

М.С. Застрожин*^{1,2}, Е.А. Гришина¹, Д.А. Сычев¹, Л.М. Савченко²,
Е.А. Брюн¹, М.В. Прудникова², О.М. Сараева², В.В. Трофимов²

¹ — Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России, г. Москва, Россия

² — Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГАЛОПЕРИДОЛА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

M.S. Zastrozhin*^{1,2}, E.A. Grishina¹, D.A. Sychev¹, L.M. Savchenko², E.A. Bryun¹,
M.V. Prudnikova², O.M. Saraeva², V.V. Trofimov²

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

² — Moscow Research and Practical Centre for Narcology of the Department of Public Health, Moscow, Russia

THE INVESTIGATION OF INFLUENCE OF GENETIC PROFILE ON THE EFFICACY AND SAFETY OF HALOPERIDOL IN PATIENTS WITH ALCOHOL DEPENDENCE

Резюме

Для дезактуализации влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью, применяют галоперидол, но его применение сопряжено с высоким риском развития НЛР. В биотрансформации галоперидола принимает участие изофермент CYP2D6, кодируемый геном CYP2D6. Гликопротеин P — АТФ-зависимый насос, локализующийся на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков (в том числе, ЛС). В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих алкоголизмом. Эффективность и безопасность терапии галоперидолом, определяли с помощью международных психометрических шкал. Генотипирование CYP2D6 (1846G>A) и ABCB1 (3435C>T) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с аллельспецифической гибридизацией. По результатам исследования были выявлены статистически значимые закономерности между полиморфизмом CYP2D6, ABCB1 и профилем эффективности и безопасности галоперидола.

Ключевые слова: галоперидол, полиморфизм, CYP2D6, ABCB1, нежелательные лекарственные реакции, патологическое влечение к алкоголю.

Abstract

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. Enzyme CYP2D6, which has encoded by gene CYP2D6 has high variability of activity, which depend from polymorphism of gene CYP2D6. P-glycoprotein, which has encoded by gene ABCB1 has high variability of activity, which depend from polymorphism of gene ABCB1. 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. The genotype of ABCB1 was investigated by real-time PCR. The study revealed a statistically significant patterns between the polymorphism of ABCB1 and the efficacy and safety of haloperidol.

Key words: haloperidol, polymorphism, CYP2D6, ABCB1, side-effects, alcohol addiction.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-4-36-41

Актуальность

Галоперидол — один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов [2], 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].

Связь активности CYP2D6 со скоростью биотрансформации галоперидола, была показана в ряде исследований на больных психозами [4, 2, 7]. В тоже время некоторые работы опровергают наличие данной связи [9]. 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].

Гликопротеин Р — транспортер, субстратами которого являются многие широко применяемые лекарственные средства: сердечные гликозиды, антагонисты кальция, статины, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, антиретровирусные препараты и др. Синтез гликопротеина Р кодируется геном ABCB1, который обладает полиморфизмом. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм 3435C>T, представляющий собой замену цитозинового нуклеотида на тимидиновый в положении 3435. В исследованиях *in vitro* было показано, что у людей с TT генотипом наблюдается снижение экспрессии гена ABCB1 в двенадцатиперстной кишке [6], CD56+ лейкоцитах [3, 5], почках [8].

На сегодняшний день работ по изучению взаимосвязи эффективности и безопасности галоперидола с полиморфизмом CYP2D6 и ABCB1 на больных, страдающих патологическим влечением к алкоголю, не проводилось.

Материал и методы

В исследовании приняло участие 20 мужчин, страдающих патологическим влечением к алкоголю, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ, получающих галоперидол в форме таблеток (производитель ООО «Озон») и раствора для внутривенных и внутримышечных инъекций

(производитель ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А»). 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 менее 60 кг или превышающая 100 кг; 4) возраст ≥ 75 лет; 5) наличие противопоказаний к применению галоперидола.

Проведение генотипирования по выбранному полиморфизму CYP2D6 1846G>A (rs3892097) и ABCB1 3435C>T (rs1045642) производили с использованием аллельспецифической гибридизации методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-Time PCR). Оценка эффективности галоперидола осуществлялась 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 (Covv Anxiety Scale (CARS)), Шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale (ZARS)), Шкала тревоги Ши-хана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale (SARS)), Шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS))). Профиль безопасности оценивался с помощью Шкалы оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale (UKU)) и Шкалы Симпсона-Ангуса для оценки экстрапиримидных 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 различий между группами количественных данных пациентов без полиморфизма 1846G>A (rs3892097) гена CYP2D6 и полиморфизма 3435C>T

гена ABCB1 (rs1045642) с его наличием использовали Н-тест Крускала-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 ± Стандартное отклонение (Mean ± Standart Deviation).

Результаты и обсуждение

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

По результатам генотипирования были получены следующие данные:

- 1) Количество пациентов, являющихся носителем не мутантного гена CYP2D6 (генотип GG) составило — 14.
- 2) Количество пациентов, являющихся гетерозиготными носителями полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6 (генотип GA) составило — 6.

Пациентов, являющихся гомозиготными носителями полиморфизма 1846G>A гена CYP2D6 (генотип AA) обнаружено не было. Н-тест Крускала-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 Н-теста Крускала-Уоллиса показано на рис 1.

Таким образом, полученные данные демонстрируют наличие статистически значимой связи между гено-

типом 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 генотипом 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 реакций и их выраженности у пациентов с генотипом AA, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

По результатам генотипирования были получены следующие данные:

- 1) Количество пациентов, являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 составило — 10.
- 2) Количество пациентов, не являющихся носителями полиморфизма 3435C>T гена ABCB1 составило — 10 (из них гетерозигот — 6).

Н-тест Крускала-Уоллиса показал наличие статистически значимой разницы между динамикой по семи шкалам у пациентов с нормальным генотипом и у пациентов, у которых в ходе генотипирования был обнаружен полиморфизм 3435C>T (данные представлены в табл. 3).

В динамике по шкалам CARS и SAS разница также есть, но статистическая значимость в них отсутствует. Графическое отображение результатов Н-теста Крускала-Уоллиса показано на рис. 2.

Таблица 1. Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций
Table 1. These psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions

Наименование шкалы/ Name scale	Балл до терапии/ Score before initiating therapy	Балл через 5 дней после начала терапии/ Score 5 days after initiation of therapy	Динамика в баллах/ Trends in scores
SoPA	23,7±2,85	11,4±3,39	12,47±2,1
HARS	40,1±4,45	25,9±4,52	14,86±2,48
BAI	34,4±4,04	13,1±5,41	20,48±3,27
CARS	9,25±1,25	4,75±1,37	4,6±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	22,2±2,07	10,5±2,35	11,48±1,47
UKU	17,3±4,29	33,6±4,3	-17,12±2,52
SAS	2,6±1,79	14,1±1,29	-11,47±1,66

Таблица 2. Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций у пациентов, являющихся гетерозиготами по полиморфному маркеру CYP2D6 1846G>A, и являющихся гомозиготными носителями нормального гена

Table 2. These psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions in patients who are heterozygous for the polymorphic marker CYP2D6 1846G> A, and are homozygous carriers of the normal gene

Наименование шкалы/ Name scale	Пациенты с генотипом GG/ Patients with genotype GG	Пациенты с генотипом GA/ Patients with genotype GA	ρ
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	22,1±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



Рисунок 1. 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 (слева) и у гетерозигот по полиморфному маркеру 1846G>A гена CYP2D6 (rs3892097). Обозначения: «усы» – стандартное отклонение (SD).

Figure 1. Results of H-test Kruskal-Wallis test compared the dynamics of change on the scales: 1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, in patients with normal genotype (left) and heterozygous polymorphic marker 1846G> a CYP2D6 gene (rs3892097). Legend: «whiskers» – standard deviation (SD).

Таблица 3. Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР
Table 3. Data psychometric scales and scales assess the severity of adverse drug reactions

Наименование шкалы/ Name scale	Пациенты с нормальным генотипом (аллельные варианты CC + TC)/ Patients with normal phenotype (allelic variations CC + TC)	Пациенты с полиморфизмом (Аллельный вариант TT)/ Patients with polymorphisms (allelic variant TT)	ρ
SoPA	11,9±1,73	13,1±2,6	0,037
HARS	14,2±1,99	15,7±2,87	0,022
BARS	19,6±2,72	21,4±3,75	0,023
CARS	4,5±0,71	4,9±0,74	0,123
ZARS	19,3±2,06	22±2,58	0,004
SARS	37,9±4,56	42,2±7,11	0,009
HDRS	10,9±1,2	12±1,56	0,026
UKU	-16,3±1,95	-17,9±2,81	0,005
SAS	-10,9±1,45	-12±1,94	0,052

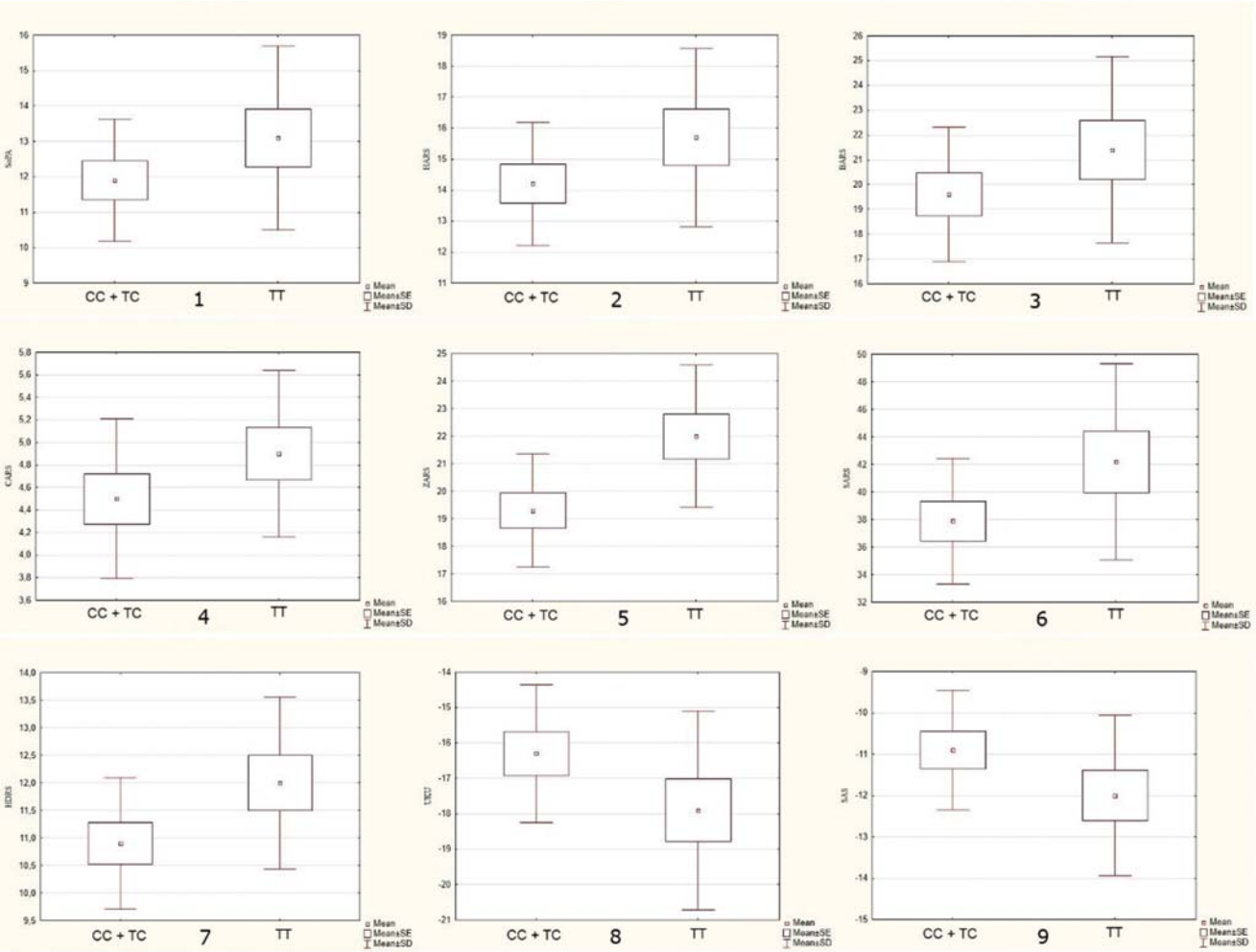


Рисунок 2. Результаты H-теста Крускала-Уоллиса по сравнению динамики изменения по шкалам:
1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, у пациентов с нормальным
генотипом и у пациентов с полиморфизмом 3435C>T гена ABCB1.
Обозначения: «усы» – среднеквадратичное отклонение (SE), «ящики» – стандартное отклонение (SD)
Figure 2. Results of H-test Kruskal-Wallis test compared the dynamics of change on the scales:
1) SoPA, 2) HARS, 3) BARS, 4) CARS, 5) ZARS, 6) SARS, 7) HDRS, 8) UKU, 9) SAS, in patients with a normal genotype
and patients with polymorphisms 3435C>T ABCB1 gene.
Legend: «whiskers» – standard deviation (SE), «boxes» – the standard deviation (SD)

Выводы

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. Что касается гена *ABCB1*, то у пациентов с генотипом *TT* показатели профиля эффективности терапии с применением галоперидола выше, чем у пациентов с генотипом *CC* и *CT*, что, скорее всего, связано с более низкой активностью гликопротеина *P* у пациентов с таким генотипом, и, как следствие, во-первых, более низкой скоростью выведения галоперидола из организма и, во-вторых, более высоким уровнем его концентрации в плазме крови. В тоже время данные по шкалам безопасности демонстрируют возрастание частоты возникновения нежелательных лекарственных реакций и их выраженности у пациентов с генотипом *TT*, что, вероятно, связано с теми же механизмами, которые оказывают влияние на профиль эффективности.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Сиволап Ю.П. Рациональные подходы к применению нейролептиков в наркологической практике. Здоровая Украина. 2008; 7/1: 83-84. Sivolap J.P. Rational approaches to the use of antipsychotic drugs in drug treatment practice. Healthy Ukraine. 2008; 7/1: 83-84 (in Russian).
2. Butwicka A., Krystyna S., Retka W., Wolańczyk T. Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with *CYP2D6* deficiency. Eur. J. Pediatr. 2014;173(12):1639-1642.
3. Drescher S., Schaeffeler E., Hitzl M. et al. *MDR1* gene polymorphisms and disposition of the *P*-glycoprotein substrate fexofenadine. Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 53(5): 526-534.

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; 14(13): 1551-1563.
5. Hitzl M., Drescher S., Kuip H. et al. The *C3435T* mutation in the human *MDR1* gene is associated with altered efflux of the *P*-glycoprotein substrate rhodamine 123 from *CD56+* natural killer cells. Pharmacogenetics. 2001; 11(4): 293-298.
6. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlations of one allele with *P*-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000; 97(7): 3473-3478.
7. Nakamura A., 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): 815-818.
8. Siegsmond M., Brinkmann U., Schaeffeler E. et al. Association of the *P*-glycoprotein transporter *MDR1*(*C3435T*) polymorphisms with the susceptibility to renal epithelial tumors. J. Am. Soc. Nephrol. 2002; 13(7): 1847-1854.
9. Van der Weide K., van der Weide J. The influence of the *CYP3A4**22 Polymorphism and *CYP2D6* Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol. J. Clin. Psychopharmacol. 2015; 35(3): 228-236.
10. Zanger U.M., Raimundo S., Eichelbaum M. Cytochrome *P450* 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 2004; 369(1): 23-37.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 05.05.2016 г.

АЛКОГОЛЬ В СОЧЕТАНИИ С ЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ НАПИТКАМИ: УПОТРЕБЛЕНИЕ В СРЕДНЕЙ ШКОЛЕ.

Drug Alcohol Depend. 2016 Jul 26. pii: S0376-8716(16)30213-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.07.016. [Epub ahead of print]

ALCOHOL MIXED WITH ENERGY DRINKS: ASSOCIATIONS WITH RISKY DRINKING AND FUNCTIONING IN HIGH SCHOOL.

Tucker J.S., Troxel W.M., Ewing B.A., D'Amico E.J.

Введение: употребление студентами алкоголя в смеси с энергетическими напитками ассоциировано с более тяжелой зависимостью и поражением внутренних органов. При этом аналогичной информации о школьниках недостаточно. В данном исследовании проведено сравнение школьников, употребляющих алкоголь в смеси с энергетическими напитками и без.

Материалы и методы: было проведено два исследования с промежутком в 3 года между исследованиями. В исследования были включены школьники из 16 школ Южной Калифорнии. Была проведена оценка 696 школьников, которые употребляли алкоголь в течение месяца, предшествующего началу исследования. Использовались многопараметрические модели по сравнению употреблявших алкоголь в смеси с энергетическими напитками и без, проводилась оценка: психического состояния, социального функционирования, академической направленности, академических задолженностей, употребления других веществ в возрасте 17 лет, а также употребления алкоголя и связанных с ним нарушений в возрасте 14 лет.

Результаты: 13% респондентов сообщили об употреблении алкоголя в сочетании с энергетиками в течение предшествующего месяца. Школьники, употреблявшие алкоголь в сочетании с энергетическими напитками и сообщали о том, что пили чаще, в большей степени демонстрировали большее количество академических задолженностей. Школьники, употреблявшие алкоголь в сочетании с энергетическими напитками, были более склонны к плохим оценкам в школе, нарушениям поведения, вождению автомобиля в состоянии опьянения, употреблению наркотиков, чем школьники, которые употребляли только алкоголь. Не было выявлено различий между группами в отношении показателей психического здоровья, социального функционирования или академических устремлений.

Выводы: употребление школьниками алкоголя в сочетании с энергетиками широко распространено. При этом употребление алкоголя в сочетании с энергетиками связано с высоким риском употребления наркотиков, небезопасного вождения автомобиля, нарушений поведения, что требует дальнейшего исследования и пристального внимания.