

Имплементация системы поддержки принятия решений персонализации режима дозирования бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с синдромом отмены алкоголя, основанной на фармакогенетических биомаркерах

Застрожин М.С.^{1,2}, Сорокин А.С.², Агибалова Т.В.², Бедина И.А.², Гришина Е.А.¹,
Антоненко А.П.², Розочкин И.Н.², Галактионова Т.Е.², Барна И.В.², Скрыбин В.Ю.²,
Орлова А.В.², Агузаров А.Д.², Савченко Л.М.¹, Брюн Е.А.^{1,2}, Сычев Д.А.¹

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России»,
125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»,
109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1

Введение: Имплементация систем поддержки принятия решений, способных формировать рекомендации по выбору лекарственного средства 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.

Материалы и методы: В исследовании принимал участие 51 пациент (21 — основная группа, получавшая назначения в соответствии с рекомендациями, основанными на результатах фармакогенетического тестирования, а 30 — группа сравнения, получавшая назначения без них) мужского пола с синдромом отмены алкоголя. Для оценки эффективности и безопасности терапии синдрома отмены алкоголя, которую осуществляли с использованием бензодиазепинового транквилизатора феназепама (бромдигидрохлорфенилбензодиаземина), а также стандартной дезинтоксикационной и витаминотерапии, применялись международные психометрические шкалы и шкалы оценки выраженности нежелательных реакций. Определение полиморфизмов генов *CYP2D6**4 (1846G>A, rs3892097), *CYP2C19**2 (681G>A, rs4244285), *CYP2C19**3 (636G>A, rs4986893), *CYP2C19**17 (-806C>T, rs12248560), *CYP3A5**3 (6986A>G, rs776746) и *ABCB1**6 (3435C>T, rs1045642) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с аллель-специфической гибридизацией. Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования осуществляли с использованием свободно распространяемого программного обеспечения PharmacoGenomeX2 (www.pgx2.com).

Результаты: Получены статистически значимые различия в количестве баллов по всем психометрическим шкалам у пациентов основной группы и группы сравнения. Например, по шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя к 3-му дню исследования количество баллов в основной группе составляло 13,5 [11,2; 16,0], а в группе контроля — 18,0 [17,0; 22,0] ($p < 0,001$); к 5-му в основной группе — 6,5 [4,2; 8,0], в группе контроля — 15,0 [14,0; 16,0] ($p < 0,001$). По шкале безопасности UKU также была получена статистически значимая разница. К 3-му дню исследования количество баллов по шкале UKU в основной группе составило 6,0 [5,0; 7,0], а в группе контроля — 7,0 [6,0; 8,0] ($p = 0,030$); к 5-му дню разница возрастала. В основной группе — 5,5 [3,0; 9,0], в группе контроля — 14,0 [12,0; 19,0] ($p < 0,001$). Группы были репрезентативны (при включении в исследование разница в количестве баллов отсутствовала).

Выводы: Персонализация дозы лекарств в соответствии с фармакогенетическими алгоритмами у пациентов с синдромом отмены алкоголя, способна снизить риск развития нежелательных реакций и фармакорезистентности, что позволяет рекомендовать использование фармакогенетических систем поддержки принятия решений для подбора дозы лекарств.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, система поддержки принятия решений, транквилизаторы, бензодиазепины, синдром отмены алкоголя.

Для цитирования: Застрожин М.С., Сорокин А.С., Агибалова Т.В., Бедина И.А., Гришина Е.А., Антоненко А.П., Розочкин И.Н., Галактионова Т.Е., Барна И.В., Скрыбин В.Ю., Орлова А.В., Агузаров А.Д., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Имплементация системы поддержки принятия решений персонализации режима дозирования бромдигидрохлорфенилбензодиаземина у пациентов с синдромом отмены алкоголя, основанной на фармакогенетических биомаркерах. *Медицинская генетика* 2019; 18(1): 13-24

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.13-24

Автор для корреспонденции. Застрожин Михаил Сергеевич; e-mail: mszastrozhin@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект № МК-2460.2018.7 «Персонализированная фармакотерапия транквилизаторами пациентов с тревожными расстройствами, коморбидными с алкоголизмом, на основе фармакогенетических, фармакокинетических и фармакометаболических биомаркеров») и поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 15.11.2018

Expirience of implementation of personalized clinical decision support system for dosing of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine in patients with alcohol withdraw syndrome based on the pharmacogenomic markers

Zastrozhin M.S.^{1,2}, Sorokin A.S.², Agibalova T.V.², Bedina I.A.², Grishina E.A.¹, Antonenko A.P.², Rozochkin I.N.², Galaktionova T.E.², Barna I.V.², Skryabin V.Yu.², Orlova A.V.², Aguzarov A.D.², Shipicin V.V.², Savchenko L.M.¹, Buzik O.Zh.², Bryun E.A.^{1,2}, Sychev D.A.¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya street, Moscow, Russian Federation, 123995

²Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, 37/1 Lyublinskaya street, Moscow, Russia, 109390

Introduction: Implementation of the clinical decision support systems capable of forming the recommendations on drug and dose selection according to the results of pharmacogenetic testing is an urgent task. Fulfillment of this task will allow increasing the efficacy of therapy and decreasing the risk of undesirable side effects.

Materials and methods: The study involved 51 patients (21 - the main group receiving appointments in accordance with the recommendations based on the results of pharmacogenetic testing, and 30 - the comparison control group receiving appointments without them) male with alcohol withdrawal syndrome. In order to assess the effectiveness and safety of alcohol withdrawal syndrome, which was performed with the benzodiazepine tranquilizer of phenazepam (bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine), as well as standard detoxification and vitamin therapy, international psychometric scales and scales of assessment in expressions of adverse reactions. Genotyping Determination of genetic polymorphisms CYP2D6*4 (1846G>A, rs3892097), CYP2C19*2 (681G>A, rs4244285), CYP2C19*3 (636G>A, rs4986893), CYP2C19*17 (-806C>T, rs12248560), CYP3A5*3 (6986A>G, rs776746) and ABCB1*6 (3435C>T, rs1045642) were realized using real-time polymerase chain reaction with allele specific hybridization. Interpretation of the results of pharmacogenetic testing was carried out with the help of free software PharmacogenomeX2 (www.pgx2.com)

Results: Statistically significant differences in the number of scores for all psychometric scales in the patients of the main group and the comparison group were obtained. For example, on the scale of assessing the severity of alcohol withdrawal syndrome by the 3rd day of the study, the score in the main group was 13.5 [11.2; 16.0], and in the control group - 18.0 [17.0; 22.0] ($p < 0.001$); to the 5th in the main group - 6.5 [4.2; 8.0], in the control group - 15.0 [14.0; 16.0] ($p < 0.001$). On the UKU security scale, a statistically significant difference was also obtained. By the 3rd day of the study, the UKU score in the main group was 6.0 [5.0; 7.0], and in the control group - 7.0 [6.0; 8.0] ($p = 0.030$); by the 5th day the difference increased. In the main group, 5.5 [3.0; 9.0], in the control group - 14.0 [12.0; 19.0] ($p < 0.001$). The groups were representative (when included in the study, the difference in the number of points was absent).

Conclusion: Personalization of the dose of drugs in accordance with pharmacogenetic algorithms in patients with alcohol withdrawal syndrome, can reduce the risk of unwanted reactions and pharmacoresistance, which allows to recommend the use of pharmacogenetic decision support systems for drug dosage selection.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenetics, CYP2D6, CYP2C19, CYP3A5, decision support system, tranquilizers, benzodiazepines, alcohol withdrawal syndrome.

For citation: Zastrozhin M.S., Sorokin A.S., Agibalova T.V., Bedina I.A., Grishina E.A., Antonenko A.P., Rozochkin I.N., Galaktionova T.E., Barna I.V., Skryabin V.Yu., Orlova A.V., Aguzarov A.D., Shipicin V.V., Savchenko L.M., Buzik O.Zh., Bryun E.A., Sychev D.A. Expirience of implementation of personalized clinical decision support system for dosing of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine in patients with alcohol withdraw syndrome based on the pharmacogenomic markers. *Medical genetics* 2019; 18(1): 13-24 (in Russian).

DOI: 10.25557/2073-7998.2019.01.13-24

Corresponding author. Mikhail Sergeevich Zastrozhin; e-mail: mszastrozhin@gmail.com

Funding. This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists - candidates of sciences (project No. MK-2460.2018.7 and by the Russian Science Foundation (project 16-15-00227).

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.11.18

Введение

Бензодиазепины обладают наилучшей доказательной базой эффективности и считаются «золотым стандартом» для лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) [1]. Препараты этой группы смягчают симптомы алкогольного абстинентного синдрома или предотвращают их возникновение [2]. Известно, что алкоголь действует как депрессант центральной нервной системы, в первую очередь, за счёт повышения активности ос-

новного ингибирующего медиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты [3]. Фармакодинамика бензодиазепинов сходна с механизмом действия алкоголя: препараты этой группы вызывают анксиолитический эффект за счёт стимуляции ГАМК_A-рецепторов [4].

Изучение фармакогенетики бензодиазепинов сосредоточено, главным образом, на генах фармакокинетических факторов — ферментов системы цитохрома P450. Диазепам метаболизируется преимущественно

но при участии изоферментов микросомальной цепи окисления печени CYP2C19 и CYP3A4 до основного активного метаболита десметилдиазепама, который обнаруживается в плазме крови в концентрациях, эквивалентных таковым диазепама. Двумя менее активными метаболитами диазепама являются темазепам и оксазепам, которые обычно не определяются. К другим CYP-ферментам, принимающим участие в метаболизме диазепама, относятся CYP2C9, CYP2B и CYP3A5. Приблизительно у 3% представителей европеоидной расы и у 15-20% представителей монголоидной расы активность фермента CYP2C19 снижена или отсутствует («медленные метаболизаторы»). У таких пациентов при назначении диазепама в стандартных дозировках могут наблюдаться более высокие значения концентрации лекарственного средства [5]. В исследованиях было показано, что реакция N-деметилирования диазепама катализируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4, в то время как реакция 3-гидроксирования катализируется преимущественно CYP3A4 в микросомах печени. Проведённые на сегодняшний день исследования выявили влияние полиморфизмов генов *CYP2C19* и *CYP3A4* на фармакокинетику бензодиазепиновых транквилизаторов. Результаты исследований, проведённых в китайской, японской и шведской популяциях, показали, что наличие полиморфизма *CYP2C19* обуславливает различия в показателях фармакокинетики диазепама и десметилдиазепама [6]. Хотя изофермент CYP3A4 также вовлечен в процесс метаболизма диазепама, результаты исследований влияния различных аллельных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* на метаболизм диазепама противоречивы. В целом следует отметить, что фармакогенетика бензодиазепиновых транквилизаторов мало изучена на пациентах с СОА.

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам®) широко применяется в отечественной наркологии и психиатрии в терапии тревожных расстройств, а также в терапии синдрома отмены больных алкогольной зависимостью, но, несмотря на это, данные о клинической фармакокинетике и фармакогенетике этого транквилизатора практически отсутствуют, что, вероятно, связано с ограниченным распространением Феназепама® за рубежом.

Хотя фармакогенетические тесты дают информацию о генотипе и предсказанном фенотипе, они сами по себе не предоставляют врачу интерпретацию этих данных. С целью упрощения перевода результатов фармакогенетического тестирования на язык врача в настоящее время, разработаны специальные программные продукты, также называемые системами поддержки принятия решений (СППР). Данные программные

продукты позволяют формировать рекомендации по выбору лекарственного средства и дозы в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования. В настоящее время существует около двух десятков СППР, используемых в психиатрии: CNSDose® (Baycrest Biotechnology) [7], Genecept Assay® (Genomind Inc.) [8], GeneSight® (Assurex Health) [9], YouScript (Genelex) [10] и др. Панели, используемые СППР, неизменно включают в себя полиморфные варианты генов *CYP2D6* и *CYP2C19*, а также, в зависимости от производителя, другие локусы, участвующие в фармакокинетики и фармакодинамике. При этом, только для части из подобных систем были продемонстрированы доказательства эффективности [11].

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

Целью нашего исследования было изучение влияния имплементации фармакогенетической СППР на показатели эффективности и безопасности Феназепама® у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

Материалы и методы

Клинико-демографическая характеристика пациентов

В исследовании принимал участие 51 пациент мужского пола (средний возраст — $34,64 \pm 9,16$ лет) с алкогольной зависимостью (F10.2), находившийся на стационарном лечении в Московском научно-практическом центре наркологии Департамента здравоохранения г. Москвы на этапе лечения неосложненного СОА (F10.30). Все пациенты были русскими. Национальность пациента определялась путем самоидентификации. Данный метод идентификации национальности пациента используется в настоящее время в популяционных исследованиях [12].

Сформированы две группы сравнения. В первую группу включен 21 пациент, начинавший прием бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина (торговое название — «Фензитат», таблетки по 1 мг, производитель: ОАО «Татхимфармпрепарат», Казань, Россия) в дозе, соответствующей рекомендациям, которые давались врачу с использованием СППР www.pgx2.com с учетом результатов фармакогенетического тестирования (основная группа). При назначении бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина оставшимся 30 пациентам лечащие врачи с целью исключения эффекта плацебо получа-

ли информацию о том, что пациенты имеют нормальный генотип по всем изучаемым маркерам, вне зависимости от того, каков был реальный генотип у пациента (контрольная группа). Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначался с использованием симптом-регулируемого протокола [4]. Доза препарата пациенту подбиралась согласно регулярной оценке его состояния с использованием специальной шкалы оценки тяжести COA CIWA-Ar [13]. Данный режим рекомендован для госпитализированных в стационар и предпочтителен для больных с низким риском развития осложнений COA: у них достигается уменьшение срока детоксикации, низкий риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [14].

Критерии включения в исследование: диагноз *синдром отмены алкоголя неосложненный* (F 10.30); наличие подписанного информированного согласия; терапия, содержащая бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в течение всего срока лечения COA; монотерапия (за исключением витаминотерапии и дезинтоксикаци-

онной терапии). Критерии исключения: наличие коморбидных психических расстройств; наличие выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии); применение в терапии иных психотропных препаратов; клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к применению бромдигидрохлорфенилбензодиазепа (феназепам).

Клинико-демографические показатели пациентов отображены в табл. 1.

Дизайн исследования

Включение в исследование происходило в первые 24 часа после госпитализации. Лечащий врач проводил оценку клинической тяжести состояния пациента с использованием психометрических шкал: шкала оценки тяжести COA CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale) [13], госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS [15], шкала общего клинического впечатления CGI (clinical global impression) [16]. Профиль безопасности исследовали с использованием шкал оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale — UKU) [17]. Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 суток согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по купированию COA. В лечение помимо дезинтоксикационной и витаминотерапии обязательно входил бромдигидрохлорфенилбензодиазепин. На 6 сутки оценивалась выраженность НЛР с использованием шкалы UKU, а также клинических симптомов COA с использованием психометрических шкал.

По дизайну исследование было проспективным, двойным слепым, рандомизированным. Способ рандомизации пациентов — метод случайных чисел, сгенерированных с использованием функции “=СЛУЧМЕЖДУ(” в программе Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA). Исследование включало использование плацебо-контроля. В качестве плацебо выступал отчет с рекомендациями, сформированными для абстрактного пациента, имеющего только «дикие типы» по изучаемым полиморфным маркерам.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (Протокол №6 от 16.05.2017). Перед включением в исследование всем пациентам предоставлялись протокол исследования, брошюра, а также

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	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: *p — p-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).

разъяснялись все возникающие вопросы, после чего каждый пациент подписывал лист информированного согласия, форма которого также утверждалась на заседании ЛЭК.

Генотипирование

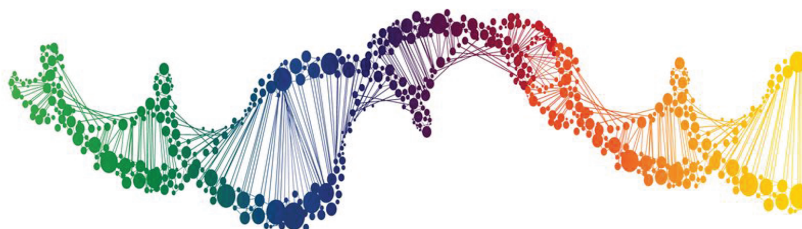
Для проведения генотипирования использовали слюну, собранную в пластиковый контейнер в день поступления пациента в стационар. Генетическая панель содержала только полиморфизмы генов, кодирующих изоферменты биотрансформации цитохрома P-450 и гликопротеин Р. Выбор полиморфных маркеров обусловлен информацией о том, какие генетические мар-

керы чаще всего используются в психофармакогенетических исследованиях. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP's) генов *CYP2D6*4* (1846G>A, rs3892097), *CYP2C19*2* (681G>A, rs4244285), *CYP2C19*3* (636G>A, rs4986893), *CYP2C19*17* (-806C>T, rs12248560), *CYP3A5*3* (6986A>G, rs776746) и *ABCB1*6* (3435C>T, rs1045642) использовался метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (Real-time ПЦР) с аллель-специфической гибридизацией. Исследование проводили на амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США) с использованием наборов «SNP-

А



Московский научно-практический центр наркологии
Департамента здравоохранения города Москвы



Рекомендации по персонализации терапии

Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы. Российская Федерация, 109390, г. Москва, ул. Люблинская, д. 37/1.

Пациент	Иванов	ID	AAA000300
Дата рождения	01/01/1980	Рост	170
Вес	80	Пол	муж
Раса	Европеоид	Дата создания отчета	01/18/2019 14:38pm

Электронная подпись

Застрожин Михаил Сергеевич, к.м.н., руководитель лаборатории генетики МНПЦ наркологии ДЗМ

Как читать данные рекомендации (FAQ)

N	- нормальный метаболизм
↓	- замедленный метаболизм
↑	- ускоренный метаболизм
↓↓	- выраженное замедление метаболизма
↑↑	- выраженное ускорение метаболизма

Если у Вас имеются вопросы: mszastrozhin@gmail.com

Рис. 1А. Пример отчета с рекомендациями по персонализации дозы транквилизаторов, формируемого с использованием PGX2 (1 и 6 страницы).



3. Транквилизаторы (анксиолитики)

Лекарство	Обычная доза	Снизить дозу	Повысить дозу	Не назначать	Обоснование
Мидазолам	+				CYP3A4(N)
Триазолам	+				CYP3A4(N)
Брогизолам	+				No data(N)
Феназепам			+		CYP3A4(N) CYP2C19(↑)
Алпразолам		+			CYP3A4(N) CYP3A5(L)
Бромазепам	+				No data(N)
Клобазам			+		CYP2C19(↑)
Флунитрозепам			+		CYP2C19(↑)
Эстазолам	+				CYP3A4(N)
Клоназепам	+				CYP3A4(N)
Оксазепам-R	+				No data(N)
Оксазепам-S	+				UGT2B15(N)
Квазепам	+				CYP3A4(N)
Лорметазепам	+				CYP3A4(N)
Лоразепам-R	+				No data(N)
Лоразепам-S	+				No data(N)
Нитразепам	+				CYP3A4(N)
Темазепам			+		CYP2C19(↑)
Диазепам			+		CYP2C19(↑) CYP3A4(N)
Клоразепам	+				CYP3A4(N)
Хлордиазепоксид	+				CYP3A4(N)
Флуразепам	+				CYP3A4(N)
Нордазепам	+				No data(N)
Золпидем	+				No data(N)
Залеплон	+				CYP3A4(N)
Зопиклон	+				CYP3A4(N)

Рис. 1Б. Пример отчета с рекомендациями по персонализации дозы транквилизаторов, формируемого с использованием PGX2 (1 и 6 страницы).

Скрин» ЗАО «Синтол» (Россия). В каждом наборе «SNP-Скрин» использовались два аллель-специфичных зонда, которые позволяли раздельно детектировать сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Описание принципа работы СППР и способа имплементации системы поддержки принятия решений

Интерпретацию результатов фармакогенетического тестирования осуществляли с помощью свободно распространяемого (freeware) программного обеспече-

ния (ПО) PGX2, доступного по адресу (www.pgx2.com). ПО позволяет мгновенно формировать отчет по результатам фармакогенетического тестирования с рекомендациями, понятными врачу-специалисту. В качестве входных данных используются результаты фармакогенетического тестирования. Алгоритмы формирования рекомендаций основаны на рекомендациях Королинского фармакогенетического консорциума [2]. В частности, гомозиготным носителям мутантного аллеля А по полиморфному маркеру 1846G>А гена CYP2D6 давалась рекомендация по снижению стартовой дозы бромдигидрохлорфенилбензодиазепина на

25-50% от той, которую планировал назначить лечащий врач в соответствии с клинической картиной пациента.

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

После поступления пациента в стационар соби-рался биоматериал и выделялась ДНК. Далее прово-дили генотипирование по обозначенным выше локу-сам и результаты генотипирования загружались в по-ля, соответствующие данным по имеющимся у нас полиморфным маркерам, запрашиваемые на шаге 1 «Введите данные генотипирования» раздела «Геноти-пы известны» ПО PGX2. На шаге 2 «Выбор лекар-ственных групп» выбиралась группа «Транквилизаторы (анксиолитики)», в отношении, которой, исхо-дя из описания шага, должны быть сформированы рекомендации по персонализации. На шаге 3 «Ин-формация о пациенте и организации» выбиралась ор-

ганизация «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения г.Мо-сквы» и вносились данные о пациенте в соответствую-щие поля. Не заполнялись поля «ФИО пациента» и «Дата рождения» с целью обезличивания пациента. На шаге 4 выбирался русский язык отчета. Сформи-рованный PDF-файл, содержащий рекомендации по персонализации терапии транквилизаторами на ос-новании данных фармакогенетического тестирова-ния, в распечатанном виде предоставлялся врачам в тот же день, когда проводился забор биоматериала. На основании рекомендаций, а также клинической картины заболевания, врачи осуществляли подбор до-зы бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина.

Статистический анализ результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с ис-пользованием языка статистического программиро-

Таблица 2. Результаты генотипирования пациентов основной группы и группы сравнения.

Группа	Аллельный вари-ант	Полиморфизм	rs	AA	AB	BB	Сравнение с распре-делением ХВ	
							χ^2	p*
Основная	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097	17 (81,0%)	4 (19,0%)	0 (0,0%)	0,23	0,62
	CYP2C19*2	681G>A	rs4244285	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0 (0,0%)	0,12	0,72
	CYP2C19*3	636G>A	rs4986893	20 (95,2%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,01	0,91
	CYP2C19*17	-806C>T	rs12248560	11 (52,4%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	0,25	0,61
	CYP3A5*3	6986A>G	rs776746	0 (0,0%)	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,12	0,72
	ABCB1*6	3435C>T	rs1045642	11 (52,4%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)	0,25	0,61
Группа сравнения	CYP2D6*4	1846G>A	rs3892097	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0 (0,0%)	0,52	0,47
	CYP2C19*2	681G>A	rs4244285	25 (83,3%)	5 (16,7%)	0 (0,0%)	0,25	0,62
	CYP2C19*3	636G>A	rs4986893	28 (93,3%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	0,03	0,85
	CYP2C19*17	-806C>T	rs12248560	16 (53,3%)	12 (40,0%)	2 (6,7%)	0,01	0,9
	CYP3A5*3	6986A>G	rs776746	0 (0,0%)	5 (16,7%)	25 (83,3%)	0,25	0,62
	ABCB1*6	3435C>T	rs1045642	17 (56,7%)	12 (40,0%)	1 (3,3%)	0,42	0,52

Примечание: *p — p-value по результатам теста Бенджамин-Хохберга (на основе теста χ^2 Пирсона).

Таблица 3. Данные психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР в 1-й день терапии у пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Группа сравнения, N=30	Основная группа, N=21	p
CIWA-Ag (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)	1,000 [1,000;1,000]	1,000 [1,000;1,000]	1,000

Примечание: CIWA-Ag — Шкала оценки тяжести COA, VAS — Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии, UKU - Шкала оценки выраженности нежелательных реакций, *p - p-value по результатам теста Бенджамин-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни).

вания R, в варианте сборки от Microsoft R Application Network (R версии 3.3.2 (2016-10-31)) с установленным пакетом checkpoint для контроля версий используемых статистических пакетов. Для программирования использовалась среда разработки RStudio версии 1.0.136. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения, которую оценивали с использованием W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали U-тест Манна–Уитни с последующей поправкой на множественное сравнение с помощью теста Бенджамина–Хохберга. Данные в работе представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]), либо в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения ($\text{Mean} \pm \text{SD}$). Сравнение частот генотипов, а также частот случаев НЛР производили с использованием теста χ^2 Пирсона.

Результаты исследования

Результаты генотипирования отображены в табл. 2. Распределение генотипов по всем полиморфным маркерам подчинялось закону Харди–Вайнберга (ХВ).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности НЛР для пациентов основной группы и группы сравнения представлены в табл. 3–5.

На рис. 2 представлено графическое отображение изменения количества баллов по шкале оценки тяжести COA 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 COA 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], $p < 0,001$).

На рис. 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: 1,0 [1,0; 1,0] vs Группа сравнения: 1,0 [1,0; 1,0], $p > 0,05$). К 3-му дню исследования количество баллов по шкале UKU

Таблица 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	p*
CIWA-Ag (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: CIWA-Ag - Шкала оценки тяжести COA, VAS - Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI - Шкала общего клинического впечатления, HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии, UKU - Шкала оценки выраженности нежелательных реакций, *p - p-value по результатам теста Бенджамина–Хохберга (на основе результатов U-теста Манна–Уитни).

Таблица 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	p*
CIWA-Ag (баллы)	15,000 [14,000;16,000]	6,500 [4,250;8,000]	0,000
VAS (баллы)	29,000 [27,000;33,000]	14,000 [13,000;17,750]	0,000
CGI (баллы)	2,000 [2,000;2,000]	1,000 [1,000;1,000]	0,000
HADS (баллы)	22,000 [21,000;24,000]	10,000 [7,000;13,750]	0,000
UKU (баллы)	14,000 [12,000;19,000]	5,500 [3,000;9,000]	0,000

Примечание: CIWA-Ag - Шкала оценки тяжести COA, VAS - Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI - Шкала общего клинического впечатления, HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии, UKU - Шкала оценки выраженности нежелательных реакций, *p - p-value по результатам теста Бенджамина–Хохберга (на основе результатов U-теста Манна–Уитни).

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], $p < 0,001$).

По результатам сравнения изменений количества баллов по шкале выраженности НЛР UKU и психометрическим шкалам в группах пациентов основной группы и группы сравнения были получены данные, представленные в табл. 6 и 7.

Данные динамики изменения количества баллов по шкале оценки тяжести COA CIWA-Ar у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунках 4а и 4б. 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] ($p = 0,001$).

Данные динамики изменения количества баллов по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунках 5а и 5б. 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 тера-

пии: основная группа — 3,0 [2,0; 5,7], группы сравнения — 8,0 [6,0; 12,0] ($p = 0,001$).

Обсуждение

Данное исследование по изучению эффективности имплементации СППР, основанной на принципе генерации рекомендаций выбора лекарственного средства и его дозы по результатам фармакогенетического тестирования, имело проспективный дизайн, было двойным слепым, плацебо контролируемым. В качестве плацебо в данном исследовании выступал отчет с рекомендациями, основанными на «нормальных» генотипах пациента, что позволяет исключить влияние эффекта плацебо, который мог неизбежно возникать в ранее проводимых исследованиях по изучению имплементации фармакогенетического тестирования в клинику ввиду того, что лечащий врач и пациент будут знать, кому проводилось дополнительное исследование (фармакогенетическое тестирование), а кого лечат путём эмпирического подбора дозы лекарства. Таким образом, данное исследование является первым в области фармакогенетики, учитывающим как плацебо-фактор, так и имеющим истинно двойное ослепление (ранее врач знал, каким пациентам производилось тестирование, а каким нет). Также важно отметить, что объекты исследования были ран-

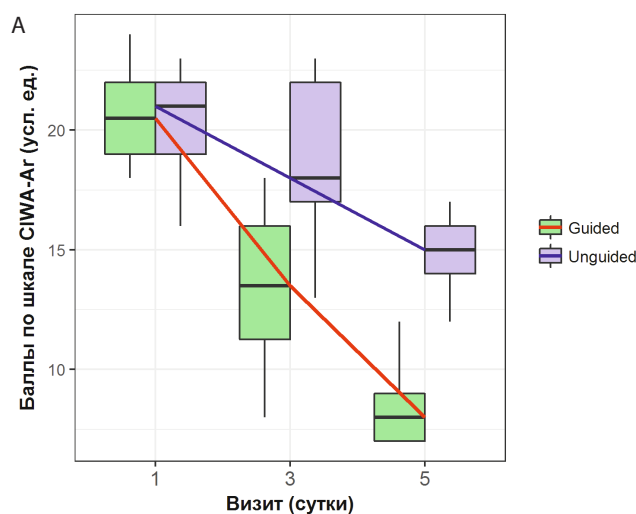


Рис. 2. Изменение количества баллов по шкале оценки тяжести COA (CIWA-Ar) у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided).

Примечание: CIWA-Ar — Шкала оценки тяжести COA. Данные представлены в виде Me и IQR.

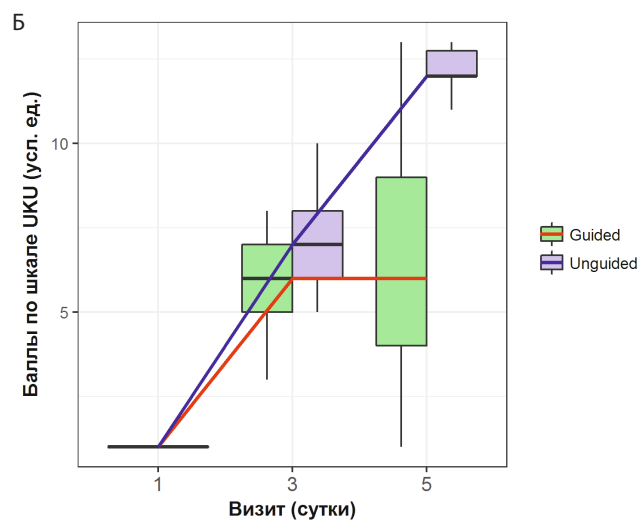


Рис. 3. Изменение количества баллов по выраженности НЛР UKU у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided).

Примечание: UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций. Данные представлены в виде Me и IQR.

доминированы с использованием несуррогатных методов рандомизации в основную и контрольную группы.

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-й и 5-й день терапии.

В частности было показано, что пациенты основной группы, получавшие бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (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-й день дан-

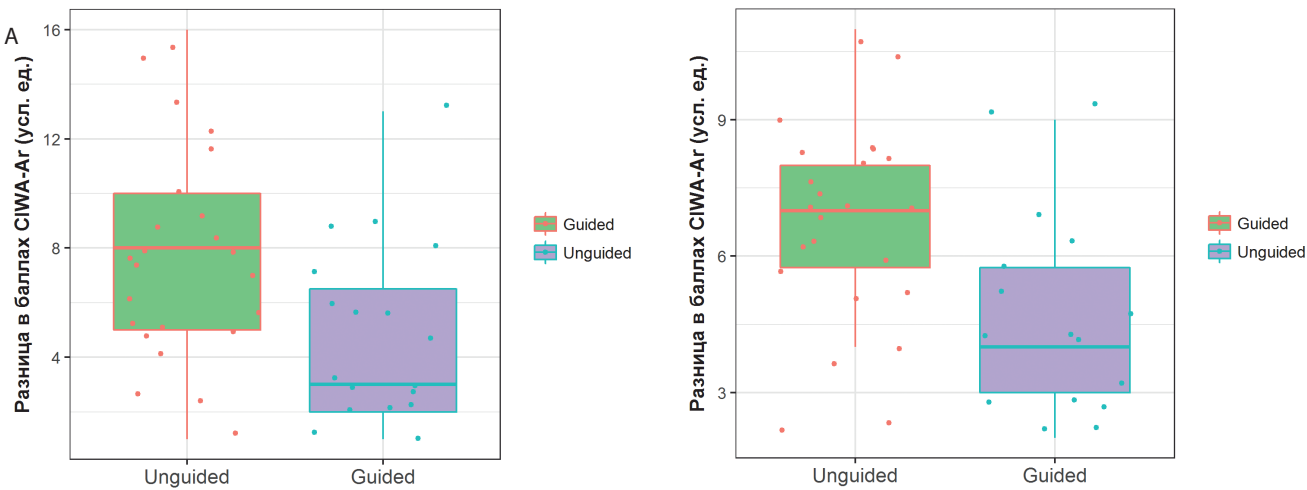


Рис. 4. А – Динамика изменения количества баллов с 1-го по 3-й день по шкале оценки тяжести COA (CIWA-Ar) у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR). Б – Динамика изменения количества баллов с 3-го по 5-й день по шкале оценки тяжести COA (CIWA-Ar) у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR).

Примечание: CIWA-Ar – шкала оценки тяжести COA (CIWA-Ar).

Таблица 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	p*
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: CIWA-Ar — Шкала оценки тяжести COA, VAS — Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций, *p — p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни).

Таблица 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	p*
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: CIWA-Ar — Шкала оценки тяжести COA, VAS — Визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю, CGI — Шкала общего клинического впечатления, HADS — Госпитальная шкала тревоги и депрессии, UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций, *p — p-value по результатам теста Бенджамина-Хохберга (на основе результатов U-теста Манна-Уитни).

ные различия нарастали. Ввиду того что тревога является одним из компонентов СОА, можно предположить, что использование алгоритмов персонализации лечения, основанных на результатах фармакогенетического тестирования, позволяет оказывать положительное влияние на показатели эффективности терапии у пациентов с СОА.

Аналогично ситуация обстоит с профилем безопасности: данные по шкале UKU имели статистически значимые различия как на 3-й, так и на 5-й день терапии СОА, что можно интерпретировать как наличие положительного влияния на показатели безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина 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:

- исследование является первым, в котором сравниваются модели терапии бензодиазепинами, в которых назначение ЛС производилось эмпирически и на основании результатов фармакогенетического тестирования;

- как отмечалось выше, исследование имеет плацебо-контроль в виде отчета, сгенерированного на основе данных генотипа «идеального» пациента, не имеющего отклонений в скорости биотрансформации ксенобиотиков со стороны изоферментов цитохрома Р-450, а также Р-гликопротеина;

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

- в исследовании принимали участие русские пациенты, тогда как предыдущие исследования выполнялись на пациентах из европейских популяций;

- исследование производилось в стационарных условиях, что позволяло контролировать прием лекарств и 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, мы не располагали на момент проведения исследования методами экспресс-оценки активности изоферментов цитохрома Р-450 и Р-гликопротеина. В оправдание можем отметить, что пациенты с выра-

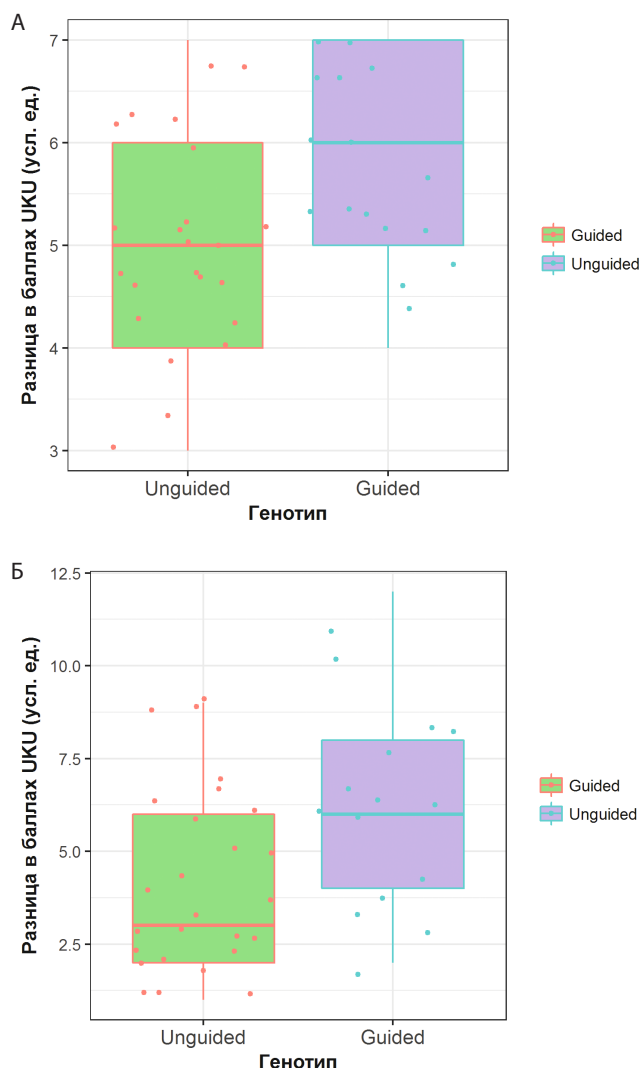


Рис. 5. А — Динамика изменения количества баллов с 1-го по 3-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR). Б — Динамика изменения количества баллов с 3-го по 5-й день по шкале выраженности нежелательных реакций UKU у пациентов основной группы (Guided) и группы сравнения (Unguided) (данные представлены в виде Me и IQR).

Примечание: UKU — Шкала оценки выраженности нежелательных реакций.

женной 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 вы-

раженности нежелательных реакций, но проблемы с финансированием, к сожалению, не позволили провести его.

Вывод

Несмотря на ряд ограничений, в ходе данного исследования, включавшего 51 пациента, была продемонстрирована эффективность персонализации терапии СОА с использованием фармакогенетической СППР. Было показано, что выбор дозы лекарств в соответствии с фармакогенетическими алгоритмами способен снизить риск развития НЛР терапии бромдигидрохлорфенилбензодиазепином (феназепамом), а также повысить ее эффективность, что позволяет рекомендовать использование данных СППР для подбора дозы лекарств.

Список литературы/References

1. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015; 9 (9): VE01–VE07. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.04.011.
2. Weintraub S.J. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs* 2017; 31 (2): 87–95. doi: 10.1007/s40263-016-0403-y.
3. Kattimani S., Bharadwaj B. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Ind. Psychiatry J.* 2013; 22 (2): 100–108. doi: 10.4103/0972-6748.132914.
4. Mayo-Smith M.F. 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; 278 (2): 144–151.
5. Dean L. Diazepam Therapy and CYP2C19 Genotype. Medical Genetics Summaries. *Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US)* 2012.
6. Inomata S., Nagashima A., Itagaki F. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 647–655. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.020.
7. Singh A.B. Improved Antidepressant Remission in Major Depression via a Pharmacokinetic Pathway Polygene Pharmacogenetic Report. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2015; 13 (2): 150–156. doi:10.9758/cpn.2015.13.2.150.
8. 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; 20 (5): e146–e156.
9. Brenner S., Holubowich C. Pharmacogenomic Testing for Psychotropic Medication Selection: A Systematic Review of the Assurex GeneSight Psychotropic Test. *Ontario Health Technology Assessment Series* 2017; 17 (4): 1–39.
10. 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; 12 (2): e0170905.
11. Bousman C.A., Hopwood M. Commercial Pharmacogenetic - Based Decision-Support Tools in Psychiatry. *The Lancet Psychiatry* 2016; (3): 585–590. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00017-1.
12. Hua T., Quertermous T., Beatriz R., Sharon L.R., Xiaofeng Z., Brown A., Pankow J.S., Province M.A., Hunt S.C., Boerwinkle E., Schork N.J., Risch N.J. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics* 2005; 76: 268–275. doi: 10.1086/427888.
13. 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; 84 (11): 1353–1357.
14. Bharadwaj B., Kattimani S. Clinical management of alcohol withdrawal: A systematic review. *Industrial Psychiatry Journal* 2013; 2 (22): 100–108.
15. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983; 67 (6): 361–370.
16. Busner J., Targum S.D. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4 (7): 28–37.
17. 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: 1–100.