрам представляет собой рацемическую смесь фармакологически активного S-изомера (эсциталопрам) и неактивного R-изомера. Основным путем метаболизма циталопрама является N-деметилирования по CYP2C19 с небольшим участием CYP3A4 и CYP2D6. Последующее N-деметилирования до дидезметилциталопрама зависит от CYP2D6 [Spina E, 2014]. Метаболиты фармакологически не активны [Yin OQ, 2006].

На сегодняшний день изучено влияние полиморфизмов CYP2C19 на фармакокинетику циталопрама. Доказано, что пациенты с медленной метаболической активностью CYP2C19 имеют более высокие уровни циталопрама в плазме по сравнению с индивидами с более высокой активностью фермента [de Vos A, 2011; Rudberg I, 2006; Yin OQ, 2006; Fudio S, 2010; Yu BN, 2003; Chen B 2013; Herrlin K, 2003].

Однако, влияние полиморфизмов CYP2D6 на фармакокинетику циталопрама слабо [Fudio S, 2010; Chen B 2013] или ниже порога значимости [Herrlin K, 2003].

Получены значительные данные о влиянии полиморфизма CYP2C19 на клинику депрессивных расстройств. Коллектив STAR * D осуществил 2 анализа результатов лечения более чем 1000 пациентов [Mrazek DA, 2011; Peters EJ, 2008] с целью поиска фармакогенетических воздействий на толерантность к лекарствам и клинические исходы. Первый анализ, включавший 1877 пациентов, не обнаружил никакой связи между CYP2C19 и нежелательными лекарственными явлениями [Peters EJ, 2008]. Во втором анализе толерантности к лекарству обнаружены значительно более низкие шансы толерантности у субъектов с медленной метаболической активностью CYP2C19 [Mrazek DA, 2011]. Нежелательные лекарственные явления были зарегистрированы лишь на симптоматическом уровне (например, головокружение), без конкретных

документально подтвержденных результатов (например, ЭКГ для удлинения интервала QT). В значительно меньшем исследовании наблюдали тенденцию к удлинению интервала QT у «медленных» метаболизаторов CYP2C19 [Kumar Y, 2014]. Результатом проведенного анализа явились рекомендации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) максимальной дозы циталопрама 20 мг / сут, чтобы свести к минимуму риск удлинения интервала QT, а также лекарственный мониторинг препарата для пациентов с медленной метаболической активностью CYP2C19 [Hiemke C, 2000].

Эсциталопрам - S-изомер циталопрама. Основным путем метаболизма является N-деметилирование до N-дезметилциталопрама по CYP2C19, с небольшим участием CYP3A4 и CYP2D6, и последующее N-деметилирование до дидезметилциталопрама по CYP2D6 [Noehr-Jensen L, 2009]. Метаболиты не оказывают фармакологического эффекта [Hiemke C, 2011]. Выявлены корреляции между уровнем эсциталопрама в плазме и активностью CYP2C19 и CYP2D6. Более высокие уровни эсциталопрама в плазме наблюдались у пациентов с низкой активностью CYP2C19 фермента [Rudberg I, 2006; Rudberg I, 2008; Noehr-Jensen L, 2009; Ohlsson Rosenborg S, 2008; Huezo-Diaz P, 2012; Hodgson K, 2014; Tsai MH, 2010]. Влияние CYP2D6 на концентрацию эсциталопрама в плазме крови характеризовалось тем, что концентрация препарата в плазме у «медленных» метаболизаторов была вдвое выше, чем у «быстрых» [Rudberg I, 2008; Huezo-Diaz P, 2012]. CYP1A2 не влияет на уровень эсциталопрама в плазме [Kuo HW, 2013]. Установленное влияние CYP2C19 на уровень эсциталопрама в плазме, является обоснованием рекомендации корректировки дозы до 150% от стандартной дозы для «сверхбыстрых» метаболизаторов CYP2C19. Для «медленных» метаболизаторов CYP2C19 может быть рекомендована более низкая начальная доза (50%) или альтернативные препараты, не метаболизирующиеся CYP2C19 [Stingl JC, 2013]. Следует подчеркнуть, что в настоящее время данных слишком мало,

чтобы рекомендовать дозы корректировки в зависимости от генотипа CYP2D6. Это объясняет тот факт, что FDA не дает их для эсциталопрама в отличие от циталопрама, даже, несмотря на их одинаковый метаболизм. Возможно причина в том, что, в отличие от циталопрама, у эсциталопрама не наблюдалось зависимых от CYP2C19 или CYP2D6 нежелательных лекарственных реакций (особенно удлинение QT) или изменений терапевтического ответа в нескольких клинических исследованиях [Kumar Y, 2014; Noehr-Jensen L, 2009; Ohlsson Rosenberg S, 2008; Hodgson K, 2014; Ng C, 2013; Brandl EJ, 2014].

Флуоксетин представляет собой рацемическую смесь S- и R-изомеров. Оба изомера приблизительно равносильны в отношении ингибирования обратного захвата серотонина. Флуоксетин метаболизируется главным образом с помощью N-деметилирования до норфлуоксетина, чей S-изомер является в 20 более мощным, чем R-изомер и исходное лекарственное вещество. Оба метаболита вносят значительный вклад в терапевтический эффект флуоксетина [Matchar DB, 2007; Scordo MG, 2005]. Установлено, что CYP2D6 и CYP2C9 являются основными ферментами метаболизма флуоксетина и норфлуоксетина с небольшим влиянием CYP2C19, CYP3A4 и CYP3A5 [Deligiannidis KM, 2014]. Метаболизм флуоксетина и его метаболита норфлуоксетина катализируется стереоселективно: CYP2D6 является селективным для S-изомера, в то время как CYP2C9 и CYP2D6 метаболизируют R-изомер. Дальнейший метаболизм S-норфлуоксетина (без R-норфлуоксетина) катализируется CYP2D6 [Hiemke C, 2000; Scordo MG, 2005; Ear CB, 2001]. Флуоксетин известен ингибированием своего собственного метаболизма, так как он является сильным ингибитором CYP2D6, вследствие чего, различия в фармакогенетических параметрах могут существенно уменьшиться при длительном лечении [Gaedigk A., 2008]. Как следствие, при высоких дозах препарата или при длительном лечении, относительная концентрация исходного лекарственного вещества и его метаболита норфлуоксетина может измениться. Поскольку и флуоксетин и его метаболит имеют значительные фармакологические эффекты, имеет смысл

рассмотреть влияние фармакогенетических полиморфизмов на них как на единое целое. Фармакокинетические исследования показали, что активность комплекса (флуоксетин + норфлуоксетин) заметно не отличается у субъектов с различными CYP2D6 генотипами [Scordo MG, 2005; Ear CB, 2001; A LL, 2004]. Интересно отметить, что CYP2C9 генотип влияет на активную часть комплекса - у «средних» и «медленных» метаболизаторов активная фракция лекарства была в 1,5 раза выше, чем у «быстрых метаболизаторов» [Scordo MG, 2005; A LL, 2004]. В систематическом обзоре Stingl et al. не было дано корректировки дозы, потому что не было найдено разницы между группами метаболизаторов CYP2D6 и CYP2C19 в отношении активного вещества лекарственного средства. Тем не менее, было рекомендовано с осторожностью назначать другие субстраты CYP2D6 из-за возможности лекарственных взаимодействий [Stingl JS, 2013]. На данный момент существует мало данных о влиянии полиморфизмов CYP на нежелательные явления флуоксетина. Возникновение побочных реакций, прерывание лечения, или терапевтический ответ не связываются с полиморфизмом CYP2D6 [Brandl EJ, 2014; Roberts RL, 2008; Penas-Lledo EM, 2013].

Флувоксамин метаболизируется изоферментами CYP2D6 и CYP1A2. Он не имеет важных фармакологически активных метаболитов [Hiemke C, 2000]. Флувоксамин также является мощным ингибитором CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4 и CYP2D6, [Hiemke C, 2011] и, следовательно, отображает нелинейное фармакокинетическое устойчивое состояние с несоразмерно более высокими концентрациями в плазме при более высоких дозах [Hiemke C, 2000]. Несмотря на то, что CYP1A2 также участвует в метаболизме флувоксамина, существующие исследования рассматривали только эффекты полиморфизма CYP2D6. В одном из исследований установлено, что концентрация флувоксамина в плазме не зависит от CYP2C19 полиморфизмов [Jan MW, 2002]. Исследования, ставящие своей целью вопрос - коррелирует ли полиморфизм CYP2D6 с клиренсом флувоксамина, показали противоречивые результаты. Эти

расхождения могут быть связаны с нелинейной кинетикой, индуцированной феноконверсией. По результатам двух исследований пациентов в стабильном состоянии с дозами в диапазоне от 50 до 200 мг / сут. было установлено, что концентрация флувоксамина находится под дозозависимым влиянием CYP2D6 генотипа [Watanabe J, 2008; Gerstenberg G, 2003]. Влияние генотипа CYP2D6 уменьшается с увеличением дозы препарата, что объясняется ингибирующим действием флувоксамина на CYP2D6. Это делает возможным для «медленных» и «сверхбыстрых» метаболизаторов подобрать необходимую дозу: около 70% от стандартной дозы для «медленных» метаболизаторов, тогда как для «сверхбыстрых» при необходимости можно титровать дозу до 150%, с помощью лекарственного мониторинга [Stingl JC, 2013].

CYP2D6 является ферментом, который в основном отвечает за метаболизм пароксетина. В то же время пароксетин является ингибитором CYP2D6. Метаболиты пароксетина не дают такого же клинического эффекта, как само вещество, так как они фармакологически неактивны [Hiemke C, 2000]. Доказано, что CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C19 незначительно влияют на метаболизм пароксетина [Jornil J, 2010; Lin KM, 2010]. При этом, о значительных различиях в концентрациях пароксетина в плазме сообщалось в зависимости от активности фермента CYP2D6: индивиды с пониженной активностью фермента CYP2D6 имели более высокие концентрации пароксетина в плазме крови, в сравнении с теми, кто имел нормальную активность данного фермента [Van Nieuwerburgh FC, 2009; Ververs FF, 2009; Ueda M, 2006; Charlier C, 2003; Sawamura K, 2000; Yoon YR, 2000]. При этом «быстрые» метаболизаторы CYP2D6 имели очень низкие или необнаруживаемые концентрации пароксетина в плазме [Guzey C, 2006; Lam YW, 2002; Gex-Fabry M, 2008]. Следует иметь в виду, что в связи с тем, что пароксетин одновременно является и субстратом и сильным ингибитором CYP2D, он может влиять на метаболизм других препаратов, которые также метаболизируются CYP2D6 [Hiemke C, 2000; Sawamura K, 2004].

Ингибирование CYP2D6 может привести к феноконверсии, изменяя «сверхбыстрые» и «быстрые» метаболитаторы в «средние» и «медленные» особенно при длительном лечении и более высоких дозах [Laine K, 2001; Zourkova A, 2003]. Феноконверсия может объяснить небольшую разницу в фармакокинетике пароксетина между разными фенотипами CYP2D6, что сообщалось в нескольких исследованиях [Gex-Fabry M, 2008; Murphy GM Jr, 2003; Murata Y, 2013; Sugai T, 2006]. Полученные данные позволили рекомендовать пациентам в начале лечения, а также больным, предрасположенным к усилению воздействия пароксетина (совместное применение с ингибиторами CYP2D6, старческий возраст и нарушения функции печени) 50% снижение дозы, если они являются «медленными» метаболитаторами. В отличие от этого, лечение «быстрых» метаболитаторов может потерпеть неудачу из-за низких или неопределяемых доз в плазме, что требует перехода на альтернативные антидепрессанты, которые медленно метаболизируются CYP2D6 [Stingl JC, 2013].

Несмотря на влияние пароксетина на концентрацию в плазме, связь между CYP2D6 генотипом и ответом на лечение, не была обнаружена в клинических исследованиях [Van Nieuwerburgh FC, 2009; Gex-Fabry M, 2008; Murphy GM Jr, 2003]. Другие клинические исследования не выявили никакой связи между степенью тяжести нежелательных явлений, частотой прекращения лечения, исходом лечения, «гиперсомнией», гипонатриемией, тошнотой и CYP2D6 генотипом [Brandl EJ, 2014; Murphy GM Jr, 2003; Murata Y, 2013; Sugai T, 2006; Murata Y, 2010; Stedman CA, 2002].

Основным путем метаболизма сертралина является N-деметилование до N-дезметилсертралина, причем последний имеет только 5 - 10% эффекта ингибирования обратного захвата серотонина по отношению к исходному лекарственному средству. Вклад метаболита в фармакологические эффекты препарата незначителен [Hiemke C, 2000]. За метаболизм сертралина отвечают несколько CYP ферментов, среди которых основными являются CYP2C19 и

CYP2D6, в меньшей степени - CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 [Xu ZH, 1999; DeVane CL, 2002; Obach RS, 2005; Masubuchi Y, 2013; Kobayashi K, 1999]. Тем не менее, ни один изофермент не влияет на метаболизм сертралина более чем на 40% от общего вклада [Spina E, 2014]. Сертралин является умеренным ингибитором CYP2D6 [Kobayashi K, 1999], CYP2C9 и CYP2C19 [Wille SM, 2008; Sanchez C, 2014]. Индивиды с медленной метаболической активностью CYP2D6 характеризуются значительно более высокой концентрацией сертралина в плазме, чем индивиды с быстрой метаболической активностью (в 1,4-3,2 раза) [Wang JH, 2001; Rudberg I, 2008]. Интересно, что CYP2C19 * 17 / * 17 и CYP2C19 * 1 / * 17 генотипы, которые обеспечивают сверхбыстрый метаболизм, как оказалось, не влияют на концентрацию сертралина или N-дезметилсертралина в сыворотке.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют корректировать дозу препарата только для «медленных» метаболизаторов CYP2C19: им рекомендуется снижать ее примерно на 50% от стандартной дозы [Stingl JC, 2013]. В одном исследовании, проведенном на 64 пациентах, сообщили об отсутствии эффекта на нежелательные явления у CYP2D6 и CYP2C19 полиморфизмов, но обнаружили влияние CYP2C19 на терапевтический ответ [Brandl EJ, 2014].

1.4.2. Персонализированный подход к назначению бензодиазепинов у пациентов с тревожными расстройствами

Наибольшее количество исследований в области фармакогенетики бензодиазепинов направлено на изучение полиморфных маркеров генов CYP2C19 и CYP3A4/5, играющих ключевую роль в метаболизме бензодиазепинов.

Известно, как минимум 7 аллельных вариантов (от CYP2C19*2 до CYP2C19*8) инактивирующих изофермент CYP2C19. Среди этих мутаций, наиболее важными являются две CYP2C19*2 и CYP2C19*3. В CYP2C19*2, замена гуанина на аденин в экзоне 5 создает ошибочное соединения узла, что приводит к смещению матрицы считывания иРНК [De Morais SM., 1994]. В случае полиморфизма CYP2C19*3 наблюдается мутация одной базовой пары (гуанина на аденин) в позиции 636 в экзоне 4 также приводит к образованию преждевременного стоп-кодона [De Morais SM., 1994]. Следовательно, появление полиморфизмов CYP2C19*2 и CYP2C19*3 ассоциировано с появлением нефункциональных белков. CYP2C19*2 составляет приблизительно от 75 до 85% среди Европейских и Японских медленных метаболизаторов (PMs). Вариант CYP2C19*3 был обнаружен только среди восточных народов, и приходится на оставшиеся 25% от PMs в японской популяции.

В исследованиях Goldstein сообщается, что есть межэтнические различия в частоте PMs генов CYP2C19. Среди азиатов частота PMs составляет 15-30%, в то время как, у европейцев только 3-6%. [Goldstein JA., 1994/1997]. Фенотип ЕМ включает как гомозиготные, так и гетерозиготные генотипы CYP2C19*1 (дикий тип). Это может быть одной из причин высокой степени вариабельности метаболической активности в рамках этого фенотипа. Существенное снижение активности CYP2C19 ассоциировано со снижением скорости биотрансформации и элиминации ЛС-субстратов, что в свою очередь,

сопряжено с накоплением ЛС в плазме и возрастанием риска развития НЛР [De Moraes SM., 1995].

Существуют различные индивидуальные вариации экспрессии и активности CYP3A4 [Shimada T. et al. 1994], тем не менее, были выявлены лишь немногие функционально значимые варианты (например, CYP3A4*8, CYP3A4*11, CYP3A4*12 и CYP3A4*13) [Eiselt R, Domanski TL, Zibat A et al. 2001]. Частота встречаемости этих аллелей очень низка [Lamba JK, Lin YS, Thummel K et al. 2002]. Таким образом, активность этого изофермента менее вариабельна, и подвержена влиянию генетического полиморфизма, чем изофермента CYP2C19.

По данным исследования Kuehl P., CYP3A5 может составлять более 50% от общего CYP3A у некоторых людей. В печени у европейцев экспрессируется только треть CYP3A5, а у представителей негроидной расы 50% [Kuehl P, Zhang J, Lin Y et al. 2001], остальная часть CYP3A5 экспрессируется в почках и кишечнике [Schuetz EG, Schuetz JD, Grogan WM et al. 1992, Lin YS, Dowling AL, Quigley SD et al. 2002]. Также отмечена схожесть субстратов изоферментов CYP3A4 и CYP3A5, в частности, в виду того, что аминокислотная последовательность CYP3A5 на 85% идентична CYP3A4 [Aoyama T, Yamano S, Waxman DJ et al. 1989].

Наибольшие отклонения в экспрессии CYP3A5 наблюдаются, главным образом, у людей с полиморфизмом CYP3A5*3, и другими функциональными полиморфизмами (CYP3A5*5, CYP3A5*6, а также CYP3A5*7) [Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE 2002]. CYP3A5*3 представляет из себя замену аденина на гуанин в третьем интроне гена CYP3A5, что приводит к нарушению сплайсинга и появлению нефункционирующей матричной РНК. Lin и др. сообщили, что у мутантных гомозигот CYP3A5*3 соотношения CYP3A5 к общему CYP3A в печени и тощей кишке были 4,2% и 2-7% соответственно, в то время как у гетерозигот, соответствующие значения составляли 50% и 61%. Так же есть межэтнические различия в частоте CYP3A5*3 (например, 70-85% у

европиоидов, 27-50% у негроидов и 65-85% у азиатов) [Lin YS, Dowling AL, Quigley SD et al. 2002]

Многие БДЗ метаболизируются преимущественно CYP2C19 и CYP3A4/5. Также в их метаболизме могут принимать участие CYP1A2 и CYP2C9.

Клобазам

Клобазам широко используется в качестве анти-эпилептического препарата, часто в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами. Десметил-клобазам является активным метаболитом клобазама, и демонстрирует более длительный период полувыведения и гораздо более устойчивую концентрацию в плазме, по сравнению с исходным препаратом, являясь при этом важным фактором терапевтических и нежелательных эффектов клобазама [Bun H, Coassolo P, Gouezo F, Serradimigni A, Cano JP 1986, Shorvon SD 1995, Nakamura F, Suzuki S, Nishimura S, Yagi K, Seino M 1996]. Исследование Giraud и соавт. показало, что N-деметилирование и 4-гидроксилирование клобазама катализировались преимущественно CYP3A4 и CYP2C19, соответственно, и 4-гидроксилирование десметилклобазама катализировалось в основном CYP2C19. [Giraud C et al. 2004] Contin и соавт. сообщили, что соотношение дозы десметилклобазам/клобазам и соотношение концентрации десметилклобазам/клобазам значительно увеличились у пациентов с эпилепсией которые принимали фелбамат, ингибитор CYP2C19, предполагая участие данного фермента в метаболизме десметилклобазама. [Contin M, Riva R, Albani F, Baruzzi A A 1999].

В исследовании Giraud и соавт., у пациентов больных эпилепсией, гетерозиготных по CYP2C19*2 соотношение концентрации десметилклобазам/клобазам было значительно выше, чем у гомозиготных по CYP2C19*1 [Giraud C, Tran A, Rey E, Vincent J, Treluyer JM, Pons G 2004]. Kosaki и соавт. показали, что соотношение дозы и концентраций десметилклобазам/клобазам были достоверно выше у больных эпилепсией с

двумя мутантными аллелями CYP2C19, чем у пациентов с диким генотипом и гетерозигот [Kosaki K, Tamura K, Sato R, Samejima H, Tanigawara Y, Takahashi T 2004]. Parmeggiani и соавт. сообщил о случае пациента, страдающего эпилепсией, являющегося гетерозиготой по аллельному варианту CYP2C19*2, у которого обнаружили чрезвычайно высокую концентрацию десметилклобазама, и сильную сонливость при приеме обычной дозы клобазама. [Parmeggiani A, Posar A, Sangiorgi S, Giovanardi Rossi P 2004]. Исследование [Hashi S, Yano I, Shibata M, Masuda S, Kinoshita M, Matsumoto R, Ikeda A, Takahashi R, Matsubara K. 2015] о значительной разнице концентрации десметилклобазама в сыворотке крови у бедных метаболитов, по сравнению с распространенными и промежуточными, и значительном снижении частоты припадков у PMs ($p < 0,01$) при применении низких доз клобазама (стартовая 2.5мг/сут) у 50 японцев, страдающих эпилепсией.

В ретроспективном исследовании [Saruwatari J. 2014] было показано, что концентрация десметилклобазама/клобазама при поглощении и элиминации была значительно снижена (18.1% и 84.9%) у CYP2C19 бедных метаболитов, по сравнению с гомозиготными распространенными ($n=85$).

Таким образом, можно предположить, что полиморфизм CYP2C19 оказывает влияние на метаболизм десметилклобазама, что может повышать риск развития нежелательных лекарственных реакций в ходе лечения клобазамом.

Диазепам

Исследования Andersson и Jung показали, что процесс деметилирования диазепама в микросомах печени человека, происходит в основном с участием CYP2C19 и CYP3A4, а процесс 3-гидроксилирования прежде всего катализируется CYP3A4. [Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Birkett DJ 1994, Jung F, Richardson TH, Raucy JL, Johnson EF 1997] В работе Bertilsson

проводилось исследование однократной дозы диазепама (10 мг) у 16 здоровых испытуемых. Результаты исследования показали, что у медленных метаболизаторов элиминация диазепама и дисметилдиазепама происходит значительно медленнее (12 мл/мин vs 26 мл/мин), среднее значения периода полувыведения больше (29,4 ч против 16,3 ч), чем у распространенных метаболизаторов [Bertilsson L, Henthorn TK, Sanz E, Tybring G, Sawe J, Villen T 1989]. Qin et al. в ходе своего исследования обнаружили, что у пациентов, получающих диазепам, имеющих медленный аллельный вариант CYP2C19, площадь под кривой концентрация-время (area under curve – AUC) больше, а период полувыведения удлиняется, что связано с замедлением скорости метаболизма диазепама [Qin XP, Xie HG, Wang W et al. 1999]. Ghoneim и соавт. сообщили о более низком показателе клиренса диазепама у азиатов в сравнении с европейцами что может быть объяснено более высокой распространенностью медленных аллелей в азиатской популяции CYP2C19 в первой группе [Ghoneim MM, 1981]. Исследование [Jose M. 2016] пришло к выводу, что полиморфизм CYP2C19 не имеет значимой роли в подборе дозы диазепама, длительности лечения после ударной дозы (10мг) диазепама у жителей Южной индии (n=69). Таким образом, согласно имеющимся на сегодняшний день научным данным, наибольшая роль в метаболизма диазепама принадлежит CYP2C19.

Этизолам

Этизолам широко используется в лечении тревожных и панических расстройств [Casacchia M, Bolino F, Ecari U 1990, Savoldi F, Somenzini G, Ecari U 1990]. Согласно неопубликованным данным производителя, этизолам метаболизируется в основном путем гидроксирования метильной группы в этильную группу [Mitsubishi Pharma 2003]. Участие CYP3A4 в метаболизме было доказано на пациентах, получавших ингибитор CYP3A4 итраконазол и индуктор CYP3A4 карбамазепин [Araki K, Yasui-Furukori N, Fukasawa T et al.

2004, Kondo S, Fukasawa T, Yasui-Furukori N et al. 2005]. В работе Fukasawa проводилось исследование влияния полиморфизма CYP2C19 на фармакокинетику и фармакодинамику этизолама у здоровых японцев (N=21). Работа показала, что у медленных метаболизаторов показатели AUC выше, чем у пациентов с диким генотипом (287 ± 74 нг/ч/мл vs 178 ± 122 нг/ч/мл, $p < 0.05$), а также удлиняется период полувыведения (14.8 ± 4.2 ч против 10.5 ± 3.9 ч, $p < 0.05$), в сравнении с распространенными метаболизаторами при однократном приеме 1 мг этизолама [Fukasawa T et al. 2005].

Флунитразепам

Флунитразепам применяют преимущественно как успокоительное и снотворное [Scharf MB, Bixler EO, Kales A, Soldatos CR 1979]. Флунитразепам метаболизируется в десметилфлунитрозепама, 3-гидроксифлунитрозепама и 7-аминофлунитрозепама [Cano JP, Sumirtapura YC., 1981]. Согласно нескольким исследованиям, CYP2C19 катализирует N-деметилирование и 3-гидроксилирование флунитразепама. Активность CYP2C19 коррелирует со степенью деметилирования и 3-гидроксилирование флунитразепама, хотя показатели AUC кривой концентрация-время флунитразепама и его метаболитов не отличались у медленных и распространенных метаболизаторов [Coller JK et al. 1999, Gafni I et al. 2003, Kilicarslan et al. 2001].

Квазепам

Квазепам широко используется в лечении бессонницы [Ankier SI, Goa KL 1988]. Основным метаболическим путем квазепам является замещение серы кислородом, образуя 2-оксоквазепам, который является фармакологически активным и способствует гипнотическому эффекту квазепам [Zampaglione N et al. 1985, Sieghart W 1983, Hilbert JM, Iorio L, Moritzen V, Barnett A, Symchowicz S, Zampaglione N 1986]. Исследования *ин витро* показали, что

квазепам метаболизируется, в основном при участии, изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9 и CYP2C19. Исследования на здоровых добровольцах с использованием ингибитора CYP3A4 итраконазола и индуктора зверобоя доказали участие этого фермента в метаболизме квазепам в естественных условиях. [Kawaguchi A, Ohmori M, Tsuruoka S et al. 2004, Kato K, Yasui-Furukori N, Fukasawa T, Aoshima T, Suzuki A, Kanno M, Otani K 2003] Работа Fukasawa изучала влияние полиморфизма CYP2C19 на фармакокинетику квазепам при однократном применении. C_{max} (66 против 35 нг / мл) и AUC (810 против 490) были в значительно выше в группе медленных метаболизаторов, чем у распространённых метаболизаторов CYP2C19 [Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Aoshima T, Suzuki A, Tateishi T, Otani K 2004]. Однако, у этих двух групп не было значительных отличий по фармакодинамическим параметрам. Эти результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм CYP2C19 влияет на фармакокинетику квазепам, но нет существенной необходимости в корректировке дозы в зависимости от активности CYP2C19, по крайней мере, когда квазепам назначается разово.

Алпразолам

Алпразолам широко используется в лечении тревоги и панических расстройств [Greenblatt DJ, Wright CE 1993]. Значительная концентрация–следственной связи была предложена для алпразолам [Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI 1993]. Алпразолам метаболизируется преимущественно путем печеночного микросомального окисления, превращаясь в α- и 4-гидроксиалпрозолам [Greenblatt DJ, Wright CE 1993]. Исследования *in vitro* показали, что 4-гидроксилирование алпразолама преимущественно протекает с участием CYP3A4, тогда как α-гидроксилирование с CYP3A5 [Hirota N, Ito K, Iwatsubo T et al. 2001, Williams JA, Ring BJ, Cantrell VE et al. 2002]. Эти данные свидетельствуют о том, что активность CYP3A5 играет решающую роль в метаболизме алпразолама. Парк и соавт. изучали влияние генотипа CYP3A5 на

фармакокинетику и фармакодинамику алпразолама после однократного приема препарата здоровыми добровольцами. Парк и соавт. изучали влияние генотипа CYP3A5 на фармакокинетику и фармакодинамику алпразолам после однократного приема дозы препарата у здоровых добровольцев $n=19$, которые были разделены на 3 группы CYP3A5*1/*1 ($n=5$), CYP3A5*1/*3 ($n=7$), or CYP3A5*3/*3 ($n=7$) [Park JY, Kim KA, Park PW et al. 2006]. Величины C_{max} (42 против 29 нг/мл) и AUC (830 против 600 НГ ч/мл) были значительно выше в CYP3A5*3/CYP3A5*3 группе, чем в CYP3A5*1/CYP3A5*1 и значения группы CYP3A5*1/*3 находились в середине. Исходя из полученных данных клиническое значение полиморфизма CYP3A5 на эффект алпразолама остается неясным.

Мидазолам

Мидазолам активно применяется в хирургии для премедикации и седации. При метаболизме мидазолама образуются: 1'-гидроксимидозалам и 4-гидроксимидозалам. Работа [Wandel et al. 1994] о большей роли CYP3A5 при гидроксилирование мидозалама в 1'-гидроксимидозалам, чем CYP3A4 *in vitro*. Согласно исследованию [Kuehl et al. 2001] процесс гидроксилирования мидозалама в печени в два раза выше у исследуемых с генотипом CYP3A5*1/*3, чем у CYP3A5*3/*3 группы. [Wong et al. 2004] продемонстрировал что клиренс мидазолама почти в 1.5 раза выше у CYP3A5*1/*3 группы, чем у CYP3A5*3/*3 у раковых больных при пероральном и внутривенном приемах. С другой стороны, некоторые исследования показали, что фармакокинетика мидазолама после перорального приема или внутривенной дозы мидазолама не зависит от CYP3A5*3 [Yu KS, 2004, Shih P.S., Huang J.D. 2002]. Таким образом, эффект полиморфизма CYP3A5 на фармакокинетику мидазолама остается не изученным до конца. В работе S.W. Chan проводилось исследование однократной дозы мидазолама (15 мг) у 20 здоровых китайских добровольцев генотипированных по CYP3A5*3 и CYP3A4*1G. В исследовании не было

замечено значительной связи между фармакокинетикой мидазолама и концентрацией 6 β -гидрокортизол/кортизол в моче и полиморфизмом CYP3A. [Chan SW, 2016]

Таким образом, полиморфизм CYP2C19 оказывает существенное влияние на фармакокинетику диазепама, этизолама, квазепама и дисметилклобазама. Для этизолама и дисметилклобазама, некоторыми исследованиями было доказано, что дефицит CYP2C19 приводит к увеличению токсичности. Однако, для диазепама и квазепама, клинически значимые изменения фармакокинетики либо не наблюдались, либо не были оценены. Опубликованные неоднозначные, противоречащие друг другу данные ряда авторитетных исследований и сложность метаболических процессов, которым подвергаются бензодиазепины в организме, не позволяют определить точную связь между аллельными вариантами CYP2C19 и CYP3A4/5 и значениями показателей тех или иных фармакокинетических характеристик, в связи с чем, необходимы дальнейшие исследования для более тщательного изучения влияния полиморфизма CYP2C19 и CYP3A4/5 (особенно CYP3A4) на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов этих групп.

1.4.3. Персонализированный подход к назначению антиконвульсантов у пациентов с аффективными расстройствами

Достаточно давно предпринимались попытки разработать вопросы фармакогенетики карбамазепина. В различных исследованиях были найдены связи между фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, дозой, эффективностью, переносимостью карбамазепина и полиморфизмом некоторых генов, а именно: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C8*, *EPHX1*, *ABCB1*, *ABCC2*, *NR1I2*, *NR1/3*, *UGT2B7*, *HLA-B*, *HLA-A*, *SCN1A*, *SCN2A*, *GABRA1*, *3,6*, *B2*, *G2*, *LST1*, *LTA*, *TNF*, *HSPA1A*, *HSPA1L*, *LSM2*.

Профессор Шнайдер Н.А. [Шнайдер Н.А. и др., 2008] отмечает, что генетические факторы могут определять до 50% случаев неэффективности и нежелательных лекарственных реакций при приеме антиконвульсантов, и говорит о необходимости внедрения фармакогенетических подходов в клиническую практику.

Как было сказано выше, фермент *CYP3A4* участвует в основном пути биотрансформации карбамазепина - превращении его в карбамазепин-10,11-эпоксид. Также в этой реакции участвуют *CYP2C8* и *CYP3A5*, но их роль существенно меньше. Несколько исследователей предпринимали попытки найти взаимосвязь полиморфизмов этих генов с активностью соответствующих ферментов.

В исследовании Puranik YG et al. 2013 года было обнаружено, что у пациентов-гомозигот ТТ по дикому аллелю *CYP3A4*1/*1* (rs2740574) клиренс карбамазепина значительно выше по сравнению с пациентами-гетерозиготами СТ.

В исследовании Xu Zhu et al. 2014 года показано, что гомозиготы GG по *CYP3A4*1* имеют более высокие концентрации карбамазепина ($p = 0.027$) и карбамазепин-10,11-эпоксида ($p = 0.042$), чем носители вариантов GA+AA.

В исследовании Chbili C. et al, 2016 года, показано, что *CYP3A4**22 C>T аллельный вариант ассоциирован с метаболическим соотношением карбамазепин-10,11-транс-дигидродиол/карбамазепин-10,11-эпоксид у тунисских пациентов, больных эпилепсией. При этом более низкое соотношение имели гетерозиготы CT: $0,29 \pm 0,07$ против $0,93 \pm 0,36$, $p=0,003$.

В отношении эпоксидирования карбамазепина *in vitro* метаболическая активность *CYP3A5* сопоставима с таковой фермента *CYP3A4* (порядка 90%) [Huang W, 2004]. *CYP3A5**3-полиморфизм является наиболее распространенным и функционально важным во всех исследованных этнических группах, и была найдена статистически значимая разница в частоте вариантов этого аллеля среди различных популяций [Xie HG et al., 2004; Suarez-Kurtz G et al., 2014].

Полиморфизм *CYP3A5**3 A>G (rs776746) влияет на сплайсинг мРНК и может привести к появлению нестабильных и нефункциональных форм *CYP3A5*. Xu Zhu et al. в 2014 году выяснили, что гомозиготы по мутантному аллелю GG (*CYP3A5**3/*3) имели более высокий уровень концентрации карбамазепина (то есть являлись медленными метаболиторами), чем гомозиготы AA и AG ($p = 0.01$).

Пациенты-носители, по крайней мере, одного *CYP3A5**1 аллеля, имеют большие количества активного *CYP3A5* [Xie H G et al, 2004; Xu Zhu et al, 2014]. Доля фермента *CYP3A5* составляет до 50% от общего количества белка в печени *CYP3A* у людей с *CYP3A5**1 аллельным вариантом [Lin YS et al., 2002; Zhang W et al., 2011].

Пациентам - носителям дикого аллеля А (GA и AA) по *CYP3A5**3 чаще требовались более высокие поддерживающие дозы, чем пациентам - гомозиготам GG (т. е. медленным метаболиторами) ($p = 0,039$). Соответственно, носители GA+AA имели достоверно более низкие концентрации карбамазепина, чем пациенты – гомозиготы по мутантному

аллелю (GG) в исследованиях на японских и корейских пациентах, страдающих эпилепсией [Seo T et al., 2006; Xu Zhu et al., 2014].

В исследовании Puranik YG et al., 2013, гомозиготы GG (rs776746) были связаны с более долгим периодом полураспада карбамазепина в группе афроамериканцев; в группе европеоидов этой связи найдено не было.

Еще одно исследование на тайских пациентах показало, что быстрые метаболизаторы по CYP3A5 имели более низкий уровень концентрации карбамазепина по отношению к носителям мутантного аллеля [Panomvana D et al., 2013; Xu Zhu et al., 2014].

По мнению Ragia G [Ragia G, 2015], имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для полноценного вывода о том, проявляет ли CYP3A5 сродство и метаболическую способность, аналогичную CYP3A4, в отношении карбамазепина. Тем не менее, по мнению авторов, роль CYP3A5 необходимо исследовать более внимательно, так как существуют результаты исследований, показывающих, что карбамазепин может биотрансформироваться CYP3A5, как альтернативным путем. В целом, CYP3A5 является весьма важным ферментом и его потенциал в фармакогеномике еще предстоит изучить.

Ram Lakhan et al., 2011 г. сообщает о том, что в исследовании на индийских пациентах обнаружена связь между резистентностью эпилепсии к лечению антиконвульсантами, и полиморфизмом CYP2C9 (*2 и *3- аллели). Однако, что касается CYP2C19 (*3- аллель), в индийской популяции он был мономорфен, и соответственно, не давал межиндивидуальных различий. К аналогичным результатам пришли R. Kesavan et al., 2011 (также - исследование индийских пациентов). При этом требуется дальнейшее уточнение распространенности полиморфизмов этих генов в различных популяциях. Профессор Шнайдер Н.А. указывает на потенциально значительную роль этих полиморфизмов в фармакогенетике антиконвульсантов.

По результатам исследования Puranik YG [Puranik YG et al., 2013] наблюдалась статистически значимая связь между полиморфизмом гена,

кодирующего Р-гликопротеин- *ABCB1* rs1128503 (C>T) и клиренсом карбамазепина у афро-американцев. В эксперименте сравнивали нормальных гомозигот CC (клиренс составил $30,20 \pm 6,53$ л/ч /кг) и носителей Т-аллеля - TT и СТ (клиренс $39,85 \pm 14,53$ л/ч/кг). Больные с одним Т-аллелем продемонстрировали значительно более высокий клиренс ($p=0,036$), что приводило к значительному снижению концентрации карбамазепина в плазме крови.

Отмечено значительное влияния полиморфизмов гена *ABCB1* (rs4148739 и rs4148740) на отношение концентраций карбамазепин-10,11-транс-дигидродиол/карбамазепин – 10,11- эпоксид, но только у пациентов негроидной расы. Что касается полиморфизма *ABCC2* (rs2273697 G>A), было показано его влияние на клиренс карбамазепина в популяции европеоидов: для выборки с аллельными вариантами AA и AG клиренс составил $53,24 \pm 23,24$ л/ч/кг, а для популяции с генотипом GG $42,64 \pm 14,39$ л/ч/кг ($p = 0,047$). Наличие мутантного аллеля А по локусу rs2273697 G>А также повышало показатели соотношения концентраций карбамазепин-10,11-эпоксида и карбамазепина у пациентов женского пола ($0,20 \pm 0,06$ л/ч/кг против $0,13 \pm 0,04$ л/ч/кг; $p = 0,002$). У европеоидов-мужчин полиморфизм *ABCC2* (rs3740066, A> G) был связан с более низким соотношением концентраций карбамазепин-10,11-эпоксида и карбамазепина ($0,02 \pm 0,08$ л/ч/кг против $0,12 \pm 0,05$ л/ч/кг; $p = 0,008$). Кроме того, у афро-американцев rs4148386 G>А был связан с клиренсом карбамазепина (AA + AG против GG: $39,00 \pm 12,16$ против $25,82 \pm 9,27$ л / ч / кг; $p = 0,012$) и соотношением карбамазепин – 10,11- эпоксид/карбамазепин (AA + AG против GG: $0,14 \pm 0,06$ против $0,10 \pm 0,06$; $p = 0,049$) [Puranik YG et al., 2013].

Ассоциация полиморфизмов rs2032582 и rs1045642 гена *ABCB1* с лекарственной резистентностью при лечении эпилепсии также отмечалась в исследовании на китайской популяции [Hung CC et al., 2007]. Низкие уровни карбамазепина в плазме крови могут быть связаны с более высокой кишечной экспрессией *ABCB1* [Simon C et al., 2007].

В исследовании Xu Zhu [Xu Zhu et al., 2014] у пациентов с нормальным генотипом (CC) были отмечены значительно более высокие плазменные концентрации карбамазепина ($p < 0,001$), карбамазепин – 10,11- эпоксида, ($p = 0,001$) и карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола ($p = 0,021$), чем у пациентов-гетерозигот по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1*.

В исследовании Haerian BS [Haerian BS et al., 2011] немутантные гомозиготы CC по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1* имели более высокие концентрации карбамазепина, чем гетерозиготы, в то время как предыдущее исследование китайских пациентов показало разницу между мутантными гомозиготами с генотипом TT и немутантными гомозиготами [Meng HM et al., 2011].

Тем не менее, некоторые исследования не подтверждают влияние полиморфизма 3435C>T гена *ABCB1* на уровень концентрации карбамазепина [Hung CC et al., 2012; Seo T et al, 2006; Ozgon GO et al, 2008]. Возможно существование нескольких причин расхождения в приведенных выше результатах. Во-первых, активность гликопротеина-P и полиморфизма *ABCB1* может отличаться у пациентов различных рас. Во-вторых, наряду с гликопротеином-P, другие транспортеры, такие как MRP2, кодируемый *ABCC2*, играют более важную роль в транспорте карбамазепина [Puranik YG et al, 2013]. В-третьих, карбамазепин может индуцировать синтез гликопротеина Р в желудочно-кишечном тракте или мозге, что может ускорить его выведение [Giessmann T et al, 2004]. Таким образом, уровень экспрессии гликопротеина Р может влиять на длительность назначения и приема карбамазепина [Meng HM et al., 2011]. Фермент-индуцирующее действие- это постепенный процесс, и время воздействия лекарств может влиять на величину индукции [Brodie MJ et al., 2013].

Таким образом, различные результаты исследований могут быть связаны с различной длительностью терапии и временем сбора крови. Кроме того, Haerian BS [Haerian BS et al., 2011] также обнаружил, что немутантные

гомозиготы *CC* по *ABCB1* 3435C>T имели также более высокие показатели концентрации карбамазепин – 10,11- эпоксида и карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола, чем гетерозиготы. Полученные результаты подтверждают, что карбамазепин – 10,11- эпоксид является субстратом гликопротеина P *in vitro* [Zhang CB et al., 2014; Xu Zhu et al., 2014].

Как было сказано выше, микросомальная эпоксидгидролаза (*EPHX1*) катализирует образование карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола из карбамазепин – 10,11- эпоксида. Puranik YG et al. в 2013 году оценили ассоциацию аллельных вариантов *EPHX1* (rs1051740 C> T) с соотношением карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола и карбамазепин – 10,11- эпоксида, определяемые через 2 ч после введения карбамазепина. Пациенты- афро-американцы, гомозиготные по низкоактивному аллелю *EPHX1* (TT) продемонстрировали более низкое значение этого соотношения через 2 ч, по сравнению с пациентами с, по крайней мере, одним C (His) аллелем: CC + CT (CC + CT против TT; $3,19 \pm 1,22$ против $2,32 \pm 0,62$; $p = 0,026$). Тем не менее, этой тенденции не было выявлено среди европеоидов. *EPHX* rs2234922 (His139Arg) не продемонстрировал значительной связи в этой группе пациентов. Также был проведен совместный анализ этих полиморфизмов. Значимая связь наблюдалась у пациентов, имеющих более высокие числа аллелей His113 и/или 139 (His113His и His139 His, или His113Tyr и His139His) с более высоким соотношением карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола и карбамазепин – 10,11- эпоксида через 2 ч после приема карбамазепина, по сравнению с носителями Tyr113Tyr и His139His [Puranik YG et al., 2012].

В исследовании Xu Zhu. et al., 2016 год, были показаны связи полиморфизма *EPHX1* с.416 A>G и *EPHX1* с.128G>C с концентрацией карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола (была достоверно выше у AA – гомозигот, чем у GG и AG), и с соотношением карбамазепин-10,11-транс-дигидродиола и карбамазепин – 10,11- эпоксида (выше у AA- гомозигот) у туниских пациентов, больных эпилепсией.

Также на метаболизм (а точнее- на фармакодинамику) карбамазепина могут влиять полиморфизмы генов, кодирующих потенциал- зависимые Na-каналы, на которые воздействует карбамазепин в ЦНС. Варианты этих полиморфизмов не влияют на фармакокинетику карбамазепина, но могут влиять на эффективность терапии или наоборот- фармакорезистентность.

В исследовании Soha Namazi et al., 2015 год, говорится о том, что в иранской популяции не было обнаружено значимой связи между полиморфизмом гена *SCN1A* с плазменной концентрацией карбамазепина и Карбамазепин- 10-11- эпоксида.

Armond Daci et al. в 2015 году сообщил, что полиморфизм *SCN1A* IVS5-91G>A ассоциируется с фармакорезистентностью эпилепсии, а полиморфизм гена *EPHX1* влияет на фармакокинетику карбамазепина.

В исследовании Sarah K et al., 2005 обнаружено, что носители одного из генов семейства *SCN1A* (rs3812718) получали достоверно более высокие дозы карбамазепина.

Заключение

Помимо отсутствия исследований у пациентов с сочетанными расстройствами не менее важным остается тот факт, что современное исследование персонализации фармакотерапии должно включать, помимо генетических, фенотипические биомаркеры. Это значимо в первую очередь потому, что генотипирование не может с точностью предсказать реальную метаболическую активность изофермента [Shah et al., 2016]. Информации о генетическом полиморфизме у пациента часто недостаточно, чтобы спрогнозировать фармакокинетику, эффективность и безопасность лекарственного средства [Francisco Shah et al., 2016, Siller-Matula et al., 2013]. Помимо рутинных методик определения активности изоферментов цитохрома P450 по соотношению метаболитов в моче, имеются и более современные технологии. Одной из них является анализ уровня специфичных микроРНК в

плазме крови пациента. В настоящий момент экспериментальные работы противоречивы. Получены данные как об ассоциации экспрессии ферментов CYP3A с уровнями специфичных микроРНК: miR-30c-1-3p [Vachirayonstien and Yan, 2016], miR-27b [Ekström et al., 2015], miR-27a [Shi et al., 2013], miR-223 [Takahashi et al., 2014], miR-34a [Lamba et al., 2014], miR-148a [Takagi et al., 2008], miR-155 [Vuppalanchi et al., 2013] так и противоположные [Wei et al., 2013]. Было также показано, что miR-130b влияет на экспрессию сразу нескольких ферментов: CYP2C9, CYP2A6, CYP2C19 [Rieger et al., 2015]. На экспрессию гена CYP2C19 влияют hsa-miR-29a-3p [Yu et al., 2015] и miR-34a [Lamba et al., 2014]. Приведенные исследования были проведены на культурах человеческих гепатоцитов. Практически не встречается работ, посвященных изучению влияния плазменных уровней специфичных микроРНК с генотипической и фенотипической активностью изоферментов системы цитохрома P450. Это также создает актуальные предпосылки к проведению данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

851 пациент с алкогольной зависимостью (F10.212 - Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости средней стадии, воздержание в условиях, исключающих употребление алкоголя), у которых были диагностированы различные симптомы аффективного спектра, среди которых отмечались тревога, дисфория, аффективная лабильность или пониженное настроение, либо их сочетание. Если тревога диагностировалась в рамках синдрома отмены алкоголя, то пациенту назначался бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 2-8 мг/сут с 1 по 5 день стационарного лечения (N=246). Если тревога, пониженное настроение или дисфория диагностировались после купирования синдрома отмены, то с 5 по 21 день стационарного лечения назначался флувоксамин в дозе 50-150 мг/сут (N=192) или миртазапин в дозе 15-45 мг/сут (N=137), обладающие седативным действием. При выявлении аффективных вспышек в подострый период и период ранней ремиссии назначался карбамазепин в дозе 100-200 мг/сут с 5 по 21 день стационарного лечения (N=101). При выявлении тяжелых аффективных расстройств с преобладанием психопатологической симптоматики в период терапии синдрома отмены алкоголя и выраженной тревоги в постабстинентном периоде (баллы по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS 11 и выше - клинически выраженная тревога/депрессия) назначался бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозе 2-8 мг/сут с 5 по 21 день стационарного лечения (N=175).

Возраст больных находился в интервале от 18 до 60 лет, средний возраст составил $40,83 \pm 12,92$ лет. Все пациенты были мужского пола. Объем выборки пациентов каждой группы представлен на рисунках 2.1.1 и 2.1.2.



Рисунок 2.1.1. Общее количество пациентов, принимавших участие в исследовании

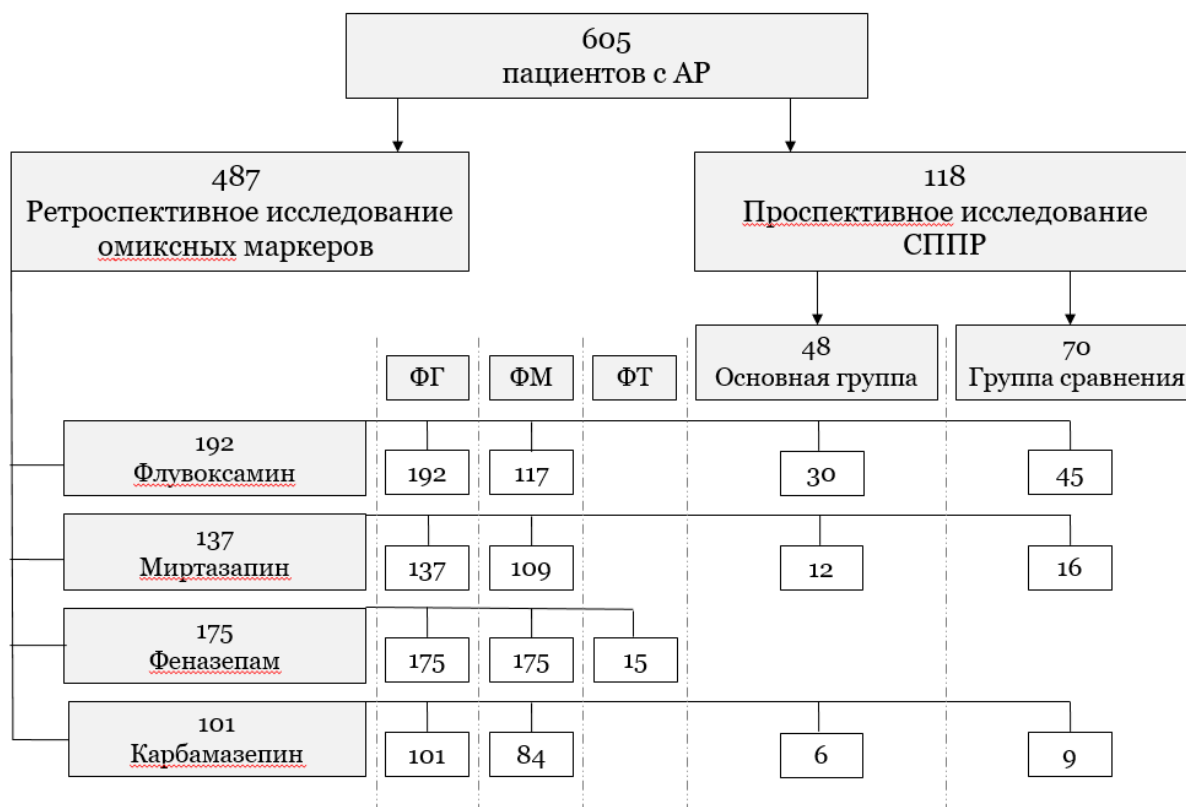


Рисунок 2.1.2. Количество пациентов с АР, принимавших участие в исследовании

Для оценки состояния здоровья пациентов, оценки степени репрезентативности набранных выборок, перед включением в исследование были собраны клинико-демографические данные (таблица 2.1.1).

Таблица 2.1.1

Результаты клинико-демографического исследования пациентов

Показатель	ДР	ТР	АР	СОА
Возраст, лет	39,67±12,67	42,59±13,81	42,26±12,95	41,49±12,5
Масса, кг	84,33±10,03	79,05±10,69	82,36±10,13	77,63±8,87
Рост, м	1,78±1,12	1,81±0,09	1,8±0,09	1,79±1,1
ИМТ, кг/м ²	26,62±3,98	24,26±3,06	25,57±3,42	24,37±2,63
АСГ, N (%)	321 (97,6%)	216 (98,2%)	100 (99,0%)	51 (100,0%)
ТЭ, N (%)	318 (96,7%)	215 (97,7%)	99 (98,0%)	48 (94,1%)
ТПН верхних конечностей, N (%)	47 (14,3%)	39 (17,7%)	12 (11,9%)	10 (19,6%)
ТПН нижних конечностей, N (%)	38 (11,6%)	22 (10,0%)	12 (11,9%)	6 (11,8%)
ТКМ, N (%)	51 (15,5%)	25 (11,4%)	11 (10,9%)	7 (13,7%)
НСV, N (%)	5 (1,5%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
ЯБЖ, N (%)	33 (10,0%)	19 (8,6%)	11 (10,9%)	4 (7,8%)
ЯБДПК, N (%)	24 (7,3%)	11 (5,0%)	5 (5,0%)	2 (3,9%)
АГ, N (%)	38 (11,6%)	25 (11,4%)	6 (5,9%)	6 (11,8%)
Активное курение, N (%)	305 (92,7%)	208 (94,5%)	97 (96,0%)	47 (92,2%)

Со слов пациентов нами были собраны данные алкогольного анамнеза, включающие длительность злоупотребления алкоголем, давность существования СОА, среднюю продолжительность одного запоя, среднюю продолжительность «светлых промежутков», продолжительность последнего запоя, толерантность (таблица 2.1.2).

Таблица 2.1.2

Данные алкогольного анамнеза

Показатель	ДР	ТР	АР	СОА
Длительность злоупотребления алкоголем, лет	20,41±6,03	20,69±5,71	22,32±6,59	22,02±5,56
Давность существования СОА, лет	9,84±3,08	9,91±3,18	10,09±3,14	10,69±2,93
Средняя продолжительность одного запоя, дней	7,05±1,94	7,12±2,05	6,9±1,96	7,2±2,24
Средняя продолжительность "светлых промежутков", недель	7,14±1,96	6,98±2,16	7,05±2,05	6,86±1,93
Продолжительность последнего запоя, дней	7,12±1,99	7,15±1,95	6,91±2,14	7,71±1,76
Толерантность, л водки	0,98±0,33	0,94±0,3	0,95±0,32	1,02±0,31

Для оценки состояния здоровья пациентов перед включением в исследование были собраны лабораторные данные (общий и биохимический анализ крови и мочи) (таблица 2.1.3).

Таблица 2.1.3

Результаты лабораторного обследования пациентов

Показатель	ДР	ТР	АР	СОА
Глюкоза, мкмоль/л	5,11±0,36	5,08±0,37	5,11±0,38	5,06±0,38

Билирубин общий, мкмоль/л	12,79±5,59	12,8±5,63	14,53±5,07	14,47±5,48
ГГТ, ЕД/л	48±23,38	49,35±23,27	49,28±22,47	44,33±20,34
Общий белок, г/л	73,2±5,86	72,73±5,77	73,71±6,46	72,25±6,34
Мочевина, ммоль/л	5,61±1,77	5,47±1,78	5,66±1,86	5,45±1,69
Креатинин, мкмоль/л	85,46±14,81	84,97±14,5	85,48±14,96	86,08±13,93
АЛТ, ЕД/л	29,38±9,08	29,75±8,4	31,1±8,58	29,82±8,72
АСТ, ЕД/л	27,47±9,21	27,95±9	26,79±9,03	24,45±9,07

Критерии включения:

1. Подтвержденный диагноз F10.212 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии. Воздержание в условиях, исключающих употребление алкоголя. Либо пациенты с синдромом отмены алкоголя (F10.30) в части исследования, посвященным терапии с данным диагнозом.

2. Суммарный балл по госпитальной шкале тревоге и депрессии HADS выше 10 (субклинически и клинически выраженная тревога / депрессия) или для пациентов с синдромом отмены балл по шкале CIWA-Ar выше 15 (умеренный / тяжелый абстинентный синдром).

3. Пациенты, получающие по показаниям миртазапин (Каликста®, производитель БЕЛУПО, республика Хорватия) или флувоксамин (Феварин®, производитель Эбботт Хелскеа САС, Франция) в форме таблеток, либо бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам®, производитель АО «Валента Фарм», Россия) в форме таблеток, либо карбамазепин (Карбамазепин®, производитель ЗАО «Алси Фарма», Россия) в форме таблеток.

Критерии невключения:

1. Масса тела < 60 кг или > 100 кг, возраст старше 60 лет, выраженное органическое поражение головного мозга;

2. Выраженная соматическая патология (обострение хронических патологий печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы);
3. Регистрация в анамнезе иной зависимости, кроме зависимости от алкоголя;
4. Клиренс креатинина менее 50 мл/мин, а плазменная концентрация более 1,5 мг/дл;
5. Совместное назначение двух и более ЛС, оказывающих воздействие на уровень влечения к ПАВ, выраженность аффективного расстройства.
6. Применение нетрадиционных методов лечения алкогольной зависимости (в том числе, так называемой, плацебо-терапии («кодирование», «химзащита», «торпедо» и т.п.));
7. Наличие противопоказаний к применению изучаемых ЛС (регламентированы в утвержденных Министерством здравоохранения Российской Федерации инструкциях по медицинскому применению).

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.3.

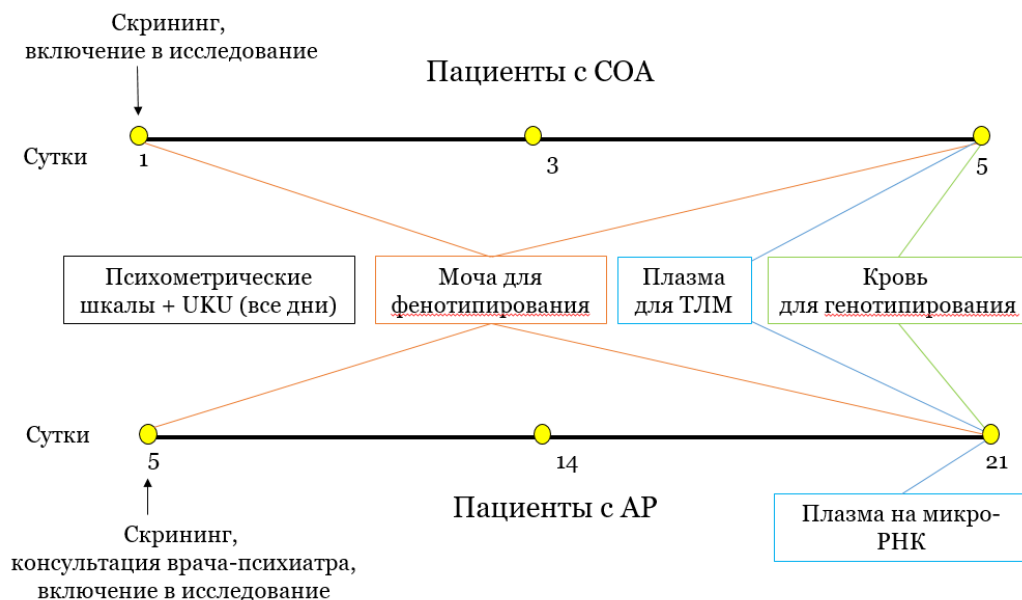


Рисунок 2.1.3. Дизайн исследования

2.2. Методики оценки эффективности и безопасности терапии

Для исследования эффективности фармакотерапии ЛС будут применены международные психометрические валидизированные шкалы:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [Zigmond AS, 1983];
- Шкала депрессии Гамильтона HAM-D [Hamilton M, 1960];
- Шкала депрессии Бека [Beck AT, 1961];
- Пенсильванская шкала крейвинга PACS (Pensilvanian Alcohol Craving Scale) [Flannery BA et al., 1999];
- Визуально-аналоговая шкала оценки выраженности влечения к алкоголю;
- Шкала оценки выраженности влечения к алкоголю ННЦ наркологии [Альтшулер В.Б., 1994].

Изучение профиля безопасности будет проводиться с применением шкалы UKU Side-Effect Rating Scale (UKU).

2.3. Лабораторные методы исследования

2.3.1. Определение полиморфизмов генов *CYP2D6*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C19*, *CYP2C9* и *ABCB1*

Методика генотипирования разработана и апробирована сотрудниками отдела молекулярной медицины научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ректор - член-корр. РАН, д.м.н., проф. Сычев Д.А.) к.б.н., зам. руководителя НИИ Гришиной Е.А., н.с. Рыжиковой К.А., м.н.с. Пименовой Ю.А.

Генотипирование проводилось с использованием венозной крови, которую собирали в последний день исследования в пробирки VACUETTE® (Австрия) с КЗ ЭДТА (этилендиаминтетраацетат).

Определение генетических полиморфизмов *3435C>T* гена *ABCB1* (*rs1045642*), полиморфизма *681G>A* (*rs4244285*), полиморфизма *1846G>A* гена *CYP2D6* (*rs3892097*), полиморфизма *636G>A* (*rs4986893*), полиморфизма *15389C>T* (*rs35599367*) гена *CYP3A4*, полиморфизма *-806 C>T* (*rs12248560*) гена *CYP2C19*, и полиморфизма *6986>G* (*rs77646*) гена *CYP3A5* осуществляли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» («ДНК-Технология», Россия).

Носительство полиморфного маркера *1846G>A* гена *CYP2D6*, *3435C>T* гена *ABCB1*, *681G>A* и *636 G>A* гена *CYP2C19*) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов "SNP-Скрин" ЗАО «Синтол» (Россия). (вставить программу амплификации). Носительство полиморфного маркера *806 C>T* гена *CYP2C19*, *15389C>T* гена *CYP3A4* и *6986>G* гена *CYP3A5* определялось с помощью коммерческих наборов «TaqMan®SNP Genotyping Assays» и TaqMan Universal Master Mix II, без UNG Applied Biosystems (Foster City, California, USA). Программа амплификации включает в себя этап инкубации при 95°C в течение 2 минут, затем денатурация при 95°C - 15

секунд и отжиг при 56°C - 1 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM, VIC или FAM и VIC.

2.3.2. Фенотипирование CYP2D6 и CYP3A4

Фенотипирование проведено в лаборатории клинической фармакологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России заведующим лабораторией, к. фарм. н. Смирновым В.В.

Активность CYP2D6 оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-THBC) к концентрации пинолина в моче пациентов [Jiang, 2009; Смирнов В.В., 2015]. Пинолин является специфическим субстратом CYP2D6, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-THBC/CP) оценить активность *CYP2D6*: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Активность *CYP3A4* оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидроксикортизола (6-В-НС) к концентрации кортизола в моче пациентов (рисунок 2.3.2.1.1). Методика разработана Смирновым В.В., Савченко А.Ю., Раменской Г.В. [Смирнов В.В., 2011].

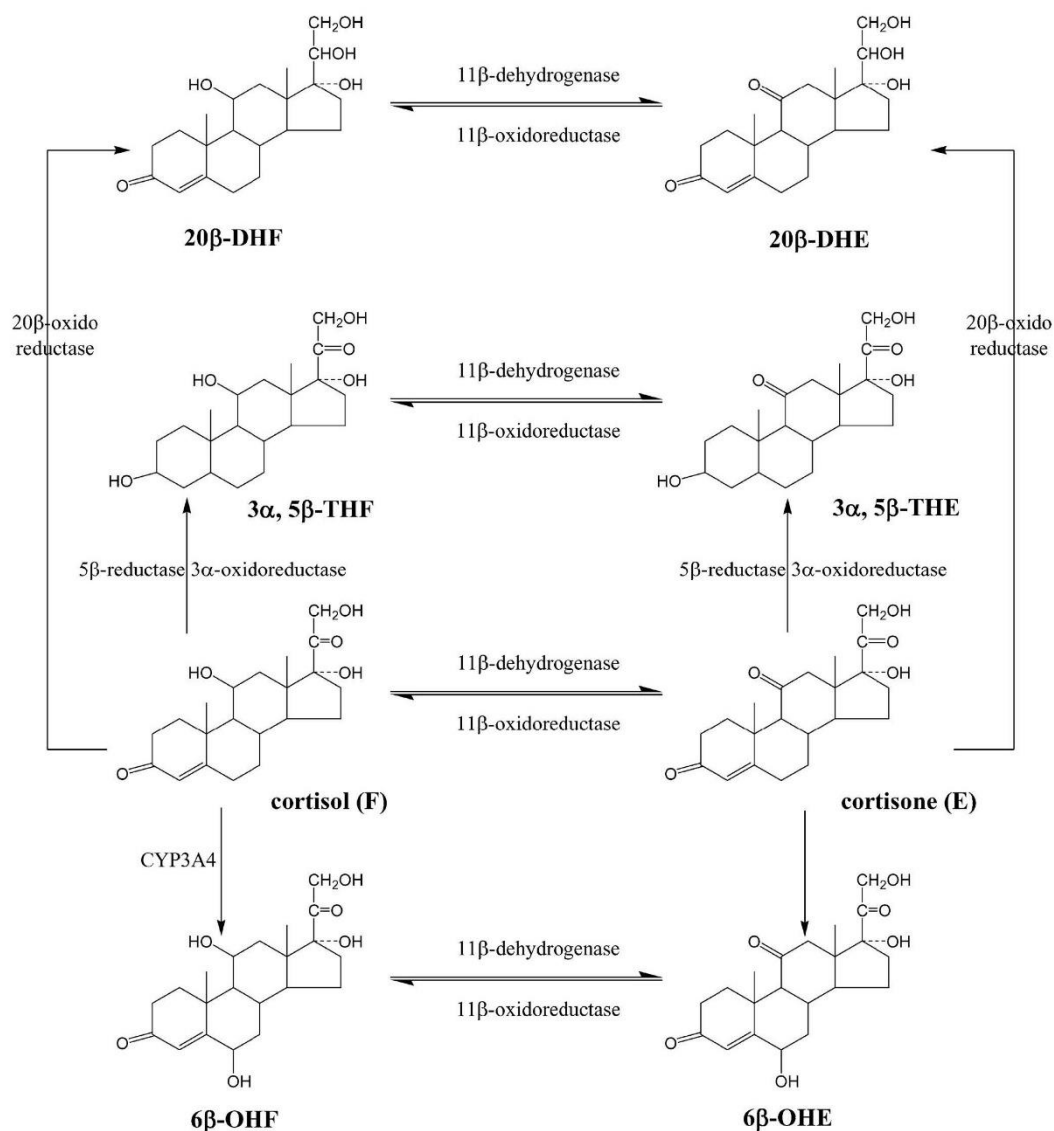


Рисунок 2.3.2.1.1. Метаболизм кортизола [Abel SM, 1992; Galteau MM, 2003]

2.4. Определение уровня микро-РНК

2.4.1. Выделение тотальной РНК из плазмы крови

Кровь для исследования отбирали в стерильные пробирки, содержащие ЭДТА. Закрытую пробирку с кровью несколько раз переворачивали для

перемешивания с антикоагулянтом. Для получения плазмы пробирку центрифугировали в течение 10 мин при ускорении 2000g, после чего супернатант переносили в стерильные пробирки объемом 2 или 1,5 мл и хранили до использования при температуре -80°C.

Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводилось с помощью реагента Trizol (Life Technologies, Карлсбад, США) и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия) в соответствии с протоколом производителей с небольшими модификациями. Реагент Trizol добавляли к 500 мкл плазмы в объемном соотношении 2:1. После внесения в пробирку хлороформа и последующего центрифугирования для разделения фаз, водную фазу переносили в новую пробирку и добавляли к ней 1,5 объема 100% этанола. Раствор, содержащий РНК, загружали в колонку miRNeasy и подвергали дальнейшей отмывке в соответствии с инструкциями производителя.

Окончательный объем элюции составлял 15 мкл.

Концентрация и чистота полученной РНК оценивалась на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Процесс выделения повторяли для каждого образца до получения достаточного количества РНК для следующих этапов.

2.4.2. Количественная оценка уровня экспрессии микроРНК методом ПЦР в реальном времени

Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Для получения кДНК использовалось 300 ng суммарной РНК, выделенной из каждого образца, которая вносилась в реакционную смесь (4 мкл 5x miScript HiFlex Buffer, 2 мкл 10X miScript Nucleics Mix, 1 мкл miScript Reverse Transcriptase Mix и свободная от РНКаз вода до 20 мкл) и инкубировалась 60 минут при 37 °C, с последующим увеличением температуры до 95 °C на 5 минут для инактивации транскриптазы.

ПЦР в реальном времени выполнялась трех повторностях для каждой анализируемой микроРНК, а также эндогенного контроля RNU6B, с использованием набора MiScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen) и пресинтезированных праймеров miScript Primer Assay (Qiagen) в объеме реакционной смеси 12 мкл (2 мкл полученной кДНК, 5 мкл 2x QuantiTect SYBR Green PCR Master Mix, 1 мкл 10x miScript Universal Primer, 1 мкл 10x miScript Primer Assay к исследуемым микроРНК и свободная от РНКаз вода до 12 мкл). ПЦР в реальном времени осуществлялось по рекомендованной производителем программе (15 минут при 95 °C для активации HotStarTaq DNA Polymerase и 40 трехступенчатых циклов (94 °C - 15 сек., 55 °C – 30 сек., 70 °C – 30 сек.)).

2.5. Терапевтический лекарственный мониторинг

Калибровочные и контрольные образцы (QC) готовили из рабочих стандартных растворов путем растворения точной навески стандартного образца в метаноле с последующим разведением для получения требуемых концентраций.

Для построения калибровочной кривой готовили калибровочные образцы с концентрацией феназепама 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000 нг/мл, а также контрольные образцы с концентрацией феназепама 5 (нижний предел количественного определения, НПКО, LLOQ), 15 (низкий QC), 1000 (средний

QC), 1500 нг/мл (высокий QC). В качестве внутреннего стандарта (BC) использовался диазепам в концентрации 250 нг/мл в ацетонитриле.

2.5.1. Пробоподготовка

Пробоподготовку осуществляли путем осаждения белков. Для этого в пробирку вместимостью 1.5 мл вносили 200 мкл плазмы и 600 мкл ацетонитрила, содержащего BC. Образец встряхивали на вортексе в течение 10 минут, затем центрифугировали 10 мин при 14500 об/мин при температуре 4 °C. После центрифугирования супернатант переносили в виалу и помещали в автосамплер хроматографа. Исследование проводилось с использованием высокоэффективного жидкостного хроматографа Agilent 1260 (Agilent Technologies, Калифорния, США) и тандемного масс-селективного детектора Agilent 6460 (Agilent Technologies, Калифорния, США) с источником Jet Stream Electrospray Ionization.

2.5.2. Условия хроматографического анализа

В качестве неподвижной фазы использовалась колонка Agilent Poroshell 120 EC-C18 (2.7 мкм, 3.0 x 50мм) с предколонкой InfinityLab Poroshell 120 EC-C18 (2.7 мкм, 3.0 x 5.0 мм) (Agilent Technologies, Калифорния, США). Температура термостата колонок составляла 50° C.

Подвижная фаза включала элюент А (10 mM водный раствор формиата аммония с 0.1% муравьиной кислоты) и элюент В, представленный метанолом с 0.1% муравьиной кислоты. Скорость потока составляла 0.4 мл/мин. Элюирование происходило в градиентном режиме, градиент по составу подвижной фазы представлен в таблице 1. Время анализа для каждого образца составляло 9.0 мин. Объем вводимой пробы составил 2 мкл. При данных условиях время удерживания составило 4.75 мин. для феназепама и 4.84 мин. для диазепама.

Таблица 2.5.2.1

Градиент подвижной фазы элюента

Время анализа, мин	Объемная доля элюента А, %	Объемная доля элюента В, %
0.00	95	5
0.50	95	5
1.00	50	50
1.50	5	95
3.00	5	95
3.01	95	5
5.00	95	5

2.5.3. Условия масс-селективного определения

Масс-селективное детектирование осуществляли в режиме положительной электроспрейной ионизации. В режиме мониторинга множественных реакций (MRM) были выбраны переходы для феназепама с 349.0 m/z [M+H⁺] на 206.1 m/z (энергия в ячейке соударения 40 В) и с 349.0 m/z [M+H⁺] на 184.0 m/z (энергия в ячейке соударения 32 В), для диазепама (внутренний стандарт) с 285.1 m/z [M+H⁺] на 193.1 m/z (энергия в ячейке соударения 32 В) и с 285.1 m/z [M+H⁺] на 154.1 m/z (энергия в ячейке соударения 24 В). Напряжение на фрагменторе для феназепама и диазепама составляло 156 и 166 В, соответственно.

Напряжение на капилляре составляло 3.5 кВ, температура осушающего газа составляла 350°C, скорость потока азота – 6 л/мин. Давление на небулайзере составляло 45 psi, температура sheath gas составляла 375°C, скорость потока sheath gas – 11 л/мин.

2.5.4. Валидация методики

Валидацию биоаналитической методики проводили на основе руководства FDA Guidance for Industry: Bioanalytical method validation.

Калибровочные кривые носили линейный характер во всем диапазоне определяемых концентраций 0.5 нг/мл – 2000 нг/мл. Полученные коэффициенты корреляции соответствуют норме (не менее 0,99). Точность и прецизионность исследовались внутри цикла и между циклами. Полученные величины относительного стандартного отклонения (прецизионность) и относительной погрешности (точность) соответствуют нормам (не более 20 % на уровне НПКО, не более 15 % - для остальных точек). Матричный эффект не оказывал влияния на ионизацию аналита.

2.6. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с использованием языка статистического программирования R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)). Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136.

Для проведения статистического анализа были использованы следующие пакеты для R:

- 1) базовые пакеты (входящие в вышеуказанную сборку): stats, graphics, grDevices, utils, datasets, methods, base;
- 2) Дополнительные пакеты: ggplot2 v.2.2.1, doBy v.4.5, coin v.1.3, gtools v.3.5.0, dplyr v.0.5.0, plyr v.1.8.4, gplots v.3.0.1, readxl v.0.1.1, XLConnect v.0.12, RevoUtilsMath v.10.0.0.

Все методы аналитической статистики, использованные для проверки гипотез, были основаны на методах, представленных в базовом пакете stats. Подробная документация по каждому из пакетов представлена в репозитории MRAN (<https://mrان.microsoft.com/timemachine/>, версия 2016-11-01).

Непрерывные (количественные) данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95 % доверительного интервала (ДИ) для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, интерквартильного размаха (ИКР), минимума и максимума. Порядковые, категориальные и качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений) и относительных частот (процентов).

Для сравнения качественных и порядковых показателей применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона (хи-квадрат), для сравнения количественных показателей – t-критерий Стьюдента либо критерий Манна-Уитни (в зависимости от характера распределения количественных показателей). Оценку характера распределения осуществляли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. При отсутствии равенства дисперсий между выборками t-критерий Стьюдента дополнялся поправкой Уэлча. Сравнение нескольких

выборки непрерывных данных производили с помощью одно- или многофакторного дисперсионного анализа ANOVA/MANOVA (для нормально распределенных данных) или Н-теста Крускала-Уоллиса/теста Джонкхиера-Терпстры (для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения). Поправку на множественное сравнение осуществляли с помощью теста Бенджамина-Хохберга или Бенджамина-Иекутелли.

Для определения корреляции между непрерывными переменными вычисляли коэффициент корреляции Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank R) для выборок, имеющих нормальных и ненормальный характер распределения, соответственно. Значения показателя коэффициента корреляции r в интервале от 0,3 до 0,7 ($p < 0.05$) означало наличие статистически значимой положительной умеренной связи, но статистически значимую корреляцию между переменными; $r > 0,7$ ($p < 0.05$) – сильную и значимую связь; отрицательное r соответствовало обратной корреляции.

Все статистические тесты проводились при 95% уровне значимости (пороговое значение p для подтверждения статистической значимости – менее 0,05). Статистическая мощность $> 80\%$ [Реброва О. Ю., 2003; Гланц С., 1998; Флэтчер Р. с соавт., 2004; Вялков А. И. с соавт., 2010; Ключин Д. А. с соавт., 2008; Петров В. И. с соавт., 2012; Трухачева Н. В. с соавт., 2012; Черкасский Б. Л. с соавт., 2008; Юнкеров В. И., 2012].

ГЛАВА 3. Выявление фармакогеномных биомаркеров, определяющих эффективность и безопасность фармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом

3.1. Влияние полиморфизма генов *CYP2C19* и *CYP2C9* на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных и тревожных расстройств, коморбидных с алкоголизмом

3.1.1. Влияние полиморфизма *CYP2C192 на эффективность и безопасность тревожных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкоголизмом**

Результаты генотипирования *CYP2C19* ($681G>A$ (*rs4244285*)) у 175 пациентов, были получены следующие:

- Число носителей немутантного генотипа *CYP2C19**2 (генотип GG) составило – 88 (50,3%);
- Число гетерозиготных носителей полиморфизма $681G>A$ гена *CYP2C19* (генотип GA) составило – 69 (39,4%);
- Число гомозиготных носителей полиморфизма $681G>A$ гена *CYP2C19* (генотип AA) – 18 (10,3%).

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции ($\chi^2 = 0,656$, $p = 0,418$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, представлены в таблицах 3.1.1.1-3.

На рисунке 3.1.1.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у

пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 28,00 [24,00; 30,00], (GA) 29,00 [26,00; 33,75], (AA) 29,00 27,00 [25,00; 30,00], $p = 0,09$. К 3-му дню исследования выраженность депрессии по шкале HADS статистически значимо различалась в группах пациентов с разными: (GG) 10,00 [10,00; 11,50], (GA) 10,00 [8,00; 11,00], (AA) 9,00 [8,00; 9,00], $p = 0,13$. Различие сохранялось и на 5-й день: (GG) 6,00 [3,50; 7,00], (GA) 5,00 [4,00; 6,75], (AA) 5,00 [4,00; 6,00], $p = 0,27$.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 3.1.1.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (GG) 0,00 [0,00; 0,00], (GA) 0,00 [0,00; 0,00], (AA) 0,00 [0,00; 0,00], $p = 1,00$. К 3-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 1,00 [1,00; 1,50], (GA) 4,00 [4,00; 5,00], (AA) 5,00 [5,00; 5,00], $p < 0,001$. Разница увеличивалась на 5-й терапии: (GG) 2,00 [1,00; 2,00], (GA) 7,00 [7,00; 7,00], (AA) 9,00 [8,00; 9,00], $p < 0,001$.

Мы сравнили динамику изменения количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с разными генотипами. По результатам анализа были получены данные, представленные в таблицах 3.1.1.4-5.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.1.3.а и 3.1.1.3.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином составило для пациентов с генотипом GG 18,00 [13,00; 20,50], с генотипом GA 20,00 [16,00; 24,00], а с генотипом AA 18,50 [16,00; 22,00] ($p = 0,20$). С 3-го по 5-й день терапии: GG - 4,00 [4,00; 7,00], GA - 4,00 [3,00; 7,00], AA - 4,00 [2,00; 6,00] ($p = 0,16$).

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.1.4.а и 3.1.1.4.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии составило для пациентов с генотипом GG - 0,00 [0,00;1,00], GA - 3,00 [3,00;3,00], AA - 4,00 [3,00;4,00] ($p < 0,001$). С 3-го по 5-й день терапии: GG - 0,00 [0,00; 1,00], GA - 3,00 [2,00; 3,00], AA - 4,00 [3,00;4,00] ($p < 0,001$).

Таким образом, в ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфизму 681G>A (*CYP2C19*). У пациентов, являющихся носителями генотипов AA и GA, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей аллеля A (как гетерозиготных, так и гомозиготных) терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у пациентов – гомозиготных носителей дикого аллеля. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента *CYP2C19* у носителей генотипов GA и AA 681G>A гена *CYP2C19*. Снижение активности *CYP2C19* приводит к тому, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин начинает медленнее биотрансформироваться и элиминироваться из организма, что приводит к нарастанию плазменной концентрации ЛС, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней бромдигидрохлорфенилбензодиаземина доходит больше ЛС, а это повышает риск развития НЛР.

Тем не менее, стоит отметить, что профиль эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 681G>A гена *CYP2C19* статистически значимо не отличается, несмотря на то, что теоретически терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у носителей аллеля A должна сопровождаться ускорением наступления терапевтического эффекта ввиду

нарастания ЛС в плазме. Однако, этого не наблюдается, что, вероятно, связано с тем, что терапевтической дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, которую назначали пациентам вне зависимости от генотипа, достаточно для насыщения ГАМК-рецепторов и развития максимального эффекта терапии, который невозможно нарастить, увеличив плазменную концентрацию ЛС (как у носителей аллеля А).

Как было отмечено выше, у пациентов, являющихся носителями генотипов GA и AA ухудшаются показатели эффективности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Это может привести к снижению качества жизни пациента, разочарованию его в терапии, падению комплаенса, вплоть до ухода пациента из лечебной программы и рецидива болезни. С целью снижения риска развития НЛР у данной когорты пациентов необходимо производить оптимизацию терапии таким пациентам, например, путем снижения дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина носителям аллеля GA, либо путем смены транквилизатора на ЛС, в метаболизме которого принимает не только CYP2C19, но и иные изоферменты, например, диазепам (Реланиум®) в метаболизме которого принимают участие изоферменты CYP3A4 и CYP3A5.

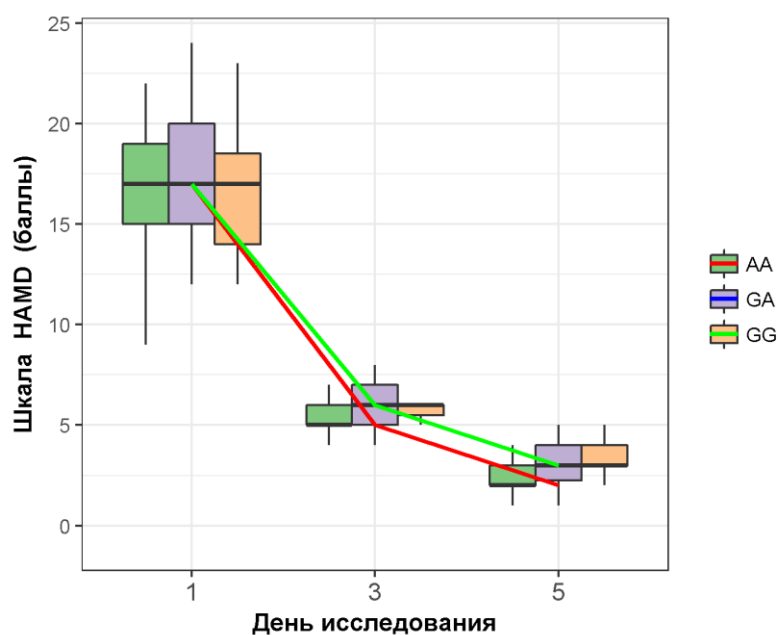


Рисунок 3.1.1.1. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

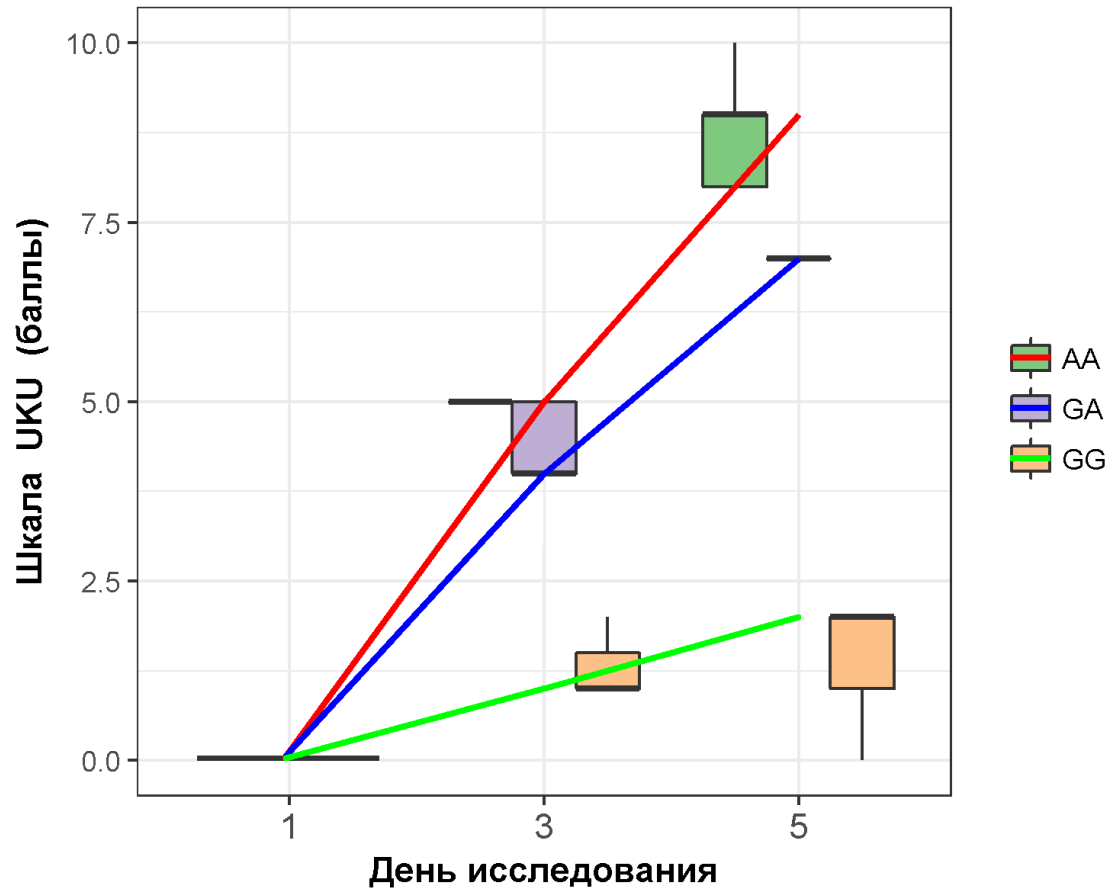


Рисунок 3.1.1.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

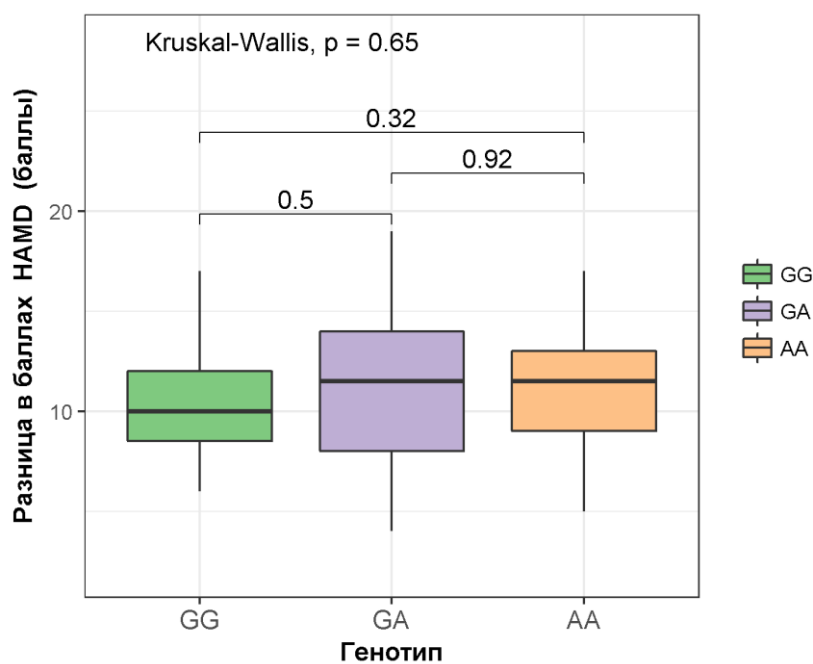


Рисунок 3.1.1.3.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

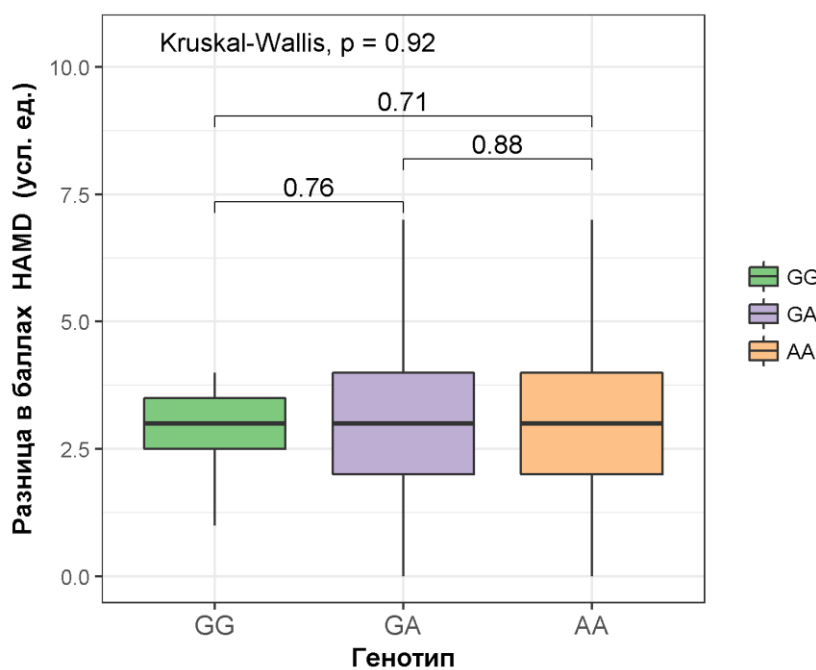


Рисунок 3.1.1.3.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

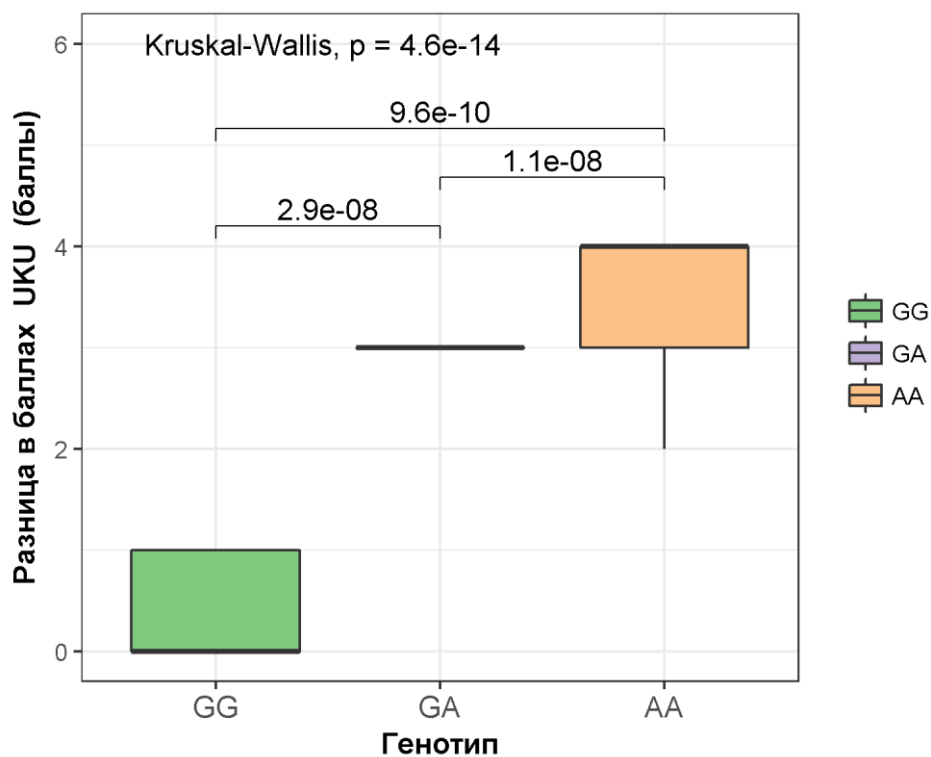


Рисунок 3.1.1.4.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

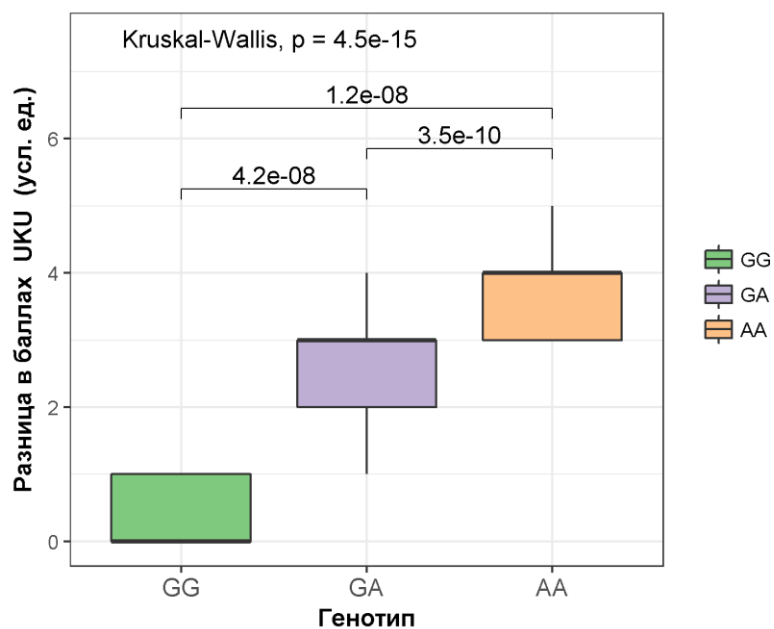


Рисунок 3.1.1.4.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

Таблица 3.1.1.1

**Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 1-й день исследования**

Показатель	Генотип GG (N = 88)	Генотип GA (N = 69)	<i>p</i>	Генотип GA (N = 69)	Генотип AA (N = 18)	<i>p</i>	Генотип AA (N = 18)	Генотип GG (N = 88)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	17,00 [16,00;18,50]	18,00 [16,00;21,00]	0,31	18,00 [16,00;21,00]	18,50 [16,25;20,00]	0,97	18,50 [16,25;20,00]	17,00 [16,00;18,50]	0,23	0,49
PACS	8,00 [7,50;8,50]	8,00 [8,00;9,00]	0,42	8,00 [8,00;9,00]	8,00 [7,00;9,00]	0,55	8,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,50;8,50]	0,71	0,70
VAS	49,00 [43,00;57,50]	44,50 [39,00;51,75]	0,24	44,50 [39,00;51,75]	48,00 [41,25;53,75]	0,38	48,00 [41,25;53,75]	49,00 [43,00;57,50]	0,49	0,44
CGI	4,00 [4,00;5,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,14	4,00 [3,00;4,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,37	4,00 [3,00;4,00]	4,00 [4,00;5,00]	0,27	0,28
HADS	28,00 [24,00;30,00]	29,00 [26,00;33,75]	0,29	29,00 [26,00;33,75]	27,00 [25,00;30,00]	0,03	27,00 [25,00;30,00]	28,00 [24,00;30,00]	0,92	0,09
HAM-A	17,00 [14,00;18,50]	17,00 [15,00;20,00]	0,42	17,00 [15,00;20,00]	17,00 [15,00;19,00]	0,45	17,00 [15,00;19,00]	17,00 [14,00;18,50]	0,66	0,62
UKU	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	1,00

Таблица 3.1.1.2

**Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 3-й день исследования**

Показатель	Генотип GG (N = 88)	Генотип GA (N = 69)	<i>p</i>	Генотип GA (N = 69)	Генотип AA (N= 18)	<i>p</i>	Генотип AA (N= 18)	Генотип GG (N = 88)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	7,00 [6,50;7,00]	6,00 [5,00;7,00]	0,01	6,00 [5,00;7,00]	6,00 [5,00;7,00]	0,90	6,00 [5,00;7,00]	7,00 [6,50;7,00]	0,02	0,04
PACS	3,00 [3,00;4,00]	3,00 [3,00;3,00]	0,02	3,00 [3,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,10	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [3,00;4,00]	0,00	0,00
VAS	20,00 [16,50;20,50]	16,50 [14,25;18,75]	0,02	16,50 [14,25;18,75]	15,00 [13,00;17,00]	0,01	15,00 [13,00;17,00]	20,00 [16,50;20,50]	0,00	0,00
CGI	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,78	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,00	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,01	0,00
HADS	10,00 [10,00;11,50]	10,00 [8,00;11,00]	0,12	10,00 [8,00;11,00]	9,00 [8,00;9,00]	0,07	9,00 [8,00;9,00]	10,00 [10,00;11,50]	0,07	0,13
HAM-A	6,00 [5,50;6,00]	6,00 [5,00;7,00]	0,70	6,00 [5,00;7,00]	5,00 [5,00;6,00]	0,01	5,00 [5,00;6,00]	6,00 [5,50;6,00]	0,17	0,02
UKU	1,00 [1,00;1,50]	4,00 [4,00;5,00]	0,00	4,00 [4,00;5,00]	5,00 [5,00;5,00]	0,00	5,00 [5,00;5,00]	1,00 [1,00;1,50]	0,00	0,00

Таблица 3.1.1.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования

Показатель	Генотип GG (N = 88)	Генотип GA (N = 69)	<i>p</i>	Генотип GA (N = 69)	Генотип AA (N= 18)	<i>p</i>	Генотип AA (N= 18)	Генотип GG (N = 88)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	4,00 [2,50;5,00]	3,00 [2,25;4,00]	0,30	3,00 [2,25;4,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,02	3,00 [2,00;3,00]	4,00 [2,50;5,00]	0,04	0,02
PACS	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,20	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,50	1,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,09	0,22
VAS	8,00 [6,00;10,50]	7,00 [5,00;9,00]	0,17	7,00 [5,00;9,00]	6,00 [4,00;8,00]	0,28	6,00 [4,00;8,00]	8,00 [6,00;10,50]	0,04	0,10
CGI	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,29	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [0,00;1,00]	0,40	1,00 [0,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,14	0,27
HADS	6,00 [3,50;7,00]	5,00 [4,00;6,75]	0,57	5,00 [4,00;6,75]	5,00 [4,00;6,00]	0,28	5,00 [4,00;6,00]	6,00 [3,50;7,00]	0,15	0,27
HAM-A	3,00 [3,00;4,00]	3,00 [2,25;4,00]	0,83	3,00 [2,25;4,00]	2,00 [2,00;3,00]	0,00	2,00 [2,00;3,00]	3,00 [3,00;4,00]	0,02	0,00
UKU	2,00 [1,00;2,00]	7,00 [7,00;7,00]	0,00	7,00 [7,00;7,00]	9,00 [8,00;9,00]	0,00	9,00 [8,00;9,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,00	0,00

Таблица 3.1.1.4

**Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 3-й день
пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами**

Показатель	Генотип GG (N = 88)	Генотип GA (N = 69)	<i>p</i>	Генотип GA (N = 69)	Генотип AA (N= 18)	<i>p</i>	Генотип AA (N= 18)	Генотип GG (N = 88)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	11,00 [9,00;11,50]	12,50 [10,00;15,00]	0,04	12,50 [10,00;15,00]	13,00 [10,00;14,00]	0,92	13,00 [10,00;14,00]	11,00 [9,00;11,50]	0,03	0,08
PACS	4,00 [4,00;5,00]	5,50 [4,25;6,00]	0,06	5,50 [4,25;6,00]	5,00 [4,00;7,00]	0,98	5,00 [4,00;7,00]	4,00 [4,00;5,00]	0,09	0,18
VAS	28,00 [23,00;39,50]	29,00 [22,50;35,50]	0,75	29,00 [22,50;35,50]	32,00 [25,25;40,00]	0,14	32,00 [25,25;40,00]	28,00 [23,00;39,50]	0,72	0,34
CGI	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;3,00]	0,23	2,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,01	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,87	0,03
HADS	18,00 [13,00;20,50]	20,00 [16,00;24,00]	0,09	20,00 [16,00;24,00]	18,50 [16,00;22,00]	0,33	18,50 [16,00;22,00]	18,00 [13,00;20,50]	0,20	0,20
HAM-A	10,00 [8,50;12,00]	11,50 [8,00;14,00]	0,50	11,50 [8,00;14,00]	11,50 [9,00;13,00]	0,92	11,50 [9,00;13,00]	10,00 [8,50;12,00]	0,32	0,65
UKU	0,00 [0,00;1,00]	3,00 [3,00;3,00]	0,00	3,00 [3,00;3,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,00	4,00 [3,00;4,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,00	0,00

Таблица 3.1.1.5

**Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 3-го по 5-й день
пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами**

Показатель	Генотип GG (N = 88)	Генотип GA (N = 69)	<i>p</i>	Генотип GA (N = 69)	Генотип AA (N= 18)	<i>p</i>	Генотип AA (N= 18)	Генотип GG (N = 88)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	3,00 [2,00;5,00]	3,00 [1,00;4,00]	0,27	3,00 [1,00;4,00]	3,00 [2,00;4,75]	0,11	3,00 [2,00;4,75]	3,00 [2,00;5,00]	0,80	0,23
PACS	2,00 [1,50;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,26	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,51	1,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,50;2,00]	0,14	0,31
VAS	9,00 [8,50;12,50]	9,00 [7,00;12,00]	0,79	9,00 [7,00;12,00]	9,00 [6,00;11,00]	0,39	9,00 [6,00;11,00]	9,00 [8,50;12,50]	0,51	0,61
CGI	0,00 [0,00;1,00]	1,00 [0,00;1,00]	0,34	1,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,03	0,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,89	0,10
HADS	4,00 [4,00;7,00]	4,00 [3,00;7,00]	0,44	4,00 [3,00;7,00]	4,00 [2,00;6,00]	0,13	4,00 [2,00;6,00]	4,00 [4,00;7,00]	0,16	0,16
HAM-A	3,00 [2,50;3,50]	3,00 [2,00;4,00]	0,76	3,00 [2,00;4,00]	3,00 [2,00;4,00]	0,88	3,00 [2,00;4,00]	3,00 [2,50;3,50]	0,71	0,92
UKU	0,00 [0,00;1,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,00	3,00 [2,00;3,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,00	4,00 [3,00;4,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,00	0,00

3.1.2. Влияние полиморфизма *CYP2C19**17 на эффективность и безопасность терапии тревожных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкоголизмом

Генотипирование *CYP2C19* по полиморфизму $-806C>T$ (*rs12248560*) у 86 пациентов с тревожным расстройством показало следующий результат:

- Число гомозиготных носителей немутантного генотипа *CYP2C19**17 (генотип *CC*) составило – 46 (53,5%);
- Число гетерозиготных носителей полиморфизма $-806C>T$ гена *CYP2C19* (генотип *CT*) составило – 33 (38,4%);
- Число гомозиготных носителей полиморфизма $-806C>T$ гена *CYP2C19* (генотип *TT*) – 7 (8,1%).

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,75$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, представлены в таблицах 3.1.2.1-3.

На рисунке 3.1.2.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (*CC*) 29,50 [26,75;32,25], (*CT*) 28,00 [26,00;31,00], (*TT*) 28,50 [25,25;31,75], $p = 0,88$. К 3-му дню исследования выраженность депрессии по шкале HADS статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (*CC*) 10,00 [9,00;11,00], (*CT*) 14,00 [13,00;16,00], (*TT*) 18,00 [17,00;19,00], $p < 0,01$. Также различие сохранялось и на 5-й день: (*CC*) 6,00 [5,00;7,00], (*CT*) 17,50 [16,25;19,75], (*TT*) 22,50 [20,00;24,00], $p < 0,01$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалась статистически

значимая разница у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ гена *CYP2C19* (*rs12248560*) во все дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 3.1.2.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (*CC*) 0,00 [0,00; 0,00], (*CT*) 0,00 [0,00; 0,00], (*TT*) 0,00 [0,00; 0,00], $p = 1,00$. К 3-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо не различалась в группах пациентов с разными генотипами: (*CC*) 1,00 [1,00; 1,00], (*CT*) 1,00 [1,00; 2,00], (*TT*) 1,00 [1,00; 2,00], $p < 0,21$. Разницы также не наблюдалось и на 5-й день терапии: (*CC*) 1,00 [1,00; 1,00], (*CT*) 1,00 [1,00; 2,00], (*TT*) 1,00 [1,00; 2,00], $p < 0,20$.

Мы сравнили динамику изменения количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с разными генотипами. По результатам анализа были получены данные, представленные в таблицах 3.1.2.4-5.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.2.3.а и 3.1.2.3.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином составило для пациентов с генотипом *CC* 19,50 [18,25; 20,00], с генотипом *CT* 14,50 [11,00; 16,00], а с генотипом *TT* 10,50 [7,00; 14,00] ($p < 0,01$). С 3-го по 5-й день терапии: *CC* - 4,00 [2,50; 4,00], *CT* - 4,00 [2,00; 5,75], *TT* - 5,00 [2,25; 7,75] ($p = 0,49$).

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.2.4.а и 3.1.2.4.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии составило для пациентов с генотипом *CC* - 0,00 [0,00; 0,00], *CT* - 0,00 [0,00; 1,00], *TT* - 0,00 [0,00; 1,00] ($p < 0,04$). С 3-го по 5-й день терапии: *CC* - 0,00 [0,00; 0,75], *CT* - 1,00 [0,00; 1,00], *TT* - 1,00 [0,00; 1,00] ($p < 0,22$).

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ гена *CYP2C19*.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *CC* и *CT*, отмечалось более быстрое снижение баллов по шкале HADS, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей аллеля *T* (как гетерозиготных, так и гомозиготных) терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином сопряжена с менее выраженным анксиолитическим эффектом, чем у пациентов – гомозиготных носителей дикого аллеля. Вероятнее всего, это может быть связано с повышением активности изофермента *CYP2C19* у носителей генотипов *CT* и *TT* $-806C>T$ гена *CYP2C19*. Повышение активности *CYP2C19* приводит к более быстрой биотрансформации и элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина из организма, что приводит к более низкой плазменной концентрации ЛС, а это, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней бромдигидрохлорфенилбензодиаземина доходит меньше ЛС, в результате чего снижается эффективность терапии.

Тем не менее, стоит отметить, что НЛР бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $-806C>T$ гена *CYP2C19* статистически значимо не отличаются, несмотря на то, что носители генотипа *CC* являются более медленными метаболизаторами, чем носители генотипов *CT* и *TT*, вследствие чего концентрация бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в крови выше, и это может привести к появлению выраженных НЛР. Однако, этого не наблюдается, что, вероятно, связано с тем, что терапевтическая доза бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, которую назначали пациентам вне зависимости от генотипа, была подобрана наиболее оптимально для того, чтобы избежать НЛР.

Как было отмечено выше, у пациентов, являющихся носителями генотипов *СТ* и *ТТ* ухудшаются показатели эффективности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Это может привести к снижению качества жизни пациента, разочарованию его в терапии, падению комплаенса, вплоть до ухода пациента из лечебной программы и рецидива болезни. С целью повышения эффективности лечения у данной когорты пациентов необходимо производить оптимизацию терапии таким пациентам, например, путем повышения дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина носителям аллеля *T*, либо путем смены транквилизатора на ЛС, в метаболизме которого принимает не только CYP2C19, но и иные изоферменты, например, диазепам (Реланиум®) в метаболизме которого принимают участие изоферменты CYP3A4 и CYP3A5.

Это позволит повысить эффективность терапии у пациентов, принимающих бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, что позволит повысить комплаенс и снизить частоту рецидивов болезни по причине досрочного прерывания программы лечения.

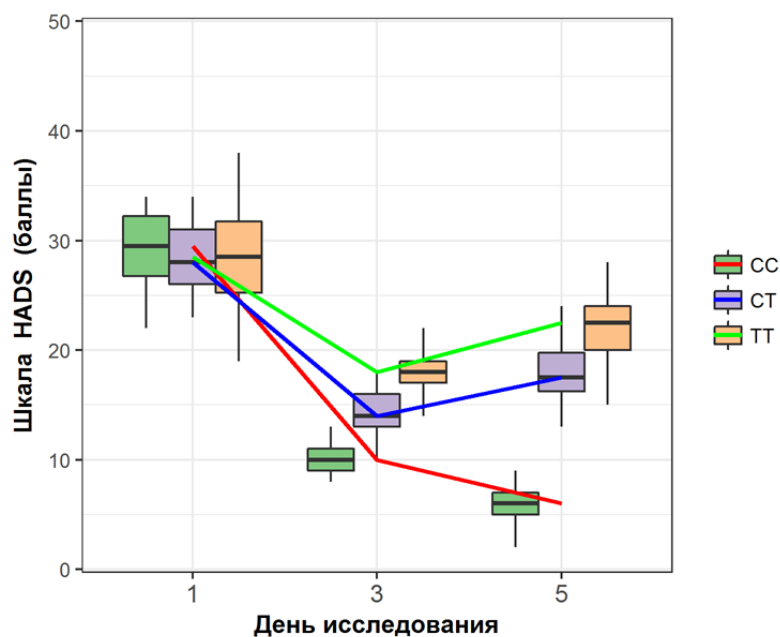


Рисунок 3.1.2.1. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

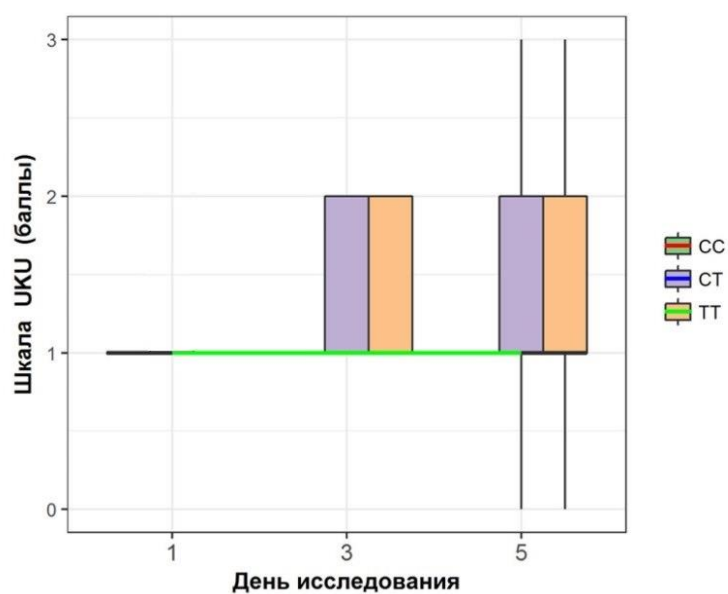


Рисунок 3.1.2.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

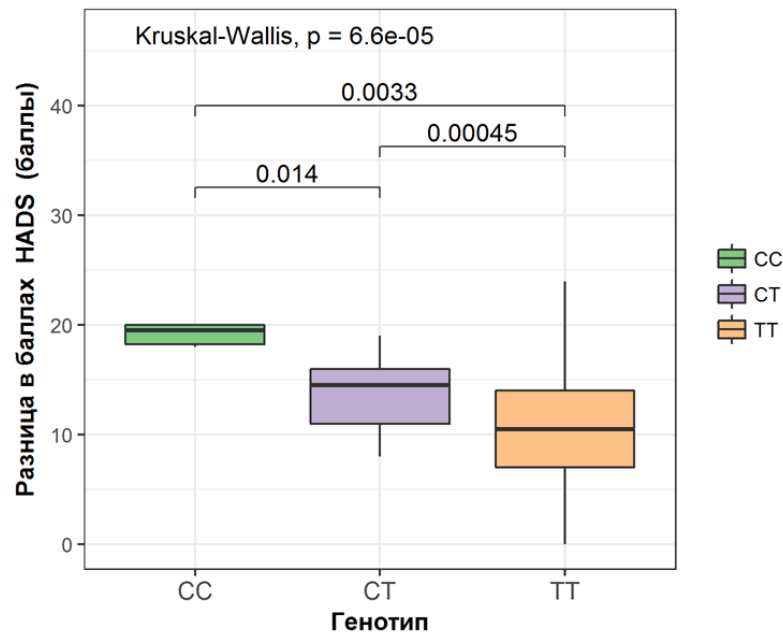


Рисунок 3.1.2.3.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

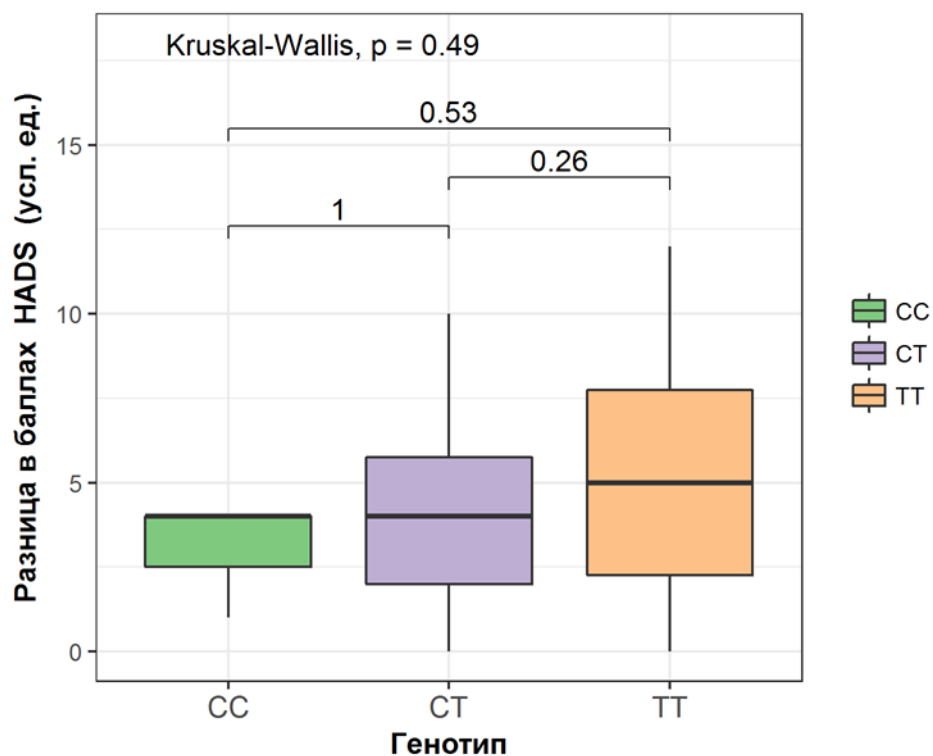


Рисунок 3.1.2.3.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

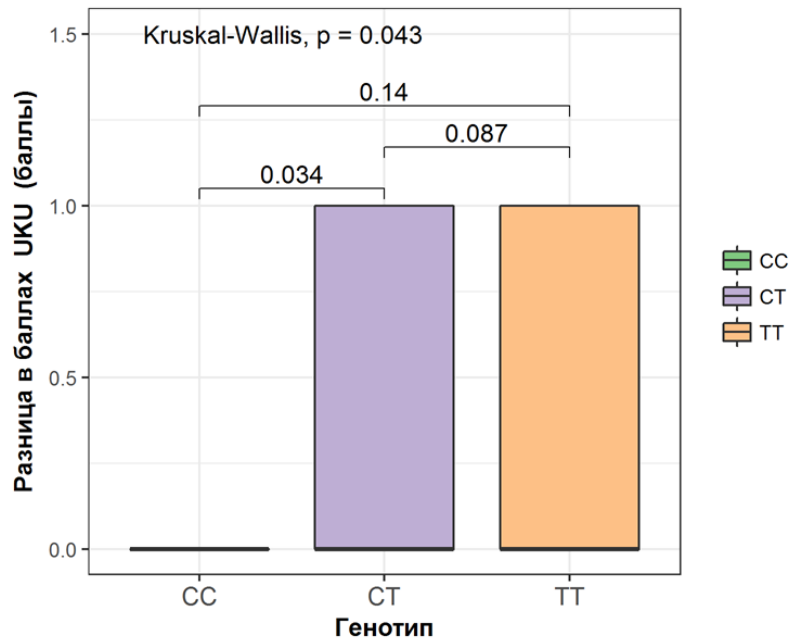
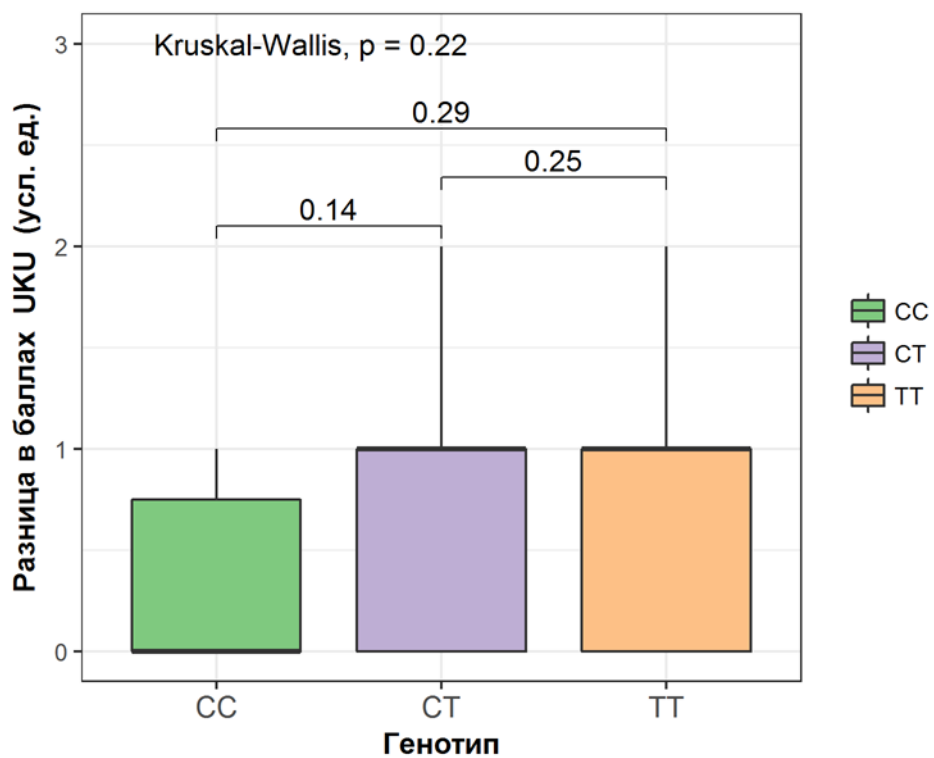


Рисунок 3.1.2.4.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами



**Рисунок 3.1.2.4.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии
бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у
пациентов с разными генотипами**

Таблица 3.1.2.1

Данные психометрических шкал и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 1-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	16,00 [14,50;19,00]	17,00 [15,00;20,00]	0,86	17,00 [15,00;20,00]	17,00 [16,00;19,00]	0,85	17,00 [16,00;19,00]	16,00 [14,50;19,00]	0,69	0,93
PACS	8,00 [8,00;9,50]	8,00 [7,00;9,00]	0,88	8,00 [7,00;9,00]	9,00 [7,00;10,00]	0,40	9,00 [7,00;10,00]	8,00 [8,00;9,50]	0,73	0,68
VAS	41,00 [35,75;45,50]	46,00 [37,75;50,00]	0,20	46,00 [37,75;50,00]	48,00 [42,00;53,00]	0,19	48,00 [42,00;53,00]	41,00 [35,75;45,50]	0,06	0,10
CGI	4,00 [4,00;4,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,12	4,00 [3,00;4,00]	4,00 [3,00;4,00]	0,76	4,00 [3,00;4,00]	4,00 [4,00;4,00]	0,02	0,12
HADS	29,50 [26,75;32,25]	28,00 [26,00;31,00]	0,69	28,00 [26,00;31,00]	28,50 [25,25;31,75]	0,83	28,50 [25,25;31,75]	29,50 [26,75;32,25]	0,65	0,88
HAMD	18,00 [16,50;18,00]	16,00 [14,25;18,00]	0,39	16,00 [14,25;18,00]	16,50 [15,00;19,00]	0,37	16,50 [15,00;19,00]	18,00 [16,50;18,00]	0,77	0,56
UKU	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	1,00

Таблица 3.1.2.2

Данные психометрических шкал и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 3-й день исследования

Показатель	Генотип CC (N = 46)	Генотип CT (N = 33)	<i>p</i>	Генотип CT (N = 33)	Генотип TT (N = 7)	<i>p</i>	Генотип TT (N = 7)	Генотип CC (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	7,50 [6,25;8,75]	9,00 [9,00;10,00]	0,02	9,00 [9,00;10,00]	11,50 [11,00;12,00]	<0,00 1	11,50 [11,00;12,00]	7,50 [6,25;8,75]	<0,00 1	<0,001
PACS	3,00 [3,00;3,00]	4,00 [4,00;4,00]	<0,00 1	4,00 [4,00;4,00]	5,00 [5,00;6,00]	<0,00 1	5,00 [5,00;6,00]	3,00 [3,00;3,00]	<0,00 1	<0,001
VAS	21,00 [18,75;21,75]	23,00 [22,00;25,00]	0,01	23,00 [22,00;25,00]	29,00 [27,00;31,00]	<0,00 1	29,00 [27,00;31,00]	21,00 [18,75;21,75]	<0,00 1	<0,001
CGI	1,00 [1,00;1,00]	2,00 [2,00;2,00]	<0,00 1	2,00 [2,00;2,00]	2,50 [2,00;3,00]	<0,00 1	2,50 [2,00;3,00]	1,00 [1,00;1,00]	<0,00 1	<0,001
HADS	10,00 [9,00;11,00]	14,00 [13,00;16,00]	<0,00 1	14,00 [13,00;16,00]	18,00 [17,00;19,00]	<0,00 1	18,00 [17,00;19,00]	10,00 [9,00;11,00]	<0,00 1	<0,001

Показатель	Генотип CC (N = 46)	Генотип CT (N = 33)	<i>p</i>	Генотип CT (N = 33)	Генотип TT (N = 7)	<i>p</i>	Генотип TT (N = 7)	Генотип CC (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
HAMD	6,50 [6,00;7,00]	9,00 [8,00;9,00]	<0,00 1	9,00 [8,00;9,00]	11,00 [10,00;11,00]	<0,00 1	11,00 [10,00;11,00]	6,50 [6,00;7,00]	<0,00 1	<0,001
UKU	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,09	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,51	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,14	0,21

Таблица 3.1.2.3

**Данные психометрических шкал и госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), получавших
бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования**

Показатель	Генотип CC (N = 46)	Генотип CT (N = 33)	<i>p</i>	Генотип CT (N = 33)	Генотип TT (N = 7)	<i>p</i>	Генотип TT (N = 7)	Генотип CC (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	2,50 [2,00;5,25]	11,50 [11,00;12,00]	<0,001	11,50 [11,00;12,00]	15,50 [14,00;17,00]	<0,001	15,50 [14,00;17,00]	2,50 [2,00;5,25]	<0,001	<0,001
PACS	2,00 [1,25;2,00]	6,00 [5,00;6,00]	<0,001	6,00 [5,00;6,00]	7,00 [6,00;7,00]	<0,001	7,00 [6,00;7,00]	2,00 [1,25;2,00]	<0,001	<0,001
VAS	11,50 [8,25;14,75]	30,00 [26,00;33,00]	<0,001	30,00 [26,00;33,00]	38,50 [36,00;41,00]	<0,001	38,50 [36,00;41,00]	11,50 [8,25;14,75]	<0,001	<0,001
CGI	1,00 [1,00;1,00]	2,00 [2,00;2,00]	<0,001	2,00 [2,00;2,00]	3,00 [3,00;3,00]	<0,001	3,00 [3,00;3,00]	1,00 [1,00;1,00]	<0,001	<0,001
HADS	6,00 [5,00;7,00]	17,50 [16,25;19,75]	<0,001	17,50 [16,25;19,75]	22,50 [20,00;24,00]	<0,001	22,50 [20,00;24,00]	6,00 [5,00;7,00]	<0,001	<0,001
HAMD	3,50 [2,25;4,75]	11,00 [9,00;12,00]	<0,001	11,00 [9,00;12,00]	15,00 [13,00;15,00]	<0,001	15,00 [13,00;15,00]	3,50 [2,25;4,75]	<0,001	<0,001
UKU	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,66	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,14	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,17	0,20

Таблица 3.1.2.4

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР UKU с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	9,50 [6,50;12,50]	8,00 [5,25;11,00]	0,33	8,00 [5,25;11,00]	6,00 [5,00;7,75]	0,03	6,00 [5,00;7,75]	9,50 [6,50;12,50]	0,04	0,02
PACS	5,00 [5,00;6,50]	4,00 [3,00;5,00]	0,21	4,00 [3,00;5,00]	3,00 [2,00;4,00]	0,05	3,00 [2,00;4,00]	5,00 [5,00;6,50]	0,04	0,03
VAS	19,50 [15,25;24,50]	20,00 [14,50;28,00]	0,82	20,00 [14,50;28,00]	17,50 [13,00;25,00]	0,10	17,50 [13,00;25,00]	19,50 [15,25;24,50]	0,54	0,24
CGI	3,00 [3,00;3,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,01	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [0,25;2,00]	<0,001	1,00 [0,25;2,00]	3,00 [3,00;3,00]	<0,001	<0,001
HADS	19,50 [18,25;20,00]	14,50 [11,00;16,00]	0,01	14,50 [11,00;16,00]	10,50 [7,00;14,00]	<0,001	10,50 [7,00;14,00]	19,50 [18,25;20,00]	<0,001	<0,001
HAMD	11,50 [9,50;12,75]	6,50 [6,00;10,00]	0,07	6,50 [6,00;10,00]	6,50 [4,00;9,00]	0,18	6,50 [4,00;9,00]	11,50 [9,50;12,75]	0,01	0,03
UKU	9,50 [6,50;12,50]	8,00 [5,25;11,00]	0,33	8,00 [5,25;11,00]	6,00 [5,00;7,75]	0,03	6,00 [5,00;7,75]	9,50 [6,50;12,50]	0,04	0,02

Таблица 3.1.2.5

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР UKU с 3-го по 5-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 33)	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 7)	Генотип <i>CC</i> (N = 46)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	3,00 [3,00;6,75]	3,00 [1,00;3,00]	0,21	3,00 [1,00;3,00]	4,00 [3,00;6,00]	<0,001	4,00 [3,00;6,00]	3,00 [3,00;6,75]	0,84	<0,001
PACS	1,50 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,68	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,20	1,00 [1,00;2,00]	1,50 [1,00;2,00]	0,82	0,43
VAS	8,00 [2,50;12,75]	6,00 [4,00;9,00]	0,63	6,00 [4,00;9,00]	9,00 [6,00;12,75]	0,03	9,00 [6,00;12,75]	8,00 [2,50;12,75]	0,73	0,10
CGI	0,50 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,86	0,00 [0,00;1,00]	1,00 [0,00;1,00]	0,04	1,00 [0,00;1,00]	0,50 [0,00;1,00]	0,37	0,11
HADS	4,00 [2,50;4,00]	4,00 [2,00;5,75]	1,00	4,00 [2,00;5,75]	5,00 [2,25;7,75]	0,26	5,00 [2,25;7,75]	4,00 [2,50;4,00]	0,53	0,49
HAMD	3,00 [2,25;3,00]	3,00 [1,00;4,00]	0,82	3,00 [1,00;4,00]	4,00 [2,00;5,75]	<0,001	4,00 [2,00;5,75]	3,00 [2,25;3,00]	0,24	0,01
UKU	0,00 [0,00;0,75]	1,00 [0,00;1,00]	0,14	1,00 [0,00;1,00]	1,00 [0,00;1,00]	0,25	1,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;0,75]	0,29	0,22

3.1.3. Влияние полиморфизма *CYP2D64 на эффективность и безопасность терапии тревожных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкоголизмом**

По результатам генотипирования *CYP2D6**4 по 1846G>A (rs3892097) у 86 пациентов с тревожным расстройством:

- Число гомозиготных носителей немутантного генотипа *CYP2D6**4 (генотип GG) составило – 65 (66,3%);
- Число гетерозиготных носителей полиморфизма 1846G>A гена *CYP2D6* (генотип GA) составило – 21 (18,4%);

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 1,66$, $p = 0,197$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, представлены в таблицах 3.1.3.1-3.

На рисунке 3.1.3.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 36,50 [31,25; 37,75], (GA) 34,00 [31,75; 38,00], $p = 0,562$. К 3-му дню исследования выраженность депрессии по шкале HADS статистически значимо стала различаться в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 23,50 [21,25; 26,75], (GA) 26,50 [21,75; 29,00], $p = 0,029$, а на 5-й день разница исчезла: (GG) 14,00 [12,25; 15,75], (GA) 13,50 [12,00; 15,00], $p = 0,494$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось отсутствие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* (rs3892097) во все дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 3.1.3.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (GG) 0,00 [0,00; 0,00], (GA) 0,00 [0,00; 0,00], $p = 1,00$. К 3-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо не различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 8,00 [7,00; 9,75], (GA) 8,00 [7,00; 9,00], $p = 0,73$. Разницы также не было отмечено на 5-й день терапии: (GG) 13,00 [11,00; 15,00], (GA) 14,00 [12,00; 16,00], $p = 0,41$.

Мы сравнили динамику изменения количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с разными генотипами. По результатам анализа были получены данные, представленные в таблицах 3.1.3.4-5.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.3.3.а и 3.1.3.3.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином составило для пациентов с генотипом GG - 11,50 [7,00; 15,75], с генотипом GA - 9,50 [5,00; 13,00], $p = 0,08$. С 3-го по 5-й день терапии: GG - 9,00 [8,00; 13,50], GA - 13,00 [7,75; 15,00], $p = 0,064$.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.1.3.4.а и 3.1.3.4.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии составило для пациентов с генотипом GG - 7,00 [6,00; 8,75], GA - 7,00 [6,00; 8,00], $p = 0,396$. С 3-го по 5-й день терапии: GG - 5,00 [3,00; 7,00], GA - 6,00 [3,00; 8,00], $p = 0,264$.

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью, не различался у пациентов с разными

генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6. У пациентов, являющихся носителями генотипа GA, не отмечалось более выраженного нарастания баллов по шкале UKU, в сравнении с пациентами с генотипом GG, что, вероятно, свидетельствует о том, что у пациентов, являющихся гетерозиготными носителями аллеля A, терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином не сопряжена с более высоким риском развития нежелательных реакций, чем у пациентов – гомозиготных носителей дикого аллеля.

Стоит отметить, что профиль эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 по шкале HADS статистически значимо отличается на 3 день терапии. Это связано с тем, что терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у носителей аллеля A должна сопровождаться ускорением наступления терапевтического эффекта ввиду нарастания ЛС в плазме. Однако, на 5 день этого не наблюдается, что, вероятно, связано с тем, что терапевтической дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, которую назначали пациентам вне зависимости от генотипа, достаточно для насыщения ГАМК-рецепторов и развития максимального эффекта терапии, который невозможно увеличить путем наращивания уровня плазменной концентрации препарата (как, например, у пациентов с генотипом GA).

Как было отмечено выше, у пациентов, являющихся носителями генотипов GA ухудшаются показатели эффективности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Это может привести к снижению качества жизни пациента, разочарованию его в терапии, падению комплаенса, вплоть до ухода пациента из лечебной программы и рецидива болезни. С целью повышения эффективности лечения у данной когорты пациентов необходимо производить оптимизацию терапии таким пациентам, например, путем повышения дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина носителям аллеля GA, либо путем

смены транквилизатора на ЛС, в метаболизме которого участвует не только *CYP2D6*, но и иные изоферменты, например, диазепам (Реланиум®) в метаболизме которого принимают участие изоферменты *CYP3A4* и *CYP3A5*.

Это позволит повысить эффективность терапии у пациентов, принимающих бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, что позволит повысить комплаенс и снизить частоту рецидивов болезни по причине досрочного прерывания программы лечения.

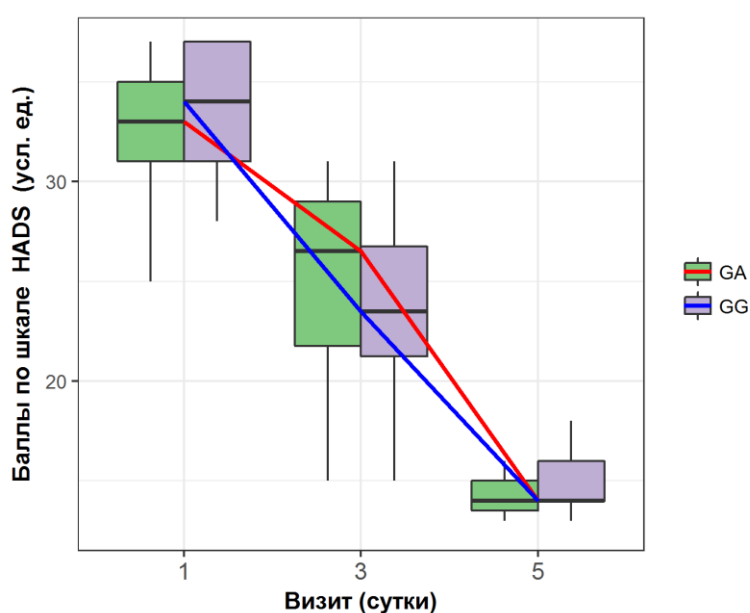


Рисунок 3.1.3.1. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

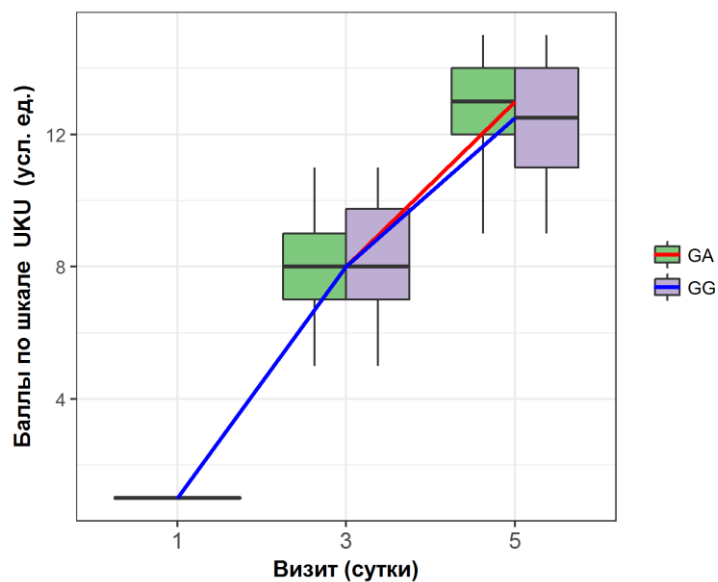


Рисунок 3.1.3.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

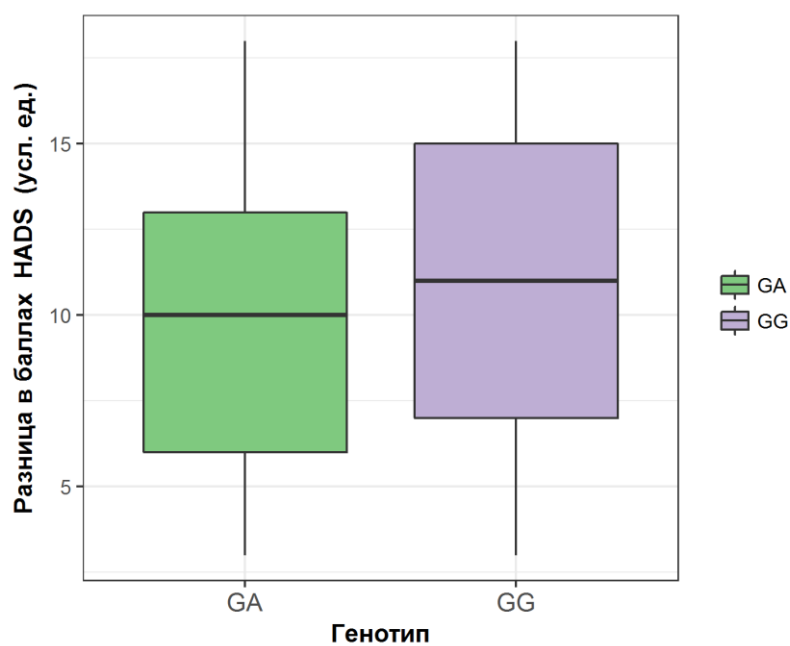


Рисунок 3.1.3.3.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

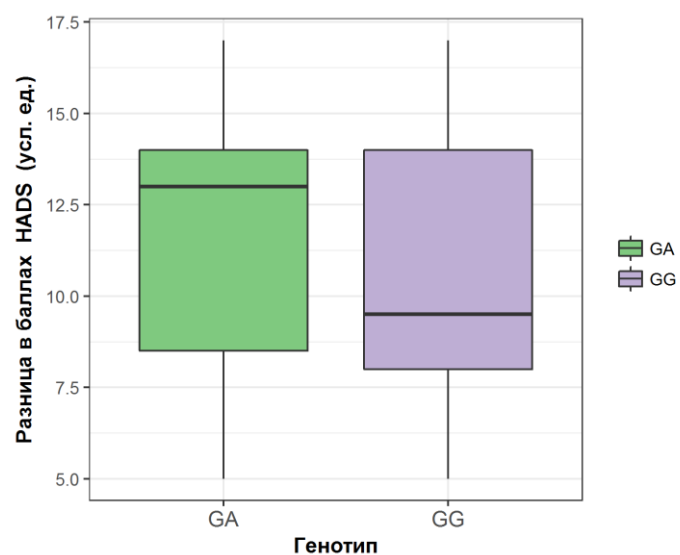


Рисунок 3.1.3.3.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

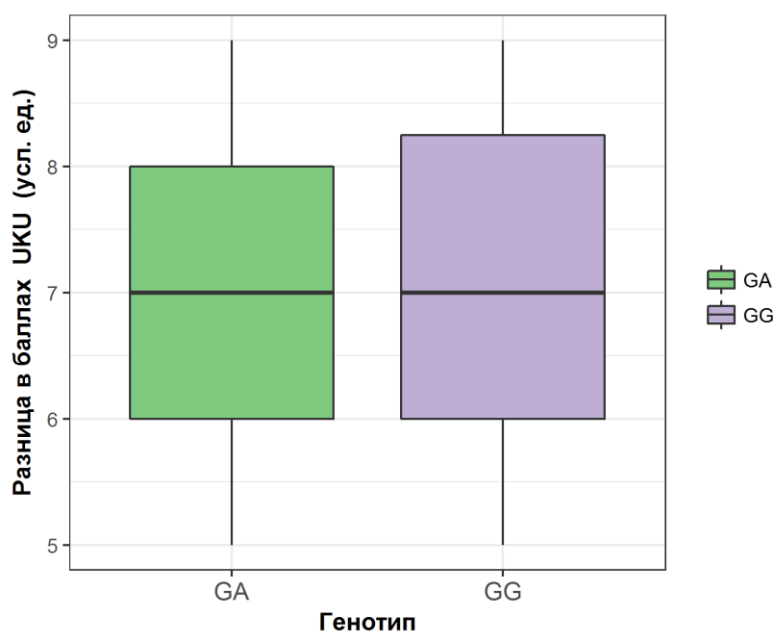


Рисунок 3.1.3.4.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

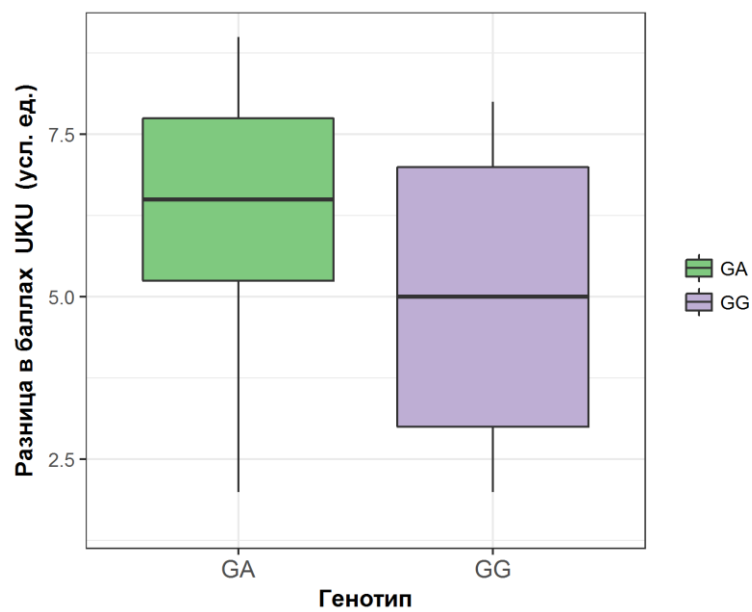


Рисунок 3.1.3.4.6. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

Таблица 3.1.3.1.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 1-й день исследования

Показатель	GG (N = 65)	GA (N = 21)	<i>p</i>
SoPA	23,500 [22,000;25,000]	23,000 [21,000;26,000]	0,753
PACS	12,000 [10,250;12,750]	11,000 [10,000;12,000]	0,649
БАШ	59,500 [55,000;65,750]	60,000 [52,000;65,000]	0,727
CGI	5,000 [4,000;6,000]	5,000 [5,000;5,000]	0,744
HADS	36,500 [31,250;37,750]	34,000 [31,750;38,000]	0,562
HAMD	21,000 [18,000;24,000]	20,500 [18,750;23,250]	0,943
BDI	55,000 [49,500;63,500]	56,000 [47,750;64,250]	0,825
UKU	0,000 [0,000;0,000]	0,000 [0,000;0,000]	1,000

Таблица 3.1.3.2.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 3-й день исследования

Показатель	GG (N = 65)	GA (N = 21)	<i>p</i>
SoPA	16,500 [15,000;18,000]	17,000 [15,000;18,000]	0,528
PACS	7,500 [7,000;8,000]	7,000 [6,000;8,000]	0,208
БАШ	39,500 [35,000;42,750]	41,000 [37,750;44,000]	0,173
CGI	4,000 [3,000;4,000]	3,000 [3,000;4,000]	0,812
HADS	23,500 [21,250;26,750]	26,500 [21,750;29,000]	0,029
HAMD	15,000 [14,000;16,750]	15,000 [14,000;17,000]	0,735
BDI	38,500 [35,250;43,000]	39,500 [36,000;43,000]	0,846
UKU	8,000 [7,000;9,750]	8,000 [7,000;9,000]	0,730

Таблица 3.1.3.3.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования

Показатель	GG (N = 65)	GA (N = 21)	<i>p</i>
SoPA	9,000 [8,000;9,000]	9,000 [9,000;10,250]	0,002
PACS	4,000 [4,000;4,000]	4,000 [4,000;5,000]	0,854
БАШ	24,000 [21,000;26,000]	24,000 [20,750;26,000]	0,808
CGI	2,000 [2,000;2,000]	2,000 [2,000;2,000]	0,488
HADS	14,000 [12,250;15,750]	13,500 [12,000;15,000]	0,494
HAMD	8,000 [7,000;9,000]	9,000 [8,000;10,000]	0,026
BDI	21,000 [19,000;24,000]	22,000 [19,000;24,000]	0,437
UKU	13,000 [11,000;15,000]	14,000 [12,000;16,000]	0,411

Таблица 3.1.3.4.

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	GG (N = 65)	GA (N = 21)	<i>p</i>
SoPA	6,000 [4,000;8,750]	7,000 [4,000;11,000]	0,467
PACS	4,000 [3,000;5,000]	4,000 [2,000;6,000]	0,782
БАШ	20,000 [15,500;25,750]	19,000 [12,500;25,250]	0,314
CGI	2,000 [1,000;2,000]	1,000 [1,000;2,000]	0,760
HADS	11,500 [7,000;15,750]	9,500 [5,000;13,000]	0,081
HAMD	5,000 [3,250;9,000]	5,500 [3,000;8,000]	1,000
BDI	16,500 [10,000;24,750]	17,000 [6,000;26,250]	0,530
UKU	7,000 [6,000;8,750]	7,000 [6,000;8,000]	0,396

Таблица 3.1.3.5.

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	GG (N = 65)	GA (N = 21)	<i>p</i>
SoPA	8,000 [7,000;9,000]	7,000 [5,000;9,000]	0,021
PACS	4,000 [2,250;5,000]	3,000 [2,000;4,000]	0,212
БАШ	17,000 [11,250;21,000]	17,000 [11,750;21,250]	0,642
CGI	2,000 [1,000;2,000]	2,000 [1,000;2,000]	0,883
HADS	9,000 [8,000;13,500]	13,000 [7,750;15,000]	0,064
HAMD	7,000 [5,250;8,000]	6,000 [5,000;8,250]	0,268
BDI	19,000 [13,250;21,750]	18,500 [14,000;21,000]	0,784
UKU	5,000 [3,000;7,000]	6,000 [3,000;8,000]	0,264

3.2. Влияние полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных и тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом

3.2.1. Влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T на эффективность и безопасность тревожных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкоголизмом

По результатам генотипирования *ABCB1* по 3435C>T (*rs1045642*) у 81 пациентов с тревожным расстройством:

- Число гомозиготных носителей *ABCB1* (генотип *CC*) составило – 28 (34,56%);
- Число гетерозиготных носителей 3435C>T гена *ABCB1* (генотип *CT*) составило – 51,85%);
- Число гомозиготных носителей мутантного генотипа 3435C>T гена *ABCB1* (генотип *TT*) – 16 (19,75%).

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,001$, $p = 0,97$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, представлены в таблицах 3.2.1.1-3.

На рисунке 3.2.1.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (*CC*) 28,00 [26,50;31,00], (*CT*) 28,50 [24,25;31,75], (*TT*) 28,00 [24,00;31,00], $p = 0,70$. К 3-му дню исследования выраженность депрессии

по шкале HADS статистически значимо также не различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 12,00 [11,50;12,00], (CT) 10,00 [8,25;11,00], (TT) 11,00 [9,00;11,00], $p = 0,09$. Отсутствие различий сохранялось и на 5-й день: (CC) 5,00 [4,00;5,50], (CT) 5,00 [4,00;6,00], (TT) 5,00 [3,00;6,00], $p = 0,93$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось отсутствие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1* (rs1045642) во все дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами было следующим: на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (CC) 0,00 [0,00;0,00], (CT) 0,00 [0,00;0,00], (TT) 0,00 [0,00;0,00], $p = 1,00$. К 3-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо также не различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 5,00 [3,50;5,00], (CT) 5,00 [4,00;5,00], (TT) 4,00 [4,00;5,00], $p = 0,78$. К 5-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 3,00 [2,00;4,00], (CT) 4,00 [3,00;4,75], (TT) 5,00 [4,00;6,00], $p < 0,001$.

Мы сравнили динамику изменения количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с разными генотипами. По результатам анализа были получены данные, представленные в таблицах 3.2.1.4-5.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.2.1.2.а и 3.2.1.2.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином составило для пациентов с генотипом CC 16,00 [14,50;20,50], с генотипом CT 19,00 [14,25;21,75], а с

генотипом *TT* 18,00 [13,00;21,00] ($p = 0,66$). С 3-го по 5-й день терапии: *CC* - 8,00 [6,00;9,00], *CT* - 5,00 [3,00;7,00], *TT* 6,00 [4,00;7,00] ($p = 0,17$).

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.2.1.3.а и 3.2.1.3.б. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии составило для пациентов с генотипом *CC* - 2,00 [1,00;2,50], *CT* - 2,00 [1,00;2,00], *TT* - 1,00 [1,00;3,00] ($p = 0,86$). С 3-го по 5-й день терапии: *CC* - 1,00 [0,50;2,50], *CT* - 1,00 [1,00;2,00], *TT* - 1,00 [0,00;2,00] ($p = 0,31$).

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $3435C>T$ гена *ABCB1*. У пациентов, являющихся носителями генотипов *CC* и *CT*, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей аллеля *T* (как гетерозиготных, так и гомозиготных) терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у пациентов – гомозиготных носителей дикого аллеля. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента *ABCB1* у носителей генотипов *CT* и *TT* $3435C>T$ гена *ABCB1*. Снижение активности *ABCB1* приводит к тому, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин начинает медленнее биотрансформироваться и элиминироваться из организма, что приводит к нарастанию плазменной концентрации ЛС, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней бромдигидрохлорфенилбензодиаземина доходит больше ЛС, а это повышает риск развития НЛР.

Тем не менее, стоит отметить, что профиль эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $3435C>T$ гена *ABCB1* статистически значимо не

отличается, несмотря на то, что теоретически терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у носителей аллеля *T* должна сопровождаться ускорением наступления терапевтического эффекта ввиду нарастания ЛС в плазме. Однако, этого не наблюдается, что, вероятно, связано с тем, что терапевтической дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина, которую назначали пациентам вне зависимости от генотипа, достаточно для насыщения ГАМК-рецепторов и развития максимального эффекта терапии, который невозможно нарастить, увеличив плазменную концентрацию ЛС (как у носителей аллеля *T*).

Как было отмечено выше, у пациентов, являющихся носителями генотипов *CT* и *TT* ухудшаются показатели безопасности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Это может привести к снижению качества жизни пациента, разочарованию его в терапии, падению комплаенса, вплоть до ухода пациента из лечебной программы и рецидива болезни. С целью снижения риска развития НЛР у данной когорты пациентов необходимо производить оптимизацию терапии таким пациентам, например, путем снижения дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепаина носителям аллеля *T*, либо путем смены транквилизатора на ЛС, в транспорте которого принимает не только гликопротеин Р, но и иные белки, например, диазепам (Реланиум®) в метаболизме которого принимают участие изоферменты CYP2D6, CYP3A4.

Это позволит снизить риск развития НЛР у пациентов, принимающих бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, что позволит повысить комплаенс и снизить частоту рецидивов болезни по причине досрочного прерывания программы лечения.

Ввиду того, что по результатам статистического анализа были получены неоднозначные результаты исследования, в частности, по результатам изучения всех шкал эффективности и безопасности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином не было получено статистически

значимых различий, за исключением шкалы UKU, по которой был получен статистически значимый результат на 5-й день исследования, что можно было бы трактовать как существование влияния полиморфизма гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, но, ввиду отсутствия статистически значимой разницы по другим показателям, мы не можем об этом говорить. Вероятно, данные неоднозначные результаты могут быть связаны с недостаточным объемом выборки исследования, что создает предпосылки для проведения дальнейших исследований в данной области с включением большего числа испытуемых.

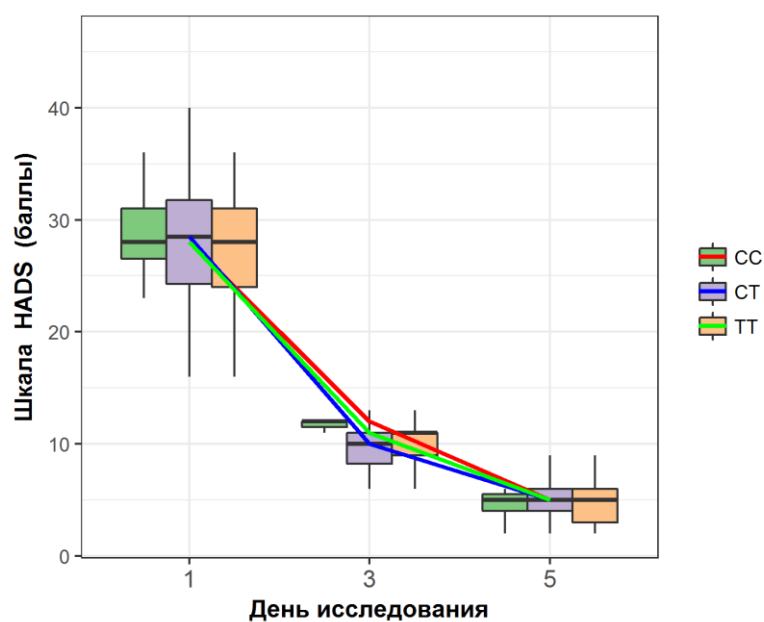


Рисунок 3.2.1.1. Динамика симптоматики по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

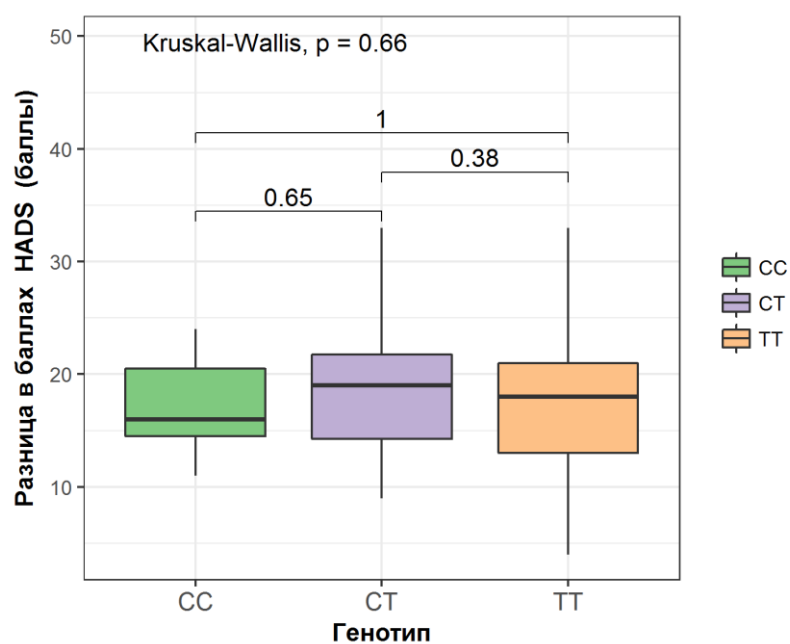


Рисунок 3.2.1.2.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

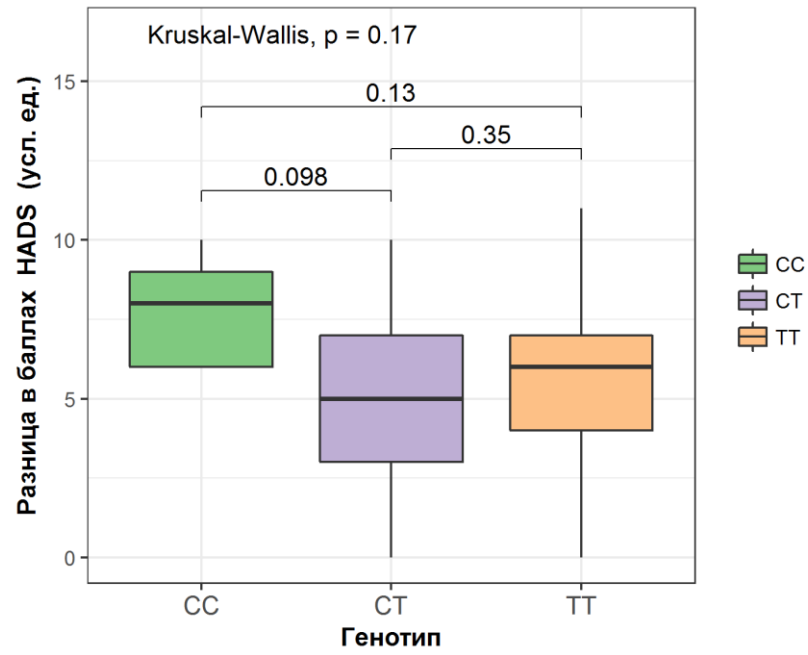


Рисунок 3.2.1.2.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с разными генотипами

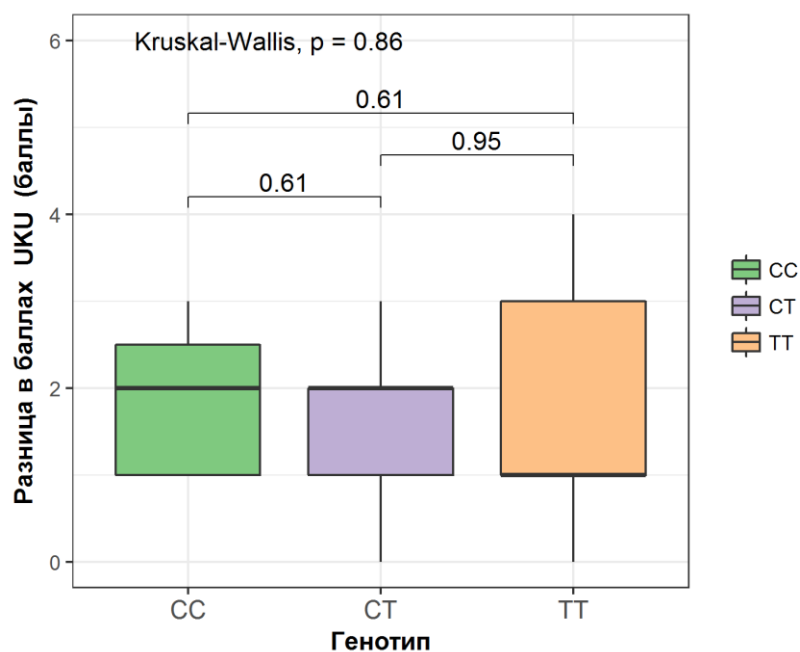


Рисунок 3.2.1.3.а. Изменение количества баллов с 1-го по 3-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

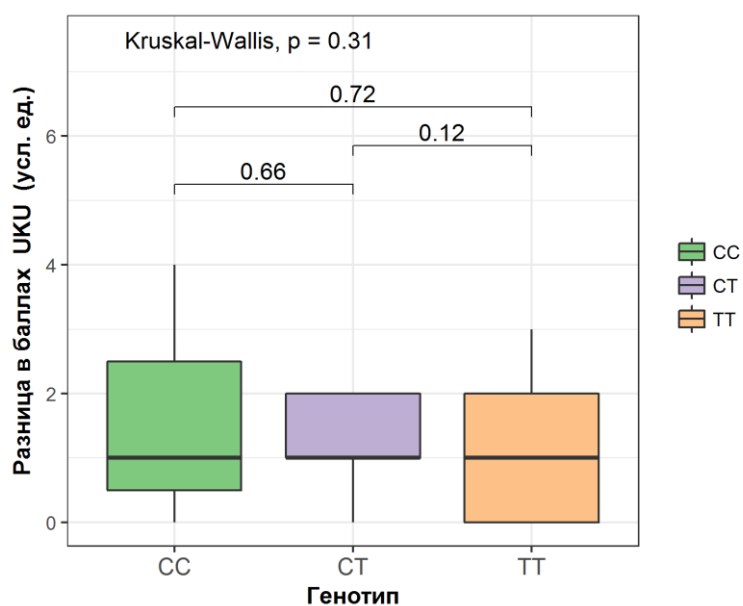


Рисунок 3.2.1.3.б. Изменение количества баллов с 3-го по 5-й день терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

Таблица 3.2.1.1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 1-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	16,00 [15,00;18,00]	18,50 [16,00;21,00]	0,16	18,50 [16,00;21,00]	18,00 [16,00;20,00]	0,39	18,00 [16,00;20,00]	16,00 [15,00;18,00]	0,30	0,31
PACS	8,00 [7,50;9,00]	8,00 [7,00;9,00]	0,93	8,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,00;9,00]	0,35	8,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,50;9,00]	0,54	0,59
VAS	56,00 [46,00;57,00]	45,00 [41,00;50,75]	0,04	45,00 [41,00;50,75]	50,00 [44,00;55,00]	0,06	50,00 [44,00;55,00]	56,00 [46,00;57,00]	0,31	0,05
CGI	4,00 [3,50;4,50]	3,00 [3,00;4,00]	0,21	3,00 [3,00;4,00]	4,00 [4,00;4,00]	0,07	4,00 [4,00;4,00]	4,00 [3,50;4,50]	0,53	0,13
HADS	28,00 [26,50;31,00]	28,50 [24,25;31,75]	0,85	28,50 [24,25;31,75]	28,00 [24,00;31,00]	0,48	28,00 [24,00;31,00]	28,00 [26,50;31,00]	0,56	0,70
HAM-A	19,00 [14,00;20,00]	17,00 [14,25;18,00]	0,61	17,00 [14,25;18,00]	18,00 [16,00;19,00]	0,11	18,00 [16,00;19,00]	19,00 [14,00;20,00]	0,95	0,29
UKU	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00	1,00

Таблица 3.2.1.2 Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 3-й день исследования

Показатель	Генотип CC (N = 28)	Генотип CT (N = 37)	<i>p</i>	Генотип CT (N = 37)	Генотип TT (N = 16)	<i>p</i>	Генотип TT (N = 16)	Генотип CC (N = 28)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	7,00 [6,50;8,50]	7,00 [6,00;7,00]	0,2 6	7,00 [6,00;7,00]	7,00 [6,00;8,00]	0,0 4	7,00 [6,00;8,00]	7,00 [6,50;8,50]	0,7 6	0,11
PACS	3,00 [3,00;3,50]	3,00 [3,00;3,00]	0,5 2	3,00 [3,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,4 7	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [3,00;3,50]	0,3 3	0,52
VAS	18,00 [16,50;21,50]	16,00 [13,00;17,75]	0,0 4	16,00 [13,00;17,75]	17,00 [15,00;19,00]	0,1 0	17,00 [15,00;19,00]	18,00 [16,50;21,50]	0,2 3	0,07
CGI	2,00 [1,50;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,0 8	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,4 2	1,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,50;2,00]	0,0 2	0,07
HADS	12,00 [11,50;12,00]	10,00 [8,25;11,00]	0,0 5	10,00 [8,25;11,00]	11,00 [9,00;11,00]	0,2 9	11,00 [9,00;11,00]	12,00 [11,50;12,00]	0,0 8	0,09
HAMD	7,00 [6,00;7,00]	6,00 [5,00;6,00]	0,0 4	6,00 [5,00;6,00]	6,00 [5,00;7,00]	0,3 5	6,00 [5,00;7,00]	7,00 [6,00;7,00]	0,1 5	0,13
UKU	5,00 [3,50;5,00]	5,00 [4,00;5,00]	0,5 7	5,00 [4,00;5,00]	4,00 [4,00;5,00]	0,5 8	4,00 [4,00;5,00]	5,00 [3,50;5,00]	0,7 9	0,78

Таблица 3.2.1.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	3,00 [2,50;4,50]	3,00 [3,00;4,00]	0,84	3,00 [3,00;4,00]	4,00 [3,00;5,00]	0,14	4,00 [3,00;5,00]	3,00 [2,50;4,50]	0,67	0,34
PACS	1,00 [1,00;1,50]	2,00 [1,00;2,00]	0,29	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,00]	0,68	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;1,50]	0,20	0,42
VAS	11,00 [9,50;12,50]	8,00 [6,00;10,75]	0,01	8,00 [6,00;10,75]	9,00 [7,00;11,00]	0,15	9,00 [7,00;11,00]	11,00 [9,50;12,50]	0,07	0,03
CGI	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,20	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,40	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	0,32	0,35
HADS	5,00 [4,00;5,50]	5,00 [4,00;6,00]	0,78	5,00 [4,00;6,00]	5,00 [3,00;6,00]	0,99	5,00 [3,00;6,00]	5,00 [4,00;5,50]	0,69	0,93
HAMD	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;4,00]	0,21	3,00 [2,00;4,00]	3,00 [3,00;4,00]	0,10	3,00 [3,00;4,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,02	0,04
UKU	3,00 [2,00;4,00]	4,00 [3,00;4,75]	0,23	4,00 [3,00;4,75]	5,00 [4,00;6,00]	<0,001	5,00 [4,00;6,00]	3,00 [2,00;4,00]	0,01	<0,001

Таблица 3.2.1.4. Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	9,00 [8,50;10,50]	12,50 [9,00;15,00]	0,07	12,50 [9,00;15,00]	11,00 [9,00;13,00]	0,17	11,00 [9,00;13,00]	9,00 [8,50;10,50]	0,20	0,11
PACS	5,00 [4,00;6,00]	5,00 [4,00;6,75]	0,87	5,00 [4,00;6,75]	5,00 [4,00;6,00]	0,55	5,00 [4,00;6,00]	5,00 [4,00;6,00]	0,89	0,83
VAS	30,00 [27,50;38,50]	29,00 [24,00;36,00]	0,31	29,00 [24,00;36,00]	32,00 [26,00;38,00]	0,33	32,00 [26,00;38,00]	30,00 [27,50;38,50]	0,87	0,50
CGI	2,00 [1,50;3,00]	2,00 [1,25;3,00]	0,87	2,00 [1,25;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,04	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [1,50;3,00]	0,43	0,13
HADS	16,00 [14,50;20,50]	19,00 [14,25;21,75]	0,65	19,00 [14,25;21,75]	18,00 [13,00;21,00]	0,38	18,00 [13,00;21,00]	16,00 [14,50;20,50]	1,00	0,66
HAMD	12,00 [7,50;13,50]	11,00 [8,00;13,00]	0,93	11,00 [8,00;13,00]	12,00 [10,00;14,00]	0,18	12,00 [10,00;14,00]	12,00 [7,50;13,50]	0,62	0,40
UKU	2,00 [1,00;2,50]	2,00 [1,00;2,00]	0,61	2,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;3,00]	0,95	1,00 [1,00;3,00]	2,00 [1,00;2,50]	0,61	0,86

Таблица 3.2.1.5. Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 3-го по 5-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	<i>p</i>	Генотип <i>CT</i> (N = 37)	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	<i>p</i>	Генотип <i>TT</i> (N = 16)	Генотип <i>CC</i> (N = 28)	<i>p</i>	<i>p</i> (для 3 групп)
SoPA	5,00 [3,50;5,00]	3,00 [2,00;4,75]	0,21	3,00 [2,00;4,75]	4,00 [2,00;5,00]	0,64	4,00 [2,00;5,00]	5,00 [3,50;5,00]	0,43	0,51
PACS	2,00 [1,00;2,50]	1,00 [1,00;2,00]	0,32	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	0,40	1,00 [1,00;2,00]	2,00 [1,00;2,50]	0,14	0,28
VAS	8,00 [5,50;9,50]	7,50 [5,00;10,00]	0,94	7,50 [5,00;10,00]	8,00 [4,00;11,00]	0,56	8,00 [4,00;11,00]	8,00 [5,50;9,50]	0,72	0,82
CGI	1,00 [0,50;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,42	0,00 [0,00;1,00]	0,00 [0,00;1,00]	0,32	0,00 [0,00;1,00]	1,00 [0,50;1,00]	0,12	0,26
HADS	8,00 [6,00;9,00]	5,00 [3,00;7,00]	0,10	5,00 [3,00;7,00]	6,00 [4,00;7,00]	0,35	6,00 [4,00;7,00]	8,00 [6,00;9,00]	0,13	0,17
HAMD	4,00 [3,00;5,00]	3,00 [2,00;3,00]	0,01	3,00 [2,00;3,00]	2,00 [2,00;4,00]	0,72	2,00 [2,00;4,00]	4,00 [3,00;5,00]	0,01	0,03
UKU	1,00 [0,50;2,50]	1,00 [1,00;2,00]	0,66	1,00 [1,00;2,00]	1,00 [0,00;2,00]	0,12	1,00 [0,00;2,00]	1,00 [0,50;2,50]	0,72	0,31

3.2.2. Влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T на эффективность и безопасность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом

По результатам генотипирования *ABCB1* по 3435C>T (*rs1045642*) у 81 пациента с цитотимией:

- Число гомозиготных носителей немутантного генотипа (генотип *CC*) – 18 (22,2%).
- Число гетерозиготных носителей (генотип *CT*) составило – 35 (45,7%);
- Число гомозиготных носителей мутантного генотипа (генотип *TT*) – 26 (32,1%).

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,48$, $p = 0,48$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших карбамазепин, представлены в таблицах 3.2.2.1-3.

На рисунке 3.2.2.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (НАМ-D) у пациентов с разными генотипами. Как видно, уже на момент начала исследования сравниваемые группы не были сопоставимы по изучаемому показателю: (*CC*) 17,00 [15,00; 19,00], (*CT*) 19,00 [17,00; 21,00], (*TT*) 15,00 [13,75; 16,00], $p < 0,001$. К 9-му дню исследования выраженность депрессии по шкале НАМ-D статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (*CC*) 9,00 [7,00; 9,75], (*CT*) 10,00 [9,00; 11,0], (*TT*) 12,00 [11,00; 12,25], $p < 0,001$. Статистически значимые различия сохранялись и на 16-й день: (*CC*) 4,00 [4,00; 5,00], (*CT*) 5,00 [4,00; 5,00], (*TT*) 7,00 [6,75; 8,00], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам наблюдалось как отсутствие, так и наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1* (*rs1045642*) во все дни исследования в зависимости от психометрической шкалы.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 3.2.2.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (CC) 0,00 [0,00; 0,00], (CT) 0,00 [0,00; 0,00], (TT) 0,00 [0,00; 0,00], $p = 1,00$. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU уже статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 4,00 [4,00; 4,00], (CT) 4,00 [4,00; 4,00], (TT) 6,00 [4,75; 6,00], $p < 0,001$. Статистически значимые различия сохранялись и на 16-й день терапии: (CC) 3,50 [3,00; 4,75], (CT) 4,00 [4,00; 5,00], (TT) 6,50 [6,00; 7,00], $p < 0,001$. Мы сравнили динамику изменения количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с разными генотипами. По результатам анализа были получены данные, представленные в таблицах 3.2.2.4-5.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (НАМ-D) у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.2.2.3.а и 3.2.2.3.б. Изменение количества баллов с 1-го по 9-й день терапии карбамазепином составило для пациентов с генотипом CC 8,00 [7,25; 10,00], с генотипом CT 9,00 [8,00; 11,00], с генотипом TT 3,00 [2,00; 5,00], $p < 0,001$. С 9-го по 16-й день терапии: CC 4,00 [3,00; 5,00], CT 5,00 [4,00; 6,00], TT 5,00 [2,75; 6,25], $p = 0,33$.

Графическое отображение данных динамики изменения количества баллов по шкале UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунках 3.2.2.4.а и 3.2.2.4.б. Изменение количества баллов с 1-го по 9-й день терапии составило для пациентов с генотипом CC 3,00 [2,00; 3,00], CT 3,00 [2,00; 3,00], TT 4,00 [3,75; 5,00], $p < 0,001$. С 9-го по 16-й день терапии: CC 1,50 [0,25; 2,00], CT 1,00 [1,00; 2,00], TT 1,50 [1,00; 2,00], $p = 0,73$.

В ходе исследования статистически показано, что профиль безопасности карбамазепина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 3435C>T гена

ABCB1, что, вероятно, может быть связано с влиянием данного полиморфизма на эффективность и безопасность терапии карбамазепином пациентов с циклотимией, однако необходимо отметить недостаточную статистическую мощность, ввиду того, что в группу пациентов с генотипом *СТ* было включено только 6 пациентов, при этом гомозиготных носителей дикого аллеля *T* зарегистрировано не было. Такое распределение частот аллелей подчиняется закону Харди-Вайнберга и совпадает с данными, полученными нами ранее на других пациентах русской популяции.

Таким образом, полученные на имеющемся материале результаты, не позволяют подтвердить или опровергнуть данные ранее проводимых исследований. В исследовании Zhu X [Zhu X, 2013] была получена статистически значимая разница в отношении концентрации карбамазепина и его метаболита у пациентов с эпилепсией. При этом важно отметить, что в исследовании Zhu X было набрано 210 пациентов, из которых 78 имели генотипы *СТ* или *ТТ* по полиморфному маркеру 3435C>T гена *ABCB1*, т.е. дикий аллель у пациентов данного исследования встречался чаще, чем у пациентов, попавших в нашу выборку, что, вероятно, связано с тем, что исследование проводилось на популяции китайцев, а наше исследование на русской популяции. Тем не менее, исследователи набрали выборку, обладающую статистической мощностью для проведения анализа, что позволило достичь статистической значимости.

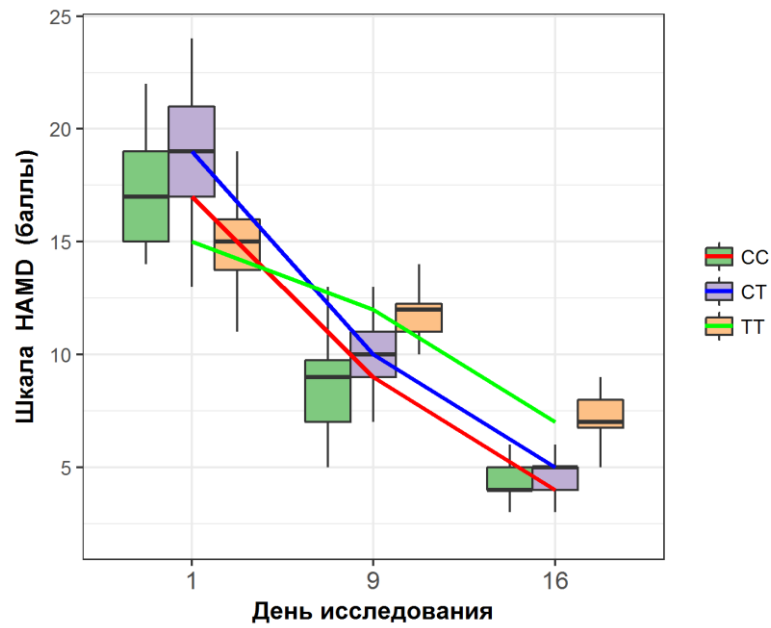


Рисунок 3.2.2.1. Динамика симптоматики по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) у пациентов с разными генотипами

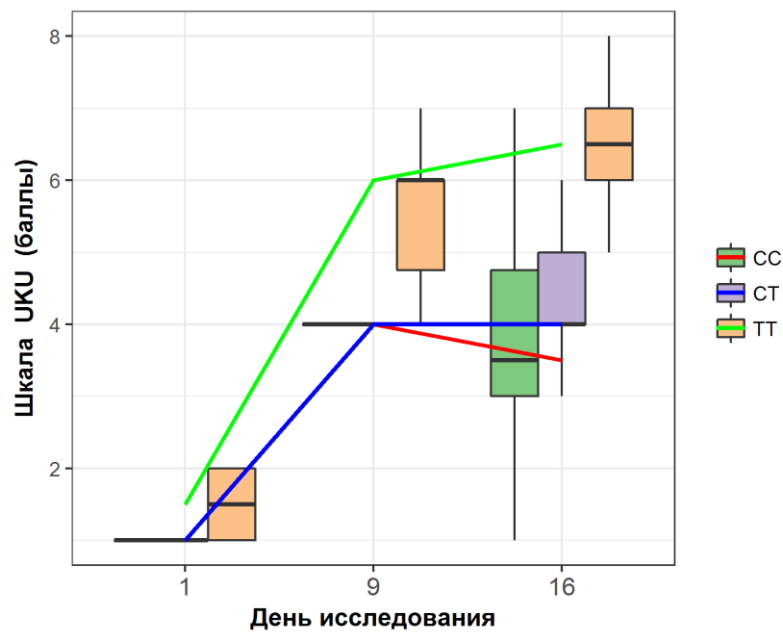


Рисунок 3.2.2.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

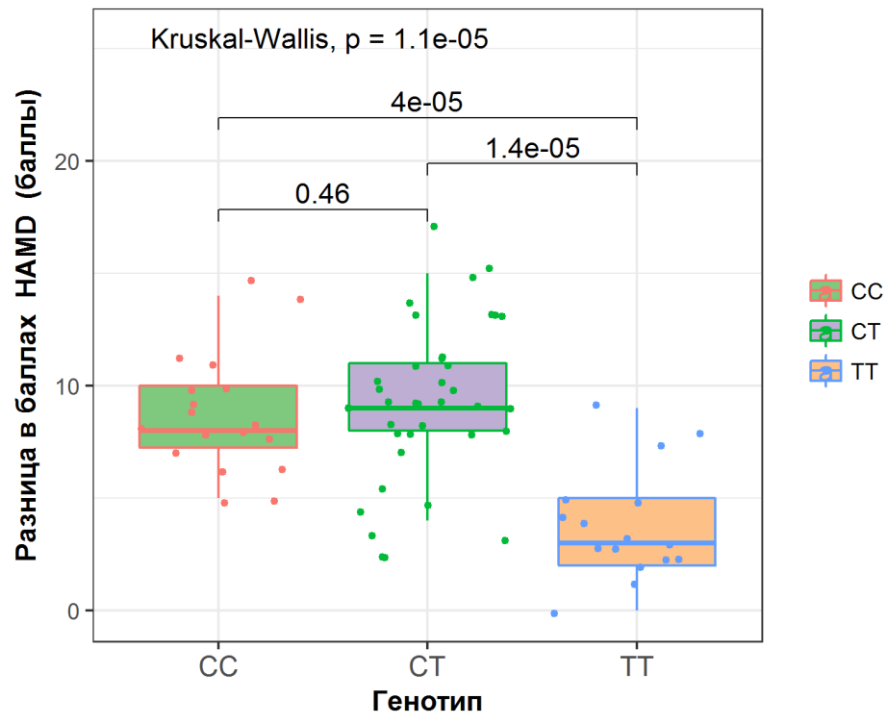


Рисунок 3.2.2.3.а. Изменение количества баллов с 1-го по 9-й день терапии карбамазепином по шкале депрессии Гамильтона у пациентов с разными генотипами

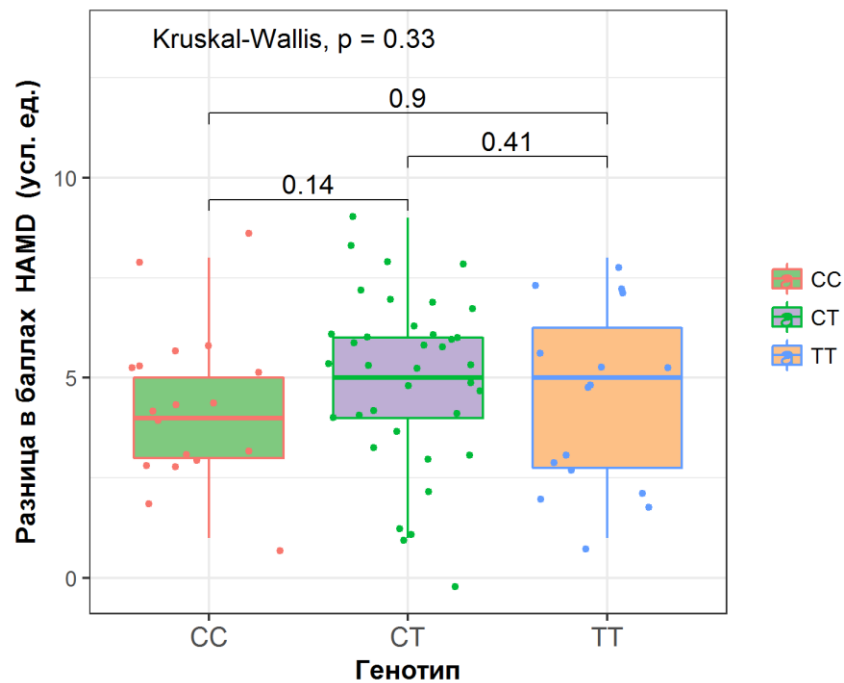


Рисунок 3.2.2.3.б. Изменение количества баллов с 9-го по 16-й день терапии карбамазепином по шкале депрессии Гамильтона у пациентов с разными генотипами

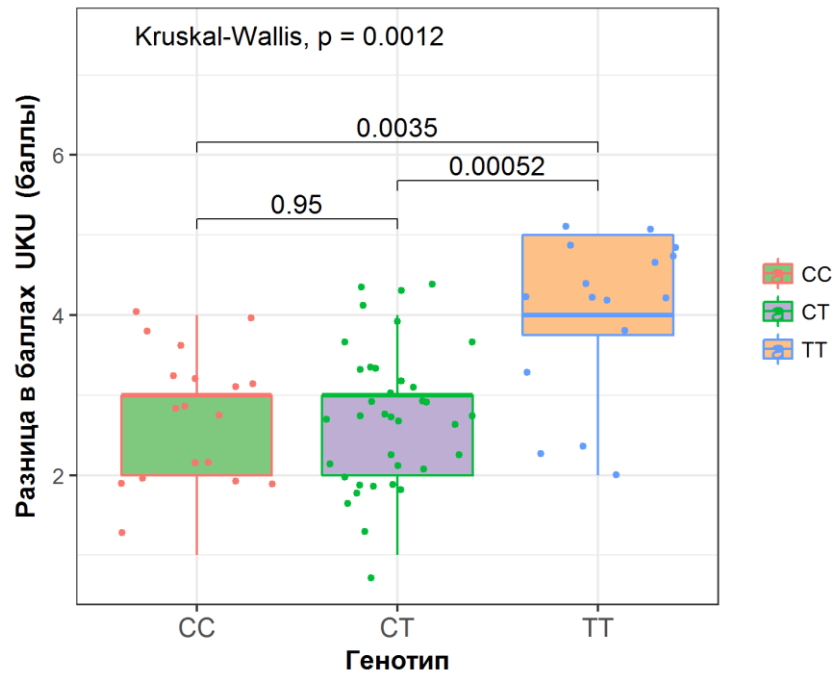


Рисунок 3.2.2.4.а. Изменение количества баллов с 1-го по 9-й день терапии карбамазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

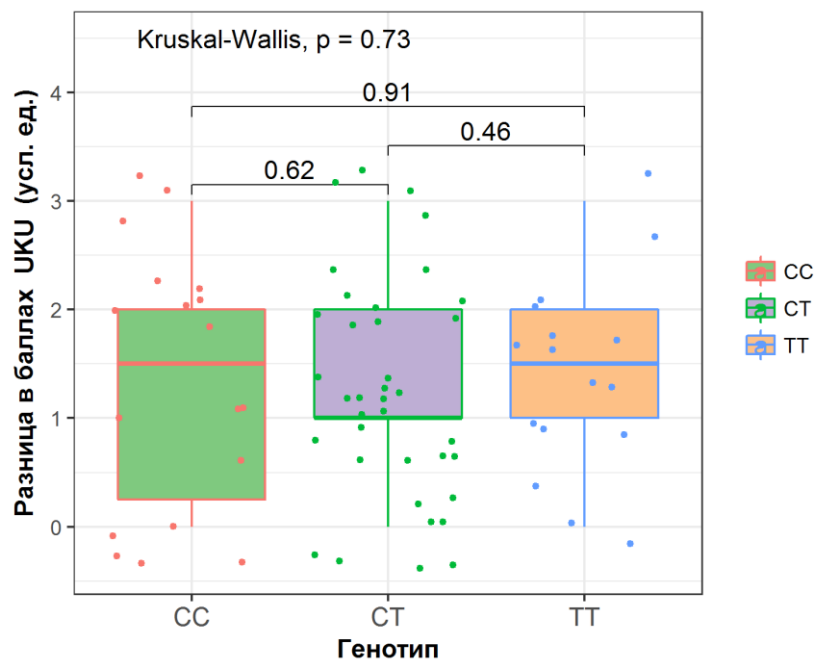


Рисунок 3.2.2.4.б. Изменение количества баллов с 9-го по 16-й день терапии карбамазепином по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепином (баллы), на 1-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (<i>N</i> = 18)	Генотип <i>CT</i> (<i>N</i> = 35)	Генотип <i>TT</i> (<i>N</i> = 26)	<i>p</i>
SoPA	17,00 [15,25;19,75]	18,00 [16,00;20,00]	18,00 [16,00;19,25]	0,95
PACS	8,00 [7,00;10,00]	9,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,00;8,25]	0,34
VAS	49,00 [41,50;51,75]	48,00 [44,00;56,00]	48,00 [41,75;49,25]	0,66
CGI	3,50 [3,00;4,00]	4,00 [4,00;5,00]	3,50 [3,00;4,00]	< 0,001
HADS	27,50 [24,75;32,00]	29,00 [25,00;31,00]	24,50 [22,75;30,00]	0,26
HAMD	17,00 [15,00;19,00]	19,00 [17,00;21,00]	15,00 [13,75;16,00]	< 0,001
UKU	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	1,00

Таблица 3.2.2.2

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепином (баллы), на 9-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (<i>N</i> = 18)	Генотип <i>CT</i> (<i>N</i> = 35)	Генотип <i>TT</i> (<i>N</i> = 26)	<i>p</i>
SoPA	9,50 [9,00;10,75]	10,00 [10,00;12,00]	12,00 [11,00;13,00]	< 0,001
PACS	5,00 [4,00;5,00]	5,00 [4,00;5,00]	5,00 [5,00;6,25]	< 0,001
VAS	24,00 [21,00;25,75]	24,00 [21,00;26,00]	34,00 [30,75;36,25]	< 0,001
CGI	2,00 [2,00;2,00]	2,00 [2,00;2,00]	3,00 [3,00;3,00]	< 0,001
HADS	15,00 [13,25;16,75]	15,00 [12,00;16,00]	19,00 [19,00;21,00]	< 0,001
HAMD	9,00 [7,00;9,75]	10,00 [9,00;11,00]	12,00 [11,00;12,25]	< 0,001
UKU	4,00 [4,00;4,00]	4,00 [4,00;4,00]	6,00 [4,75;6,00]	< 0,001

Таблица 3.2.2.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепин (баллы), на 16-й день исследования

Показатель	Генотип <i>CC</i> (<i>N</i> = 18)	Генотип <i>CT</i> (<i>N</i> = 35)	Генотип <i>TT</i> (<i>N</i> = 26)	<i>p</i>
SoPA	5,00 [4,00;6,00]	5,00 [4,00;6,00]	8,00 [7,00;8,25]	< 0,001
PACS	2,00 [2,00;2,00]	2,00 [2,00;3,00]	4,00 [3,00;4,00]	< 0,001
VAS	11,50 [10,00;13,50]	13,00 [11,00;14,00]	19,00 [16,75;21,00]	< 0,001
CGI	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	2,00 [1,75;2,00]	< 0,001
HADS	7,00 [6,00;7,75]	8,00 [8,00;10,00]	12,00 [10,75;13,25]	< 0,001
HAMD	4,00 [4,00;5,00]	5,00 [4,00;5,00]	7,00 [6,75;8,00]	< 0,001
UKU	3,50 [3,00;4,75]	4,00 [4,00;5,00]	6,50 [6,00;7,00]	< 0,001

Таблица 3.2.2.4

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 9-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (<i>N</i> = 18)	Генотип <i>CT</i> (<i>N</i> = 35)	Генотип <i>TT</i> (<i>N</i> = 26)	<i>p</i>
SoPA	8,00 [6,00;10,75]	8,00 [5,00;10,00]	6,00 [3,50;8,25]	0,11
PACS	4,00 [2,00;5,00]	4,00 [3,00;5,00]	2,00 [1,75;3,25]	0,01
VAS	22,50 [19,50;29,75]	26,00 [19,00;32,00]	13,00 [6,50;17,75]	< 0,001
CGI	2,00 [1,00;2,00]	2,00 [2,00;3,00]	1,00 [0,00;1,00]	< 0,001
HADS	12,50 [9,50;17,50]	14,00 [12,00;15,00]	4,50 [3,00;11,25]	< 0,001
HAMD	8,00 [7,25;10,00]	9,00 [8,00;11,00]	3,00 [2,00;5,00]	< 0,001
UKU	3,00 [2,00;3,00]	3,00 [2,00;3,00]	4,00 [3,75;5,00]	< 0,001

Таблица 3.2.2.5

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 9-го по 16-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Показатель	Генотип <i>CC</i> (<i>N</i> = 18)	Генотип <i>CT</i> (<i>N</i> = 35)	Генотип <i>TT</i> (<i>N</i> = 26)	<i>p</i>
SoPA	5,00 [3,00;6,00]	6,00 [4,00;7,00]	4,00 [3,00;5,25]	0,12
PACS	2,00 [2,00;3,00]	2,00 [1,00;3,00]	2,00 [2,00;3,00]	0,69
VAS	12,00 [9,25;13,75]	10,00 [7,00;14,00]	13,50 [11,75;19,00]	0,04
CGI	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,00]	1,00 [1,00;1,25]	0,12
HADS	9,00 [6,00;9,00]	6,00 [3,00;8,00]	7,00 [5,00;9,00]	0,04
HAMD	4,00 [3,00;5,00]	5,00 [4,00;6,00]	5,00 [2,75;6,25]	0,33
UKU	1,50 [0,25;2,00]	1,00 [1,00;2,00]	1,50 [1,00;2,00]	0,73

Таким образом, в данной главе было проанализировано влияние отдельных полиморфных меркеров на эффективность и безопасность психофармакотерапии аффективных и тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом. Было показано, что *CYP2C19* и *ABCB1* могут оказывать влияние на эффективность и безопасность терапии тревожных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиазепином у пациентов с алкогольной зависимостью, а *ABCB1* на безопасность карбамазепина.

ГЛАВА 4. Оценка влияния активности изофермента CYP2D6 (оцененной с помощью метаболического отношения эндогенного субстрата пинолина и метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина в моче) на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом

4.1. Влияние активности CYP2D6 на риск развития нежелательных лекарственных реакций и резистентности терапии депрессивных расстройства флувоксамином у пациентов с алкоголизмом

По результатам генотипирования *CYP2D6* по 1846G>A (*rs3892097*) у 117 пациентов:

- Число гомозиготных носителей нормального генотипа GG составило - 85 (72,6%);
- Число гетерозиготных носителей носителями генотипа GA составило - 32 (27,4%);
- Гомозиготных носителей мутантного генотипа AA обнаружено не было.

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 2,94$, $p = 0,09$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших флувоксамин, представлены в таблицах 4.1.1-5.

На рисунке 4.1.1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 13,0 [13,0; 14,0],

(GA) 14,0 [13,0; 15,0], $p = 0,395$. К 9-му дню исследования выраженность депрессивной симптоматики по шкале HAMD статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 7,0 [6,0; 8,0], (GA) 4,0 [3,0; 5,0], $p < 0,001$. Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [1,0; 3,0], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 (rs3892097) на 9-й и 16-й дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности нежелательных лекарственных реакций НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 4.1.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (GG) 0,0 [0,0; 0,0], (GA) 0,0 [0,0; 0,0], $p = 1,00$. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 3,0 [2,0; 4,0], (GA) 4,0 [4,0; 4,2], $p < 0,001$. Разница нарастала на 16-й терапии: (GG) 9,0 [9,0; 10,0], (GA) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$.

Результаты фенотипирования представлены в таблице 4.1.6. Была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения пинолина и его метаболита: GA – 0,21 [0,09; 0,43], GG – 0,56 [0,16; 1,29], $p = 0,001$ (рисунок 4.1.3).

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой средней силы обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,467$, $p < 0,05$, рисунок 4.1.4). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,173$, $p > 0,05$, рисунок 4.1.5).

В ходе исследования статистически показано, что эффективность и безопасность терапии депрессивных расстройств флувоксамином различается у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 1846G>A

(rs3892097) гена *CYP2D6*. У пациентов, являющихся носителями генотипов GA, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей минорного аллеля A, терапия флувоксамином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля A. При этом эффективность терапии флувоксамином, оцененная с помощью психометрических шкал, была более выражена у пациентов с генотипом GA, в сравнении с пациентами, имеющими генотип GG.

Результаты нашей работы совпадают с данными мета-анализа, опубликованными Каролинским фармакогенетическим консорциумом, исследования, вошедшие в который, были проведены на европейских пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством [Hicks JK, 2015].

Анализируя показатель безопасности флувоксамина можно предположить, что у пациентов, являющихся носителями минорного аллеля A, повышается риск развития нежелательных реакций. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента *CYP2D6*, что замедлению биотрансформации и элиминации флувоксамина из организма, нарастанию его плазменной концентрации, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней может дойти больше активного лекарства, а это может повысить риск развития нежелательных лекарственных реакций. Аналогичным механизмом можно объяснить и более выраженный эффект терапии флувоксамином пациентов с депрессивными расстройствами.

Данные генотипирования частично подтверждаются результатами фенотипирования, учитывающего возможные отклонения в активности *CYP2D6*, оцененного по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита, ввиду наличия сопутствующих поражений печени у пациентов. Было показано, что с возрастанием активности *CYP2D6*, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболического отношения, снижалась

эффективность терапии флувоксамином, представленная разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам до и после лечения.

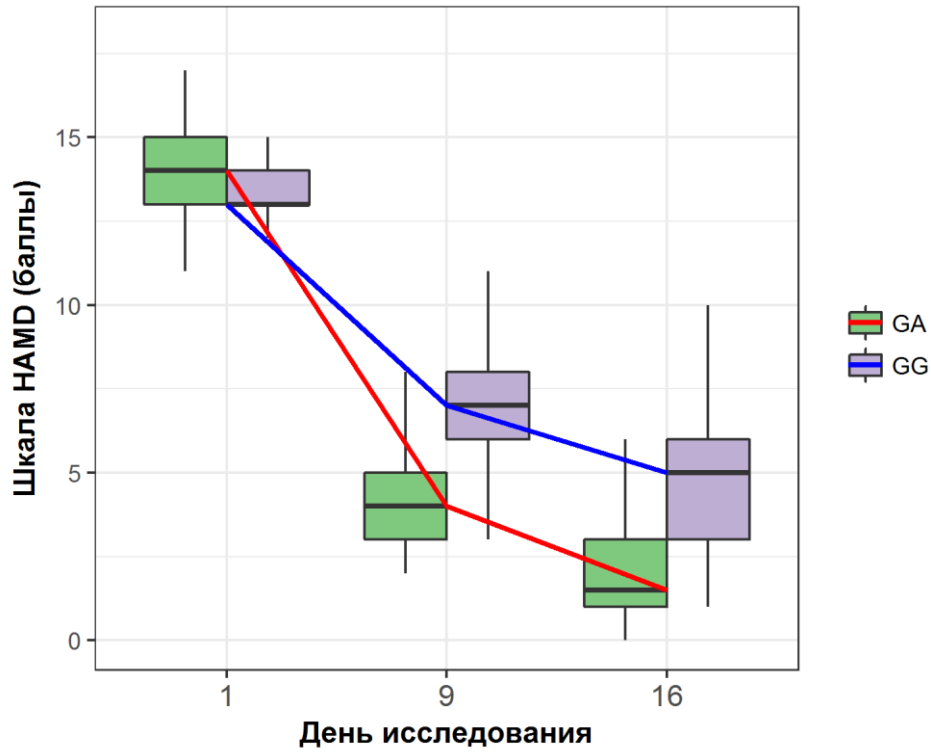


Рисунок 4.1.1. Динамика симптоматики по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами

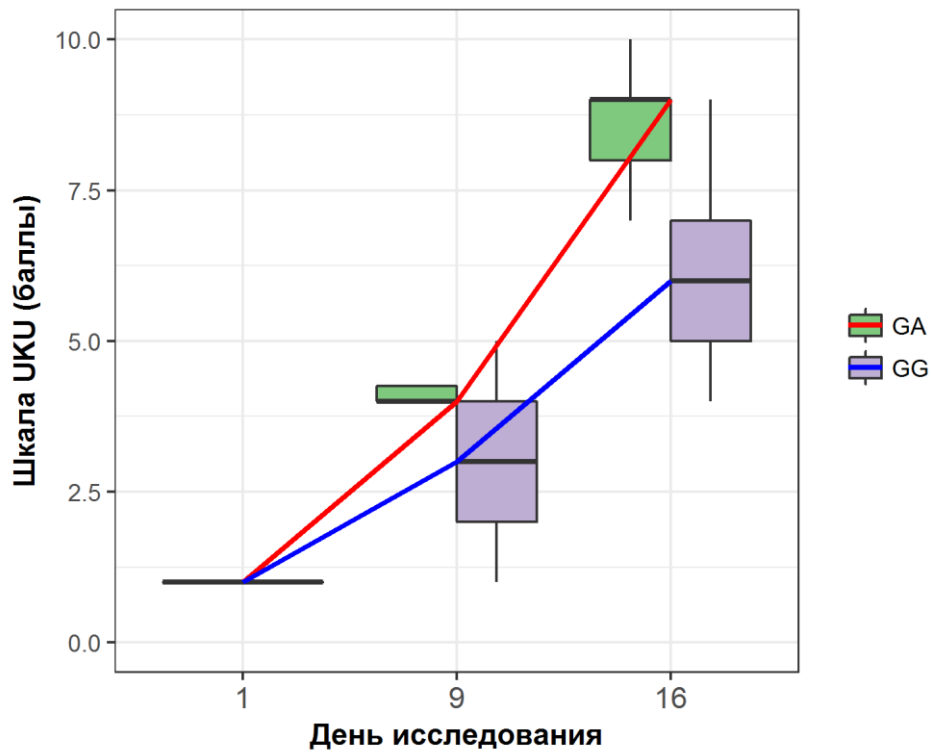


Рисунок 4.1.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

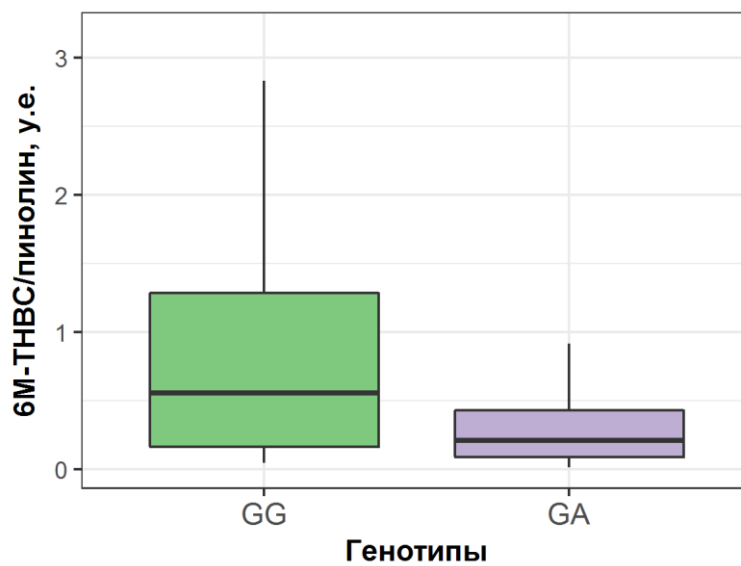


Рисунок 4.1.3. Разница в показателе отношения концентраций пинолина и его метаболита у пациентов с разными генотипами

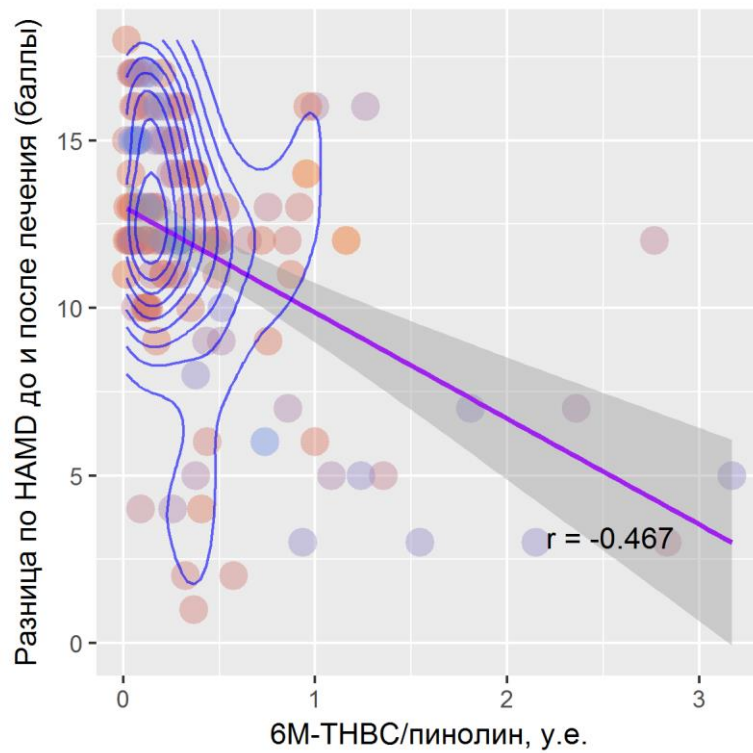


Рисунок 4.1.4. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с эффективностью терапии депрессивного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD)

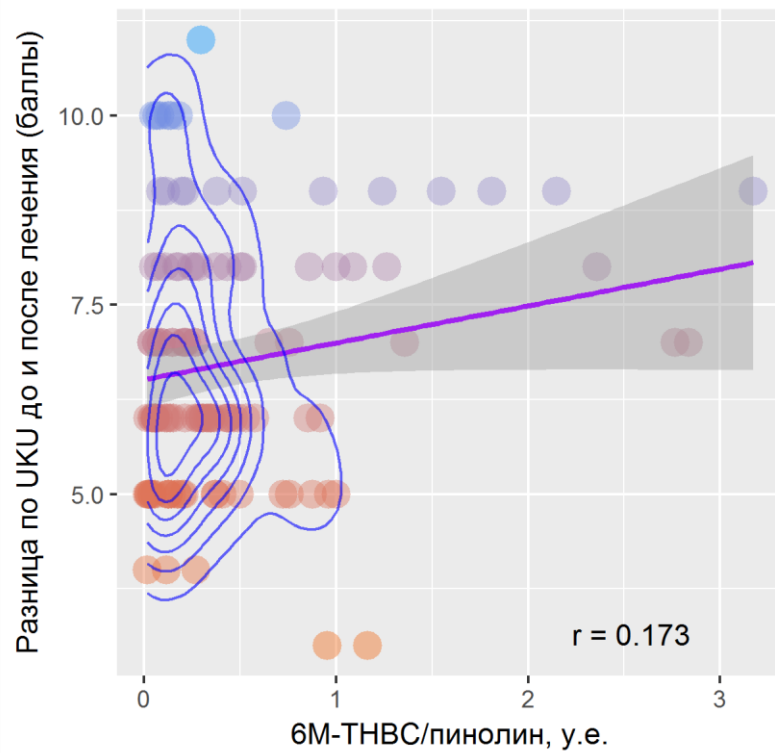


Рисунок 4.1.5. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

Таблица 4.1.1.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), на 1-й день исследования

Шкала	GG (N = 85)	GA (N = 32)	p
PACS	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,902
BAШ	30,0 [28,0; 33,0]	31,0 [27,0; 33,0]	0,752
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,889
HADS	22,0 [20,0; 24,0]	22,0 [20,8; 24,2]	0,273
HAMD	13,0 [13,0; 14,0]	14,0 [13,0; 15,0]	0,395
UKU	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,000

Таблица 4.1.2.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), на 9-й день исследования

Шкала	GG (N = 85)	GA (N = 32)	p
PACS	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 3,0]	<0,001
BAШ	16,0 [14,0; 19,0]	10,0 [7,0; 12,0]	<0,001
CGI	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	12,0 [10,0; 14,0]	7,0 [6,0; 9,0]	<0,001
HAMD	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,0; 5,0]	<0,001
UKU	3,0 [2,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,2]	<0,001

Таблица 4.1.3.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших флувоксамин (баллы), на 5-й день исследования

Шкала	GG (N = 85)	GA (N = 32)	p
PACS	3,0 [2,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	<0,001
BAШ	10,0 [8,0; 13,0]	4,0 [2,0; 7,0]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	<0,001
HADS	8,0 [6,0; 10,0]	4,0 [2,8; 6,0]	<0,001
HAMD	5,0 [3,0; 6,0]	1,5 [1,0; 3,0]	<0,001
UKU	6,0 [5,0; 7,0]	9,0 [8,0; 9,0]	<0,001

Таблица 4.1.4.

Разница в значениях показателей концентраций пинолина и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	GA (N = 32)	GG (N = 85)	p
Отношение THBC/пинолин (y.e.)	0,21 [0,09; 0,43]	0,56 [0,16; 1,29]	0,001
Пинолин (пг/мл)	1462,20 [1143,44; 1839,17]	1628,43 [1353,36; 2121,62]	0,120
6М-THBC (пг/мл)	298,35 [106,40; 658,14]	846,85 [222,32; 2179,40]	0,001

Таким образом, в исследовании было продемонстрировано изучено влияние активности CYP2D6, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина, на показатель эффективности терапии флувоксамином депрессивных расстройств у пациентов с алкоголизмом. Данное влияние было также показано с использованием результатов генотипирования. По результатам генотипирования было также показано существование разницы в показателе безопасности у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6 1846G>A*. Проанализировав полученные данные и на основании имеющихся результатов других исследований, мы предположили, что носительство аллеля A пациентами в положении *1846G>A* гена *CYP2D6* может приводить к замедлению скорости элиминации флувоксамина, что клинически может выражаться в повышенном риске развития его нежелательных лекарственных реакций, но, в тоже время, и более выраженном эффекте лекарства. Это необходимо учитывать при назначении флувоксамина пациентам с депрессивными расстройствами, являющихся носителями A-аллеля. В частности, с целью снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций у НЛР данной категории

пациентов рекомендуется начинать терапию с более низких доз флувоксамина, чем того требует клиническая картина, при этом, не выходя за рамки существующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.

4.2. Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность терапии депрессивных расстройств миртазапином у пациентов с алкогольной зависимостью

Генотипирование *CYP2D6* по *1846G>A (rs3892097)* у 109 пациентов показало:

- Число гомозиготных носителей нормального генотипа *GG* составило - 81 (74,3%);
- Число гетерозиготных носителей генотипа *GA* составило - 28 (25,7%);
- Гомозиготных носителей мутантного генотипа *AA* обнаружено не было.

Распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (результат теста $\chi^2 = 2,37$, $p = 0,12$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций для пациентов, получавших миртазапин, представлены в таблицах 4.2.1-3.

На рисунке 4.2.1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (*GG*) 13,0 [12,0; 14,0], (*GA*) 13,0 [12,0; 13,0], $p = 0,194$. К 9-му дню исследования выраженность депрессивной симптоматики по шкале HAM-D статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (*GG*) 7,0 [6,0; 8,0], (*GA*) 4,0 [3,8; 5,0], $p < 0,001$. Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (*GG*) 5,0 [3,0; 6,0], (*GA*) 1,5 [0,8; 3,2], $p < 0,001$. По другим психометрическим

шкалам также наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $1846G>A$ гена *CYP2D6* (*rs3892097*) на 9-й и 16-й дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности нежелательных лекарственных реакций UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 4.2.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (*GG*) 0,0 [0,0; 0,0], (*GA*) 0,0 [0,0; 0,0], $p = 1,000$. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (*GG*) 3,0 [3,0; 3,0], (*GA*) 4,0 [4,0; 5,0], $p < 0,001$. Разница нарастала на 16-й терапии: (*GG*) 6,0 [6,0; 7,0], (*GA*) 8,5 [8,0; 10,0], $p < 0,001$.

Результаты фенотипирования представлены в таблице 4.2.4. Была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения пинолина и его метаболита: *GA* – 0,30 [0,12; 0,51], *GG* – 0,71 [0,42; 1,12], $p < 0,001$ (рисунок 4.2.3).

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой средней силы обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$, рисунок 4.2.4). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$, рисунок 4.2.5).

Нежелательные явления, которые могут быть потенциально связаны с изучаемым медицинским вмешательством отсутствовали.

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности терапии депрессивных расстройств миртазапином у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру $1846G>A$ (*rs3892097*) гена *CYP2D6*. У пациентов, являющихся носителями генотипов *GA*, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что

свидетельствует о том, что у пациентов, носителей минорного аллеля А, терапия миртазапином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля А. При этом эффективность терапии миртазапином, оцененная с помощью психометрических шкал, была более выражена у пациентов с генотипом GA, в сравнении с пациентами, имеющими генотип GG.

Результаты нашей работы совпадают с данными мета-анализа, опубликованными Каролинским фармакогенетическим консорциумом, исследования, вошедшие в который, были проведены на европейских пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством [Hicks J, 2015].

Анализируя показатель безопасности миртазапина можно предположить, что у пациентов, являющихся носителями минорного аллеля А, повышается риск развития нежелательных реакций. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента CYP2D6, что способствует замедлению биотрансформации и элиминации миртазапина из организма, нарастанию его плазменной концентрации, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней может дойти больше активного лекарства, а это может повысить риск развития нежелательных лекарственных реакций. Аналогичным механизмом можно объяснить и более выраженный эффект терапии миртазапином пациентов с депрессивными расстройствами.

Данные генотипирования подтверждаются результатами фенотипирования, учитывающего возможные отклонения в активности CYP2D6, оцененного по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита, ввиду наличия сопутствующих поражений печени у пациентов. Было показано, что с возрастанием активности CYP2D6, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболического отношения, снижалась эффективность терапии миртазапином, представленная разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам до и после лечения. А тоже время, у пациентов с низкой активностью CYP2D6, в том числе, у носителей минорного

аллеля А полиморфизма 1846G>А гена *CYP2D6*, ухудшался профиль безопасности, оцененный с помощью шкалы выраженности НЛР UKU.

В исследовании было изучено влияние активности *CYP2D6*, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина, на показатель эффективности и безопасности терапии депрессивных расстройств миртазапином у пациентов с алкогольной зависимостью. Данное влияние было также показано с использованием результатов генотипирования. По результатам генотипирования было также показано существование разницы в показателе безопасности у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP2D6* 1846G>А. Проанализировав полученные данные и на основании имеющихся результатов других исследований, мы предположили, что носительство аллеля А пациентами в положении 1846G>А гена *CYP2D6* может приводить к замедлению скорости элиминации миртазапина, что клинически может выражаться в повышенном риске развития его нежелательных лекарственных реакций, но, в тоже время, и более выраженном эффекте лекарства. Это необходимо учитывать при назначении миртазапина пациентам с депрессивными расстройствами, являющихся носителями А-аллеля. В частности, с целью снижения риска развития нежелательных лекарственных реакций у данной категории пациентов рекомендуется начинать терапию с более низких доз миртазапина, чем того требует клиническая картина, при этом, не выходя за рамки существующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.

Таблица 4.2.1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших миртазапин (баллы), на 1-й день исследования

Шкала	GG (N = 81)	GA (N = 28)	<i>p</i>
PACS	7,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 7,0]	0,600
BAШ	30,0 [27,0; 32,0]	30,5 [29,0; 32,0]	0,373
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,610
HADS	22,0 [21,0; 24,0]	22,0 [20,0; 23,2]	0,341
HAMD	13,0 [12,0; 14,0]	13,0 [12,0; 13,0]	0,194
UKU	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,000

Таблица 4.2.2

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших миртазапин (баллы), на 9-й день исследования

Шкала	GG (N = 81)	GA (N = 28)	<i>p</i>
PACS	4,0 [3,0; 4,0]	2,0 [2,0; 2,0]	<0,001
BAШ	17,0 [14,0; 18,0]	11,0 [9,8; 12,0]	<0,001
CGI	2,0 [2,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	12,0 [10,0; 14,0]	7,5 [4,0; 9,2]	<0,001
HAMD	7,0 [6,0; 8,0]	4,0 [3,8; 5,0]	<0,001
UKU	3,0 [3,0; 3,0]	4,0 [4,0; 5,0]	<0,001

Таблица 4.2.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших мirtазапин (баллы), на 16-й день исследования

Шкала	GG (N = 81)	GA (N = 28)	p
PACS	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
BAШ	11,0 [9,0; 13,0]	4,5 [2,0; 6,5]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	<0,001
HADS	8,0 [6,0; 10,0]	4,0 [2,0; 6,0]	<0,001
HAMD	5,0 [3,0; 6,0]	1,5 [0,8; 3,2]	<0,001
UKU	6,0 [6,0; 7,0]	8,5 [8,0; 10,0]	<0,001

Таблица 4.2.4

Разница в значениях показателей концентраций пинолина и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	GA (N = 28)	GG (N = 81)	p
Отношение ТНВС/пинолин (y.e.)	0,30 [0,12; 0,51]	0,71 [0,42; 1,12]	<0,001
Пинолин (пг/мл)	1518,02 [1237,63; 1802,74]	1402,90 [1159,01; 1752,85]	0,313
6М-ТНВС (пг/мл)	453,81 [156,77; 816,80]	966,85 [422,68; 1584,07]	0,001

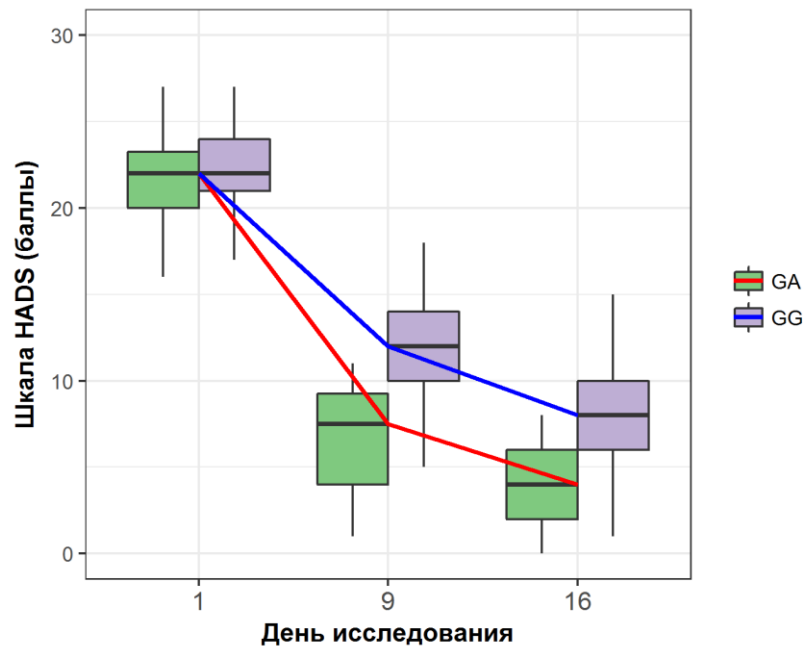


Рисунок 4.2.1. Динамика симптоматики по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) у пациентов с разными генотипами

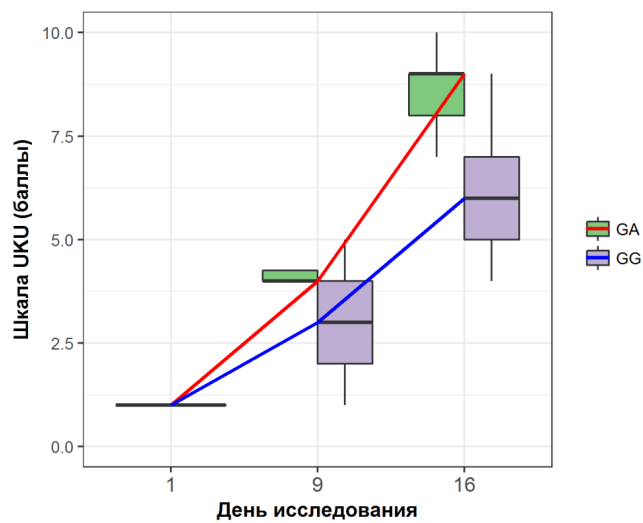


Рисунок 4.2.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

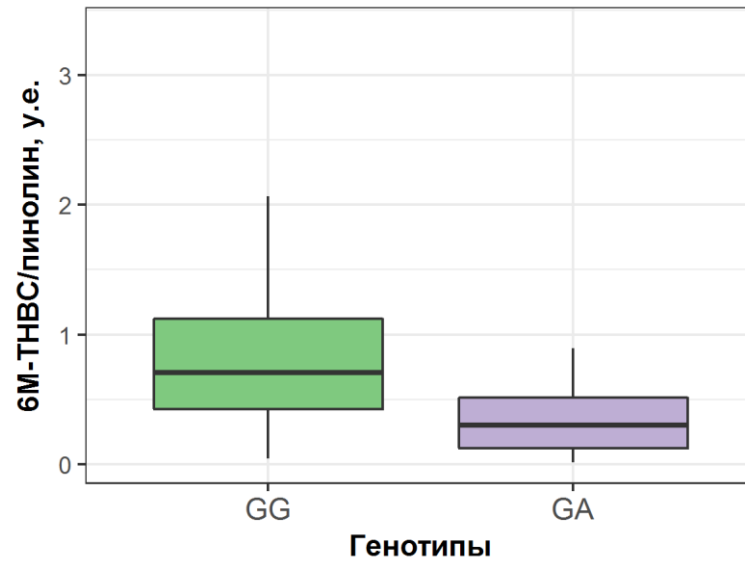


Рисунок 4.2.3. Разница в показателе отношения концентраций пинолина и его метаболита у пациентов с разными генотипами

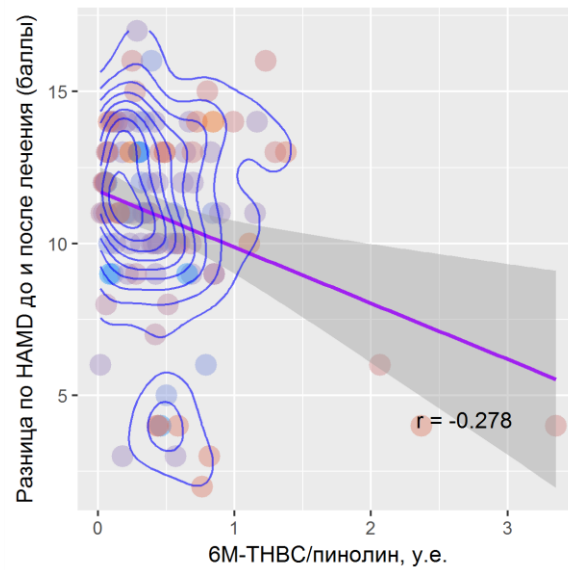


Рисунок 4.2.4. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6M-TNBS/пинолин, с эффективностью терапии депрессивного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD)

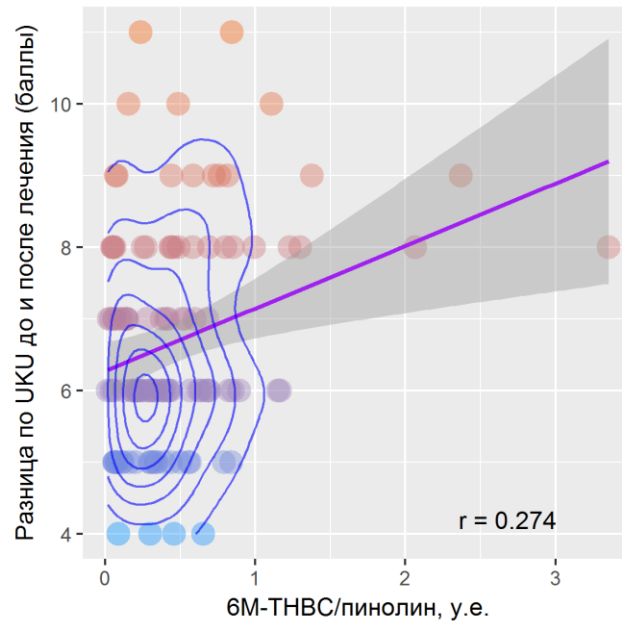


Рисунок 4.2.5. Связь активности изофермента CYP2D6, оцененная с помощью метаболического отношения 6М-ТНВС/пинолин, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

ГЛАВА 5. Оценка влияния активности изоферментов подсемейства CYP3A по содержанию в моче эндогенного субстрата кортизола и его метаболита 6-бета-гидрокортизолана показатели эффективности и безопасности психофармакотерапии аффективных и тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом

5.1. Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройства у пациентов с алкогольной зависимостью

Генотипирование CYP3A5 по 6986A>G (rs776746) у 175 испытуемых:

- Число гомозиготных носителей нормального генотипа GG составило - 144 (82,3%);
- Число гетерозиготных носителей генотипа AG составило - 31 (17,7%);
- Гомозиготных носителей с мутантным генотипом AA обнаружено не было.

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 1,65$, $p = 0,20$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, представлены в таблицах 5.1.1-5.

На рисунке 5.1.1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале тревоги Гамильтона (НАМА) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 13,0 [12,0; 14,2], (AG) 13,0 [12,0; 14,0], $p = 0,28$. К 3-му дню исследования выраженность

тревожно-депрессивной по шкале тревоги Гамильтона статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 4,0 [3,0; 5,2], (AG) 6,0 [5,0; 7,0], $p < 0,001$. Наличие различий сохранялось и на 5-й день: (GG) 3,0 [1,0; 4,0], (AG) 5,0 [4,0; 6,0], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5 (rs776746) во все дни исследования.

Анализ сравнения баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами показал, что на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному показателю: (GG) 0,0 [0,0; 0,0], (AG) 0,0 [0,0; 0,0], $p = 1,00$. К 3-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 4,0 [3,0; 4,0], (AG) 3,0 [2,0; 3,0], $p < 0,001$. Разница увеличивалась на 5-й день терапии: (GG) 9,0 [9,0; 10,0], (AG) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$.

Результаты фенотипирования представлены в таблице 5.1.6. Была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол: AG - 1,76 [0,81; 5,26], GG - 1,19 [0,33; 1,81], $p = 0,003$ (рисунок 5.1.2).

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой слабой обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы НАМА ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$, рисунок 5.1.3). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$, рисунок 5.1.4).

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5.

У пациентов, являющихся носителями генотипов *GG*, отмечалось более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей аллеля *G* терапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля *A*. Вероятнее всего, это может быть связано с замедлением активности изофермента *CYP3A5* у носителей генотипа *GG* по *CYP3A5 6986G>A*. Снижение активности *CYP3A5* приводит к тому, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин начинает медленнее биотрансформироваться и элиминироваться из организма, что приводит к нарастанию плазменной концентрации ЛС, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит больше ЛС, а это повышает риск развития НЛР.

Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом, являющихся носителями разных генотипов по изучаемому полиморфному маркеру, также статистически значимо отличалась: баллы на 3 и 5 день терапии у пациентов с генотипом *GG* были ниже, чем у пациентов с генотипом *AG*. Это предположительно связано с тем, что у пациентов, являющихся носителями генотипа *GG* активность *CYP3A5* снижена, что, в свою очередь, приводит к замедлению скорости биотрансформации и элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, накоплению его в плазме и более выраженному терапевтическому эффекту лекарства.

Данные генотипирования частично подтверждаются результатами фенотипирования, учитывающего возможные отклонения в активности изоферментов подсемейства *CYP3A*, оцененной по отношению концентраций эндогенных субстратов данных изоферментов и их метаболитов, ввиду наличия сопутствующих поражений печени у пациентов. Было показано, что с возрастанием активности *CYP3A*, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболического отношения, снижалась эффективность терапии

бромдигидрохлорфенилбензодиазепином, представленная разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам до и после лечения. Эти результаты подтверждают данные генотипирования, полученные в ходе данного исследования.

Таким образом, исходя из результатов исследования, возможно предположить, что пациенты, являющиеся носителями генотипа *AG*, имеют более высокий риск отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при применении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, что, в свою очередь, может привести к актуализации клинической картины как тревожного расстройства. С целью снижения данного риска рекомендуется назначение такой когорте пациентов лекарств, в метаболизме которых не принимает участие *CYP3A5*, либо использовать более высокие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, регламентированные инструкциями к препарату и стандартами оказания медицинской помощи.

Изменение показателя безопасности, к сожалению, не удалось подтвердить с помощью фенотипического исследования, таким образом, говорить о влиянии активности *CYP3A* на безопасность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом не представляется возможным. Мы вернемся к данному вопросу после того, как будут получены результаты фармакокинетического исследования (плазменные уровни равновесных концентраций бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, полученные с помощью терапевтического лекарственного мониторинга).

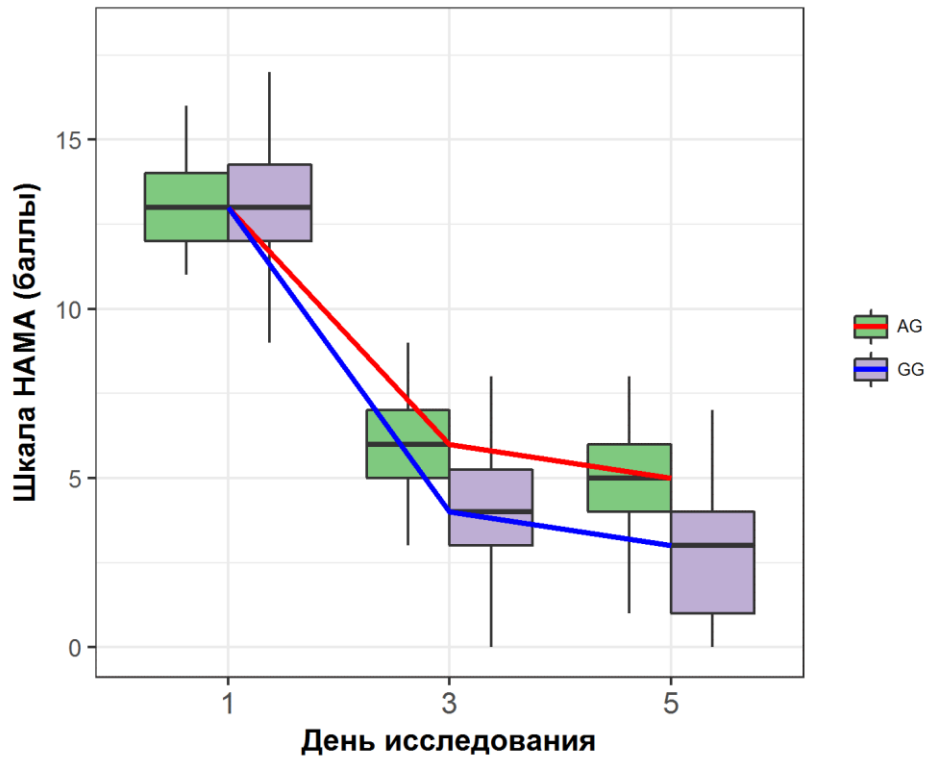


Рисунок 5.1.1. Динамика симптоматики по шкале тревоги Гамильтона (НАМА) у пациентов с разными генотипами

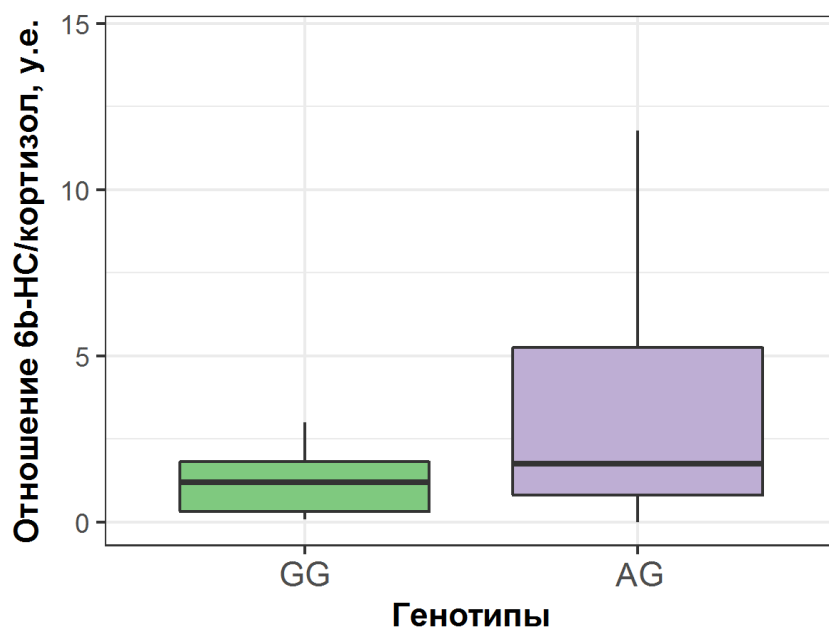


Рисунок 5.1.2. Разница в показателе отношения концентраций кортизола и его метаболита у пациентов с разными генотипами

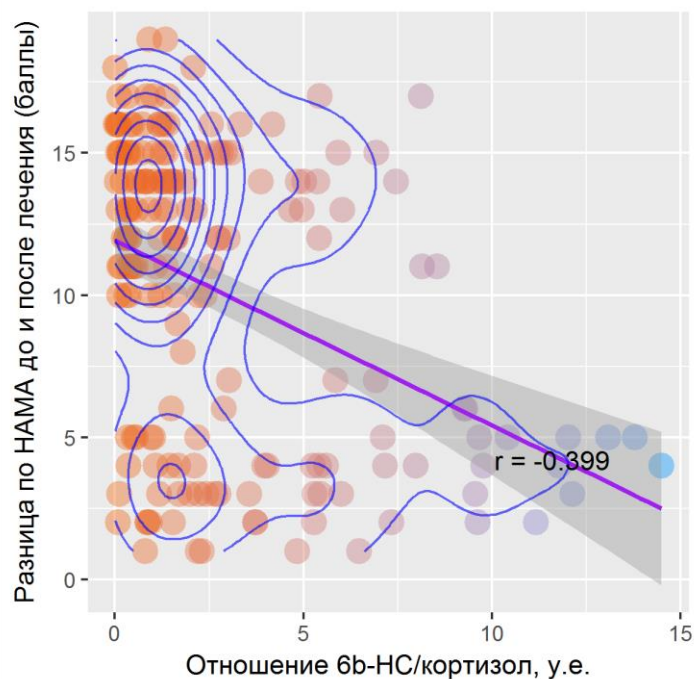


Рисунок 5.1.3. Связь активности изоферментов СYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с эффективностью терапии тревожного расстройства, оцененного по разнице количества баллов по шкале тревоги Гамильтона (НАМА)

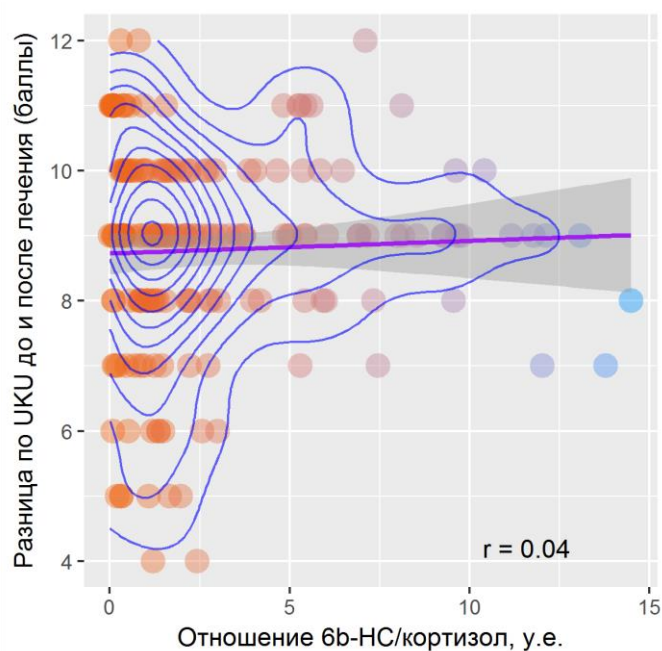


Рисунок 5.1.4. Связь активности изоферментов СYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

Таблица 5.1.1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 1-й день исследования

Шкала	GG (N = 144)	AG (N = 31)	<i>p</i>
PACS	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [6,0; 7,0]	0,665
VAS	29,0 [27,0; 31,0]	29,0 [27,0; 32,5]	0,413
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,967
HADS	22,0 [20,0; 23,2]	22,0 [20,0; 23,0]	0,911
HAMA	13,0 [12,0; 14,2]	13,0 [12,0; 14,0]	0,450
UKU	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,000

Таблица 5.1.2

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 3-й день исследования

Шкала	GG (N = 144)	AG (N = 31)	<i>p</i>
PACS	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 4,0]	<0,001
VAS	10,0 [7,0; 12,0]	15,0 [12,5; 16,0]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
HADS	7,0 [6,0; 9,0]	11,0 [9,0; 12,5]	<0,001
HAMA	4,0 [3,0; 5,2]	6,0 [5,0; 7,0]	<0,001
UKU	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [2,0; 3,0]	<0,001

Таблица 5.1.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования

Шкала	GG (N = 144)	AG (N = 31)	<i>p</i>
PACS	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	<0,001
VAS	5,0 [3,0; 8,0]	11,0 [9,0; 14,0]	<0,001
CGI	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	4,0 [2,0; 6,0]	9,0 [6,0; 11,0]	<0,001
HAMA	3,0 [1,0; 4,0]	5,0 [4,0; 6,0]	<0,001
UKU	9,0 [9,0; 10,0]	6,0 [6,0; 7,0]	<0,001

Таблица 5.1.4

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 3-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Шкала	GG (N = 144)	AG (N = 31)	<i>p</i>
PACS	5,0 [4,0; 5,0]	3,0 [2,5; 4,0]	<0,001
VAS	19,5 [17,0; 23,0]	14,0 [12,0; 19,0]	0,040
CGI	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001
HADS	15,0 [12,0; 17,0]	11,0 [9,0; 13,0]	0,343
HAMA	9,0 [8,0; 11,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,071
UKU	3,0 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	<0,001

Таблица 5.1.5

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 3-го по 5-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Шкала	GG (N = 144)	AG (N = 31)	p
PACS	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,494
VAS	4,0 [2,0; 7,0]	5,0 [2,5; 8,0]	0,863
CGI	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,684
HADS	3,5 [2,0; 6,0]	4,0 [1,5; 5,5]	0,730
HAMA	2,0 [1,0; 3,2]	2,0 [1,0; 3,0]	0,235
UKU	6,0 [5,0; 6,0]	3,0 [3,0; 4,5]	<0,001

Таблица 5.1.6

Разница в значениях показателей концентраций кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	AG (N = 31)	GG (N = 144)	p
Отношение 6b-НС/кортизол (y.e)	1,76 [0,81; 5,26]	1,19 [0,33; 1,81]	0,003
Кортизол (нг/мл)	607,91 [411,38; 754,14]	647,32 [405,17; 744,91]	0,883
6b-НС (нг/мл)	1001,76 [327,93; 2656,39]	525,35 [244,59; 920,66]	0,009

5.2. Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью

Генотипирование *CYP3A5* по 6986A>G (*rs776746*) у 84 пациентов показало следующие результаты:

- Число гомозиготных носителей нормального генотипа GG составило - 77 (91,7%);
- Число гетерозиготных носителей AG составило - 7 (8,3%);
- Гомозиготных мутантных носителей AA обнаружено не было.

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 0,69$, $p = 0,16$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших карбамазепин, представлены в таблицах 5.2.1-3.

На рисунке 5.2.1 представлено графическое отображение изменения суммарного балла по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю: (GG) 6,0 [6,0; 7,0], (AG) 6,0 [6,0; 6,0], $p = 0,096$. К 9-му дню исследования выраженность тревожно-депрессивной по шкале тревоги Гамильтона статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (GG) 2,0 [2,0; 3,0], (AG) 4,0 [4,0; 4,0], $p < 0,001$. Наличие различий сохранялось и на 16-й день: (GG) 1,0 [1,0; 2,0], (AG) 2,0 [2,0; 3,0], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам также наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена *CYP3A5* (*rs776746*) во все дни исследования.

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рисунке 5.2.2. На момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по данному

показателю: (GG) 0,0 [0,0; 0,0], (AG) 0,0 [0,0; 0,0], $p = 1,000$. К 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (GG) 2,0 [2,0; 2,0], (AG) 2,0 [1,0; 2,0], $p < 0,001$. Разница увеличивалась на 16-й терапии: (GG) 4,0 [4,0; 5,0], (AG) 3,0 [3,0; 3,0], $p < 0,001$.

В таблицах 5.2.4 и 5.2.5 представлена динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 16-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами.

Результаты фенотипирования представлены в таблице 6. Была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол: AG 5,31 [2,23; 8,17], GG 1,91 [1,01; 4,01], $p = 0,004$ (рисунок 5.2.3).

Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой слабой обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$, рисунок 5.2.4) и статистически значимой слабой обратной корреляции по шкале UKU ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$, рисунок 5.2.5).

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности карбамазепина у пациентов с алкогольной зависимостью, различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5.

Важно отметить, что частота встречаемости аллеля A, выраженная в процентах для всех сочетаний генотипов в изучаемой выборке оказалась низкой (4,93%), но позволила достичь статистически значимой разницы.

По данным пяти психометрических шкал (PACS, VAS, CGI, HADS, HAMD) эффективность терапии карбамазепином в данном исследовании статистически значимо отличалась: баллы на 9 и 16 день терапии у гомозиготных пациентов с генотипом GG были ниже, чем у пациентов с

генотипом *AG*. Это предположительно связано с тем, что у пациентов, являющихся носителями генотипа *GG* активность *CYP3A5* снижена, что, в свою очередь, приводит к замедлению скорости биотрансформации и элиминации карбамазепина, накоплению его в плазме и более выраженному терапевтическому эффекту лекарства.

Однако у пациентов, являющихся носителями генотипов *GG*, отмечалось и более быстрое нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у пациентов, носителей аллеля *G* терапия карбамазепином сопряжена с развитием более выраженных нежелательных реакций, чем у носителей аллеля *A*. Вероятнее всего, это таким же образом связано с замедлением активности изофермента *CYP3A5* у носителей генотипа *GG* по *CYP3A5* 6986*G*>*A*. Снижение активности *CYP3A5* приводит к тому, что карбамазепин начинает медленнее биотрансформироваться и элиминироваться из организма, что приводит к нарастанию плазменной концентрации ЛС, что, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит больше ЛС, а это повышает риск развития НЛР.

Данные генотипирования частично подтверждаются результатами фенотипирования, учитывающего возможные отклонения в активности изоферментов подсемейства *CYP3A*, оцененной по отношению концентраций эндогенных субстратов данных изоферментов и их метаболитов, ввиду наличия сопутствующих поражений печени у пациентов. Было показано, что с возрастанием активности *CYP3A*, о чем свидетельствовало повышение уровня метаболического отношения, снижалась эффективность терапии карбамазепином, представленная разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам до и после лечения. Эти результаты подтверждают данные генотипирования, полученные в ходе данного исследования.

Таким образом, исходя из результатов исследования, возможно предположить, что пациенты, являющиеся носителями генотипа *AG*, имеют более высокий риск отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при

применении карбамазепина, что, в свою очередь, может привести к актуализации клинической картины аффективных расстройств. С целью снижения данного риска рекомендуется назначение такой когорте пациентов лекарств, в метаболизме которых не принимает участие CYP3A5, либо использовать более высокие дозы карбамазепина, регламентированные инструкциями к препарату и стандартами оказания медицинской помощи.

В исследовании было продемонстрировано влияние активности CYP3A, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и его метаболита – 6-бета-гидрокортизола, на показатель эффективности терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Данное влияние было также показано с использованием результатов генотипирования. Это необходимо учитывать при назначении данного ЛС таким пациентам с целью снижения риска фармакорезистентности.

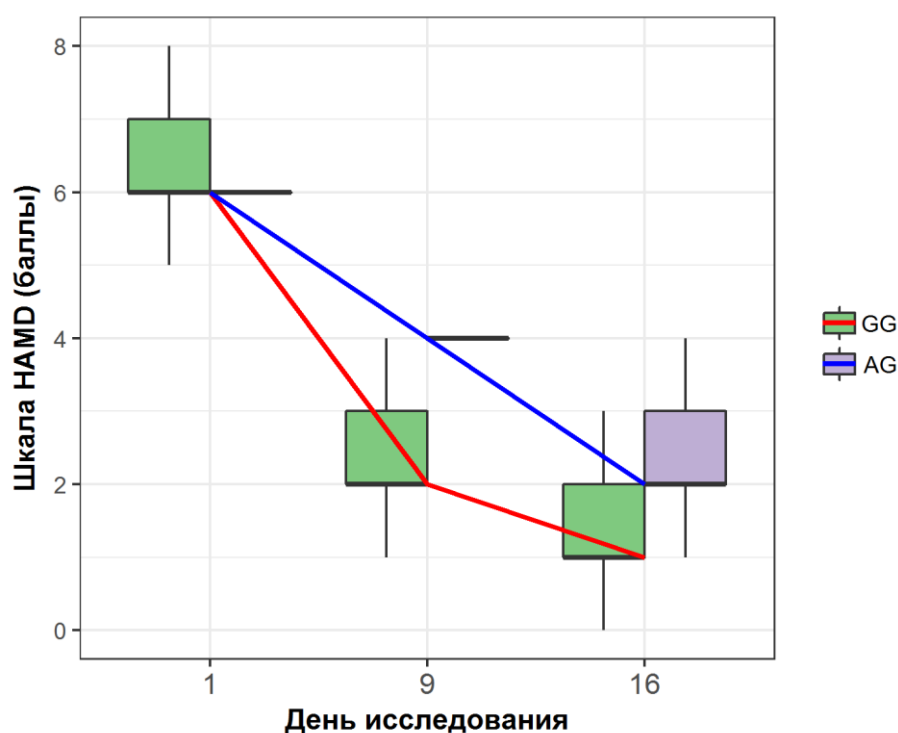


Рисунок 5.2.1. Динамика симптоматики по шкале тревоги Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами

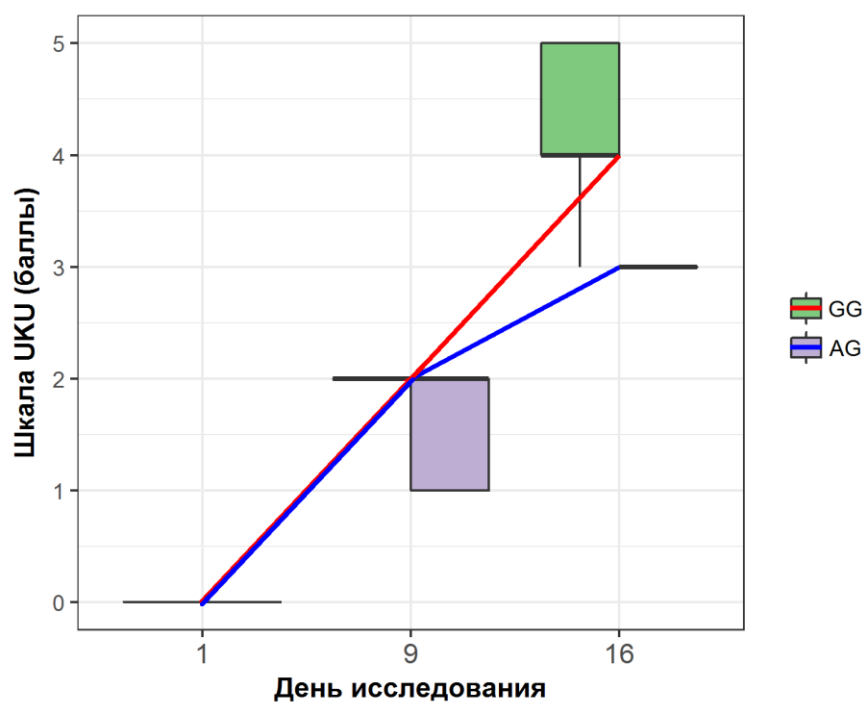


Рисунок 5.2.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

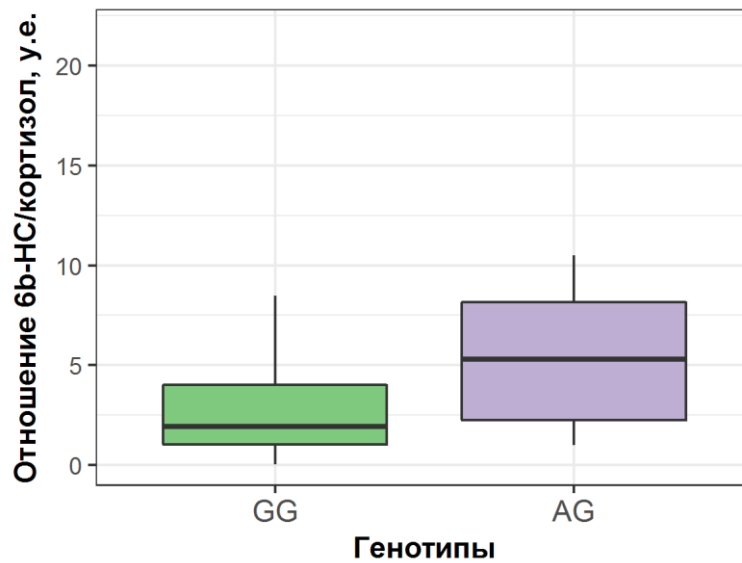


Рисунок 5.2.3. Разница в показателе отношения концентраций кортизола и его метаболита у пациентов с разными генотипами

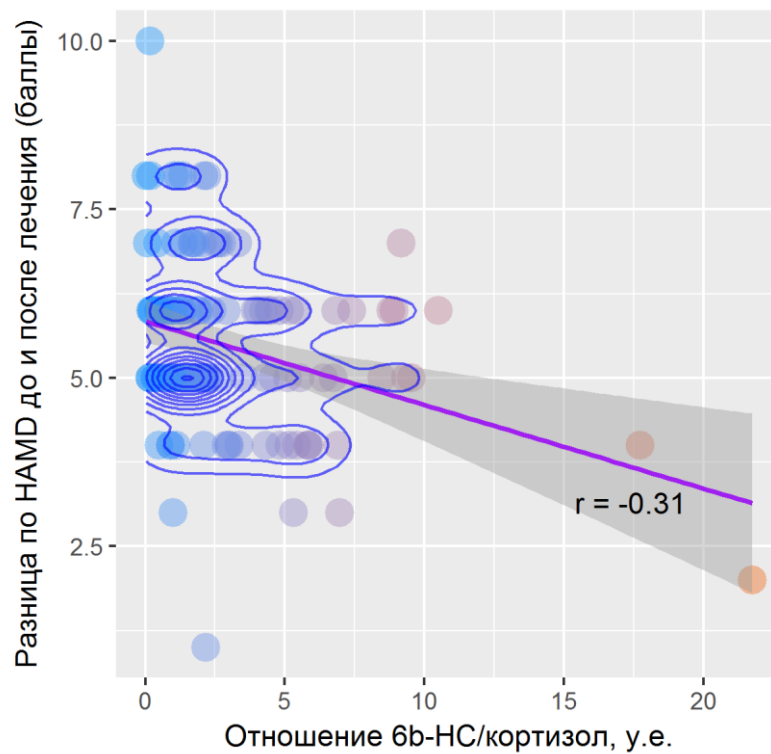


Рисунок 5.2.4. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с эффективностью терапии тревожного расстройства, оцененного по разнице количества баллов по шкале тревоги Гамильтона (HAMD)

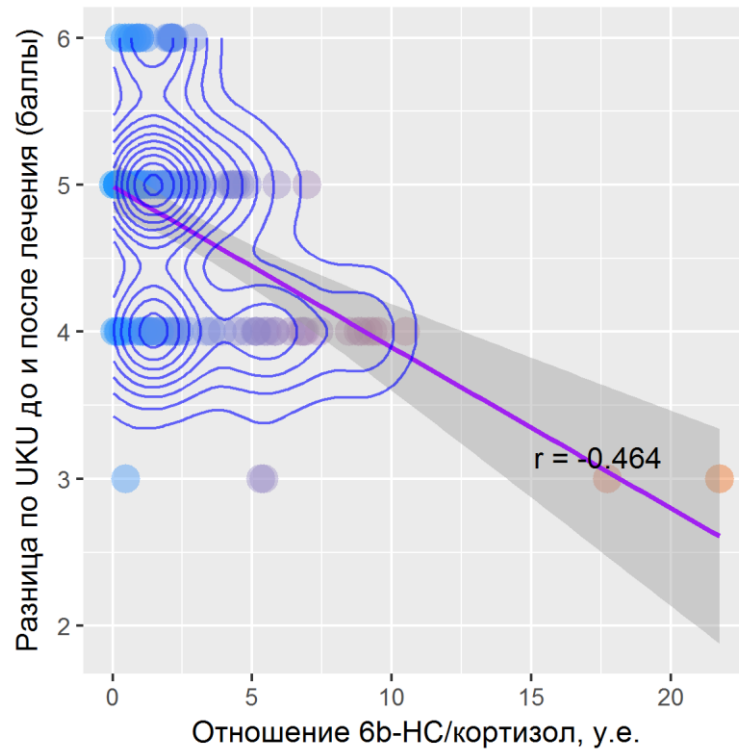


Рисунок 5.2.5. Связь активности изоферментов СYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

Таблица 5.2.1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепин (баллы), на 1-й день исследования

Шкала	GG (N = 106)	AG (N = 11)	<i>p</i>
PACS	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,032
VAS	15,0 [14,0; 16,0]	15,0 [14,0; 15,0]	0,694
CGI	2,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,411
HADS	11,0 [10,0; 12,0]	11,0 [10,0; 12,0]	0,435
HAMD	6,0 [6,0; 7,0]	6,0 [6,0; 6,0]	0,096
UKU	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,000

Таблица 5.2.2

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепин (баллы), на 9-й день исследования

Шкала	GG (N = 106)	AG (N = 11)	<i>p</i>
PACS	1,0 [1,0; 1,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,006
VAS	5,0 [4,0; 6,0]	8,0 [7,0; 9,0]	<0,001
CGI	0,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	4,0 [3,0; 4,0]	6,0 [6,0; 7,5]	<0,001
HAMD	2,0 [2,0; 3,0]	4,0 [4,0; 4,0]	<0,001
UKU	2,0 [2,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	<0,001

Таблица 5.2.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших карбамазепин (баллы), на 16-й день исследования

Шкала	GG (N = 106)	AG (N = 11)	<i>p</i>
PACS	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [1,0; 1,0]	0,010
VAS	3,0 [1,2; 4,0]	5,0 [4,5; 6,0]	<0,001
CGI	0,0 [0,0; 0,0]	1,0 [0,0; 1,0]	<0,001
HADS	2,0 [1,0; 2,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,001
HAMD	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [2,0; 3,0]	<0,001
UKU	4,0 [4,0; 5,0]	3,0 [3,0; 3,0]	<0,001

Таблица 5.2.4

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 1-го по 9-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Шкала	GG (N = 106)	AG (N = 11)	<i>p</i>
PACS	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	<0,001
VAS	10,0 [8,0; 12,0]	7,0 [6,0; 7,5]	0,011
CGI	1,0 [1,0; 2,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,004
HADS	7,0 [6,0; 9,0]	5,0 [3,5; 5,0]	<0,001
HAMD	4,0 [4,0; 5,0]	2,0 [1,5; 2,0]	<0,001
UKU	1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,5]	0,051

Таблица 5.2.5

Динамика изменения количества баллов психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР с 9-го по 16-й день пребывания в стационаре в группах пациентов с разными генотипами

Шкала	GG (N = 106)	AG (N = 11)	p
PACS	1,0 [0,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,835
VAS	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,295
CGI	0,5 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,779
HADS	2,0 [1,0; 3,0]	4,0 [1,5; 4,5]	0,104
HAMD	1,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	0,168
UKU	2,0 [2,0; 3,0]	1,0 [1,0; 2,0]	0,004

Таблица 5.2.6

Разница в значениях показателей концентраций кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	AG (N = 11)	GG (N = 106)	p
Отношение 6b-НС/кортизол (y.e)	5,31 [2,23; 8,17]	1,91 [1,01; 4,01]	0,004
Кортизол (нг/мл)	569,07 [365,69; 732,49]	579,22 [456,60; 724,72]	0,870
6b-НС (нг/мл)	2860,42 [1627,35; 4129,44]	1017,41 [527,76; 1857,23]	0,003

ГЛАВА 6. Определение фармакотранскриптомных биомаркеров, связанных с эффективностью и безопасностью психофармакотерапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом

По результатам генотипирования *CYP2C19* по полиморфному маркеру - 806C>T (rs12248560) у 15 пациентов, у которых была получена плазма для анализа уровня концентрации микро-РНК получено:

- Число гомозиготных мутантных носителей СС составило - 4 (26,7%);
- Число гетерозиготных носителей СТ составило - 8 (53,3%);
- Число мутантных гомозиготных носителей ТТ составило - 3 (20,0%).

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 0,08$, $p\text{-value} = 0,78$).

По результатам определения концентрации микро-РНК *miR-34a* статистически значимых различий у пациентов с различными генотипами по - 806C>T (rs12248560) гена *CYP2C19* получено не было (табл. 6.1, рис. 6.1).

Результаты определения уровня концентрации *miR-34a* у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T (*rs12248560*) гена *CYP2C19*

Показатель	CC	CT	TT	P-value
microRNA-34a	29,13 [23,28; 31,40]	29,45 [27,83; 34,62]	31,08 [30,69; 34,68]	0,431

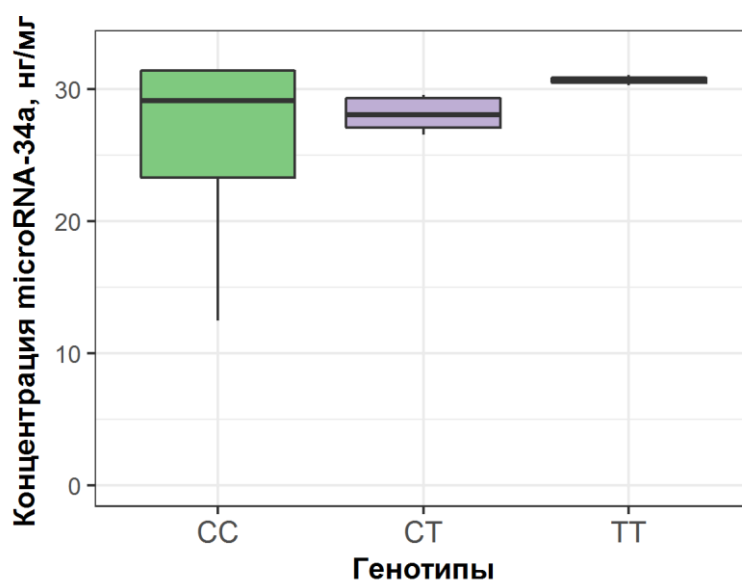


Рис. 6.1. Результаты определения уровня концентрации *miR-34a* у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T (*rs12248560*) гена *CYP2C19*

Далее был проведен корреляционный анализ между показателем эффективности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, оцененной по разнице баллов по шкале НАМА до и после терапии, и показателем активности *CYP2C19*, оцененной по уровню

концентрации *miR-34a*. Анализ показал отсутствие статистически значимой корреляции ($r_s = 0.285$, $p > 0.05$, рис. 6.2).

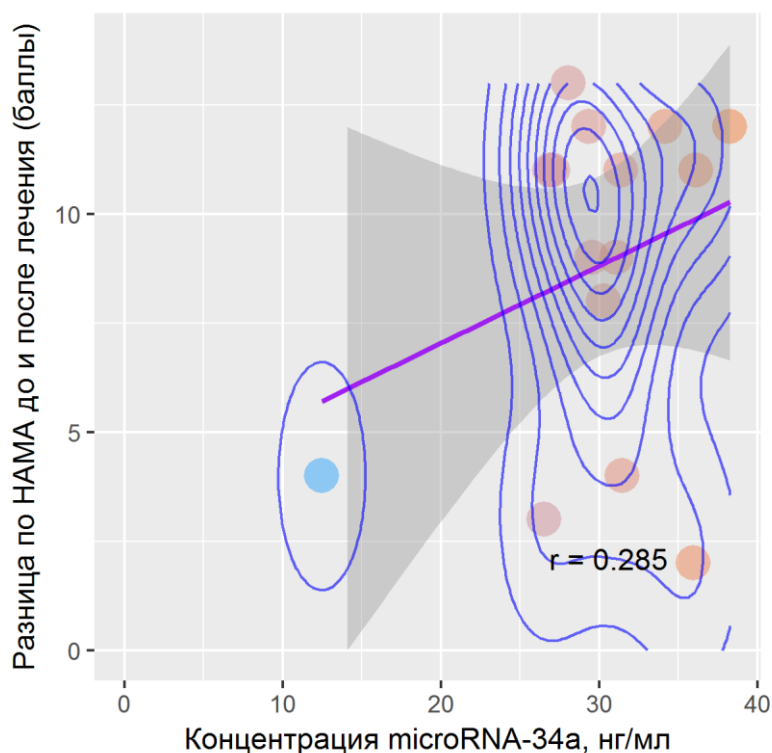


Рис. 6.2. Результаты корреляционного анализа между показателем эффективности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, и показателем уровня концентрации *miR-34a*

Корреляционный анализ между показателем безопасности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, оцененной по разнице баллов по шкале UKU до и после терапии, и показателем активности CYP2C19, оцененной по уровню концентрации *miR-34a*, также не показал статистически значимых значений ($r_s = -0,055$, $p > 0,05$, рис. 6.3).

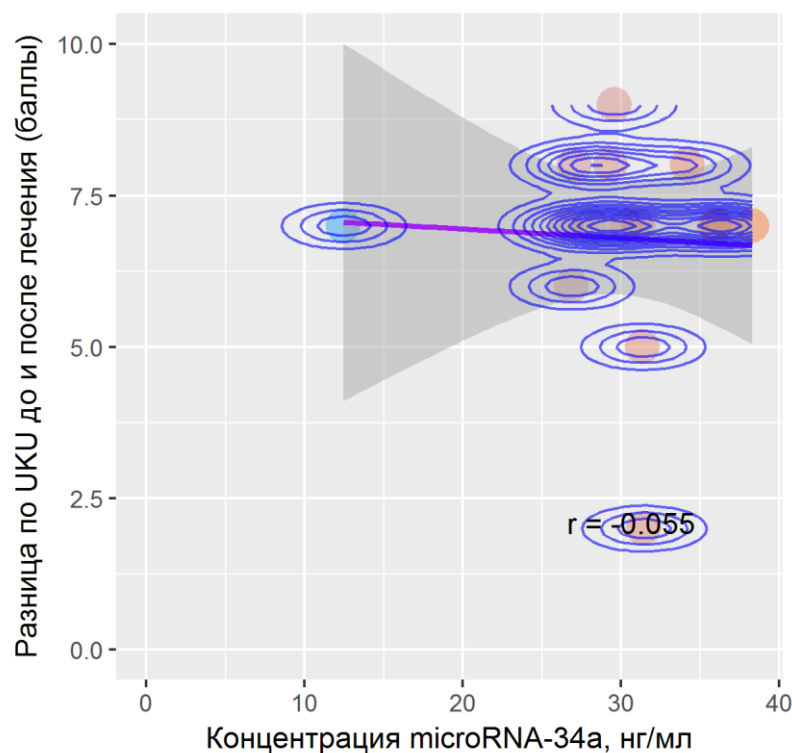


Рис. 6.3. Результаты корреляционного анализа между показателем безопасности терапии пациентов тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, и показателем уровня концентрации *miR-34a*

На следующем этапе оценивалась корреляция между показателем уровня равновесной концентрации феназепама и показателем активности CYP2C19, оцененной по уровню равновесной концентрации *miR-34a*. Корреляционный анализ показал отсутствие статистически значимой корреляционной связи значений ($r_s = -0,088$, $p > 0,05$, рис. 6.4).

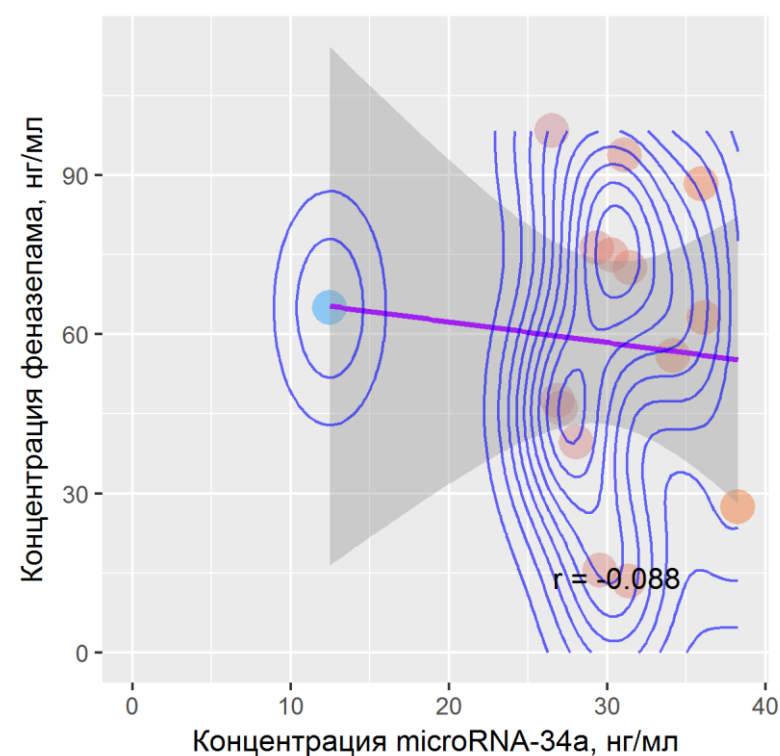


Рис. 6.4. Результаты корреляционного анализа между уровнем равновесной концентрации феназепама и показателем уровня концентрации *miR-34a*

Корреляционный анализ между показателями концентрации к дозе феназепама и показателем оценки активности CYP2C19, оцененной по уровню равновесной концентрации *miR-34a*, также показал отсутствие статистически значимой связи ($r_s = 0,207$, $p > 0.05$, рис. 6.5).

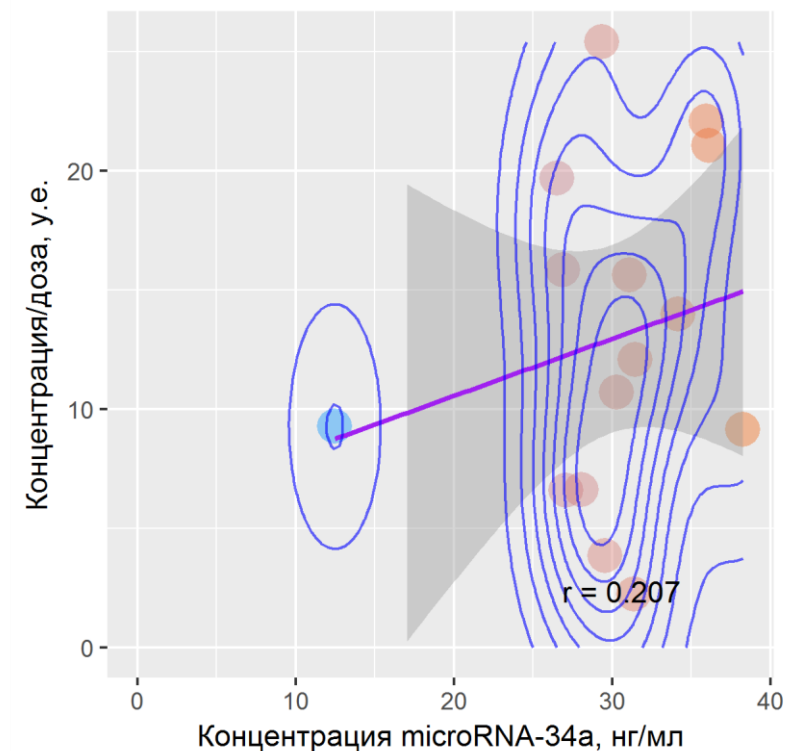


Рис. 6.5. Результаты корреляционного анализа между показателем концентрация/доза феназепама и показателем уровня концентрации *miR-34a*

Таким образом, результаты исследования показали низкий уровень корреляции концентрации *miR-34a* с показателями фармакокинетики (равновесная концентрация и концентрация/доза) и клинической эффективности и безопасности, оцененных с помощью психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР, что, вероятно, может быть связано с низкой прогностической ценностью данного маркера для определения индивидуального ответа пациентов на терапию феназепамом. С другой стороны, вероятно, уровень экспрессии *CYP2C19*, показатель которого оценивался с помощью *mir-34a*, не всегда коррелирует с активностью *CYP2C19*, так как ген с повышенной экспрессией может иметь полиморфизмы, снижающие активность изоферментов, что будет приводить к отсутствию повышения активности *CYP2C19*, даже в условиях повышенной экспрессии. Необходимы дальнейшие исследования с большим объемом выборки.

Данные, полученные по результатам исследования влияния фармакогеномных, фармакометаболических и фармакотранскрипционных

биомаркеров на эффективность и безопасность психофармакотерапии АР у пациентов с АЗ систематизированы и представлены в виде алгоритмов оптимизации терапии на основе данных омиксных биомаркеров с целью снижения риска развития НЛР и ФР (таблица 6.2).

Таблица 6.2.

Рекомендации по персонализации фармакотерапии АР у пациентов с АЗ с учетом омиксных биомаркеров

Лекарство	Биомаркер	Результат	Рекомендация*
Феназепам	Носит-во аллеля А CYP2C19*2 681G>A, ↓ акт-ть CYP3A	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Носит-во аллеля Т CYP2C19*17 - 806C>Т, аллеля А CYP3A5*3 6986A>G, ↑ акт-ть CYP3A	Эффективность ↓	Доза ↑
Флувоксамин и миртазапин	Носит-во аллеля А CYP2D6*4 1846G>A, ↓ акт-ть CYP2D6	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Акт-ть CYP2D6 ↑	Эффективность ↓	Доза ↑
Карбамазепин	Носит-во аллеля Т ABCB1*6 3435C>Т, ↓ акт-ть CYP3A	Риск НЛР типа А ↑	Доза ↓
	Носит-во аллеля А CYP3A5*3 6986A>G, ↑ акт-ть CYP3A	Эффективность ↓	Доза ↑

*При гомозиготном носительстве указанных аллелей или выраженном отклонении кодируемых изоферментов, рекомендуется сменить терапию на лекарство, в метаболизме которого принимает участие другой изофермент.

ГЛАВА 7. Разработка и внедрение в клиническую практику системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, с целью повышения эффективности и безопасности терапии аффективных расстройств у пациентов с алкоголизмом

В настоящее время существует около двух десятков фармакогенетических систем поддержки принятия решений (СППР), используемых в психиатрии. Панели, используемые СППР неизменно включают в себя CYP2D6 и CYP2C19, а также, в зависимости от производителя, другие локусы, участвующие в фармакокинетике и фармакодинамике. При этом, только для части из подобных систем были продемонстрированы доказательства эффективности [Bousman SA, 2016; Bridges A.J., 1987]. В частности, в двойном слепом рандомизированном исследовании было показано 2,52-кратное увеличение шансов ремиссии у пациентов с депрессией в группе, где выбор дозы ЛС проводился с использованием системы принятия решений на основе генетических данных [Singh AB, 2015]. В проспективном исследовании компании GeneSight было показано, что ответ на терапию и ремиссию наблюдали в два раза чаще в группе GeneSight, измеренной HAMD-17 на 10 неделе. Авторы делают заключение, что фармако-генетический подбор терапии с применением их СППР (GeneSight) удваивает вероятность терапевтического эффекта у всех пациентов с устойчивостью к лечению депрессии и выявляет 30% пациентов с тяжелыми генно-лекарственными взаимодействиями, у которых наблюдается наибольшее улучшение симптомов депрессии при переводе их на генетически подобранные схемы приема препаратов [Winner JG, 2013].

Таким образом, имплементация систем поддержки принятия решений, способных формировать рекомендации по выбору ЛС и его дозы в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования, является актуальной задачей, так как решение ее позволит повысить эффективность терапии и снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций.

В данной части диссертационного исследования принимали участие 118 пациентов мужского пола (средний возраст — $35,95 \pm 8,92$ лет) с аффективными расстройствами. Из них: 48 пациентов начинали получать либо флувоксамин, либо мirtазапин, либо карбамазепин в дозе, соответствующей рекомендациям, которые давались врачу по результатам фармакогенетического тестирования (основная группа). Для интерпретации результатов фармакогенетического тестирования была разработана система поддержки принятия решений (СППР) - компьютерная автоматизированная система, целью которой является автоматизация формирования рекомендаций для оптимизации режима дозирования фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. В основе СППР лежат алгоритмы, разработанные на основании результатов ранее проведенных в рамках настоящей диссертационной работы исследований (табл. 6.2). Входными данными для СППР являются данные генотипирования пациента. Выходными данными – рекомендации по оптимизации режима дозирования фармакотерапии с целью повышения ее эффективности и безопасности. Компьютерная система была выложена в свободный доступ по адресу www.pgx2.com. Остальные 70 пациентов составили группу сравнения. Способ рандомизации - метод случайных чисел, сгенерированных в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования осуществляли с помощью свободно распространяемого (freeware) программного обеспечения (ПО) PGX2, доступного по адресу (www.pgx2.com). Практическая значимость заключается в том, что ПО позволяет мгновенно формировать отчет по результатам фармакогенетического тестирования с

рекомендациями, понятными для врача-специалиста. В качестве входных данных используются данные по результатам фармакогенетического тестирования. Алгоритмы формирования рекомендаций основаны на сформированных нами рекомендациях (табл. 7.1). В частности, пациентам, являвшимся носителями гомозиготного мутантного генотипа (AA) по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6, давалась рекомендация по снижению стартовой дозы флувоксамина на 25-50% от той, которую планировал назначить лечащий врач в соответствии с клинической картиной заболевания у пациента 7.1.

Таблица 7.1

Распределение пациентов по диагнозам и ЛС

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
Пациенты с депрессией, получавшие флувоксамин, N (%)	30 (62,5%)	45 (64,3%)	>0,999
Пациенты с депрессией, получавшие миртазапин N (%)	12 (25%)	16 (22,9%)	>0,999
Пациенты с циклотимией, получавшие карбамазепин N (%)	6 (12,5%)	9 (12,9%)	>0,999

Клинико-демографические показатели испытуемых отображены в таблице 7.2.

Таблица 7.2

Клинико-демографическая характеристика испытуемых пациентов

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
N (%)	48 (40,7%)	70 (59,3%)	0,08
Возраст, лет	41,6 ± 14,56	38,2 ± 13,37	>0,999
Масса, кг	80,4 ± 14,472	83,8 ± 16,76	>0,999
Рост, см	174,1 ± 26,115	178,4 ± 30,328	>0,999

Индекс массы тела, кг/м ²	24,2 ± 6,05	25,7 ± 5,14	>0,999
Национальность (русский), N (%)	48 (100%)	70 (100%)	>0,999
Пациенты с депрессией, получавшие флувоксамин, N (%)	30 (62,5%)	45 (64,3%)	>0,999
Пациенты с депрессией, получавшие миртазапин N (%)	12 (25%)	16 (22,9%)	>0,999
Пациенты с циклотимией, получавшие карбамазепин N (%)	6 (12,5%)	9 (12,9%)	>0,999
Алкогольный стеатогепатит, N (%)	47 (97,9%)	67 (95,7%)	>0,999
Токсическая энцефалопатия, N (%)	37 (77,1%)	56 (80%)	>0,999
Токсическая полинейропатия верхних конечностей, N (%)	12 (25%)	18 (25,7%)	>0,999
Токсическая полинейропатия нижних конечностей, N (%)	6 (12,5%)	5 (7,1%)	>0,999
Вирусный гепатит С, N (%)	3 (6,3%)	4 (5,7%)	>0,999
Язвенная болезнь желудка, N (%)	2 (4,2%)	1 (1,4%)	>0,999
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, N (%)	4 (8,3%)	1 (1,4%)	>0,999
Артериальная гипертензия, N (%)	7 (14,6%)	11 (15,7%)	>0,999

Активное курение, N (%)	45 (93,8%)	64 (91,4%)	>0,999
-------------------------	------------	------------	--------

Примечание:

*р - р-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов t-теста Стьюдента для независимых переменных с поправкой Уэлча для количественных переменных и двустороннего теста Фишера для качественных признаков).

Пациенты с целью терапии депрессивной симптоматики в период с 5 по 21-й день лечения (после купирования абстинентного расстройства) в стационаре получали либо флувоксамин (Феварин®) в таблетированной форме в дозе 100 [50; 150] мг/сут, либо мirtазапин (Каликста®) в таблетированной форме в дозе 30 [15; 45] мг/сут. С целью достижения нормотического эффекта некоторые пациенты как основной, так и группы сравнения, получали карбамазепин в таблетированной форме в дозе 200 [100; 200] мг/сут. В структуре депрессивных расстройств исследуемых пациентов преобладали нетипичные для эндогенной депрессии клинические проявления: отсутствие суточных колебаний настроения, заторможенности; отмечалось преобладание дисфории, тревоги, экстрапунитивных тенденций.

Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования осуществляли с помощью свободно распространяемого (freeware) программного обеспечения (ПО) PGX2, доступного по адресу (www.pgx2.com). ПО позволяет мгновенно формировать отчет по результатам фармакогенетического тестирования с рекомендациями, понятными для врача-специалиста. В качестве входных данных используются данные по результатам фармакогенетического тестирования. Алгоритмы формирования рекомендаций основаны на рекомендациях Королинского фармакогенетического консорциума. В частности, пациентам, являвшимся носителями гомозиготного мутантного генотипа (AA) по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 давалась рекомендация по снижению стартовой дозы флувоксамина на 25-50%

от той, которую планировал назначить лечащий врач в соответствии с клинической картиной пациента.

Результаты генотипирования отображены в таблице 7.3. Распределение генотипов по всем полиморфным маркерам подчинялось закону Харди-Вайнберга.

Таблица 7.3

Результаты генотипирования пациентов основной группы.

Аллель ный вариан т	Полимо рфизм	rs	"Дикий" тип (AA)	Гетерози готы (AB)	Мутантные гомозиготы (BB)	Hardy- Wainberg Equillibriu m	
						Chi2	p*
CYP2D6 *4	1846G> A	rs389 2097	40 (83,33%)	8 (16,67%)	0 (0,00%)	0,4	0,53
CYP2C1 9*2	681G>A	rs424 4285	43 (89,58%)	5 (10,42%)	0 (0,00%)	0,14	0,7
CYP2C1 9*3	636G>A	rs498 6893	46 (95,83%)	2 (4,17%)	0 (0,00%)	0,02	0,88
CYP2C1 9*17	-806C>T	rs122 4856 0	25 (52,08%)	20 (41,67%)	3 (6,25%)	0,14	0,7
CYP3A5 *3	6986A> G	rs776 46	0 (0,00%)	3 (6,25%)	45 (93,75%)	0,05	0,82
ABCB1	3435C>T	rs104	24	20	4 (8,33%)	0,01	0,95

*6		5642	(50,00%)	(41,67%)			
----	--	------	----------	----------	--	--	--

Примечание:

*р - р-value по результатам теста χ^2 Пирсона

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов основной группы, так и группы сравнения представлены в таблицах 7.4-6.

На рисунке 7.1 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале депрессии Гамильтона HAM-D у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 22,0 [21,0; 24,0] vs Группа сравнения: 23,0 [21,0; 26,0], $p > 0,05$). К 9-му дню исследования количество баллов по шкале HAM-D статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 14,5 [14,0; 15,0] vs Группа сравнения: 20,0 [18,0; 21,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (Основная: 4,0 [3,0; 5,0] vs Группа сравнения: 14,0 [13,0; 14,0], $p < 0,001$).

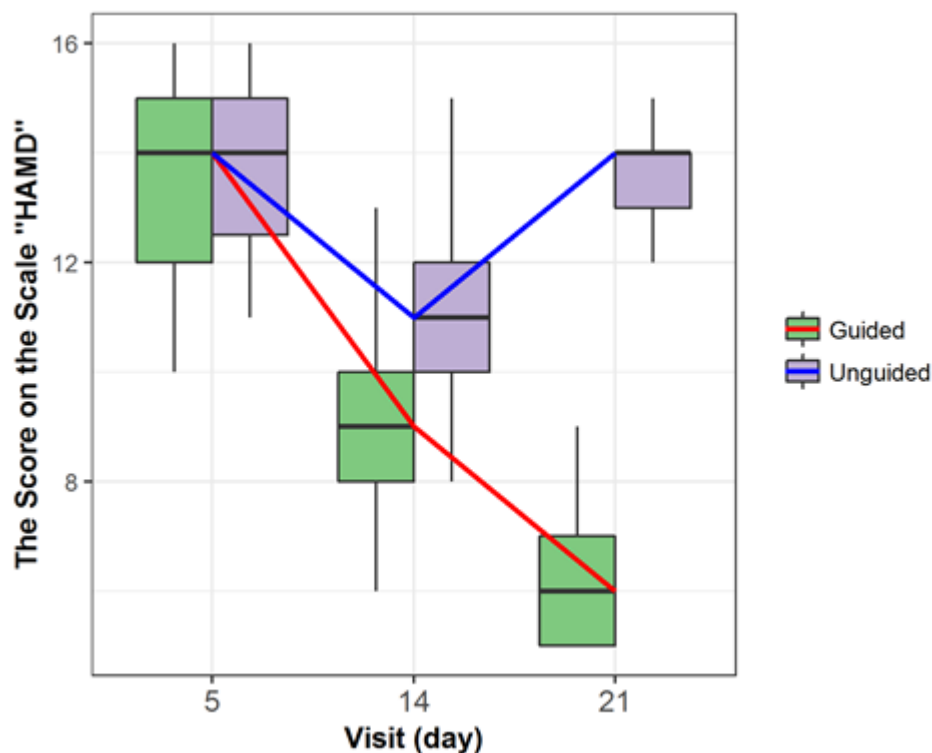


Рисунок 7.1. Изменение количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов с разными генотипами (данные представлены в виде Me и IQR)

На рисунке 7.2 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 0,0 [0,0; 0,0] vs Группа сравнения: 0,0 [0,0; 0,0], $p > 0,05$). К 9-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 4,0 [4,0; 5,0] vs Группа сравнения: 5,0 [5,0; 6,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (Основная: 3,0 [0,0; 4,2] vs Группа сравнения: 9,0 [7,0; 11,0], $p < 0,001$).

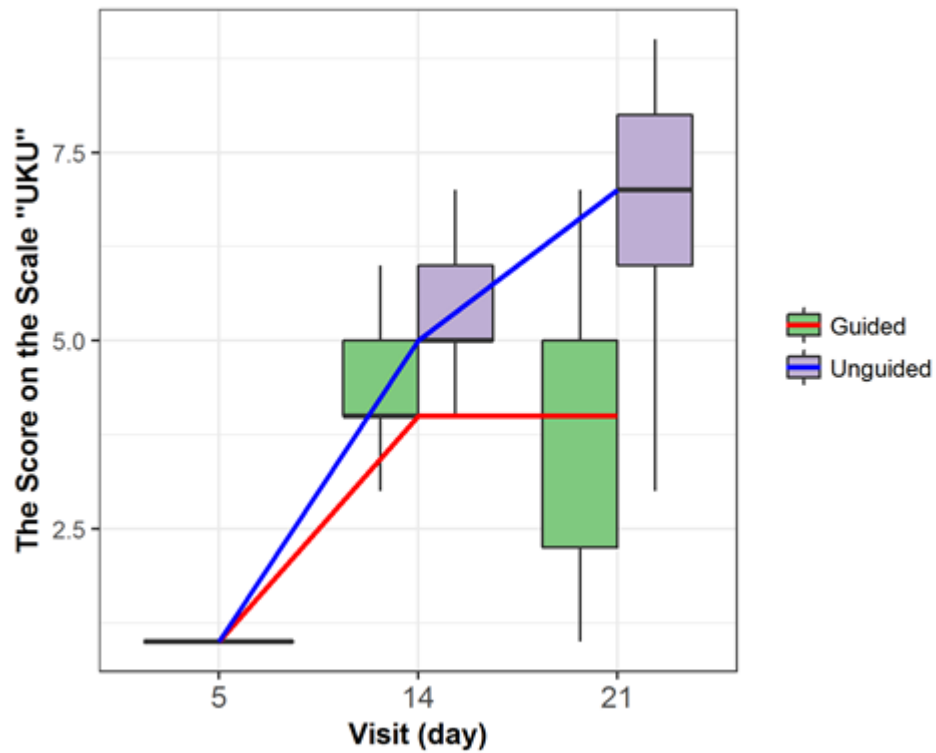


Рисунок 7.2. Изменение количества баллов по выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами (данные представлены в виде Me и IQR)

Таблица 7.4. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР на 1-й день терапии у пациентов основной (Guided) и группы сравнения (Unguided) групп

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
SoPA	16,000 [14,250;18,000]	15,000 [14,000;17,000]	0,146
PACS	7,000 [6,000;7,000]	7,000 [6,000;8,000]	> 0,999
VAS	38,000 [34,000;40,750]	37,000 [33,000;41,000]	> 0,999
CGI	3,000 [3,000;3,000]	3,000 [3,000;3,000]	> 0,999
HADS	23,000 [21,000;26,000]	22,000 [21,000;24,000]	0,440
HAMD	14,000 [13,000;16,000]	15,000 [13,000;16,000]	> 0,999
BDI	37,000 [34,000;41,000]	36,000 [31,750;40,250]	> 0,999
UKU	0,000 [0,000;0,000]	0,000 [0,000;0,000]	> 0,999

Примечание:

**p* - *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 7.5. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР на 9-й день терапии у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided)

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
SoPA	13,000 [13,000;14,750]	10,000 [9,000;11,000]	< 0,001
PACS	6,000 [5,000;6,000]	5,000 [4,000;5,000]	< 0,001
VAS	33,000 [31,000;36,000]	23,000 [21,000;28,000]	< 0,001
CGI	3,000 [3,000;3,000]	2,000 [2,000;2,000]	< 0,001
HADS	20,000 [18,000;21,000]	14,500 [14,000;15,000]	< 0,001
HAMD	11,000 [10,000;12,000]	9,000 [8,000;10,000]	< 0,001
BDI	30,000 [28,000;32,000]	24,500 [22,000;26,000]	< 0,001
UKU	5,000 [5,000;6,000]	4,000 [4,000;5,000]	< 0,001

Примечание:

*p** - по результатам теста Бенджамина-Хохберга

**Таблица 7.6. Данные психометрических шкал и шкалы оценки
выраженности НЛР на 16-й день терапии у пациентов основной группы
(Guided) и группы сравнения (Unguided) групп**

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
SoPA	14,000 [13,000;15,000]	4,000 [3,750;5,000]	< 0,001
PACS	5,000 [5,000;6,000]	1,000 [1,000;2,000]	< 0,001
VAS	31,000 [30,000;33,000]	10,000 [8,000;11,250]	< 0,001
CGI	3,000 [3,000;3,000]	1,000 [1,000;1,000]	< 0,001
HADS	19,000 [17,250;20,000]	5,000 [4,000;6,000]	< 0,001
HAMD	14,000 [13,000;14,000]	4,000 [3,000;5,000]	< 0,001
BDI	28,000 [26,000;29,000]	8,000 [7,000;10,000]	< 0,001
UKU	9,000 [7,000;11,000]	3,000 [0,000;4,250]	< 0,001

Примечание:

**p* - *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

По результатам сравнения изменений количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с основной группы и группы сравнения были получены данные, представленные в таблицах 7.7 и 7.8.

Данные динамики изменения количества баллов по шкале депрессии Гамильтона (HAMD) у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунках 7.3.а и 7.3.б. Количество баллов, на которое было зафиксировано снижение по шкале HAMD у пациентов основной группы с 1-го

по 9-й день, составило 6,0 [4,0; 7,2], а у пациентов группы сравнения - 3,5 [2,0; 5,0] ($p < 0,001$). Оценка результатов с 9-го по 16-й день показала: основная - 5,0 [3,0; 6,2], группа сравнения - 3,0 [1,0; 4,0] ($p < 0,001$).

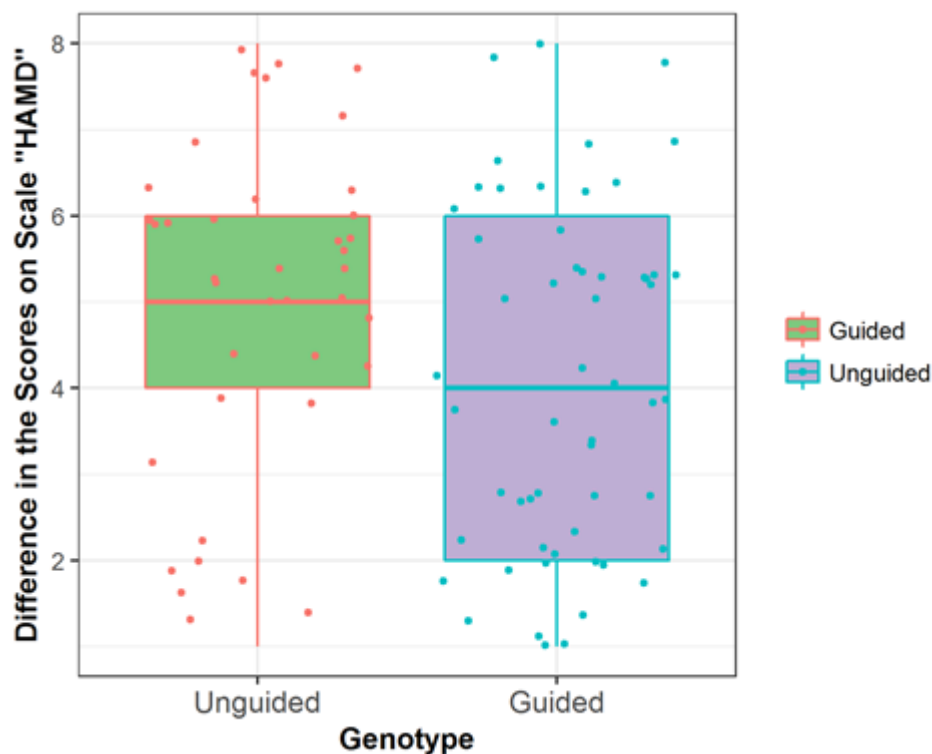


Рисунок 7.3.а. Динамика изменения количества баллов с 1-го по 9-й день по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов основной группы и группы сравнения (данные представлены в виде Me и IQR)

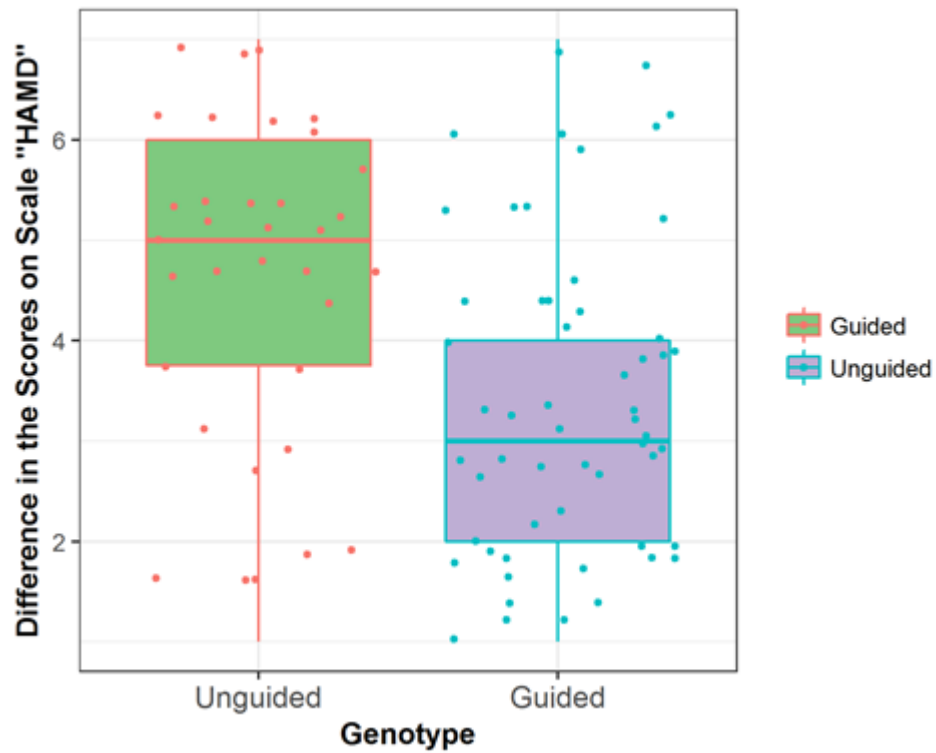


Рисунок 7.3.б. Динамика изменения количества баллов с 9-го по 16-й день по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D) у пациентов основной группы и группы сравнения (данные представлены в виде Me и IQR)

Таблица 7.7. Динамика изменения количества баллов у пациент основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) с 1-го по 9-й день терапии

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	<i>p</i>
SoPA	3,000 [1,250;4,000]	5,000 [3,000;7,000]	< 0,001
PACS	1,000 [1,000;2,000]	2,000 [1,000;3,000]	0,004
VAS	6,000 [3,000;7,750]	11,500 [7,000;17,250]	< 0,001
CGI	0,000 [0,000;0,000]	1,000 [1,000;1,000]	< 0,001
HADS	4,000 [2,000;6,000]	8,000 [5,750;9,250]	< 0,001
HAMD	3,500 [2,000;5,000]	6,000 [4,000;7,250]	0,003
BDI	8,000 [3,000;10,750]	11,000 [4,750;16,250]	0,012
UKU	4,000 [4,000;5,000]	3,000 [3,000;4,000]	< 0,001

Примечание:

**p* - *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 7.8. Динамика изменения количества баллов у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) групп с 9-го по 16-й день терапии

Показатель	Основная группа (N = 48)	Группа сравнения (N = 70)	p
SoPA	1,000 [1,000;3,000]	5,500 [4,000;7,000]	< 0,001
PACS	1,000 [0,000;1,000]	3,000 [2,750;4,000]	< 0,001
VAS	4,000 [2,000;6,000]	14,000 [10,750;17,500]	< 0,001
CGI	0,000 [0,000;0,750]	1,000 [1,000;1,000]	< 0,001
HADS	2,000 [1,000;3,000]	9,000 [8,000;10,250]	< 0,001
HAMD	3,000 [1,000;4,000]	5,000 [3,000;6,250]	< 0,001
BDI	4,000 [2,000;5,750]	16,000 [14,000;19,000]	< 0,001
UKU	4,000 [2,000;6,000]	2,000 [1,000;4,000]	0,008

*р - p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Данные динамики изменения количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов группы и группы сравнения представлены на рисунках 7.4.а и 7.4.б. Количество баллов, на которое было зафиксировано увеличение по шкале UKU у пациентов основной группы с 1-го по 9-й день, составило 3,0 [3,0; 4,0], а у пациентов группы сравнения - 4,0 [3,0; 4,0] ($p < 0,001$). С 9-го по 16-й день терапии: основная группа - 2,0 [1,0; 4,0], группа сравнения - 4,0 [2,0; 6,0] ($p < 0,001$).

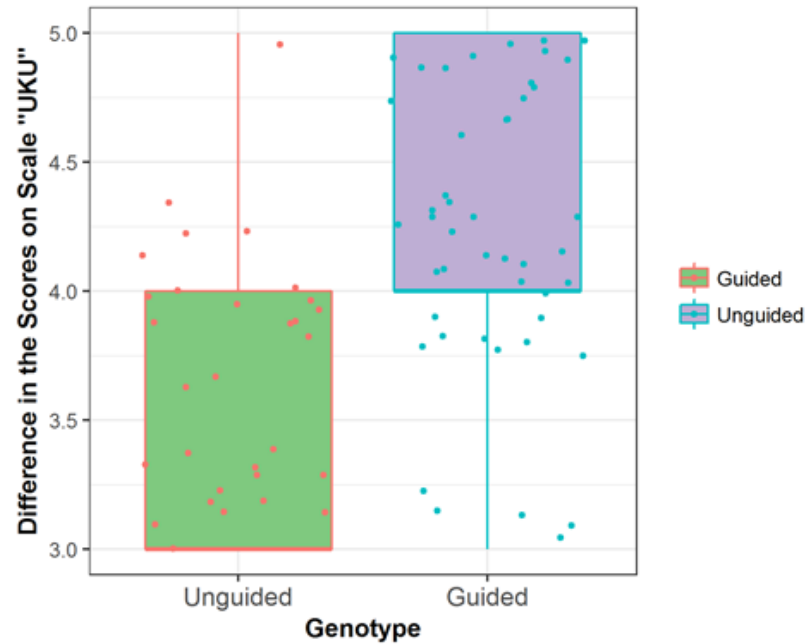


Рисунок 7.4.а. Динамика изменения количества баллов с 1-го по 9-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов группы и группы сравнения (данные представлены в виде Me и IQR)

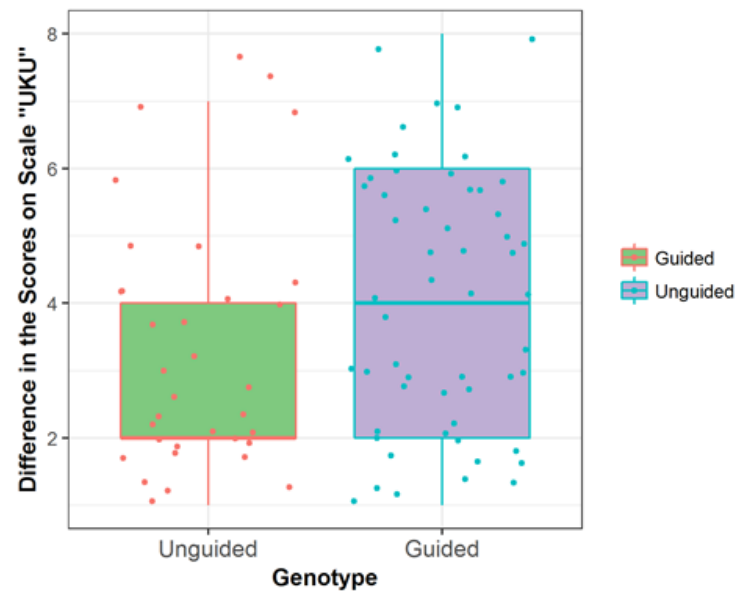


Рисунок 7.4.б. Динамика изменения количества баллов с 9-го по 16-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов группы и группы сравнения (данные представлены в виде Me и IQR)

Данное исследование по изучению эффективности имплементации системы поддержки принятия решений, основанной на принципе генерации рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования, имело проспективный дизайн. В ходе исследования было показано, что использование алгоритмов персонализации лечения, основанное на результатах фармакогенетического тестирования, позволяет оказывать влияние на показатели эффективности и безопасности терапии у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. В частности, коррекция дозы лекарств у пациентов, являющихся носителями быстрых и медленных аллельных вариантов, может снизить фармакорезистентность терапии, а также риск развития нежелательных лекарственных реакций. Результаты совпадают с данными, полученными в исследовании DK Hall-Flavin [Hall-Flavin DK, 2012], в котором было показано, что у пациентов с эндогенной депрессией, получавших антидепрессанты в соответствии с их фармакогенетическим профилем, наблюдается статистически значимо более быстрое снижение баллов по шкалам оценки выраженности депрессивного расстройства Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Clinician Rated ($p < 0,002$) and the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression ($p < 0,04$), чем у пациентов, получавших назначения эмпирически. Аналогично в исследовании Singh A [Singh AB, 2015] было показано 2,52-кратное увеличение шансов ремиссии у пациентов с депрессией в группе, где выбор дозы ЛС проводился с использованием системы принятий решений на основе генетических данных.

Однако, в нашем исследовании, помимо повторения результатов других исследовательских групп, имеются ряд особенностей:

- 1) Разработка рекомендаций производилась с помощью бесплатного программного обеспечения PGX2 (www.pgx2.com), алгоритмы расчета которого базируются на рекомендациях фармакогенетических консорциумов CPIC и DPWG.

2) В исследовании принимали участие пациенты русской популяции, что добавляет исследованию интерес, так как предыдущие исследования выполнялись на пациентов европейской популяции.

3) Данное исследование проводилось на коморбидных больных, имевшим в анамнезе помимо аффективных расстройств алкогольную зависимость, что также ранее не изучалось. В свою очередь, данная когорта больных является очень интересным объектом исследования, ввиду того, что выраженность аффективных расстройств у них может как зависеть, так и оказывать влияние на течение алкогольной зависимости, в частности, было показано, что сочетание аффективного расстройства и болезни зависимости может ухудшать течение и исходы каждого из них [Zarkin GA, 2010].

Работа имеет ряд ограничений, в частности, основным является то, что исследование проводилось в течение 16 дней, в то время как, согласно большинству исследований, эффект антидепрессантов наступает через 2-3 недели от начала их применения. Однако, мета-анализ, включающий 76 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, целью которого было изучение эффективности терапии антидепрессантами РДР [Posternak MA, 2005] показал, что 60% общего улучшения состояния пациентов произошло в течение первых двух недель терапии, и половина всех пациентов, которые ответили на терапию в шестинедельном исследовании, в тот же двухнедельный период. Другой мета-анализ плацебо-контролируемых испытаний по изучению эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина показал [Taylor MJ, 2006], что выраженность терапевтического эффекта наиболее выражена в первую неделю лечения, с постепенным снижением эффективности в течение последующих недель. Треть общего эффекта, наблюдаемого за шесть недель, была наиболее выражена именно в первую неделю лечения. Так как исследования были плацебо-контролируемыми, то этот эффект вряд ли можно связать с действием плацебо.

Помимо этого, терапия пациентов в течение 16 дней производилась под контролем медицинского персонала в стационарных условиях, что позволяет быть уверенным в том, что пациенты действительно получали ЛС и дает возможность не проводить пробу на комплаенс, которую, не проводили и другие научные группы в своих исследованиях, хотя пациенты получали терапию амбулаторно и был шанс, что испытуемые могли игнорировать назначения лекарств.

Еще одним важным, с нашей точки зрения, является ограничение, связанное с отсутствием фенотипирования изоферментов цитохрома Р-450. Особенно важным является отсутствия фенотипирования у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Тем не менее, наша команда не располагала на момент проведения исследования методами экспресс-оценки активности изоферментов цитохрома Р-450 и Р-гликопротеина. В оправдание можем отметить, что пациенты с выраженной патологией печени (цирроз, печеночная недостаточность, наличие симптомов “желтуха”, “иктеричность склер”) не включались в исследование.

Тем не менее, в ходе данного исследования, включавшего 118 пациентов, была впервые продемонстрирована эффективность персонализации психофармакотерапии (флувоксамин, мirtазапин, карбамазепин) у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений. Было показано, что выбор дозы лекарств в соответствии с фармакогенетическими алгоритмами способно снизить риск развития нежелательных реакций и фармакорезистентности, что позволяет рекомендовать использование данных систем поддержки принятия решений для подбора дозы лекарств.

ГЛАВА 8. Оценка влияния фармакогенетических биомаркеров на эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены

По результатам генотипирования *CYP3A5* по 6986A>G (*rs776746*) у 94 пациентов было получено:

- Число гомозиготных носителей немутантного генотипа AG составило - 16 (17,0%);
- Число гетерозиготных носителей генотипа GG составило - 78 (83,0%);
- Гомозиготных носителей мутантного генотипа AA обнаружено не было.

Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 47,26$, $p < 0,001$).

Результаты анализа данных психометрических шкал (CIWA-Ar, VAS, CGI, HADS, HAM-A) и шкалы оценки побочного действия ЛС (UKU) для пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в 1-ый, 3-ий и 5-ый дни исследования представлены соответственно в таблицах 8.1-8.3.

Таблица 8.1

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на

1-й день исследования

Шкала	AG (N = 16)	GG (N = 78)	p
PACS	6,0 [6,0; 7,0]	6,5 [6,0; 7,0]	0,399
VAS	30,0 [28,0; 32,0]	30,0 [27,8; 32,5]	0,603
CGI	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	0,523
HADS	22,0 [20,0; 23,0]	21,5 [19,0; 24,2]	0,911
HAMA	13,0 [12,0; 14,0]	13,0 [13,0; 14,0]	0,114
UKU	0,0 [0,0; 0,0]	0,0 [0,0; 0,0]	1,000

Примечание:

p – p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 8.2.

**Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР
у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин
(баллы), на 3-й день исследования**

Шкала	AG (N = 16)	GG (N = 78)	p
PACS	3,0 [3,0; 4,0]	2,5 [2,0; 3,0]	<0,001
VAS	15,0 [12,0; 16,8]	9,5 [8,0; 11,0]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	<0,001
HADS	10,0 [9,0; 12,0]	8,0 [6,0; 9,0]	<0,001
HAMA	6,0 [5,0; 7,0]	4,0 [3,8; 5,0]	<0,001
UKU	3,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	0,045

Примечание:

p – p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 8.3.

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (баллы), на 5-й день исследования

Шкала	AG (N = 16)	GG (N = 78)	<i>p</i>
PACS	2,5 [2,0; 3,0]	1,5 [1,0; 2,0]	<0,001
VAS	10,0 [7,0; 12,8]	4,0 [2,8; 9,0]	<0,001
CGI	1,0 [1,0; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	<0,001
HADS	8,0 [6,0; 10,0]	3,5 [2,0; 5,0]	<0,001
НАМА	5,0 [4,0; 6,0]	1,5 [1,0; 2,2]	<0,001
UKU	6,0 [6,0; 7,0]	9,5 [9,0; 10,0]	<0,001

Примечание:

p – *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Динамика изменения баллов по шкале CIWA-Ar, у пациентов с разными генотипами представлена на рисунке 8.1. К первому дню исследования группы были сопоставимы: (AG) 13,0 [12,0; 14,0], (GG) 13,0 [13,0; 14,0], $p = 0,114$. К 3-му дню исследования выраженность синдрома отмены, оцененная по шкале CIWA-Ar, статистически значимо отличалась у пациентов с разными генотипами: (AG) 6,0 [5,0; 7,0], (GG) 4,0 [3,8; 5,2], $p < 0,001$. В последний 5-ый день исследования, различия сохранялись и были статистически значимыми: (AG) 5,0 [4,0; 6,0], (GG) 1,5 [1,0; 2,2], $p < 0,001$. По другим психометрическим шкалам (VAS, CGI, HADS, НАМА) идентично наблюдалось наличие статистически значимой разницы у пациентов с разными генотипами во все дни исследования.

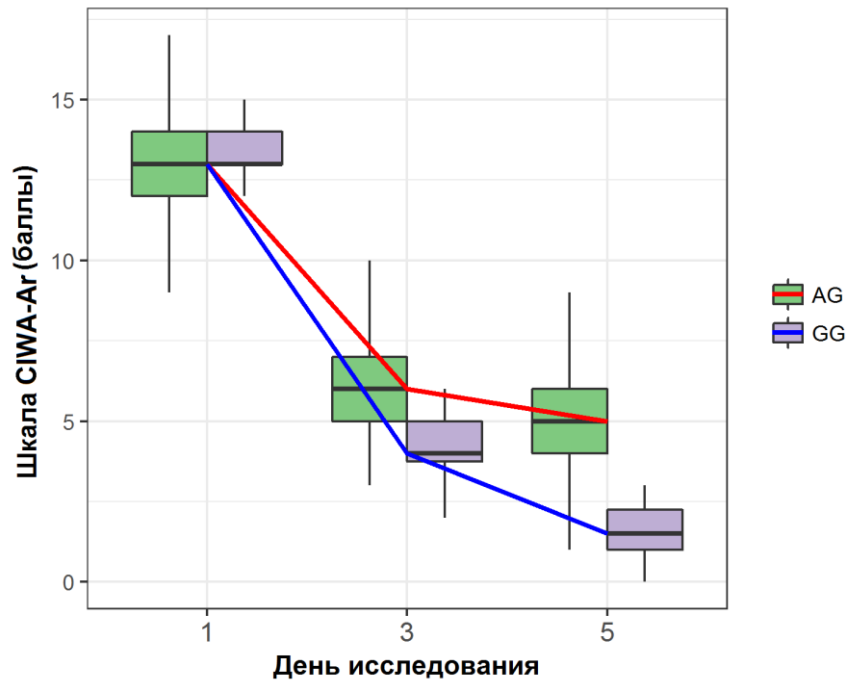


Рисунок 8.1. Динамика симптоматики по шкале CIWA-Ar у пациентов с разными генотипами

Примечание:

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (цветные линии соединяют медианы в разные дни исследования)

Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР (UKU) представлено на рисунке 8.2. Показатели первого дня исследования были схожи у пациентов разных генотипов: (AG) 0,0 [0,0; 0,0], (GG) 0,0 [0,0; 0,0], $p = 1,000$. И уже к 3-му дню наблюдалась слабая статистически значимая разница у пациентов с разным полиморфизмом генов: (AG) 3,0 [3,0; 4,0], (GG) 4,0 [3,0; 4,0], $p = 0,045$. Наиболее выраженная разница в показателях обнаружилась к 5-му дню терапии: (AG) 6,0 [6,0; 7,0], (GG) 9,5 [9,0; 10,0], $p < 0,001$.

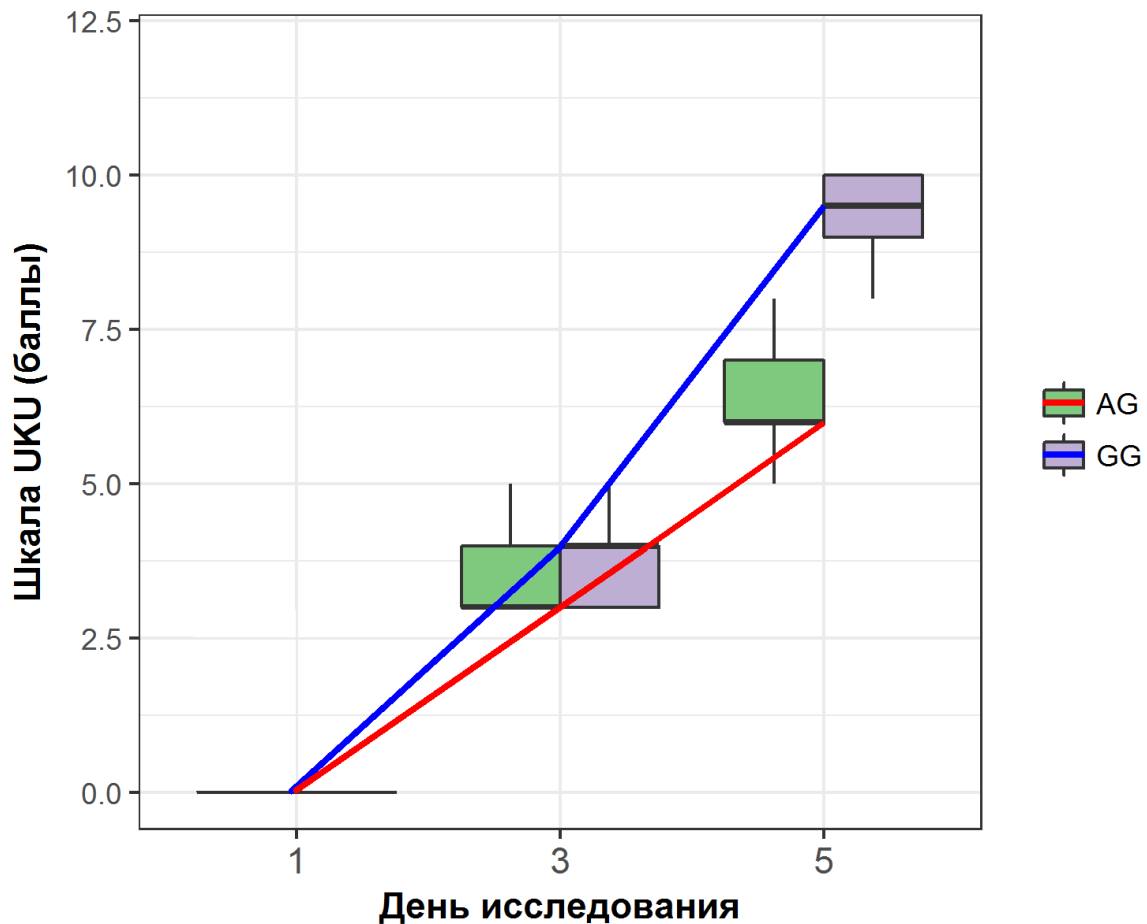


Рисунок 8.2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами

Примечание:

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (цветные линии соединяют медианы в разные дни исследования)

По результатам генотипирования CYP2C19 по 681G>A (*rs4244285*) у 195 пациентов было получено: число носителей нормального генотипа GG - 86 (44,1%); гетерозиготных носителей GA - 88 (45,1%), а носителей мутантного генотипа AA - 21 (10,8%). Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 0,05$, $p\text{-value} = 0,83$).

К 1-му дню исследования изучаемые выборки не имели статистически значимых различий по шкале CIWA-Ar: (GG) 22,0 [19,0; 24,0], (GA) 22,0 [21,0; 23,0] и (AA) 22,0 [20,0; 25,0], $p > 0,999$. Разница отсутствовала и на 5-й день

исследования: (GG) 2,0 [1,0; 3,0], (GA) 3,0 [1,0; 5,0] и (AA) 5,0 [2,0; 7,0], $p > 0,999$. По другим психометрическим шкалам и по шкале UKU имела место аналогичная динамика в изменении баллов, что по шкале CIWA-Ar.

Результаты терапевтического лекарственного мониторинга бромдигидрохлорфенилбензодиаземина продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы в значениях показателя концентрация/доза: (GG) 0,860 [0,638; 1,230], (GA) 1,061 [0,696; 1,518] и (AA) 0,776 [0,619; 1,293], $p = 0,173$.

По результатам генотипирования CYP2C19 по -806C>T (rs12248560) у 195 пациентов было получено: число немутантных гомозиготных носителей CC - 96 (49,2%); число гетерозиготных носителей CT - 81 (41,5%); число мутантных гомозиготных носителей TT - 18 (9,2%). Распределение генотипов подчинялось закону Харди-Вайнберга (результат теста $\chi^2 = 0,02$, $p\text{-value} = 0,88$).

К 1-му дню исследования изучаемые выборки не имели статистически значимых различий по изучаемому показателю (баллы по шкале CIWA-Ar): (CC) 22,5 [19,0; 25,0], (CT) 22,0 [21,0; 24,0] и (TT) 22,0 [21,0; 24,0], $p > 0,999$. В последний 5-ый день исследования, также как и на 1-м визите, статистической разницы получено не было: (CC) 3,0 [2,0; 3,0], (CT) 3,0 [2,0; 6,0] и (TT) 2,0 [2,0; 5,0], $p > 0,999$. По другим психометрическим шкалам и шкале UKU была получена аналогичная динамика в изменении баллов, что по шкале CIWA-Ar. Терапевтический лекарственный мониторинг также продемонстрировал отсутствие значимых различий в показателе отношения концентрации к дозе: (CC) 0,823 [0,631; 1,400], (CT) 0,804 [0,613; 1,232] и (TT) 0,893 [0,603; 1,504], $p = 0,836$.

По результатам данного исследования получено отсутствие значимой разницы в показателе отношения уровня плазменной равновесной концентрации к дозе феназепама у пациентов с разными генотипами по -806C>T гена CYP2C19 (rs12248560): у носителей минорного аллеля C значение показателя было ниже, чем у носителей аллеля T, но статистической разницы получено не было ($p = 0,836$). Таким образом, вероятно, можно говорить о том, что носительство аллеля T не оказывает влияния на скорость биотрансформации и элиминации

бромдигидрохлорфенилбензодиазеина, что, в свою очередь, не приводит к повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций или фармакорезистентности.

Статистический анализ данных профиля клинической эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиазеина у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T гена CYP2C19 (rs12248560), также показал отсутствие статистически значимых различий ($p > 0,999$). Анализ данных безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазеина также показал отсутствие статистически значимой разницы ($p > 0,999$). Это может говорить о том, что данный полиморфный маркер не оказывает влияния на клиническую эффективность и безопасность терапии пациентов изучаемой группы.

ГЛАВА 9. Изучение взаимосвязи активности изоферментов цитохрома Р450 с эффективностью и безопасностью терапии аффективных расстройств и уровнем равновесной концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у пациентов с алкоголизмом на этапе лечения синдрома отмены

Результаты фенотипирования, отражающие активность СYP3A с учетом вариантов полиморфизма генов представлены в таблице 9.1. Была получена статистически значимая разница в показателе метаболического отношения 6-бета-гидрокортизол / кортизол у разных по генотипу пациентов: AG = 9,17 [5,03; 15,64], GG = 4,60 [1,08; 8,54], $p = 0,004$ (рисунок 9.1).

Таблица 9.1

Значения показателей концентраций кортизола и его метаболита, а также метаболического отношения у пациентов с разными генотипами

Показатель	AG (N = 16)	GG (N = 78)	p
Отношение 6b-НС/кортизол (y.e)	9,17 [5,03; 15,64]	4,60 [1,08; 8,54]	0,004
Кортизол (нг/мл)	603,38 [401,86; 778,00]	508,29 [150,19; 759,19]	0,352
6b-НС (нг/мл)	4806,21 [1901,30; 11297,76]	1160,33 [237,56; 4554,10]	0,006

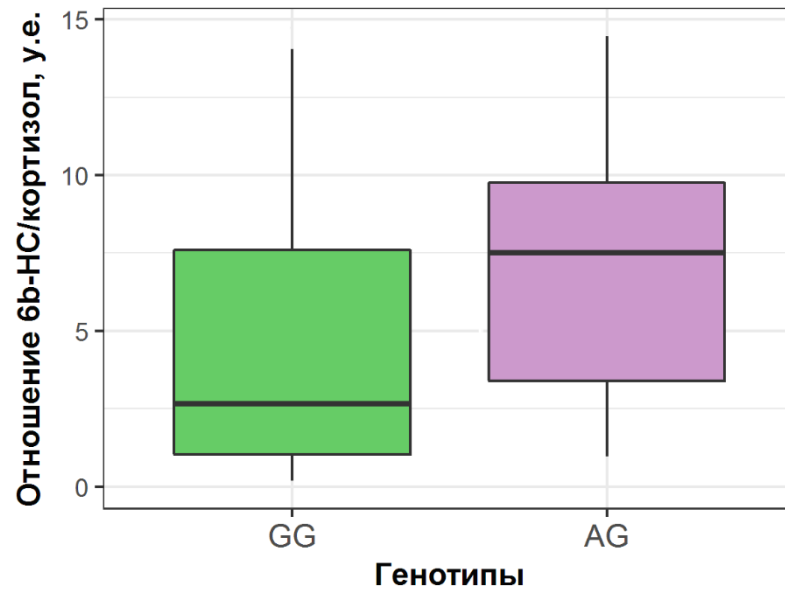


Рисунок 9.1. Разница в показателе метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу у пациентов с разными генотипами

Рисунок 9.2 отображает корреляционную связь между разницей в количестве баллов по шкале CIWA-Ar и показателем метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу. Расчет показателей выявил наличие статистически значимой обратной корреляции между эффективностью бромдигдрохлорфенилбензодиаземина, и активностью изоферментов CYP3A4/5 ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$).

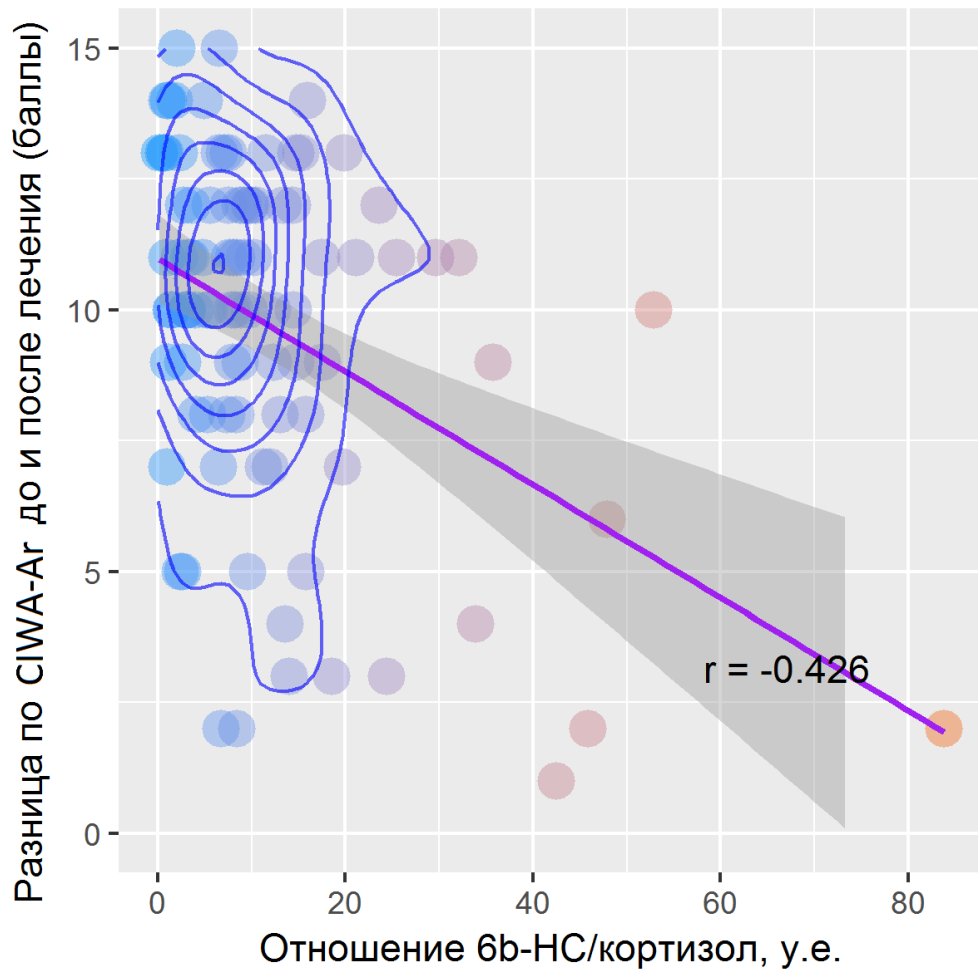


Рисунок 9.2. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с эффективностью терапии синдрома отмены алкоголя, оцененного по разнице количества баллов по шкале CIWA-Ar

При корреляционном анализе связи между разницей баллов по шкале UKU и показателями метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу выявить не удалось ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$). Данные представлены на рисунке 9.3.

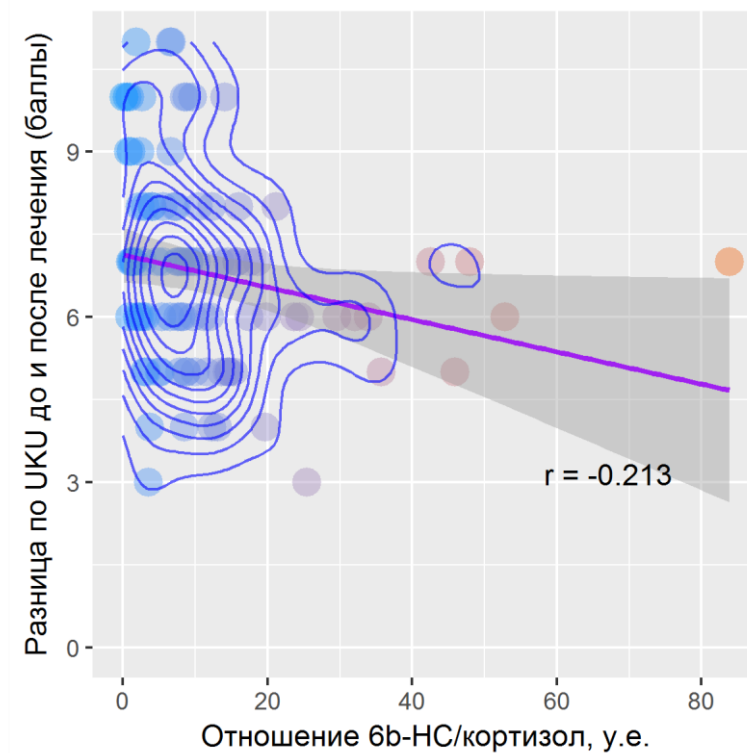


Рисунок 9.3. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с безопасностью терапии тревожного расстройства, оцененной по разнице количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU

В таблице 9.2 отображены полученные значения концентрация/доза (C/D) бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, выраженные в количественных и условных единицах, в плазме пациентов по результатам проведенного фармакокинетического исследования. У генотипически разнородных пациентов была получена слабая статистическая значимость в показателе C/D: AG = 10,93 [6,65; 16,62], GG = 17,58 [10,05; 27,34], $p = 0,042$ (рисунок 9.4).

**Значения показателей равновесной концентраций
бромдигдрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами**

Показатель	AG (N = 16)	GG (N = 78)	<i>p</i>
Concentration of phenazepam, ng/ml	46,74 [35,16; 73,37]	61,95 [44,31; 89,61]	0,149
C/D of phenazepam, u.e.	10,93 [6,65; 16,62]	17,58 [10,05; 27,34]	0,042

Примечание:

Данные представлены в виде медианы и ИКР (цветные линии соединяют медианы в разные дни исследования)

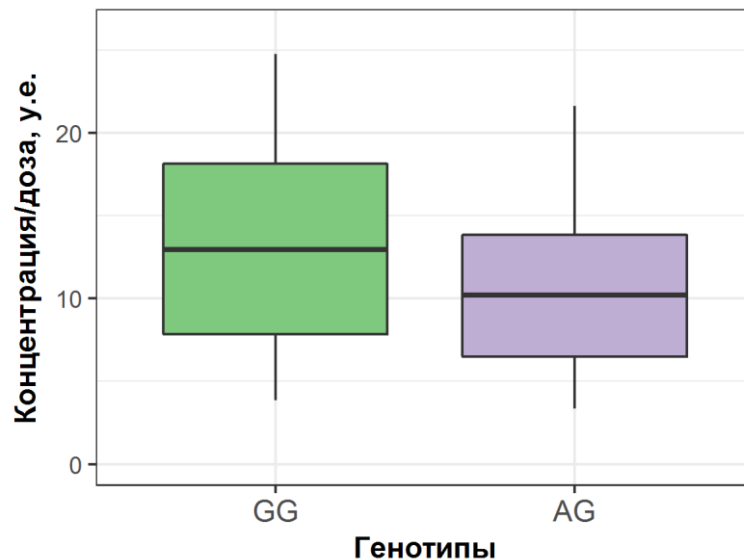


Рисунок 9.4. Разница в показателе отношения концентрация/доза бромдигдрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с разными генотипами

При помощи корреляционного анализа по методу Спирмена была оценена разница между показателями концентрации бромдигдрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови и данными метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу. Расчет показал наличие статистически значимой обратной корреляции ($r_s = -0,34$, $p < 0,05$, рисунок 9.5).

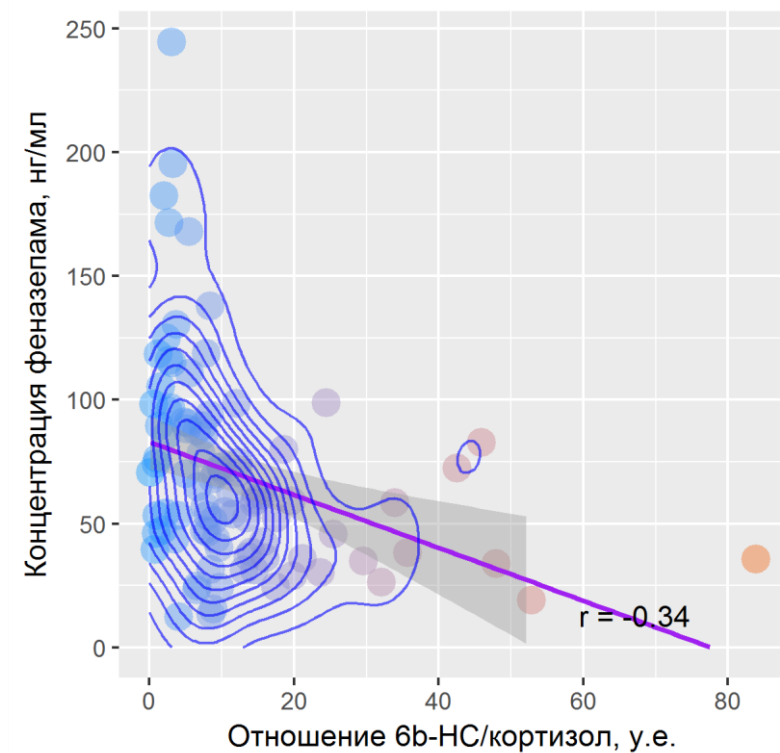


Рисунок 9.5. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол, с показателями концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови.

Корреляционная связь между значениями показателей фармакокинетического исследования (отношения концентрации к дозе бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови), преобразованного в условных единицах и результатами фенотипирования также оказалась статистически значимой ($r_s = 0,301$, $p < 0,05$, рисунок 9.6).

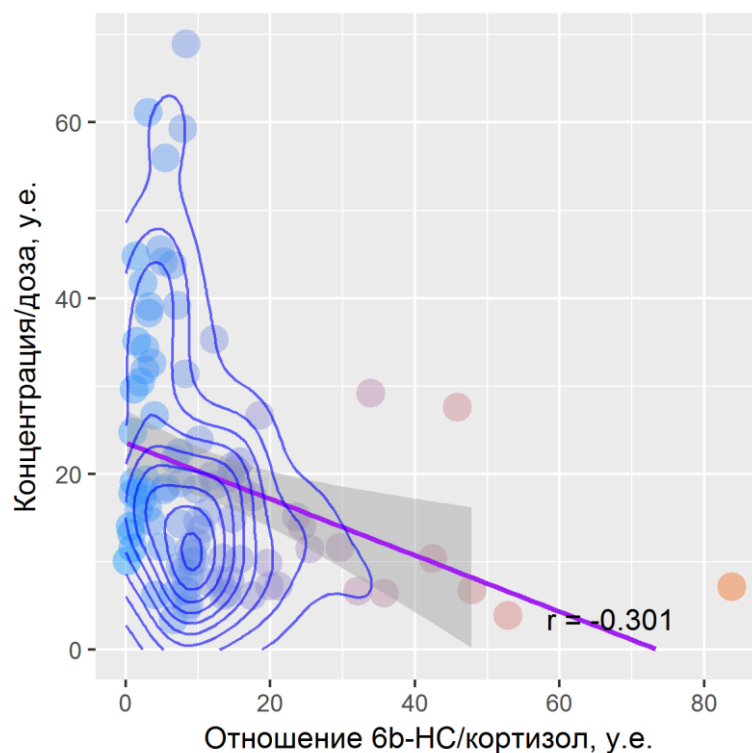


Рисунок 9.6. Связь активности изоферментов CYP3A4/5, оцененная с помощью метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол к показателям равновесной концентрации бромдигдрохлорфенилбензодиазеина в плазме крови.

Таким образом, в данной части исследования на группе из 94 пациентов с синдромом отмены алкоголя было продемонстрировано влияние активности CYP3A на показатель биотрансформации бромдигдрохлорфенилбензодиазеина, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и его метаболита – 6-бета-гидрокортизола к уровню равновесной концентрации в плазме крови. При назначении данного лекарственного средства следует учитывать генотип пациента с целью эффективности терапии и снижения риска развития НЛР.

ГЛАВА 10. Разработка персонализированного подхода к назначению терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе лечения синдрома отмены и имплементация его в клинику с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений

В части исследования по имплементации системы поддержки принятия решений для оптимизации режима дозирования пациентов с синдромом отмены алкоголя принял участие 51 пациент мужского пола (средний возраст — $34,64 \pm 9,16$ лет) с алкогольной зависимостью (F10.2), находившихся на стационарном лечении в Московском научно-практическом центре наркологии Департамента здравоохранения города Москвы на этапе лечения неосложненного синдрома отмены алкоголя (F10.30). Все пациенты были русскими по национальности. Национальность пациента определялась путем задавания ему вопроса о том, кем он сам считает себя по национальности. Данный метод идентификации национальности пациента является научно-обоснованным и используется в настоящее время в популяционных исследованиях [Hua T, 2005]. Из них: 21 пациент начинал бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (торговое название - "Фензитат", таблетки по 1 мг, производитель: ОАО "Татхимфармпрепарат", Казань, Россия) в дозе, соответствующей рекомендациям, которые давались врачу по результатам фармакогенетического тестирования с помощью специального программного обеспечения www.pgx2.com (основная группа). При назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина оставшимся 30 пациентам, лечащие врачи, с целью исключения эффекта влияния на результат исследования факта знания лечащего врача о том, какие пациенты в основной группе, а какие в группе сравнения, получали отчет, содержащий информацию о том, что пациенты имеют нормальный генотип по всем изучаемым маркерам, вне зависимости от того, каков

реальный генотип у пациента (группа сравнения). Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначался с использованием симптом-регулируемого протокола [Mayo-Smith MF, 1997]. В нашем исследовании был использован симптом-регулируемый режим, так как исследуемые пациенты имели СОА легкой или умеренной степени тяжести, а круглосуточное наблюдение в стационаре позволяло осуществлять оценку их состояния с помощью шкалы CIW-Ar [Sachdeva A., 2015].

Клинико-демографические показатели испытуемых отображены в таблице 10.1.

Таблица 10.1

Клинико-демографическая характеристика испытуемых пациентов

Показатель	Основная группа (N = 21)	Группа сравнения (N = 30)	p
N (%)	21 (41,2%)	30 (58,8%)	
Возраст, лет	39,3 ± 16,1	37,4 ± 11,59	>0,999
Масса, кг	86,3 ± 18,9	84,2 ± 19,36	>0,999
Рост, см	175,6 ± 28,1	172,3 ± 39,62	>0,999
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 ± 5,0	28,3 ± 6,8	>0,999
Алкогольный стеатогепатит, N (%)	21 (100%)	29 (96,7%)	>0,999
Токсическая энцефалопатия, N (%)	18 (85,7%)	27 (90%)	>0,999
Токсическая полинейропатия верхних конечностей, N (%)	4 (19%)	6 (20%)	>0,999

Токсическая полинейропатия нижних конечностей, N (%)	2 (9,5%)	3 (10%)	>0,999
Вирусный гепатит С, N (%)	1 (4,8%)	1 (3,3%)	>0,999
Язвенная болезнь желудка, N (%)	3 (14,3%)	4 (13,3%)	>0,999
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, N (%)	0 (0%)	1 (3,3%)	>0,999
Артериальная гипертензия, N (%)	6 (28,6%)	10 (33,3%)	>0,999
Активное курение, N (%)	21 (100%)	29 (96,7%)	>0,999

Примечание:

*р - р-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов t-теста Стьюдента для независимых переменных с поправкой Уэлча для количественных переменных и двустороннего теста Фишера для качественных признаков).

По дизайну исследование было проспективным, двойным слепым, рандомизированным. Способ рандомизации пациентов - метод случайных чисел, сгенерированных с помощью функции “=СЛУЧМЕЖДУ()” в программе Microsoft Excel 2016. Перед включением в исследование всем пациентам предоставлялся протокол исследования, брошюра, а также разъяснялись все возникающие вопросы, после чего каждый пациент подписывал лист информированного согласия, форма которого также утверждалась на заседании ЛЭК.

Пример формируемого отчета рекомендаций (страниц 1 и 6) представлен на рисунке 10.1.



Московский научно-практический центр наркологии
Департамента здравоохранения города Москвы

3. Транквилизаторы (анксиолитики)

Лекарство	Обычная доза	Снизить дозу	Повысить дозу	Не назначать	Обоснование
Мидазолам		+			CYP3A4, CYP2C19
Транквилам		+			CYP3A4, CYP2C19
Бронзопам		+			CYP3A4, CYP2C19
Феналепам			+		CYP3A4, CYP2C19
Алпрокслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Бронзопам	+				CYP3A4, CYP2C19
Клокслам			+		CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Флуветропам			+		CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Этаклам		+			CYP3A4, CYP2C19
Клокслам		+			CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6
Оксалапам E	+				metabolism unknown
Оксалапам S	+				metabolism unknown
Калкслам		+			CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6
Лорексалам		+			CYP3A4, CYP2C19
Лорексалам R	+				metabolism unknown
Лорексалам S	+				metabolism unknown
Нитрокслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Темкслам			+		CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Диакслам			+		CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Кларкслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Хордрексалам S		+			CYP3A4, CYP2C19
Флуоркслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Норалкслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Элокслам		+			CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Залкслам		+			CYP3A4, CYP2C19
Эпикслам		+			CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6, CYP2C9
Эксикслам		+			CYP3A4, CYP2C19, CYP2D6

Рисунок 10.1. Пример отчета с рекомендациями по персонализации транквилизаторов, формируемого с помощью PGX2 (1 и 6 страницы)

После поступления пациента в стационар собирался биоматериал и выделялась ДНК. Далее проводили генотипирование по обозначенным выше локусам и результаты генотипирования загружались в поля, соответствующие данным по имеющимся у нас полиморфным маркерам, запрашиваемые на шаге 1 «Введите данные генотипирования» раздела «Генотипы известны» ПО PGX2. На шаге 2 «Выбор лекарственных групп» выбиралась группа «Транквилизаторы (анксиолитики)», в отношении, которой, исходя из описания шага, должны будут сформированы рекомендации по персонализации. На шаге 3 «Информация о пациенте и организации» выбиралась организация «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы» и вносились данные о пациенте в соответствующие поля. Не заполнялись поля «ФИО пациента» и «Дата рождения» с целью обезличивания пациента. На шаге 4

выбирался русский язык отчета. Сформированный PDF-файл, содержащий рекомендации по персонализации терапии транквилизаторами на основании данных фармакогенетического тестирования, в распечатанном виде предоставлялся врачам в тот же день, когда проводился забор биоматериала. На основании рекомендаций, а также клинической картины заболевания, врачи осуществляли подбор дозы феназепама.

Результаты генотипирования отображены в таблице 10.2. Распределение генотипов по всем полиморфным маркерам подчинялось закону Харди-Вайнберга (ХВ).

Таблица 10.2

Результаты генотипирования пациентов основной группы и группы сравнения.

Группа	Аллельный вариант	Полиморфизм	rs	AA	AB	BB	Сравнение с распределением ХВ	
							Chi ²	p*

Основная (N = 21)	CYP2D6* 4	1846G> A	rs389209 7	17 (81,0 %)	4 (19,0 %)	0 (0,0%)	0,2 3	0,62
	CYP2C19 *2	681G>A	rs424428 5	18 (85,7 %)	3 (14,3 %)	0 (0,0%)	0,1 2	0,72
	CYP2C19 *3	636G>A	rs498689 3	20 (95,2 %)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,0 1	0,91
	CYP2C19 *17	-806C>T	rs122485 60	11 (52,4 %)	9 (42,9 %)	1 (4,8%)	0,2 5	0,61
	CYP3A5* 3	6986A> G	rs776746	0 (0,0%)	3 (14,3 %)	18 (85,7 %)	0,1 2	0,72
	ABCB1*6	3435C> T	rs104564 2	11 (52,4 %)	9 (42,9 %)	1 (4,8%)	0,2 5	0,61
Группа сравнения (N = 30)	CYP2D6* 4	1846G> A	rs389209 7	23 (76,7 %)	7 (23,3 %)	0 (0,0%)	0,5 2	0,47
	CYP2C19 *2	681G>A	rs424428 5	25 (83,3 %)	5 (16,7 %)	0 (0,0%)	0,2 5	0,62

CYP2C19 *3	636G>A	rs498689 3	28 (93,3 %)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,0 3	0,85
CYP2C19 *17	-806C>T	rs122485 60	16 (53,3 %)	12 (40,0 %)	2 (6,7%)	0,0 1	0,9
CYP3A5* 3	6986A> G	rs776746	0 (0,0%)	5 (16,7 %)	25 (83,3 %)	0,2 5	0,62
ABCB1*6	3435C> T	rs104564 2	17 (56,7 %)	12 (40,0 %)	1 (3,3%)	0,4 2	0,52

Примечание:

*p - p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе теста χ^2 Пирсона)

Результаты анализа данных психометрических шкал представлены в таблицах 10.3-5.

Таблица 10.3

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР на 1-й день терапии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	Основная группа (N = 21)	<i>p</i>
CIWA-Ar (баллы)	21,000 [20,000;23,000]	22,000 [19,250;26,000]	1,000

VAS (баллы)	61,000 [54,000;71,000]	60,000 [48,500;64,500]	1,000
CGI (баллы)	5,000 [5,000;5,000]	5,000 [4,000;5,000]	1,000
HADS (баллы)	34,000 [30,000;38,000]	34,500 [31,250;39,750]	1,000
UKU (баллы)	0,000 [0,000;0,000]	0,000 [0,000;0,000]	1,000

Примечание:

*p - p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 10.4

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР на 3-й день терапии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	Основная группа (N = 21)	<i>p</i>
CIWA-Ar (баллы)	18,000 [17,000;22,000]	13,500 [11,250;16,000]	<0,001
VAS (баллы)	50,000 [40,000;54,000]	40,500 [33,250;43,000]	0,029
CGI (баллы)	3,000 [3,000;4,000]	3,000 [3,000;4,000]	1,000

HADS (баллы)	31,000 [28,000;33,000]	23,000 [21,000;26,500]	<0,001
UKU (баллы)	7,000 [6,000;8,000]	6,000 [5,000;7,000]	0,030

Примечание:

*р - р-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 10.5

Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР на 5-й день терапии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	Основная группа (N = 21)	<i>p</i>
CIWA-Ar (баллы)	15,000 [14,000;16,000]	6,500 [4,250;8,000]	<0,001
VAS (баллы)	29,000 [27,000;33,000]	14,000 [13,000;17,750]	<0,001
CGI (баллы)	2,000 [2,000;2,000]	1,000 [1,000;1,000]	<0,001

НADS (баллы)	22,000 [21,000;24,000]	10,000 [7,000;13,750]	<0,001
UKU (баллы)	14,000 [12,000;19,000]	5,500 [3,000;9,000]	<0,001

Примечание:

*р - р-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

На рисунке 10.2 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ag у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 22,0 [19,2; 26,0] vs Группа сравнения: 21,0 [21,0; 23,0], $p > 0,05$). К 3-му дню исследования количество баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ag статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 13,5 [11,2; 16,0] vs Группа сравнения: 18,0 [17,0; 22,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 5-й день (Основная: 6,5 [4,2; 8,0] vs Группа сравнения: 15,0 [14,0; 16,0], $p < 0,001$).

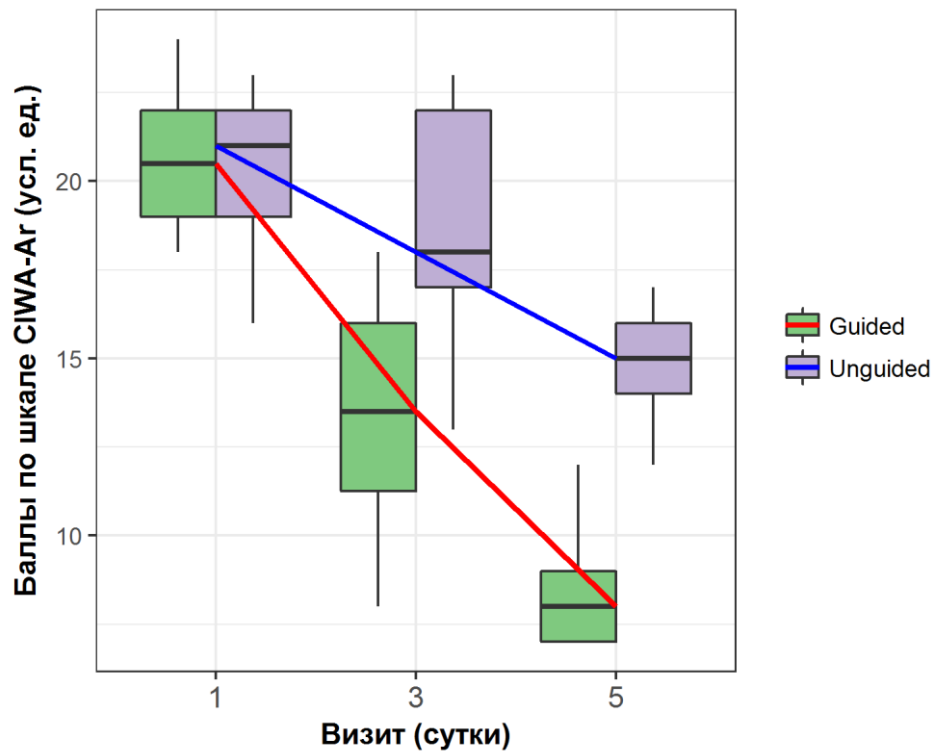


Рисунок 10.2. Изменение количества баллов по шкале оценки тяжести СОА (CIWA-Ar) у пациентов с основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided)

На рисунке 10.3 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы и группы сравнения. Как видно, на момент начала исследования сравниваемые группы были сопоставимы по изучаемому показателю (Основная: 0,0 [0,0; 0,0] vs Группа сравнения: 0,0 [0,0; 0,0], $p > 0,05$). К 3-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (Основная: 6,0 [5,0; 7,0] vs Группа сравнения: 7,0 [6,0; 8,0], $p = 0,030$). Различие сохранялось и на 5-й день (Основная: 5,5 [3,0; 9,0] vs Группа сравнения: 14,0 [12,0; 19,0], $p < 0,001$).

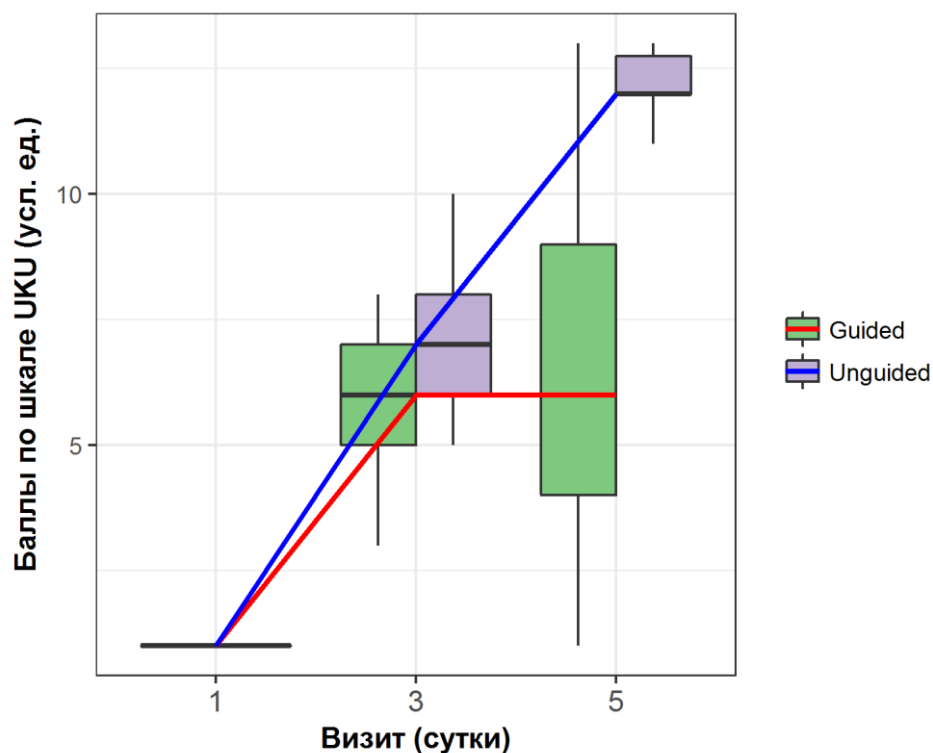


Рисунок 10.3. Изменение количества баллов по выраженности НЛР UKU у пациентов с основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided)

По результатам сравнения изменений количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов с основной группы и группы сравнения были получены данные, представленные в таблицах 10.6-7.

Таблица 10.6. Динамика изменения количества баллов у пациентов основной группы и группы сравнения с 1-го по 3-й день терапии

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	Основная группа (N = 21)	<i>p</i>
CIWA-Ar (баллы)	3,000 [2,000;6,000]	8,000 [5,250;14,500]	0,003
VAS (баллы)	20,000 [13,000;21,000]	21,500 [8,750;31,750]	1,000
CGI (баллы)	2,000 [1,000;2,000]	2,000 [1,000;2,000]	1,000
HADS (баллы)	6,000 [3,000;10,000]	10,500 [7,000;17,500]	0,055
UKU (баллы)	6,000 [5,000;7,000]	5,000 [4,000;6,000]	0,021

Примечание:

**p* - *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Таблица 10.7. Динамика изменения количества баллов у пациентов основной группы и группы сравнения с 3-го по 5-й день терапии

Показатель	Группа сравнения (N = 30)	Основная группа (N = 21)	<i>p</i>
CIWA-Ar (баллы)	3,000 [2,000;5,000]	7,000 [6,000;8,750]	0,001
VAS (баллы)	19,000 [10,000;24,000]	26,500 [19,250;29,000]	0,054
CGI (баллы)	1,000 [1,000;2,000]	2,000 [2,000;3,000]	0,001
HADS (баллы)	9,000 [7,000;10,000]	12,500 [8,500;17,000]	0,131
UKU (баллы)	8,000 [6,000;12,000]	3,000 [2,000;5,750]	0,001

Примечание:

**p* - *p*-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни)

Данные динамики изменения количества баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунках 10.4.а и 10.4.б. Количество баллов, на которое было зафиксировано снижение по шкале CIWA-Ar у пациентов основной группы с 1-го по 3-й день, составило 8,0 [5,2; 14,5], а у пациентов группы сравнения - 3,0 [2,0; 6,0] (*p* = 0,003). С 3-го по 5-й день терапии: основная группа - 7,0 [6,0; 8,7], группа сравнения - 3,0 [2,0; 5,0] (*p* = 0,001).

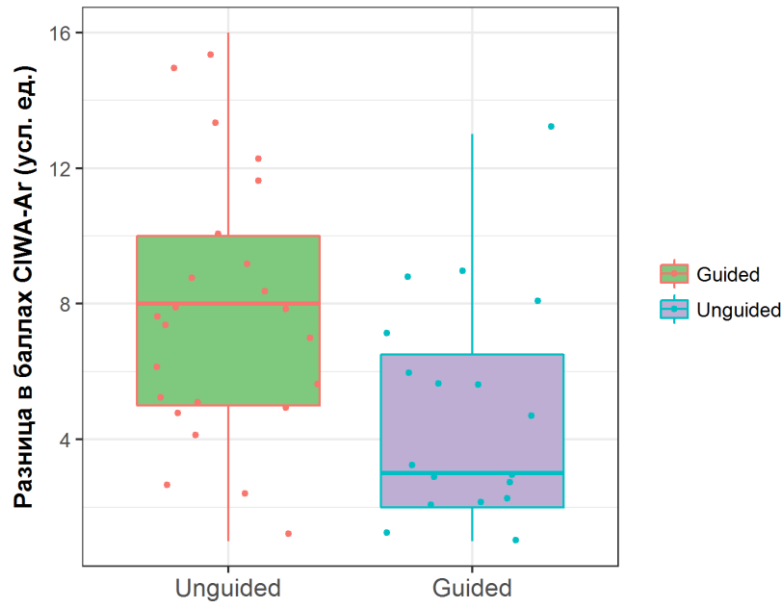


Рисунок 10.4.а. Динамика изменения количества баллов с 1-го по 3-й день по шкале оценки тяжести COA (CIWA-Ar) у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Ме и IQR)

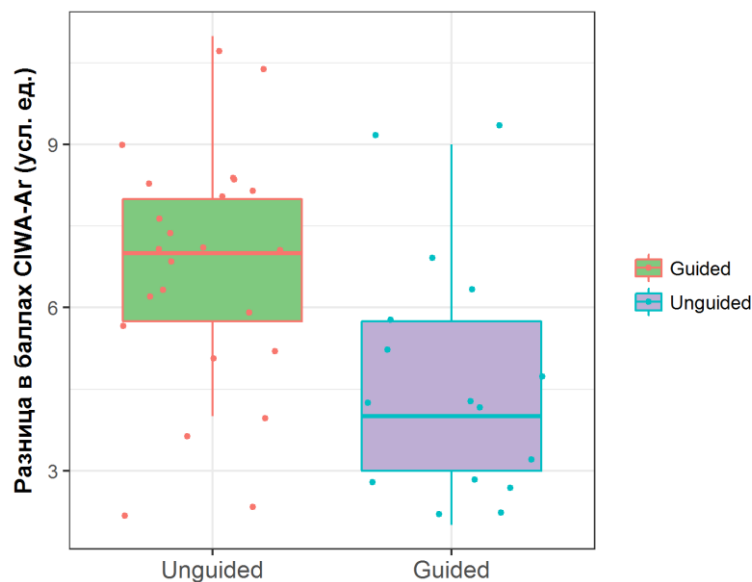


Рисунок 10.4.б. Динамика изменения количества баллов с 3-го по 5-й день по шкале оценки тяжести COA (CIWA-Ar) у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Ме и IQR)

Данные динамики изменения количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунках 10.5.а и 10.5.б. Количество баллов, на которое было зафиксировано увеличение по шкале UKU у пациентов основной группы с 1-го по 3-й день, составило 5,0 [3,0; 6,2], а у пациентов группы сравнения - 3,0 [1,0; 4,0] ($p = 0,021$). С 3-го по 5-й день терапии: основная группа - 3,0 [2,0; 5,7], группы сравнения - 8,0 [6,0; 12,0] ($p = 0,001$).

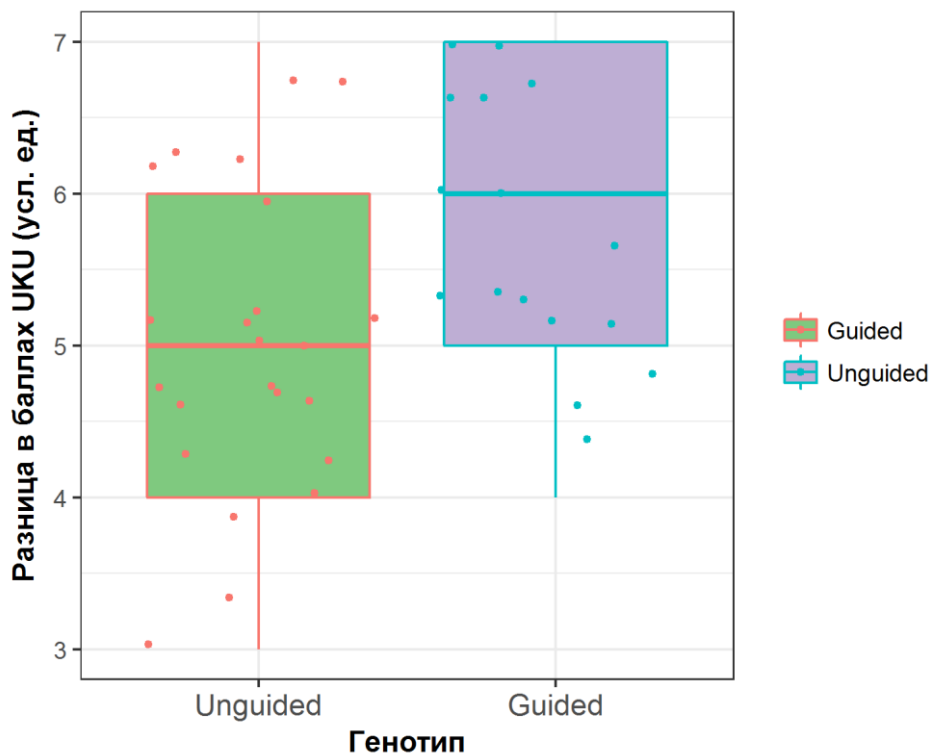


Рисунок 10.5.а. Динамика изменения количества баллов с 1-го по 3-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR)

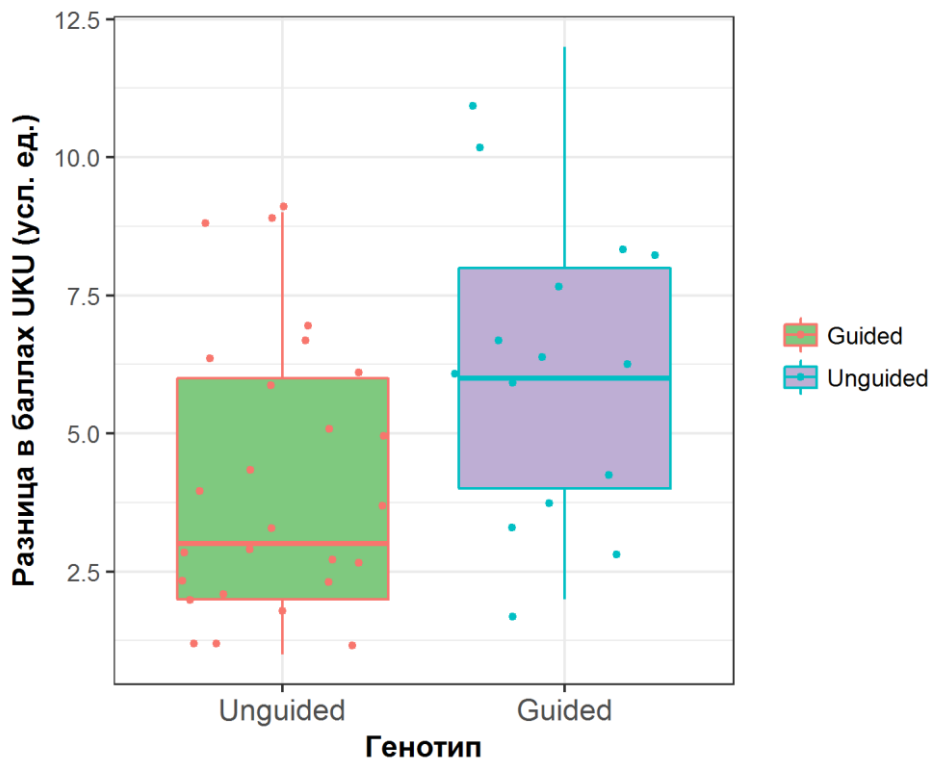


Рисунок 10.5.6. Динамика изменения количества баллов с 3-го по 5-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR)

Данное исследование по изучению эффективности имплементации системы поддержки принятия решений, основанной на принципе генерации рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования, имело проспективный дизайн. В ходе исследования было показано, что пациенты основной группы и группы сравнения имели разные баллы по психометрическим шкалам и шкале оценки выраженности НЛР на 3 и 5 день терапии. В частности, было показано, что пациенты основной группы, получавшие феназепам в течение 5 дней, имели более низкие баллы по шкале HADS, что может говорить о более низком уровне выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у данных пациентов, в сравнении с пациентами из группы сравнения. На 5 день данные различия нарастали. Ввиду того что тревога является одним из компонентов СОА, возможно предположить, что использование

алгоритмов персонализации лечения, основанное на результатах фармакогенетического тестирования, позволяет оказывать положительное влияние на показатели эффективности терапии у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Аналогично ситуация обстоит с показателем профиля безопасности: данные по шкале UKU имели статистически значимые различия как на 3-й, так и на 5-й день терапии СОА, что возможно интерпретировать как наличие положительного влияния на показатели безопасности феназепама при использовании алгоритмов персонализации ЛС.

Наше исследование, на наш взгляд, имеет ряд преимуществ в сравнении с другими исследованиями по изучению эффективности имплементации различных моделей фармакогенетического тестирования в клинику:

1) Исследование является первым, в котором сравниваются модели терапии бензодиазепинами, в которых назначение ЛС производилось эмпирически и на основании результатов фармакогенетического тестирования.

2) Разработка рекомендаций производилась с помощью бесплатного программного обеспечения PGX2 (www.pgx2.com), алгоритмы расчета которого базируются на рекомендациях фармакогенетических консорциумов CPIC и DPWG.

3) В исследовании принимали участие пациенты русской популяции, что добавляет исследованию интерес, так как предыдущие исследования выполнялись на пациентах европейской популяции.

4) Исследование производилось в стационарных условиях, что позволяло контролировать прием лекарств, что, в свою очередь, позволяло исключить случаи «пропуска» приема лекарств испытуемыми.

Исследование имело ограничения. Во-первых, ограничение, связанное с отсутствием фенотипирования изоферментов цитохрома Р-450. Особенно важным является отсутствия фенотипирования у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Тем не менее, наша команда не располагала на момент проведения исследования методами экспресс-оценки активности изоферментов цитохрома Р-450 и Р-гликопротеина. В оправдание можем отметить, что пациенты с выраженной

патологией печени (цирроз, печеночная недостаточность, наличие симптомов “желтуха”, “иктеричность склер”) не включались в исследование.

Другим важным ограничением было отсутствие терапевтического лекарственного мониторинга с целью регистрации уровня равновесной концентрации лекарства. Его проведение позволило бы объективизировать данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных реакций, но проблемы с финансированием, к сожалению, не позволили провести его.

Несмотря на ряд ограничений, в ходе данного исследования, включавшего 51 пациента, была продемонстрирована эффективность персонализации синдрома отмены алкоголя с помощью фармакогенетической системы поддержки принятия решений. Было показано, что выбор дозы лекарств в соответствии с фармакогенетическими алгоритмами способен снизить риск развития нежелательных реакций терапии феназепамом, а также повысить ее эффективность, что позволяет рекомендовать использование данных систем поддержки принятия решений для подбора дозы лекарств.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) по данным эпидемиологических исследований встречается у 6% мужчин и 15% женщин [Мосолов С.Н., 2016]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030 г. РДР выйдет на первое место в мире среди показателей причин смертности и инвалидности [WHO. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2019]. Расстройства, соответствующие диагностическим критериям РДР по DSM-IV и DSM-V, в популяции больных с АЗ, встречаются в 2,3-3,7 раз чаще, чем в основной популяции [Grant BF, 2004], и по данным разных исследований могут достигать от 28% [Yang P, 2018] до 33% [McHugh RK, 2019] от числа пациентов с АЗ. По данным других эпидемиологических исследований, у пациентов с АЗ наблюдается высокая частота встречаемости и других расстройств аффективного спектра (АР), например, тревожного расстройства (ТР) – 42,6% [Gabriels CM, 2019], дистимии – 11% [McHugh RK, 2019].

Наличие коморбидного РДР, как и любого другого АР, ухудшает клиническое течение АЗ [Zarkin G, 2010]. В свою очередь, АЗ ухудшает течение АР. Наличие аффективного коморбидного расстройства также снижает эффективность терапии АЗ [Gimeno C, 2017], что создает предпосылки к разработке двойных программ лечения [Tseng I, 2017].

Поэтому целью нашего исследования было разработать персонализированный подход к терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на основе омиксных технологий.

Вначале мы провели оценку эффективности и безопасности терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, и выяснили, что к 3-му дню исследования выраженность депрессии по шкале HADS статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 10,00

[9,00;11,00], (CT) 14,00 [13,00;16,00], (TT) 18,00 [17,00;19,00], $p < 0,01$. Также различие сохранялось и на 5-й день: (CC) 6,00 [5,00;7,00], (CT) 17,50 [16,25;19,75], (TT) 22,50 [20,00;24,00], $p < 0,01$, при этом баллы по шкале UKU статистически значимо не отличались ни на 3-й день: (CC) 1,00 [1,00; 1,00], (CT) 1,00 [1,00; 2,00], (TT) 1,00 [1,00; 2,00], $p < 0,21$, ни на 5-й: (CC) 1,00 [1,00; 1,00], (CT) 1,00 [1,00; 2,00], (TT) 1,00 [1,00; 2,00], $p < 0,20$. Помимо этого мы оценили влияние полиморфизма *ABCB1* 3435C>T на эффективность и безопасность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. К 9-му дню исследования выраженность аффективной симптоматики по шкале HAM-D статистически значимо различалась в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 9,00 [7,00; 9,75], (CT) 10,00 [9,00; 11,0], (TT) 12,00 [11,00;12,25], $p < 0,001$. Статистически значимые различия сохранялись и на 16-й день: (CC) 4,00 [4,00; 5,00], (CT) 5,00 [4,00; 5,00], (TT) 7,00 [6,75; 8,00], $p < 0,001$. По шкале UKU к 9-му дню исследования выраженность НЛР по шкале UKU также имела статистически значимые различия в группах пациентов с разными генотипами: (CC) 4,00 [4,00; 4,00], (CT) 4,00 [4,00; 4,00], (TT) 6,00 [4,75;6,00], $p < 0,001$. Статистически значимые различия сохранялись и на 16-й день терапии: (CC) 3,50 [3,00; 4,75], (CT) 4,00 [4,00; 5,00], (TT) 6,50 [6,00;7,00], $p < 0,001$. На основании полученных результатов можно предположить, что при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с целью терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, необходимо учитывать полиморфизм *CYP2C19**17, так как наличие минорного аллеля может приводить к снижению эффективности терапии, за счет повышения скорости его биотрансформации и элиминации. При назначении карбамазепина с целью терапии аффективных расстройств пациентам с алкогольной зависимостью, необходимо принимать во внимание полиморфизм гена *ABCB1* 3435C>T ввиду того, что наличие аллеля *T* приводит к ухудшению профиля эффективности и безопасности терапии. В частности, возрастание риска развития НЛР, вероятно, связано с замедлением активности гликопротеина Р, кодируемого *ABCB1*, а, соответственно, снижением скорости выведения карбамазепина из организма и

накоплением его в плазме и тканях, что приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит больше лекарства. Ухудшение показателей эффективности терапии, вероятно, связано со снижением комплаенса между пациентом и врачом вследствие возрастания риска и выраженности НЛР.

На следующем этапе мы оценили влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность флувоксамином и миртазапином депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью. Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой средней силы обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAM-D ($r_s = -0,467, p < 0,05$). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,173, p > 0,05$). Также была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения пинолина и его метаболита: GA – 0,21 [0,09; 0,43], GG – 0,56 [0,16; 1,29], $p = 0,001$. В части исследования, посвященному изучению влияния активности CYP2D6 на профиль эффективности и безопасности миртазапина была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения пинолин/6М-THBC: GA – 0,30 [0,12; 0,51], GG – 0,71 [0,42; 1,12], $p < 0,001$. Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой средней силы обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAM-D ($r_s = -0,278, p < 0,05$). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,274, p < 0,05$). Таким образом, при назначении как миртазапина, так и флувоксамина, с целью терапии депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью, необходимо принимать во внимание активность изофермента CYP2D6, так как повышение активности CYP2D6 снижает эффективность терапии данными антидепрессантами, вероятно, по причине того, что ускоряется их биотрансформация и элиминация, что

приводит к снижению их плазменной концентрации, а как следствие к тому, что до рецепторов-мишеней доходит меньше лекарства.

Исследование влияния активности CYP3A на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройства у пациентов с алкогольной зависимостью, показало статистически значимой разницы в значениях показателя метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру 6986A>G гена CYP3A5: GA - 1,76 [0,81; 5,26], GG - 1,19 [0,33; 1,81], $p = 0,003$. Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой слабой обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы НАМА ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$). Связь с разницей по шкале UKU отсутствовала ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$). Аналогично в части исследования для пациентов с алкогольной зависимостью, получавших карбамазепин с целью терапии аффективных расстройств: была получена статистическая значимость в показателе метаболического отношения кортизол/6-бета-гидрокортизол у пациентов-носителей разных генотипов по полиморфному маркеру 6986A>G: AG 5,31 [2,23; 8,17], GG 1,91 [1,01; 4,01], $p = 0,004$. Расчет показателей коэффициентов корреляции между разницей в количестве баллов по психометрическим шкалам и метаболическим отношением показал наличие статистически значимой слабой обратной корреляции между показателем эффективности, оцененной с помощью шкалы HAMD ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$) и статистически значимой слабой обратной корреляции по шкале UKU ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$). Таким образом, при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепина или карбамазепина рекомендуется принимать во внимание активность CYP3A: пациенты с низкой активностью имеют более высокий риск развития НЛР, так как лекарства-субстраты медленнее элиминируются из организма, накапливаются в плазме и в большем количестве доходят до рецепторов-мишеней.

В части исследования связанного с изучением влияния уровня концентрации плазменного микро-РНК *miR-34a* на эффективность и безопасность психофармакотерапии тревожных расстройств у пациентов с алкоголизмом, анализ показал отсутствие статистически значимой связи между показателем плазменной концентрации *miR-34a* и показателем эффективности терапии ($r_s = 0.285, p > 0.05$), а также показателем безопасности ($r_s = -0.055, p > 0.05$) и показателем концентрации ($r_s = 0.207, p > 0.05$). Поэтому, хоть *miR-34a* и является перспективным биомаркером, использование его пока не позволяет с достаточной степенью оценивать влияние экспрессии гена *CYP2C19* на скорость биотрансформации бромдигидрохлорфенилбензодиазепа, а также на показатели его эффективности и безопасности. При этом стоит отметить, что имеется слабая корреляционная статистически незначимая связь между показателем эффективности терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепа, его концентрацией и уровнем плазменной концентрацией *miR-34a*, что, вероятно, можно использовать для дальнейших исследований на расширенных выборках.

На следующем этапе было проведено проспективное исследование фармакогенетической системы поддержки принятия решений на пациентах с аффективными и тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью, с предварительной ее разработкой на основе результатов, полученных по результатам исследований предыдущих глав диссертационной работы. По результатам исследования было показано, что к 9-му дню исследования количество баллов по шкале HAM-D статистически значимо различалось в сравниваемых группах (основная: 14,5 [14,0; 15,0] vs группа сравнения: 20,0 [18,0; 21,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (основная: 4,0 [3,0; 5,0] vs группа сравнения: 14,0 [13,0; 14,0], $p < 0,001$). Профиль безопасности также различался: к 9-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (основная: 4,0 [4,0; 5,0] vs группа сравнения: 5,0 [5,0; 6,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 16-й день (основная: 3,0 [0,0; 4,2] vs группа сравнения: 9,0 [7,0; 11,0], $p < 0,001$).

Далее было изучение влияние полиморфизма гена *CYP3A5* 6986A>G на эффективность и безопасность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином пациентов с синдромом отмены алкоголя. К 3-му дню исследования баллы по шкале CIWA-Ar статистически значимо различались у пациентов с разными генотипами: (AG) 6,0 [5,0; 7,0], (GG) 4,0 [3,8; 5,2], $p < 0,001$. В последний 5-ый день исследования, различия сохранялись и были статистически значимыми: (AG) 5,0 [4,0; 6,0], (GG) 1,5 [1,0; 2,2], $p < 0,001$. По шкале выраженности НЛР UKU к 3-му дню наблюдалась слабая статистически значимая разница у пациентов с разным полиморфизмом генов: (AG) 3,0 [3,0; 4,0], (GG) 4,0 [3,0; 4,0], $p = 0,045$. Наиболее выраженная разница в показателях обнаружилась к 5-му дню терапии: (AG) 6,0 [6,0; 7,0], (GG) 9,5 [9,0; 10,0], $p < 0,001$.

Изучение влияния активности изоферментов *CYP3A* на эффективность бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с синдромом отмены алкоголя позволило выявить наличие статистически значимой обратной корреляции между эффективностью бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, и активностью *CYP3A* ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$). При этом статистически значимой корреляции между разницей баллов по шкале UKU и показателями метаболического отношения 6-бета-гидроксикортизола к кортизолу выявить не удалось ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$). При помощи корреляционного анализа по методу Спирмена была оценена разница между показателями концентрации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина в плазме крови и данными метаболического отношения 6-бета-гидроксикортизола к кортизолу. Расчет показал наличие статистически значимой обратной корреляции ($r_s = -0,34$, $p < 0,05$). Таким образом, в данной части исследования на группе из 94 пациентов с синдромом отмены алкоголя было продемонстрировано влияние активности *CYP3A* на показатель биотрансформации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, оцененной по отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и его метаболита – 6-бета-гидроксикортизола к уровню равновесной концентрации в плазме крови. При назначении данного

лекарственного средства следует учитывать генотип пациента с целью эффективности терапии и снижения риска развития НЛР.

На заключительном этапе была разработана фармакогенетическая система поддержки принятия решений для оптимизации режима дозирования терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, а также проведено ее проспективное испытание. На группе пациентов с синдромом отмены алкоголя к 3-му дню исследования количество баллов по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar статистически значимо различалось в сравниваемых группах (основная: 13,5 [11,2; 16,0] vs группа сравнения: 18,0 [17,0; 22,0], $p < 0,001$). Различие сохранялось и на 5-й день (основная: 6,5 [4,2; 8,0] vs группа сравнения: 15,0 [14,0; 16,0], $p < 0,001$). Оценка профиля безопасности показала, что к 3-му дню исследования количество баллов по шкале UKU статистически значимо различалось в сравниваемых группах (основная: 6,0 [5,0; 7,0] vs группа сравнения: 7,0 [6,0; 8,0], $p = 0,030$). Различие сохранялось и на 5-й день (основная: 5,5 [3,0; 9,0] vs группа сравнения: 14,0 [12,0; 19,0], $p < 0,001$). То есть по результатам данной части исследования было показано, что выбор дозы лекарств в соответствии с фармакогенетическими алгоритмами может снижать риск развития нежелательных реакций терапии пациентов с синдромом отмены алкоголя, может улучшить показатели профиля эффективности, что позволяет рекомендовать использование фармакогенетических систем поддержки принятия решений для оптимизации выбора и режима дозирования лекарств данным пациентам.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от полиморфизма генов CYP2C19 (баллы по шкале HADS у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, по полиморфизму -806C>T: (CC) 6,00 [5,00; 7,00], (CT) 17,50 [16,25; 19,75], (TT) 22,50 [20,00; 24,00], $p < 0,01$), CYP2D6 (баллы по шкале HAMD у пациентов, получавших флувоксамин, по полиморфному маркеру 1846G>A: (GG) 5,0 [3,0; 6,0], (GA) 1,5 [1,0; 3,0], $p < 0,001$), CYP3A5 (баллы по шкале НАМА у пациентов, получавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, по полиморфному маркеру 6986A>G: (GG) 3,0 [1,0; 4,0], (GA) 5,0 [4,0; 6,0], $p < 0,001$) и ABCB1 (баллы по шкале HAMD у пациентов, получавших карбамазепин, по полиморфному маркеру 3435C>T: 16-й день: (CC) 4,00 [4,00; 5,00], (CT) 5,00 [4,00; 5,00], (TT) 7,00 [6,75; 8,00], $p < 0,001$).
2. Безопасность терапии флувоксамином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависит от полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6*4 (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (GA) 9,0 [9,0; 10,0], (GG) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$), миртазапином – от полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6*4 (баллы по шкале UKU на 16-й день: (GA) 8,5 [8,0; 10,0], (GG) 6,0 [6,0; 7,0], $p < 0,001$), карбамазепином - CYP3A5*3 (6986A>G) (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (GG) 4,0 [4,0; 5,0], (AG) 3,0 [3,0; 3,0], $p < 0,001$) и ABCB1*6 (3435C>T) (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии: (CC) 3,50 [3,00; 4,75], (CT) 4,00 [4,00; 5,00], (TT) 6,50 [6,00; 7,00], $p < 0,001$).
3. Активность CYP2D6, оцененная по метаболическому отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет на эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с

- алкогольной зависимостью флувоксамином ($r_s = -0,467$, $p < 0,05$), но не на безопасность ($r_s = 0,173$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP2D6 необходимо назначать более высокие дозы флувоксамина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP2D6.
4. Активность CYPD6, оцененная по метаболическом отношению эндогенного субстрата пинолина и 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро- β -карболина в моче, влияет как на эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью миртазапином ($r_s = -0,278$, $p < 0,05$), так и на ее безопасность ($r_s = 0,274$, $p < 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP2D6 необходимо назначать меньшие дозы миртазапина, а пациентам с низкой активностью – повышенные, или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP2D6.
 5. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью зависят от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидроксикортизола в моче ($r_s = -0,399$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = 0,04$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.
 6. Активность CYP3A, оцененная по метаболическому отношению концентраций эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидроксикортизола в моче влияет как на эффективность терапии карбамазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$), так и на его безопасность ($r_s = -0,464$, $p < 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать меньшие дозы карбамазепина а пациентам с низкой активностью – повышенные, или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.

7. Отсутствует связь между уровнем экспрессии CYP2C19, оцененной по уровню плазменной концентрации микро-РНК miR-34a, и эффективностью терапии тревожных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью бромдигидрохлорфенилбензодиазепином ($r_s = 0,13$, $p > 0,05$), а также безопасностью терапии ($r_s = -0,32$, $p > 0,05$).
8. Использование системы поддержки принятия решений, основанной на фармакогеномных биомаркерах, позволяет повысить как эффективность терапии аффективных расстройств пациентов с алкогольной зависимостью (баллы по шкале HAM-D на 16-й день терапии в основной группе - 4,0 [3,0; 5,0] и группе сравнения - 14,0 [13,0; 14,0], $p < 0,001$), так и безопасность (баллы по шкале UKU на 16-й день терапии в основной группе - 3,0 [0,0; 4,2] и группе сравнения - 9,0 [7,0; 11,0], $p < 0,001$).
9. Полиморфизм гена CYP3A5 6986A>G (rs776746) оказывает влияние как на эффективность и безопасность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе терапии синдрома отмены алкоголя (баллы по шкале CIWA-Ar на 5-й день терапии (AG) 5,0 [4,0; 6,0], (GG) 1,5 [1,0; 2,2], $p < 0,001$, баллы по шкале UKU на 5-й день терапии (AG) 6,0 [6,0; 7,0], (GG) 9,5 [9,0; 10,0], $p < 0,001$).
10. Показатель концентрация/доза также отличается у пациентов с разными генотипами: (AG) 1,093 [0,665; 1,662], (GG) 1,758 [1,005; 2,734], $p = 0,042$, что подтверждает влияние CYP3A5 6986A>G на скорость элиминации бромдигидрохлорфенилбензодиаземина. Таким образом, пациентам с генотипом GG необходимо назначать более низкие дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с целью снижения риска развития НЛР.
11. Эффективность терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе

терапии синдрома отмены алкоголя зависит от активности CYP3A, оцененной по метаболическому отношению эндогенного субстрата кортизола и 6- β -гидроксикортизола в моче ($r_s = -0,426$, $p < 0,05$), но не безопасность ($r_s = -0,213$, $p > 0,05$), поэтому пациентам с высокой активностью CYP3A необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся CYP3A.

12. Эффективность и безопасность терапии аффективных расстройств у пациентов с алкогольной зависимостью на этапе терапии синдрома отмены алкоголя при назначении фармакотерапии с использованием фармакогенетической системы поддержки принятия решений улучшается (баллы по шкале CIWA-Ar на 5-й день терапии в основной группе - 6,5 [4,2; 8,0] и группе сравнения - 15,0 [14,0; 16,0], $p < 0,001$; баллы по шкале UKU на 5-й день терапии в основной группе - 5,5 [3,0; 9,0] и группе сравнения - 14,0 [12,0; 19,0], $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения риска развития НЛР типа А и ФР лекарственной терапии АР у пациентов с АЗ рекомендовано проведение фармакогенетического исследования с включением в генетическую панель генов *CYP2C19* (при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина), *CYP2D6* (при назначении флувоксамина и миртазапина), *CYP3A5* (при назначении карбамазепина и бромдигидрохлорфенилбензодиаземина).

2. Рекомендуется оценка активности *CYP3A* (с помощью кортизолового теста) при назначении бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и карбамазепина, а также *CYP2D6* (с помощью пинолинового теста) при назначении флувоксамина и миртазапина.

3. На основании фармакогенетического тестирования пациентам с высокой активностью *CYP2D6* необходимо назначать меньшие дозы флувоксамина и миртазапина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся *CYP2D6*, пациентам с высокой активностью *CYP3A* необходимо назначать повышенные дозы бромдигидрохлорфенилбензодиаземина и карбамазепина или назначать лекарства, не метаболизирующиеся *CYP3A*.

4. Пациентам с низкой активностью гликопротеина Р, кодируемого геном *ABCB1*, необходимо назначать меньшие дозы карбамазепина или назначать лекарства, в транспорте которых гликопротеин Р не принимает участие.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

6-В-НС	6-β-гидрооксикортизол
6-НО-ТНВС	6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин
ААС	алкогольный абстинентный синдром
АГ	артериальная гипертония
АСГ	алкогольный стеатогепатит
ВЭЖХ-МС/МС	высокоэффективная жидкостная хроматомасс-спектрометрия
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
д.м.н.	доктор медицинских наук
иАПФ	ингибиторы АПФ
ИФА	иммуноферментный анализ
к.б.н.	кандидат биологических наук
к.фарм.н	кандидат фармацевтических наук
ЛС	лекарственное средство
м.н.с.	младший научный сотрудник
МО	метаболическое отношение
НЛР	нежелательная лекарственная реакция
НО	наркологическое отделение
ПАВ	психоактивное вещество
ПВ	патологическое влечение

проф.	профессор
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПТСД	посттравматическое стрессовое расстройство
ТКМ	токсическая кардиомиопатия
ТЛМ	терапевтический лекарственный мониторинг
ТПН	токсическая полинейропатия
ТЭ	токсическая энцефалопатия
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЯБДПК	язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
ЯБЖ	язвенная болезнь желудка
CI	доверительный интервал (confidence interval)
CYP2D6	цитохром P450 2D6 (соответствующий ген обозначен курсивом)
CYP3A4	цитохром P450 3A4 (соответствующий ген обозначен курсивом)
BARS	шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory)
CARS	шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale)
C6-B-HC/CC	отношение концентрации 6- β -гидроксикортизола к концентрации кортизола в моче
C6-HO-THBC/CP	отношение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче
HARS	шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)
HCV	гепатит С

HDRS	шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression)
SARS	шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale)
SAS	шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale)
SoPA	шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction)
M	медиана
Q1	1 квартиль (соответствует 25 процентилю)
Q3	3 квартиль (соответствует 75 процентилю)
rs	коэффициент корреляции Спирмена
UKU	шкала Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyrarnidal Symptoms)
ZARS	шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale)
X	среднее арифметическое
σ	стандартное отклонение
ПТСР	посттравматическое стрессовое расстройство
НЛР	Нежелательная лекарственная реакция
Микро-РНК	Микрорибонуклеиновая кислота
ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский научно-практический центра наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»
ФГБОУ ДПО «РМАНПО»	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного

Минздрава России	профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
п	пункт
ДР	Депрессивные расстройства
ТР	Тревожные расстройства
ЦТ	Циклотимия
СОА	Синдром отмены алкоголя
АЗ	Алкогольная зависимость
АР	Аффективное расстройство
кг	килограмм
м	метр
Мл	миллилитры
Мин	минута
Мг	Миллиграмм
Дл	Децилитр
Мкмоль	Микромоль
Л	Литр
МКБ10	Международная классификация болезней
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агибалова Т.В. Аффективные расстройства при алкогольной, опиатной и игровой зависимости (клиника и терапия). Автореф. дисс. на соискание ученой степени д. мед. н. М., 2007. 212 с.
2. Альтшулер В.Б. Алкоголизм. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
3. Альтшулер В.Б. Антиконвульсанты перспективные средства лекарственной терапии болезненного влечения к алкоголю.// Первый Российский национальный конгресс "Человек и лекарство": Тезисы, 12-16 апреля 1992 г.
4. Альтшулер В.Б. Патологическое влечение к алкоголю.-М. 1994. Издательский дом "Имидж". С 216.
5. Альтшулер В.Б., Кравченко С.Л., Чередниченко Н.В. Патологическое влечение к алкоголю в свете топографического картирования ЭЭГ. Вопросы наркологии, 2003, №1. С24-27
6. Застрожин М., Рыжикова К., Авдеева О., Созаева Ж., Гришина Е., Сычев Д., Брюн Е., Савченко Л., Санникова Н. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости. Врач. 2016. № 3. С. 70-72.
7. Застрожин М., Рыжикова К., Авдеева О., Созаева Ж., Гришина Е., Сычев Д., Брюн Е., Савченко Л., Санникова Н. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости. Врач. 2016. № 3. С. 70-72.

8. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.Н, Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Брюн Е.А., Савченко Л.М., Санникова Н.В. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости. Врач 2016; (3): 70-72.
9. Застрожин М.С., Антоненко А.П., Панкратенко Е.П., Смирнов В.В., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Иванов А.В., Бедина И.А., Бузик О.Ж., Шипицын В.В., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Наркология 2018; (12): 60-68.
10. Застрожин М.С., Антоненко А.П., Сорокин А.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Иванов А.В., Скрябин В.Ю., Савченко Л.М., Копоров С.Г., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние активности CYP3A на эффективность и безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиаземина (феназепам®) у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Наркология 2018; (11): 28-36.
11. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Скрябин В.Ю., Галактионова Т.Е., Барна И.В., Вдовина М.Н., Мацкевич В.А., Пахомов С.Р., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А., Юрова М.В. Связь профиля эффективности и безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с полиморфизмом CYP2C19*2 у пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология 2018; (2): 236-245.
12. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сорокин А.С., Дюжев Д.В., Розочкин И.Н., Нечаев М.О., Матис О.А., Кубарев Д.А., Агузаров А.Д., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А., Влияние полиморфизма гена CYP3A5 на профиль эффективности и безопасности карбамазепина у пациентов с аффективными

расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Наркология 2018; (5): 36-44.

13. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Прудникова М.В., Сараева О.М., Трофимов В.В. Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Архивъ внутренней медицины. 2016. Т. 6. № 4 (30). С. 36-41.

14. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Прудникова М.В., Сараева О.М., Трофимов В.В. Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Архивъ внутренней медицины 2016. 4(30): 36-41.

15. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(S): 24-25.

16. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(S): 24-25.

17. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. Взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(S): 24-25.

18. Застрожин М.С., Лепяхин В.К., Сычев Д.А., Гришина Е.А., Смирнов В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сорокин А.С., Наумова А.Г., Иванюк А.В. Фармакогенетические аспекты профиля эффективности и безопасности галоперидола у пациентов с аддиктивными расстройствами. Молекулярная медицина 2016; 14(6): 27-34.
19. Застрожин М.С., Мустафина В.Р., Сейфуллаева Л.И., Гришина Е.А., Сорокин А.С., Дюжев Д.В., Розочкин И.Н., Нечаев М.О., Анисимова А.Н., Пирогова А.С., Власовских Р.В., Копоров С.Г., Савченко Л.Д., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена ABCB1 на профиль эффективности и безопасности карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. Наркология 2018; (7): 38-47.
20. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.Н., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Гущина Ю.Ш., Лепяхин В.К. взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2D6, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 2 (58). С. 41-44.
21. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.Н., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Гущина Ю.Ш., Лепяхин В.К. Взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2D6, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2016; 2(58): 41-44.
22. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Созаева Ж.А., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Гущина Ю.Ш., Пахомов С.Р. Ассоциация полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин р, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих

патологическим влечением к алкоголю. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина 2017; 21(1): 42-50.

23. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Есакова А.П., Галактионова Т.Е. взаимосвязь активности изофермента цитохрома Р-450 3А4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2015. № 4. С. 51-56.

24. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Есакова А.П., Сорокин А.С., Гущина Ю.Ш., Санникова Н.В. Ассоциация активности цитохрома сур3а4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016. № 1 (12). С. 91-97.

25. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Есакова А.П., Сорокин А.С., Гущина Ю.Ш., Санникова Н.В. Ассоциация активности цитохрома сур3а4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016. № 1 [12]. С. 91-97.

26. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Матис О.А., Нечаев М.О., Наумова А.Г. Влияние карбамазепина на активность изофермента цитохрома Р450 3А4 у

27. Застрожин М.С., Сычев Д.А., Комаров С.Д., Нечаев М.О., Скрябин В.Ю. Влияние активности изофермента СYP2D6 на показатели уровня равновесной концентрации галоперидола у пациентов, страдающих

алкогольной зависимостью. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология 2017; (3): 402-408.

28. Иванец Н.Н., Винникова М.А., Агибалова Т.В., Лобачева А.С. Нормотимики в терапии патологического влечения к алкоголю. Вопросы наркологии, 2004, №4. С 19-27.

29. Кинкулькина М.А. Депрессии при различных психических заболеваниях: клиника и лечение. Автореф. дисс. на соискание ученой степени д. мед. н. М., 2007. 285 с.

30. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 304 с.

31. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А. и др. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. Клин фармакол тер 2015; 24(4):55-62

32. Руководство по наркологии под ред. Н.Н. Иванца, 2008 г.

33. С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, М.Я. Ладыженский. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. – 2016. – N 3. – С. 27-40

34. Савельева М.И., Игнатьев И.В. полиморфный маркер g1846a гена cyp2d6 и нежелательные лекарственные реакции антидепрессантов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009. Т. 2. № 1. С. 74.

35. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Сорокин А.С., Агузаров А.Д. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности

галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. № 4. С. 36-39.

36. Чередниченко Н.В. Антиконвульсанты как средства подавления патологического влечения к алкоголю. 2002.

37. Шнайдер Н.А., Дмитренко Д.В., Пилюгина М.С. Фармакогенетика антиэпилептических препаратов. Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - №4

38. A LL, Dorado P, Berecz R, et al. Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. Eur J Clin Pharmacol 2004;59:869-73

39. Adinoff B., O Neil H.K., Ballenger J.C. Alcohol withdrawal and limbic kindling: a hypothesis of relapse. The American Journal on Addictions. Vol. 4, No. 1, pp. 5-17, 1995

40. Agabio R, Trogu E, Pani PP. Antidepressants for the treatment of people with co-occurring depression and alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 24;4:CD008581. doi: 10.1002/14651858.CD008581.pub2.

41. Akiskal H.S., Walker P., Puzantian V.R., King D., Rosenthal T.L., Dranon M. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. J Affect Disord. 1983; 5(2): 115.

42. Albright PS, Bruni J. Effects of carbamazepine and its epoxide metabolite on amygdala-kindled seizures in rats. Neurology 34[10], 1383–1386 [1984].

43. Alexopoulos G.S., Katz I.R., Reynolds C.F., Carpenter D., Docherty J.P. Expert Consensus Panel for Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. The expert consensus guideline series. Pharmacotherapy of depressive

disorders in older patients. *Postgrad Med.* 2001 Oct;;1–86. Spec No Pharmacotherapy.

44. Amsterdam JD, Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19: 371-386.

45. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., Birkett D.J. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1994; (38): 131–137.

46. Andresen H., Augustin C., Streichert T. Toxicogenetics - cytochrome P450 microarray analysis in forensic cases focusing on morphine/codeine and diazepam. *Int J Legal Med* 2013; (127): 395 – 404 doi: 10.1007/s00414-012-0759-6.

47. Bakhla A.K., Khess C.R., Verma V., Hembram M., Praharaj S.K., Soren S. Factor structure of CIWA-Ar in alcohol withdrawal. *J Addict* 2014; 745839.

48. Bakken K., Landheim A.S., Vaglum P. Substance-dependent patients with and without social anxiety disorder: occurrence and clinical differences. A study of a consecutive sample of alcohol-dependent and poly-substance- dependent patients treated in two counties in Norway. *Drug Alcohol Depend* 2005; (80): 321–328.

49. Balaratnasingam S., Janca A. Combining sertraline and naltrexone in the treatment of adults with comorbid depression and alcohol dependence. *Curr Psychiatry Rep.* 2011 Aug;13(4):245–7.

50. Ballanger JC, Post RM. Addictive behavior and kindling relationship to alcohol withdrawal and cocaine. The clinical relevance of kindling (Ed. by T.G. Bolwig and M.R. Trimble), 1989, 231-58

51. Baltes S, Gastens AM, Fedrowitz M, Potschka H, Kaever V, Loscher W. Differences in the transport of the antiepileptic drugs phenytoin, levetiracetam and

carbamazepine by human and mouse P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 52[2], 333–346 [2007].

52. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-571. doi:10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.

53. Becker HC. Kindling in Alcohol Withdrawal. *Alcohol Health Res World*. 1998;22(1):25-33.

54. Bell R.A., Franks P., Duberstein P.R., Epstein R.M., Feldman M.D., Fernandez y Garcia E, Kravitz R.L. Suffering in silence: reasons for not disclosing depression in primary care. *Ann Fam Med* 2011; 9(5):439-46.

55. Bellack A.S., Bennett M.E., Gearon J.S. et al. A randomized clinical trial of a new behavioral treatment for drug abuse in people with severe and persistent mental illness. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:426–432.

56. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, et al. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;2(53):111–122. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x.

57. Bertilsson L., Henthorn T.K., Sanz E., Tybring G., Sawe J., Villen T. Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: relationship to S-mephenytoin, but not debrisoquin, hydroxylation phenotype. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989; (45): 348–355.

58. Boden J.M., Fergusson D.M. Alcohol and depression. *Addiction*. 2011;106(5):906–14.

59. Boschloo L., Vogelzangs N., Smit J.H., van den Brink W., Veltman D.J., Beekman A.T., Penninx BW. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from

the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) *J Affect Disord.* 2011;131(1–3):233–42.

60. Bourgeois BF, Wad N. Carbamazepine- 10,11-diol steady-state serum levels and renal excretion during carbamazepine therapy in adults and children. *Ther. Drug Monit.* 6[3], 259–265 [1984].

61. Bousman C.A., Hopwood M. Commercial Pharmacogenetic-Based Decision-Support Tools in Psychiatry. // *The Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol.3. – N6.

62. Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend.* 2002;67(3):323–30.

63. Brandl EJ, Tiwari AK, Zhou X, et al. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive- compulsive disorder. *Pharmacogenomics J* 2014;14:176-81

64. Breese GR, Overstreet DH, Knapp DJ. Conceptual framework for the etiology of alcoholism: a "kindling"/stress hypothesis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005 Apr;178(4):367-80. Epub 2004 Oct 23.

65. Brener S, Holubowich C. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A Systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test. // *Ontario Health Technology Assessment Series*. – 2017. – Vol. 17. – N4. – P. 1-39.

66. Bridges A.J., Moos W.H., Szotek D.L., Trivedi B.K., Bristol J.A., Heffner T.G., Bruns R.F., Downs D.A. N6-(2,2-diphenylethyl) adenosine, a novel adenosine receptor agonist with antipsychotic-like activity. *J Med Chem* 1987; 30(10):1709-11.

67. Brockmüller J.I., Meineke I., Kirchheiner J. Pharmacokinetics of mirtazapine: enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 81(5): 699-707.
68. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 54[1], 11–27 [2013].
69. Brower KJ, Myra Kim H, Strobbe S, Karam-Hage MA, Consens F, Zucker RA. A randomized double-blind pilot trial of gabapentin versus placebo to treat alcohol dependence and comorbid insomnia. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(8):1429–38.
70. Brower KJ. Insomnia, alcoholism and relapse. *Sleep Med Rev* 2003; (7): 523–539.
71. Bruno M.K., Lee H.Y., Auburger G.W., Friedman A., Nielsen J.E., Lang A.E., Bertini E., Van Bogaert P., Averyanov Y., Hallett M., Gwinn-Hardy K., Sorenson B., Pandolfo M., Kwiecinski H., Servidei S., Fu Y.H., Ptáček L. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. *Neurology.* 2007; 68(21): 1782-9.
72. Brunton L., Chabner B., Knollman B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition 12th Edition. 2011;
73. Bu HZ, Kang P, Deese AJ, Zhao P, Pool WF. Human in vitro glutathionyl and protein adducts of carbamazepine-10,11- epoxide, a stable and pharmacologically active metabolite of carbamazepine. *Drug Metab. Dispos.* 33[12], 1920–1924 [2005].
74. Busch A., Weiss R.D., Najavits L.M. Co-occurring substance use disorders and other psychiatric disorders. In: Frances RJ, Miller SI, Mack, editors. *Clinical textbook of addictive disorders.* 3. New York: Guilford Press; 2005. pp. 271–302.

75. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007; 4(7): 28–37.
76. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; (7): 28-37.
77. Busto U.E., Romach M.K., Sellers E.M. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1996; (16): 51–57.
78. Cano J.P., Sumirtapura Y.C. Comparative pharmacokinetics of diazepam and flunitrazepam. *Annales de l'anesthesiologie française* 1981; (22): 175–179 (in French).
79. Caroline F. Thorn, Susan G. Leckband, John Kelsoe, J. Steven Leeder, Daniel J. Müller, Teri E. Klein, and Russ B. Altman. PharmGKB summary: carbamazepine pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2011 Dec; 21[12]: 906–910.
80. Cartwright C, Gibson K, Read J, Cowan O, Dehar T. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1401–1407. Published 2016 Jul 28. doi:10.2147/PPA.S110632
81. Casacchia M., Bolino F., Ecari U. Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study versus placebo. *Current Medical Research and Opinion* 1990; (12): 215–223.
82. Chan S.W., Xiao Y, Hu M., Yin O.Q., Chu T.T., Fok B.S., Lee V.H., Tomlinson B. Associations of the CYP3A5*3 and CYP3A4*1G polymorphisms with the pharmacokinetics of oral midazolam and the urinary 6 β -hydroxycortisol/cortisol ratio as markers of CYP3A activity in healthy male Chinese. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 41(5): 552-8.

83. Charlier C, Broly F, Lhermitte M, et al. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine. *Ther Drug Monit* 2003;25:738-42
84. Chbili C, Fathallah N, Laouani A, Noura M, Hassine A, Ben Amor S, Ben Ammou S, Ben Salem C, Saguem S. Effects of EPHX1 and CYP3A4*22 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and drug response among Tunisian epileptic patients. *JOURNAL OF NEUROGENETICS*, 2016. VOL. 30, NO. 1, 16–21
85. Chen B, Xu Y, Jiang T, et al. Estimation of CYP2D6*10 genotypes on citalopram disposition in Chinese subjects by population pharmacokinetic assay. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:504-11
86. Cheng Z., Rios G.R, King C.D., Coffman B.L., Green M.D., Mojarrabi B., Mackenzie P.I., Tephly T.R. Glucuronidation of catechol estrogens by expressed human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1, 1A3, and 2B7. *Toxicol Sci.* 1998; 45(1): 52-7.
87. Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound *The Journal of clinical psychiatry* 2004; (65): 7-12.
88. Chung J.Y., Cho J.Y., Yu K.S., Kim J.R., Jung H.R., Lim K.S., Jang I.J., Shin S.G. Effect of the UGT2B15 genotype on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions of intravenous lorazepam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(6): 486-94.
89. Ciraulo D.A., Barnhill J.G., Ciraulo A.M., Greenblatt D.J., Shader R.I. Parental alcoholism as a risk factor in benzodiazepine abuse: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1989; (146): 1333–1335.
90. Ciraulo D.A., Barnhill J.G., Ciraulo A.M., Sarid-Segal O., Knapp C., Greenblatt D.J., Shader R.I. Alterations in pharmacodynamics of anxiolytics in abstinent alcoholic men: subjective responses, abuse liability, and

electroencephalographic effects of alprazolam, diazepam, and buspirone. *J Clin Pharmacol* 1997; (37): 64–73.

91. Clevenger SS, Malhotra D, Dang J, Vanle B, IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018;8(1):49–58. doi:10.1177/2045125317737264
92. Cohen-Kfir E., Lee W., Eskandari S., Nelson N. Zinc inhibition of gamma-aminobutyric acid transporter 4 (GAT4) reveals a link between excitatory and inhibitory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102(17): 6154-9.
93. Coller J.K., Somogyi A.A., Bochner F. Flunitrazepam oxidative metabolism in human liver microsomes: involvement of CYP2C19 and CYP3A4. *Xenobiotica* 1999; 29: 973–986.
94. Contin M., Riva R., Albani F., Baruzzi A.A. Effect of felbamate on clobazam and its metabolite kinetics in patients with epilepsy. *Therapeutic Drug Monitoring* 1999; (21): 604–608.
95. Court M.H., Duan S.X., Guillemette C., Journault K., Krishnaswamy S., Von Moltke L.L., Greenblatt D.J. Stereoselective conjugation of oxazepam by human UDP-glucuronosyltransferases (UGTs): S-oxazepam is glucuronidated by UGT2B15, while R-oxazepam is glucuronidated by UGT2B7 and UGT1A9. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30(11): 1257-65.
96. Court M.H., Hao Q., Krishnaswamy S., Bekaii-Saab T., Al-Rohaimi A., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(2): 656-65.

97. Crews K.R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450 2D6 genotype and codeine therapy: 2014 update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 95, 376–382 (2014).
98. Croissant B, Diehl A, Klein O, Zambrano S, Nakovics H, Heinz A, et al. A pilot study of oxcarbazepine versus acamprosate in alcohol-dependent patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30(4):630–5.
99. Dalen P, Dahl ML, Roh HK, et al. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;6(55):630–634. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01804.x
100. David S.P., Strong D.R., Munafò M..R., Brown R.A., Lloyd-Richardson E.E., Wileyto P.E. et al. Bupropion efficacy for smoking cessation is influenced by the DRD2 Taq1A polymorphism: analysis of pooled data from two clinical trials // *Nicotine Tob. Res.* 2007; 9(12): 1251–7.
101. De Morais S.M., Goldstein J.A., Xie H.G. et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1995; (58): 404–411.
102. De Morais S.M., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K., Meyer U.A., Goldstein J.A. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *Journal of Biological Chemistry* 1994; (269): 15419–15422.
103. De Queiroz A.C., Ribeiro D.A. Brain changes in leukemias. Histopathological aspects of choroid plexus involvement. *Arq Neuropsiquiatr.* 1978; 36(4): 332-9.
104. De Sousa AA, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2008;34(4):460–3.

105. De Vos A., van der Weide J., Loovers H.M. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11(5): 359–67.
106. Dean L et al. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012
107. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014;34:244-55
108. DeVane CL, Liston HL, Markowitz JS. Clinical pharmacokinetics of sertraline. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1247-66
109. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clinical pharmacokinetics.* 2000 Jan;38[1]:41-57
110. Driessen M, Meier S, Hill A, Wetterling T, Lange W, Junghanns K. The course of anxiety, depression and drinking behaviours after completed detoxification in alcoholics with and without comorbid anxiety and depressive disorders. *Alcohol Alcohol.* 2001; (36): 249– 255.
111. Eap C.B., Bondolfi G., Zullino D., Savary-Cosendai L., Powell-Golay K., Kosel M. et al. Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P4502D6 poor and extensive metabolizers // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; 21(3): 330–4.
112. Eiselt R., Domanski T.L., Zibat A. et al. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. *Pharmacogenetics* 2001; (11): 447–458.

113. Elliott L.S., Henderson J.C., Neradilek M.B., Moyer N.A., Ashcraft K.C., Thirumaran R.K. Clinical impact of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool in polypharmacy home health patients: A prospective pilot randomized controlled trial. // PLoS One. – 2017. – Vol. 12 – N2. – P. e0170905.
114. Fagerness J., Fonesca E., Hess G.P. Pharmacogenetic-guided psychiatric intervention associated with increased adherence and cost savings. // The American Journal of Managed Care. – 2014. – Vol. 20. – N5. – P. e146–e156.
115. Falk D, Wang XQ, Liu L, Fertig J, Mattson M, Ryan M, et al. Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(12):2022–34.
116. Fals-Stewart W., Schafer J. The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: An outcome study. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 1992;9:365–370.
117. Farren C.K., O'Malley S.S. Occurrence and management of depression in the context of naltrexone treatment of alcoholism. *Am J Psychiatry*. 1999 Aug;156(8):1258–62.
118. Flannery B.A., Volpicelli J.R., Pettinati H.M. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; (8): 1289–1295.
119. Flannery BA, Volpicelli JR, Pettinati HM. Psychometric properties of the Penn Alcohol Craving Scale. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999; 23(8): 1289-95.
120. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2007; 4 (32): 333-341.
121. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007; 32(4): 333-41.

122. Fukasawa T., Yasui-Furukori N., Aoshima T., Suzuki A., Tateishi T., Otani K. Single oral dose pharmacokinetics of quazepam is influenced by CYP2C19 activity. *Therapeutic Drug Monitoring* 2004; (26): 529–533.
123. Funk K.A. & Bostwick, J.R. A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *Ann. Pharmacother.* 47, 1330–1341 (2013).
124. Furieri FA, Nakamura-Palacios EM. Gabapentin reduces alcohol consumption and craving: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(11):1691–700.
125. Gabriels CM, Macharia M, Weich L. Psychiatric comorbidity among alcohol-dependent individuals seeking treatment at the Alcohol Rehabilitation Unit, Stikland Hospital. *S Afr J Psychiatr.* 2019;25:1218. Published 2019 Apr 16. doi:10.4102/sajpsychiatry.v25i0.1218
126. Gaedigk A., Simon, S.D., Pearce, R.E., Bradford, L.D., Kennedy, M.J. & Leeder, J.S. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin. Pharmacol. Ther.* 83, 234–242 (2008).
127. Gafni I., Busto U.E., Tyndale R.F., Kaplan H.L., Sellers E.M. The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2003; (23): 169–175.
128. Gerstenberg G, Aoshima T, Fukasawa T, et al. Effects of the CYP 2D6 genotype and cigarette smoking on the steady-state plasma concentrations of fluvoxamine and its major metabolite fluvoxamino acid in Japanese depressed patients. *Ther Drug Monit* 2003;25:463-8
129. Gex-Fabry M, Eap CB, Oneda B, et al. CYP2D6 and ABCB1 genetic variability: influence on paroxetine plasma level and therapeutic response. *Ther Drug Monit* 2008;30:474-82

130. Ghoneim M.M., Korttila K., Chiang C.K., Jacobs L., Schoenwald R.D., Mewaldt S.P., Kayaba K.O. Diazepam effects and kinetics in Caucasians and Orientals. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1981; (29): 749–756.
131. Giessmann T, May K, Modess C et al. Carbamazepine regulates intestinal P-glycoprotein and multidrug resistance protein MRP2 and influences disposition of talinolol in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76[3], 192–200 [2004].
132. Gilman S.E., Abraham H.D. A longitudinal study of the order of onset of alcohol dependence and major depression. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(3):277–86.
133. Gimeno C, Dorado ML, Roncero C, et al. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment. *Front Psychiatry.* 2017;8:173. Published 2017 Sep 22. doi:10.3389/fpsy.2017.00173
134. Giraud C., Tran A., Rey E., Vincent J., Treluyer J.M., Pons G. In vitro characterization of clobazam metabolism by recombinant cytochrome P450 enzymes: importance of CYP2C19. *Drug Metabolism and Disposition* 2004; (32): 1279–1286.
135. Goldstein J.A., De Morais S.M. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994; (4): 285–299.
136. Goldstein J.A., Ishizaki T., Chiba K., de Morais S.M., Bell D., Krahn P.M., Evans D.A. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1994; (7): 59–64.
137. Goodkin H.P., Kapur J. The impact of diazepam's discovery on the treatment and understanding of status epilepticus. *Epilepsia.* 2009; 50(9): 2011-8.

138. Goodwin G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition. Recommendations from the British Association for Psychopharmacology 2016
139. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, Coghill DR, Fazel S, Geddes JR, Grunze H, Holmes EA, Howes O, Hudson S, Hunt N, Jones I, Macmillan IC, McAllister-Williams H, Miklowitz DR, Morriss R, Munafò M, Paton C, Saharkian BJ, Saunders K, Sinclair J, Taylor D, Vieta E, Young AH. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016 Jun;30(6):495-553. doi: 10.1177/0269881116636545. Epub 2016 Mar 15.
140. Gordon A., Price H.P. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry*.1999;156:968–969.
141. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, Pickering RP, Kaplan K. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on alcohol and related conditions. // *Arch Gen Psychiatry*. – 2004. – №61. – P.807–816.
142. Grant S, Aitchison T, Henderson E, et al. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of visual analogue scales, Borg scales, and Likert scales in normal subjects during submaximal exercise. *Chest*. 1999;116(5):1208–1217. doi:10.1378/chest.116.5.1208
143. Greden JF. The burden of disease for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:26-31.
144. Greenblatt D.J., Harmatz J.S., Shader R.I. Plasma alprazolam concentrations. Relation to efficacy and side effects in the treatment of panic disorder. *Archives of General Psychiatry* 1993; (50): 715–722.

145. Greenblatt D.J., Miller .LG., Shader R.I. Neurochemical and pharmacokinetic correlates of the clinical action of benzodiazepine hypnotic drugs. *Am J Med.* 1990; 88(3A): 18-24.
146. Greenblatt D.J., Wright C.E. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics* 1993; (24): 453–471.
147. Greenfield B.L., Venner K.L., Kelly J.F., Slaymaker V., Bryan A.D. The impact of depression on abstinence self-efficacy and substance use outcomes among emerging adults in residential treatment. *Psychol Addict Behav.* 2012 Jan 30;
148. Greenfield S.F., Weiss R.D., Muenz L.R. The effect of depression on return to drinking. *Archives of General Psychiatry.* 1998;55:259–65.
149. Guideline Summary NGC-8761
150. Guzey C, Spigset O. Low serum concentrations of paroxetine in CYP2D6 ultrarapid metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:211-12
151. Haerian BS, Lim KS, Mohamed EH et al. Lack of association of ABCB1 haplotypes on five loci with response to treatment in epilepsy. *Seizure* 20[7], 546–553 [2011].
152. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD, Jordan JJ, Nesheim RS, Snyder KA, Drews MS, Eisterhold LL, Biernacka JM, Mrazek DA. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry.* 2012 Oct 16;2:e172. doi: 10.1038/tp.2012.99.
153. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960; 23: 56-62.
154. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32(1): 50-55.
155. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32(1): 50-55.

156. Hammond CJ, Niciu MJ, Drew S, Arias AJ. Anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal syndrome and alcohol use disorders. *CNS Drugs*. 2015 Apr; 29(4):293-311. doi: 10.1007/s40263-015-0240-4.
157. Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2007 Apr;22[2]:103-12.
158. Hase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. Remission rates following antidepressant therapy with bupropion or selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2005;66 :974-981.
159. Hashi S., Yano I., Shibata M., Masuda S., Kinoshita M., Matsumoto R., Ikeda A., Takahashi R., Matsubara K. Effect of CYP2C19 polymorphisms on the clinical outcome of low-dose clobazam therapy in Japanese patients with epilepsy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(1): 51-8.
160. He P., Court M.H., Greenblatt D.J., von Moltke L.L. Factors influencing midazolam hydroxylation activity in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34(7): 1198-207.
161. Hennings J.M., Owashi T., Binder E.B., Horstmann S., Menke A., Kloiber S. et al. Clinical characteristics and treatment outcome in a representative sample of depressed inpatients – findings from the Munich Antidepressant Response Signature (MARS) project // *J. Psychiatr. Res*. 2009; 43(3): 215–29.
162. Herrlin K, Yasui-Furukori N, Tybring G et al. Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:415-21

163. Hetrick S.E., McKenzie J.E., Cox G.R., Simmons M.B., Merry S.N. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2012; 11: CD004851
164. Hicks J.K., Bishop J.R., Sangkuhl K., Müller D.J., Ji Y., Leckband S.G., Leeder J.S., Graham R.L, Chiulli D.L., LLerena A., Skaar T.C., Scott S.A., Stingl J.C., Klein T.E., Caudle K.E., Gaedigk A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug;98(2):127-34. doi: 10.1002/cpt.147. Epub 2015 Jun 29.
165. Hicks J.K., Swen J.J., Thorn C.F., Sangkuhl K., Kharasch E.D., Ellingrod VL. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants // Clin. Pharmacol. Ther. 2013; 93(5): 402–8
166. Hides L.M., Elkins K.S., Scaffidi A. et al. Does the addition of integrated cognitive behaviour therapy and motivational interviewing improve the outcomes of standard care for young people with comorbid depression and substance misuse? Med J Aust. 2011;195:S31–S37.
167. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. Pharmacopsychiatry 2011;44:195-235
168. Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. Pharmacol Ther 2000;85:11-28
169. Hilbert J.M., Iorio L., Moritzen V., Barnett A., Symchowicz S., Zampaglione N. Relationships of brain and plasma levels of quazepam, flurazepam, and their metabolites with pharmacological activity in mice. Life Sciences 1986; (39): 161–168.

170. Hirota N., Ito K., Iwatsubo T. et al. In vitro/in vivo scaling of alprazolam metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 2001; (22): 53–71.
171. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol* 2014;28:133-41
172. <http://med-read.ru/shkala-patologicheskogo-vlecheniya-k-alkogolyu/>
173. Huang W, Lin YS, McConn DJ, 2nd et al. Evidence of significant contribution from CYP3A5 to hepatic drug metabolism. *Drug Metab. Dispos.* 32[12], 1434–1445 [2004].
174. Huezo-Diaz P, Perroud N, Spencer EP, et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP. *J Psychopharmacol* 2012;26:398-407 51.
175. Huezo-Diaz P., Perroud N., Spencer E.P., Smith R., Sim S., Viriding S. et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP // *J. Psychopharmacol.* 2012; 26(3): 398–407.
176. Hung CC, Chang WL, Ho JL et al. Association of polymorphisms in EPHX1, UGT2B7, ABCB1, ABCC2, SCN1A and SCN2A genes with carbamazepine therapy optimization. *Pharmacogenomics* 13[2], 159–169 [2012].
177. Hung CC, Jen Tai J, Kao PJ, Lin MS, Liou HH. Association of polymorphisms in NR1I2 and ABCB1 genes with epilepsy treatment responses. *Pharmacogenomics* 8[9], 1151–1158 [2007].
178. Inomata S., Nagashima A., Itagaki F., Homma M., Nishimura M., Osaka Y., Okuyama K., Tanaka E., Nakamura T., Kohda Y., Naito S., Miyabe M., Toyooka H. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 78(6): 647-55.

179. Iovieno N., Tedeschini E., Bentley K.H., Evins A.E., Papakostas G.I. Antidepressants for major depressive disorder and dysthymic disorder in patients with comorbid alcohol use disorders: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*. 2011 Aug;72(8):1144–51. Well-done recent look at the literature on antidepressant use in patients with co-occurring depressive illness and AUD.
180. Ivanec N.N. Drug Addiction: national leadership. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 496 c.
181. Jan MW, ZumBrunnen TL, Kazmi YR, et al. Pharmacokinetics of fluvoxamine in relation to CYP2C19 phenotype and genotype. *Drug Metabol Drug Interact* 2002;19:1-11
182. Jansen M., Rabe H., Strehle A., Dieler S., Debus F., Dannhardt G., Akabas M.H., Lüddens H. Synthesis of GABAA receptor agonists and evaluation of their alpha-subunit selectivity and orientation in the GABA binding site. *J Med Chem*. 2008; 51(15): 4430-48.
183. Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3):443–446. doi:10.1124/dmd.108.025056.
184. Johnson B.A., Rosenthal N., Capece J.A. et al. Topiramate for Alcoholism Study Group. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;298(14):1641–1651.
185. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Javors MA. Use of oral topiramate to promote smoking abstinence among alcohol-dependent smokers: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1600–5.
186. Johnson BA, Ait-Daoud N, Akhtar FZ, Ma JZ. Oral topiramate reduces the consequences of drinking and improves the quality of life of alcohol-dependent individuals: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(9):905–12.

187. Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, DiClemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9370):1677–85.
188. Johnson BA, Ait-Daoud N. Topiramate in the new generation of drugs: efficacy in the treatment of alcoholic patients. *Curr Pharm Des*. 2010;16(19):2103–12.
189. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Improvement of physical health and quality of life of alcohol-dependent individuals with topiramate treatment: US multisite randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1188–99.
190. Jornil J, Jensen KG, Larsen F, Linnet K. Identification of cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of paroxetine and estimation of their importance for human paroxetine metabolism using a population-based simulator. *Drug Metab Dispos* 2010;38:376-85
191. Jose M., Mathaiyan J., Kattimani S., Adithan S., Chandrasekaran A. Role of CYP2C19 gene polymorphism in acute alcohol withdrawal treatment with loading dose of diazepam in a South Indian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2016; 72(7): 807-12.
192. Jung F., Richardson T.H., Raucy J.L., Johnson E.F. Diazepam metabolism by cDNA-expressed human 2C P450s: identification of P4502C18 and P4502C19 as low K(M) diazepam N-demethylases. *Drug Metabolism and Disposition* 1997; (25): 133–139.
193. Kalyoncu A, Mirsal H, Pektas O, Unsalan N, Tan D, Beyazyurek M. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? *J Psychopharmacol*. 2005;19(3): 301–5.

194. Kampman KM, Pettinati HM, Lynch KG, Spratt K, Wierzbicki MR, O'Brien CP. A double-blind, placebo-controlled trial of topiramate for the treatment of comorbid cocaine and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133(1):94–9.
195. Kang P, Liao M, Wester MR, Leeder JS, Pearce RE, Correia MA. CYP3A4-Mediated carbamazepine [CBZ] metabolism: formation of a covalent CBZ-CYP3A4 adduct and alteration of the enzyme kinetic profile. *Drug Metab Dispos.* 2008 Mar;36[3]:490-9.
196. Kang S.G., Park Y.M., Lee H.J., Yoon B. Duloxetine-induced liver injury in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Investig.* 2011 Sep;8(3):269–71.
197. Karam-Hage M, Brower KJ. Gabapentin treatment for insomnia associated with alcohol dependence. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):151
198. Karam-Hage M, Brower KJ. Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;57(5):542–4.
199. Kato K., Yasui-Furukori N., Fukasawa T., Aoshima T., Suzuki A., Kanno M., Otani K. Effects of itraconazole on the plasma kinetics of quazepam and its two active metabolites after a single oral dose of the drug. *Therapeutic Drug Monitoring* 2003; (25): 473–477.
200. Kattimani S, Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. // *Ind Psychiatry J.* – 2013. – №2. – P.100-108.
201. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. *Basic and Clinical Pharmacology*, 12th edition. 2012.

202. Kawaguchi A., Ohmori M., Tsuruoka S. et al. Drug interaction between St John's Wort and quazepam. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; (58): 403–410.
203. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, et al. A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(1):113–21.
204. Kerr B.M., Thummel K. E., Wurden C.J., Klein S.M., Kroetz D.L., Gonzalez F.J., Levy R.H. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994; (11): 69-79.
205. Kessler R.C., Crum R.M., Warner L.A., Nelson C.B., Schulenberg J., Anthony J.C. Lifetime co-occurrence of DSM-III-R Alcohol Abuse and Dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Study. *Archives of General Psychiatry*. 1997;54:313–21.
206. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003;289(23): 3095–3105. doi:10.1001/jama.289.23.3095.
207. Kilicarslan T., Haining R.L., Rettie A.E., Busto U., Tyndale R.F., Sellers E.M. Flunitrazepam metabolism by cytochrome P450S 2C19 and 3A4. *Drug Metabolism and Disposition* 2001; (29): 460–465.
208. Kim WJ, Lee JH, Yi J et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet. Genomics* 20[4], 249–256 [2010].
209. Klieber S, Hugla S, Ngo R, Arabeyre-Fabre C, Meunier V, Sadoun F, Fedeli O, Rival M, Bourrie M, Guillou F, Maurel P, Fabre G. Contribution of the N-glucuronidation pathway to the overall in vitro metabolic clearance of midazolam

- in humans. *Drug Metab Dispos.* 2008; 36(5): 851-62. doi: 10.1124/dmd.107.019539. Epub 2008 Feb 6.
210. Knapp CM, Ciraulo DA, Sarid-Segal O, Richardson MA, Devine E, Streeter CC, et al. Zonisamide, topiramate, and levetiracetam: efficacy and neuropsychological effects in alcohol use disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(1):34–42.
211. Knapp CM, Sarid-Segal O, Richardson MA, Colaneri LS, Afshar M, Devine E, et al. Open label trial of the tolerability and efficacy of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2010;36(2):102–5.
212. Kobayashi K, Ishizuka T, Shimada N, et al. Sertraline N-demethylation is catalyzed by multiple isoforms of human cytochrome P-450 in vitro. *Drug Metab Dispos* 1999;27:763-6
213. Kondo S., Fukasawa T., Yasui-Furukori N. et al. Induction of the metabolism of etizolam by carbamazepine in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2005; (61): 185–188.
214. Kosaki K., Tamura K., Sato R., Samejima H., Tanigawara Y., Takahashi T. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyloclobazam. *Brain and Development* 2004; (26): 530–534.
215. Kranzler H.R., Van K.J. Efficacy of naltrexone and acamprosate for alcoholism treatment: a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001 Sep;25(9):1335–41.
216. Kranzler HR, Armeli S, Tennen H, Gelernter J, Covault J. GRIK1 genotype and daily expectations of alcohol's positive effects moderate the reduction of heavy drinking by topiramate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2014;22(6):494–501.

217. Kranzler HR, Armeli S, Wetherill R, Feinn R, Tennen H, Gelernter J, et al. Self-efficacy mediates the effects of topiramate and GRIK1 genotype on drinking. *Addict Biol.* 2014. doi:10. 1111/adb.12207
218. Kranzler HR, Covault J, Feinn R, Armeli S, Tennen H, Arias AJ, et al. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry.* 2014;171(4):445–52.
219. Kranzler HR, Gelernter J, Anton RF, Arias AJ, Herman A, Zhao H, et al. Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(5):925–30.
220. Kronbach T., Mathys D., Umeno M., Gonzalez F.J., Meyer U.A. Oxidation of midazolam and triazolam by human liver cytochrome P4503A4. *Molecular Pharmacology* 1989; (36): 89–96.
221. Krystal J.H., Gueorguieva R., Cramer J., Collins J., Rosenheck R. VA CSP No 425 Study Team. Naltrexone is associated with reduced drinking by alcohol dependent patients receiving antidepressants for mood and anxiety symptoms: results from VA Cooperative Study No. 425, “Naltrexone in the treatment of alcoholism” *Alcohol Clin Exp Res.* 2008 Jan;32(1):85–91.
222. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genetics* 2001; (27): 383–391.
223. Kumar Y, Kung S, Shinozaki G. CYP2C19 variation, not citalopram dose nor serum level, is associated with QTc prolongation. *J Psychopharmacol* 2014;28:1143-8
224. Kuo HW, Liu SC, Tsou HH, et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with early antidepressant escitalopram metabolism and adverse reactions. *Pharmacogenomics* 2013;14:1191-201 54.

225. Kupfer D.J. The pharmacological management of depression // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005; 7(3): 191–205.
226. Kushner MG, Abrams K, Thuras P, Hanson KL, Brekke M, Sletten S. Follow-up study of anxiety disorder and alcohol dependence in comorbid alcoholism treatment patients. *Alcohol Clin Exp Res.* 2005; 29: 1432–1443.
227. Laine K, Tybring G, Hartter S, et al. Inhibition of cytochrome P4502D6 activity with paroxetine normalizes the ultrarapid metabolizer phenotype as measured by nortriptyline pharmacokinetics and the debrisoquin test. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:327-35
228. Lam R.W., Kennedy S.H., Grigoriadis S., McIntyre R.S., Milev R., Ramasubbu R., Parikh S.V., Patten S.B., Ravindran A.V. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT): Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord.* 2009 Oct;117(Suppl 1):S26–43.
229. Lamba J.K., Lin Y.S., Schuetz E.G., Thummel K.E. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002; (54): 1271–1294.
230. Lamba J.K., Lin Y.S., Thummel K. et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. *Pharmacogenetics* 2002; (12): 121–132.
231. Lamba V, Ghodke Y, Guan W, Tracy TS4. MicroRNA-34a is associated with expression of key hepatic transcription factors and cytochromes P450. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Mar 7;445(2):404-11.
232. Lang S. The role of peripheral benzodiazepine receptors (PBRs) in CNS pathophysiology. *Curr Med Chem.* 2002; 9(15): 1411-5.

233. Langaee T., Hamadeh I., Chapman A.B., Gums J.G., Johnson J.A. A novel simple method for determining CYP2D6 gene copy number and identifying allele(s) with duplication/multiplication. *PLoS One* 2015; 10(1): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0113808.
234. Le Strat Y. Levetiracetam in the treatment of alcohol dependence: toward the end of the story? *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(8):1309–10.
235. Lee S.Y., Sohn K.M., Ryu J.Y., Yoon Y.R., Shin J.G., Kim J.W. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population // *Ther. Drug Monit.* 2006; 28(3): 382–7.
236. Lee SJ, Usmani KA, Chanas B, Ghanayem B, Xi T, Hodgson E, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. Genetic findings and functional studies of human CYP3A5 single nucleotide polymorphisms in different ethnic groups. *Pharmacogenetics.* 2003 Aug;13(8):461-72.
237. Lee SY, Sohn KM, Ryu JY, et al. Sequence-based CYP2D6 genotyping in the Korean population. *Ther Drug Monit.* 2006;3(28):382–387. doi:10.1097/01.ftd.0000211823.80854.db
238. Lesser I.M., Myers H.F., Lin K.M., Bingham Mira C., Joseph N.T., Olmos N.T. et al. Ethnic differences in antidepressant response: a prospective multi-site clinical trial // *Depress. Anxiety.* 2010; 27(1): 56–62
239. Likhitsathian S, Saengcharnchai P, Uttawichai K, Yingwiwattanapong J, Wittayanookulluk A, Srisurapanont M. Cognitive changes in topiramate-treated patients with alcoholism: a 12-week prospective study in patients recently detoxified. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;66(3):235–41.
240. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet.* 1998;5(35):361–390. doi:10.2165/00003088-199835050-00003.

241. Lin KM, Tsou HH, Tsai IJ, et al. CYP1A2 genetic polymorphisms are associated with treatment response to the antidepressant paroxetine. *Pharmacogenomics* 2010;11:1535-
242. Lin Y.S., Dowling A.L., Quigley S.D. et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Molecular Pharmacology* 2002; (62): 162–172.
243. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. 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 Suppl.* 1987; 334: 1-100
244. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. 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 Suppl* 1987; 334(1): 90-100.
245. Li-Wan-Po A., Girard T., Farndon P., Cooley C., Lithgow J. Pharmacogenetics of CYP2C19: functional and clinical implications of a new variant CYP2C19*17 // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 69(3): 222–30.
246. Locatelli I., Kastelic M., Koprivsek J., Kores-Plesnicar B., Mrhar A., Dolzan V., Grabnar I. A population pharmacokinetic evaluation of the influence of CYP2D6 genotype on risperidone metabolism in patients with acute episode of schizophrenia *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010; (4): 289–298.
247. Lokensgard J.R., Chao C.C., Gekker G., Hu S., Peterson P.K. Benzodiazepines, glia, and HIV-1 neuropathogenesis. *Mol Neurobiol.* 1998; 18(1): 23-33.
248. Lu W, Uetrecht JP. Peroxidase-mediated bioactivation of hydroxylated metabolites of carbamazepine and phenytoin by. *Drug Metab Dispos.* 2008 Aug;36[8]:1624-36.

249. Ludwig A.M., Wikler A. Craving and relapse to drink. *Quarterly Journal of Studies on Alcohol*. Vol. 35: 108-130, 1974;
250. Luna-Tortos C, Fedrowitz M, Loscher W. Evaluation of transport of common antiepileptic drugs by human multidrug resistance-associated proteins [MRP1, 2 and 5] that are overexpressed in pharmacoresistant epilepsy. *Neuropharmacology*[7], 1019–1032 [2010].
251. Luna-Tortos C, Fedrowitz M, Loscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P glycoprotein. *Neuropharmacology*55[8], 1364–1375 [2008].
252. Ma CL, Wu XY, Jiao Z, Hong Z, Wu ZY, Zhong MK. SCN1A, ABCC2 and UGT2B7 gene polymorphisms in association with individualized oxcarbazepinetherapy. *Pharmacogenomics*. 2015. 16[4]:347-60.
253. Maekawa K., Yoshimura T., Saito Y., Fujimura Y., Aohara F., Emoto C., Iwasaki K., Hanioka N., Narimatsu S., Niwa T., Sawada J. Functional characterization of CYP3A4.16: catalytic activities toward midazolam and carbamazepine. *Xenobiotica*. 2009; 39(2): 140-7.
254. Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Ballenger JC. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):349–55.
255. Malcolm R., Brady K.T., Johnston A.L., Cunningham M. Types of benzodiazepines abused by chemically dependent inpatients. *J Psychoactive Drugs* 1993; (25): 315–319.
256. Mandrioli R, Mercolini L, Raggi MA. Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr Drug Metab*. 2008; 9(8): 827-44.

257. Mariani JJ, Levin FR. Levetiracetam for the treatment of cooccurring alcohol dependence and anxiety: case series and review. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(6):683–91.
258. Martinotti G, Di Nicola M, De Vita O, Hatzigiakoumis DS, Guglielmo R, Santucci B, et al. Low-dose topiramate in alcohol dependence: a single-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(6):709–15.
259. Martinotti G, Di Nicola M, Romanelli R, Andreoli S, Pozzi G, Moroni N, et al. High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent patients. *Hum Psychopharmacol*. 2007;22(3):149–56.
260. Martinotti G, Di Nicola M, Tedeschi D, Andreoli S, Reina D, Pomponi M, et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. *J Psycho pharmacol*. 2010;24(9):1367–74.
261. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA InternMed*. 2014; 174(1):70–7.
262. Masson J., Sagné C., Hamon M., El Mestikawy S. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. *Pharmacol Rev*. 1999; 51(3):439-64.
263. Masubuchi Y, Kawaguchi Y. Time-dependent inhibition of CYP3A4 by sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor. *Biopharm Drug Dispos* 2013;34:423-30
264. Matchar DB, Thakur ME, Grossman I, et al. Testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with non- psychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;146:1-77
265. May 20, 2019).

266. Mayo-Smith M.F. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidencebased practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on pharmacological management of alcohol withdrawal. JAMA 1997; (278): 144–151.
267. Mayo-Smith MF. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. // JAMA. – 1997. – №2. – P.144–151
268. McAlpine D.E., Biernacka J.M., Mrazek D.A., O’Kane D.J., Stevens S.R., Lang-man L.J. et al. Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine // Ther. Drug. Monit. 2011; 33(1): 14–20.
269. McCarthy E., 3Petrakis I. Epidemiology and management of alcohol dependence in individuals with post-traumatic stress disorder. CNS Drugs. 2010;24:997–1007.
270. McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. Alcohol Res. 2019;40(1):arcr.v40.1.01. Published 2019 Jan 1. doi:10.35946/arcr.v40.1.01
271. McIntyre R.S., Mancini D.A., McCann S., Srinivasan J., Sagman D., Kennedy S.H. Topiramate versus Bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single blind study. Bipolar Disor. 2002;4:207–213.
272. McMahon F.J., Buervenich S., Charney D., Lipsky R., Rush A.J., Wilson A.F. et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment // Am. J. Hum. Genet. 2006; 78(5): 804–

273. Meng HM, Guo GM, Ren JY, Zhou H, Ge YB, Guo YJ. Effects of ABCB1 polymorphisms on plasma carbamazepine concentrations and pharmacoresistance in Chinese patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 21[1], 27–30 [2011]
274. Merikangas K.R., Stevens D.E., Fenton B., Stolar M., O'Malley S., Woods S.W., Risch N. Co-morbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders. *Psychol Med* 1998; (28): 773–788.
275. Meyer J.M. Antipsychotic safety and efficacy concerns // *J. Clin. Psychiatry.* 2007; 68 (14): 20–6.
276. Miller M.E., Garland W.A., Min B.H., Ludwick B.T., Ballard R.H., Levy R.H. Clonazepam acetylation in fast and slow acetylators. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 30(3): 343-7.
277. Minuk GY, Rockman GE, German GB, Duerksen DR, Borrett G, Hoeschen L. The use of sodium valproate in the treatment of alcoholism. *J Addict Dis.* 1995;14(2):67–74.
278. Miranda R Jr, MacKillop J, Monti PM, Rohsenow DJ, Tidey J, Gwaltney C, et al. Effects of topiramate on urge to drink and the subjective effects of alcohol: a preliminary laboratory study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2008;32(3):489–97.
279. Mitchell JM, Grossman LE, Coker AR, Messing RO. The anticonvulsant levetiracetam potentiates alcohol consumption in non-treatment seeking alcohol abusers. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(2):269–72.
280. Miura M., Ohkubo T. In vitro metabolism of quazepam in human liver and intestine and assessment of drug interactions. *Xenobiotica* 2004; (34): 1001–1011.
281. Mizutani T PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians. *Drug Metab Rev.* 2003 May-Aug;35(2-3):99-106.

282. Mo SL, Liu YH, Duan W, Wei MQ, Kanwar JR, Zhou SF. Substrate specificity, regulation, and polymorphism of human cytochrome P450 2B6. *Current drug metabolism*. 2009 Sep;10[7]:730-53.
283. Modesto-Lowe V, Huard J, Conrad C. Alcohol withdrawal kindling: is there a role for anticonvulsants? *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 May;2(5):25-31.
284. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ* 2005;331: 155-157.
285. Morrens M, Dewilde B, Sabbe B, et al. Treatment outcomes of an integrated residential programme for patients with schizophrenia and substance use disorder. *Eur Addict Res*. 2011;17:154–163.
286. Mrazek DA, Biernacka JM, O’Kane DJ, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:1-9
287. Mueller T.I., Goldenberg I.M., Gordon A.L., Keller M.B., Warshaw M.G. Benzodiazepine use in anxiety disordered patients with and without a history of alcoholism. *J Clin Psychiatry* 1996; (57): 83–89.
288. Mueller T.I., Pagano M.E., Rodriguez B.F., Bruce S.E., Stout R.L., Keller M.B. Long-term use of benzodiazepines in participants with comorbid anxiety and alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; (29): 1411–1418.
289. Murata Y, Kamishioiri Y, Tanaka K, et al. Severe sleepiness and excess sleep duration induced by paroxetine treatment is a beneficial pharmacological effect, not an adverse reaction. *J Affect Disord* 2013;150:1209-12
290. Murata Y, Kobayashi D, Imuta N, et al. Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:11-17

291. Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003;160:1830-5
292. Myrick H, Anton R, Voronin K, Wang W, Henderson S. A double-blind evaluation of gabapentin on alcohol effects and drinking in a clinical laboratory paradigm. *Alcohol Clin Exp Res*. 2007;31(2):221–7.
293. Naranjo CA, Knoke DM. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in reducing alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 20):18–25.
294. Nelson N. The family of Na⁺/Cl⁻ neurotransmitter transporters. *J Neurochem*. 1998; 71(5): 1785-803.
295. Ng C, Sarris J, Singh A, et al. Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:516-22
296. Nichols AI, Lobello K, Guico-Pabia CJ, et al. Venlafaxine metabolism as a marker of cytochrome P450 enzyme 2D6 metabolizer status. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;4(29):383–386. doi:10.1097/JCP.0b013e3181acc4dd.
297. Nierenberg A.A., Keefe B.R., Leslie V.C., Alpert J.E., Pava J.A., Worthington J.J. 3rd, Rosenbaum J.F., Fava M.. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry*. 1999 Apr;60(4):221-5.
298. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 16:5-9.
299. Nierenberg AA, Wright EC. Evolution of remission as the new standard in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 22:7-11.

300. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, et al. Impact of CYP2C19 phenotypes on escitalopram metabolism and an evaluation of pupillometry as a 49. serotonergic biomarker. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:887-94
301. Nutt D.J., Malizia A.L. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*. 2001; (179): 390-6.
302. O'Brien C.P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005; (66): 28–33.
303. Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos* 2005;33:262-70
304. Ohara K, Tanabu S, Ishibashi K, et al. CYP2D6*10 alleles do not determine plasma fluvoxamine concentration/dose ratio in Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;10(58):659-661. PMID:12691769
305. Ohlsson Rosenborg S, Mwinyi J, Andersson M, et al. Kinetics of omeprazole and escitalopram in relation to the CYP2C19*17 allele in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 50. 2008;64:1175-9
306. Olivera M, Martínez C, Gervasini G, Carrillo JA, Ramos S, Benítez J, García-Martin E, Agúndez JA. Effect of common NAT2 variant alleles in the acetylation of the major clonazepam metabolite, 7-aminoclonazepam. *Drug Metab Lett*. 2007; 1(1): 3-5.
307. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol*. 2008; (182): 335-60. doi: 10.1007/978-3-540-74806-9_16.
308. Oscarson M, Zanger UM, Rifki OF, Klein K, Eichelbaum M, Meyer UA. Transcriptional profiling of genes induced in the livers of patients treated with

- carbamazepine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006 Nov; 80[5]:440-456.
309. Owen A, Pirmohamed M, Tettey JN, Morgan P, Chadwick D, Park BK. Carbamazepine is not a substrate for P-glycoprotein. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 51[4], 345–349 [2001].
310. Ozdemir V., Kalowa W., Tang B.K., Paterson A.D., Walker S.E., Endrenyi L., Kashuba A.D. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics* 2000; (10): 373–388.
311. Ozgon GO, Bebek N, Gul G, Cine N. Association of MDR1 [C3435T] polymorphism and resistance to carbamazepine in epileptic patients from Turkey. *Eur. Neurol.* 59[1–2], 67–70 [2008].
312. Paine M.F., Khalighi M., Fisher J.M. et al. Characterization of interintestinal and intrainestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1997; (283): 1552–1562.
313. Panomvana D, Traiyawong T, Towanabut S. Effect of CYP3A5 genotypes on the pharmacokinetics of carbamazepine when used as monotherapy or co-administered with phenytoin, phenobarbital or valproic acid in Thai patients. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 16[4], 502–510 [2013].
314. Papadopoulos V., Baraldi M., Guilarte T.R., Knudsen T.B., Lacapère J.J., Lindemann P., Norenberg M.D., Nutt D., Weizman A., Zhang M.R., Gavish M. Translocator protein (18kDa): new nomenclature for the peripheral-type benzodiazepine receptor based on its structure and molecular function. *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(8): 402-9.
315. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Kourlaba G, Liappas I. Treatment of alcohol dependence with low-dose topiramate: an open-label controlled study. *BMC Psychiatry*. 2011;11:41.

316. Paparrigopoulos T, Tzavellas E, Karaiskos D, Malitas P, Liappas I. An open pilot study of tiagabine in alcohol dependence: tolerability and clinical effects. *J Psychopharmacol.* 2010;24(9):1375–80.
317. Park J.Y., Kim K.A., Park P.W. et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alprazolam in healthy subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; (79): 590–599.
318. Park P.W., Seo Y.H., Ahn J.Y., Kim K.A., et al. Effect of CYP3A5*3 genotype on serum carbamazepine concentrations at steady-state in Korean epileptic patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2009; 34(4): 569-574
319. Parmeggiani A., Posar A., Sangiorgi S., Giovanardi-Rossi P. Unusual side-effects due to clobazam: a case report with genetic study of CYP2C19. *Brain and Development* 2004; (26): 63–66.
320. Pearce RE, Lu W, Wang Y, Uetrecht JP, Correia MA, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro. III. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2,3-dihydroxycarbamazepineby. *Drug Metab Dispos* .2008 Aug;36[8]:1637-49
321. Pearce RE, Uetrecht JP, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro: II. The role of human cytochrome P450 enzymes in the formation of 2-hydroxyiminostilbeneby. *Drug Metab Dispos.* 2005, Dec;33[12]:1819-26
322. Pearce RE, Vakkalagadda GR, Leeder JS. Pathways of carbamazepine bioactivation in vitro I. Characterization of human cytochromes P450 responsible for the formation of 2- and 3-hydroxylated metabolites. *Drug Metab Dispos.* 2002, Nov;30[11]:1170-9.
323. Pelkonen O, Myllynen P, Taavitsainen P et al. Carbamazepine: a ‘blind’ assessment of CYP-associated metabolism and interactions in human liver-derived in vitro systems. *Xenobiotica*31[6], 321–343 [2001].

324. Penas-Lledo EM, Trejo HD, Dorado P, et al. CYP2D6 ultrarapid metabolism and early dropout from fluoxetine or amitriptyline monotherapy treatment in major depressive patients. *Mol Psychiatry* 2013;18:8-9
325. Perlis R.H., Ostacher M.J., Patel J.K., Marangell L.B., Zhang H., Wisniewski S.R. et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) // *Am. J. Psychiatry*. 2006; 163(2): 217–24
326. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS ONE* 2008;3:e1872
327. Petr Bob, Denisa Jasova, Gustav Bizik, and Jiri Raboch. Epileptiform Activity in Alcohol Dependent Patients and Possibilities of Its Indirect Measurement. *PLoS One*. 2011; 6(4): e18678
328. Pettinati H.M., Oslin D.W., Kampman K.M., Dundon W.D., Xie H., Gallis T.L., Dackis C.A., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *Am J Psychiatry*. 2010 Jun;167(6):668–75.
329. Pettinati H.M., Volpecelli J.R., Kranzler H.R. et al. Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medications and alcoholic subtype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000;24(7):1041–1049.
330. Picotte J.J., Rosenthal D.M., Rhode J.M., Cruzan M.B. Plastic responses to temporal variation in moisture availability: consequences for water use efficiency and plant performance. *Oecologia*. 2007;153(4): 821-32.
331. Pippenger CE. Clinically significant carbamazepine drug interactions: an overview. [Epilepsia](#). 1987; 28 Suppl 3:S71-6.

332. Pollack MH, Roy-Byrne PP, Van Ameringen M, Snyder H, Brown C, Ondrasik J, et al. The selective GABA reuptake inhibitor tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1401–8.
333. Polymorphisms in the CYP 2D6 gene: association with plasma concentrations of fluoxetine and paroxetine // *Ther. Drug. Monit*. 2003; 25(6): 38–42.
334. Poon W.T., Au K.M., Chan Y.W., Chan K.Y., Chow C.B., Tong S.F., Lam C.W. Novel missense mutation (Y279S) in the GLRA1 gene causing hyperekplexia. *Clin Chim Acta*. 2006; 364(1-2): 361-2.
335. Porcelli S., Fabbri C., Spina E., Serretti A., De Ronchi D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2011; 7(9): 1101–15.
336. Posternak M.A., Mueller T.I. Assessing the risks and benefits of benzodiazepines for anxiety disorders in patients with a history of substance abuse or dependence. *Am J Addict* 2001; (10): 48–68.
337. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2005 Feb;66(2):148-58.
338. Potschka H, Fedrowitz M, Loscher W. P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain. *Neuroreport* 12[16], 3557–3560 [2001].
339. Puranik YG, Birnbaum AK, Marino SE, Ahmed G, Cloyd JC, Remmel RP, Leppik IE, Lamba JK.. Association of carbamazepine major metabolism and transport pathway gene polymorphisms and pharmacokinetics in patients with epilepsy. *Pharmacogenomics* [2013] 14[1], 35–45

340. Qin X.P., Xie H.G., Wang W. et al. Effect of the gene dosage of CgammaP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999; (66): 642–646.
341. R. Kesavan, Ritushree Kukreti, and C. Adithan. Genetic polymorphism of drug refractory epilepsy. *Indian J Med Res.* 2011 Sep; 134[3]: 253–255.
342. R. Philip Snaith. The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 29.
343. Ragia G, Dahl ML, Manolopoulos VG. Influence of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of psychiatric drugs. *Curr Drug Metab.* 2016;17[3]:227-36.
344. Rakofsky J, Rapaport M. Mood Disorders. *Continuum (Minneap Minn).* 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):804–827. doi:10.1212/CON.0000000000000604
345. Ram Lakhan, Ritu Kumari, Kavita Singh, JayantiKalita, Usha Kant Misra, and Balraj Mittal. Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy. *Indian J Med Res.* 2011. Sep; 134[3]: 295–301.
- Ray LA, Miranda R Jr, MacKillop J, McGeary J, Tidey JW, Rohsenow DJ, et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2009;17(2):122–9.
346. Regier D.A., Kuhl E.A., Kupfer D.J. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatr* 2013; 12(2): 92-8.
347. Rehm J, Shield KD. Global Burden of Disease and the Impact of Mental and Addictive Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2019; 21: 10.
348. Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Behavioral Health

Statistics and Quality;

Online:<http://www.samhsa.gov/data/NSDUH/2k10NSDUH/2k10Results.htm> • Most recent survey data regarding prevalence and trends.

349. Richter C, Effenberger S, Bschor T, Bonnet U, Haasen C, Preuss UW, et al. Efficacy and safety of levetiracetam for the prevention of alcohol relapse in recently detoxified alcohol-dependent patients: a randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(4):558–62.

350. Rickels K, Moeller HJ. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *World J Biol Psychiatry*. 2019;20(7):514–518. doi:10.1080/15622975.2018.1500031

351. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008; 118(2): 69-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x.

352. Roberts RL, Mulder RT, Joyce PR, et al. No evidence of increased adverse drug reactions in cytochrome P450 CYP2D6 poor metabolizers treated with fluoxetine or oripriptyline. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:17-23

353. Rosenberg CM. Drug maintenance in the outpatient treatment of chronic alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*. 1974; 30: 373–377.

354. Rubio G, Lopez-Munoz F, Ferre F, Martinez-Gras I, Ponce G, Pascual JM, et al. Effects of zonisamide in the treatment of alcohol dependence. *Clin Neuropharmacol*. 2010; 33(5):250–3.

355. Rudberg I, Hendset M, Uthus LH, et al. Heterozygous mutation in CYP2C19 significantly increases the concentration/dose ratio of racemic citalopram and escitalopram (S- citalopram). *Ther Drug Monit* 2006;28:102-5

356. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum 48. concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:322-7
357. Rudberg I., Hermann M., Refsum H., Molden E. Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 64(12): 1181–8.
358. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1905-1917.
359. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. // *J Clin Diagn Res.* – 2015. – №9. – P.1–7.
360. Sachse C., Brockmöller J., Bauer S., Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences // *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60(2): 284–95.
361. Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebocontrolled study. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(1):37–45.
362. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29:185-96
363. Santarsieri D, Schwartz TL. Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians. *Drugs Context.* 2015;4:212290. Published 2015 Oct 8. doi:10.7573/dic.212290
364. Sarah K. Tate, Chantal Depondt, Sanjay M. Sisodiya, Gianpiero L. Cavalleri, Stephanie Schorge, Nicole Soranzo, Maria Thom, Arjune Sen, Simon D. Shorvon,

- Josemir W. Sander, Nicholas W. Wood, and David B. Goldstein. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Apr 12; 102[15]: 5507–5512.
365. Sarid-Segal O, Knapp CM, Burch W, Richardson MA, Bahtia S, DeQuattro K, et al. The anticonvulsant zonisamide reduces ethanol self-administration by risky drinkers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(5):316–9.
366. Sarid-Segal O, Piechniczek-Buczek J, Knapp C, Afshar M, Devine E, Sickles L, et al. The effects of levetiracetam on alcohol consumption in alcohol-dependent subjects: an open label study. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2008;34(4):441–7.
367. Sarup A., Larsson O.M., Schousboe A. GABA transporters and GABA-transaminase as drug targets. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003; 2(4): 269-77.
368. Saruwatari J., Ogusu N., Shimomasuda M., Nakashima H., Seo T., Tanikawa K., Tsuda Y., Nishimura M., Nagata R., Yasui-Furukori N., Kaneko S., Ishitsu T., Nakagawa K. Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in japanese patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2014; 36(3): 302-9.
369. Savoldi F., Somenzini G., Ecari U. Etizolam vs. placebo in the treatment of panic disorder with agoraphobia: a double-blind study. *Current Medical Research and Opinion* 1990; (12): 185–190.
370. Sawamura K, Suzuki Y, Someya T. Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:553-7
371. Scarf A.M, Ittner L.M, Kassiou M. The translocator protein (18 kDa): central nervous system disease and drug design. *J Med Chem*. 2009; 52(3): 581-92.

372. Scharf M.B., Bixler E.O., Kales A., Soldatos C.R. Long-term sleep laboratory evaluation of flunitrazepam. *Pharmacology* 1979; (19): 173–181.
373. Schenk P.W., van Vliet M., Mathot R.A., van Gelder T., Vulto A.G., van Fes-sem M.A. et al. The CYP2C19*17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients // *Pharmacogenomics J.* 2010; 10(3): 219–25.
374. Schuckit M.A., Tipp J.E., Bucholz K.K., Nurnberger J.I. Jr., Hesselbrock V.M., Crowe R.R., Kramer J. The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction* 1997; (92): 1289–1304.
375. Schuetz E.G., Schuetz J.D., Grogan W.M. et al. Expression of cytochrome P450 3A in amphibian, rat, and human kidney. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1992; (294): 206–214.
376. Scordo MG, Spina E, Dahl ML, et al. Influence of CYP2C9, 2C19 and 2D6 genetic polymorphisms on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;97:296-301
377. Scott S.A., Sangkuhl K., Gardner E.E., Stein C.M., Hulot J.S., Johnson J.A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for cytochrome P450-2C19 (CYP2C19) genotype and clopidogrel therapy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 90(2): 328–32.
378. Senda C., Kishimoto W., Sakai K., Nagakura A., Igarashi T. Identification of human cytochrome P450 isoforms involved in the metabolism of brotizolam. *Xenobiotica* 1997; (27): 913–922.

379. Seo T, Ishitsu T, Ueda N et al. ABCB1 polymorphisms influence the response to antiepileptic drugs in Japanese epilepsy patients. *Pharmacogenomics* 7[4], 551–561 [2006].
380. Serretti A., Kato M., De Ronchi D., Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients // *Mol. Psychiatry*. 2007; 12(3): 247–57.
381. Shah P, Kerns E, Nguyen DT, Obach RS, Wang AQ, Zakharov A, McKew J, Simeonov A, Hop CE, Xu X. An Automated High-Throughput Metabolic Stability Assay Using an Integrated High-Resolution Accurate Mass Method and Automated Data Analysis Software. *Drug Metab Dispos*. 2016 Oct;44(10):1653–61.
382. Shams M. E. E., Arneth B., Hiemke C., Dragicevic A., Muller M. J., Kaiser R., Lackner K., Hartter S. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2006; (31): 493–502.
383. Shen H, He MM, Liu H, et al. Comparative metabolic capabilities and inhibitory profiles of CYP2D6.1, CYP2D6.10, and CYP2D6.17. *Drug Metab Dispos*. 2007;8(35):1292–1300. doi:10.1124/dmd.107.015354.
384. Shen H., He M.M., Liu H., Wrighton S.A., Wang L., Guo B. et al. Comparative metabolic capabilities and inhibitory profiles of CYP2D6.1, CYP2D6.10, and CYP2D6.17 // *Drug Metab. Dispos*. 2007; 35(8): 1292–300.
385. Shih P.S., Huang J.D. Pharmacokinetics of midazolam and 1'-hydroxymidazolam in Chinese with different CYP3A5 genotypes. *Drug Metabolism and Disposition* 2002; (30): 1491–1496.
386. Shimada T., Yamazaki H., Mimura M., Inui Y., Guengerich F.P. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in

the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1994; (270): 414–423.

387. Shiv G, Akhilesh J, Manaswi G. Guidelines for the Pharmacological Management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(1):34–50. doi:10.4103/0019-5545.196973.

388. Sieghart W. Several new benzodiazepines selectively interact with a benzodiazepine receptor subtype. *Neuroscience Letters* 1983; (38): 73–78.

389. Sigel E. Mapping of the benzodiazepine recognition site on GABA(A) receptors. *Curr Top Med Chem*. 2002; 2(8): 833-9.

390. Sigel E., Buhr A. The benzodiazepine binding site of GABAA receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1997; 18(11): 425-9.

391. Silverstone P.H., Williams R., McMahon L., Fleming R., Fogarty S. Alcohol significantly lowers the seizure threshold in mice when co-administered with bupropion hydrochloride. *Ann Gen Psychiatry*. 2008 Aug 18;7:11.

392. Sim S.C. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther*. 79.

393. Sim S.C., Nordin L., Andersson T.M., Viriding S., Olsson M., Pedersen N.L. et al. Association between CYP2C19 polymorphism and depressive symptoms // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet*. 2010; 153(6): 1160–6.

394. Sim S.C., Risinger C., Dahl M.L., Aklillu E., Christensen M., Bertilsson L. et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2006; 79(1): 103–13.

395. Simon C, Stieger B, Kullak-Ublick GA et al. Intestinal expression of cytochrome P450 enzymes and ABC transporters and carbamazepine and phenytoin disposition. *Acta Neurol. Scand.* 115[4], 232–242 [2007].
396. Singh A, Berk M. Genetically guided prescribing: Hope or hype? *Acta Neuropsychiatr* 2008;20:50-51.
397. Singh A. Pharmacogenomics--the potential of genetically guided prescribing. *Aust Fam Physician* 2007;36:820-824.
398. Singh AB. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015;13:150-156.
399. Sisodiya SM, Goldstein DB. Drug resistance in epilepsy: more twists in the tale. *Epilepsia.* 2007 Dec;48[12]:2369-70.
400. Smith JP, Book SW. Comorbidity of generalized anxiety disorder and alcohol use disorders among individuals seeking outpatient substance abuse treatment. // *Addict Behav.* – 2010. – 35. – P.42–45.
401. Soha Namazi, Negar Azarpira, Katayoon Javidnia, Mehrdad Emami, Rahimeh Rahjoo, Raziieh Berahmand, and Afshin Borhani-Haghighi. SCN1A and SCN1B gene polymorphisms and their association with plasma concentrations of carbamazepine and carbamazepine 10, 11 epoxide in Iranian epileptic patients. *Iran J Basic Med Sci.* 2015 Dec; 18[12]: 1215–1220.
402. Sohn D.R., Kusaka M., Ishizaki T., Shin S.G., Jang I.J., Shin J.G., Chiba K. Incidence of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in a Korean population and the interphenotypic differences in diazepam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1992; 52(2): 160-9.
403. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med.* 2001;7(5):201-204. PMID:11325631.

404. Spina E, de Leon J. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *J Neural Transm* 2014;122(1):5-28
405. Staines AG, Coughtrie MW, Burchell B. N-glucuronidation of carbamazepine in human tissues is mediated by UGT2B7. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2004 Dec; 311[3]:1131-7
406. Stanley L.A., Sim E. Update on the pharmacogenetics of NATs: structural considerations. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(11): 1673-93.
407. Stedman CA, Begg EJ, Kennedy MA, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype does not predict SSRI (fluoxetine or paroxetine) induced hyponatraemia. *Hum Psychopharmacol* 2002;17:187-90
408. Steimer W., Zöpf K., von Amelunxen S., Pfeiffer H., Bachofer J., Popp J. et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers // *Clin. Chem*. 2004; 50(9): 1623–33.
409. Stingl JC, Brockmoller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013;18:273-87
410. Suarez-Kurtz G, Vargens DD, Santoro AB et al. Global pharmacogenomics: distribution of CYP3A5 polymorphisms and phenotypes in the Brazilian population. *PLoS ONE* 9[1], e83472 [2014].
411. Sugai T, Suzuki Y, Sawamura K, et al. The effect of 5-hydroxytryptamine 3A and 3B receptor genes on nausea induced by paroxetine. *Pharmacogenomics J* 2006;6:351-6
412. Sullivan J.T., Sykora K., Schneiderman J., Naranjo C.A., Sellers E.M. Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal

assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). // Br. J. Addict. – 1989. – Vol. 84. – N11. – P. 1353-1357

413. Suter M., Strik W., Moggi F. Depressive symptoms as a predictor of alcohol relapse after residential treatment programs for alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat.* 2011 Oct;41(3):225–32.

414. Suzuki Y, Sawamura K, Someya T. Polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine 2A receptor and CytochromeP4502D6 genes synergistically predict fluvoxamine- induced side effects in japanese depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:825-31

415. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, et al. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. *J sychopharmacol* 2011;25:908-14

416. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011; 89(5): 662-73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.

417. Swendsen J.D., Merikangas K.R., Canino G.J., Kessler R.C., Rubio-Stipec M., Angst J. The comorbidity of alcoholism with anxiety and depressive disorders in four geographic communities. *Compr Psychiatry* 1998; (39): 176–184.

418. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Smirnov V.V. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2016; (9): 89-95.

419. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Miroshnichenko I.I., Baymeeva N.V., Smirnov V.V., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Markov D.D., Skryabin V.Y., Snalina N.E., Nosikova P.G., Savchenko L.M., Bryun E.A. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab Pers Ther.* 2017; (3): 129-136. doi: 10.1515/dmpt-2017-0021
420. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Grishina E.A., Savchenko L.M., Bryun E.A. the correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmacogenomics and*
421. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II, Baymeeva NV, Smirnov VV, Grishina EA, Ryzhikova KA, Mirzaev KB, Markov DD, Skryabin VY, Snalina NE, Nosikova PG, Savchenko LM, Bryun EA. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab Pers Ther.* 2017; 32(3):129-136.
422. Sychev DA, Zastrozhin MS, Miroshnichenko II, et al. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metab Pers Ther.* 2017;32(3):129-136. doi: 10.1515/dmpt-2017-0021.
423. Tanguay Bernard MM, Luc M, Carrier JD, et al. Patterns of benzodiazepines use in primary care adults with anxiety disorders. *Heliyon.* 2018;4(7):e00688. Published 2018 Jul 9. doi:10.1016/j.heliyon.2018.e00688
424. Tassaneeyakul W., Birkett D.J., Miners J.O. Inhibition of human hepatic cytochrome P4502E1 by azole antifungals, CNS-active drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents. *Xenobiotica.* 1998; 28(3): 293-301.

425. Tavira B, Coto E, Diaz-Corte C, Alvarez V, López-Larrea C, Ortega F. A search for new CYP3A4 variants as determinants of tacrolimus dose requirements in renal-transplanted patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Aug;23(8):445-8.
426. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Nov;63(11):1217-23.
427. Teeson M., Hall W., Lynskey M., Degenhardt L. Alcohol and drug-use disorders in Australia: implications of the National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Aust NZ J Psychiatry*. 2000;34:206–13.
428. Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25:189-198.
429. Thieme D., Rolf B., Sachs H., Schmid D. Correlation of inter-individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms // *Int. J. Legal. Med.* 2008; 122(2): 149–55.
430. Tokairin T., Fukasawa T., Yasui-Furukori N. et al. Inhibition of the metabolism of brotizolam by erythromycin in humans: in vivo evidence for the involvement of CYP3A4 in brotizolam metabolism. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005; (60): 172–175.
431. Trevisan L.A., Boutros N., Petrakis I.L., Krystal J.H. Complications of alcohol withdrawal: pathophysiological insights. *Alcohol Health Res World* 1998; (22): 61–66.
432. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006;163: 28-40.

433. Tsai M.H., Lin K.M., Hsiao M.C., Shen W.W., Lu M.L., Tang H.S. et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response // *Pharmacogenomics*. 2010; 11(4): 537–46.
434. Tseng I, Ganz A, Mitton AG, Tsuang J. Comorbidity of Alcohol Use Disorder and Depression: A Case Report and Review of the Literature. *Addictive Disorders & Their Treatment*, Volume 16, Number 3, September 2017, pp. 121-128(8).
435. Ueda M, Hirokane G, Morita S, et al. The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:486-91
436. Ujiie Y., Fukasawa T., Yasui-Furukori N., Suzuki A., Tateishi T., Otani K. Rifampicin markedly decreases plasma concentration and hypnotic effect of brotizolam. *Therapeutic Drug Monitoring* 2006; (28): 299–302.
437. URL - <http://med-read.ru/shkala-patologicheskogo-vlecheniya-k-alkogolyu>.
438. Van der Weide J., van Baalen-Benedek E.H., Kootstra-Ros J.E. Metabolic ratios of psychotropics as indication of cytochrome P450 2D6/2C19 genotype // *Ther. Drug Monit.* 2005; 27(4): 478–83.
439. Van Nieuwerburgh FC, Denys DA, Westenberg HG, Deforce DL. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2009;13:345-8
440. Varhe A., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994; (56): 601–607.

441. Veenman L., Gavish M. The peripheral-type benzodiazepine receptor and the cardiovascular system. Implications for drug development. *Pharmacol Ther.* 2006; 110(3): 503-24.
442. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-like functions of the 18-kDa translocator protein (TSPO): regulation of apoptosis and steroidogenesis as part of the host-defense response. *Curr Pharm Des.* 2007; 13(23): 2385-405.
443. Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:677-83
444. Vieta E., Langosch J.M., Figueira M.L., Souery D., Blasco-Colmenares E., Medina E. et al. Clinical management and burden of bipolar disorder: results from a multinational longitudinal study (WAVE-bd) // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013; 16(8): 1719–32.
445. Villikka K., Kivisto K.T., Backman J.T., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1997; (61): 8–14.
446. Wandel C., Bocker R., Bohrer H., Browne A., Rugheimer E., Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *British Journal of Anaesthesia* 1994; (73): 658–661.
447. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, et al. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:42-7
448. Wang P, Yin T, Ma HY, Liu DQ, Sheng YH, Wang C, Zhou BT. Effects of CYP3A4/5 and ABCB1 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and transport in Chinese patients with epilepsy treated with carbamazepine in monotherapy and biotherapy. *Epilepsy research*, November 2015. Volume 117, Pages 52–57

449. Wang Z., Wang S., Huang M., Hu H., Yu L., Zeng S. Characterizing the effect of cytochrome P450 (CYP) 2C8, CYP2C9, and CYP2D6 genetic polymorphisms on stereoselective N-demethylation of fluoxetine // *Chirality*. 2014; 26(3): 166–73.
450. Watanabe J, Suzuki Y, Fukui N, et al. Dose-dependent effect of the CYP2D6 genotype on the steady-state fluvoxamine concentration. *Ther Drug Monit* 2008;30:705-8
451. Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. // *CNS Drugs*. – 2017. – №2. – P.87-95
452. Weiss R.D., Smith C.H. Integrated Group Therapy for Bipolar Disorder and Substance Abuse. New York: The Guilford Press; 2011. Model of integrated treatment of SUDs and co-occurring psychiatric illness.
453. Weissman M.M., Myers J.K. Clinical depression in alcoholism. *Am Journal of Psychiatry*. 1980;137:372–373.
454. Werk A.N., Cascorbi I.. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep;96(3):340-8.
455. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Altman RB and Klein TE. "Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012; 92(4): 414-417.
456. Whirl-Carrillo M., McDonagh E.M., Hebert J.M. et al. Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 4(92):414-417.
457. WHO. Global status report on alcohol and health 2018.
458. Wilcox H.C., Conner K.R., Caine E.D. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. *Drug Alcohol Depend*. 2004;7(76 Suppl):S11–9.

459. Wille SM, Cooreman SG, Neels HM, Lambert WE. Relevant issues in the monitoring and the toxicology of antidepressants. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008;45:25-89
460. Williams D.B., Akabas M.H. Benzodiazepines induce a conformational change in the region of the gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha(1)-subunit M3 membrane-spanning segment. *Mol Pharmacol*. 2000 Nov; 58(5): 1129-36.
461. Williams J.A., Ring B.J., Cantrell V.E. et al. Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A7. *Drug Metabolism and Disposition* 2002; (30): 883–891.
462. Winner JG, Carhart JM, Altar CA, Allen JD, Dechairo BM. A prospective, randomized, double-blind study assessing the clinical impact of integrated pharmacogenomic testing for major depressive disorder. *Discov Med*. 2013 Nov;16(89):219-27.
463. Wolitzky-Taylor K, Operskalski JT, Ries R, Craske MG, Roy-Byrne P. Understanding and treating comorbid anxiety disorders in substance users: review and future directions. *J Addict Med*. 2011; (5): 233–247.
464. Wolking S, Schaeffeler E, Lerche H, Schwab M, Nies AT. Impact of Genetic Polymorphisms of ABCB1 (MDR1, P-Glycoprotein) on Drug Disposition and Potential Clinical Implications: Update of the Literature. *Clin Pharmacokinet*. 2015 Jul;54(7):709-35.
465. Wong M., Balleine R.L., Collins M., Liddle C., Clarke C.L., Gurney H. CYP3A5 genotype and midazolam clearance in Australian patients receiving chemotherapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; (75): 529–538.
466. World Health Organization. 2018. https://www.who.int/substance_

467. Xie HG, Wood AJ, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 5[3], 243–272 [2004].
468. Xu ZH, Wang W, Zhao XJ, et al. Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:416-23
469. Xu Zhu, WentingYun, Xiaofu Sun, Feng Qiu, Limei Zhao & Yingjie Guo. Effects of major transporter and metabolizing enzyme gene polymorphisms on carbamazepine metabolism in Chinese patients with epilepsy. *Pharmacogenomics* 2014; 15(15): 1867-79
470. Yang P, Tao R, He C, Liu S, Wang Y and Zhang X (2018) The Risk Factors of the Alcohol Use Disorders—Through Review of Its Comorbidities. *Front. Neurosci.* 12:303. doi: 10.3389/fnins.2018.00303
471. Yin OQ, Wing YK, Cheung Y, et al. Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:367-72
472. Yip V.L., Hawcutt D.B., Pirmohamed M .. Pharmacogenetic Markers of Drug Efficacy and Toxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2015 Jul;98(1):61-70.
473. Yoon YR, Cha IJ, Shon JH, et al. Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6*10 genotype of Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:567-76
474. Yu BN, Chen GL, He N et al. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1255-9
475. Yu K.S., Cho J.Y., Jang I.J. et al. Effect of the CYP3A5 genotype on the pharmacokinetics of intravenous midazolam during inhibited and induced metabolic states. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; (76): 104–112.

476. Zalewska-Kaszubska J, Bajer B, Czarnecka E, Dyr W, Gorska D. Voluntary alcohol consumption and plasma beta-endorphin levels in alcohol preferring rats chronically treated with levetiracetam: a preliminary study. *Physiol Behav.* 2011;102(5):538–41.
477. Zampaglione N., Hilbert J.M., Ning J., Chung M., Gural R., Symchowicz S. Disposition and metabolic fate of ¹⁴C-quazepam in man. *Drug Metabolism and Disposition* 1985; (13): 25–29.
478. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004; 369(1): 23-37.
479. Zarkin GA, Bray JW, Aldridge A, Mills M, Cisler RA, Couper D, McKay JR, O'Malley S. The effect of alcohol treatment on social costs of alcohol dependence: results from the COMBINE study. *Med Care.*2010;48(5):396–401.
480. Zastrozhin M.S., Brodyansky V.M., Skryabin V.Y., Grishina E.A., Ivashchenko D.V., Ryzhikova K.A., Savchenko L.M., Kibitov A.O., Bryun E.A., Sychev D.A. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017; (10): 209-215. doi: 10.2147/PGPM.S140700.
481. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Denisenko N.P., Skryabin V.Y., Markov D.D., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018; (11): 113-119. doi: 10.2147/PGPM.S160763.
482. Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Brodyansky V.M., Kibitov A.O., Skryabin V.Y., Grishina E.A., Ivashchenko D.V., Ryzhikova K.A., Sychev D.A. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of

- haloperidol in patients with alcohol-use disorder. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2017; (10): 209-215.
483. Zavala F. Benzodiazepines, anxiety and immunity. *Pharmacol Ther.* 1997; 75(3): 199-216.
484. Zhou L., Chillag K.L., Nigro M.A. Hyperekplexia: a treatable neurogenetic disease. *Brain Dev.* 2002; 24(7): 669-74.
485. Zhu M, Kaul S, Nandy P, Grasela DM, Pfister M. Model-based approach to characterize efavirenz autoinduction and concurrent enzyme induction with carbamazepine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jun;53[6]:2346-53.
486. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67(6): 361-370.
487. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70. PMID:6880820.
488. Zolk O., Solbach T.F., König J., Fromm M.F. Functional characterization of the human organic cation transporter 2 variant p.270Ala>Ser. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37(6): 1312-8.
489. Zourkova A, Hadasova E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys* 2003;22:103-13.

БЛАГОДАРНОСТИ

Ученый секретарь РМАНПО, профессор кафедры наркологии РМАНПО: к.м.н., доцент Савченко Л.М.

Сотрудники НИИ РМАНПО: директор, д.б.н. Гришина Е.А., н.с. Рыжикова К.А., с.н.с., к.б.н. Буре И.В., с.н.с., к.б.н. Бочков П.О.

Заведующий лабораторией клинической фармакологии ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, к. фарм. н. Смирнов В.В.

Сотрудники лаборатории генетики и геномики МНПЦН: м.н.с. Сорокин А.С., м.н.с. Есакова А.П., инженер-программист Головинский П.А.

Сотрудники химико-токсикологической лаборатории МНПЦН: зав. Лабораторией, к.фарм.н. Смирнов А.В., врач лабораторной диагностики, к.фарм.н. Петухов А.Е., лаб-исследователь Панкратенко Е.П.

Администрация МНПЦН: директор, к.м.н. Копоров С.Г., зам. директора на медицинской части Шипицын В.В., зав. КФ №1 Вдовин А.С.

Сотрудники научного отдела МНПЦН: зам. директора по наука, д.м.н. Бузик О.Ж., ученый секретарь, к.м.н. Бедина И.А., в.н.с., к.м.н. Надеждин А.В., г.н.с., д.м.н. Агибалова Т.В.

Врачебный персонал и заведующие отделением МНПЦН: Скрыбин В.Ю., Вдовина М.Н., Мирошкин С.С., Иванов А.В., Галактионова Т.Е., Санникова Н.В., Агузаров А.Д., Пахомов С.Р., Анисимова А.Н., Романов А.С., Матис О.А., Буцких Л.П., Денисов Ю.В., Коньков В.И.