

Ассоциация полиморфизма гена *CYP3A4*22* с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Ивашченко Д.В.¹, Терещенко О.В.², Смирнов В.В.^{3,4}, Рыжикова К.А.¹, Созаева Ж.А.¹, Пименова Ю.А.¹, Гришина Е.А.¹, Застрожин М.С.^{1,5}, Савченко Л.М.¹, Брюн Е.А.^{1,5}, Сычёв Д.А.¹

¹ – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва

² – ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

³ – ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

⁴ – ФГАУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁵ – ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗМ, Москва

Резюме. Введение. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов является общепринятым подходом к лечению синдрома отмены алкоголя (СОА). Феназепам – основной бензодиазепин, применяемый для лечения СОА в России. Феназепам метаболизируется изоферментами цитохрома *CYP3A4* и *CYP3A5*. Ассоциация полиморфизмов *CYP3A4* с параметрами безопасности приёма феназепама у пациентов с СОА ранее не исследовалась. **Материалы и методы.** В исследование были включены 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложнённого синдрома отмены алкоголя – СОА (F10.30 по МКБ-10). Динамическое наблюдение продолжалось 5 суток, в течение которых пациенты принимали феназепам. От каждого пациента было получено 5 мл венозной крови для определения носительства полиморфного варианта *CYP3A4*22* (rs35599367). Для фенотипирования активности *CYP3A4* измерялось отношение уровня 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в 10 мл утренней мочи, полученной от каждого пациента на 1-е и на 6-е сутки. Безопасность терапии оценивалась посредством шкалы UKU Side-Effects Rating Scale. Статистическая обработка осуществлялась в программе SPSS Statistics 21.0. **Результаты.** Группы участников были сопоставимы по демографическим, клиническим и анамнестическим параметрам. Анализ общего балла шкалы UKU и баллов подшкал психических нарушений и нарушений вегетативной системы, а также частоты и выраженности нежелательных побочных реакций не выявил значимых различий между носителями полиморфного и «дикого» вариантов *CYP3A4*22*. При оценке значений отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче в динамике у носителей полиморфной аллели *CYP3A4*22* наблюдалось увеличение активности *CYP3A4* на уровне тенденции к достоверности ($p = 0,051$). Роль приёма индукторов изофермента *CYP3A4* на данный факт была исключена. **Заключение.** В данном исследовании не была установлена ассоциация полиморфизма *CYP3A4*22* с параметрами безопасности феназепама у пациентов с СОА. Динамика активности *CYP3A4* между носителями полиморфного варианта *CYP3A4*22* и носителями «дикого» генотипа не достигала статистической значимости.

Ключевые слова: фармакогенетика; *CYP3A4*; *CYP3A5*; феназепам; синдром отмены алкоголя

Для цитирования:

Ивашченко Д.В., Терещенко О.В., Смирнов В.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Ассоциация полиморфизма гена *CYP3A4*22* с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 4–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

Associations of *CYP3A4*22* polymorphism with phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome

Ivashchenko D.V.¹, Tereshchenko O.V.², Smirnov V.V.^{3,4}, Ryzhikova K.A.¹, Sozaeva Zh.A.¹, Pimenova Yu.A.¹, Grishina E.A.¹, Zastrozhin M.S.^{1,5}, Savchenko L.M.¹, Bryun E.A.^{1,5}, Sychev D.A.¹

¹ – FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow

² – Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

³ – NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

⁴ – FSAEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia (Sechenovskiy University), Moscow

⁵ – Moscow Research Practical Center of Narcology, Moscow

Abstract. Introduction. Benzodiazepine tranquilizers usage is the generally accepted approach to the alcohol withdrawal syndrome (AWS) treatment. The most common benzodiazepine for AWS therapy in Russia is phenazepam. This drug is metabolized by *CYP3A4* and *CYP3A5* enzymes. The correlation between *CYP3A4* polymorphisms and phenazepam's safety has not been previously investigated. **Materials and methods.** 102 male patients with non-complicated AWS (F 10.3 by ICD-10) were involved into the study. For the 5 days of dynamic observation each participant of the study was prescribed phenazepam. To detect the *CYP3A4*22* (rs35599367) polymorphism 5 ml of venous blood from each patient was collected. On the first and the sixth days of the study 10 ml of urine was obtained from each participant. The measurement of 6-beta-hydroxycortisol/cortisol ratio in the urine samples was used to define *CYP3A4* activity. To evaluate

the safety of therapy UKU Side-Effects Rating Scale was applied. Statistical analysis was performed with SPSS Statistics 21.0. *Results.* Participants in two groups were comparable in demographic, clinical and anamnestic parameters. Overall UKU rate, rates of Psychiatric and Autonomous nervous system UKU subscales and frequency and severity of side effects did not differ significantly between carriers of polymorphic and wild-type *CYP3A4*22* variants. In *CYP3A4*22* carriers was observed trend towards significance in increase of *CYP3A4* activity ($p = 0.051$). However there were no statistically significant differences in *CYP3A4* inducers prescription between CC-homozygous and T allele carriers. *Conclusion.* In this study the association between the *CYP3A4** polymorphism and phenazepam's safety in patients with AWS was not detected. The differences of *CYP3A4* activity in CC carriers and T allele carriers did not achieve statistical significance.

Keywords: pharmacogenetics; phenazepam; *CYP3A4*; *CYP3A5*; alcohol withdrawal syndrome

For citations:

Ivashchenko D.V., Tereshchenko O.V., Smirnov V.V., Ryzhikova K.A., Sozaeva Zh.A., Pimenova Yu.A., Grishina E.A., Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. Associations of *CYP3A4*22* polymorphism with phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2018;2:4–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10001

Введение

Бензодиазепиновые транквилизаторы по механизму действия являются агонистами ГАМК-рецепторов [1]. Выраженность эффектов бензодиазепиновых транквилизаторов определяется взаимодействием с определёнными субъединицами данных рецепторов: альфа-1 субъединица – седативный эффект, альфа-2 субъединица – анксиолитический и в значительной степени противосудорожный эффекты, альфа-3 субъединица – противосудорожный эффект [2–4]. Применение бензодиазепиновых транквилизаторов является общепринятым подходом к лечению синдрома отмены алкоголя (СОА) [5–7]. Основным бензодиазепином, применяемым для лечения СОА в России, является отечественный препарат феназепам (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) [8, 9]. Бензодиазепины являются относительно безопасными лекарственными средствами (ЛС), однако им присущ ряд неблагоприятных побочных реакций (НПР), в частности развитие синдрома отмены, лекарственной зависимости, чрезмерной седации, гипотензии и падений (в особенности у пожилых), угнетение дыхания у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких [5, 10]. Точный подбор индивидуальной дозы позволяет предотвратить развитие НПР при терапии бензодиазепинами. На сегодняшний день наиболее перспективным методом персонализации фармакотерапии является фармакогенетический подход, который предполагает подбор препарата и его дозы в зависимости от определяющих его фармакокинетику и фармакодинамику генетических факторов.

Согласно данным литературы, подтверждённым нашими собственными исследованиями, феназепам метаболизируется изоферментами цитохрома P-450 семейства *CYP3A* [11, 12]. Данные изоферменты представлены в гепатоцитах человека в виде *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* и *CYP3A43* [13], из них в метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы только *CYP3A4* и *CYP3A5* [14]. Гены, кодирующие данные изоферменты, расположены на соседних локусах 7 хромосомы [15]. Ввиду структурной схожести молекул *CYP3A4* и *CYP3A5* до 85 % их субстратов являются общими [16]. *CYP3A5*

считается высокополиморфным – описано до 25 его аллельных вариантов; функциональной аллелью считается *CYP3A5*1* [16]. У европеоидов очень распространён (до 80–90 %) полиморфный вариант гена *CYP3A5*3* (rs776746), характеризующийся сниженной экспрессией фермента [16]. Однако наличие хотя бы одной аллели *CYP3A5*1* приводит к выраженной экспрессии *CYP3A5* в печени [15]. Ген *CYP3A4* низкополиморфен, поэтому активность *CYP3A4* определяется преимущественно экзогенными факторами [16, 17]. Исходя из этих данных, влияние *CYP3A4* на метаболизм ЛС целесообразно изучать при помощи фенотипирования изофермента: генотипирование в меньшей степени указывает на скорость метаболизма [17].

Взаимосвязь параметров фармакокинетики и фармакодинамики бензодиазепиновых транквилизаторов с полиморфизмами генов *CYP3A4* и *CYP3A5* изучалась лишь в незначительном количестве работ. Наиболее часто они были посвящены исследованию фармакокинетики специфичного субстрата изофермента *CYP3A4* мидазолама с целью установления влияния генотипа на активность изофермента [18–21]. При этом авторами работ не рассматривались клинические эффекты мидазолама в зависимости от генотипов *CYP3A4* и *CYP3A5*. Феназепам не зарегистрирован за пределами Российской Федерации и потому не изучался в зарубежных клинических фармакогенетических исследованиях. Необходимо проведение собственных фармакогенетических исследований для успешного применения феназепама в клинической практике. Ранее нами были изучены ассоциации носительства *CYP3A5*3* с НПР при приёме феназепама [22]. Однако требуется провести анализ для другого биомаркера – полиморфизма гена *CYP3A4*22*, ассоциированного со снижением активности изофермента. Целью данной работы является выявление взаимосвязей между носительством полиморфизма *CYP3A4*22* и параметрами безопасности приёма феназепама у пациентов с СОА.

Материалы и методы

Исследование проводилось в условиях наркологического стационара на базе Московский НПЦ

наркологии с 13.10.2016 г. по 31.01.2017 г. Одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России от 13.09.2016 г. Было включено 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложнённого синдрома отмены алкоголя – СОА (F10.30 по МКБ-10), все пациенты страдали синдромом алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10). Включение в исследование происходило в первые 24 ч после госпитализации. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- 1) возраст от 18 до 55 лет;
- 2) отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации;
- 3) отсутствие коморбидного психического расстройства;
- 4) отсутствие противопоказаний для приёма бензодиазепиновых транквилизаторов;
- 5) отрицательный экспресс-тест на наркотики при госпитализации;
- 6) 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 тяжёлых осложнений синдрома отмены алкоголя: делирий, судорожные припадки;
- 2) выявление непереносимости бензодиазепиновых транквилизаторов;
- 3) отказ больного от продолжения участия в исследовании.

Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 суток, согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по купированию СОА. В этот период пациенты получали детоксикационную и медикаментозную терапию, в состав которой обязательно входил транквилизатор из группы бензодиазепинов. В 100 % случаев применялся бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, или Феназепам («Фензитат», таблетки по 1 мг, производитель: ОАО «Татхимфармпрепараты», г. Казань, Россия). Помимо бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, в ограниченном количестве случаев ($n = 48$) пациенты принимали Карбамазепин («Карбамазепин», таблетки по 200 мг, производитель: ЗАО «АЛСИ Фарма», г. Москва, Россия) и/или Паглюферал («Паглюферал 3» (содержит фенобарбитал, папаверин, кальция глюконат, бромизовал, кофеин-бензоат натрия), таблетки по 100 мг, производитель: ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», г. Москва, Россия). Назначение Карбамазепина во время купирования синдрома отмены алкоголя проводилось на усмотрение лечащего врача, суточная доза всегда

составляла 300 мг. Паглюферал также назначался по усмотрению лечащего врача, в дозе 200 мг на ночь для усиления снотворного эффекта бензодиазепинов.

На 6-е сутки оценивалось наличие НПП при помощи шкалы UKU Side-Effects Rating Scale, а также проводился отбор 5 мл венозной крови. Из образцов крови была выделена нативная ДНК с использованием коммерческих наборов (производитель – ООО «Синтол»). Выделенная ДНК была заморожена при -80°C и в дальнейшем использована для генотипирования.

От каждого пациента в 1-е сутки и на 6-е сутки было также получено 10 мл утренней мочи для измерения отношения уровня 6-бета-гидрокортизола к кортизолу. Данный тест применялся с целью фенотипирования активности изофермента *CYP3A4*: более высокое значение метаболического отношения означало более высокую активность цитохрома. Измерение уровня кортизола и 6-бета-гидрокортизола проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе Agilent G1978B Multimode Source for 6410 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, Inc., USA).

Перечень нежелательных побочных реакций включал в себя снижение концентрации внимания, астению/вялость/повышенную утомляемость, сонливость/седацию, ухудшение памяти, депрессию, внутреннее напряжение/беспокойство, увеличение длительности сна, уменьшение длительности сна, увеличение интенсивности сновидений, эмоциональное безразличие, нарушение аккомодации, гиперсаливация, сухость во рту, тошноту/рвоту, диарею, запор, затруднение мочеиспускания, полиурию/полидипсию, ортостатическое головокружение, сердцебиение/тахикардию, фоточувствительность, усиление полового влечения, ослабление полового влечения, головную боль, выраженность НПП по мнению пациента и выраженность НПП по мнению врача.

Генотипирование

Количество и качество экстрагированной ДНК тестировалось на пригодность для последующих ферментативных реакций с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). В каждый раунд экстракции включали контроль на контаминацию ДНК Homo sapiens. Образцы ДНК хранились в элюирующем буфере при температуре -80°C . Определение полиморфного варианта *CYP3A4*22* (rs35599367) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

Статистическая обработка проводилась в программе SPSS Statistics 21.0. Применялись методы непараметрической статистики для сравнения количественных переменных между группами – критерий

Манна-Уитни. Частотный анализ НПР между группами пациентов в зависимости от генотипа *CYP3A4*22* проводился при помощи метода Хи-квадрат Пирсона (таблицы сопряженности).

Результаты

Как следует из табл. 1, значимых различий между группами гомо- и гетерозигот не наблюдалось при сравнении возраста, особенностей течения синдрома зависимости от алкоголя, а также средней суточной дозы феназепама. Из биохимических маркеров у гетерозигот наблюдались статистически значимо более высокие уровни глюкозы и АСТ, для других биохимических показателей значимых различий не было обнаружено.

При сравнении гомозигот и гетерозигот по общему баллу шкалы UKU, её подшкалам психических

нарушений и нарушений вегетативной системы, а также частотам отдельных нежелательных побочных реакций не было обнаружено статистически значимых различий (табл. 2).

При оценке значений метаболического отношения 6-бета-гидрокортизола к кортизолу в моче в динамике не было выявлено статистически значимых различий между носителями полиморфного и «дикого» вариантов *CYP3A4*22* (табл. 3).

Интересным является факт, что у носителей полиморфной аллели *CYP3A4*22* отмечено увеличение активности *CYP3A4* между 1- и 6-ми сутками. Данные различия определены на уровне тенденции к достоверности ($p = 0,051$) (табл. 3). Стоит отметить, что при этом не было выявлено статистически значимых различий при сравнении групп по назначаемой медикаментозной терапии, включавшей индукторы изоферментов семейства *CYP3A* (табл. 4).

Таблица 1

Характеристика участников исследования по демографическим, клиническим и анамнестическим количественным параметрам

Переменные	Генотип <i>CYP3A4*22</i>	N	Среднее	Стд. отклонение	Достоверность различий p
Возраст	СС	95	41,49	8,32	0,916
	СТ+ТТ	7	41,29	11,71	
	Итого	102	41,48	8,52	
Возраст первой пробы алкоголя	СС	95	13,14	7,48	0,858
	СТ+ТТ	7	16,00	1,15	
	Итого	102	15,68	2,60	
Возраст начала систематического злоупотребления	СС	95	23,78	6,03	0,664
	СТ+ТТ	7	24,86	10,62	
	Итого	102	23,85	6,38	
Возраст формирования СОА	СС	95	28,36	6,74	0,735
	СТ+ТТ	7	28,86	10,48	
	Итого	102	28,39	6,98	
Средняя толерантность	СС	95	21,27	7,92	0,935
	СТ+ТТ	7	27,89	23,45	
	Итого	102	21,72	9,69	
Максимальная толерантность	СС	95	29,63	11,01	0,558
	СТ+ТТ	7	35,91	20,93	
	Итого	102	30,06	11,89	
Средняя длительность запоя	СС	95	21,07	22,25	0,745
	СТ+ТТ	7	23,00	30,89	
	Итого	102	21,21	22,75	
АЛТ	СС	95	74,15	63,78	0,216
	СТ+ТТ	7	99,69	65,55	
	Итого	102	75,90	63,90	
АСТ	СС	95	83,87	76,18	0,038
	СТ+ТТ	7	109,61	41,32	
	Итого	102	85,64	74,47	

Окончание табл. 1

Переменные	Генотип CYP3A4*22	N	Среднее	Стд. отклонение	Достоверность различий p
Глюкоза	CC	95	4,81	0,71	0,002
	CT+TT	7	6,06	1,17	
	Итого	102	4,90	0,81	
ГГТП	CC	95	208,86	313,78	0,375
	CT+TT	7	233,61	182,64	
	Итого	102	210,56	306,03	
Холестерин	CC	95	5,43	1,23	0,756
	CT+TT	7	6,01	2,18	
	Итого	102	5,47	1,31	
Суточная доза феназепам	CC	95	6,17	2,14	0,474
	CT+TT	7	5,71	1,38	
	Итого	102	6,14	2,09	
Длительность алкоголизма (лет)	CC	95	13,14	7,48	0,858
	CT+TT	7	12,43	6,90	
	Итого	102	13,09	7,41	

Таблица 2

Средний балл шкалы UKU Side Effects Rating Scale и её подшкал

Название подшкалы UKU	Генотипы CYP3A4*22	N	Среднее	Стандартное отклонение	Достоверность различий p
Психические нарушения	CC	95	6,54	4,15	0,821
	CT+TT	7	6,86	4,18	
Нарушения вегетативной нервной системы	CC	95	1,56	1,98	0,287
	CT+TT	7	2,29	2,63	
Другие НПП	CC	95	0,28	0,71	0,903
	CT+TT	7	0,29	0,76	
Общий балл UKU	CC	95	8,47	5,70	0,816
	CT+TT	7	9,29	6,92	

Таблица 3

Активность изофермента CYP3A4 согласно отношению 6-бета-гидрокортизона к кортизолу в зависимости от генотипа CYP3A4*22

Переменные	Генотип CYP3A4*22	N	Среднее	Стд. отклонение	Достоверность различий p
Отношение 6-бета-гидрокортизол/кортизол в 1 сутки	CC	94	3,45	3,30	0,112
	CT+TT	7	1,87	1,53	
Отношение 6-бета-гидрокортизол/кортизол на 6 сутки	CC	94	2,82	3,07	0,173
	CT+TT	7	6,56	6,92	
Динамика активности CYP3A4 согласно изменению метаболического отношения 6-бета-гидрокортизол/кортизол	CC	93	-0,63	4,04	0,051
	CT+TT	7	4,69	7,71	

Принимаемая фармакотерапия у пациентов с разделением по генотипу *CYP3A4*22*

Принимаемые одновременно препараты	Генотипы <i>CYP3A4*22</i>				Достоверность различий <i>p</i>
	СС (<i>n</i> = 95)		СТ+ТТ (<i>n</i> = 7)		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Монотерапия феназепамом	59	62,1	5	71,4	0,368
Феназепам+паглюферал+карбамазепин	3	3,2	1	14,3	
Феназепам+паглюферал	23	24,2	1	14,3	
Феназепам+карбамазепин	10	10,5	0	0,0	

Обсуждение

Частота встречаемости полиморфного варианта *CYP3A4*22* является низкой, составляя у европеоидов около 5 % [23, 24]. Показано, что носительство данного полиморфизма сопряжено со снижением экспрессии и активности фермента *CYP3A4* в печени [20, 24]. Относительно фармакокинетики бензодиазепинов, имеются данные о снижении метаболизма мидазолама у носителей *CYP3A4*22*, перенёсших аллотрансплантацию почки [25].

В нашем исследовании не было обнаружено значимых различий по демографическим переменным между сравниваемыми группами, за исключением уровня глюкозы и АСТ.

Оба этих показателя были статистически значимо ниже у носителей СС генотипа. Однако данную закономерность невозможно объяснить с точки зрения изменения активности *CYP3A*, поэтому это является случайной находкой.

По результатам проведённого нами исследования не было получено данных, свидетельствующих о взаимосвязи полиморфного варианта гена *CYP3A4*22* и показателями безопасности применения феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Общий балл и подшкалы «Психические нарушения» и «Нарушения вегетативной нервной системы» шкалы UKU между двумя группами статистически значимо не различались. Сравнимые группы пациентов не отличались также по частоте и выраженности отдельных нежелательных побочных реакций.

У носителей аллели Т наблюдалось повышение активности *CYP3A4* уровне тенденции к достоверности ($p = 0,051$). Полученные данные не могут быть объяснены одновременным приёмом паглюферала и карбамазепина, известными как индукторы изоферментов *CYP3A*, поскольку анализ назначаемой фармакотерапии не показал статистически значимых различий между группами в зависимости от генотипа *CYP3A4*22*.

Заключение

В данном исследовании нами не было обнаружено ассоциаций полиморфизма *CYP3A4*22* с параметрами безопасности терапии феназепамом у пациентов с СОА. Частота и выраженность отдельных НПР не отличалась у носителей генотипа СС и носителей Т аллели. Различия активности изофермента *CYP3A4* у пациентов сравниваемых групп не достигли статистической значимости. Наиболее вероятно, что генотипирование полиморфного маркера *CYP3A4*22* не является целесообразным для персонализации приёма феназепама.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта №18-315-00005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ивашенко Дмитрий Владимирович
 Автор, ответственный за переписку
 e-mail: dvi1991@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-7663-710X
 SPIN-код: 6317-9833
 к.м.н., научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины, ассистент кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ivashchenko Dmitriy
 Corresponding author
 e-mail: dvi1991@yandex.ru
 ORCID ID: 0000-0002-7663-710X
 SPIN-код: 6317-9833
 MD, PhD, research fellow of Personalized medicine department of RIPM RMACPE Russia, Moscow

Терещенко Олеся

ORCID ID: 0000-0002-2659-7998

SPIN-код: 1375-1114

студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Tereshchenko Olyesya

ORCID ID: 0000-0002-5251-5319

SPIN code: 4669-2059

student of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Смирнов Валерий

к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), заведующий лабораторией клинической фармакологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Smirnov Valeriy

PhD, head of laboratory of Clinical Pharmacology of National Research Center - Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation; I.M. Sechenov First Moscow State

Рыжикова Кристина Анатольевна

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

н. с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Ryzhikova Kristina

ORCID ID: 0000-0003-3505-8520

research fellow of molecular medicine department of RIPM RMANCPE Russia, Moscow

Созаева Жаннет Алимовна

лаборант кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Sozaeva Zhannet

laboratory assistant of the Department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMANCPE MOH Russia, Moscow

Пименова Юлия Алексеевна

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

м.н.с. отдела молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Pimenova Yulia

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

junior research fellow of molecular medicine department of RIPM Russia, Moscow

Гришина Елена Анатольевна

в.н.с., к.б.н., доцент, зав. отделом молекулярной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Grishina Elena

PhD, head of molecular medicine department of RIPM RMANCPE RIPM RMANPCE Russia, Moscow

Застрожин Михаил Сергеевич

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

к.м.н., ассистент кафедры наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Zastrozhin Mikhail

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, lecturer of Narcology Department of RMANPCE, Saint-Petersburg

Савченко Людмила Михайловна

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

к.м.н., доцент, учёный секретарь, профессор кафедры наркологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Savchenko Lyudmila

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, professor of Narcology Department of RMANPCE, Saint-Petersburg

Брюн Евгений Алексеевич

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN-код: 1241-0701

д.м.н., профессор, зав. кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Brun Yevgeny

ORCID ID: 0000-0001-6722-2810

SPIN code: 1241-0701

MD, PhD, head of Narcology Department of RMANPCE, Russia, Moscow

Сычёв Дмитрий Алексеевич

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

SPIN-код: 4525-7556

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Sychev Dmitry**ORCID ID: 0000-0002-4496-3680**

SPIN code: 4525-7556

MD, Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head of department of clinical pharmacology and therapy, FSBEI FPE RMANCPE MOH Russia, Moscow

Литература / References

1. Haefely W.E. Pharmacology of the Benzodiazepine Receptor. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1989, 238(5–6):294–301.
2. Mckernan R.M., Rosahl T.W., Reynolds D.S., Sur C., Wafford K.A., Atack J.R. et al. Sedative but not anxiolytic properties of benzodiazepines are mediated by the GABA(A) receptor alpha1 subtype. Nat Neurosci 2000, 3(6):587–592.
3. Low K., Crestani F., Keist R., Benke D., Brunig I., Benson J.A. et al. Molecular and neuronal substrate for the selective attenuation of anxiety. Science 2000, 290(5489):131–134.
4. Keist R., Mandelli M., Ohler H.M., Rudolph U.W.E. Molecular Targets for the Myorelaxant Action of Diazepam. Mol Pharmacol 2001, 59(3) 442–445.
5. Amato L., Minozzi S., Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2011, 15;(6).
6. Sachdeva A., Choudhary M., Chandra M. Alcohol withdrawal syndrome: Benzodiazepines and beyond. J Clin Diagnostic Res 2015. 9(9):VE01-VE07.
7. Афанасьев В.В., под ред. Алкогольный абстинентный синдром. СПб: «Интермедика», 2002. с. 336.
8. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств 2014, 2: 20–25.
9. Осадчий 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, 1:2–10.
10. Lu X.M., Zhu J.P., Zhou X.M. The effect of benzodiazepines on insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta- analysis of treatment efficacy and safety. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016, 11:675–685.
11. Maskell P.D., De Paoli G., Seetohul L., Pounder D.J. Phenazepam: The drug that came in from the cold. J Forensic Leg Med 2012, 19(3):122–125.
12. Ivashchenko D.V., Rudik A.V., Poloznikov A.A., Nikulin S.V., Smirnov V.V., Tonevitsky A.G. et al. Which cytochrome P-450 metabolizes phenazepam? Step by step in silico, in vitro, and in vivo studies. Drug Metab Pers Ther. 2018, 33(2):65–73.
13. Lamba J., Hebert J.M., Schuetz E.G., Klein T.E., Altman R.B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP3A5. Pharmacogenet Genomics 2012, 22(7):555–558.
14. Fukasawa T., Suzuki A., Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P-450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. J Clin Pharm Ther 2007, 32(4):333–341.
15. Kuehl P., Zhang J., Lin Y., Lamba J., Assem M., Schuetz J. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat genet 2001, 27(4):383–391.
16. Werk A.N., Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. Clin pharmacol ther 2014, 96(3):340–348.
17. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P-450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther 2013, 1(138):103–141.
18. Miao J., Jin Y., Marunde R.L., Kim S., Quinney S., Radovich M. et al. Association of genotypes of the CYP3A cluster with midazolam disposition in vivo. Pharmacogenomics J 2009, 9(5):319–326.
19. He P., Court M., Greenblatt D., Vonmoltke L. Genotype-phenotype associations of cytochrome P-450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. Clin Pharmacol Ther 2005, 77(5):373–387.
20. de Jonge H., Elens L., de Loor H., van Schaik R.H., Kuypers D.R.J. The CYP3A4*22 C>T single nucleotide polymorphism is associated with reduced midazolam and tacrolimus clearance in stable renal allograft recipients. Pharmacogenomics J 2015, 15(2):144–152.
21. Floyd M.D., Gervasini G., Masica A.L., Mayo G., George A.L., Bhat K. et al. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. Pharmacogenetics 2003, 13(10):595–606.
22. Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Агузаров А.Д. и соавт. Изучение ассоциации полиморфизма гена CYP3A5 rs776746 с безопасностью феназепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Наркология 2017, 3(181): 36–47.
23. Elens L., van Gelder T., Hesselink D.A., Haufroid V., van Schaik R. CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. Pharmacogenomics 2013, 14(1):47–62.
24. Wang D., Guo Y., Wrighton S.A., Cooke G.E., Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J 2011, 11(4):274–286.
25. Okubo M., Murayama N., Shimizu M., Shimada T., Guengerich F.P., Yamazaki H. The CYP3A4 intron 6 >T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with reduced CYP3A4 protein level and function in human liver microsomes. J Toxicol Sci 2013, 38 (3):349–354.