

© Коллектив авторов, 2015  
УДК 615.322 + 616.89-008.441

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P-450 3A4  
С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА  
У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ  
К АЛКОГОЛЮ**

*М.С. Застрожин<sup>1,2,3</sup>, В.В. Смирнов<sup>4</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>, Л.М. Савченко<sup>1</sup>,  
Е.А. Брюн<sup>3</sup>, Ю.Ш. Гуцина<sup>2</sup>, А.П. Есакова<sup>3</sup>, Т.Е. Галактионова<sup>3</sup>*

Российская медицинская академия последиplomного образования МЗРФ, г. Москва (1)

Российский университет дружбы народов, г. Москва (2)

Московский научно-практический центр наркологии

Департамента здравоохранения города Москвы (3)

Научно-исследовательский институт алергологии и иммунологии, г. Москва (4)

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 3A4, активность которого имеет высокую степень вариабельности. В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих алкоголизмом. Эффективность и безопасность терапии галоперидолом, определяли с помощью международных психометрических шкал. Активностью CYP3A4 определяли по содержанию в моче отношения концентраций эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита (отношение 6-бетагидрокортизол / кортизол). По результатам исследования были выявлены статистически значимые закономерности между активностью CYP3A4 и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

**Ключевые слова:** галоперидол, биотрансформация, CYP3A4, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю.

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 дальнейшему метаболизму при участии различных изоферментов, в том числе, CYP3A4 с преобразованием в тетрагидропиридин и конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом формы. Восстановленный галоперидол обратно окисляется в галоперидол при участии CYP3A4. Галоперидол подвергается N-деалкилированию при участии CYP3A4, преобразу-

ясь в 4-хлорофенил-4-гидроксиперидин и р-фторбензоилпропионовую кислоту. Связь активности СYP3A4 со скоростью биотрансформации галоперидола, была показана в ряде исследований на больных шизофренией [2, 3, 5]. В тоже время некоторые работы опровергают наличие данной связи [1]. Работ по изучению взаимосвязи скорости биотрансформации галоперидола с активностью СYP3A4 у больных страдающих, патологическим влечением к алкоголю, на сегодняшний день, не проводилось. В том числе, отсутствуют данные исследований по изучению взаимосвязи активности СYP3A4 и профилем эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих любыми формами зависимостей от ПАВ.

#### Материалы и методы

В исследовании принимало участие 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю (ПАВ), находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ, получающих галоперидол в таблетированной (производитель ООО «Озон») и инъекционной (производитель ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А») формах в период обострения патологического влечения. Критериями включения явились: 1) терапия, включающая галоперидол длительностью 5 дней; 2) форма введения галоперидола per os и внутримышечно; 3) отсутствие в анамнезе сопутствующего психического заболевания. Критерии исключения: 1) применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; 2) клиренс креатинина < 50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л); 3) масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; 4) возраст  $\geq 75$  лет; 5) наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Определение активности изофермента СYP3A4 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- $\beta$ -гидрокортизол / кортизол. Оценка эффективности галоперидола осу-

ществлялась 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)), Шкала 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 оценивался с помощью шкал: (Шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale (UKU)), Шкала 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. В работе наблюдали за динамикой изменения клинической картины влечения путем вычисления разницы баллов по шкалам. 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 корреляционной связи между количественными характеристиками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank R). Коэффициент корреляции  $r$  от 0,3 до 0,7 при  $p < 0,05$  означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между призна-

ками;  $r > 0,7$  при  $p < 0,05$  – сильную и достоверную связь; отрицательное значение  $r$  соответствовало обратной корреляции. Дополнительно для оценки объема выборки, необходимого для подтверждения альтернативной гипотезы о наличии корреляционной связи между активностью CYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по шкалам использовали анализ мощности (модуль Power Analysis) с применением двустороннего точного Z-критерия Фишера (Fisher Z Refinded) и константами  $Rho = -0,5$  и  $p = 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

По данным ВЭЖХ с МС/МС концентрация кортизола в моче составила  $295,96 \pm 243,95$  нг/мл, 6-β-гидрокортизола –  $1887,24 \pm 1555,54$  пг/мл. Отношение концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола составило  $7,70 \pm 6,65$ .

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР

Наименование шкалы	Балл до терапии	Балл через 5 дней после начала терапии	Динамика в баллах
SoPA	$23,7 \pm 2,85$	$11,4 \pm 3,39$	$12,47 \pm 2,1$
HARS	$40,1 \pm 4,15$	$25,9 \pm 4,52$	$14,86 \pm 2,48$
BAI	$34,4 \pm 4,04$	$13,1 \pm 5,41$	$20,48 \pm 3,27$
CARS	$9,25 \pm 1,25$	$4,75 \pm 1,37$	$4,6 \pm 0,66$
ZARS	$41,1 \pm 3,4$	$18,85 \pm 3,96$	$20,54 \pm 2,62$
SARS	$77,35 \pm 3,84$	$35,25 \pm 7,66$	$40,01 \pm 6,18$
HDRS	$22,2 \pm 2,07$	$10,5 \pm 2,35$	$11,48 \pm 1,47$
UKU	$17,3 \pm 4,29$	$33,6 \pm 4,3$	$-17,12 \pm 2,52$
SAS	$2,6 \pm 1,79$	$14,1 \pm 1,29$	$-11,47 \pm 1,66$

Расчет коэффициентов корреляций Спирмена показал наличие статистически значимой отрицательной умеренной связи между активностью CYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по шкале SoPA и положительной умеренной связи с динамикой по шкале SAS. Корреляционная связь активности CYP3A4 с динамикой по другим шкалам определялась, но статистическая значимость в них

отсутствовала. Данные расчета показаны в таблице 2. Среднее значение коэффициента корреляции составило  $-0,32 \pm 0,09$  (при анализе связи активности CYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по психометрическим шкалам) и  $0,38 \pm 0,17$  (при анализе связи активности CYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по шкалам оценки выраженности НЛР).

Таблица 2

#### Результаты рангового корреляционного анализа Спирмена для оценки связи между активностью изофермента CYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по психометрическим шкалам и шкалам оценки выраженности НЛР

Наименование шкалы	Активность CYP3A4	p
SoPA	-0,476468	0,032
HARS	-0,323414	0,14
BARS	-0,334927	0,128
CARS	-0,335600	0,192
ZARS	-0,143791	0,533
SARS	-0,298039	0,159
HDRS	-0,348431	0,098
UKU	0,258058	0,222
SAS	0,501143	0,019

Линейный регрессионный анализ позволил построить регрессионные модели изучаемых зависимостей, графическое отображение которых представлено на рисунках 1 и 2.

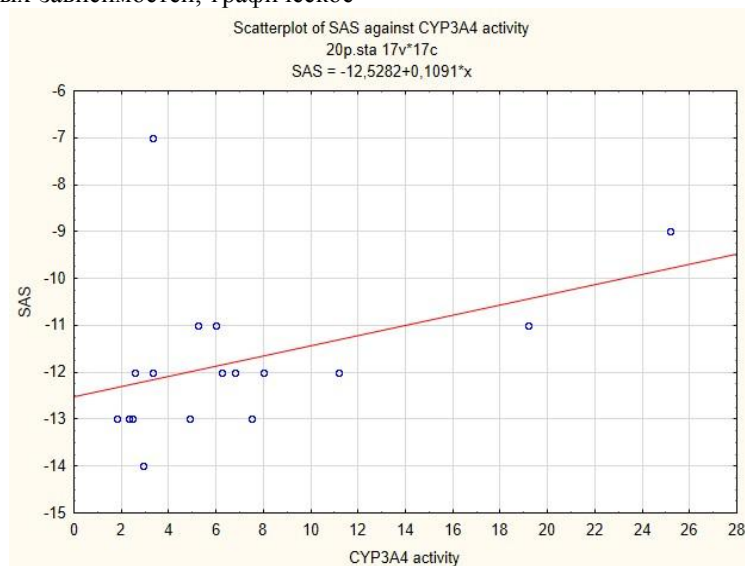


Рис. 1. Зависимость динамики изменения количества баллов по шкале SoPA от активности изофермента CYP3A4

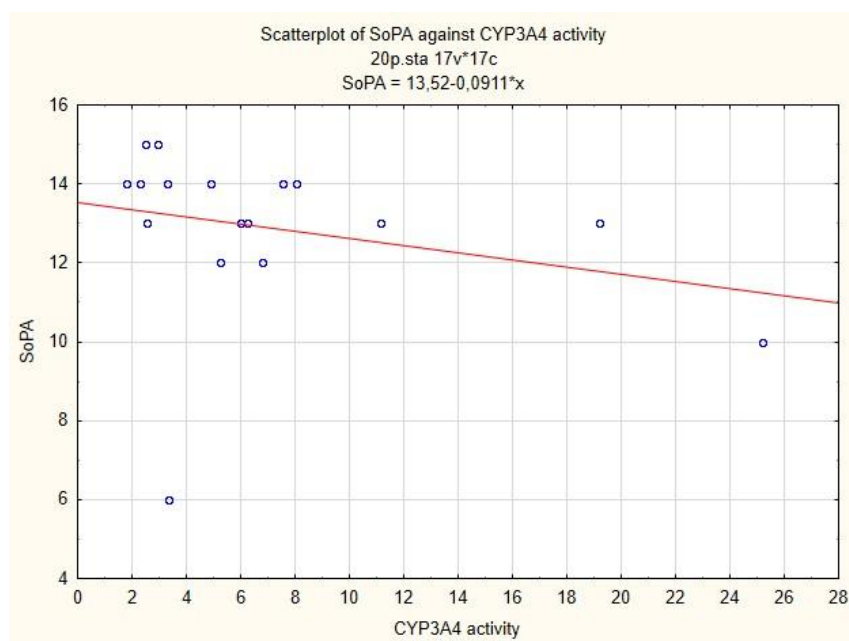


Рис. 2. Зависимость динамики изменения количества баллов по шкале SAS от активности изофермента CYP3A4

Результат проведенного анализа мощности показал, что для достижения мощности 0,8 при уровне значимости  $p =$

0,05 необходимо, чтобы выборка содержала хотя бы 28 пациентов (рис. 2).

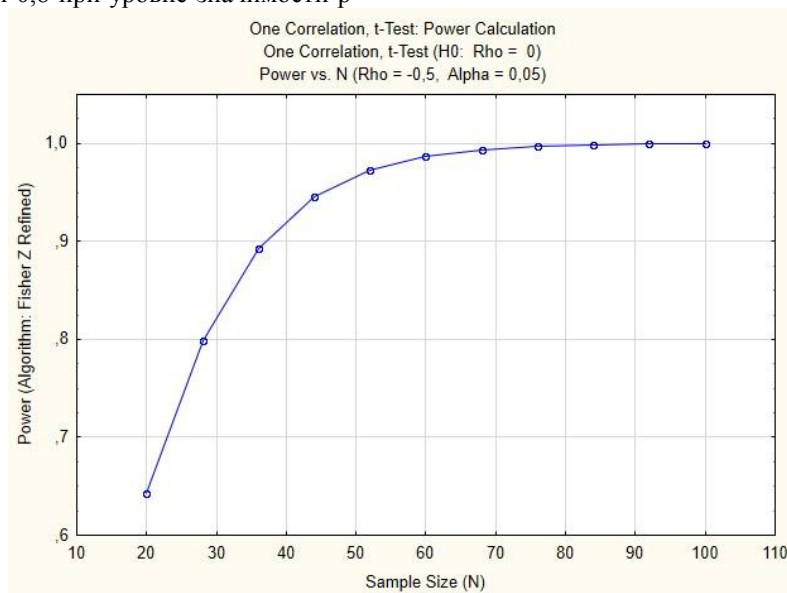


Рис. 3. График зависимости показателя мощности от объема выборки по результатам анализа мощности с использованием двустороннего точного Z-критерия Фишера при  $Rho = -0,5$  и  $p = 0,05$

Таким образом, в ходе исследования только по результатам анализа двух шкал (SoPA и SAS) было статистически показано, что профиль эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих патологически влечением к алкоголю, зависит от активности изофермента CYP3A4. По этим данным можно заключить, что чем выше активность CYP3A4, тем показатель эффективности терапии галоперидолом ниже, что, вероятно, связано с ускорением биотрансформации галоперидола и элиминацией его из организма. Показатели профиля безопасности растут с увеличением активности CYP3A4, что также связано с ускорением элиминации галоперидола. Пациентам с высокой активностью CYP3A4 рекомендуется назначение галоперидола с осторожностью, в связи с тем, что высокая активность CYP3A4 будет препятствовать достижению терапевтической концентрации при назначении в среднетерапевтиче-

ских дозировках, что приведет к отсутствию терапевтического эффекта. У пациентов с низкой активностью CYP3A4, получающих среднетерапевтические дозировки галоперидола, вероятно, будет отмечаться более высокий уровень его концентрации в плазме, что будет ассоциировано с повышением частоты развития и выраженности нежелательных лекарственных реакций. У пациентов с очень высокой или очень низкой активностью CYP3A4 назначение галоперидола противопоказано, рекомендуется использовать другие антипсихотические препараты, в биотрансформации которых CYP3A4 участие не принимает.

По данным остальных шкал статистически значимая корреляция отсутствовала, но стоит отметить, что коэффициент корреляции находился в интервале умеренного значения показателя. Анализ мощности показал, что достигнуть необходимого уровня значимости возможно с увеличени-

ем объема выборки хотя бы до 28 пациентов. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований с большим числом пациентов для повышения уровня достоверности исследования.

#### Выводы

В исследовании показано наличие корреляционной зависимости между активностью изофермента цитохрома P-450 3A4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю.

#### Литература

1. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia / A. Nakamura [et al.] // *Ther Drug Monit.* – 2014. – Vol. 36, №6. – P. 815-818.
2. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency / A. Butwicki [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2014. – Vol. 173, №12. – P. 1639-1642.
3. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers / P. Gasso [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2013. – Vol. 14, №13. – P. 1551-1563.
4. Sivolap Ju. P. Rational approaches to the use of antipsychotic drug treatment in practice / Ju. P. Sivolap // *Zdorovaja Ukraina.* – 2008. – Vol. 7, №1. – P. 83-84.
5. Van der Weide K. The Influence of the CYP3A4\*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol / K. Van der Weide, J. Van der Weide // *J Clin Psychopharmacol.* – 2015. – Vol. 35, №3. – P. 228-236.

#### ASSOCIATION BETWEEN THE ACTIVITY OF ENZYME CYP3A4 AND PROFILE OF EFFICACY AND SAFETY OF HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION

*M.S. Zastrozhin, V.V. Smirnov, D.A. Sychev, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, Yu.Sh. Guschina, A.P. Esakova, T.E. Galaktionova*

In case of patients with alcohol addiction haloperidol is used to control the exacerbation of the addiction, but the empirical dose selection of haloperidol often results in adverse side effects. Microsomal isozyme cytochrome P450 3A4, the activity of which has wide variability, takes part in biotransformation of haloperidol. The study involved 20 men with alcohol addiction. The efficacy and safety of haloperidol was evaluated by international psychometric scales. The activity of CYP3A4 was evaluated by determination endogenous substrate of this isoenzyme and its metabolite in urine – (the ratio of 6-beta-hydrocortisol/cortisol). The study revealed a statistically significant patterns between the activity of CYP3A4 and the efficacy and safety of haloperidol.

Застрожин М.С. – ординатор ГБУЗ МНПЦ наркологии ДЗМ.  
E-mail: rudnmed@yandex.ru

Смирнов В.В. – к.ф.н., науч. сотрудник ФГБУ ГНЦ институт иммунологии ФМБА.

Сычев Д.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАПО МЗРФ.

Савченко Л.М. – к.м.н., проф., кафедра наркологии ФГБОУ ДПО РМАПО МЗРФ.

Брюн Е.А. – д.м.н., проф., зав. кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО РМАПО МЗРФ.

Гущина Ю.Ш. – к.м.н., доц., кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВПО РУДН.

Есакова А.П. – врач-генетик ГБУЗ МНПЦ наркологии ДЗМ.

Галактионова Т.Е. – врач психиатр-нарколог ГБУЗ МНПЦ наркологии.