

## ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИЕМЕ БРОМДИГИДРОХЛОРФЕНИЛБЕНЗОДИАЗЕПИНА ПАЦИЕНТАМИ С СИНДРОМОМ ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2C19

© Д.В. Иващенко<sup>1</sup>, К.А. Рыжикова<sup>1</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, М.С. Застрожин<sup>1,2</sup>, Е.А. Гришина<sup>1</sup>, Л.М. Савченко<sup>1</sup>, Е.А. Брюн<sup>1,2</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУ «Московский научно-практический центр наркологии» ДЗМ, Москва, Россия

**ВВЕДЕНИЕ.** Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин – отечественный транквилизатор, широко применяемый в психиатрии, неврологии, наркологии и общей медицине. В частности, данный препарат используется при купировании синдрома отмены алкоголя (СОА). Изофермент CYP2C19 участвует в метаболизме многих бензодиазепинов, поэтому его ген может быть включен в фармакогенетическое исследование бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Ранее не проводились исследования роли полиморфизмов гена CYP2C19 как биомаркеров безопасности данного препарата.

**МЕТОДЫ.** В исследование были включены 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного СОА (F10.30 по МКБ-10). Динамическое наблюдение длилось 6 сут, в течение которых пациенты принимали бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам). Часть пациентов (n=38) принимали дополнительно паглюферал (комбинированный препарат, содержит фенобарбитал, кофеин-бензоат натрия, папаверин, бромурал) и/или карбамазепин. От каждого пациента было получено 5 мл венозной крови для генотипирования: с применением полимеразной цепной реакции в реальном времени определялось носительство полиморфных вариантов гена CYP2C19\*2 (rs4244285), \*3 (rs4986893) и \*17 (rs12248560). Безопасность терапии оценивалась при помощи Шкалы оценки нежелательных эффектов – UKU Side Effects Rating Scale. Анализ данных проводился в программном пакете SPSS Statistics 21.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** У носителей CYP2C19\*2 GA+AA по сравнению с гомозиготами GG значительно чаще наблюдались такие нежелательные побочные реакции (НПР), как «полиурия/полидипсия» средней степени выраженности (33,3% vs 9%, p=0,016) и «сердцебиение/тахикардия» (16,7% vs 3,8%, p=0,018). Наблюдаемая ассоциация «Полиурии/полидипсии» с генотипами CYP2C19\*2 GA+AA сохранялась в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия» (37,5% vs 0%, p=0,006). Полиморфизм CYP2C19\*17 на уровне слабого тренда ассоциировался с меньшей частотой НПР «полиурия/полидипсия» среди пациентов, принимавших бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в виде монотерапии - носители аллели T отмечали НПР в 16,9% случаев, тогда как гомозиготы CC - в 24,2% (p=0,067).

**ВЫВОДЫ.** Обнаружены значимые ассоциации полиморфизма CYP2C19\*2 с отдельными НПР при приеме бромдигидрохлорфенилбензодиазепина в составе терапии СОА. Не отмечено значимой роли CYP2C19\*17 в прогнозировании риска развития НПР бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Ген CYP2C19 является значимым предиктором безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина и нуждается в дальнейшем изучении.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фармакогенетика; синдром отмены алкоголя; бензодиазепиновые транквилизаторы; CYP2C19

## PHARMACOGENETIC EVALUATION OF ADVERSE EVENTS' RISK IN PATIENTS WITH ALCOHOL WITHDRAWAL SYNDROME TAKING BROMDIHYDROCHLORPHENYL BENZODIAZEPINE: THE ROLE OF CYP2C19 GENE POLYMORPHISMS

© D.V. Ivashchenko<sup>1</sup>, K.A. Ryzhikova<sup>1</sup>, Z.A. Sozaeva<sup>1</sup>, M.S. Zastrozhin<sup>1,2</sup>, E.A. Grishina<sup>1</sup>, L.M. Savchenko<sup>1</sup>, E.A. Bryun<sup>1,2</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Research Practical Center of Narcology, Moscow, Russia

**INTRODUCTION.** Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine is the Russian original tranquilizer which widely using in psychiatry, narcology, neurology and general medicine. Particularly, that drug prescribing for patients with alcohol withdrawal syndrome (AWS). Isoenzyme CYP2C19 takes part in metabolism of the most of benzodiazepines, so the gene CYP2C19 might be included into pharmacogenetics study of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine. There was no study of CYP2C19 polymorphisms as biomarkers of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine's safety.

**METHODS.** 102 male patients with non-complicated AWS (F 10.3 by ICD-10) were involved into the study. During 6 days of dynamic observation each participant was prescribed bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine (Phenazepam). 5 ml of venous blood was collected from each participant for genotyping. 38 participants were added Pagluferal (contains phenobarbitalum, natrium coffeine-benzoate, bromisoval, papaverine) and/or Carbamazepine. Blood samples were analyzed to detect the CYP2C19\*2 (rs4244285), \*3 (rs4986893) и \*17 (rs12248560) polymorphisms. Safety of therapy was evaluated with UKU Side Effects Rating Scale. Data analysis was performed with SPSS Statistics 21.0.

**RESULTS.** Carriers of CYP2C19\*2 GA+AA genotypes compared to GG homozygous significantly more often had such adverse effects as «Polyuria/polydipsia» in mean grade of penetration (33,3% vs 9%, p=0,016) and «Palpitations/Tachycardia» (16,7% vs 3,8%, p=0,018). Observed relationship between «Polyuria/polydipsia» and CYP2C19\*2 GA+AA genotypes was confirmed in the subgroup «Combined pharmacotherapy» (37,5% vs 0%, p=0,006). CYP2C19\*17 polymorphism in tendency to significance was associated with less frequent AE «Polyuria/polydipsia» among patients taking bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine as monotherapy carriers of allele T had that AE in 16,9%, and CC homozygous in 24,2% (p=0,067).



CC BY-NC-SA 4.0

**CONCLUSION.** Significant associations between CYP2C19\*2 polymorphism and several AE in patients with alcohol withdrawal syndrome taking bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine. Substantial role of CYP2C19\*17 as predictor of AE associated with bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine was not confirmed. Gene CYP2C19 is the sufficient biomarker of bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine's safety profile and needs further research.

**KEYWORDS:** pharmacogenetics; alcohol withdrawal syndrome; benzodiazepine tranquilizers; CYP2C19

## ВВЕДЕНИЕ

Бензодиазепиновые транквилизаторы – широко применяемые лекарственные средства (ЛС) в современной психиатрии, наркологии, неврологии, анестезиологии [1–4]. Клинический эффект бензодиазепинов реализуется путем взаимодействия с тормозными ГАМК-А-рецепторами в центральной нервной системе (ЦНС) [5–7]. Выделяют следующие эффекты данной группы ЛС: транквилизирующий, миорелаксирующий, противосудорожный, гипнотический, вегетостабилизирующий [1, 6, 8]. Широкий терапевтический коридор дозировок бензодиазепиновых транквилизаторов создает мнимое впечатление, что данные ЛС практически не представляют угрозы для пациента. Но спектр нежелательных побочных реакций (НПР) многократно описан в литературе – это синдром отмены, развитие лекарственной зависимости, чрезмерной седации, гипотензии и падений, угнетения дыхания в сочетании с опиатами и барбитуратами, а также развитие обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [3, 6, 9, 10].

Риск НПР повышается у пациентов с сопутствующей патологией [11]. К таким больным относятся пациенты с синдромом отмены алкоголя (СОА) – хроническая алкогольная интоксикация приводит к повреждению печени, повышению толерантности к снотворным средствам, высокому риску развития лекарственной зависимости [12–15]. Как следствие, даже терапевтические дозы могут плохо переноситься больным. Проведенные исследования безопасности бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с СОА обнаружили, что НПР отмечают до 85% больных [15–18]. Но индивидуальные факторы риска непереносимости НПР не были выявлены авторами проведенных исследований.

Наиболее перспективными для изучения биомаркерами эффективности и безопасности бензодиазепинов являются гены изоферментов цитохрома P450, участвующие в их метаболизме. Изофермент CYP2C19, наряду с CYP3A4, считается основным цитохромом, метаболизирующим диазепам, флунизтразепам, клобазам и квазепам [19]. Несмотря на то что CYP2C19 составляет только 1% всех цитохромов печени [20], он связан с фармакокинетикой 10% применяемых лекарственных средств: антиагрегантов, антидепрессантов, бензодиазепинов [21]. Ген CYP2C19 насчитывает более 30 полиморфных вариантов (от CYP2C19\*1A до \*35) [21].

Основными полиморфизмами, ассоциированными с замедлением скорости метаболизма субстратов CYP2C19, являются CYP2C19\*2 и CYP2C19\*3 [21]. При наличии полиморфного варианта CYP2C19\*2 или CYP2C19\*3 трансляция протеина останавливается преждевременно, что приводит к синтезу нефункционального изофермента в печени [19, 22]. Другой активно изучаемый полиморфизм – CYP2C19\*17 – связан с ускорением метаболизма субстратов CYP2C19, так как приводит к увеличенной экспрессии белка в печени даже при гетерозиготном носительстве

[23, 24]. Нормальная скорость метаболизма CYP2C19 ассоциирована с гомозиготным носительством «дикий» аллели CYP2C19\*1 [19, 21]. Распространенность аллельных вариантов значительно различается между этническими группами. CYP2C19\*17 встречается почти исключительно среди европеоидов и негроидов (частота встречаемости – от 20 до 30%) [23, 24]. Полиморфизм CYP2C19\*2 наиболее распространен в популяциях, проживающих на территории Европы (14%), Средней Азии (15%), Северной Америки (14%), Океании (более 60%) [24]. CYP2C19\*3 редко наблюдается среди европеоидов, распространен среди азиатов (5%) и жителей Океании (5%) [24].

Фармакогенетические исследования ассоциации полиморфизмов CYP2C19 с безопасностью бензодиазепинов относительно немногочисленны [25, 26]. Влияние гена CYP2C19 на фармакокинетику и эффективность препаратов данной группы изучено лучше, практически всегда генетически детерминированный метаболический статус CYP2C19 ассоциирован с изменением концентрации препарата в плазме крови и клиническим эффектом [27–32]. Контингент больных с СОА, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы, почти не представлен в проведенных исследованиях. Хорошо спланированная работа Jose M. et al. (2016) не выявила влияния полиморфизмов CYP2C19\*2, \*3 и \*17 на требуемую дозу диазепам у пациентов с СОА, проживающих в Индии [25]. Этнические различия распространенности полиморфизмов CYP2C19 не позволяют считать полученные авторами результаты справедливыми и для других популяций. Таким образом, влияние полиморфных вариантов гена CYP2C19 на безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с СОА – вопрос малоизученный и требует дальнейших исследований. Особенная ситуация складывается для российских пациентов: постановлением Правительства РФ от 04.02.2013 № 78 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации» диазепам был внесен в Список III психотропных средств, что перевело его в группу препаратов строгого учета и ограничило применение [33]. Следовательно, полученные в зарубежных исследованиях результаты становятся неприменимыми в отечественной клинической практике: диазепам почти не применяется при неосложненном СОА. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам) – отечественный транквилизатор бензодиазепинового ряда, широко применяемый в психиатрии, наркологии и неврологии [1, 2]. СОА – одно из показаний для назначения данного препарата.

В отличие от диазепамы, он не подлежит строгому учету, так как не зарегистрирован за рубежом и не входит в соответствующие перечни [33]. По аналогичной причине бромдигидрохлорфенилбензодиазепин практически не изучен в фармакогенетическом аспекте. Основной проблемой является отсутствие информации о печеночном метаболизме этого ЛС – имеются только указания на изоферменты се-

мейства СYP3A [34, 35]. В то же время для многих бензодиазепинов характерно участие СYP2C19 и других цитохромов в их метаболизме [19, 21].

## ЦЕЛЬ

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования является изучение ассоциаций параметров безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиаземина с полиморфизмами СYP2C19 у этнических русских пациентов с неосложненным СОА в условиях реальной клинической практики.

## МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях наркологического стационара на базе ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ с 13.10.2016 г. по 31.01.2017 г. Одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ДПО «РМАНПО» от 13.09.2016 г. Нами были включены 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного 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 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) 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.

У пациентов с СОА практически всегда выявляются повышенные плазменные уровни маркеров токсического повреждения печени: АлАТ, АсАТ, гамма-глутамилтрансфераза, креатинин, билирубин. Это не служило критерием невключения, если не сопровождалось клиническими явлениями печеночной недостаточности и не было данных о наличии установленного диагноза «цирроз печени».

### 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.

Из медицинской документации извлекались результаты биохимического анализа крови при поступлении, путем беседы с пациентом собирались основные демографические данные и анамнестические особенности заболевания. Оценка суточной толерантности к алкоголю проводилась на основе сбора анамнеза, объем алкоголя измерялся в стандартных дринках (1 напиток = 15 г этилового спирта).

Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 сут, 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 бромдигидрохлорфенилбензодиаземина, в ограниченном количестве случаев 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 СОА 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. Пациенты, у которых применялись Паглюферал и/или Карбамазепин, составили подгруппу «Комбинированная фармакотерапия».

На 6-е сутки оценивалось наличие НПП при помощи шкалы UKU Side-Effects Rating Scale [36], а также проводилось взятие 5 мл венозной крови. Из образцов крови была выделена нативная ДНК с использованием коммерческих наборов (производитель – ООО «Синтол»). Выделенная ДНК была заморожена при  $-70^{\circ}\text{C}$  градусах и в дальнейшем использована для генотипирования. Определение полиморфных вариантов СYP2C19\*2 (rs4244285, 681G>A; G – доминантная аллель), СYP2C19\*3 (rs4986893, 636G>A; G – доминантная аллель), СYP2C19\*17 (rs12248560 -806C>T; C – доминантная аллель) осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов (ООО «Синтол»), оборудование: Детектирующий амплификатор CFX96 TouchTM Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

**Статистическая обработка** данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Обработка результатов подразумевала отдельный анализ ассоциаций генетических полиморфизмов с параметрами безопасности фармакотерапии в общей выборке (n=102), подгруппах «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» (n=64) и «Комбинированная фармакотерапия» (n=38). Для анализа количественных переменных применялся метод однофакторного дисперсионного анализа и критерий Манна-Уитни (для анализа подгрупп при неравномерном распределении), анализ категориальных переменных проводился при помощи метода таблиц сопряженности – двустороннего критерия Хи-квадрат, для множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина  $p < 0,05$ , значения  $0,05 < p < 0,09$  были определены как «тенденция к достоверности». Расчет равновесия Харди-Вайнберга проводился с помощью онлайн-инструмента OEGE (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>) [37].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Анализ безопасности фармакотерапии среди всех участников исследования**

Частоты встречаемости генотипов полиморфизмов *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3* и *CYP2C19\*17*, наблюдаемые среди участников исследования, представлены в таблице 1. Распределение генотипов значимо не отличалось от ожидаемого согласно закону Харди-Вайнберга.

Ввиду того, что полиморфизм *CYP2C19\*3* был практически невариативен (101 человек – носители «дикого» генотипа GG), в дальнейший анализ включались только различия по генотипам *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17*.

Клинические, демографические характеристики и лабораторные показатели значимо не различались между носителями разных генотипов обоих полиморфизмов (табл. 2). Анализ применяемой фармакотерапии выявил значимые различия только для полиморфизма *CYP2C19\*17*: носители генотипа CC значимо чаще получали комбинацию «Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Паглюферал» (31,7% vs 10,3%;  $p=0,025$ ), а «Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Карбамазепин» – значимо реже (4,8% vs 17,9%;  $p=0,025$ ). Пациенты, принимающие бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в виде монотерапии, значимо не различались между носителями генотипов *CYP2C19\*17* CC и CT+TT (табл. 3, 4).

Сравнение суммы баллов шкалы UKU и ее отдельных подшкал между пациентами с разными генотипами полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* в общей выборке не выявило значимых различий (данные не представлены).

Дальнейший анализ частоты встречаемости и степени выраженности отдельных НПР по шкале UKU позволил установить худшую переносимость фармакотерапии среди пациентов с вариантным генотипом полиморфизма *CYP2C19\*2* (табл. 5). Значимо чаще наблюдались такие НПР, как «Полиурия/Полидипсия» ( $p=0,016$ ) и «Сердцебиение/Тахикардия» ( $p=0,018$ ). Тенденция к достоверности отмечена для «Снижения концентрации внимания» – носители генотипов *CYP2C19\*2* GA+AA относительно чаще ( $p=0,058$ ) отмечали данное НПР в слабой и сильной степени выраженности.

Анализ отдельных НПР для генотипов полиморфизма *CYP2C19\*17* не выявил значимых различий в общей выборке участников исследования.

**Анализ подгрупп «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия»: безопасность в зависимости от генотипа *CYP2C19***

Следующим этапом исследования было изучение ассоциации полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* с параметрами безопасности фармакотерапии в подгруппах «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия».

В результате сравнения участников исследования между группами «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия» были обнаружены различия по клинико-anamnestическим характеристикам: «Средняя суточная толерантность» ( $23,41 \pm 10,58$  дринков vs  $18,87 \pm 7,24$  дринков в группах «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия» соответственно;  $p=0,022$ ), «Максимальная суточная толерантность» ( $31,9 \pm 12,64$  дринков vs  $26,96 \pm 9,92$  дринков в группах «Монотерапия бромдигидрох-

**Таблица 1.** Распределение генотипов *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3* и *CYP2C19\*17* среди участников исследования

| Ген               | Генотипы/ Аллели | n   | %     | Достоверность отличий от равновесия Харди-Вайнберга, Хи-квадрат (p) |
|-------------------|------------------|-----|-------|---|
| <i>CYP2C19*2</i>  | GG               | 78  | 76,5  | 0,24 (0,75)   |
|                   | GA               | 23  | 22,5  |   |
|                   | AA               | 1   | 1,00  |   |
| <i>CYP2C19*3</i>  | GG               | 101 | 99,00 | 0 (0,9)   |
|                   | GA               | 1   | 1,00  |   |
|                   | AA               | 0   | 0     |   |
| <i>CYP2C19*17</i> | CC               | 63  | 61,8  | 3,4 (0,231)   |
|                   | CT               | 30  | 29,4  |   |
|                   | TT               | 9   | 8,8   |   |

лорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия» соответственно;  $p=0,042$ ), «Уровень холестерина в сыворотке» ( $5,24 \pm 1,19$  ммоль/л vs  $5,85 \pm 1,4$  ммоль/л в группах «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» и «Комбинированная фармакотерапия» соответственно;  $p=0,024$ ). Средняя суточная доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина была значимо выше в подгруппе «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» ( $6,55 \pm 1,98$  мг vs  $5,45 \pm 2,11$ ;  $p=0,01$ ). Несмотря на это, между подгруппами не обнаружено значимых различий безопасности терапии, согласно баллам шкалы UKU, а также частоты и степени выраженности отдельных НПР.

**Анализ безопасности фармакотерапии в подгруппе «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином»**

Внутри подгруппы «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» не было выявлено значимых различий количественных и качественных клинико-демографических характеристик пациентов с разными генотипами *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17*.

Анализ величины баллов шкалы UKU и ее отдельных подшкал не выявил достоверных различий между носителями разных генотипов полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* (данные не представлены).

Проведенный анализ частоты встречаемости и степени выраженности отдельных НПР, согласно шкале UKU, не установил значимых различий между пациентами с разными генотипами. На уровне тенденции к достоверности было показано, что «Астения/Вялость/Повышенная утомляемость» чаще встречалась у пациентов с генотипами *CYP2C19\*2* GA+AA ( $p=0,076$ ) (табл. 6). Носители «дикого» генотипа *CYP2C19\*17* CC относительно реже отмечали НПР «Полиурия/Полидипсия» по сравнению с генотипами CT+TT ( $p=0,067$ ) (табл. 7).

**Анализ безопасности фармакотерапии в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия»**

Внутри подгруппы «Комбинированная фармакотерапия» не было выявлено значимых различий количественных и качественных клинико-демографических характеристик пациентов с разными генотипами *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17*.

**Таблица 2.** Клинические и демографические характеристики участников исследования.

| Переменные   | Генотип CYP2C19*2 |       |     | P             | Генотип CYP2C19*17 |       |       | P   |               |
|--|-------------------|-------|-----|---------------|--------------------|-------|-------|-----|---------------|
|  | GG                | GA+AA | N   |               | M±SD               | CC    | CT+TT |     | N             |
| Возраст, лет   | GG                |       | 78  | 41,31±8,21    | 0,714              | CC    |       | 63  | 41,75±8,8     |
|  | GA+AA             |       | 24  | 42,04±9,62    |                    | CT+TT |       | 39  | 41,05±8,15    |
|  | Итого             |       | 102 | 41,48±8,52    |                    | Итого |       | 102 | 41,48±8,52    |
| Возраст первой пробы алкоголя, лет                   | GG                |       | 78  | 15,59±2,66    | 0,547              | CC    |       | 63  | 15,84±2,51    |
|  | GA+AA             |       | 24  | 15,96±2,46    |                    | CT+TT |       | 39  | 15,41±2,76    |
|  | Итого             |       | 102 | 15,68±2,6     |                    | Итого |       | 102 | 15,68±2,6     |
| Возраст начала систематического злоупотребления, лет | GG                |       | 78  | 23,97±6,51    | 0,731              | CC    |       | 63  | 23,44±5,98    |
|  | GA+AA             |       | 24  | 23,46±6,04    |                    | CT+TT |       | 39  | 24,51±7,01    |
|  | Итого             |       | 102 | 23,85±6,38    |                    | Итого |       | 102 | 23,85±6,38    |
| Возраст формирования СОА, лет                        | GG                |       | 78  | 28,15±6,5     | 0,537              | CC    |       | 63  | 28,16±7,28    |
|  | GA+AA             |       | 24  | 29,17±8,47    |                    | CT+TT |       | 39  | 28,77±6,56    |
|  | Итого             |       | 102 | 28,39±6,98    |                    | Итого |       | 102 | 28,39±6,98    |
| Средняя толерантность, дринки                        | GG                |       | 78  | 20,84±7,46    | 0,098              | CC    |       | 63  | 21,53±10,81   |
|  | GA+AA             |       | 24  | 24,58±14,66   |                    | CT+TT |       | 39  | 22,04±7,67    |
|  | Итого             |       | 102 | 21,72±9,69    |                    | Итого |       | 102 | 21,72±9,69    |
| Максимальная толерантность, дринки                   | GG                |       | 78  | 29,31±10,55   | 0,250              | CC    |       | 63  | 29,73±        |
|  | GA+AA             |       | 24  | 32,51±15,49   |                    | CT+TT |       | 39  | 30,59±        |
|  | Итого             |       | 102 | 30,06±11,89   |                    | Итого |       | 102 | 30,06±11,89   |
| Средняя длительность запоя, дни                      | GG                |       | 78  | 19,63±19,12   | 0,208              | CC    |       | 63  | 21,79±24,45   |
|  | GA+AA             |       | 24  | 26,33±31,82   |                    | CT+TT |       | 39  | 20,26±19,96   |
|  | Итого             |       | 102 | 21,21±22,75   |                    | Итого |       | 102 | 21,21±22,75   |
| АЛТ, Ед/л  | GG                |       | 78  | 78,03±65,26   | 0,547              | CC    |       | 63  | 82,46±73,25   |
|  | GA+AA             |       | 24  | 68,99±60,06   |                    | CT+TT |       | 39  | 65,30±43,72   |
|  | Итого             |       | 102 | 75,90±63,9    |                    | Итого |       | 102 | 75,90±63,9    |
| АСТ, Ед/л  | GG                |       | 78  | 91,06±78,29   | 0,187              | CC    |       | 63  | 85,22±74,89   |
|  | GA+AA             |       | 24  | 68,04±58,39   |                    | CT+TT |       | 39  | 86,32±74,76   |
|  | Итого             |       | 102 | 85,64±74,47   |                    | Итого |       | 102 | 85,64±74,47   |
| Глюкоза, ммоль/л                                     | GG                |       | 78  | 4,87±0,85     | 0,551              | CC    |       | 63  | 4,88±0,83     |
|  | GA+AA             |       | 24  | 4,98±0,7      |                    | CT+TT |       | 39  | 4,92±0,78     |
|  | Итого             |       | 102 | 4,90±0,81     |                    | Итого |       | 102 | 4,90±0,81     |
| ГГТП, Ед/л   | GG                |       | 78  | 227,4±333,99  | 0,319              | CC    |       | 63  | 215,80±336,6  |
|  | GA+AA             |       | 24  | 155,82±183,67 |                    | CT+TT |       | 39  | 202,11±252,89 |
|  | Итого             |       | 102 | 210,56±306,03 |                    | Итого |       | 102 | 210,56±306,03 |
| Холестерин, ммоль/л                                  | GG                |       | 78  | 5,56±1,32     | 0,219              | CC    |       | 63  | 5,51±1,36     |
|  | GA+AA             |       | 24  | 5,18±1,27     |                    | CT+TT |       | 39  | 5,40±1,23     |
|  | Итого             |       | 102 | 5,47±1,31     |                    | Итого |       | 102 | 5,47±1,31     |
| Суточная доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, мг | GG                |       | 78  | 6,03±2,21     | 0,334              | CC    |       | 63  | 6,11±2,13     |
|  | GA+AA             |       | 24  | 6,50±1,64     |                    | CT+TT |       | 39  | 6,18±1,23     |
|  | Итого             |       | 102 | 6,14±2,09     |                    | Итого |       | 102 | 6,14±2,09     |
| Длительность алкоголизма (лет)                       | GG                |       | 78  | 13,15±7,32    | 0,873              | CC    |       | 63  | 13,59±7,31    |
|  | GA+AA             |       | 24  | 12,88±7,85    |                    | CT+TT |       | 39  | 12,28±7,59    |
|  | Итого             |       | 102 | 13,09±7,41    |                    | Итого |       | 102 | 13,09±7,41    |

Примечание: 1 дринк = 15 г этилового спирта

**Таблица 3.** Применяемая фармакотерапия среди пациентов с генотипами GG и GA+AA полиморфизма CYP2C19\*2

| Переменные  | Генотип CYP2C19*2 |       |              |       | P     |
|---|-------------------|-------|--------------|-------|-------|
|   | GG (n=78)         |       | GA+AA (n=24) |       |       |
|   | n                 | %     | n            | %     |       |
| Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином           | 48                | 61,50 | 16           | 66,70 | 0,770 |
| Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Паглюферал+Карбамазепин | 3                 | 3,80  | 1            | 4,20  |       |
| Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Паглюферал              | 18                | 23,10 | 6            | 25    |       |
| Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Карбамазепин            | 9                 | 11,50 | 1            | 4,20  |       |

**Таблица 4.** Применяемая фармакотерапия среди пациентов с генотипами CC и CC+TT полиморфизма CYP2C19\*17

| Переменные                 |  | Генотип CYP2C19*17 |       |              |       | P     |
|----------------------------|--|--------------------|-------|--------------|-------|-------|
|                            |  | CC (n=63)          |       | CT+TT (n=39) |       |       |
|                            |  | n                  | %     | n            | %     |       |
| Применяемая фармакотерапия | Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином            | 38                 | 60,30 | 26           | 66,70 | 0,025 |
|                            | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+ Паглюферал+Карбамазепин | 2                  | 3,20  | 2            | 5,10  |       |
|                            | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Паглюферал               | 20                 | 31,70 | 4            | 10,30 |       |
|                            | Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин+Карбамазепин             | 3                  | 4,80  | 7            | 17,90 |       |

**Таблица 5.** Частота и степень выраженности отдельных НПР по шкале UKU среди пациентов с генотипами полиморфизма CYP2C19\*2

| Название пункта шкалы UKU      | Степень выраженности НПР | Генотип CYP2C19*2 |       |              |       | P     |
|--------------------------------|--------------------------|-------------------|-------|--------------|-------|-------|
|                                |                          | GG (n=78)         |       | GA+AA (n=24) |       |       |
|                                |                          | n                 | %     | n            | %     |       |
| Полиурия/Полидипсия            | Нет                      | 56                | 71,8  | 15           | 62,5  | 0,016 |
|                                | Слабо                    | 12                | 15,4  | 1            | 4,2   |       |
|                                | Средне                   | 7                 | 9,0   | 8            | 33,3  |       |
|                                | Сильно                   | 3                 | 3,8   | 0            | 0,0   |       |
| Снижение концентрации внимания | Нет                      | 61                | 78,20 | 17           | 70,80 | 0,058 |
|                                | Слабо                    | 4                 | 5,10  | 4            | 16,70 |       |
|                                | Средне                   | 9                 | 11,5  | 0            | 0,0   |       |
|                                | Сильно                   | 4                 | 5,1   | 3            | 12,5  |       |
| Сердцебиение/Тахикардия        | Нет                      | 75                | 96,2  | 20           | 83,3  | 0,018 |
|                                | Слабо                    | 3                 | 3,8   | 1            | 4,2   |       |
|                                | Средне                   | 0                 | 0,0   | 2            | 8,3   |       |
|                                | Сильно                   | 0                 | 0,0   | 1            | 4,2   |       |

**Таблица 6.** Частота и степень выраженности отдельных НПР по шкале UKU среди пациентов с генотипами и полиморфизма CYP2C19\*2 в подгруппе «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином»

| Название пункта шкалы UKU               | Степень выраженности НПР | Генотипы CYP2C19*2 |       |              |       | P     |
|---|--------------------------|--------------------|-------|--------------|-------|-------|
|   |                          | GG (n=48)          |       | GA+AA (n=16) |       |       |
|   |                          | n                  | %     | n            | %     |       |
| Астения/Вялость/Повышенная утомляемость | Нет                      | 26                 | 54,25 | 6            | 37,50 | 0,076 |
|   | Слабо                    | 7                  | 14,60 | 5            | 31,30 |       |
|   | Средне                   | 11                 | 22,90 | 1            | 6,30  |       |
|   | Сильно                   | 4                  | 8,30  | 4            | 25,00 |       |

**Таблица 7.** Частота и степень выраженности отдельных НПР по шкале UKU среди пациентов с генотипами и полиморфизма CYP2C19\*17 в подгруппе «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином»

| Название пункта шкалы UKU | Степень выраженности НПР | Генотипы CYP2C19*17 |       |              |       | P     |
|---------------------------|--------------------------|---------------------|-------|--------------|-------|-------|
|                           |                          | CC (n=38)           |       | CT+TT (n=26) |       |       |
|                           |                          | n                   | %     | n            | %     |       |
| Полиурия/Полидипсия       | Нет                      | 25                  | 65,80 | 19           | 73,10 | 0,067 |
|                           | Слабо                    | 6                   | 15,80 | 0            | 0     |       |
|                           | Средне                   | 7                   | 18,40 | 5            | 19,20 |       |
|                           | Сильно                   | 0                   | 0     | 2            | 7,70  |       |

**Таблица 8.** Частота и степень выраженности отдельных НПР по шкале UKU среди пациентов с генотипами и полиморфизма CYP2C19\*2 в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия»

| Название пункта шкалы UKU | Степень выраженности НПР | Генотипы CYP2C19*2 |      |             |      | P     |
|---------------------------|--------------------------|--------------------|------|-------------|------|-------|
|                           |                          | GG (n=30)          |      | GA+AA (n=8) |      |       |
|                           |                          | n                  | %    | n           | %    |       |
| Полиурия/Полидипсия       | Нет                      | 23                 | 76,7 | 4           | 50,0 | 0,006 |
|                           | Слабо                    | 6                  | 20,0 | 1           | 12,5 |       |
|                           | Средне                   | 0                  | 0,0  | 3           | 37,5 |       |
|                           | Сильно                   | 1                  | 3,3  | 0           | 0,0  |       |

Анализ величины баллов шкалы UKU и ее отдельных подшкал не выявил достоверных различий между носителями разных генотипов полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* (данные не представлены).

Значимые различия при анализе частоты и степени выраженности отдельных НПР получены только для полиморфизма *CYP2C19\*2*: варианты генотипы GA+AA чаще ассоциировались с «Полиурией/Полидипсией» в средней степени выраженности ( $p=0,006$ ) (табл. 8).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдаемая частота встречаемости полиморфных вариантов согласуется с данными литературы: *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* встречаются среди европеоидов с частотой 15–20%, в то время как *CYP2C19\*3* практически не наблюдается [11].

В настоящем исследовании генотип *CYP2C19* значимо не ассоциировался с клинико-демографическими характеристиками пациентов. Однако между носителями генотипов CC и CT+TT полиморфизма *CYP2C19\*17* наблюдались значимые различия по применяемой фармакотерапии (см. табл. 4). Однако, учитывая незначительное количество пациентов, которым назначались описанные комбинации ЛС, а также тот факт, что применение бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина в качестве монотерапии значимо между данными генотипами не различалось, этим можно пренебречь. Как видно в разделе «Результаты», генотипы полиморфизма *CYP2C19\*17* значимо не ассоциировались с параметрами безопасности в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия», поэтому разница в назначенных ЛС действительно не оказывает влияния на полученные в настоящем исследовании результаты.

Полиморфный аллель *CYP2C19\*2* А, носительство которого приводит к снижению скорости метаболизма соответствующего изофермента, в общей выборке действительно ассоциировался с большей частотой НПР – «Полиурия/Полидипсия» и «Сердцебиение/Тахикардия». Аналогичная взаимосвязь для НПР «Полиурия/Полидипсия» прослеживалась в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия».

В подгруппе «Монотерапия бромдигидрохлорфенилбензодиазепином» не было выявлено значимого влияния изучаемых полиморфизмов на безопасность фармакотерапии. НПР «Астения/Вялость/Повышенная утомляемость» на уровне тенденции к достоверности ассоциировалась с генотипами *CYP2C19\*2* GA+AA. Только в данной подгруппе нами была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом *CYP2C19\*17* и безопасностью фармакотерапии: носители генотипов CT+TT (ускоренный метаболизм) относительно реже ( $p=0,067$ ) отмечали «Полиурию/Полидипсию». Выявленная закономерность представляется логичной, если допустить, что изофермент *CYP2C19* действительно принимает участие в метаболизме бромдигидрохлорфенил-

бензодиазепамина. В противоречие с этим вступает тот факт, что полиморфизм *CYP2C19\*2* ассоциировался с частотой встречаемости определенных НПР только в общей выборке и подгруппе «Комбинированная фармакотерапия», что указывает на ведущую роль сопутствующих психотропных препаратов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном фармакогенетическом исследовании впервые оценивались ассоциации полиморфизмов *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* с параметрами безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина у пациентов с СОА. Показано, что имеются значимые ассоциации данных полиморфизмов с частотой и выраженностью НПР. Направление выявленных закономерностей совпадает с литературными данными: генотипы *CYP2C19\*2* GA+AA ассоциировались с худшей переносимостью фармакотерапии; носители генотипов *CYP2C19\*17* CT+TT реже отмечали НПР при приеме бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина в виде монотерапии. Полученные результаты не являются окончательными, на данной выборке пациентов планируется изучить влияние генетически детерминированного метаболического статуса изофермента *CYP2C19* на безопасность бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина. В перспективе полиморфизмы гена *CYP2C19* могут войти в число фармакогенетических биомаркеров для оценки риска развития НПР и подбора оптимальной дозировки бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено на личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

**Участие авторов:** Иващенко Д.В. – разработка дизайна исследования, непосредственное проведение клинического исследования, генотипирование, обработка результатов, написание статьи; Рыжикова К.А. – генотипирование; Созаева Ж.А. – генотипирование; Застрожин М.С. – участие в проведении клинического исследования; Гришина Е.А. – организация процесса генотипирования, участие в написании статьи; Агузаров А.Д., Матис О.А., Галактионова Т.Е., Петросян Ю.Е., Денисов Ю.В., Сорокин А.С. – участие в проведении клинического исследования; Савченко Л.М. – консультации по дизайну исследования, редакция текста статьи; Брюн Е.А. – участие в разработке клинической части дизайна исследования, редакция текста статьи; Сычев Д.А. – разработка дизайна исследования, общее руководство исследованием, итоговая редакция статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // Современная терапия психических расстройств. 2014; 2: 20-25 [Ladyjensky MY, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today? *Sovremennayaterapiyapsikhicheskikhrasstroystv*. 2014;(2):20-25. (in Russ.)]
2. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С. и др. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). // Современная терапия психических расстройств. – 2016. – №1. – С. 2-10. [Osadshiy Y, Voblenko R, Archakov D, Tarakanova E. Benzodiazepines. An attempt to arrive at an informed consensus. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv*. 2016;(1): 2-10. (in Russ.)]
3. Sachdeva A, Choudhary M, Chandra M. Alcohol Withdrawal Syndrome: Benzodiazepines and Beyond. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(9):VE01-VE07. doi: 10.7860/JCDR/2015/13407.6538
4. Longo LP, Johnson B. Addiction: Part I. Benzodiazepines--side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician*. 2000;61(7):2121-2128.
5. De Witte P, Pinto E, Anseau M, Verbanck P. Alcohol and withdrawal: from animal research to clinical issues. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(3):189-197.
6. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):243-267. doi: 10.1124/pr.110.002717
7. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of gamma-aminobutyric acid(A) receptors: classification on the basis of subunit composition, pharmacology, and function. Update. *Pharmacol Rev*. 2008;60(3):243-260. doi: 10.1124/pr.108.00505
8. Алкогольный абстинентный синдром. Под ред. Афанасьева В.В. – СПб, «Интермедика», 2002. – 336 с. [Afanasyev VV, editor. *Alkohol'nyy abstinentsnyy sindrom*. Saint Petersburg: Intermedika; 2002. 336 p. (in Russ.)]
9. Kurko TA, Saastamoinen LK, Tahkapa S, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns - a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry*. 2015;30(8):1037-1047. doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.09.003
10. Lu XM, Zhu JP, Zhou XM. 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. doi: 10.2147/COPD.S98082
11. chaefer TJ, Hafner JW. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? *Ann Emerg Med*. 2013;62(1):34-35. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.03.017
12. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. *Acta Pharmacol Sin*. 2014;35(8):981-993. doi: 10.1038/aps.2014.50
13. Wong A, Benedict NJ, Lohr BR, et al. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. *Drug Alcohol Depend*. 2015;154:296-299. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.07.005
14. Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: clomethiazole vs. clonazepam. *Alcohol Alcohol*. 2011;46(1):68-73. doi: 10.1093/alcalc/agg081
15. Rubio G, Lopez-Munoz F, Ponce G, et al. Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(7):257-262. doi: 10.1055/s-0030-1263168
16. Addolorato G, Leggio L, Abenavoli L, et al. Baclofen in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a comparative study vs diazepam. *Am J Med*. 2006;119(3):276 e213-278. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.08.042
17. Crispo AL, Daley MJ, Pepin JL, et al. Comparison of clinical outcomes in nonintubated patients with severe alcohol withdrawal syndrome treated with continuous-infusion sedatives: dexmedetomidine versus benzodiazepines. *Pharmacotherapy*. 2014;34(9):910-917. doi: 10.1002/phar.1448
18. Sen S, Grgurich P, Tulolo A, et al. A Symptom-Triggered Benzodiazepine Protocol Utilizing SAS and CIWA-Ar Scoring for the Treatment of Alcohol Withdrawal Syndrome in the Critically Ill. *Ann Pharmacother*. 2017;51(2):101-110. doi: 10.1177/1060028016672036
19. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):333-341. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00829.x
20. Kawakami H, Ohtsuki S, Kamie J, et al. Simultaneous absolute quantification of 11 cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes by liquid chromatography tandem mass spectrometry with in silico target peptide selection. *J Pharm Sci*. 2011;100(1):341-352. doi: 10.1002/jps.22255
21. Hiratsuka M. Genetic Polymorphisms and in Vitro Functional Characterization of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 Allelic Variants. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(11):1748-1759. doi: 10.1248/bpb.b16-00605
22. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, et al. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*. 1994;46(4):594-598.
23. Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19\*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83(2):322-327. doi: 10.1038/sj.clpt.6100291
24. Fricke-Galindo I, Cespedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(2):113-123. doi: 10.1038/tpj.2015.70
25. Jose M, Mathaiyan J, Kattimani S, et al. Role of CYP2C19 gene polymorphism in acute alcohol withdrawal treatment with loading dose of diazepam in a South Indian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):807-812. doi: 10.1007/s00228-016-2061-x
26. Parmeggiani A, Posar A, Sangiorgi S, Giovanardi-Rossi P. Unusual side-effects due to clobazam: a case report with genetic study of CYP2C19. *Brain Dev*. 2004;26(1):63-66.
27. Saruwatari J, Ogusu N, Shimomasuda M, et al. Effects of CYP2C19 and P450 oxidoreductase polymorphisms on the population pharmacokinetics of clobazam and N-desmethylclobazam in Japanese patients with epilepsy. *Ther Drug Monit*. 2014;36(3):302-309. doi: 10.1097/FTD.0000000000000015
28. Kosaki K, Tamura K, Sato R, et al. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethylclobazam. *Brain Dev*. 2004;26(8):530-534. doi: 10.1016/j.braindev.2004.02.010
29. Inomata S, Nagashima A, Itagaki F, et al. CYP2C19 genotype affects diazepam pharmacokinetics and emergence from general anesthesia. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(6):647-655. doi: 10.1016/j.clpt.2005.08.020
30. Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(11):791-795. doi: 10.1007/s00228-005-0032-8
31. Suzuki Y, Shioiri T, Muratake T, et al. Effects of concomitant fluvoxamine on the metabolism of alprazolam in Japanese psychiatric patients: interaction with CYP2C19 mutated alleles. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(12):829-833. doi: 10.1007/s00228-003-0563-9
32. Qin XP, Xie HG, Wang W, et al. Effect of the gene dosage of CgammaP2C19 on diazepam metabolism in Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(6):642-646. doi: 10.1016/S0009-9236(99)90075-9
33. Порцева Н.Ю., Дворская О.Н., Солонина А.В. Регламентация обращения лекарственных препаратов, производных бензодиазепина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №3. – С. 357. [Porseva NY, Dvorskaya ON, Solonina AV. Regulation of circulation of medicines, benzodiazepine derivatives. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;(3):357. (in Russ.)]
34. Maskell PD, De Paoli G, Nitin Seethohul L, Pounder DJ. Phenazepam: the drug that came in from the cold. *J Forensic Leg Med*. 2012;19(3):122-125. doi: 10.1016/j.jflm.2011.12.014
35. Drummer OH, Odell M. *The forensic pharmacology of drugs of abuse*. UK, London: Arnold London; 2001.
36. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100.
37. Rodriguez S, Gaunt TR, Day IN. Hardy-Weinberg equilibrium testing of biological ascertainment for Mendelian randomization studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(4):505-514. doi: 10.1093/aje/kwn359

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\*Иващенко Дмитрий Владимирович, младший научный сотрудник, сектор прикладных проблем персонализированной медицины НИЦ, врач-психиатр [Dmitriy V. Ivashchenko, MD]; адрес: ул. Баррикадная, д. 2/1, 123836, Москва, Россия [address: 2-1 Barrikadnaya street, 123836 Moscow, Russia]; тел.: 8-911-122-18-12; e-mail: dvi1991@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2295-7167>; eLibrary SPIN: 9435-7794.

Рыжикова Кристина Анатольевна, младший научный сотрудник, сектор молекулярно-биологических исследований НИЦ [Kristina A. Ryzhikova]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>; eLibrary SPIN: 2604-1922; email: kriistinkaa@mail.ru

Созаева Жаннет Алимовна, лаборант-исследователь, сектор молекулярно-биологических исследований НИЦ [Zhannet A. Sozaeva]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5166-7903>; eLibrary SPIN: 4138-4466; email: zhannet.sozaeva@gmail.com

Застрожин Михаил Сергеевич, к.м.н., врач психиатр-нарколог, ассистент кафедры наркологии [Mikhail S. Zastrozhin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0607-4812>; Library SPIN: 5681-4767; email: rudnmed@yandex.ru

Гришина Елена Анатольевна, к.б.н., доцент, заведующая сектором молекулярно-биологических исследований НИЦ [Elena A. Grishina, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>; eLibrary SPIN: 3357-3591; email: gelana@mail.ru

Савченко Людмила Михайловна, к.м.н., доцент, ученый секретарь, профессор кафедры наркологии [Lyudmila M. Savchenko, MD, PhD]; Library SPIN: 6638-6651; email: uchsovet@mail.ru

Брюн Евгений Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой наркологии, президент ГБУ «МНПЦ Наркологии» ДЗМ [Eugeniy A. Bryun, MD, PhD, Professor]; email: eugeniy.bryun@yandex.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по развитию и инновациям, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии [Dmitriy A. Sychev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>. eLibrary SPIN: 4525-7556; email: dimasychev@mail.ru

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 15.05.2017. Одобрена к публикации: 20.06.2017

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычев Д.А. Фармакогенетическая оценка риска развития нежелательных побочных реакций при приеме бромдигидрохлорфенилбензодиаземина пациентами с синдромом отмены алкоголя: роль полиморфизмов гена *CYP2C19* // World Journal of Personalized Medicine. – 2017. – Т. 1. – №1. – С.18-26. doi: 10.14341/wjpm9262

### TO CITE THIS ARTICLE:

Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Zastrozhin MS, Grishina EA, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. Pharmacogenetic evaluation of adverse events' risk in patients with alcohol withdrawal syndrome taking bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine: the role of *CYP2C19* gene polymorphisms. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):18-26. doi: 10.14341/wjpm9262