

Терапевтический лекарственный мониторинг феназепама для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя

Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 15–21.
DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002

И.И. Мирошниченко¹, И.И. Кузьмин¹, Д.В. Иващенко²

¹ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования — определить терапевтический диапазон и разработать персонифицированные подходы к назначению феназепама при синдроме отмены алкоголя посредством терапевтического лекарственного мониторинга как основного вещества, так и его активного метаболита.

Материалы и методы. Измерение концентрации феназепама и его активного метаболита 3-оксифеназепама проводили у 102 пациентов мужского пола с диагнозом неосложненного синдрома отмены алкоголя. Для терапевтического лекарственного мониторинга был выбран метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и применением ранее описанной валидированной методики.

Результаты и обсуждение. Мониторинг провели в группе мужчин разного возраста, значение медианы — 41 год. Медиана суточной дозы препарата составила 6 мг, средняя концентрация феназепама в плазме крови — 216 ± 145 нг/мл, его метаболита — 59 ± 43 нг/мл, суммарная концентрация составила 275 ± 145 нг/мл. Получены уравнения корреляционных зависимостей концентрации от дозы для феназепама и 3-оксифеназепама. Данные, представленные в работе, свидетельствуют о существенном метаболизме феназепама. Таким образом, при терапии алкоголизма целесообразно проводить совместное определение концентрации основного вещества и его активного метаболита в плазме крови больного для корректной оценки результатов мониторинга.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: феназепам, 3-оксифеназепам, терапевтический лекарственный мониторинг, высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, частотное распределение, регрессия

КОНТАКТЫ: Мирошниченко Игорь Иванович, igormir@psychiatry.ru, ORCID: 0000-0003-4950-5336
Кузьмин Иван Игоревич, rouswell9@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9326-4683
Иващенко Дмитрий Владимирович, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мирошниченко И.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В. Терапевтический лекарственный мониторинг феназепама для индивидуализации фармакотерапии синдрома отмены алкоголя // Современная терапия психических расстройств. — 2024. — № 4. — С. 15–21. — DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Therapeutic Drug Monitoring of Phenazepam as Part of the Individualization of the Pharmacotherapy of Alcohol Withdrawal Syndrome

I.I. Miroshnichenko¹, I.I. Kuzmin¹, D.V. Ivashchenko²

¹ Mental Health Research Center, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Study objective. To determine the therapeutic range and develop personalized approaches to the administration of phenazepam in alcohol withdrawal syndrome through therapeutic drug monitoring of both the main substance and the active metabolite.

Materials and methods. Therapeutic drug monitoring of phenazepam and its active metabolite 3-OH-phenazepam was performed for patients diagnosed with alcohol withdrawal syndrome. High-performance liquid chromatography with mass spectrometry with and application of previously described validated methodology was chosen for therapeutic drug monitoring.

Results and discussion. TDM was performed in a group of patients of different ages, with a median age of 41 years. The median daily dose of the drug was 6 mg, the average concentration of phenazepam in plasma was 216 ± 145 ng/ml, its metabolite — 59 ± 43 ng/ml, the total concentration — 275 ± 145 ng/ml. The equations of correlation dependence of concentration on dose for phenazepam and 3-oxyphenazepam are obtained. The data presented in the work indicate a significant metabolism of phenazepam. Therefore, in the treatment of alcoholism it is advisable to carry out a joint determination of the main substance and its active metabolite in the patient's blood plasma for a correct assessment of the result of therapeutic drug monitoring.

KEYWORDS: phenazepam, 3-OH-phenazepam, therapeutic drug monitoring, high performance liquid chromatography with mass spectrometry, frequency distribution, regression

CONTACTS: Miroshnichenko Igor Ivanovich, igormir@psychiatry.ru, ORCID: 0000-0003-4950-5336
Kuzmin Ivan Igorevich, rouswell9@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9326-4683
Ivashchenko Dmitriy Vladimirovich, dvi1991@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-2295-7167

CITATION: Miroshnichenko I. I., Kuzmin I. I., Ivashchenko D. V. Therapeutic drug monitoring of phenazepam as part of the individualization of the pharmacotherapy of alcohol withdrawal syndrome // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. — 2024. — No. 4. — Pp. 15–21. —

DOI: 10.21265/PSYPH.2024.76.73.002 [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

Введение

Одним из основных методов персонализации терапии является терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), проводимый с помощью инструментальных исследований, что обеспечивает верификацию полученных результатов [1]. Терапевтический лекарственный мониторинг помогает лечащему врачу не только подобрать и скорректировать дозу, но и (что крайне важно, в том числе и у пациентов с алкогольной зависимостью) подтвердить комплаентность пациента [2].

Феназепам (ФЕН, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, 7-бром-5-(2-хлорфенил)-1,3-дигидро-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), вещество, структурно сходное с флуромазепамом, относится к высокопотентным бензодиазепинам средней продолжительности действия 12–40 ч [3]. Препарат оказывает успокоительный, седативный, противосудорожный и миорелаксирующий эффекты [4]. Особое внимание ФЕН привлекает как средство купирования синдрома отмены алкоголя (СОА) [5, 6].

К сожалению, помимо мощного и быстрого фармакотерапевтического действия ФЕН вызывает формирование лекарственной зависимости [7]. Отметим, что прием препарата противопоказан водителям автотранспорта [8, 9].

Подобно другим 1,4-бензодиазепинам, ФЕН интенсивно метаболизируется в печени, и только небольшая доля полученной дозы выводится в неизмененном виде. Основной путь метаболизма — ароматическое гидроксирование с образованием активного метаболита — 3-оксифеназепама (3-ОН-ФЕН), который также является активным ингредиентом пролекарства циназепама [10]. В таком случае необходимо приводить суммарную концентрацию, более информативно характеризующую их терапевтический диапазон. Следует также учитывать оборот (отношение концентраций метаболита к исходному лекарственному веществу) как показатель ферментативной активности. Отметим, что материалы по изучению фармакокинетики ФЕН немногочисленны [11].

Корректировка дозы должна проводиться при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4/5 (поскольку концентрация ФЕН увеличивается) и с индукторами изофермента CYP3A4/5 (так как концентрация ФЕН уменьшается). Увеличивают концентрацию препарата в крови ацебуталол, алпразолам, амисульприд, амитриптилин, амлодипин, церетиниб, хлорпромазин, ципрофлоксацин, клозапин, циклоспорин. Ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол, снижают клиренс ФЕН и увеличивают его концентрацию в крови. Снижает концентрацию ФЕН комедикация со следующими препаратами: бексортан, бортезомид, карбамазепин, эстрадиол [12, 13].

Существуют различные стратегии проведения ТЛМ с точки зрения моментов определения концентрации препарата в крови. Наиболее известными являются метод одной точки (минимум) и стратегия «максимум-минимум» (или «пик-спад» — peak-trough). Для внесосудистого введения, как правило, используют метод одной точки, поскольку время до-

стижения максимальной концентрации C_{min} в крови конкретного пациента заранее неизвестно. К тому же, терапевтические и токсические уровни в литературе представлены именно для C_{min} [14].

Цель настоящего исследования — установление границы терапевтического диапазона и разработка персонализированных подходов к назначению феназепама при синдроме отмены алкоголя посредством ТЛМ.

Материалы и методы

Терапевтический лекарственный мониторинг проводили в условиях наркологического стационара на базе ГБУЗ «МНПЦ наркологии» Департамента здравоохранения г. Москвы. В исследование было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного СОА, все пациенты страдали от алкогольной зависимости (F10.30 по МКБ-10). Возраст испытуемых варьировался от 26 до 55 лет, медиана составила 41 год. Включение в исследование происходило в первые 24 ч после госпитализации. Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» от 13.09.2016, протокол № 1. У каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: 1) возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность бензодиазепинов; 2) отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации; 3) отсутствие коморбидного психического расстройства; 4) отсутствие противопоказаний для приема транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 5) отрицательный экспресс-тест на наркотики при госпитализации; 6) добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения: 1) несоответствие любому из критериев включения; 2) наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации, требующего лечения в отделении интенсивной терапии.

Критерии исключения: 1) развитие тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя: делирий, судорожные припадки; 2) выявление непереносимости транквилизаторов из группы бензодиазепинов; 3) отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Оценку суточной толерантности к алкоголю проводили на основе сбора анамнеза, объем алкоголя измеряли в стандартных дринках (1 драйнк = 15 г этилового спирта).

Кровь у пациентов отбирали путем венепункции после достижения равновесной концентрации ФЕН (5–6 периодов полувыведения после назначения лекарственной терапии). Пробы забирали утром натощак, до приема антипсихотических препаратов (АП), во время максимального снижения стационарной концентрации ФЕН в крови, непосредственно перед очередным введением препарата. Плазму готовили следующим образом: 5 мл венозной крови помещали в вакутейнеры с EDTA с последующим центрифугированием при 2500g в течение 15 мин

при температуре 4 °С и дальнейшем хранении при температуре –80 °С до проведения анализа в биоаналитической лаборатории.

В исследовании применяли хромато-масс-спектрометрический метод исследования (ВЭЖХ-МС/МС) благодаря его высокой чувствительности, точности и специфичности. Фактически ВЭЖХ-МС/МС позволяет определять вещество по двум характеристикам: времени удерживания и отношению массы к заряду, специфичных для каждого вещества. Аналитическую часть исследования проводили на жидкостном хроматографе Dionex UltiMate 3000 (США), который был оснащен бинарным насосом, дегазатором, автоинжектором, модулем колонок, совмещенным с тройным квадрупольным масс-детектором TSQ Quantiva (Thermo Scientific, США), источник ионизации — электроспрей (ESI) по валидированной методике, подробно изложенной ранее [14]. Анализ хроматограмм выполняли с помощью программного обеспечения Thermo Xcalibur. Метод обладает требуемой специфичностью, нижний предел количественного определения (НПКО) для ФЕН и 3-ОН-ФЕН составлял 1 нг/мл. Это значительно превышает 5 % ожидаемых значений концентрации $C_{\max}$ при однократном введении АП. Правильность (*accuracy*) и прецизионность (*precision*) для всех веществ отвечали критериям приемлемости и составили менее 15 % (20 % для НПКО).

Статистический и графический анализ выполняли в программном комплексе RStudio® с использованием пакетов readxl, tidyverse, dplyr, ggplot2, stargazer, ggpubr, deming [16].

Измеренные концентрации подвергали log-преобразованию с вычислением параметрических статистик и доверительных интервалов (ДИ) — после проверки нормальности распределения с помощью критерия Шапиро — Уилка. После обратной операции — потенцирования — вычисляли 95%-ный ДИ для геометрического среднего отношения индивидуальных измерений. Для сравнения концентраций выполняли нормирование на дозу и оперировали уже этими данными.

Для уравнения регрессии вычисляли коэффициент корреляции r , коэффициент детерминации r^2 , 95%-ный ДИ для коэффициентов a и b уравнения регрессии (выполняли дисперсионный анализ на основе распределения Фишера, а значимым уравнение принимали при $p < 0,05$). Уравнения регрессии получены методом взвешенных квадратов с учетом неравномерности дисперсии.

Результаты

Всего было получено 100 образцов крови от 102 испытуемых (2 образца были испорчены). Статистическое распределение значений стационарной концентрации ФЕН и его активного метаболита в сыворотке крови пациентов представлено в табл. 1. Данные суммарной концентрации (препарат + метаболит) были подвергнуты проверке на предмет выпадающих значений, которых набралось четыре. Выпадающие значения исключали при расчете границ терапевтического диапазона. К сожалению,

терапевтический диапазон для ФЕН не определен. Предложен диапазон 30–70 нг/мл при лечении неврозов. В то же время показано, что концентрация ФЕН при других заболеваниях может превосходить 300 нг/мл [17]. Определение границ терапевтического диапазона представляет собой кропотливую работу по эскалации доз и выявление соответствующего терапевтического, а равно токсического диапазонов [18]. В то же время показано, что значения границ для минимальных стационарных концентраций препарата (перед введением очередной дозы) может достаточно хорошо соответствовать следующим соотношениям [14]: верхняя граница (среднее + стандартное отклонение (англ. standard deviation, *SD*)) и нижняя граница (среднее – *SD*). Достаточно представительная выборка ($N = 96$) в значительной мере обуславливает справедливость данного утверждения.

В результате получены значения концентрации активного ингредиента, обуславливающие терапевтический интервал при лечении СОА. Субтерапевтический диапазон для суммарной концентрации (англ. Active Moiety, *AM*) — 5–129 нг/мл; терапевтический — 129–401 нг/мл; условно-токсический — 401–800 нг/мл. Концентрации ниже 5 — подозрение на некомпатентность; выше 800 — безусловно токсические.

Распределение пациентов по субдиапазонам показано на рис. 1.

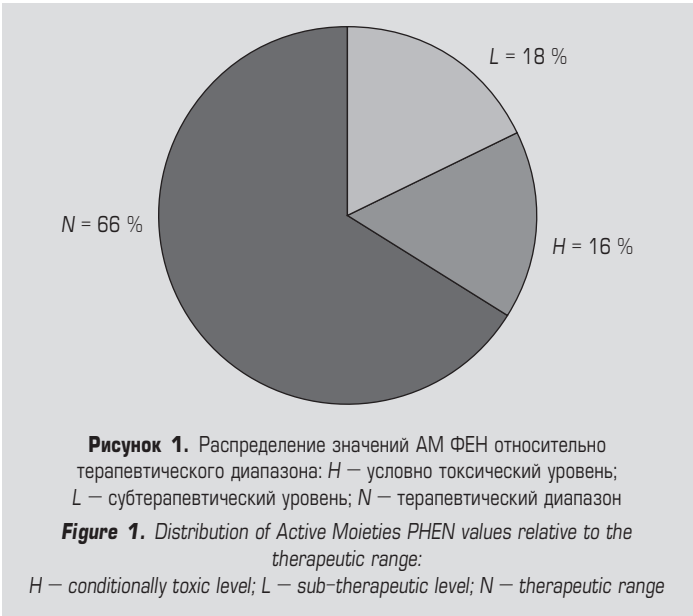
Остаточные концентрации ФЕН, 3-ОН-ФЕН и АМ ФЕН как и соответствующие величины после

Таблица 1. Сводные статистики

Table 1. Summary statistics

Статистика	ФЕН	3-ОН-ФЕН	АМ
А. Все данные			
<i>N</i>	100	100	100
Среднее	216,1	59,3	275,4
<i>SD</i>	144,7	43	174,6
Минимум	2	6,3	8,8
25-й процентиль	112,8	35,8	151,9
Медиана	199,5	51,8	257,8
75-й процентиль	274,2	72,4	337,9
Максимум	901	309	1128,4
Б. Без выпадающих значений			
<i>N</i>	96	96	96
Среднее	209,4	56	265,4
<i>SD</i>	120,3	30,1	136
Минимум	15	12,4	51
25-й процентиль	113,8	36	153,1
Медиана	199,5	51,8	257,8
75-й процентиль	269,8	70,8	334,3
Максимум	594,8	178,2	685,7

Примечание. *N* — число пациентов.



нормирования на дозу характеризуются логарифмически нормальным распределением, что визуализировано на рис. 2. Следовательно, остатки регрессионной зависимости «концентрация — доза» будут распределены таким же образом. Поэтому регрессионный анализ «концентрация — доза» выполняли после преобразования значений концентрации.

Для изучаемых веществ были обнаружены значимые корреляции между концентрацией и дозой, а также построены регрессионные зависимости и выявлены ДИ и вероятность р для коэффициентов регрессионных уравнений. Коэффициент корреляции варьируется от 0,19 до 0,26. Эти данные сведены в табл. 2 и визуализированы на рис. 3.

Применение взвешенного показателя отношения концентрации к дозе (C/D) дает возможность для дальнейших операций с данными. Гистограмма распределения отношения суммы концентраций ФЕН + 3-ОН-ФЕН, отнесенных к дозе, представлена на рис. 4 и имеет вполне симметричный вид.

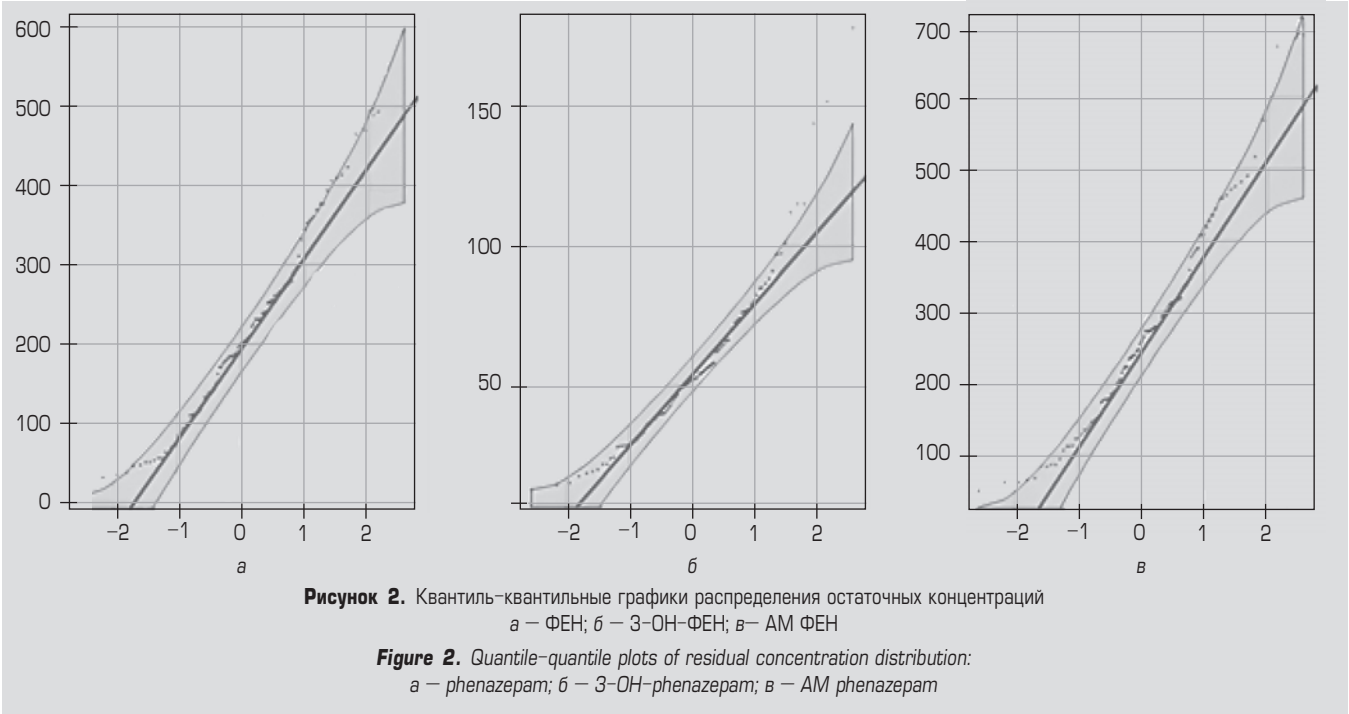


Таблица 2. Коэффициенты корреляции Спирмена и регрессионные уравнения для изучаемых показателей

Table 2. Spearman correlation coefficients and regression equations for the studied parameters

Действующее вещество	Коэффициент Пирсона (SE)	Уравнение регрессии вида $Y = B_0 + B_1X$	B_0 [SE, 95%-ный ДИ (CI)] p	B_1 [SE] p
ФЕН	0,250 (0,014)	$Y = 119,09 + 14,59X$	[37, 93] $p = 0,002$	[5, 82] $p = 0,014$
3-ОН-ФЕН	0,187 (0,068)	$Y = 39,20 + 2,72X$	[9, 62] $p = 0,00009$	[1, 47] $p = 0,0683$
АМ ФЕН	0,263 (0,009)	$Y = 158,3 + 17,31X$	[42, 76] $p = 0,0003$	[6, 56] $p = 0,00039$

Примечания. SE — стандартная ошибка (англ. standard error), Y — концентрация (нг/мл), X — доза (мг/сут).

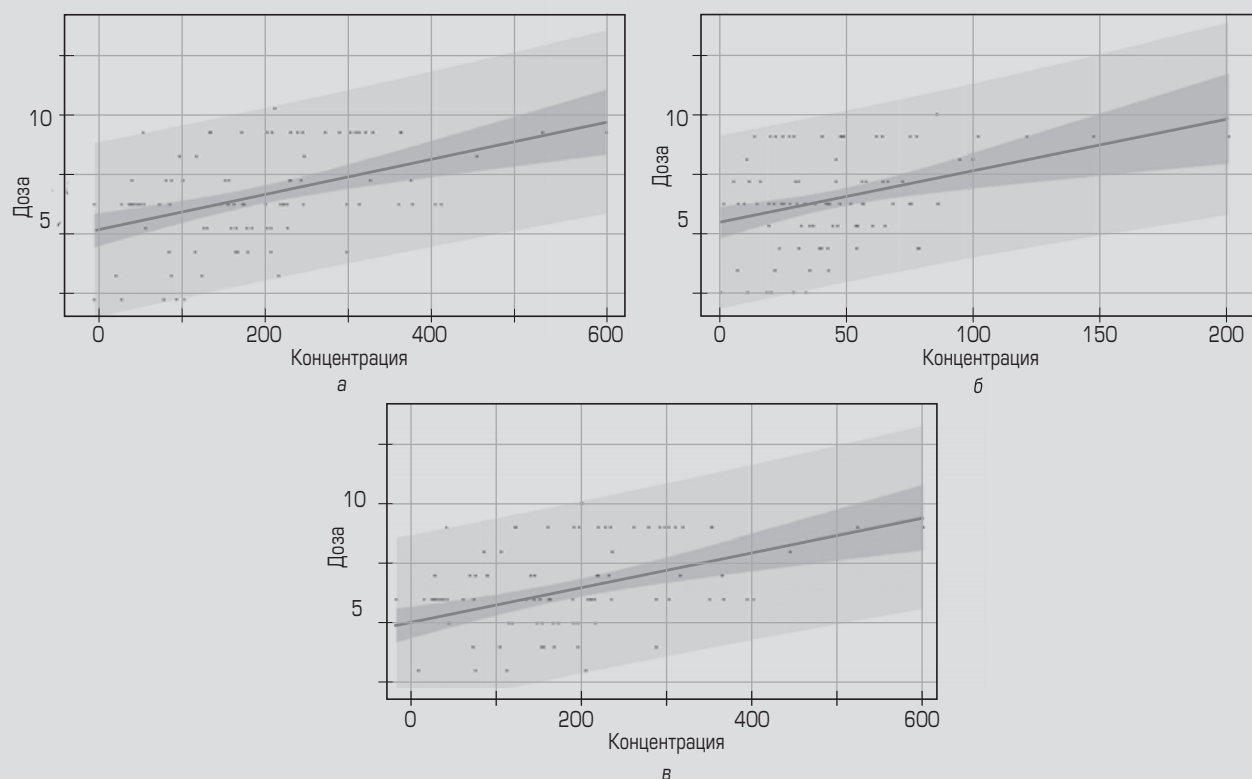


Рисунок 3. Регрессионные зависимости концентрации от суточной дозы:
а – ФЕН; б – 3-ОН-ФЕН; в – АМ ФЕН

Figure 3. Regression by dependence of concentration on daily dose:
а – phenazepam б – 3-OH-phenazepam; в – AM phenazepam

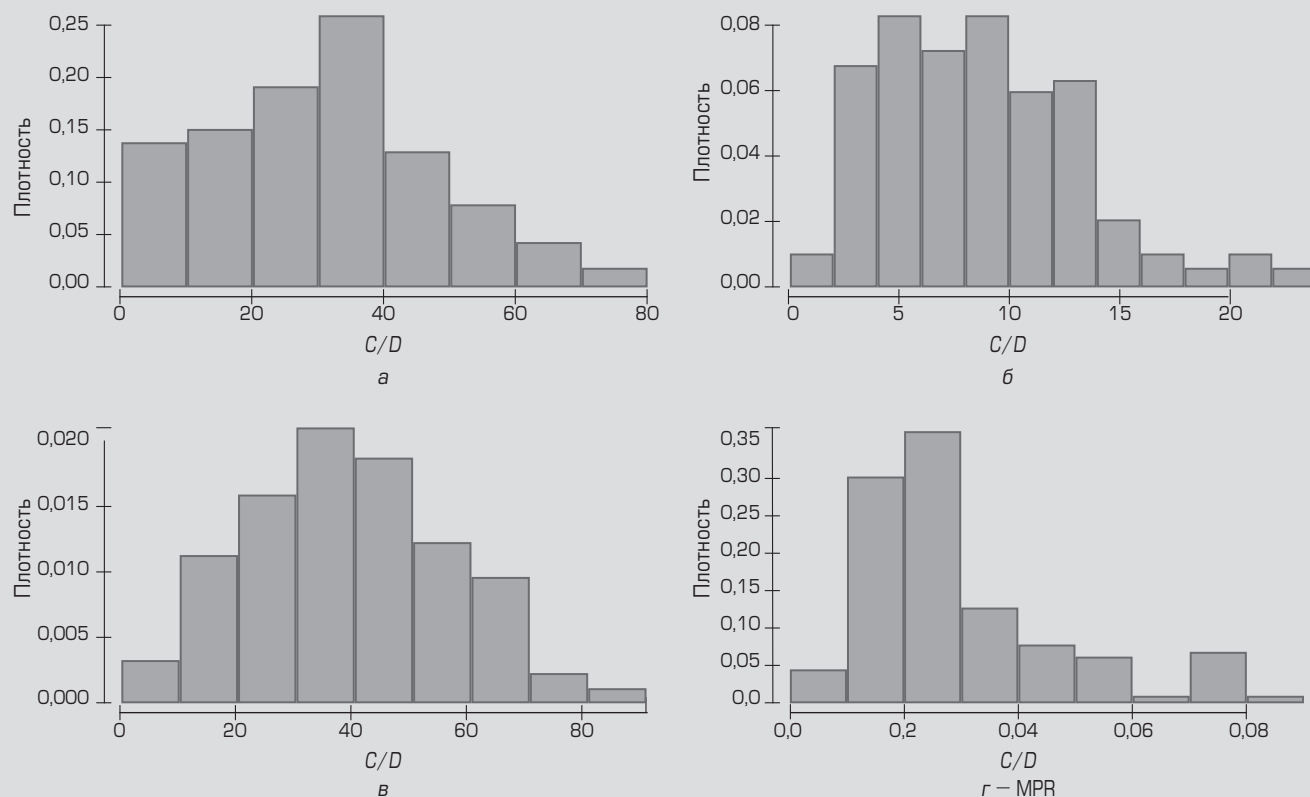


Рисунок 4. Гистограммы частотного распределения нормированной на дозу концентрации (нг/мл)/мг):
а – ФЕН; б – 3-ОН-ФЕН; в – АМ ФЕН; г – МРР

Figure 4. Frequency distribution histograms of dose-normalized concentrations (ng/mL/mg):
а – phenazepam б – 3-OH-phenazepam; в – AM phenazepam; г – MPR

Как следует из полученных данных, значение медианы отношения метаболита лекарственного вещества к исходному веществу (англ. *Medication Possession Ratio* — MPR) составляет 0,23, что свидетельствует об относительно небольшом вкладе метаболита в терапевтический эффект ФЕН. Распределение не соответствует нормальному. Большой разброс нормированных концентраций как ФЕН, так и 3-ОН-ФЕН указывает на целесообразность рутинного ТЛМ препарата.

Обсуждение

Изучение метаболизма лекарственных средств служит важным средством эффективности терапии, что является предметом изучения метаболомики [19]. Несмотря на то что фармакологическая активность метаболита ФЕН ниже, чем основного вещества, ее наличие дает основание учитывать концентрацию метаболита в крови пациентов. Концентрацию метаболита и основного вещества не обязательно суммировать, как в случае с рисперидоном и 9-ОН-рисперидоном [20], но отношение метаболита к основному веществу — это прямой показатель скорости метаболизма и крайне полезный инструмент для корректировки дозы. Чем выше это отношение, тем медленнее метаболизируется основное вещество. Зная этот параметр, лечащий врач будет корректировать дозировку ФЕН, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента. Корректировку дозы следует проводить при совместном назначении ФЕН с ингибиторами CYP3A4 и Р-гликопротеина (концентрация ФЕН увеличивается) и с индукторами изофермента CYP3A4 (концентрация ФЕН уменьшается). Получен-

ные данные свидетельствуют о существенном метаболизме ФЕН, что нужно учитывать при терапии психических заболеваний. Генотипирование пациентов, страдающих алкоголизмом, не является обязательным условием эффективной терапии: полиморфизм генов по CYP3A4 не выражен, ген CYP3A5 минорный и не оказывает существенного влияния на концентрацию ФЕН и его активного метаболита в крови больных. Для корректной оценки результата ТЛМ целесообразно совместно определять концентрацию основного вещества, его активного метаболита и 3-ОН-ФЕН в сыворотке крови больного. Полученные уравнения корреляции между концентрацией и дозой для ФЕН можно рассматривать как первый шаг фармакокинетического моделирования, позволяющего врачу проводить коррекцию дозы феназепама. Зная дозу назначаемого лекарственного средства, можно приблизительно оценить концентрацию ФЕН и 3-ОН-ФЕН в крови. В свою очередь, уточненные значения можно получать посредством ТЛМ, и уже на этом основании принимать клинические решения.

Заключение

Применение ТЛМ и фенотипирования в рутинной клинической практике позволяет оптимизировать дозу ФЕН при психоневрологических заболеваниях, а в ряде случаев перейти на более подходящее лекарственное средство, скорректировать лечение и тем самым осуществлять индивидуальный подход к пациенту. Ввиду этого обстоятельства нами было проведено установление границ терапевтического коридора для активного ингредиента при такой важной патологии, как синдром отмены алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

- Carland J.E., Carland D.J., Brett J., Stocker S.L., Roberts D.M., Day R.O., Laba T.L. Economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions in acute hospital-based settings: A systematic review // *British J Clin Pharmacol.* – 2024. – Vol. 90 (9). – Pp. 2038–2066. – <https://doi.org/10.1111/bcp.16164>
- Poweleit E.A., Vinks A.A., Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing // *Ther Drug Monit.* – 2023. – Vol. 45 (2). – Pp. 143–150. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001078>
- Кузьмин И.И., Кравцова О.Ю., Платова А.И., Мирошниченко И.И. Бензодиазепины: классификация, свойства, количественное определение и мониторинг // *Фарматека.* – 2023. – № 30 (9–10). – С. 184–190. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.00-00>
- Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // *Современная терапия психических расстройств.* – 2016. – № 1. – С. 2–10.
- Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Бензодиазепиновые транквилизаторы как «золотой стандарт» лечения пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 1. – С. 21–28.
- Tiglaio S.M., Meisenheimer E.S., Oh R.C. Alcohol withdrawal syndrome: Outpatient management // *American Family Physician.* – 2021. – Vol. 104 (3). – Pp. 253–262.
- Ненастьева А.Ю. Феназепам: к вопросу эффективности и безопасности приема производных бензодиазепина // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* – 2017. – № 117 (12). – С. 156–161. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121156-160>
- Kerrigan S., Mellon M.B., Hinners P. Detection of Phenazepam in impaired driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (8). – Pp. 605–610. – <https://doi.org/10.1093/jat/bkt075>
- Stephenson J.B., Golz D.E., Brasher M.J. Phenazepam and its effects on driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (1). – Pp. 25–29. – <https://doi.org/10.1093/jat/bks080>

REFERENCES

- Carland J.E., Carland D.J., Brett J., Stocker S.L., Roberts D.M., Day R.O., Laba T.L. Economic evaluations of therapeutic drug monitoring interventions in acute hospital-based settings: A systematic review // *British J Clin Pharmacol.* – 2024. – Vol. 90 (9). – Pp. 2038–2066. – <https://doi.org/10.1111/bcp.16164>
- Poweleit E.A., Vinks A.A., Mizuno T. Artificial intelligence and machine learning approaches to facilitate therapeutic drug management and model-informed precision dosing // *Ther Drug Monit.* – 2023. – Vol. 45 (2). – Pp. 143–150. – <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000001078>
- Kuzmin I.I., Kravcova O.Ju., Platova A.I., Miroshnichenko I.I. Benzodiazepines: classification, properties, quantitative determination and monitoring // *Pharmateca.* – 2023. – № 30 (9–10). – S. 184–190. – <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.00-00>
- Osadshij Ju.Ju., Voblenko R.A., Archakov D.S., Tarakanova E.A. Mesto benzodiazepinov v sovremennoj terapii psicheskikh rasstrojstv (obzor dokazatel'nyh issledovanij) // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2016. – № 1. – S. 2–10.
- Skrjabin V.Ju., Zastrozhin M.S., Brjun E.A., Sychev D.A. Benzodiazepinovyje trankvilizatory kak «zoltoj standart» lechenija pacientov s sindromom otmeny alkogolja // *Sovremennaja Terapija Psicheskikh Rasstrojstv.* – 2020. – № 1. – S. 21–28.
- Tiglaio S.M., Meisenheimer E.S., Oh R.C. Alcohol withdrawal syndrome: Outpatient management // *American Family Physician.* – 2021. – Vol. 104 (3). – Pp. 253–262.
- Nenastieva A.Ju. Fenazepam: k voprosu jeffektivnosti i bezopasnosti priema proizvodnyh benzodiazepina // *Zhurnal nevrologii i psihatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2017. – № 117 (12). – S. 156–161. – <https://doi.org/10.17116/jnevro2017117121156-160>
- Kerrigan S., Mellon M.B., Hinners P. Detection of Phenazepam in impaired driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (8). – Pp. 605–610. – <https://doi.org/10.1093/jat/bkt075>
- Stephenson J.B., Golz D.E., Brasher M.J. Phenazepam and its effects on driving // *J Analytical Toxicology.* – 2013. – Vol. 37 (1). – Pp. 25–29. – <https://doi.org/10.1093/jat/bks080>

10. Воронина Т.А., Ларионов В.Б., Головенко Н.Я., Неробкова Л.Н., Гайдуков И.О. Роль 3-оксиметаболита феназепама и леваны в реализации их нейротропного действия // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2014. – № 1. – С. 44–49.
11. Гордеев И.Г., Оленева Е.В., Глобенко А.А., Капашин А.В., Мосолов С.Н. Фармакокинетическое исследование биоэквивалентности ородиспергируемых таблеток феназепама // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – № 2. – С. 19–25. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.00>
12. Brunetti P., Giorgetti R., Tagliabracchi A., Huestis M.A., Busardò F.P. Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. – Vol. 14 (6). – Art. 560. – <https://doi.org/10.3390/ph14060560>
13. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № S1. – С. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
14. Hiemke C., Bergemann N., Clement H., Conca A., Deckert J. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. // Pharmacopsychiatry. – 2018. – Vol. 51 (01/02). – Pp. 9–62. – <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
15. Мирошниченко И.И., Платова А.И., Кузьмин И.И., Иващенко Д.В. Количественное определение феназепама и его активного метаболита в плазме крови человека при различных процедурах экстракции // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – № 13 (3). – С. 139–147. – <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1609>
16. Chan B.K.C. Data analysis using R programming // Advances Exper Med Biol. – 2018. – 1082. – Pp. 47–122. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-5_2
17. Bailey K., Richards-Waugh L., Clay D., Gebhardt M., Mahmoud H., Kraner J.C. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea // J Analytical Toxicology. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 527–532.
18. Walson P.D. Personalized minimal effective concentration therapy // Clinical Therapeutics. – 2023. – Vol. 45 (12). – Pp. 1289–1292. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.015>
19. Jian J., He D., Gao S., Tao X., Dong X. Pharmacokinetics in pharmacometabolomics: Towards personalized medication // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1568. – <https://doi.org/10.3390/ph16111568>
20. Størset E., Bråten L.S., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Molden E., Kringen M.K. Impact of CYP2D6*2, CYP2D6*35, rs5758550, and related haplotypes on risperidone clearance in vivo // Eur J Clin Pharmacol. – 2024. – Jul 4. – <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03721-6>
10. Voronina T.A., Larionov V.B., Golovenko N.Ja., Nerobkova L.N., Gajdukov I.O. Rol' 3-oksimetabolita fenazepama i levany v realizacii ih nejrotrofnogo dejstva // Farmakokinetika i farmakodinamika. – 2014. – № 1. – S. 44–49.
11. Gordeev I.G., Oleneva E.V., Globenko A.A., Kapashin A.V., Mosolov S.N. Farmakokineticheskoe issledovanie bioekvivalentnosti orodispergiruemym tabletok fenazepama // Sovremennaa Terapiia Psichiceskikh Rasstrojstv. – 2020. – № 2. – S. 19–25. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.37.97.00>
12. Brunetti P., Giorgetti R., Tagliabracchi A., Huestis M.A., Busardò F.P. Designer benzodiazepines: A review of toxicology and public health risks // Pharmaceuticals (Basel). – 2021. – Vol. 14 (6). – Art. 560. – <https://doi.org/10.3390/ph14060560>
13. Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodejstviya preparatov, primenjaemyh v psichiatricheskoj praktike // Sovremennaa Terapiia Psichiceskikh Rasstrojstv. – 2019. – № S1. – S. 2–35. – <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2019.50.40828>
14. Hiemke C., Bergemann N., Clement H., Conca A., Deckert J. et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. // Pharmacopsychiatry. – 2018. – Vol. 51 (01/02). – Pp. 9–62. – <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
15. Miroshnichenko I.I., Platova A.I., Kuzmin I.I., Ivashchenko D.V. Kolichestvennoe opredelenie fenazepama i ego aktivnogo metabolita v plazme krovi cheloveka pri razlichnyh procedurah jekstrakcii // Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. – 2024. – № 13 (3). – S. 139–147. – <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-3-1609>
16. Chan B.K.C. Data analysis using R programming // Advances Exper Med Biol. – 2018. – 1082. – Pp. 47–122. – https://doi.org/10.1007/978-3-319-93791-5_2
17. Bailey K., Richards-Waugh L., Clay D., Gebhardt M., Mahmoud H., Kraner J.C. Fatality involving the ingestion of phenazepam and poppy seed tea // J Analytical Toxicology. – 2010. – Vol. 34. – Pp. 527–532.
18. Walson P.D. Personalized minimal effective concentration therapy // Clinical Therapeutics. – 2023. – Vol. 45 (12). – Pp. 1289–1292. – <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.09.015>
19. Jian J., He D., Gao S., Tao X., Dong X. Pharmacokinetics in pharmacometabolomics: Towards personalized medication // Pharmaceuticals (Basel). – 2023. – Vol. 16 (11). – Art. 1568. – <https://doi.org/10.3390/ph16111568>
20. Størset E., Bråten L.S., Ingelman-Sundberg M., Johansson I., Molden E., Kringen M.K. Impact of CYP2D6*2, CYP2D6*35, rs5758550, and related haplotypes on risperidone clearance in vivo // Eur J Clin Pharmacol. – 2024. – Jul 4. – <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03721-6>