

# Отказ от персонализированного подхода ради точности в фармакотерапии депрессии

Roy H. Perlis

Center for Experimental Drugs and Diagnostics, Department of Psychiatry and Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA (США)

Перевод: Пальчикова Е.А.  
Редактура: к.м.н. Гантман М.В.

## Резюме

Согласно результатам исследований эффективности терапии и анализа натуралистических наблюдений за когортами, многие пациенты с большим депрессивным расстройством не достигают симптоматической ремиссии на фоне приема антидепрессантов. Для сопоставления пациентов, получивших эффективное лечение, последние 50 лет публиковалось множество исследований о предрасполагающих и определяющих факторах адекватного ответа на терапию, включающих клинические особенности и биомаркеры. Однако никакие из этих закономерностей так и не вошли в клиническую практику, и клиницисты чаще всего опираются на своеличноемнение или предпочтения пациентов. В данной статье освещаются трудности поиска и использования специфичных предикторов для терапевтического ответа, а также предлагается стратегия по достижению настоящей точности в фармакотерапии депрессии. Авторы подчеркивают, что всё необходимое для изменения подходов к депрессии уже готово к внедрению в практику.

**Ключевые слова:** Антидепрессанты, большое депрессивное расстройство, прецизионная медицина, персонализированная медицина, биомаркеры, подбор лечения

(World Psychiatry 2016; 15: 228-234)

Спустя годы бесчисленных попыток определить предикторы терапевтического ответа на антидепрессанты, включая более сотни публикаций на тему геномных предикторов, лечение большого депрессивного расстройства всё еще происходит методом проб и ошибок. Первоначальная тактика терапии очень широко различается среди разных институтов и систем здравоохранения<sup>1</sup>. Последующая тактика лечения варьируется еще больше<sup>2</sup>. Недавнее исследование психофармакологов установило, при отсутствии эффекта от первичного лечения, примерно половина специалистов назначает препарат из той же группы антидепрессантов, в то время как другая половина предпочитает заменить терапию на препарат из другой группы<sup>3</sup>. Этот метод проб и ошибок напрямую отражается на пациентах: датское исследование показало, что пациенты готовы заплатить 280 долларов, чтобы избежать смены терапии<sup>4</sup>.

В то же время, фармакогеномика уже вносит вклад в некоторые клинические руководства. Среди более чем сотни лекарственных препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США и включающих в инструкцию информацию о генетических вариантах, более 10 имеют отношение к фармакотерапии депрессии или направлены на усиление действия антидепрессантов<sup>5</sup>. Существует множество коммерческих диагностических наборов для выбора фармакотерапии депрессии, но ни одно пока не подавало на аккредитацию FDA, их можно купить только у лабораторий, занимавшихся их разработкой. Клинические рекомендации по использованию фармакогенетических тестов доступны в американских и международных службах, однако, лишь малая доля пациентов проходят подобные исследования. Кроме того, полезность таких испытаний на данный момент неясна ввиду относительно малого количества рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих их преимущество.

В данной статье рассмотрены научные проблемы, которые способствуют назначению антидепрессантов «на глаз», даже при возрастании популярности подхода, который сначала называли персонализацией, затем стратификацией и наконец – прецизионной медициной.

## Что препятствует персонализированному подходу в лечении антидепрессантами?

### Персонализация – не значит точность

В онкологии давно принята концепция подбора терапии для каждого пациента: разные новообразования по-разному реагируют на лечение. Для большого депрессивного расстройства ремиссия – основная цель, однако нельзя пренебрегать и другими результатами. Помимо безопасности, врач может выделить главные клинические симптомы, с которыми необходимо работать и главные нежелательные эффекты, которых необходимо избежать.

Руководствуясь этими принципами, психиатры и врачи первичного звена выбрали более «кустарный» и менее научный подход, чем онкологи. Этот подход был описан у Prekson<sup>6</sup>. По большей части, некоторые препараты были исключены из базисной терапии по причине небезопасности. Например, бупропион снижает порог судорожной готовности мозга, поэтому не рекомендуется пациентам с высоким риском судорог. Другие препараты (миртазапин) были исключены из-за способности повышать аппетит, что нежелательно для пациентов с ожирением. Кроме подобной тактики, многие врачи выбирают их "любимый" препарат или ту схему, которую им рекомендует начальство или спонсор; иногда выбирается просто наиболее дешевый препарат в соответствии с социальным положением пациента. Другие врачи и вовсе предлагают пациенту ряд лекарств, описав их достоинства и недостатки. Самая главная проблема этого подхода – отсутствие согласованности и доказательной базы в выборе терапии.

Доказательная база для последующих изменений еще меньше. Особая проблема – акцент на рандомизированные испытания, при котором есть тенденция учитывать в основном последние спонсируемые исследования. Наглядный пример: самая сильная доказательная база эффективности сейчас отведена антипсихотикам второго поколения просто потому, что старые схемы (бупропион, буспирон или прамипексол) давным-давно использовались офф-лейбл. Таким образом, даже доказательно подкрепленный персонализированный подход к терапии не может дать полноценного пред-

ставления о препарате и его эффективности, поскольку эти самые "доказательные" исследования учитывают только крупномасштабные исследования с положительными результатами.

В итоге, персонализация уже внедрена в клиническую практику, но подход к ней беспорядочен. К сожалению, препятствие к более систематизированному подходу с применением клинических рекомендаций и алгоритмов кроется в самой сути персонализации: здесь нет единого, согласованного по стандарту подхода. Сталкиваясь с алгоритмом, многие клиницисты всё же выстраивают лечение в соответствии с клиническими симптомами у конкретного пациента, несмотря на отсутствие убедительных доказательств, что эти симптомы имеют прогностическое значение. Возможно, придется смириться с фактом, что большинство клиницистов переоценивают свои способности в плане эффективного лечения. Иронично, но преимущество биологического подхода к лечению не только во внесении в современную терапию систематизации, но и в предотвращении пагубного воздействия нарциссизма клиницистов.

### **Терапевтические эффекты весьма невелики**

Помимо всеобщего сопротивления против соблюдения предписаний и руководств, существует и более серьезная проблема: терапевтические эффекты весьма невелики. Антидепрессанты более эффективны, чем плацебо, но на деле величина различия в эффективности мала, по крайней мере, в амбулаторных условиях.<sup>9</sup> Это не значит, что прогнозирование в этом случае ненужно, это скорее означает, что это прогнозирование также относится и к ответу на плацебо, и это уже по определению не может называться прогнозированием терапевтического эффекта. Подобные неспецифические предикторы могут быть полезны для стратификации если не выбора лечения, то его интенсивности.

### **Недостаточно сведений для сравнения активных препаратов**

В США контроль за лекарственными средствами не требует сравнения с имеющимися активными средствами: совершенно не требуется даже предполагать, что новый препарат окажется лучше существующего. Все же, иногда такие сравнительные исследования проводятся, но они построены так, что в лучшем случае вводят в заблуждения, а в худшем – активные препараты включены в исследование новых только ради "пробы чувствительности", часто даже без анализа активного препарата в исследовании.

В редких случаях в исследовании производится прямое сравнение препаратов, и это становится плохим вложением для спонсора: различия в эффективности препаратов обычно минимальны, а эффект плацебо сводит на нет эффективность сравниваемых препаратов вообще (кроме случаев, когда сравниваемые препараты действительно хуже, чем плацебо – такой феномен редко, но все же встречается в психофармакологии<sup>10</sup>).

Более того, когда были произведены большие сравнительные исследования, результаты обычно оставались у спонсора. До недавнего времени крупные фармацевтические компании неохотно делились данными о связи ДНК или генотипа с терапевтическим ответом, даже если соглашались поделиться исследованиями о болезни. По-видимому, риск определить нон-респондеров или вовлечь FDA в распространение геномных данных об известных препаратах на рынке перевесил научный интерес.

### **Мощность исследований недостаточна, чтобы найти реальные эффекты**

Принебольшом эффекте и маленькой выборке представляет собой рецепт для слабого исследования мощ-

ность исследования оказывается недостаточной, и высок риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов<sup>11</sup>. К тому же, есть так называемое "проклятие победителя", когда обнаруженный реальный терапевтический эффект в итоге завышается, что очень часто встречается в фармакогеномике: первоначально вдохновляющие результаты исследования оказываются либо ложноположительными, либо куда менее значительными, чем ожидалось<sup>12,13</sup>.

Стандартные статистические подходы к поиску предикторов различающегося терапевтического ответа полагаются на тест взаимодействия лечения с предиктором, который значительно слабее теста на главный эффект предиктора. В частности, такой тест наиболее показателен, когда предиктор имеет противоположные эффекты в двух группах: например, биомаркер А связан с ответом на флуоксетин "выше среднего", и с ответом "ниже среднего" на бупропион. Биологически такой сценарий кажется неправдоподобным: скорее вероятно, что при ответе на флуоксетин "выше среднего", влиять на ответ на бупропион биомаркер А не будет. А при таком сценарии тест на взаимодействие лечения с предиктором куда более слаб.

## **Стремись к точности**

### **Лучше начать использовать то, что мы знаем, чем искать панацею**

Возможно, стремление к персонализации пострадало от амбициозности самой идеи найти самый мощный биомаркер, вместо того, чтобы использовать приземленные социо-демографические предикторы эффективности терапии. В реальности, множество исследований доказало, что общедоступные характеристики пациента как минимум могут предсказать вероятность ответа на терапию.

### **Феноменология**

Среди самых ранних предполагаемых предикторов были атипичная и меланхолическая формы депрессии. Крупный пласт литературы исследовал их наборы симптомов и точки зрения феноменологии и связал периферийные маркеры. В этой литературе описаны некоторые проблемы с идентификацией предикторов.

Меланхолическая депрессия, в целом, значимо коррелирует с тяжестью депрессии, ассоциируется с более неблагоприятными исходами, которые более четко видны при рассмотрении максимально серьезного течения болезни. Это подчеркивает важность того, чтобы предполагаемый предиктор представлял собой самое простое, самое прямое понимание рассматриваемого феномена.

Атипичную депрессию было сложно принять в качестве сильного предиктора, поскольку трудно отличить ее отдельные симптомы от истинного подтипа. Эмпирически выявлено, что несмотря на частую инверсию нейровегетативных знаков на противоположные (гиперсомния, а не инсомния; гиперфагия, а не потеря аппетита), это состояние не обязательно представляет собой отдельную подгруппу депрессии. То есть, у многих пациентов наблюдается и то, и другое. Сложностью является то, что симптомы могут меняться в течение болезни, и диагностика подтипа будет зависеть от того, в какой фазе пациент будет осмотрен.

Позже Fava et al<sup>14</sup> предложили дополнительные депрессивные подтипы на основании анкетных опросов при исходной оценке пациентов, в частности, выделив понятие раздражительной (враждебной) и тревожной депрессии. Оба этих типа, на основании многих исследований, являются сильными предикторами менее благоприятного результата<sup>15</sup>. Тем не менее, эти состояния не только соотносятся одно с другим, но и коррелируют с общей тяжестью состояния, а также,

как и другие синдромы, могут иметь разную выраженность на протяжении эпизода.

Тревожной депрессии уделяли много внимания в исследовании STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression), где она расценивается как предиктор худшего ответа на лечение<sup>16</sup>. При попытке воспроизведения в GENDEP (Genome-Based Therapeutic Drugs for Depression), однако, эта версия не была подтверждена<sup>17</sup>. Такой прецедент может говорить о важности референсных групп при попытках выявления предикторов.

Один из самых надежных предикторов результата был выявлен Uher et al<sup>17</sup> при помощи факторного анализа, а не выделения традиционных подтипов депрессии. Было установлено, что гипобулический синдром, который представляет собой снижение интереса, снижение активности, нерешительность, ангедонию был прочно связан с плохим результатом, как в исследовании GENDEP, так и по результатам STAR\*D. Эта взаимосвязь прослеживалась вне зависимости от тяжести течения и вида антидепрессанта.

Как один из самых достоверных предикторов результата, в отличие от тяжести течения, гипобулический фактор мог бы представлять собой хорошую отправную точку для стратификации. То, что это так и не было осуществлено объясняется нежеланием большинства врачей использовать в клинической практике Опросник Пациента (PHQ-9) на первичном приеме. Это препятствие подробнее описано ниже.

Попытки идентифицировать предикторы различий терапевтического ответа (чаще их называют модераторами терапевтического ответа<sup>18</sup>) относятся к эпохе расцвета структурированной психотерапии. Эти исследования часто сосредоточены на специфических шкалах, которые количественно оценивают выраженность симптома-мишени для терапии. Например, Шкала Совладания и Самоэффективности (CSE Scale) выступала предиктором успешности когнитивно-поведенческой психотерапии, проводимой по телефону или лично<sup>19</sup>.

Другая стратегия состоит в том, чтобы объединить социо-демографические и клинические характеристики для прогноза эффективности лечения большого депрессивного расстройства. Среди всех симптомов в качестве предикторов резистентности к терапии были выбраны: инсомния и снижение энергии, а также психотравма в анамнезе, ПТСР и малые психотические признаки. В независимой ратифицированной когорте, взятой из разных сайтов исследования STAR\*D, специфичность для резистентности к терапии превысила 0,91, при этом чувствительность составила 0,2620. В процессе исследования был создан инструмент визуализации риска (<http://trdrisk.mghcedd.org>), чтобы стимулировать развитие подобных исследований, объединяющих клинические и геномные данные.

Использование любого из этих простых предикторов не снижает значимости биологических предикторов, которые еще предстоит обнаружить. Тем не менее, даже простая базовая модель может быть основанием для сравнения с более новыми моделями, другими словами, стать отправной точкой, к которой будут добавляться биологические предикторы или другие показатели. В данном контексте, основа, подобная развитию сетевой реклассификации,<sup>21</sup> может быть полезнее для понимания вклада каждого дополнительного маркера в точность прогнозирования, чем стандартные показатели, например, площадь под кривой регистрируемого параметра<sup>22</sup>.

### Генетические и геномные предикторы

Многие годы известно, что генетические варианты цитохрома P450 (CYP450) могут влиять на концентрацию многих препаратов в крови. В отличие от большинства генетических ассоциаций, было описано

функциональное значение ключевых изменений: конкретные аллели определенным образом увеличивают или уменьшают ферментную активность<sup>23</sup>.

Главным препятствием для использования анализа CYP450 в назначении антидепрессантов было отсутствие отчетливой связи между уровнем препарата в крови и его эффективностью или побочными эффектами. При крайних значениях связь можно предположить интуитивно: у людей с невыявляемым уровнем не будет ответа на препарат (хотя может быть ответ на плацебо), при уровне препарата в крови выше терапевтического более вероятны побочные эффекты. Тем не менее, для большинства депрессантов сложно установить даже простое отношение дозы к терапевтическому ответу.

Учитывая более отчетливые отношения эффективности (и токсичности) трициклических антидепрессантов к уровням в крови, неудивительно, что тестирование CYP450 имеет наибольшую доказательную базу для дозирования именно этого класса антидепрессантов. К сожалению, несмотря на существенные усилия по развитию и внедрению рекомендаций для тестирования CYP450 для дозирования препаратов этой группы, она была впоследствии заменена другими антидепрессантами такой же эффективностью и лучшей переносимостью. Таким образом, область, где прецизионная медицина в лечении депрессии может быть самой выполнимой, теперь наименее клинически полезна. Правило в анализе решений в подобном случае – выбор преобладающего фактора: в большинстве, если не всех случаях рентабельность CYP450-управляемого лечения трициклическими антидепрессантами будет меньше, чем у назначения нетрициклического непатентованного средства.

Для селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) влияние CYP450 пока не до конца понятно. Большая часть СИОЗС и ИОЗСН – субстраты для одной и той же ферментной системы цитохрома P450 – казалось бы, можно делать прогноз. Но неясно, как трактовать эту взаимосвязь, за исключением некоторых данных о флуоксетине<sup>24,25</sup> и венлафаксине<sup>26</sup>, у которых доказано, что в терапевтическом диапазоне высокие дозы не более эффективны, чем низкие. Доказательства плохой переносимости высоких доз редко изучаются прицельно, отчасти потому, что это связано со статусом CYP450: в одном исследовании предположили, что метаболиты недидкого типа цитохрома CYP450 2C19 субстратом которого является циталопрам, имеют низкую толерантность к нему<sup>27</sup>.

Кроме того, даже при обстоятельствах, где имеет большое значение уровень препарата в крови, следует помнить, что цитохром P450 – только один из факторов, которые влияют на этот показатель. Многочисленные факторы окружающей среды, в том числе диета и другие препараты, а также неисследованная наследственная изменчивость, могут быть так же важны. Один из наглядных примеров – исследование венлафаксина: в плазме пациентов исследовали отношение венлафаксина к его метаболиту – десвенлафаксину, чтобы выявить "функционально" плохих метаболитизеров. В итоге сниженный метаболизм наблюдался у 27% пациентов, при этом только у 4% это объяснялось генотипом CYP450 2D6<sup>28</sup>.

Поскольку венлафаксин – предшественник десвенлафаксина, плохие метаболитизеры по CYP450 D6, с меньшей вероятностью ответили бы на лечение (т.к. в их крови будут очень низкий уровень активного препарата). Действительно, в четырех исследованиях венлафаксина плохие метаболитизеры с меньшей вероятностью достигают ремиссии, чем метаболитизеры дикого типа<sup>29</sup>.

## Другие биомаркеры

Попытки выявить предикторы различий терапевтического ответа на антидепрессанты по показателям крови и другим периферическим меркам относятся к эпохе расцвета психофармакологии. История теста подавления с дексаметазоном (первоначально предназначенный для диагностики депрессии, а затем применяемый для выбора лечения) увлекательна и назидательна, поскольку речь идет о диагностическом инструменте, который использовали без достаточной убежденности в его полезности или знаний о том, что он может предсказать<sup>30,31</sup>.

Примером прототипа предиктора может быть С-реактивный белок (СРБ) – маркер воспаления, связанный с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В исследовании GENDEP для СРБ была показана связь лечение-предиктор – как раз тот вид, который мог потенциально быть информативным для выбора лечения. А именно, на фоне циталопрама симптоматическое улучшение было больше при уровне СРБ в крови <1 мг/л, тогда как нортриптилин был эффективнее при уровне СРБ > 1 мг/л. Однако, учитывая меньшую безопасность трициклических антидепрессантов, умеренное различие в эффективности (три пункта по Рейтинговой шкале Депрессии Монтгомери-Асберг) может быть недостаточным, чтобы оправдать использование нортриптилина даже в последней подгруппе пациентов. При том, что есть некоторая основа для определения клинической значимости – см., например, калькулятор в [depressiontools.org](http://depressiontools.org)<sup>32</sup>, необходимая величина эффекта для использования определенного предиктора зависит в основном от контекста.

Активно исследуются многие другие малоинвазивные маркеры для прогноза ответа на терапию. Функциональная нейровизуализация была, вероятно, наиболее подробно изучена, что дало интригующие, но не определяющие результаты, и это неудивительно, учитывая относительно небольшие выборки. Также для прогноза наличия или степени ответа применялась электроэнцефалография. В репрезентативном небольшом исследовании показатели записи в лобных отведениях исходно и на первой неделе были связаны со скоростью и вероятностью ответа на эсциталопрам через 13 недель<sup>33</sup>, что согласуется с предшествующим пилотным исследованием флуоксетина<sup>34</sup>. Важно, что в пилотном исследовании была группа плацебо, в которой не было выявлено связи. Однако, как отмечено ранее, отсутствие какого-либо препарата для сравнения делает специфичность этого эффекта неясной. Еще один важный аспект этих исследований – включение периода от начала (неделя 1) в биомаркер: предсказание результата на основе краткосрочного воздействия лечения. Это нестандартная стратегия в психофармакологии, однако это может быть более точным, чем вывод только на основании исходных показателей.

## Обучить клиницистов и пациентов

Предварительный опыт геномного тестирования показал, что помимо просвещения пациентов, необходимо обучать клиницистов<sup>35</sup> тому, как излагать результаты пациентам и их семьям. Эти тесты, как правило, имеют вероятностные результаты, очень отличающиеся от типичных дихотомических решений, что характерно и для других областей медицины (например, онкологии, где оперируют понятием выживаемости). В одном экспериментальном фармакогеномном исследовании ответа на антидепрессант только 1/4 пациентов смогли подтвердить понимание этого тестирования<sup>36</sup>.

Особое беспокойство в психофармакологии вызывает неверное истолкование результатов тестов с CYP450 как противопоказаний к назначению какого-либо препарата или группы препаратов. В свете относительного недостатка эффективных терапевтических методов,

особенно для пациентов, не достигших ремиссии на фоне препаратов первого ряда, необоснованное исключение какого-либо препарата может иметь серьезные последствия. В действительности «недикий тип» метаболайзеров просто требует более осторожного и информированного титрования: плохие метаболайзеры требуют дозировки ниже указанной терапевтической, в то время как ультрабыстрые метаболайзеры, могут нуждаться в дозах, превышающих маркировку FDA, хотя все еще с осторожным титрованием.

Для использования лечебных и диагностических инструментов клиницист должен получить разрешение FDA в рамках лицензирования по стратегии оценки и смягчения риска<sup>37</sup>. Подобное образование может требоваться для некоторых вмешательств, относящихся к персонализированной терапии депрессии, хотя бы чтобы ограничить последствия неверного истолкования результатов тестов.

## Курс на стратификацию, а не подбор лечения

Даже если мы не можем идентифицировать специфические предикторы терапевтического ответа, разделение на группы высокого и низкого риска будет неопределимо важно. Три примера: со степенями тяжести большого депрессивного расстройства, апато-абулическим фактором в работе Uher et al<sup>17</sup> и шкалами терапевтической резистентности, описанных ранее, оказываются предикторами худшего исхода в целом, а не особенностями, определяющими оптимальное лечение. В то время, как наличие более высокого риска может не помочь выбрать конкретный препарат – венлафаксин или флуоксетин, оно может указать, что данный пациент требует более интенсивного лечения в целом. Пациенты с более высоким риском будут отсортированы для применения более агрессивных вмешательств или применения комбинаций – познавательной-поведенческой психотерапии и консультация специалиста с применением более углубленных диагностических инструментов.

## Наш подход к пациентам, не отвечающим на первичное лечение

### Протоколы и рандомизация

Как ни странно, продвигаясь ближе к настоящей персонализированной медицине, мы можем оказаться дальше от понятия персонализированности, имеющегося сейчас. В то время как клиницисты поддерживают важность "кустарной" персонализации, мы не знаем ни о каких эмпирических доказательствах преимуществ этого способа над стандартизированным выбором лечения, который представляется нам намного менее хаотичным. Как бы грустно ни было признавать это эксперту-психофармакологу, в целом клиницист может выбрать разные следующие шаги, и они будут иметь равную доказательность. Результаты последних обзоров подтверждают это<sup>3</sup>. Но если бы эта неловкая действительность была признана и раскрыта ("Есть несколько разумных следующих шагов, мы собираемся позволить компьютеру выбрать первый, чтобы попробовать"), могли бы быть исследованы различные новые стратегии.

### Систематическое измерение результатов

Проблемой остается нежелание клиницистов включать систематическое измерение результатов (любых) в их методы. Причины этого сопротивления разнообразны: измерения могут быть трудоемкими, они редко хорошо интегрируются в клинический технологический процесс, и они не захватывают широту депрессивного симптомов, в которых так нуждаются клиницисты. Об этом редко говорят, однако такие измерения часто вносят погрешности в действия врача, заставляя

реагировать на более количество симптомов или бездействовать в отношении них.

Многие системы здравоохранения выбрали вкладывать капитал в PHQ-9, инструмент обследования на депрессию с ограниченной способностью оценивать исход. Позже, при развитии клиентоориентированного подхода при финансовой поддержке PCORI (Patient Centered Outcomes Research Institute), стали больше внимания уделять сообщаемым пациентом результатам.

Видится разумным измерить улучшение, к которому приводят психиатрические вмешательства систематическим способом. Клиницистам, которые утверждают, что PHQ-9 фиксирует не все результаты, которых они достигают, должны задаться вопросом, какие инструменты измерения лучше использовать. Независимо от того, что психо-социальные или фармакологические вмешательства делают при депрессии, должно быть возможно измерить это. Или должны быть найдены менее удобные и лучшие подходящие для клинической практики измерения, или больше ресурсов должно быть предоставлено клиницистам, чтобы включить такие измерения в диагностику. Значение устройств для амбулаторного мониторинга в настоящее время преувеличивается, однако обследование при помощи мобильных приложений может заполнить обсуждаемый пробел в диагностике<sup>38</sup> – следует развивать платформы, способные безопасно и эффективно объединить эти данные для использования клиницистами.

#### **Использование электронной медицинской документации и других больших баз данных**

Еще одной возможностью повысить точность в лечении антидепрессантами представляется увеличение доступности больших клинических баз данных, т.е., электронной медицинской документации, с возможностью связи с биобанками или без таковой. Эти базы данных представляют собой богатый источник клинических деталей, значительно больший, чем в стандартных фармацевтических испытаниях и исследованиях системы здравоохранения<sup>39</sup>. По сравнению со стандартными клиническими испытаниями пациенты и результаты, вероятно, будут более всеобъемлющими, поскольку исключают погрешности, связанные с набором пациентов в исследование. Когда биологические материалы – ДНК или плазма, например – доступны, эти ресурсы позволяют очень эффективно исследовать биомаркеры методами информатики.

Ранее была продемонстрирована польза реестров здоровья для определения исходов лечения антидепрессантами<sup>40</sup> и применения этих данных для характеристики клинических<sup>41</sup> и генетических<sup>42</sup> предикторов отсутствия ответа на лечение. Кроме того, подобные реестры здоровья и базы данных помогут в выявлении редких, но серьезных осложнений (например, литий-ассоциированной почечной недостаточности)<sup>43</sup>. Эти проекты также облегчат проведения количественного анализа таких осложнений как антидепрессант-ассоциированное ожирение<sup>44</sup> и удлинение QT-интервала<sup>45</sup>.

Тем не менее, используя электронные медицинские записи или национальные реестры здоровья, необходимо учитывать некоторые ограничения. Во-первых, назначение лечения не рандомизировано, поэтому высок риск погрешности данных, особенно связанной с разными показаниями к назначению препарата (для иллюстрации влияния такого влияния – см. исследование Gallagher et al<sup>41</sup>, в котором лечение нестероидными противовоспалительными препаратами было связано с более неблагоприятным исходом лечения антидепрессантами, пока не учли боль в качестве показания). Статистические методы могут помочь контролировать погрешности, но их риск не может быть полностью устранен. Во-вторых, в клинической практике, как правило, менее точно измеряют результат, а также другие

релевантные клинические переменные. В некоторых случаях может быть достаточно косвенных показателей (госпитализация, изменения лечения), однако традиционные результаты клинических испытаний – ремиссия и ответ, значительно сложнее организовать. Действительно, согласно одному из исследований, основанных на электронных медицинских документах (и это согласуется с данными когорт с аффективным расстройством<sup>46</sup>) при эпизодической оценке депрессии больше, чем в клинических работах, недооценивается хронизация и сохранение остаточных симптомов.

#### **В прецизионной медицине потребуются рандомизированные исследования... или нет?**

Несмотря на полезность альтернативных подходов, рандомизированные контролируемые испытания остаются золотым стандартом для исследования новых фармакологических или других вмешательств. Даже для фармакотерапии дизайн и методики проведения таких исследований продолжают совершенствоваться. Однако для диагностических тестов оптимальная конструкция рандомизированных испытаний остается предметом дискуссии. Например, если обследуемые будут рандомизированы для анализа контролируемого лечения с обычным лечением, как ограничено, или алгоритмично должно быть обычное лечение? Нужно ли информировать врачей о результатах, или же они должны получать «пустышку» или неинформативный отчет? Если последнее, этичным было бы задерживать результаты отчетности (или даже сообщить ошибочные результаты), и смогут ли врачи отличить неинформативные отчеты от placebo отчетов? Дизайн «терапии как обычно» является особенно сложной задачей, поскольку суть состоит в том, чтобы уменьшить гетерогенность путем придания этому вмешательству большей структурированности и алгоритмичности. Тем не менее, как мы уже отмечали, стандарт медицинской помощи в настоящее время далек от алгоритмичности, поэтому группа сравнения такого рода является искусственной, и это может улучшить результаты в ней<sup>47</sup>.

Еще одна практическая проблема заключается в том, кто будет спонсировать эти исследования. Если инструменты разрабатываются в некоммерческой организации, разумно требовать, чтобы эта организация финансировала такие исследования. Тем не менее, этот барьер может быть непомерно высок для небольших компаний или менее дорогостоящих методов лечения. Изменение структуры регулирования в США, при которой FDA разрешила маркетинг лабораторно-разработанных тестов без премаркетингового обзора, но указала, что она намерена усилить надзор в таких случаях<sup>48</sup>, вероятно, будет снижать вероятность проведения таких рандомизированных испытаний при недостатке ресурсов.

На сегодняшний день есть одно небольшое рандомизированное исследование с фармакогенетическим анализом назначения антидепрессанта, опираясь на панели вариантов CYP450 (2D6, 2C19 и 1A2), а также некоторых частых фармакодинамически значимых вариантов. В группе из 51 амбулаторного пациента с большим депрессивным расстройством, наблюдавшихся в течение восьми недель, величина улучшения была численно заметна, но статистически незначима при лечении обычным способом (19%) и контролируемым (анализ данных) лечением (31%) (p=0.3). Одно из двух открытых исследований с использованием того же анализа показало значительно лучшие результаты при контролируемом лечении<sup>49</sup>. В отсутствие ослепления или поправки на отдельные предикторы для оценки преимуществ, связанных с конкретными вариантами, еще предстоит провести рандомизированные испытания.

В то же время, электронные медицинские записи или запросы данных могут помочь понять потенциальное воздействие предполагаемых предикторов ответа.

Один из подходов использует анализ экономической эффективности для изучения влияния предиктора на основании сторонних предположений о стоимости лечения и исходах. В качестве иллюстрации этого подхода, ранее мы разработали модель, основанную на базе данных STAR\*D50 с учетом предиктора ответа разных СИОЗС. Согласно некоторым предположениям, даже умеренное различие между группами лечения не было экономически эффективным, потому что использование альтернативного антидепрессанта было доминирующим (лучшим) выбором. С другой стороны, для низкобюджетного теста с высокой вероятностью информативного результата даже относительно скромные размеры эффекта могут быть экономически выгодны.

Главным ограничением в подобных моделях является необходимость составлять многочисленные прогнозы относительно затрат, вероятностей и пользы. Прежде всего, они позволяют определить, в каких условиях прецизионная медицина при назначении антидепрессантов может быть полезна, и учесть это при разработке будущих исследований.

Другой взгляд на экономическую эффективность основан на использовании баз данных страховых случаев, в которых некоторые пациенты уже получили фармакогенетическое тестирование. Использовали диагностическую систему, для которой были получены отрицательные результаты рандомизированного исследования (см. ранее), однако на медицинское обслуживание пациентов, чье лечение на основе алгоритма со многими переменными было признано «менее желательным», было более затратным для здравоохранения<sup>51</sup>. Предположение о том, что такие «дорогостоящие» пациенты представляют собой оптимальную группу для использования прецизионной медицины, интересно, но пока не проверено.

Прямая, но нерандомизированная оценка отношения экономической эффективности проведена в другом исследовании здравоохранения, в котором сравнивали когорту из 111 лиц, прошедших коммерческий тест (сочетание CYP450 и фармакодинамических вариантов), с сопоставимой когортой, которая не получала тестирование<sup>52</sup>. Не заменяя рандомизацию, этот метод дает некоторый контроль над погрешностями за счет контроля максимальной сопоставимости нетестируемой группы с тестируемой. После подсчетов и проверок это исследование показало, что расходы на амбулаторное лечение оказались на 9,5% ниже среди протестированных пациентов. Оно также определило улучшение приверженности к терапии среди тестируемой группы. Тем не менее, как и в других исследованиях фармакогенетических тестов, отсутствие анализа отдельных вариантов не позволяет определить наиболее важные для прогнозирования компоненты.

## Выводы

Персонализированная медицина в лечении депрессии уже возможна, тогда как прецизионная медицина – нет. Врачи ежедневно пытаются выбрать лечение для пациентов, в то время как эти стратегии не являются ни систематическими, ни эмпирически подтвержденными. Обеспечение перехода к прецизионной медицине будет, во-первых, требовать приверженности к систематизированной практике в медицине: следованию алгоритмам или руководствам, а также оценке результатов лечения пациентов для дальнейшего выбора в терапии. Если врачи, обученные полагаться на искусство медицины, не смогут совершить этот переход, вполне вероятно, что медсестры и фармацевты сделают это за них. Во-вторых, это потребует готовности начать изучать и внедрять инструменты оценки степени риска, которые могут быть несовершенными, но все же лучшими, чем современные стандарты медицинской помощи. Еще одним преимуществом этих двух

шагов будет увеличение возможности разработки и исследования новых стратегий персонализации, так как станет проще выявлять биомаркеры и изучать их в больших клинических когортах. Данные исследований эффективности и клинических когорт показывают, что многие пациенты по-прежнему плохо отвечают на существующие методы лечения антидепрессантами. Стремление к более точному подбору лечения может улучшить исходы даже при существующем недостатке эффективных методов.

## Библиография

1. Johnson CF, Dougall NJ, Williams B et al. Patient factors associated with SSRI dose for depression treatment in general practice: a primary care cross sectional study. *BMC Family Pract* 2014;15:210.
2. von Wolff A, Meister R, Harter M et al. Treatment patterns in inpatient depression care. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016;25:55-67.
3. Goldberg JE, Freeman MP, Balon R et al. The American Society of Clinical Psychopharmacology Survey of Psychopharmacologists' Practice Patterns for the Treatment of Mood Disorders. *Depress Anxiety* 2015;32:605-13.
4. Herbild L, Bech M, Gyrd-Hansen D. Estimating the Danish populations' preferences for pharmacogenetic testing using a discrete choice experiment. The case of treating depression. *Value Health* 2009;12:560-7.
5. National Research Council of the National Academies. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington: National Academies Press, 2011.
6. US Food and Drug Administration. *Table of pharmacogenomic biomarkers in drug labeling* 2014. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
7. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93:402-8.
8. Preskorn SH. *Outpatient management of depression: a guide for the primary-care practitioner*, 2nd ed. Caddo: Professional Communications, 1999.
9. Fountoulakis KN, Moller HJ. Antidepressant  $\pi$  drugs and the response in the placebo group: the real problem lies in our understanding of the issue. *J Psychopharmacol* 2012;26:744-50.
10. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000;2: 249-55.
11. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med* 2005;2:e124.
12. Lee CS, Cheng AT. Variant GADL1 and response to lithium in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2014;370:1859-60.
13. Chen CH, Lee CS, Lee MT et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *N Engl J Med* 2014;370:119-28.
14. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE et al. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry* 1997;42:568-76.
15. Perlis RH, Uher R, Ostacher M et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:351-60.
16. Fava M, Rush AJ, Alpert JE et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2008;165:342-51.
17. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms. *Psychol Med* 2012;42:967-80.
18. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A et al. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001;158:848-56.
19. Stiles-Shields C, Corden ME, Kwasny MJ et al. Predictors of outcome for telephone and faceto-face administered cognitive behavioral therapy for depression. *Psychol Med* 2015;45:3205-15.
20. Perlis RH. A clinical risk stratification tool for predicting treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2013;74:7-14.

21. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Demler OV. Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models. *Stat Med* 2012;31:101-13.
22. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation* 2007;115:928-35.
23. De Gregori M, Allegri M, De Gregori S et al. How and why to screen for CYP2D6 interindividual variability in patients under pharmacological treatments. *Curr Drug Metab* 2010;11: 276-82.
24. Fava M, Alpert J, Nierenberg A et al. Doubleblind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22: 379-87.
25. Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a doubleblind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1372-4.
26. Berney P. Dose-response relationship of recent antidepressants in the short-term treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7: 249-62.
27. Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21:1-9.
28. Preskorn SH, Kane CP, Lobello K et al. Cytochrome P450 2D6 phenocopy is common in patients being treated for depression: implications for personalized medicine. *J Clin Psychiatry* 2013;74:614-21.
29. Lobello KW, Preskorn SH, Guico-Pabia CJ et al. Cytochrome P450 2D6 phenotype predicts antidepressant efficacy of venlafaxine: a secondary analysis of 4 studies in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1482-7.
30. Baldessarini RJ, Arana GW. Does the dexamethasone suppression test have clinical utility in psychiatry? *J Clin Psychiatry* 1985;46:25-9.
31. Perlis RH. Translating biomarkers to clinical practice. *Mol Psychiatry* 2011;16:1076-87.
32. Uher R, Tansey KE, Malki K et al. Biomarkers predicting treatment outcome in depression: what is clinically significant? *Pharmacogenomics* 2012;13:233-40.
33. Cook IA, Hunter AM, Gilmer WS et al. Quantitative electroencephalogram biomarkers for predicting likelihood and speed of achieving sustained remission in major depression: a report from the biomarkers for rapid identification of treatment effectiveness in major depression (BRITE-MD) trial. *J Clin Psychiatry* 2013;74:51-6.
34. Hunter AM, Cook IA, Greenwald SD et al. The antidepressant treatment response index and treatment outcomes in a placebo-controlled trial of fluoxetine. *J Clin Neurophysiol* 2011;28: 478-82.
35. Roberts JS, Chen CA, Uhlmann WR et al. Effectiveness of a condensed protocol for disclosing APOE genotype and providing risk education for Alzheimer disease. *Genet Med* 2012;14:742-8. 234 *World Psychiatry* 15:3 – October 2016
36. Rose D, Russo J, Wykes T. Taking part in a pharmacogenetic clinical trial: assessment of trial participants understanding of information disclosed during the informed consent process. *BMC Med Ethics* 2013;14:34.
37. US Food and Drug Administration. Risk evaluation and mitigation strategies 2015. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
38. Marcano Belisario JS, Jamsek J, Huckvale K et al. Comparison of self-administered survey questionnaire responses collected using mobile apps versus other methods. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:MR000042.
39. Kohane IS. Using electronic health records to drive discovery in disease genomics. *Nat Rev Genet* 2011;12:417-28.
40. Perlis RH, Iosifescu DV, Castro VM et al. Using electronic medical records to enable largescale studies in psychiatry: treatment resistant depression as a model. *Psychol Med* 2012;42: 41-50.
41. Gallagher PJ, Castro V, Fava M et al. Antidepressant response in patients with major depression exposed to NSAIDs: a pharmacovigilance study. *Am J Psychiatry* 2012;169:1065- 72.
42. O'Dushlaine C, Ripke S, Ruderfer DM et al. Rare copy number variation in treatment-resistant major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:536-41.
43. Castro VM, Roberson AM, McCoy T et al. Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41:1138-43.
44. Blumenthal SR, Castro VM, Clements CC et al. An electronic health records study of longterm weight gain following antidepressant use. *JAMA Psychiatry* 2014;71:889-96.
45. Castro VM, Clements CC, Murphy SN et al. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ* 2013;346:f288.
46. Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord* 2009; 11:391-400.
47. Guo T, Xiang YT, Xiao L et al. Measurement-based care versus standard care for major depression: a randomized controlled trial with blind raters. *Am J Psychiatry* 2015;172:1004-13.
48. US Food and Drug Administration. Laboratory developed tests 2015. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
49. Hall-Flavin DK, Winner JG, Allen JD et al. Using a pharmacogenomic algorithm to guide the treatment of depression. *Transl Psychiatry* 2012;2:e172.
50. Perlis RH, Patrick A, Smoller JW et al. When is pharmacogenetic testing for antidepressant response ready for the clinic? A cost-effectiveness analysis based on data from the STAR\*D study. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34:2227-36.
51. Winner J, Allen JD, Altar CA et al. Psychiatric pharmacogenomics predicts health resource utilization of outpatients with anxiety and depression. *Transl Psychiatry* 2013;3:e242.
52. Fagerness J, Fonseca E, Hess GP et al. Pharmacogenetic-guided psychiatric intervention associated with increased adherence and cost savings. *Am J Manag Care* 2014;20:e146-56.