

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ИЗОФЕРМЕНТ
ЦИТОХРОМА P-450 2D6, С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ
И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ,
СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЗАВИСИМОСТЬЮ**

**М. С. Застрожин¹, К. А. Рыжикова², О. Н. Авдеева², Ж. А. Созаева², Е. А. Гришина²,
Д. А. Сычев², Л. М. Савченко², Ю. Ш. Гущина¹, В. К. Лепакхин¹**

¹Российский университет дружбы народов,

²Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ

Галоперидол используется в наркологической практике для купирования актуализации влечения у больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, но эмпирический подбор его дозировки часто приводит к развитию у пациентов нежелательных лекарственных реакций. В биотрансформации галоперидола принимает участие изофермент микросомальной цепи цитохрома P-450 2D6, активность которого имеет высокую степень вариабельности, которая, в свою очередь, связана с полиморфизмом гена CYP2D6, кодирующего синтез данного изофермента. В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих алкоголизмом. Эффективность и безопасность терапии галоперидолом, определяли с помощью международных психометрических шкал. Генотипирование CYP2D6 проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-timePCR). По результатам исследования были выявлены статистически значимые закономерности между полиморфизмом CYP2D6 и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

Ключевые слова: галоперидол, полиморфизм, CYP2D6, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю.

**RELATIONSHIP BETWEEN POLYMORPHISM OF THE CYP2D6 GENE
AND EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF HALOPERIDOL IN PATIENTS
WITH ALCOHOL ADDICTION**

**M. S. Zastrozhin¹, K. A. Ryzhikova², O. N. Avdeeva², J. A. Sozaeva², E. A. Grishina²,
D. A. Sychev², L. M. Savchenko², Yu. Sh. Guschina¹, V. K. Lepakhin¹**

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia,

²Russian Medical Academy for Post-graduate Education
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Haloperidol is used to control the use of alcohol; however, dose adjustment often results in serious side effects. CYP2D6 enzyme, which is encoded by CYP2D6 gene, has a highly variable activity caused by CYP2D6, a genetic polymorphism. The study included 20 males with alcohol addiction. We evaluated the efficacy and safety of haloperidol using international psychometric scales. A real-time PCR method was used for CYP2D6 genotyping. The study revealed statistically significant patterns between CYP2D6 polymorphism and haloperidol efficacy and safety.

Key words: haloperidol, polymorphism, CYP2D6, side effects, alcoholism.

Галоперидол — один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов [3], обладает мощным антипсихотическим действием, посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Прием галоперидола может сопровождаться серьезными нежелательными лекарственными реакциями со стороны большей части органов и систем. В связи с этим галоперидол вызывает неоднозначное и нередко крайне негативное отношение у больных алкоголизмом, что в определенной мере ограничивает его применение в наркологической практике [4].

Под действием цитоплазматической карбонилредуктазы происходит преобразование галоперидола в восстановленную форму, имеющую 10—20 % активности от исходной молекулы, подвергающуюся даль-

нейшему метаболизму при участии CYP2D6 с преобразованием в тетрагидропиридин и конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом формы. Восстановленный галоперидол обратно окисляется в галоперидол преимущественно при участии CYP2D6. Галоперидол подвергается N-деалкилированию при участии CYP2D6, преобразуясь в 4-хлорофенил-4-гидроксипиридин и p-фторбензоилпропионовую кислоту. Связь активности CYP2D6 со скоростью биотрансформации галоперидола была показана в ряде исследований на больных шизофренией [2, 3, 6]. В то же время некоторые работы опровергают наличие данной связи [5].

Синтез изофермента CYP2D6 кодируется одноименным геном, локализующимся в 22-й хромосоме [8]. Ген CYP2D6 обладает высокой степенью полиморфизма, в настоящее время известно более 100 аллельных

вариантов (www.cypalleles.ki.se). В зависимости от того, каким образом аллельный вариант влияет на активность изофермента CYP2D6, а, соответственно, на скорость биотрансформации лекарственного вещества, пациенты могут быть разделены на следующие группы [1, 9]: медленные метаболизаторы (poor metabolizer), промежуточные метаболизаторы (intermediate metabolizers), быстрые метаболизаторы (extensive metabolizers) и сверхбыстрые метаболизаторы (ultrarapid metabolizers).

Замена гуанина на аденин в 1846 нуклеотидной паре гена CYP2D6 (CYP2D6*4, CYP2D6 1846G>T, rs3892097) приводит к нарушению сплайсинга и снижению активности изофермента CYP2D6, что должно приводить к замедлению скорости элиминации субстратов данного изофермента из организма [10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение взаимосвязи эффективности и безопасности галоперидола с полиморфизмом CYP2D6 на больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании принимали участие 35 пациентов мужского пола в возрасте ($37,4 \pm 7,5$) лет, страдающих алкогольной зависимостью, находящихся на стационарном лечении в МНПЦ наркологии, получающих галоперидол в таблетированной форме (производитель — ООО «Озон») в дозировке ($5,18 \pm 1,65$) мг/сут. (14 пациентов, однократный прием) и инъекционной форме (ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А») в дозировке ($6,16 \pm 2,39$) г/сут. (21 пациент, однократный прием) в период актуализации патологического влечения. Критериями включения были: терапия, включающая галоперидол длительностью 5 дней; пероральная и внутримышечная формы введения галоперидола; отсутствие в анамнезе сопутствующего психического заболевания. Критерии исключения: применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; 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 галоперидола.

Оценку активности изофермента CYP3A4 производили с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС) по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита — отношение 6-бетигидроксикортизол / кортизол [7]. Результаты оценки активности изофермента представлены в условных единицах.

Оценку эффективности галоперидола осуществляли с помощью международных психометрических шкал: шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction — SoPA), шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HARS), шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory — BARS), шка-

ла тревоги Кови (Covy Anxiety Scale — CARS), шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale — ZARS), шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale — SARS), шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression — HDRS). Профиль безопасности оценивали с помощью шкалы оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale — UKU) и шкалы Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms — SAS). Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения, чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование пациентов производили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней терапии. Чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, тем выше эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования производился методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ STATISTICA v10.0 («StatSoft Inc.», США). При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью *W*-теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's *W*-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$). Для определения различий между группами количественных данных пациентов без полиморфизма 3435C > T гена ABCB1 и с его наличием использовали *H*-тест Крускалла-Уоллиса (Kruskall-Wallis one-way analysis of variance), учитывающий ненормальный характер распределения данных в выборке и нарастание ошибки при множественном сравнении.

Форма представления всех количественных данных в работе — Среднее \pm Стандартное отклонение (Mean \pm Standart Deviation).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные анализа психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций представлены в табл. 1.

По результатам генотипирования были получены следующие данные:

1. Количество пациентов, являющихся носителем не мутантного гена CYP2D6 (генотип GG), составило 24.
2. Количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6 (генотип GA), составило 11.

Пациентов, являющихся гомозиготными носителями полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6 (генотип AA), обнаружено не было.

H-тест Крускалла-Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы между динамикой по семи шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у гетерозигот с генотипом GA (данные представлены в табл. 2).

Графическое отображение результатов *H*-теста Крускалла-Уоллиса показано на рис.

Таблица 1

Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР, баллы

Наименование шкалы	Значение шкалы до терапии	Значение шкалы через 5 дней после начала терапии	Разность значений
SoPA	24,80 ± 2,62	9,94 ± 2,85*	14,86 ± 1,03
HARS	40,27 ± 5,24	22,59 ± 5,21*	17,69 ± 1,23
BARS	34,80 ± 4,04	10,34 ± 4,37*	24,46 ± 1,67
CARS	9,03 ± 1,08	3,63 ± 1,13*	5,40 ± 0,50
ZARS	39,42 ± 3,33	14,96 ± 4,01*	24,46 ± 1,60
SARS	74,34 ± 4,53	26,57 ± 5,21*	47,77 ± 2,90
HDRS	22,36 ± 2,49	8,74 ± 2,71*	13,63 ± 0,94
UKU	13,4 ± 3,97	33,66 ± 3,51*	-20,26 ± 1,34
SAS	1,14 ± 1,08	14,28 ± 1,28*	-13,43 ± 0,78

* $p < 0,001$ (результат анализа аналога U-теста Манна-Уитни для зависимых выборок теста Уилкоксона)

Таблица 2

Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР у пациентов, являющихся гетерозиготами по полиморфному маркеру CYP2D6 1846G > A и являющихся гомозиготными носителями нормального гена (среднее ± стандартное отклонение)

Наименование шкалы	Пациенты с генотипом GG	Пациенты с генотипом GA	p
SoPA	13,49 ± 0,73	15,97 ± 0,28	<0,01
HARS	16,02 ± 0,77	19,04 ± 0,56	<0,01
BARS	21,85 ± 1,23	26,44 ± 0,48	<0,01
CARS	4,97 ± 0,23	5,87 ± 0,05	<0,05
ZARS	22,1 ± 1,14	26,03 ± 0,53	<0,01
SARS	42,39 ± 2,32	51,63 ± 1,25	<0,01
HDRS	12,22 ± 0,65	14,51 ± 0,18	<0,05
UKU	-18,31 ± 0,91	-22,36 ± 0,31	<0,05
SAS	-12,24 ± 0,65	-14,47 ± 0,28	<0,01

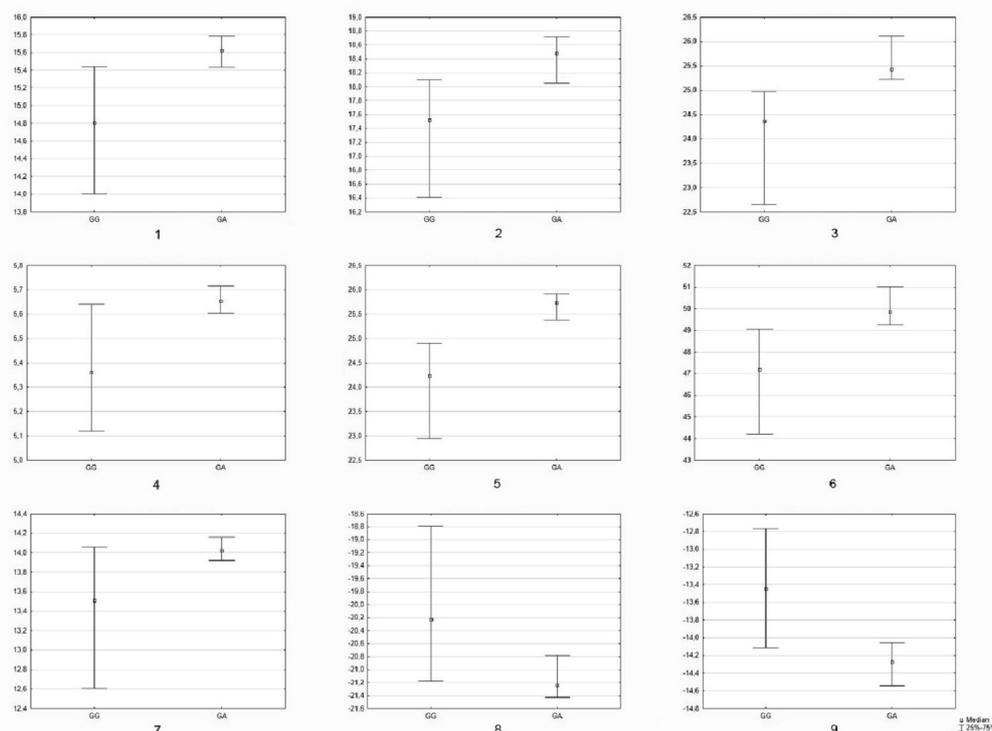


Рис. Результаты H-теста Крускала-Уоллиса по сравнению динамики изменения по шкалам: 1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, у пациентов с нормальным генотипом GG (слева) и гетерозигот по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 (справа).
Обозначения: «точка» — медиана, «усы» — интерквартильный размах

Таким образом, полученные данные демонстрируют наличие статистически значимой связи между генотипом CYP2D6 по полиморфному маркеру 1846G>A и профилем эффективности и безопасности терапии галоперидолом при купировании обострения патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью. У пациентов с генотипом AA показатели профиля эффективности терапии с применением GG и AG, что, скорее всего, обусловлено более низкой скоростью биотрансформации и элиминации галоперидола из организма, что, в свою очередь, связано с более низкой активностью изофермента CYP2D6.

В то же время данные по шкалам безопасности демонстрируют возрастание частоты возникновения нежелательных лекарственных реакциях и их выраженности у пациентов с генотипом AA, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было показано наличие взаимосвязи между полиморфизмом гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период обострения патологического влечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес В. Г., Грачев С. В., Сычев Д. А., Раменская Г. В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Сиволап Ю. П. Рациональные подходы к применению нейрорептиков в наркологической практике // Здоровая Украина. — 2008. — № 7/1. — С. 83—84.
3. Butwicka A. 1., Krystyna S., Retka W., Wolanczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency // Eur J Pediatr. — 2014. — Dec;

Vol. 173 (12). — P. 1639—1642. doi: 10.1007/s00431-013-2208-z. Epub 2013 Nov 20.

4. Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R. F., Arnaiz J. A., Bernardo M., Lafuente A. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers // Pharmacogenomics. — 2013. — Oct; Vol. 14 (13). — P. 1551—1563. doi:10.2217/pgs.13.150.

5. Van der Weide K1., van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol.

6. Nakamura A., Mihara K., Nemoto K., Nagai G., Kagawa S., Suzuki T., Kondo T. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia // Ther Drug Monit. — 2014. — Vol. 36 (6). — P. 815—818.

7. Jiang X. L., Shen H. W., Yu A. M. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity // Drug Metab Dispos. — 2009. — Vol. 37(3). — P. 443—6.

8. Langae T., Hamadeh I., Chapman A. B., Gums J. G., Johnson J. A. A Novel Simple Method for Determining CYP2D6 Gene Copy Number and Identifying Allele(s) with Duplication // Multiplication. PLoS One. — 2015. — Vol. 10 (1): e0113808.

9. Crews K. R., Gaedigk A., Dunnenberger H. M., Klein T. E., Shen D. D., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype // Clin Pharmacol Ther. — 2012. — Vol. 91 (2). — P. 321—326.

10. Zanger U. M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry // Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. — 2004. — Vol. 369 (1). — P. 23—37.

Контактная информация

Застрожин Михаил Сергеевич — аспирант, Российский университет дружбы народов, e-mail: rudnmed@yandex.ru