

лями фенотипически «тяжелых» мутаций, ассоциированных со значительной степенью поражения поджелудочной железы при заболевании муковисцидозом. Наличие подобных мутаций I–II классов приводит к нарушению синтеза или созревания (фолдинга) белка. У 10 доноров обнаруженные мутации в гене *CFTR* относились к IV и V классам с фенотипически более «мягкими» проявлениями, приводящими к нарушениям проводимости хлорных каналов и транспорта белка соответственно [8]. Следует отметить, что в нашем исследовании не было ни одного случая выявления сочетанного носительства мутаций, ассоциированных как с муковисцидозом, так и с фенилкетонурией.

По данным литературных источников для российской популяции частота носительства мутаций, ассоциированных с муковисцидозом, варьирует от 1:26 до 1:44, что в целом сопоставимо с подобной характеристикой для стран Европы [9–11]. В свою очередь, частота носительства мутаций, ассоциированных с фенилкетонурией, составляет в среднем 1:50, что также соответствует другим европейским популяциям [3–5]. Результаты настоящего исследования в целом согласуются с опубликованными данными для российской популяции, при этом нами была получена несколько более высокая частота носительства мутаций, ассоциированных с фенилкетонурией.

Литература

- Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebek AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest*. 2005 Aug; 115 (8): 2039–46.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008 May; 7 (3): 179–96.
- Аничкина А. А., Гаврилюк А. П., Тверская С. М., Поляков А. В. Анализ наиболее часто встречающихся мутаций в гене фенилаланингидроксилазы у больных фенилкетонурией. *Мед. ген*. 2003; 2 (4): 175–81.
- Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat*. 2003 Apr; 21 (4): 345–56.
- Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 Sep; 82 (18): 6221–5.
- Кофиади И. А., Ребриков Д. В. Методы детекции однонуклеотид-

References

- Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebek AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest*. 2005 Aug; 115 (8): 2039–46.
- Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros*. 2008 May; 7 (3): 179–96.
- Anichkina AA, Gavrilyuk AP, Tverskaya SM, Poliakov AV. Analiz naibolee chasto vstrechayushchikhsya mutatsiy v gene fenilalaningidroksilazy u bolnykh fenilketonuriei. *Med Gen*. 2003; 2 (4): 175–81. Russian.
- Zschocke J. Phenylketonuria mutations in Europe. *Hum Mutat*. 2003 Apr; 21 (4): 345–56.
- Lidsky AS, Law ML, Morse HG, Kao FT, Rabin M, Ruddle FH, et al. Regional mapping of the phenylalanine hydroxylase gene and the phenylketonuria locus in the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 Sep; 82 (18): 6221–5.
- Kofidi IA, Rebrikov DV. Methods for detecting single nucleotide polymorphisms: allele-specific PCR and hybridization with oligonucleotide probe. *Genetika*. 2006 Jan; 42 (1): 22–32. Russian.

ВЫВОДЫ

В результате исследования были установлены частоты распространенных в российской популяции мутаций в генах *CFTR* и *PAH* у здоровых индивидов. Всего обнаружен 61 носитель мутаций в генах *CFTR* и *PAH* (частота в выборке составила 6,1 %, или 1:16). Подобная высокая частота распространения носительства наследственных заболеваний позволяет сделать предположение о необходимости проведения не только неонатального скрининга, но и молекулярно-генетической диагностики в составе комплекса мероприятий при планировании беременности, в том числе при решении вопроса о применении вспомогательных репродуктивных технологий для преодоления бесплодия. Наиболее подходящей платформой для таких исследований является ПЦР в реальном времени. Данный подход открывает принципиально новые возможности для массового высокопропускного генотипирования, позволяет роботизировать работу лаборатории при высокой надежности получаемых результатов.

- ных полиморфизмов: аллель-специфичная ПЦР и гибридизация с олигонуклеотидной пробой. *Генетика*. 2006; 42 (1): 22–32.
- Сергеев И. В., Хаитов М. Р., Трофимов Д. Ю. и др. Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа. *Физиол. и патол. иммун. системы*. 2009; 13 (4): 21–5.
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993 Jul 2; 73 (7): 1251–4.
- Кусова З. А., Петрова Н. В., Васильева Т. А. и др. Результаты массового скрининга новорожденных на муковисцидоз в Москве. *Вопр. соврем. педиатр*. 2010; 9 (6): 26–30.
- Петрова Н. В., Тимковская Е. Е., Зинченко Р. А., Гинтер Е. К. Анализ частоты некоторых мутаций в гене *CFTR* в разных популяциях России. *Мед. ген*. 2006; 5 (2): 32–9.
- Brice P, Jarrett J, Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros*. 2007 Jul; 6 (4): 255–61.

- Sergeev IV, Khaitov MR, Trofimov DYU, et al. Razrabotka metodov dlya provedeniya shirikomasshtabnykh issledovaniy polimorfizma genov, reguliruyuschikh razlichnye komponenty immunnogo otveta. *Fiziol Patol Immun Sist*. 2009; 13 (4): 21–5. Russian.
- Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell*. 1993 Jul 2; 73 (7): 1251–4.
- Kusova ZA, Petrova NV, Vasil'eva TA, et al. Rezultaty massovogo skringinga novorozhdennykh na mukovistsidoz v Moskve. *Vopr Sovrem Peditr*. 2010; 9 (6): 26–30. Russian.
- Petrova NV, Timkovskaya EE, Zinchenko RA, Ginter EK. Analiz chastoty nekotorykh mutatsiy v gene CFTR v raznykh populyatsiyakh Rossii. *Med Gen*. 2006; 5 (2): 32–9. Russian.
- Brice P, Jarrett J, Mugford M. Genetic screening for cystic fibrosis: an overview of the science and the economics. *J Cyst Fibros*. 2007 Jul; 6 (4): 255–61.

АССОЦИАЦИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2D6 С ПРОФИЛЕМ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ВЛЕЧЕНИЕМ К АЛКОГОЛЮ

Д. А. Сычев¹, М. С. Застрожин^{2✉}, В. В. Смирнов⁴, Л. М. Савченко¹, Е. А. Брюн^{2,1}, Ю. Ш. Гущина³, А. С. Сорокин², А. Д. Агузаров²

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

² Московский научно-практический центр наркологии, Москва

³ Российский университет дружбы народов, Москва

⁴ Государственный научный центр "Институт иммунологии", Москва

На сегодняшний день существуют данные, что в биотрансформации галоперидола принимает участие изофермент CYP2D6. Целью исследования была попытка оценить взаимосвязь активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. Исследование выполнено на 20 мужчинах (средний возраст — $39,5 \pm 9,5$ года), страдающих алкогольной зависимостью. В работе использовали батарею психометрических шкал. Активность CYP2D6 оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией по отношению 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин к пинолину. Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (r_s) между активностью CYP2D6 и изменением количества баллов по шкалам составили: SoPA — $-0,507$ ($p < 0,05$), HARS — $-0,531$ ($p < 0,05$), BARS — $-0,549$ ($p < 0,05$), CARS — $-0,763$ ($p < 0,001$), ZARS — $-0,567$ ($p < 0,01$), SARS — $-0,479$ ($p < 0,05$), HDRS — $-0,345$ ($p > 0,05$), UKU — $0,436$ ($p > 0,05$), SAS — $0,416$ ($p > 0,05$). Таким образом, в исследовании статистически показано наличие взаимосвязи между активностью изофермента CYP2D6 и профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

Ключевые слова: галоперидол, биотрансформация, CYP2D6, нежелательные лекарственные реакции, алкогольная зависимость

✉ Для корреспонденции: Михаил Сергеевич Застрожин
109390, Москва, ул. Люблинская, 37/1; rudnmed@yandex.ru
Статья поступила: 06.10.2015 Статья принята к печати: 13.11.2015

ASSOCIATION BETWEEN THE ACTIVITY OF CYP2D6 ENZYME AND PROFILE OF EFFICACY AND SAFETY OF HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION

Sychev DA¹, Zastrozhin MS^{2✉}, Smirnov VV⁴, Savchenko LM¹, Bryun EA^{2,1}, Guschina YuSh³, Sorokin AS², Aguzarov AD²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Moscow Research and Practical Centre for Narcology, Moscow

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow

Today there is evidence that CYP2D6 isoenzyme is involved in the biotransformation of haloperidol. The objective of this study was to assess the correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction. The study enrolled 20 men (mean age of 39.5 ± 9.5 years) with alcohol addiction. A battery of psychometric scales was utilized in the study. CYP2D6 activity was assessed using a high performance liquid chromatography - mass spectrometry method by the ratio of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline to pinoline. Values of Spearman's correlation coefficient (r_s) between CYP2D6 activity and changes in scores were as follows: SoPA— -0.507 ($p < 0.05$), HARS — -0.531 ($p < 0.05$), BARS— -0.549 ($p < 0.05$), CARS— -0.763 ($p < 0.001$), ZARS — -0.567 ($p < 0.01$), SARS— -0.479 ($p < 0.05$), HDRS — -0.345 ($p > 0.05$), UKU — 0.436 ($p > 0.05$), SAS — 0.416 ($p > 0.05$). Thus, the study showed a statistically significant correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and efficacy and safety profile of haloperidol in patients with alcohol addiction.

Keywords: haloperidol, biotransformation, CYP2D6, side effects, alcohol addiction

✉ Correspondence should be addressed: Mikhail Zastrozhin
37/1, Lyublinskaya st., Moscow, 109390; rudnmed@yandex.ru
Received: 06.10.2015 Accepted: 13.11.2015

Галоперидол — один из наиболее часто используемых типичных антипсихотических препаратов [1], обладает мощным антипсихотическим действием посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. При приеме данного препарата возможны серьезные нежелательные лекарственные реакции со стороны большей части органов и систем. В связи с этим

отношение к галоперидолу у больных алкоголизмом неоднозначное и нередко крайне негативное, что в определенной мере ограничивает его применение в наркологической практике [2]. Под действием цитоплазматической карбонилредуктазы происходит преобразование галоперидола в восстановленную форму, имеющую 10–20 % активности от исходной молекулы, подвергающуюся дальнейшему метаболизму при

участии изофермента CYP2D6 с преобразованием в тетрагидропиридин и конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом формы.

Восстановленная форма окисляется обратно в галоперидол преимущественно при участии CYP2D6. Галоперидол подвергается N-деалкилированию при участии CYP2D6 с преобразованием в 4-хлорофенил-4-гидроксипиперидин и p-фторбензоилпропионовую кислоту. Связь активности CYP2D6 со скоростью биотрансформации галоперидола была показана в ряде исследований на больных шизофренией [1, 3, 4].

В то же время некоторые работы опровергают наличие данной связи [5]. Исследований по изучению взаимосвязи скорости биотрансформации галоперидола с активностью CYP2D6 у больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, не проводили. В том числе отсутствуют данные по изучению взаимосвязи активности CYP2D6 и профилем эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих любыми формами зависимостей от психоактивных веществ.

Целью данной работы было оценить взаимосвязь активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 20 мужчин (средний возраст — $39,5 \pm 9,5$ года), страдающих алкогольной зависимостью и находящихся на стационарном лечении в МНПЦ наркологии. В период актуализации патологического влечения пациенты получали галоперидол в таблетированной форме (ООО «Озон», Россия) в дозировке $5,00 \pm 1,87$ мг/сут (9 пациентов, однократный прием) и в инъекционной форме (ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А», Россия) в дозировке $5,86 \pm 2,39$ мг/сут (11 пациентов, однократный прием). Критерии включения в исследование: терапия, содержащая 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.

Активность изофермента CYP2D6 оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС) по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболитов — отношение 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к пинолину [6].

Результаты оценки активности изофермента представлены в условных единицах.

Для оценки эффективности галоперидола применяли международные психометрические шкалы: 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 исследовали с помощью шкал оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale — UKU) и Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyrarnidal Symptoms — SAS). Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения, чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование у пациентов проводили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней терапии. Большой разнице в баллах соответствовали более выраженные изменения в клинической картине и большая эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования производили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 10.0. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80%). Для определения корреляционной связи между количественными характеристиками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Значение коэффициента корреляции r_s в диапазоне от $0,3$ до $0,7$ при $p < 0,05$ означало положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками; $r_s > 0,7$ при $p < 0,05$ — сильную и достоверную связь; отрицательное значение r_s соответствовало обратной корреляции.

Форма представления количественных данных в таблице — среднее арифметическое \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Медиана показателя активности изофермента, определяемой по отношению концентрации 6-НО-ТНВС к концентрации пинолина и рассчитанной на основании данных ВЭЖХ с МС/МС, и интерквартильный интервал (25% ; 75%) составили $1,16$ ($0,64$; $2,06$).

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций

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	$23,70 \pm 2,85$	$11,40 \pm 3,39^*$	$12,47 \pm 2,10$
HARS	$40,10 \pm 4,15$	$25,90 \pm 4,52^*$	$14,86 \pm 2,48$
BARS	$34,40 \pm 4,04$	$13,10 \pm 5,41^*$	$20,48 \pm 3,27$
CARS	$9,25 \pm 1,25$	$4,75 \pm 1,37^*$	$4,60 \pm 0,66$
ZARS	$41,10 \pm 3,40$	$18,85 \pm 3,96^*$	$20,54 \pm 2,62$
SARS	$77,35 \pm 3,84$	$35,25 \pm 7,66^*$	$40,01 \pm 6,18$
HDRS	$22,20 \pm 2,07$	$10,50 \pm 2,35^*$	$11,48 \pm 1,47$
UKU	$17,30 \pm 4,29$	$33,60 \pm 4,30^*$	$-17,12 \pm 2,52$
SAS	$2,60 \pm 1,79$	$14,10 \pm 1,29^*$	$-11,47 \pm 1,66$

Примечание: * — $p < 0,001$ при сравнении с соответствующим значением шкалы до терапии (U-тест Манна-Уитни).

представлены в таблице 1. Расчет коэффициентов корреляции Спирмена показал наличие статистически значимой отрицательной умеренной связи между активностью CYP2D6 и изменением количества баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS и положительной умеренной связи с изменением значений шкалы UKU. По шкалам HDRS и SAS статистически значимых корреляций обнаружено не было. Данные расчета показаны в таблице 2. Линейный регрессионный анализ позволил построить регрессионные модели изучаемых зависимостей, графическое отображение которых представлено на рисунках 1 и 2.

Таблица 2. Значения коэффициентов корреляции Спирмена, отражающих взаимосвязь между активностью изофермента CYP2D6 и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии галоперидолом

Наименование шкалы	r_s	p
SoPA	-0,507	<0,05
HARS	-0,531	<0,05
BARS	-0,549	<0,05
CARS	-0,763	<0,001
ZARS	-0,576	<0,01
SARS	-0,479	<0,05
HDRS	-0,345	>0,05
UKU	0,436	<0,05
SAS	0,416	>0,05

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе исследования статистически показано, что профиль эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, зависит от активности изофермента CYP2D6. Чем выше активность CYP2D6, тем ниже показатель эффективности терапии галоперидолом, что, вероятно, связано с ускорением биотрансформации галоперидола и элиминацией его из организма. Показатели профиля безопасности растут с увеличением активности CYP2D6, что также связано с ускорением элиминации галоперидола. Пациентам с высокой активностью CYP2D6 рекомендовано назначение препарата в средних терапевтических дозировках с осторожностью, поскольку высокая активность CYP2D6 будет препятствовать достижению терапевтической концентрации, что приведет к отсутствию лечебного эффекта. У пациентов с низкой активностью CYP2D6, получающих средние терапевтические дозировки галоперидола, возможна более высокая его концентрация в плазме, что будет ассоциировано с повышением частоты развития и выраженности нежелательных лекарственных реакций. У пациентов с очень высокой или очень низкой активностью CYP2D6 назначение галоперидола противопоказано, рекомендуется использовать другие антипсихотические препараты, в биотрансформации которых CYP2D6 не принимает участия.

Литература

- Butwicka A, Krystyna S, Retka W, Wolanczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency. *Eur J Pediatr.* 2014 Dec; 173 (12): 1639–42. doi: 10.1007/s00431-013-2208-z. Epub 2013 Nov 20.
- Gasso P, Papagianni K, Mas S, de Bobadilla RF, Arnaiz JA, Bernardo M, et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics.* 2013 Oct; 14 (13): 1551–63. doi: 10.2217/pgs.13.150.
- Сиволап Ю. П. Рациональные подходы к применению нейролепти-

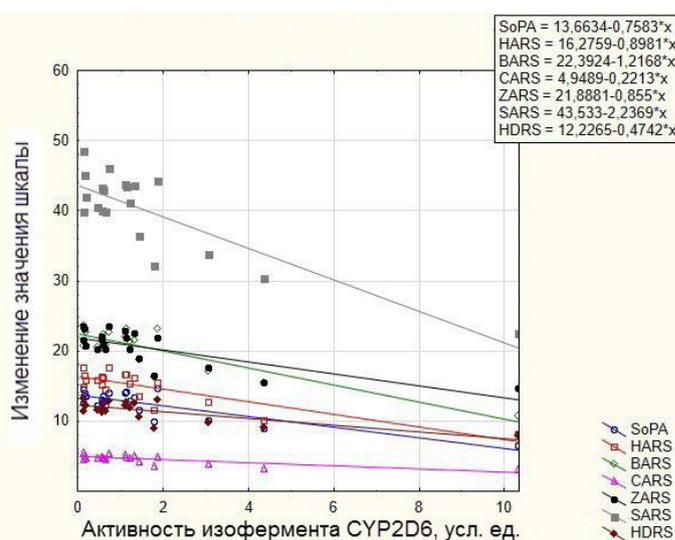


Рис. 1. Зависимость изменения значения психометрических шкал после 5-дневной терапии галоперидолом от активности изофермента CYP2D6

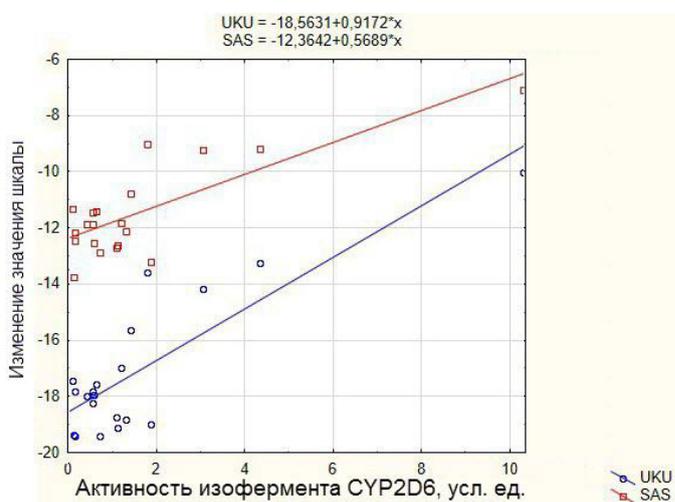


Рис. 2. Зависимость изменения значения шкал оценки выраженности НЛР после 5-дневной терапии галоперидолом от активности изофермента CYP2D6

ВЫВОДЫ

При исследовании на группе из 20 пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, было статистически показано существование взаимосвязи между эффективностью и безопасностью галоперидола и активностью изофермента CYP2D6. Для повышения уровня достоверности необходимо проведение дальнейших исследований с большим числом пациентов.

ков в наркологической практике. *Здоровая Украина.* 2008; 7 (1): 83–4.

- Nakamura A, Mihara K, Nemoto K, Nagai G, Kagawa S, Suzuki T, et al. Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit.* 2014 Dec; 36 (6): 815–8. doi: 10.1097/FTD.0000000000000082.
- Van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism and CYP2D6 polymorphisms on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, pimozide, and risperidone in psychiatric