

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *CYP3A5*3* И УРОВЕНЬ РАВНОВЕСНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ГАЛОПЕРИДОЛА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

М. Застрожин, кандидат медицинских наук,
А. Черников,
Е. Гришина, кандидат биологических наук, доцент,
И. Мирошниченко, доктор медицинских наук,
Н. Баймеева,
Д. Кубарев,
А. Романов, кандидат медицинских наук,
М. Вдовина,
Л. Савченко, кандидат медицинских наук, доцент,
Е. Брюн, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Сычев, член-корреспондент РАН, профессор
Московский научно-практический центр наркологии
E-mail: serfer.life@yandex.ru

*Результаты проведенного исследования показали, что полиморфизм CYP3A5*3 не оказывает значимого влияния на активность CYP3A4 и уровень равновесной концентрации галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью.*

Ключевые слова: психиатрия–наркология, галоперидол, биотрансформация, *CYP3A5*3*, *CYP3A4*, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю, показатель уровня равновесной концентрации.

В наркологической практике часто прибегают к использованию типичных антипсихотических средств, в частности галоперидола. Его одновременное назначение с препаратами группы бензодиазепинов оправдано при лечении пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в состоянии обострения патологического влечения с преобладанием идеаторных и поведенческих расстройств [1]. Однако при использовании галоперидола часто возникают нежелательные лекарственные реакции – острая дистония, снижение артериального давления (АД), дискинезия, аритмии, ортостатическая гипотензия [2].

В процессе метаболизма галоперидола в печени цитозольная карбонилредуктаза восстанавливает галоперидол до молекулы, имеющей 10–20% от его исходной активности. *CYP3A4* катализирует превращение галоперидола в 1,2,3,6-тетрагидропиридин (ПГП), который в дальнейшем метаболизируется до галоперидол-пиридиния с помощью *CYP3A4* и *CYP2D6* [3]. *CYP3A4* и *CYP2D6* также участвуют в N-деалкилировании галоперидола [3]. N-деалкилирование восстановленного галоперидола катализирует только *CYP3A4* [3]. *CYP3A4* также катализирует окисление восстановленного галоперидола обратно в галоперидол [4]. С. Ghosh и соавт. [4] продемонстрировано, что *CYP3A4* экспрессируется не только в гепатоцитах печени, но и в нейронах головного мозга. Исследования, проведенные нами ранее у больных алкоголизмом, продемонстрировали статистически значимую связь между полиморфизмом гена

CYP2D6, активностью данного изофермента, эффективностью и безопасностью галоперидола [5–9].

В работах 1999–2001 г. подчеркивалось влияние *CYP3A4* на метаболизм галоперидола и развитие побочных эффектов [10].

Целью данной работы было оценить взаимосвязь полиморфизма гена *CYP3A5* и активности изофермента *CYP3A4* с уровнем равновесной концентрации галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.

В исследовании принимали участие 66 пациентов мужского пола в возрасте $37,4 \pm 7,5$ года, страдающих алкогольной зависимостью. Пациенты находились на стационарном лечении в МНПЦ наркологии и получали галоперидол в таблетированной форме (производитель – ООО «Озон») в дозе $5,18 \pm 1,65$ мг/сут и в инъекционной форме – однократно в дозе $6,16 \pm 2,39$ г/сут ($n=21$) в период актуализации патологического влечения.

Критериями включения в исследование 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 < 60 кг или > 100 кг; возраст ≥ 75 лет; наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Генотипирование *CYP3A5*3* ($6986A > G$, $rs776746$) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией.

Эффективность галоперидола оценивали с помощью международных валидизированных психометрических шкал: шкала патологического влечения, шкала тревоги Гамильтона, шкала тревоги Бека, шкала тревоги Кови, шкала самооценки тревоги Цунга, шкала тревоги Шихана, шкала депрессии Гамильтона. Профиль безопасности оценивали с помощью шкалы оценки побочного действия и шкалы Симпсона–Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов. Исследование проводили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней лечения. Чем больше была разница в баллах, тем более выраженные изменения происходили в клинической картине и, следовательно, – тем выше можно оценить эффективность терапии.

Статистический анализ результатов исследования проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statsoft Statistica v.10.0. При выборе метода нормальность распределения выборок оценивали с помощью *W*-теста Шапиро–Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности $> 80\%$).

По результатам генотипирования получены следующие данные: число пациентов – носителей мутантного гена *CYP3A5*3* (генотип *GG*) составило 63; гетерозиготных носителей полиморфизма $6986A > G$, $rs776746$ гена *CYP3A5* (генотип *AG*) – 3; при этом гомозиготных носителей генотипа *AA* по полиморфному маркеру $6986A > G$, $rs776746$ гена *CYP3A5* не обнаружено. Соответственно, доля *G*-аллеля составила 97,73%.

Анализ показал, что данное распределение генотипов подчиняется закону Харди–Вайнберга ($p=0,8501$) для нормальной популяции. *H*-тест Краскела–Уолиса продемонстрировал наличие статистически значимой разницы между

динамикой по 7 шкалам у пациентов с мутантным генотипом и у гетерозиготных носителей с генотипом *AG* (табл. 1).

В результате фармакокинетического исследования получены следующие значения равновесной концентрации галоперидола и соотношения концентрация/доза в плазме крови пациентов (табл. 2).

Полученные показатели представлены у пациентов с разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP3A5* ($6986A > G$, $rs776746$) с помощью *U*-теста Манна–Уитни (табл. 3).

U-тест Манна–Уитни показал отсутствие статистически значимой разницы равновесной концентрации и показателя концентрации/дозы у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, получавших галоперидол в форме раствора для инъекций с разными генотипами по полиморфному маркеру *CYP3A5* ($6986A > G$, $rs776746$; $p=0,74650$) (рис. 1, 2).

Отсутствие статистически значимой разницы в показателе равновесной концентрации и отношении концентрации к дозе у пациентов с генотипами *GG* и *AG* по полиморфному маркеру *CYP3A5* ($6986A > G$, $rs776746$), видимо, связано с небольшим количеством больных с генотипом *AG* и отсутствием пациентов с «диким» генотипом *AA*. Данное распределение аллелей подчиняется закону Харди–Вайнберга и схоже с результатами популяционных исследований по изучению данного полиморфизма на русской и других популяциях, проживающих на территории РФ: в популяции татар *G*-аллель гена *CYP3A5*3* был выявлен с частотой 94,3%, в популяции башкир – с частотой 91,5%, в популяции русских – с частотой 94,6% (табл. 4).

Таблица 1
Оценка выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, гетерозиготных носителей полиморфного маркера *CYP3A5* ($6986A > G$, $rs776746$) и гомозиготных – мутантного гена

Шкала	Пациенты с генотипом <i>GG</i> ($M \pm m$)	Пациенты с генотипом <i>AG</i> (Me [25; 75%])	<i>p</i>
SoPA	10,73 \pm 1,37	11,0 [10,0; 12,0]	0,758206
HARS	13,78 \pm 1,75	14,0 [14,0; 15,0]	0,805473
BARS	20,65 \pm 2,88	20,0 [18,0; 22,0]	0,644256
CARS	4,22 \pm 0,54	4,0 [4,0; 5,0]	0,829388
ZARS	16,86 \pm 2,07	16,0 [15,0; 17,0]	0,281288
SARS	34,51 \pm 4,48	33,0 [32,0; 34]	0,600749
HDRS	11,82 \pm 2,66	14,0 [13,0; 15,0]	0,147943
UKU	-8,16 \pm 1,86	-8,0 [-9,0; -7,0]	0,558621
SAS	-4,16 \pm 0,69	-4,0 [-4,0; -4,0]	0,644256

Таблица 2
Значения показателя равновесной концентрации галоперидола и показателя концентрация/доза (Me [25; 75%])

Группа	Концентрация, нг/мл	Концентрация/доза, усл. ед.
Все обследованные	1,435 [0,620; 2,432]	0,329 [0,129; 0,557]
Галоперидол в инъекциях	1,944 [0,852; 3,700]	1,141 [0,605; 2,180]
Галоперидол в таблетках внутри	0,328 [0,170; 0,648]	0,330 [0,121; 0,522]

Таблица 3

Значения показателя равновесной концентрации галоперидола и показателя концентрация/доза в зависимости от генотипа пациентов по полиморфному маркеру *CYP3A5 (6986A>G, rs776746)*; Me [25; 75%]

Группа	Концентрация нг/мл			Концентрация/доза, усл. ед.		
	<i>CYP3A5 (6986A>G)</i>					
	AG	GG	p	AG	GG	p
Все обследованные	2,33 [1,85; 2,42]	1,34 [0,60; 2,44]	0,282328	0,48 [0,18; 0,78]	0,33 [0,12; 0,55]	0,51118
Галоперидол в инъекциях	2,13 [1,85; 2,42]	1,94 [0,85; 3,70]	0,650869	0,33 [0,18; 0,48]	0,33 [0,17; 0,65]	0,74650
Галоперидол в таблетках внутрь	2,33 [2,33; 2,33]	1,11 [0,50; 2,13]	–	0,78 [0,78; 0,78]	0,31 [0,12; 0,50]	–

Исследование продемонстрировало, что частота встречаемости немутантного генотипа *AA* аллельного варианта *CYP3A5*3* в популяции больных, страдающих алкогольной зависимостью, находящихся на лечении в Московском научно-практическом центре наркологии, крайне мала. Показано, что полиморфизм *CYP3A5 (6986A>G, rs776746)* не оказывает статистически значимого влияния на уровень равновесной концентрации галоперидола при использовании его в целях купирования обострения патологического влечения у больных

алкоголизмом. Таким образом, можно говорить о том, что генотипирование по *CYP3A5*3 6986A>G* не является актуальным при подборе дозы галоперидола больным алкоголизмом вследствие редкой встречаемости немутантного аллеля в популяции больных с алкогольной зависимостью из русской популяции. Результаты данного исследования позволяют специалистам оптимизировать режим дозирования галоперидола пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, для снижения риска развития нежелательной лекарственной реакции.

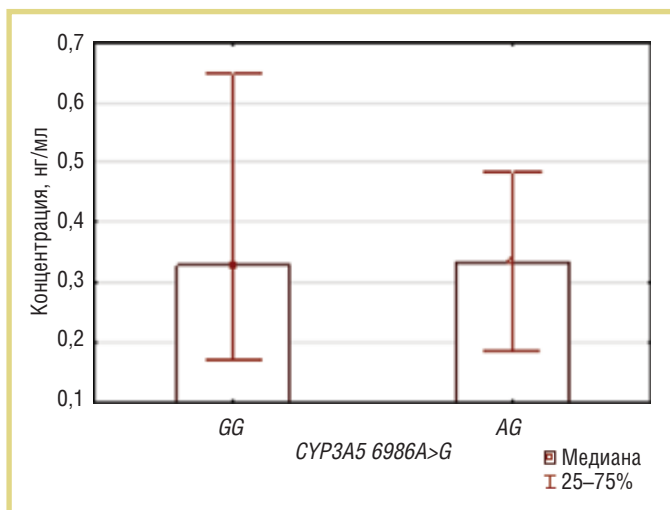


Рис. 1. Показатель равновесной концентрации галоперидола в плазме крови у страдающих алкогольной зависимостью, получавших галоперидол в форме раствора для инъекций, в зависимости от генотипа пациентов по полиморфному маркеру *CYP3A5 (6986A>G, rs776746)*

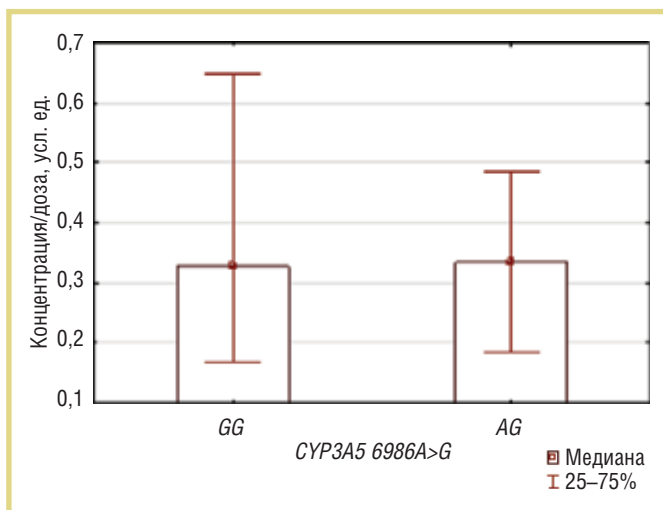


Рис. 2. Значения показателя концентрация/доза галоперидола в плазме крови у страдающих алкогольной зависимостью, получавших галоперидол в форме раствора для инъекций, в зависимости от генотипа пациентов по полиморфному маркеру *CYP3A5 (6986A>G, rs776746)*

Таблица 4

Результаты сопоставления данных распределения генотипов и аллелей гена *CYP3A5* по полиморфному маркеру *6986A>G, rs776746* в исследуемой популяции и различных этнических группах в ранее проведенных исследованиях; n (%)

Популяция	n	GG-генотип	AG-генотип	AA-генотип	G-аллель	A-аллель	Сравнение с результатами настоящего исследования		
							χ^2	p	ОР (95%, ДИ)
Русские	66	63 (95,45)	3 (4,76)	0 (0)	129 (97,73)	3 (2,27)	–	–	–
Русские [19]	443	204 (46,05)	25 (12,25)	0 (0)	838 (94,6)	48 (5,4)	2,39	0,12	2,46 (0,75; 8,02)
Татары [19]	517	124 (23,98)	16 (12,9)	0 (0)	975 (94,3)	59 (5,7)	2,74	0,10	2,60 (0,80; 8,42)
Башкиры [19]	280	99 (35,36)	21 (21,21)	1 (4,76)	512 (91,5)	48 (8,5)	6,21	0,01	4,03 (1,23; 13,14)

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Литература

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 сентября 2012 г. №133н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением психоактивных веществ».
2. Иванец Н.Н. Наркология: национальное руководство. Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; 496 с. (Сер. «Национальные руководства»).
3. Fang J., McKay G., Song J. et al. In vitro characterization of the metabolism of haloperidol using recombinant cytochrome p450 enzymes and human liver microsomes // *Drug Metab. Dispos.* – 2001; 29: 1638–43.
4. Ghosh C., Marchi N., Desai N. et al. Cellular localization and functional significance of CYP3A4 in the human epileptic brain // *Epilepsia.* – 2011; 52: 562–71.
5. Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В. и др. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю // *Вестник Рос. гос. мед. университета.* – 2015; 4: 36–9.
6. Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А. и др. Изучение влияния генетического профиля на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // *Арх. внутр. медицины.* – 2016; Т. 6, № 4 (30): 36–41.
7. Застрожин М.С., Рыжикова К.А., Авдеева О.Н. и др. Взаимосвязь полиморфизма гена, кодирующего изофермент цитохрома P-450 2D6, с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью // *Вестник Волгоградского гос. мед. университета.* – 2016; 2 (58): 41–4.
8. Sychev D., Zastrozhin M., Smirnov V. et al. the correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2016; 9: 1–7.
9. Застрожин М., Рыжикова К., Авдеева О. и др. Ассоциация полиморфизма гена CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола при алкогольной зависимости // *Врач.* – 2016; 3: 70–2.
10. Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А. и др. Взаимосвязь активности изофермента цитохрома P-450 3A4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю // *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* – 2015; 4: 51–6.

CYP3A5*3 GENE POLYMORPHISM AND HALOPERIDOL EQUILIBRIUM CONCENTRATION IN ALCOHOL DEPENDENCE

M. Zastrozhin, Candidate of Medical Sciences; **A. Chernikov**, Associate Professor **E. Grishina**, Candidate of Biological Sciences; **I. Miroshnichenko**, MD; **N. Baimeeva**; **D. Kubarev**; **A. Romanov**, Candidate of Medical Sciences; **M. Vdovina**, Associate Professor **L. Savchenko**, Candidate of Medical Sciences; Professor **E. Bryun**, MD; Professor **D. Sychev**, Corresponding Member of the Russia Academy of Sciences Moscow Research and Practical Center for Narcology

*The investigation has shown that CYP3A5*3 polymorphism has no significant impact on CYP3A4 activity and haloperidol equilibrium concentration in patients with alcohol dependence.*

Key words: psychiatry-narcology, haloperidol, biotransformation, CYP3A5*3, CYP3A4, adverse drug reactions, pathological alcohol craving, equilibrium concentration.