

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *CYP2D6* С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

М. Застрожин^{1,2},

К. Рыжикова¹,

О. Авдеева¹,

Ж. Созаева¹,

Е. Гришина¹, кандидат биологических наук,

Д. Сычев¹, доктор медицинских наук, профессор,

Е. Брюн², доктор медицинских наук, профессор,

Л. Савченко¹, кандидат медицинских наук,

Н. Санникова³

¹РМАПО, Москва

²РУДН, Москва

³Московский научно-практический центр наркологии

E-mail: rudnmed@yandex.ru

В результате исследования у 20 мужчин, страдающих алкоголизмом, выявлены статистически значимые закономерности между полиморфизмом гена *CYP2D6* и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

Ключевые слова: психиатрия–наркология, галоперидол, полиморфизм, *CYP2D6*, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю.

Галоперидол — один из наиболее часто используемых типичных антипсихотических препаратов [2], он обладает мощным антипсихотическим эффектом за счет блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Прием галоперидола может сопровождаться серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) со стороны большинства 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 [3].

Под действием цитоплазматической карбонилредуктазы происходит преобразование галоперидола в восстановленную форму с активностью, составляющей 10–20% от исходной (молекула подвергается дальнейшему метаболизму при участии *CYP2D6* с преобразованием в тетрагидропиринидин и конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом форму). Восстановленный галоперидол претерпевает обратное окисление в галоперидол преимущественно при участии *CYP2D6*, преобразуясь в 4-хлорофенил-4-гидрокси-4-пропиониловую кислоту. Связь активности *CYP2D6* со скоростью биотрансформации галоперидола показана в ряде исследований у больных шизофренией [1, 2, 5]. В то же время в некоторых работах опровергается наличие такой связи [4].

Синтез изофермента *CYP2D6* кодируется одноименным геном, локализующимся в 22-й хромосоме [7]. 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 [8, 9]: медленные, промежуточные, быстрые и сверхбыстрые метаболизаторы.

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

Пока работ по изучению взаимосвязи эффективности и безопасности галоперидола с полиморфизмом *CYP2D6* у больных с патологическим влечением к алкоголю не проводилось.

В исследовании приняли участие 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» Депар-

Таблица 1

Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР

Шкала	Показатель, баллы		
	до терапии	через 5 дней лечения	динамика
SoPA	23,70±2,85	11,40±3,39	12,47±2,10
HARS	40,10±4,15	25,90±4,52	14,86±2,48
BAI	34,40±4,04	13,10±5,41	20,48±3,27
CARS	9,25±1,25	4,750±1,37	4,60±0,66
ZARS	41,1±3,4	18,85±3,96	20,54±2,62
SARS	77,35±3,84	35,25±7,66	40,01±6,18
HDRS	22,20±2,07	10,50±2,35	11,48±1,47
UKU	17,30±4,29	33,6±4,3	-17,12±2,52
SAS	2,60±1,79	14,10±1,29	-11,47±1,66

Таблица 2

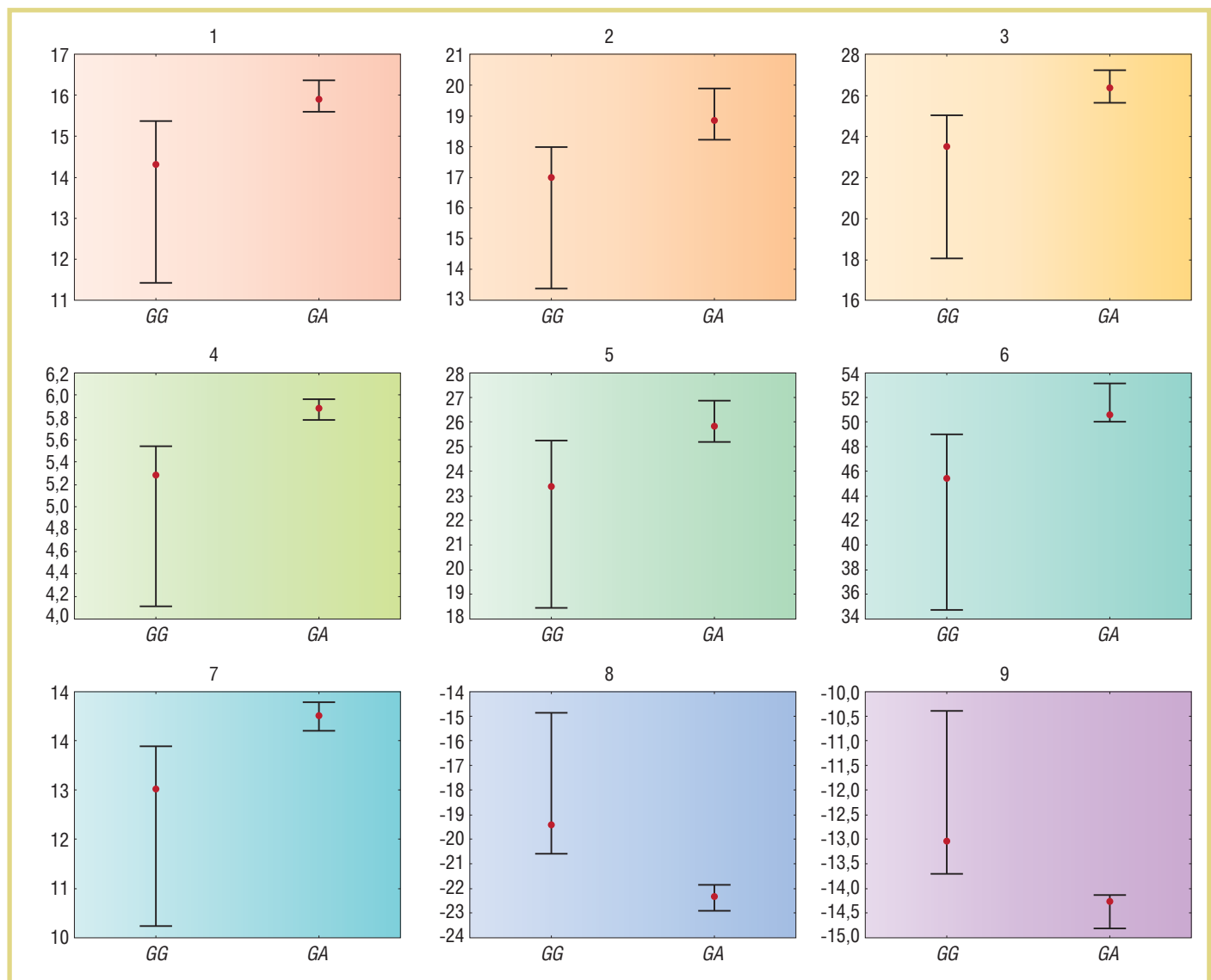
Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР у пациентов, являющихся гетерозиготными носителями по полиморфному маркеру *CYP2D6 1846G>A* и гомозиготными носителями нормального гена

Шкала	Пациенты с генотипом GG	Пациенты с генотипом GA	p
SoPA	13,49±0,73	15,97±0,28	0,03
HARS	16,02±0,77	19,04±0,56	0,02
BARS	21,85±1,23	26,44±0,48	0,01
CARS	4,97±0,23	5,87±0,05	0,01
ZARS	22,10±1,14	26,03±0,53	0,06
SARS	42,39±2,32	51,63±1,25	0,01
HDRS	12,22±0,65	14,51±0,18	0,01
UKU	-18,31±0,91	-22,36±0,31	0,01
SAS	-12,24±0,65	-14,47±0,28	0,06

таменга здравоохранения Москвы, получающих галоперидол в таблетированной (производитель ООО «Озон») и инъекционной (производитель ЗАО «Брынцалов-А») формах в период обострения патологического влечения. Критерии включения: 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 <60 кг или >100 кг; 4) возраст ≥ 75 лет; 5) наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Генотипирование по выбранному полиморфизму *CYP2D6 1846G>A (rs3892097)* проводили с использованием аллельспецифичной гибридизации методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR). Эффективность галоперидола оценивали с помощью между-

народных 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 оценивали с помощью шкал, отражающих клиническую картину патологического влечения: Шкала оценки побочного действия (UKUSide-Effect Rating Scale – UKU) и Шкала Симпсона–Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson–Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms – SAS). Чем выше балл, тем влечение более выражено. Исследование проводили за 1 день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней лечения. Наблюдали за динамикой изменения клинической картины



Результаты Н-теста Краскела–Уоллиса; сравнение 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 (слева) и гетерозиготных носителей по полиморфному маркеру 1846G>A гена *CYP2D6* (rs3892097); «усы» – SD

влечения путем вычисления разницы баллов по шкалам: чем значительнее эта разница, тем в большей степени выражены изменения в клинической картине и тем выше эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft Inc., США). При выборе метода принимали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$). Для определения различий между группами пациентов без полиморфизма $1846G > A$ ($rs3892097$) гена *CYP2D6* и с его наличием использовали Н-тест Краскела–Уоллиса, учитывающий ненормальный характер распределения данных в выборке и нарастание ошибки при множественном сравнении. Количественные данные в работе представлены как среднее (M) \pm стандартное отклонение (SD).

Результаты, полученные при анализе психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР, представлены в табл. 1.

По результатам генотипирования выявлены: 14 пациентов, являющихся носителями немутантного гена *CYP2D6* (генотип GG), и 6 пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма $1846G > A$ гена *CYP2D6* (генотип GA). Среди обследованных больных гомозиготных носителей полиморфизма $1846G > A$ гена *CYP2D6* (генотип AA) не обнаружено.

Н-тест Краскела–Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы в динамике показателей по 7 шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у гетерозиготных носителей с генотипом GA (табл. 2).

Графическое отображение результатов Н-теста Краскела–Уоллиса представлено на рисунке.

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 галоперидола выше, чем у пациентов с генотипами GG и AG , скорее всего, это 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 и выраженности НЛР у пациентов с генотипом AA , что, видимо, связано с теми же механизмами, которые влияют на профиль эффективности.

В ходе исследования показано наличие взаимосвязи между полиморфизмами гена *CYP2D6* и профилем эффек-

тивности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю, в период его обострения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований».

Литература

1. Сиволап Ю.П. Рациональные подходы к применению нейролептиков в наркологической практике // Здоровая Украина. – 2008; 7 (1): 83–4.
2. Butwicka A1., Krystyna S., Retka W. et al. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency // Eur. J. Pediatr. – 2014; 173 (12): 1639–42.
3. Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R. et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers // Pharmacogenomics. – 2013; 14 (13): 1551–63.
4. Van der Weide K1., van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, pimozone, and risperidone in psychiatric patients // J. Clin. Psychopharmacol. – 2015; 35 (3): 228–36.
5. Nakamura A1., Mihara K., Nemoto K. et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia // Ther. Drug. Monit. – 2014; 36 (6): 815–8.
6. Jiang X., Shen H., Yu A. Pinolinemay be used as a probe for CYP2D6 activity // Drug Metab. Dispos. – 2009; 37 (3): 443–6.
7. Langae T., Hamadeh I., Chapman A. et al. A Novel Simple Method for Determining CYP2D6 Gene Copy Number and Identifying Allele(s) with Duplication/Multiplication // PLoS One. – 2015; 10 (1): e0113808.
8. Crews K., Gaedigk A., Dunnenberger H. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype // Clin. Pharmacol. Ther. – 2012; 91 (2): 321–6.
9. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А. и др. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
10. Zanger U., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2004; 369 (1): 23–37.

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

M. Zastrozhin^{1,2}, K. Ryzhikova¹, O. Avdeeva¹, J. Sozaeva¹, E. Grishina¹, Candidate of Medical Sciences; Professor D. Sychev¹, MD; Professor E. Brune², MD;

L. Savchenko¹, Candidate of Medical Sciences; N. Sannikova³
¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education Moscow

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

³Moscow Research and Practical Centre for Narcology

The study involved 20 men with alcohol addiction. The efficacy and safety of haloperidol was evaluated by international psychometric scales. The genotype of CYP2D6 was investigated by real-time PCR. The study revealed a statistically significant patterns between the polymorphism of CYP2D6 and the efficacy and safety of haloperidol.

Key words: psychiatry–narcology, haloperidol, polymorphism, CYP2D6, side effects, alcoholism