

Полиморфизм гена *GRIK1* как предиктор безопасности применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Брылёва А.А.^{1,3}, Иващенко Д.В.¹, Соловьёва М.А.², Кибитов А.О.², Брюн Е.А.¹, Сычёв Д.А.¹

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

² – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

³ – ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Для цитирования:

Брылёва А.А., Иващенко Д.В., Соловьёва М.А., Кибитов А.О., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Полиморфизм гена *GRIK1* как предиктор безопасности применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 17–18. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10005

Введение

Ген *GRIK1* кодирует одну из 4 субъединиц каинатного рецептора семейства ионотропных рецепторов N-ацетил-D-аспартата (NMDA). Данный полиморфизм rs2832407 представляет собой интронную замену нуклеотида С на А. *Kranzler HR* и *Covault J* (2009) обнаружили, что минорная аллель А связана с алкогольной зависимостью [1] и носительство копии (генотип СА или АА) данной аллели увеличивало риск алкоголизма по сравнению с гомозиготами «дикого» типа (СС). Также было описано влияние гена *GRIK1* на топирамат, что интересно с точки зрения лечения синдрома отмены алкоголя (СОА) [2, 3].

«Золотой стандарт» лечения СОА – бензодиазепиновые транквилизаторы. Феназепам – российский оригинальный сильнодействующий бензодиазепин. Ранее гены глутаматных рецепторов не изучались в качестве предикторов безопасности применения бензодиазепинов при терапии СОА.

Цель

Определить роль *GRIK1* rs2832407 в развитии неблагоприятных побочных реакций у пациентов с СОА при применении феназепама.

Материалы и методы

В исследование были вовлечены 98 пациентов мужского пола с неосложнённым синдромом отмены алкоголя (F 10.3 по МКБ-10) через 24 ч после их поступления в больницу. В течение 6 дней динамического наблюдения каждому из пациентов был назначен феназепам. 35 участникам были дополнительно назначены Паглюферал (содержит фенобарбитал, кофеин-бензоат натрия, бромизовал, папаверин) 200 мг/день и/или карбамазепин 300 мг/день. Была сформирована подгруппа «Монотерапия феназепамом» в количестве 63 пациентов. У каждого участника исследования для генотипирования было взято 5 мл венозной крови. Образцы ДНК были проанализированы с помощью ПЦР в реальном времени для выявления полиморфизма гена *GRIK1* rs2832407 (С – доминантный аллель). Безопасность терапии оценивалась по шкале оценки неблагоприятных побочных реакций UKU на 6-й день лечения. Анализ данных проводился с использованием SPSS Statistics 21.0 – тест Манна-Уитни был применён для сравнения баллов по шкале UKU между носителями генотипов СС и СА + АА.

Результаты

Распределение генотипов *GRIK1* rs2832407 соответствовало закону Харди-Вайнберга (χ^2 -квadrat = 2,51, $p > 0,05$): 41 носитель гомозиготных СС (41,8 %), 50 генотипов СА (51 %) и 7 АА (7,2 %).

Были установлены значимые ассоциации полиморфного маркера *GRIK1* rs2832407 с параметрами безопасности терапии феназепамом. В частности, носители аллели А (генотипы АА и АС) отмечали большую

выраженность психических неблагоприятных побочных реакций согласно соответствующей подшкале UKU ($7,26 \pm 4,58$ против $5,59 \pm 3,16$, $p = 0,035$), а также большую выраженность вегетативных нарушений ($2,09 \pm 2,17$ против $0,95 \pm 1,64$, $p = 0,004$). Общий балл шкалы UKU также в среднем был выше у носителей аллели А ($9,74 \pm 6,16$ против $6,85 \pm 4,75$, $p = 0,010$).

Данные ассоциации не были более выражены в подгруппе «Монотерапия феназепамом». Анализ данных 35 пациентов, принимавших паглюферал и карбамазепин, подтвердил результаты только по общему баллу UKU ($p = 0,023$).

Заключение

Найдена связь полиморфизма гена *GRIK1* rs2832407 с безопасностью фармакотерапии СОА. Носительство аллели А является фактором риска развития неблагоприятных побочных реакций. Исключительная роль бензодиазепиновых транквилизаторов не подтверждена. Требуется проведение дальнейших исследований с включением других полиморфизмов генов NMDA-рецепторов.

Литература

1. Kranzler HR, Gelernter J, Anton RF, et al. Association of markers in the 3' region of the GluR5 kainate receptor subunit gene to alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33:925–930.
2. Kranzler HR, Covault J, Feinn R. Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism. *Am J Psychiatry.* 2014;171:445–452.
3. Chamindi Seneviratne, Bankole A. Johnson. Advances in Medications and Tailoring Treatment for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Res.* 2015;37:15–28.

Полиморфизмы генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* как предикторы эффективности лечения ожирения сибутрамином

Галиева М.О.¹, Трошина Е.А.¹, Мазурина Н.В.¹, Волынкина А.П.²

- ¹ – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ, Москва
² – ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» МЗ РФ, Воронеж

Для цитирования:

Галиева М.О., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Волынкина А.П. Полиморфизмы генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* как предикторы эффективности лечения ожирения сибутрамином // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2018. – № 2. – С. 18–19. DOI: 10.24411/2588-0527-2018-10006

Введение

Большинство лекарственных средств, используемых для фармакотерапии ожирения в настоящее время, имеют центральный механизм действия. Одним из таких препаратов является сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синаптической щели. Однако эффективность проводимой терапии у пациентов с ожирением крайне вариабельна.

Цель

Целью нашего исследования было оценить влияние полиморфизма генов *GNB3*, *SERT*, *NET* и *TPH2* на результаты лечения ожирения сибутрамином.

Материалы и методы

В рамках Всероссийской наблюдательной программы ПримаВера было сформирована группа пациентов, не достигшая клинически значимого снижения массы тела на 5 % за 3 мес. терапии сибутрамином