Биомедицина • № 1, 2016, С. 102–107

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние галоперидола на активность изофермента цитохрома P450 2D6 у больных алкоголизмом

М.С. Застрожин[1, 2], В.В. Смирнов[3], Д.А. Сычев[1], Л.М. Савченко[1], Е.А. Брюн[2]

[1] – *Российская медицинская академия последипломного образования, Москва*
[2] – *Московский научно-практический центр наркологии, Москва*
[3] – *ГНЦ Институт иммунологии, Москва*

Контактная информация: д.м.н. Сычев Дмитрий Алексеевич, dimasychev@mail.ru

На сегодняшний день имеются данные, что в биотрансформации галоперидола принимает участие изофермент цитохрома P450 – CYP2D6. В то же время, есть данные, демонстрирующие влияние самого галоперидола на активность CYP2D6. Целью работы была попытка оценить степень влияния галоперидола на активность CYP2D6. Исследование выполнено на 25-ти мужчинах, страдающих алкогольной зависимостью и получающих галоперидол в период актуализации патологического влечения. Активность CYP2D6 оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией по отношению 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболин / пинолин. В результате исследования получена модель логарифмической регрессии, отражающей зависимость активности CYP2D6 от дозы галоперидола: y = 7,916 – 7,096*lg(x). Статистически значимо показано влияние галоперидола на активность изофермента CYP2D6 у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

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

Введение

Галоперидол – один из наиболее часто используемых «типичных» антипсихотических препаратов, обладающий мощным антипсихотическим действием посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе. Для купирования обострения первичного патологического влечения к алкоголю применяют нейролептические препараты с выраженными антипсихотическими свойствами, в т.ч. галоперидол [1]. Прием галоперидола может сопровождаться рядом нежелательных лекарственных реакций (НЛР): головная боль, дискинезия, дистония, снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, аритмия, периферические отеки и др., взаимодействие его с дофаминергическими структурами экстрапирамидной системы не-

редко приводит к экстрапирамидным нарушениям, развитию нейролептического синдрома. В связи с этим галоперидол вызывает неоднозначное и, часто, крайне негативное отношение у больных алкоголизмом, что в определенной мере ограничивает его применение в наркологической практике [2].

Изофермент CYP2D6 представляет собой белок массой 55 кДа, в структуру которого входит 497 аминокислотных остатков. В печени взрослого человека CYP2D6 составляет около 2-4% от общего количества изоферментов группы цитохрома Р450 [10]. CYP2D6 участвует в метаболизме около 25% всех известных на сегодняшний день лекарственных средств (ЛС), в т.ч. антипсихотиков, антидепрессантов, β-адреноблокаторов и др.

Галоперидол под действием цитоплазматической карбонилредуктазы преобразуется в метаболит, имеющий 10-20% активности от исходной молекулы, подвергающийся дальнейшему метаболизму при участии CYP2D6 с преобразованием в тетрагидропиридин и конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом формы. Восстановленный галоперидол обратно окисляется в галоперидол, преимущественно при участии CYP2D6. Галоперидол подвергается N-деалкилированию при участии CYP2D6, преобразуясь в 4-хлорофенил-4-гидроксипиперидин и р-фторбензоилпропионовую кислоту. Связь активности CYP2D6 со скоростью биотрансформации галоперидола была показана в ряде исследований на больных шизофренией [3, 4, 8]. В то же время, некоторые работы опровергают наличие данной связи [9]. Также имеются данные об ингибирующем влиянии галоперидола на активность CYP2D6 [5, 7], что может регулировать не только скорость биотрансформации самого галоперидола, замедляя ее, но и скорость метаболизма других ЛС, применяемых в качестве сопутствующей терапии.

Целью данной работы было изучить влияние галоперидола на активность изофермента цитохрома Р450 2D6 у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие 25 пациентов мужского пола в возрасте 36,7±6,8 лет, страдающих алкогольной зависимостью, находящихся на стационарном лечении в МНПЦ наркологии, получающих галоперидол в таблетированной форме (производитель – ООО «Озон») в дозе 1,5 мг 2-8 раз в сутки (среднесуточная доза – 5,87 мг/сут, 95% доверительный интервал: 4,53-7,22) в период актуализации патологического влечения. Критериями отбора в эксперимент были терапия, включающая галоперидол длительностью 5 дней, и отсутствие в анамнезе сопутствующего психического заболевания. Критерии исключения из эксперимента: применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; клиренс креатинина <50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови ≥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.

Оценка активности изофермента CYP2D6 производилась с использованием метода высокоэффективной жидкост-

ной хроматографии с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС) по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита – отношение 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидробета-карболин(6-HO-THBC) / пинолин [6]. Результаты оценки активности изофермента представлены в усл. ед.

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 (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 определялся с помощью шкалы оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale – UKU) и шкалы Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms – SAS). Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Результат исследования оценивается по высоте балла: чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование пациентов производили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и через 5 дней терапии. Результат оценивался по разнице в баллах: чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, и тем выше 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 степени влияния галоперидола на активность изофермента (отношение 6-HO-THBC / пинолин) использовали модель нелинейной логарифмической регрессии (модуль Nonlinear Estimation), при разработке которой задействовали алгоритм Левенберга-Марквардта (Levenberg-Marquardt estimation method), представляющий из себя метод оптимизации решения задач о наименьших квадратах Гаусса-Ньютона в комбинации с методом градиентного спуска.

Результаты исследований

По результатам проведения ВЭЖХ с МС/МС получены следующие данные:

1) медиана показателя концентрации пинолина в моче составила 1582 пг/мл (межквартильный интервал: 913–2549);

2) медиана показателя концентрации 6-HO-THBC в моче составила 1703 пг/мл (межквартильный интервал: 1056–2297);

3) медиана показателя отношения концентрации 6-HO-THBC к концентрации пинолина – 1,23 (межквартильный интервал: 0,71–1,81).

По результатам построения степенной нелинейной регрессии вида

$$y = a - b * \lg(x)$$

по алгоритму Левенберга-Марквардта были получены следующие коэффициенты регрессии: $a = 7,91$ ($p<0,001$) и $b = 7,09$ ($p<0,001$).

Таким образом, уравнение нелинейной регрессии приняло вид:

$$y = 7{,}916 - 7{,}096 * \lg(x),$$

где x – гипотетическая равновесная концентрация галоперидола в плазме крови пациентов (нг/мл), y – отношение концентрации 6-HO-THBC к концентрации пинолина (усл. ед.), полученные по результатам фенотипирования CYP2D6 методом ВЭЖХ с МС/МС.

Графическое отображение модели нелинейной регрессии показано на рисунке.

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР представлены в табл. 1.

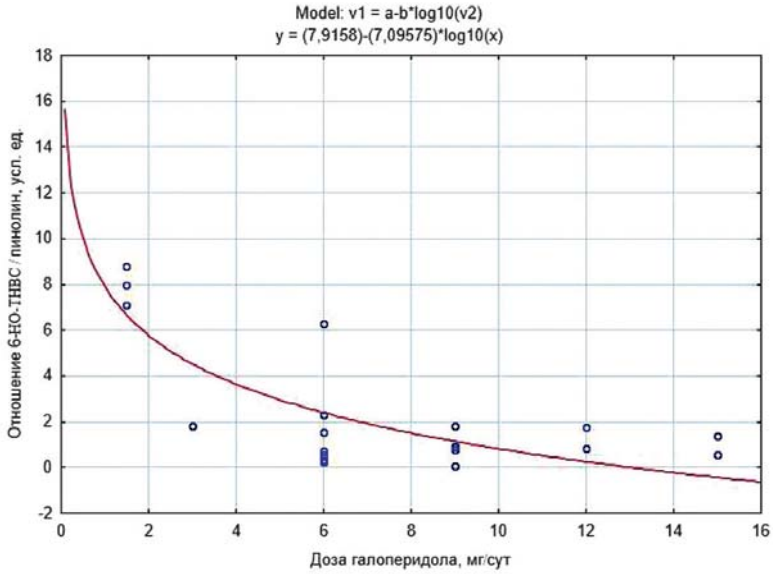

Рис. Зависимость изменения показателя отношения концентрации 6-HO-THBC к концентрации пинолина в моче у пациентов после 5-дневной терапии галоперидолом.

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	24,35±2,96	10,3±2,79*	14,00±0,73
HARS	41,7±4,50	25,05±4,77*	16,65±0,88
BAI	33,85±4,48	10,95±4,58*	23,05±0,89
CARS	8,65±1,14	3,45±1,23*	5,05±0,22
ZARS	39,45±3,86	16,55±4,02*	23,00±1,08
SARS	76,05±4,32	31,55±4,81*	44,35±2,13
HDRS	21,65±3,25	8,60±3,03*	12,95±0,51
UKU	12,45±3,82	31,65±3,90*	-19,10±1,02
SAS	1,15±1,53	13,90±1,45*	-12,90±0,72

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

Расчет коэффициентов корреляций Спирмена показал наличие статистически значимой отрицательной умеренной связи между активностью CYP2D6 и динамикой изменения количества баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, ZARS, SARS, HDRS и положительной умеренной связи с динамикой по шкалам UKU и SAS. По шкале CARS статистически значимая связь отсутствовала (табл. 2).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции Спирмена, отражающие взаимосвязь между активностью изофермента CYP2D6 и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии галоперидолом

Наименование шкалы	rs	p
SoPA	-0,487	<0,05
HARS	-0,573	<0,05
BAI	-0,647	<0,01
CARS	-0,259	>0,05
ZARS	-0,619	<0,05
SARS	-0,586	<0,05
HDRS	-0,573	<0,05
UKU	0,557	<0,05
SAS	0,579	<0,05

Обсуждение результатов

В ходе исследования статистически значимо показано, что галоперидол обладает существенным ингибирующим влиянием на активность изофермента CYP2D6. Как видно из полученного уравнения функции зависимости, чем больше суточная доза галоперидола, тем меньше показатель отношения концентрации 6-HO-THBC к концентрации пинолина в моче у пациентов, получающих в качестве терапии галоперидол. Данный факт необходимо учитывать при назначении как галоперидола, так и иных ЛС, в биотрансформации которых принимает участие CYP2D6, ввиду снижения скорости элиминации этих ЛС и повышения вероятности развития у пациента НЛР, при определении терапевтической дозы препарата.

Также в ходе исследования показано наличие корреляционной связи между результатами фенотипирования CYP2D6 по отношению к концентрации пинолина и его метаболита в моче и профилем эффективности и безопасности галоперидола. Исходя из направления корреляционной связи, можно сделать следующий вывод: чем выше активность CYP2D6, тем ниже показатели эффективности и выше показатели безопасности, что, вероятно, связано с более активной биотрансформацией галоперидола и снижением уровня его концентрации в плазме крови у пациентов. Причиной отсутствия статистически значимой связи по шкале CARS мы считаем низкую чувствительность шкалы. Дополнительным фактором, влияющим на статистическую значимость, является небольшая выборка исследования, поэтому для повышения уровня достоверности требуется увеличение ее объема.

Таким образом, пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, перед назначением антипсихотиков, антидепрессантов, β-адреноблокаторов, в метаболизме которых принимает участие CYP2D6, а также самого галоперидола с целью купирования обострения патологического влечения, рекомендовано определение активности изоферментов микросомальной цепи цитохрома P450 2D6 (с помощью пинолинового теста), либо фармакогенетическое исследование для определения генотипа CYP2D6

по полиморфному маркеру 1846G>A с целью снижения риска развития НЛР у пациентов, являющихся носителями данного полиморфизма.

Заключение

Галоперидол обладает ингибирующим влиянием на активность изофермента цитохрома Р450 2D6 также и у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.

Список литературы

1. ***Иванец Н.Н.*** Наркология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 496 с.
2. ***Сиволап Ю.П.*** Рациональные подходы к применению нейролептиков в наркологической практике // Здоровая Украина. 2008. № 7/1. С. 83-84.
3. ***Butwicka A., Retka W., Wolańczyk T.*** Neuroleptic malignant syndrome in an adolescent with CYP2D6 deficiency // Eur. J. Pediatr. 2014. No. 173(12). Pp. 1639-42. doi: 10.1007/s00431-013-2208-z.
4. ***Gasso P., Papagianni K., Bobadilla R.F., Arnaiz J.A., Lafuente A.*** Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers // Pharmacogenomics. 2013. No. 14(13): Pp. 1551-63. doi: 10.2217/pgs.13.150.
5. ***Goff D.C., Baldessarini R.J.*** Drug interactions with antipsychotic agents // J. Clin. psychopharmacol. 1993. No. 13. Pp. 57-67.
6. ***Jiang X.L., Shen H.W., Yu A.M.*** Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity // Drug metab. dispos. 2009. No. 37(3). Pp. 443-6.
7. ***Mihara K., Otani K., Ishida M., et al.*** Increase of plasma concentration of m-chlorophenylpiperazine, but not trazodon, with low-dose haloperidol // Ther. drug monit. 1997. No. 19. Pp. 43-45.
8. ***Nakamura A., Mihara K., Nemoto K., Nagai G., Kagawa S., Suzuki T., Kondo T.*** Lack of correlation between the steady-state plasma concentrations of aripiprazole and haloperidol in Japanese patients with schizophrenia // Ther. drug monit. 2014. No. 36(6). Pp. 815-8.
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, pimozide, and risperidone in psychiatric patients // J. Clin. psychopharmacol. 2015. No. 35(3). Pp. 228-36. doi: 10.1097/JCP.0000000000000319.
10. ***Zhou S.F.*** Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I // Clin. pharmacokinet. 2009. Vol. 48(11). Pp. 689-723.

The effect of haloperidol on the activity of the isoenzyme of cytochrome P450 2D6 in patients with alcoholism

M.S. Zastrozhin, V.V. Smirnov, D.A. Sychev, L.M. Savchenko, E.A. Bryun

Today, there is an evidence that haloperidol biotransformation is involved isoenzyme cytochrome P450 – CYP2D6. At the same time, there is data demonstrating the effect of haloperidol on CYP2D6 activity. The aim of the work was an attempt to evaluate the effect of haloperidol on CYP2D6 activity. The study was performed on 25 men suffering from alcohol dependence and receiving haloperidol during the actualization of a pathological inclination. CYP2D6 activity was assessed by high performance liquid chromatography with mass spectrometry in respect of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline / pinoline. The study produced a model of the logarithmic regression, reflecting the dependence of CYP2D6 activity on the dose of haloperidol: $y = 7{,}916 – 7{,}096*\lg(x)$. Statistically significant shows the effect of haloperidol on the CYP2D6 isoenzyme activity in patients with alcohol dependence.

Key words: haloperidol, biotransformation, CYP2D6, adverse drug reactions, abnormal craving for alcohol.