

Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя

Скрябин В.Ю.¹, Застрожин М.С.^{1,2}, Гришина Е.А.², Рыжикова К.А.², Шипицын В.В.¹, Барна И.В.¹, Галактионова Т.Е.¹, Сорокин А.С.¹, Брюн Е.А.^{1,2}, Сычёв Д.А.²

¹ Московский научно-практический центр (МНПЦ) наркологии Департамента здравоохранения Москвы (ДЗМ) Россия, 109390, г. Москва, ул. Люблинская, 37/1

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучение взаимосвязи полиморфизма гена *CYP2C19* с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя для снижения риска развития дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и фармакорезистентности.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 русских пациентах мужского пола (средний возраст – $(44,6 \pm 10,4)$ года) с установленным диагнозом синдрома отмены алкоголя. Пациенты с целью терапии аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности в рамках синдрома отмены алкоголя получали в течение 5 сут диазепам в форме раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций в дозировке 30 мг/сут. Генотипирование производилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфической гибридизацией. Оценка эффективности и безопасности осуществлялась с помощью психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР: международной шкалы оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar, визуально-аналоговой шкалы оценки влечения к алкоголю, шкалы оценки побочного действия.

Результаты. Установлены различия в показателе эффективности терапии у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T гена *CYP2C19*: (CC) $-12,0 [-15,0; -8,0]$, (CT + TT) $-7,0 [-14,0; -5,0]$, $p = 0,001$. Баллы по шкале UKU, с помощью которой оценивалась безопасность, также различались: (CC) $8,0 [6,0; 12,0]$, (CT + TT) $6,0 [6,0; 12,0]$, $p = 0,006$.

Заключение. Показано, что полиморфизм гена *CYP2C19* может быть связан с показателями эффективности и безопасности терапии диазепамом у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Это необходимо учитывать при назначении данного лекарственного средства таким пациентам с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности.

Ключевые слова: фармакогенетика, бензодиазепины, диазепам, биотрансформация, персонализированная медицина, *CYP2C19*, синдром отмены алкоголя.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом МНПЦ наркологии ДЗМ (протокол № 08-17 от 28.11.2017).

✉ Скрябин Валентин Юрьевич, e-mail: sardonios@yandex.ru.

Для цитирования: Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Барна И.В., Галактионова Т.Е., Сорокин А.С., Брюн Е.А., Сычёв Д.А. Взаимосвязь полиморфизма CYP2C19*17 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (4): 119–126. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-119-126>

УДК 616.89-008.441.13-082.5-085.214.036:575.174.015.3

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>

The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome

Skryabin V.Yu.¹, Zastrozhin M.S.^{1,2}, Grishina E.A.², Ryzhikova K.A.², Shipitsyn V.V.¹, Barna I.V.¹, Galaktionova T.E.¹, Sorokin A.S.¹, Bryun E.A.^{1,2}, Sychev D.A.²

¹ *Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare*
37/1, Lyublinskaya Str., Moscow, 109390, Russian Federation

² *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation*
2/1 Barrikadnaya Str., Moscow, 123995, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of our study was to study the relationship between the CYP2C19 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome in order to develop algorithms for optimizing the therapy of diazepam to reduce the risk of dose-dependent adverse drug reactions and pharmacoresistance.

Materials and methods. The study was conducted on 30 Russian male patients suffering from alcohol withdrawal syndrome. For the treatment of anxiety, fear and emotional tension, patients received diazepam in injections at a dosage of 30,0 mg / day for 5 days. Genotyping was performed by real-time polymerase chain reaction with allele-specific hybridization. The efficacy and safety assessment was performed using psychometric scales and scales for assessing the severity of adverse drug reactions: the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol scale, the visual-analogue scale of the craving for alcohol, and the side-effect scale.

Results. Based on the results of the study, we revealed the differences in the efficacy of therapy in patients with different CYP2C19 -806C>T genotypes: (CC) –12,0 [–15,0; –8,0], (CT + TT) –7,0 [–14,0; –5,0], $p = 0,001$. The scores on the UKU scale, which was used to evaluate the safety of therapy, were also different: (CC) 8,0 [6,0; 12,0], (CT + TT) 6,0 [6,0; 12,0], $p = 0,006$.

Conclusion. The relationships between the CYP2C19 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam were demonstrated. This should be taken into consideration when prescribing this drug to such patients in order to reduce the risk of adverse drug reactions and pharmacoresistance.

Key words: pharmacogenetics, benzodiazepines, diazepam, biotransformation, personalized medicine, CYP2C19, alcohol withdrawal syndrome.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that there is no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed informed consent. The study approved by the local ethics committee under Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare (Protocol No. 08-17 of 28.11.2017).

For citation: Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Barna I.V., Galaktionova T.E., Sorokin A.S., Bryun E.A., Sychev D.A. The relationship between the CYP2C19*17 genetic polymorphism and the efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (4): 102–109. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-4-102-109>.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день бензодиазепиновые транквилизаторы входят в число наиболее часто назначаемых препаратов во всем мире [1]. Бензодиазепины обладают наилучшей доказательной базой эффективности и считаются «золотым стандартом» терапии синдрома отмены алкоголя (СОА) [2]. В настоящее время проблема персонализации назначения препаратов из группы бензодиазепинов слабо разработана в научном сообществе. Широкое применение бензодиазепиновых транквилизаторов создает ложное впечатление, что при их назначении применение персонализированного подхода не требуется. Однако, несмотря на высокую частоту применения данных лекарственных средств в наркологической практике, подбор их дозировок в настоящее время по-прежнему носит эмпирический характер.

Согласно литературным данным, в ряде случаев на фоне применения возрастающих дозировок бензодиазепинов наблюдается отсутствие терапевтического эффекта [3]. У пациентов, резистентных к бензодиазепинам при их назначении в терапевтических дозах, развиваются тяжелые формы синдрома отмены алкоголя [4, 5]. Частота их возникновения неизвестна, но установлено, что у таких пациентов чаще возникает необходимость в проведении искусственной вентиляции легких, увеличивается продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также увеличивается риск развития нозокомиальных инфекций [5, 6]. В то же время применение у этой когорты пациентов бензодиазепинов в дозировках, превышающих среднетерапевтические, может быть сопряжено с возникновением нежелательных лекарственных реакций.

По сравнению с другими бензодиазепиновыми транквилизаторами диазепам обладает такими преимуществами, как быстрое начало действия и высокая эффективность. Кроме того, диазепам и его активный метаболит десметилдиазепам обладают наибольшими периодами полувыведения, вследствие чего их концентрация снижается постепенно, и синдром отмены алкоголя протекает в более мягкой форме [7, 8]. Возникновение у пациентов серьезных нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии диазепамом наблюдается чрезвычайно редко и чаще всего является следствием его взаимодействия с другими лекарственными средствами. К числу наиболее часто возникающих умеренных нежелательных реакций относятся амнезия, головокружение, атаксия, спутанность сознания, седация, депрессия и тахикардия [9].

Известно, что клиническая эффективность препаратов из группы бензодиазепинов отличается у разных людей [1]. Изучение фармакогенетики бензодиазепинов сосредоточено, главным образом, на генах фармакокинетических факторов – ферментов системы цитохрома P450. Диазепам метаболизируется преимущественно при участии изоферментов микросомальной цепи окисления печени CYP2C19 и CYP3A4 до основного активного метаболита десметилдиазепама. К другим CYP-ферментам, принимающим участие в метаболизме диазепама, относятся CYP2C9, CYP2B и CYP3A5. В исследованиях было показано, что реакция N-деметилирования диазепама катализируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4, в то время как реакция 3-гидроксилирования катализируется преимущественно CYP3A4 в микросомах печени [10, 11]. Проведенные на сегодняшний день исследования выявили существующую связь между полиморфизмами генов CYP2C19 и CYP3A4 и фармакокинетикой бензодиазепиновых транквилизаторов [12–16]. В целом следует отметить, что фармакогенетика бензодиазепиновых транквилизаторов мало изучена на пациентах с синдромом отмены алкоголя [17]. В настоящее время отсутствуют данные о связи полиморфизмов гена CYP2C19, в том числе CYP2C19*17, с эффективностью и безопасностью диазепама у русских пациентов с синдромом отмены алкоголя. Это создает актуальные предпосылки для проведения данного исследования.

Цель нашего исследования – изучение взаимосвязи полиморфизма гена CYP2C19 с показателями эффективности и безопасности диазепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 30 пациентов мужского пола (средний возраст – $(44,6 \pm 10,4)$ года). Критерии включения в исследование: установленный по критериям МКБ-10 диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром отмены неосложненный» на момент включения в исследование; наличие подписанного информированного согласия; начальная фаза синдрома отмены алкоголя (длительность воздержания от употребления алкоголя, по крайней мере, в течение 8 ч, но не более 48 ч до включения в исследование); наличие в психическом статусе пациентов аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности; более 10 баллов по международной шкале оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal

Assessment for Alcohol Scale); терапия, содержащая диазепам, длительностью 5 сут. Критерии исключения: наличие других психических расстройств; наличие выраженных соматических расстройств (за исключением алкогольного гепатита и токсической энцефалопатии); применение в терапии иных психотропных препаратов; клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к применению диазепама.

Пациенты с целью терапии аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности в рамках синдрома отмены алкоголя получали в течение 5 сут диазепам в форме раствора для внутримышечных и внутривенных инъекций в дозировке 30 мг/сут.

Для оценки эффективности диазепама применялись международные психометрические шкалы: международная шкала оценки тяжести синдрома отмены алкоголя CIWA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale) [18] и визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю (ВАШ). Профиль безопасности исследовали с помощью шкалы оценки выраженности нежелательных реакций UKU (Side-Effect Rating Scale) [19]. Исследование пациентов проводили на 1- и 5-е сут терапии, включавшей диазепам.

Для проведения генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 5-е сут после начала применения диазепама в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов (SNP's) CYP2C19*17 -806C>T (rs12248560) использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллель-специфической гибридизацией на ДНК-амплификаторах Dtlite (компания «ДНК-Технология», Россия) и CFX96 Touch Real Time System и ПО CFX Manager (компания BioRad, США) и наборы SNP-Скрин (ЗАО «Синтол», Россия). В каждом наборе SNP-Скрин использовались два аллель-специфических зонда, которые позволили отдельно определять сразу два аллеля исследуемого полиморфизма на двух каналах флуоресценции.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 10.0 (Dell Statistica, Tulsa, США). Соответствие распределения выборок нормальному закону оценивали с помощью *W*-теста Шапиро – Уилка. Различия считали

статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для сравнения двух выборок непрерывных независимых данных использовали *U*-тест Манна – Уитни с дальнейшей коррекцией полученных *p*-value с помощью теста Бенджамин – Хохберга ввиду проведения процедуры множественного сравнения. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q_1; Q_3]$, в случае нормального характера их распределения – среднего арифметического и стандартного отклонения $Mean \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При генотипировании CYP2C19 по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) были получены следующие данные. Количество пациентов, являющихся носителями немутантного генотипа CYP2C19*17 (генотипа CC), составило 17 (56,7%). Количество пациентов, являющихся носителями генотипов CT или TT, составило 13 (43,3%). Распределение генотипов соответствовало закону Харди – Вайнберга для европейской популяции. Результаты анализа данных психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) для пациентов, получавших диазепам, представлены в таблице.

Таблица
Table

Динамика психометрических шкал и шкалы оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов с разными генотипами в 1–5-е сут пребывания в стационаре, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$			
Dynamics of psychometric scales and scales for assessing the severity of undesirable drug reactions in patients with different genotypes on the 1 st –5 th day of hospital stay, in points, $Me [Q_1; Q_3]$			
Шкала Scale	Генотип CC Genotype CC	Генотип CT + TT Genotype CT+TT	<i>p</i>
CIWA-Ar	-12,0 [-15,0; -8,0]	-7,0 [-14,0; -5,0]	0,001
VAS	8,5 [7,0; 10,0]	6,0 [5,0; 9,0]	0,003
UKU	8,0 [6,0; 12,0]	6,0 [6,0; 12,0]	0,006

Примечание. CIWA-Ar – международная шкала оценки тяжести синдрома отмены алкоголя; ВАШ – визуально-аналоговая шкала оценки влечения к алкоголю; UKU – шкала оценки выраженности нежелательных реакций; *p* – *p*-value по результатам теста Бенджамин – Хохберга (на основе результатов *U*-теста Манна – Уитни).

Note. CIWA-Ar – an international scale for assessing the severity of alcohol withdrawal syndrome; VAS – visual-analogue scale for assessing craving for alcohol; UKU – an assessment of the severity of adverse reactions; *p* – *p*-value according to the results of the Benjamin-Hochberg test (based on the results of the Mann-Whitney *U*-test).

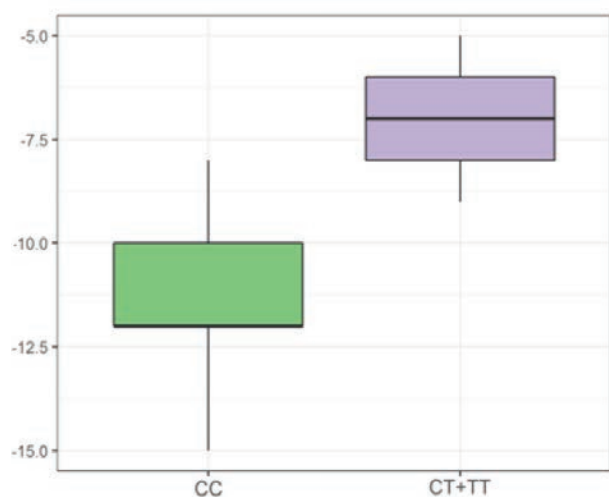


Рис. 1. Динамика симптоматики по шкале CIWA-Ar у пациентов с разными генотипами: по оси OX – генотипы CYP2C19 -806C>T, по оси OY – изменение баллов по шкале CIWA-Ar

Fig. 1. Symptom dynamics on the CIWA-Ar scale in patients with different genotypes: along the OX axis – CYP2C19 -806C> T genotypes, along the OY axis – change in scores on the CIWA-Ar scale

На рис. 1 представлено изменение разницы баллов по шкале CIWA-Ar у пациентов с разными генотипами. Как видно, выраженность проявлений синдрома отмена алкоголя, оцененная по разнице баллов по шкале CIWA-Ar до и после лечения, отличалась у пациентов с разными генотипами: (CC) -12,0 [-15,0; -8,0], (СТ + ТТ) -7,0 [-14,0; -5,0], $p = 0,001$. Сравнение баллов по шкале выраженности НЛР UKU у пациентов с разными генотипами представлено на рис. 2. Выраженность НЛР, оцененная по разнице баллов по шкале UKU до и после лечения, отличалась у пациентов с разными генотипами: (CC) 8,0 [6,0; 12,0], (СТ + ТТ) 6,0 [6,0; 12,0], $p = 0,006$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности диазепам у пациентов с СОА различался у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19.

У пациентов, являющихся носителями генотипов СТ и ТТ, отмечалось более медленное нарастание баллов по шкале UKU, что свидетельствует о том, что у этих пациентов терапия диазепамом сопряжена с меньшей вероятностью развития нежелательных реакций, чем у носителей генотипа СС. Вероятнее всего, это может быть связано с увеличением активности изофермента CYP2C19 у

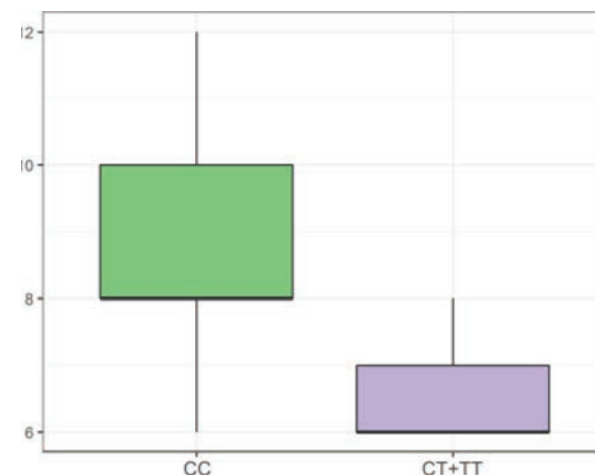


Рис. 2. Динамика симптоматики по шкале выраженности НЛР (UKU) у пациентов с разными генотипами: по оси OX – генотипы CYP2C19 -806C>T, по оси OY – изменение баллов по шкале UKU

Fig. 2. The dynamics of symptoms on the scale of expression of NLR (UKU) in patients with different genotypes: along the OX axis – genotypes CYP2C19 -806C> T, along the OY axis – change in scores on the UKU scale

носителей минорного аллеля Т по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19. Повышение активности изофермента CYP2C19 приводит к ускорению биотрансформации диазепам, что обуславливает снижение плазменной концентрации лекарственного средства (ЛС) и, в свою очередь, приводит к тому, что до рецепторов-мишеней доходит меньше ЛС, а это снижает риск развития НЛР.

Эффективность терапии диазепамом, оцененная с помощью психометрических шкал, у пациентов с синдромом отмены алкоголя, являющихся носителями разных генотипов по изучаемому полиморфному маркеру, также статистически значимо отличалась. Разница баллов по шкале CIWA-Ar до и после лечения у пациентов с генотипом СС была выше, чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ. Это предположительно связано с тем, что у пациентов, являющихся носителями генотипов СТ и ТТ, активность изофермента CYP2C19 повышена, что, в свою очередь, приводит к ускорению биотрансформации диазепам, снижению его концентрации в плазме и менее выраженному терапевтическому эффекту ЛС.

Таким образом, исходя из результатов исследования, можно предположить, что пациенты, являющиеся носителями генотипов СТ и ТТ, имеют более высокий риск отсутствия ожидаемого терапевтического эффекта при применении

диазепама, что может привести к сохранению в их психическом статусе проявлений аффекта тревоги, страха и эмоциональной напряженности. С целью снижения данного риска рекомендуется назначение такой когорте пациентов лекарств, в метаболизме которых не принимает участие CYP2C19, либо использовать более высокие дозы диазепама, регламентированные инструкциями по медицинскому применению препарата и стандартами оказания специализированной медицинской помощи. В то же время можно предположить, что у носителей немутантного генотипа по полиморфному маркеру -806C>T (rs12248560) гена CYP2C19 имеется более высокий риск развития НЛР на фоне терапии диазепамом.

Успешные результаты ранее проведенных нашей исследовательской группой работ по изучению фармакогеномных биомаркеров на примере полиморфизма генов CYP2D6 [27, 28, 30], CYP3A5 [20, 21, 25] и ABCB1, кодирующего гликопротеин P, [26, 28, 29], а также фармакометаболических биомаркеров [22–24] для оптимизации режима дозирования галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью подтверждают важность персонализированного подхода к назначению бензодиазепинов (и конкретно диазепама) у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании на группе из 30 пациентов с синдромом отмены алкоголя было продемонстрировано наличие взаимосвязи полиморфизма гена CYP2C19 с показателями эффективности и безопасности терапии диазепамом. Это необходимо учитывать при назначении данного лекарственного средства таким пациентам с целью снижения риска развития нежелательных реакций и фармакорезистентности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Benedict N.J., Wong A., Cassidy E., Lohr B.R., Pizon A.F., Smithburger P.L., Falcione B.A., Kirisci L., Kane-Gill S.L. Predictors of resistant alcohol withdrawal (RAW): A retrospective case-control study. *Drug Alcohol. Depend.* 2018; 192: 303–308. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.08.017.
4. Hack J.B., Hoffman R.S., Nelson L.S. Resistant alcohol withdrawal: does an unexpectedly large sedative requirement identify these patients early? *J. Med. Toxicol.* 2006; 2 (2): 55–60.
5. Sarff M., Gold J.A. Alcohol withdrawal syndromes in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2010; (9 Supp 1): 494–501.
6. Gold J.A., Rimal B., Nolan A., Nelson L.S. A strategy of escalating doses of benzodiazepines and phenobarbital administration reduces the need for mechanical ventilation in delirium tremens. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (3): 724–730.
7. Bird R.D., Makela E.H.. Alcohol withdrawal: what is the benzodiazepine of choice? *Ann. Pharmacother.* 1994; 28 (1): 67–71.
8. Weintraub S.J. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal. *CNS Drugs.* 2017; 31 (2): 87–95. DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y.
9. Calcaterra N.E., Barrow J.C. Classics in chemical neuroscience: diazepam (valium). *ACS Chem. Neurosci.* 2014; 5 (4): 253–260. DOI: 10.1007/s40263-016-0403-y.
10. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., Birkett D.J. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both S-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994; 38(2): 131–137.
11. Jung F., Richardson T.H., Raucy J.L., Johnson E.F. Diazepam metabolism by cDNA-expressed human 2C P450s: identification of P450C18 and P450C19 as low K(M) diazepam N-demethylases. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25(2): 133–139.
12. Oneda B., Crettol S., Jaquenoud Sirot E., Bochud M., Ansermot N., Eap C.B. The P450 oxidoreductase genotype is associated with CYP3A activity in vivo as measured by the midazolam phenotyping test. *Pharmacogenet. Genomics.* 2009; 19 (11): 877–883. DOI: 10.1097/FPC.0b013e32833225e7.
13. Fukasawa T., Yasui-Furukori N., Suzuki A., Inoue Y., Tateishi T., Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 61 (11): 791–795.
14. Lepper E.R., Baker S.D., Permenter M., Ries N., van Schaik R.H., Schenk P.W., Price D.K., Ahn D., Smith N.F., Cusatis G., Ingersoll R.G., Bates S.E., Mathijssen R.H., Verweij J., Figg W.D., Sparreboom A. Effect of common CYP3A4 and CYP3A5 variants on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 3A phenotyping probe midazolam in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (20): 7398–7404.
15. Yang T.J., Shou M., Korzekwa K.R., Gonzalez F.J., Gelboin H.V., Yang S.K. Role of cDNA-expressed human cytochromes P450 in the metabolism of diazepam. *Biochem. Pharmacol.* 1998; 55 (6): 889–896.
16. Jose M., Mathaiyan J., Kattimani S., Adithan S., Chandrasekaran A. 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.

17. Kranzler HR, Edenberg HJ. Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16 (19): 2141–2148.
18. Nuss M.A., Elnicki D.M., Dunsworth T.S., Makela E.H. Utilizing CIWA-Ar to assess use of benzodiazepines in patients vulnerable to alcohol withdrawal syndrome. *W. V. Med. J.* 2004; 100 (1): 21–25.
19. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P., Dencker S.J., Elgen K. 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.
20. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Kalle E.G., Markov D.D., Smirnov V.V., Rybitskaya M.V., Savchenko L.M., Bryun E.A. The effect of CYP3A5 genetic polymorphism on the efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol addiction. *Narcology.* 2016; 15 (12): 42–46.
21. Zastrozhin M.S., Grishina E., Ryzhikova K.A., Smirnov V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sychev D.A. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2018; (11): 1–5. DOI: 10.2147/PGPM.S144503.
22. Zastrozhin M.S., Antonenko A.P., Sorokin A.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Ivanov A.V., Skryabin V.Yu., Savchenko L.M., Kaporov S.G., Bryun E.A., Sychev D.A. Effect of CYP3A activity on the efficacy and safety of Phenazepam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol addiction. *Narcology.* 2018; 17 (11): 28–36.
23. Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Esakova A.P., Sorokin A.S., Gushchina Yu.Sh., Sannikova N.V. Correlation between the CYP3A4 activity and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with alcohol addiction during the exacerbation of craving. *Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology.* 2016; 1 (23): 91–97.
24. Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Gushchina Yu.Sh., Matis O.A., Nechaev M.O., Naumova A.G. The effect of carbamazepine on the activity of isoenzyme P460 3A4 in alcohol addicted patients. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2016; 79 (10): 18–21.
25. Zastrozhin M.S., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Kalle E.G., Markov D.D., Smirnov V.V., Rybitskaya M.V., Savchenko L.M., Bryun E.A. The effect of CYP3A5 genetic polymorphism on the efficacy and safety profiles of haloperidol in alcohol addicted patients. *Narcology.* 2016; 15 (12): 42–46.
26. Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A. Correlation between the ABCB1 genetic polymorphism and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with craving to alcohol. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2015; (78): 24–25.
27. Zastrozhin M.S., Bryun E.A., Skryabin V.Y., Sychev D.A., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Markov D.D., Snalina N.E., Savchenko L.M., Miroshnichenko I.I., Baymeeva N.V., Smirnov V.V., Nosikova P.G. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug Metabolism and Personalized Therapy.* 2017; 32 (3): 129–136. DOI: 10.1515/dmpt-2017-0021.
28. Zastrozhin M.S., Lepakhin V.K., Sychev D.A., Grishina E.A., Smirnov V.V., Savchenko L.M., Bryun E.A., Sorokin A.S., Naumova A.G., Ivanyuk A.V. Pharmacogenetic aspects of the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with addictive disorders. *Molecular Medicine.* 2016; 14 (6): 27–34.
29. Zastrozhin M.S., Ryzhikova K.A., Mirzaev K.B., Sozaeva Zh.A., Grishina E.A., Sychev D.A., Savchenko L.M., Gushchina Yu.Sh., Pakhomov S.R. Correlation between the ABCB1 genetic polymorphism and the efficacy and safety profiles of haloperidol in patients with craving to alcohol. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017; 21 (1): 42–50. DOI: 10.22363/2313-0245-2017-21-1-42-50.
30. Zastrozhin M.S., Savchenko L.M., Bryun E.A., Brodyansky V.M., Kibitov A.O., Skryabin V.Y., Grishina E.A., Ivashchenko D.V., Ryzhikova K.A., Sychev D.A. Pharmacodynamic genetic polymorphisms affect adverse drug reactions of haloperidol in patients with alcohol-use disorder. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* 2017; 10: 209–215. DOI: 10.2147/PGPM.S140700.

Вклад авторов

Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Гришина Е.А., Рыжикова К.А., Шипицын В.В., Барна И.В., Галактионова Т.Е., Сорokin А.С., Брюн Е.А., Сычѳв Д.А. – проведение исследований, анализ и интерпретация данных. Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычѳв Д.А. – разработка концепции и дизайна исследования, обоснование цели, основных положений и заключения рукописи. Скрябин В.Ю., Застрожин М.С., Брюн Е.А., Сычѳв Д.А. – проверка критически важного интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи для публикации.

Author contributions

Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Grishina E.A., Ryzhikova K.A., Shipitsyn V.V., Barna I.V., Galaktionova T.E., Sorokin A.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. conducted the study, analyzed data and interpreted the results. Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. worked on the concept and designed the experiments, provided experimental tools and background, summarized the experimental data for the manuscript. Skryabin V.Yu., Zastrozhin M.S., Bryun E.A., and Sychev D.A. critically read and finalized the manuscript.

Сведения об авторах

Скрябин Валентин Юрьевич, зав. 16-м наркологическим отделением, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4942-8556.

Застрожин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, руководитель лаборатории генетики и фундаментальных исследований, МНПЦ наркологии ДЗМ; ассистент, кафедра наркологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-3964-9726.

Гришина Елена Анатольевна, канд. биол. наук, зав. отделом молекулярно-биологических исследований, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5621-8266.

Рыжикова Кристина Анатольевна, науч. сотрудник, отдел молекулярно-биологических исследований, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-3505-8520.

Шипицын Валерий Валерьевич, зам. директора по медицинской части, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-1100-7817.

Барна Илья Васильевич, врач психиатр-нарколог, 16-е наркологическое отделение, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-6097-737X.

Галактионова Татьяна Евгеньевна, врач психиатр-нарколог, 16-е наркологическое отделение, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0003-1950-1043.

Сорокин Александр Сергеевич, лаборант-исследователь, молекулярно-генетическая лаборатория, МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-5450-244X.

Брюн Евгений Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой наркологии, РМАНПО; президент МНПЦ наркологии ДЗМ, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-8366-9732.

Сычѳв Дмитрий Алексеевич, д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии, РМАНПО, г. Москва. ORCID iD 0000-0002-4496-3680.

✉ **Скрябин Валентин Юрьевич**, e-mail: sardonios@yandex.ru.

Поступила в редакцию 07.06.2019

Подписана в печать 12.09.2019

Authors information

Skryabin Valentin Yu., Head of the Department No. 16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4942-8556.

Zastrozhin Mikhail S., PhD, Head of the Laboratory of Genetics and Fundamental, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare; Assistant, Addiction Psychiatry Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-3964-9726.

Grishina Elena A., PhD, Head of the Biomolecular Researchers Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5621-8266. Ryzhikova Kristina A., Researcher, Biomolecular Researchers Department Russian, Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-3505-8520.

Shipitsyn Valery V., Deputy Director, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1100-7817.

Barna Ilya V., Addiction Psychiatrist, Department No.16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 00000-0002-6097-737X.

Galaktionova Tatiana E., Addiction Psychiatrist, Department No.16, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0003-1950-1043.

Sorokin Alexander S., Research Assistant, Laboratory of Genetics and Fundamental, Moscow Research and Practical Centre on Addictions of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-5450-244X.

Bryun Eugeny A., DM, Professor, President of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-8366-9732.

Sychev Dmitry A., DM, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of Russia, Head of Clinical Pharmacology and Therapy Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation. ORCID iD 0000-0002-4496-3680.

✉ **Skryabin Valentin Yu.**, e-mail: sardonios@yandex.ru.

Received 07.06.2019

Accepted 12.09.2019