

*На правах рукописи*

**Застрожин Михаил Сергеевич**

**ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ  
ГАЛОПЕРИДОЛА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ АЛКОГОЛЬНОЙ  
ЗАВИСИМОСТЬЮ, В ПЕРИОД АКТУАЛИЗАЦИИ  
ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ВЛЕЧЕНИЯ**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2016

Диссертационная работа выполнена на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Сычев Дмитрий Алексеевич**

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Брюн Евгений Алексеевич**

**Официальные оппоненты:**

Заведующий лабораторией

фармакокинетики

ФГБНУ НЦПЗ

доктор медицинских наук

**Мирошниченко Игорь Иванович**

Заведующая кафедрой фундаментальной и

клинической фармакологии ИФМиБ

ФГАОУ ВО КФУ

доктор медицинских наук, профессор

**Зиганшина Лилия Евгеньевна**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Защита состоится «29» сентября 2016 года в 13 часов на заседании Диссертационного совета Д 212.203.18 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61; ГБУЗ «ГКБ №64 ДЗМ».

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: г. Москва: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая д.6 и на сайте [dissovet.rudn.ru](http://dissovet.rudn.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 года

**Ученый секретарь**

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Киякбаев Г.К.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Число больных алкогольной зависимостью составляет 85,7 % [Кошкина Е.А., 2013] от числа всех потребителей психоактивных веществ и составляет 2 млн. 358 тыс. [Кошкина Е.А., 2013] человек или 2 % от общей численности населения Российской Федерации.

Влияние состояния дофаминовой нейромедиаторной системы организма на развитие синдрома зависимости в целом, и синдрома патологического влечения в частности, подробно рассмотрено в работах И. П. Анохиной и Б. М. Когана [Анохина И. П., 2002]. Галоперидол - один из наиболее часто используемых “типичных” антипсихотических препаратов [Gasso P, 2013], обладает мощным антипсихотическим действием, посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе [Иванец Н. Н. с соавт., 2008]. Вместе с тем, прием галоперидола может сопровождаться рядом нежелательных лекарственных реакций (головная боль, дискинезии, дистония, снижение АД, ортостатическая гипотензия, аритмии, периферические отеки и др.), взаимодействие его с дофаминергическими структурами экстрапирамидной системы нередко приводит к экстрапирамидным нарушениям, развитию нейролептического синдрома [Сиволап Ю. П., 2008].

Частота возникновения и степень проявления нежелательных лекарственных реакций в значительной степени зависит от концентрации галоперидола в плазме крови, которая, в свою очередь, в том числе, зависит от скорости процессов биотрансформации и элиминации галоперидола из организма. В ряде исследований на больных шизофренией показано влияние на процессы биотрансформации галоперидола активности изоферментов микросомальной цепи цитохрома P-450 2D6 [Gasso P, 2013; Butwicka A, 2014] и 3A4 [Brockmuller J, 2002; Tateishi, 2000; Park JY, 2006]. Ряд исследований опровергает наличие данного влияния [Ohnuma T, 2003; Nakamura A, 2014; Van der Weide K, 2015]. Активность изоферментов цитохрома P-450 зависит от ряда факторов, в том числе, полиморфизма генов, кодирующих их: выделяют группы с нормальным метаболизмом, замедленным метаболизмом (при наличии двух инактивных аллелей) и сверхинтенсивным метаболизмом (повышенная ферментативная экспрессия) [Мирошниченко И.И., 2011; Кукес В.Г., Сычев Д.А., 2008].

### Степень разработанности проблемы

Как видно из приведенного выше, в последние годы научные исследования, посвященные различным фармакологическим аспектам действия галоперидола, проводились при применении галоперидола в психиатрической практике.

Однако, малочисленность подобных работ, наличие неоднозначных, противоречащих друг другу результатов, отсутствие данных о связи эффективности и безопасности галоперидола с его фармакогенетическими особенностями в наркологической практике подчеркивают актуальность проведенного исследования. С учетом того, что на сегодняшний день галоперидол, по существу, является одним из наиболее широко применяемых в практике наркологических учреждений препаратов для дезактуализации патологического влечения к алкоголю, включения его в перечень стандартов специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, вызванном употреблением ПАВ [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 сентября 2012 г. № 133н], особенно следует подчеркнуть актуальность и необходимость новых данных об особенностях фармакокинетики и фармакодинамики его у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя, что поможет разработать алгоритм индивидуального подхода к его

дозированию и тем самым обеспечит улучшение показателей эффективности и безопасности терапии данной категории больных.

**Цель исследования:** Разработать фармакогенетический подход к назначению галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.

Для достижения цели необходимо решение следующих **задач**:

1. Провести оценку эффективности и безопасности терапии галоперидолом у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.
2. Изучить зависимость между показателями эффективности и безопасности галоперидола и активностью *CYP2D6* (по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче) и *CYP3A4* (по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче).
3. Изучить частоту распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2D6* (*1846G>A*) и *ABCB1* (*3435C>T*) у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью.
4. Оценить влияние полиморфизмов *CYP2D6* (*1846G>A*) и *ABCB1* (*3435C>T*) на эффективность и безопасность галоперидола. Оценить влияние полиморфизма гена *CYP2D6* (*1846G>A*) на активность *CYP2D6* (по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче).
5. Изучить влияние галоперидола на активность *CYP2D6*, участвующего в его метаболизме.
6. Изучить влияние сопутствующей терапии карбамазепином в период актуализации патологического влечения на эффективность и безопасность галоперидола и активность *CYP3A4*, участвующего в его метаболизме.

### Научная новизна

1. Впервые в России с применением комплексного исследования с помощью международных психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций проведена оценка эффективности и безопасности терапии галоперидолом у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения.
2. Впервые в мире изучена зависимость между показателями эффективности и безопасности галоперидола и активностью *CYP2D6*, оцененной по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче, и *CYP3A4*, оцененной по отношению концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче.
3. Впервые в России изучены частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2D6* (*1846G>A*) и *ABCB1* (*3435C>T*) у пациентов московского региона, страдающих алкогольной зависимостью. Впервые в России оценено влияние полиморфизмов *CYP2D6* (*1846G>A*) и *ABCB1* (*3435C>T*) на эффективность и безопасность галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью. Впервые в мире изучено влияние полиморфизма гена *CYP2D6* (*1846G>A*) на активность *CYP2D6*, оцененную по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче.
4. Впервые в мире изучено влияние галоперидола на активность *CYP2D6*, оцененную по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина к концентрации пинолина в моче, участвующего в его метаболизме.

5. Впервые в мире изучено влияние сопутствующей терапии карбамазепином в период актуализации патологического влечения на эффективность и безопасность галоперидола и активность *CYP3A4*, участвующего в его метаболизме, оцененную по отношению концентрации 6- $\beta$ -гидрокортизола к концентрации кортизола в моче.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены новые научные данные, касающиеся участия *CYP2D6* и *CYP3A4*, а также гликопротеина P, кодируемого геном *ABCB1*, в метаболизме галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью. Проведенное исследование позволило оценить вклад фармакогенетических (полиморфизмы генов *CYP2D6* и *ABCB1*) и фармакометаболических (активность *CYP2D6* и *CYP3A4*) факторов в эффективность и безопасность терапии галоперидолом в период обострения патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью. Показана важность проведения генотипирования *CYP2D6 1846G>A (rs3892097)* и определения активности *CYP2D6* и *CYP3A4* перед назначением галоперидола пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, что позволит оптимизировать режим дозирования галоперидола у данной категории пациентов, что, в свою очередь, позволит снизить риск развития нежелательных лекарственных реакций и повысить эффективность данной терапии.

Результаты исследования внедрены в качестве рекомендаций для практикующих врачей в ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», а также в учебный процесс обучения студентов и клинических фармакологов, врачей психиатров, психиатров-наркологов в рамках циклов повышения квалификации на кафедре общей и клинической фармакологии РУДН и на кафедре клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Доказано, что терапия галоперидолом эффективна для купирования актуализации патологического влечения у больных, страдающих зависимостью от алкоголя, но сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций типа А, что требует изучения активности *CYP2D6* и *CYP3A4*, участвующих в метаболизме галоперидола, перед его назначением.
2. Доказано, что степень активности *CYP2D6* и *CYP3A4* в значительной степени влияет на эффективность и безопасность галоперидола у больных с зависимостью от алкоголя: чем выше активность этих изоферментов, тем ниже показатели эффективности терапии и выше показатели безопасности препарата. Низкий уровень активности *CYP2D6* и *CYP3A4*, а также наличие полиморфизма *CYP2D6 1846G>A (rs3892097)*, повышают риск развития нежелательных лекарственных реакций типа А применения галоперидола, что подтверждает значение изучения изменений биотрансформации и элиминации галоперидола из организма для прогнозирования эффективности и безопасности терапии при его назначении каждому конкретному пациенту.
3. Установлено, что карбамазепин оказывает индуцирующее действие на *CYP3A4* у пациентов, страдающих алкоголизмом, что, в свою очередь, снижает эффективность терапии галоперидолом и требует персонификации дозы препарата.

### **Апробация диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены 29 марта 2016 года на расширенном заседании кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов» с привлечением сотрудников кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАПО» Минздрава России (протокол № 0300-21/9). Исследование одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (протокол №8). Перед участием в исследовании все пациенты подписывали специальную форму информированного согласия.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ зарубежных и отечественных литературных источников по теме исследования. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: клинической работе с пациентами, в обработке, анализе и обобщении результатов. Автором подготовлены публикации по основным результатам диссертационной работы, сформулированы положения и выводы работы.

### **Публикации и участие в научных конференциях**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 статьи в ведущих рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК.

Основные результаты научной работы доложены на X Международном конгрессе «Рациональная фармакотерапия 2015» (Санкт-Петербург, 08.10.2015), Международной научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии» (Москва, 02.11.2015), 6-й Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 14.08.2015), International conference "Evidence-Based Medicine: achievements and barriers" (Kazan, 07.12.2015), XVII Международном конгрессе "Здоровье и образование в XXI веке" (Москва, 17.12.2015), XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 17.03.2016).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного набора, состоит из введения, списка сокращений, 3 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований), обсуждения результатов исследования и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, благодарностей и приложения. Работа иллюстрирована 55 таблицами, 14 рисунками. Список литературы включает 110 источников, из которых 48 на русском языке, 62 – на английском.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика обследованных пациентов**

В исследование было включено 70 пациентов с подтвержденным диагнозом «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости средней стадии, неосложненный. Воздержание в условиях, исключающих употребление психоактивных веществ (F 10.212)» согласно критериям МКБ-10. Пациенты находились на стационарном лечении в ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ в 2015 году. Возраст больных колебался от 24 до 66 лет; средний возраст составил  $40,83 \pm 9,92$  лет. Все пациенты были мужского пола.

**Критерии включения** пациентов в исследование: Подтвержденный диагноз «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

Синдром зависимости средней стадии, неосложненный. Воздержание в условиях, исключающих употребление психоактивных веществ (F 10.212)»; Состояние выраженной актуализации патологического влечения, с преимущественным вовлечением идеаторной и двигательной сферы; Пациенты, получающие галоперидол в течение 5 дней (5 периодов полувыведения) непрерывно; Пациенты, получающие галоперидол в форме таблеток или раствора для внутримышечного и внутривенного введения.

**Критерии исключения:** 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  $\geq 75$  лет; Выраженное органическое поражение головного мозга; Выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы); Психотическое состояние или тяжелое психотическое заболевание в анамнезе (шизофрения, эпилепсия, биполярное расстройство и т.п.); Наличие в анамнезе какой-либо иной зависимости, кроме зависимости от алкоголя и никотина; Совместное назначение с галоперидолом других ЛС из группы антипсихотиков или нетрадиционных методов лечения алкогольной зависимости (в том числе, так называемой, плацебо-терапии («кодирование», «химзащита», «торпедо» и т.п.); Наличие противопоказаний к применению галоперидола (регламентированы в утвержденных МЗ РФ инструкциях по медицинскому применению).

В день включения в исследование осуществляли клинико-демографическое и лабораторное исследование пациентов, подтверждали диагноз алкогольной зависимости, собирали анамнестические данные с помощью специально разработанного клинического структурированного интервью, а также выполняли психометрические оценки с помощью батареи психометрических шкал. Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Результат исследования оценивается по высоте балла - чем выше балл, тем влечение более выражено. Оценку эффективности и безопасности галоперидола с помощью шкал проводили 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, тем выше эффективность терапии (таблица 1).

Таблица 1

## Дизайн исследования

Вид исследования / День исследования	1 день	6 день
Скрининг критериев включения/исключения	√	
Разъяснение пациенту информации по исследованию, ознакомление его с протоколом исследования, содержимого информационного листка, после чего подписание информированного согласия	√	
Общий анализ крови	√	
Биохимический анализ крови	√	
Проведение психометрического тестирования по шкале SoPA	√	√
Проведение психометрического тестирования по шкале HARS	√	√
Проведение психометрического тестирования по шкале BARS	√	√
Проведение психометрического тестирования по шкале CARS	√	√
Проведение психометрического тестирования по шкале ZARS	√	√

Проведение психометрического тестирования по шкале SARS	√	√
Проведение психометрического тестирования по шкале HDRS	√	√
Оценка степени выраженности нежелательных побочных эффектов галоперидола с помощью шкалы UKU	√	√
Оценка степени выраженности нежелательных побочных эффектов галоперидола с помощью шкалы SAS	√	√
Забор крови для проведения генотипирования CYP2D6 (1846G>A) и ABCB1 (3435C>T)		√
Сбор мочи для проведения фенотипирования CYP2D6 и CYP3A4		√

Для купирования патологического влечения пациентам на 5-10 день пребывания в стационаре после купирования абстинентного синдрома назначался галоперидол в форме таблеток (производитель ООО «Озон») или раствора для внутримышечного и внутривенного введения (производитель ЗАО «БРЫНЦАЛОВ-А»), вводимого внутримышечно, в период обострения патологического влечения. Подбор терапевтической дозы галоперидола осуществлялся на основании оценки тяжести клинической картины обострения патологического влечения в соответствии со стандартами оказания наркологической медицинской помощи. Суточная дозировка оставалась неизменной на протяжении всего периода терапии, компонентом которой был галоперидол. Суточные дозы галоперидола представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Режим дозирования галоперидола у пациентов разных групп**

Группа	Общая группа, М [Q1;Q3]	Группа CYP2D6 1846G>A (генотип GG), М [Q1;Q3]	Группа CYP2D6 1846G>A (генотип GA), М [Q1;Q3]	p
Доза галоперидола у пациентов, получающих в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, мг/сут	6,09 [4,64;7,54]	5,87 [4,27;7,22]	6,00 [3,88;8,41]	0,502
Доза галоперидол у пациентов, получающих в форме таблеток для приема внутрь, мг/сут	4,34 [2,62;6,07]	3,90 [2,66;5,32]	6,67 [5,19;8,35]	0,137
Доза галоперидола вне зависимости от лекарственной формы, мг/сут	5,14 [3,60;6,53]	4,75 [3,49;6,39]	6,35 [4,21;8,55]	0,053

Помимо галоперидола пациенты получали сопутствующую терапию: противосудорожную (при необходимости), гепатопротекторы, витаминотерапию, иАПФ (при необходимости) и др. (таблица 3).



Таблица 3

**Сопутствующая медикаментозная терапия, проводившаяся пациентам в период наблюдения (с 1 по 6 день терапии галоперидолом)**

Лекарственная группа	Общая группа	Группа <i>CYP2D6</i> <i>1846G&gt;A</i> (генотип <i>GG</i> )	Группа <i>CYP2D6</i> <i>1846G&gt;A</i> (генотип <i>GA</i> )	p
Карбамазепин, мг/сут	55,71 ± 97,26	58,49 ± 104,58	47,06 ± 71,74	1,000
Фосфоглив, кол-во капсул	2,83 ± 0,7	2,77 ± 0,8	3 ± 0	1,000
Тиамин, мг/сут	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	1,000
Эналаприл, мг/сут	1,43 ± 5,46	1,51 ± 6,01	1,18 ± 3,32	1,000

**Определение полиморфизма *rs3892097* гена *CYP2D6* и *rs1045642* гена *ABCB1***

Генотипирование проведено совместно с сотрудниками сектора молекулярно-биологических исследований НИЦ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» МЗРФ (ректор акад. РАН, д.м.н., проф. Мошетьова Л.К.) к.б.н., заведующей сектором Гришиной Е.А., м.н.с. Рыжиковой К.А., лаб.-иссл. Авдеевой О.Н., м.н.с. Мирзаевым К.Б.

Для генотипирования использовали венозную кровь, собранную на 6 сутки после начала применения галоперидола в вакуумные пробирки VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия). Для определения однонуклеотидного генетического полиморфизма *3435C>T* гена *ABCB1* (*rs1045642*) и полиморфизма *1846G>A* гена *CYP2D6* (*rs3892097*) использовался метод ПЦР в реальном времени на ДНК-амплификаторах «Dtlite» компании «ДНК-Технология» (Россия) и CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager компании BioRad (США) и наборы "SNP- Скрин" ЗАО «Синтол».

**Фенотипирование *CYP2D6* и *CYP3A4***

Фенотипирование проведено совместно с лабораторией клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения государственного научного центра «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России заведующим лабораторией, к. фарм. н. Смирновым В.В.

Определение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче у обследованных больных. Активность *CYP2D6* оценивали по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина (6-НО-ТНВС) к концентрации пинолина в моче пациентов (Jiang, 2009). Пинолин является специфическим субстратом *CYP2D6*, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-НО-ТНВС/СР) оценить активность *CYP2D6*: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

Определение концентрации 6β-гидрокортизола и свободного кортизола в моче у обследованных больных. Активность *CYP3A4* оценивали по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола (6-В-НС) к концентрации кортизола в моче пациентов. Методика разработана Смирновым В.В., Савченко А.Ю., Раменской Г.В. [Смирнов В.В., 2011]. Данная методика рекомендована для оценки активности изофермента *CYP3A4* отечественными рекомендациями для проведения клинических исследований по изучению метаболизма новых ЛС [Сычев Д.А., 2009]. Кортизол

является специфическим субстратом СУР3А4, что позволяет посредством расчета метаболического отношения концентраций его и его метаболита (С6-В-НВС/СС) оценить активность СУР3А4: высокие значения показателя отношения означают высокую активность изофермента, низкие – низкую активность.

### **Статистическая обработка результатов исследования**

Статистический анализ результатов исследования произведен методами параметрической и 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) и однородность дисперсий с помощью Т-теста Фишера (при сравнении двух выборок) и теста Левена (при сравнении нескольких выборок). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (при статистической мощности  $> 80\%$ ). Доверительный интервал (CI, confidence interval) представляет собой интервал значений, в пределах которого с вероятностью 95% находится ожидаемое значение рассматриваемого параметра. Для сравнения двух выборок количественных данных использовали t-тест Стьюдента и его непараметрический аналог U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test). При сравнении количественных данных нескольких выборок одновременно использовали параметрический одно- и многофакторный дисперсионный анализ (и их непараметрические аналоги: анализ Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA) и критерий Джонкхира-Терпстры (при проверке гипотезы сдвига против альтернатив упорядоченности). При внутригрупповом сравнении количественных данных нескольких групп использовали апостериорный анализ: критерий Ньюмана-Койлса (Newman-Keuls range test) для независимых выборок. Сравнение качественных признаков производилось с использованием критерия  $\chi^2$  Фишера (Fisher's Chi-square test). Для определения корреляции между количественными характеристиками вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank R) для параметрического и непараметрического анализа, соответственно. Коэффициент корреляции  $r$  от 0,3 до 0,7 при  $p < 0,05$  означал положительную умеренную, но достоверную корреляцию между признаками;  $r > 0,7$  при  $p < 0,05$  – сильную и достоверную связь; отрицательное значение  $r$  соответствовало обратной корреляции.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Оценка эффективности и безопасности терапии галоперидолом у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения**

Оценку эффективности и безопасности терапии галоперидолом у больных, страдающих алкогольной зависимостью, получающих галоперидол в период обострения патологического влечения, осуществляли с помощью теста Уилкоксона. Исследование показало высокий уровень эффективности проводимой терапии (снижение количества баллов по всем психометрическим шкалам  $p < 0,001$ ). При этом было показано, что проводимая терапия сопряжена с высоким риском развития НЛР (возрастание количества баллов по всем шкалам оценки выраженности НЛР  $p < 0,001$ ).

Результаты оценки эффективности и безопасности терапии с помощью психометрических шкал и шкал оценки степени выраженности НЛР представлены в таблице 4.

Таблица 4

## 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	р
SoPA	24,39±2,72	13,6±2,95	10,81±1,36	<0,001
HARS	40,06±4,78	26,31±5,34	13,97±1,74	<0,001
BARS	34,43±3,68	13,64±4,8	20,85±2,9	<0,001
CARS	8,93±1,11	4,63±1,22	4,31±0,54	<0,001
ZARS	39,49±3,69	22,6±4,52	17,13±2,05	<0,001
SARS	73,9±4,48	39,14±6,95	34,36±4,57	<0,001
HDRS	22,01±2,67	10,1±3,81	11,96±2,61	<0,001
UKU	11,99±3,16	20,24±2,31	-8,24±1,86	<0,001
SAS	4,07±1,13	8,26±1	-4,26±0,69	<0,001

**Изучение зависимости показателей эффективности и безопасности галоперидола от активности CYP2D6 и CYP3A4**

Изучение зависимости показателей эффективности и безопасности галоперидола от активности изофермента CYP2D6. Корреляционный анализ Спирмена показал наличие статистически значимой отрицательной умеренной связи между концентрациями пинолина, 6-НО-ТНВС, их отношением и разницей в количестве баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS, HDRS (эффективность терапии) и положительной умеренной связи между концентрациями пинолина, 6-НО-ТНВС, их отношением и разницей в количестве баллов по шкалам UKU и SAS (безопасность терапии) у пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения (таблица 5) и в форме таблеток (таблица 6).

Таблица 5

**Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена (rs), отражающих взаимосвязь между концентрацией пинолина, 6-НО-ТНВС у пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии галоперидолом**

Шкала	rs					
	Концентрация пинолина	р	Концентрация 6-НО-ТНВС	р	С6-НО-ТНВС/СР	р
SoPA	0,310	>0,05	-0,359	<0,05	-0,629	<0,01
HARS	0,250	>0,05	-0,475	<0,05	-0,635	<0,01
BARS	0,482	<0,05	-0,305	>0,05	-0,675	<0,01
CARS	0,321	>0,05	-0,431	<0,05	-0,681	<0,001
ZARS	0,343	>0,05	-0,419	<0,05	-0,662	<0,01
SARS	0,385	<0,05	-0,423	<0,05	-0,721	<0,001
HDRS	0,267	>0,05	-0,137	>0,05	-0,444	<0,05
UKU	-0,322	>0,05	0,425	<0,05	0,692	<0,001
SAS	-0,344	>0,05	0,453	<0,01	0,726	<0,001

Таблица 6

**Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена ( $r_s$ ), отражающих взаимосвязь между концентрацией пинолина, 6-НО-ТНВС у пациентов, получающих галоперидол в форме таблеток, и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии галоперидолом**

Шкала	$r_s$					
	Концентрация пинолина	p	Концентрация 6-НО-ТНВС	p	С6-НО-ТНВС/СР	p
SoPA	0,554	<0,01	-0,386	<0,05	-0,667	<0,01
HARS	0,544	<0,01	-0,371	<0,05	-0,689	<0,01
BARS	0,339	<0,05	-0,404	<0,05	-0,558	<0,01
CARS	0,734	<0,001	-0,522	<0,05	-0,851	<0,001
ZARS	0,455	<0,05	-0,420	<0,05	-0,605	<0,001
SARS	0,443	<0,05	-0,359	<0,05	-0,586	<0,01
HDRS	0,388	<0,05	-0,140	>0,05	-0,445	<0,05
UKU	-0,615	<0,001	0,539	<0,01	0,797	<0,001
SAS	-0,744	<0,001	0,577	<0,01	0,895	<0,001

Изучение зависимости показателей эффективности и безопасности галоперидола от активности изофермента CYP3A4. В группе пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, с помощью корреляционного анализа Спирмена обнаружена статистически значимая связь между С6-В-НС/СС и разницей в количестве баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS, UKU, SAS. Связи между С6-В-НС/СС и разницей по шкале HDRS, а также между концентрацией кортизола, 6-В-НС и разницей в количестве баллов по всем шкалам обнаружено не было (таблица 7). В группе, получающих галоперидол в форме таблеток такой связи выявлено не было.

Таблица 7

**Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена ( $r_s$ ), отражающих взаимосвязь между концентрацией кортизола, 6-В-НС у пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии галоперидолом**

Шкала	$r_s$					
	Концентрация кортизола	p	Концентрация 6-В-НС	p	С6-В-НС/СС	p
SoPA	0,161	>0,05	-0,170	>0,05	-0,390	<0,05
HARS	0,095	>0,05	-0,240	>0,05	-0,400	<0,05
BARS	0,205	>0,05	-0,066	>0,05	-0,308	<0,05
CARS	0,161	>0,05	-0,211	>0,05	-0,445	<0,05
ZARS	0,224	>0,05	-0,092	>0,05	-0,413	<0,05
SARS	0,196	>0,05	0,049	>0,05	-0,143	>0,05
HDRS	-0,140	>0,05	-0,178	>0,05	0,103	<0,05
UKU	-0,227	>0,05	0,091	>0,05	0,327	<0,05
SAS	-0,171	>0,05	0,184	>0,05	0,423	<0,05

Таким образом, как в группе пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, так и в группе получающих галоперидол в форме таблеток, была выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между C6-НО-ТНВС/СР и разницей в количестве баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS, HDRS и UKU, SAS, что означает существование влияния активности изофермента CYP2D6 на эффективность и безопасность галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью. Исходя из значений коэффициентов уравнения регрессии, можно сказать, что чем выше активность CYP2D6, тем ниже показатели эффективности терапии галоперидолом, что, вероятно, связано с ускорением биотрансформации галоперидола и элиминацией его из организма. Показатели безопасности растут с увеличением активности CYP2D6, что также связано с ускорением элиминации галоперидола из организма пациентов.

В группе пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, была выявлена статистически значимая корреляционная зависимость между C6-В-НС/СС и разницей в количестве баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS и UKU, SAS, что означает существование влияния активности изофермента CYP3A4 на эффективность и безопасность галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, что, в свою очередь, необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, так как при низкой активности CYP3A4 повышается шанс развития НЛР, в связи с замедлением скорости элиминации галоперидола.

### **Изучение влияния полиморфизма генов *CYP2D6* (1846G>A) и *ABCB1* (3435C>T) на эффективность и безопасность галоперидола**

Изучение частоты распределения аллелей и генотипов по полиморфным маркерам генов *CYP2D6* (1846G>A) и *ABCB1* (3435C>T) у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью. По результатам генотипирования *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A (*rs3892097*) у 70 пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, распределение генотипов соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (точный критерий Фишера  $\chi^2 = 1,34$ ;  $p = 0,25$ ).

По результатам генотипирования *ABCB1* по полиморфному маркеру 3435C>T (*rs1045642*) у 70 пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, были получены следующие данные, показано, что распределение генотипов не соответствовало закону Харди-Вайнберга для европейской популяции (точный критерий Фишера  $\chi^2 = 8,99$ ;  $p = 0,003$ ), что, скорее всего, связано с высоким уровнем этнической гетерогенности изучаемой группы. Данных о частоте носительства генотипов и аллельных вариантов гена *ABCB1* для популяции жителей Москвы обнаружено не было.

Оценка влияния полиморфизмов *CYP2D6* (1846G>A) и *ABCB1* (3435C>T) на эффективность и безопасность галоперидола. Мы сравнили разницу в количестве баллов в группах пациентов с генотипами GG и GA гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A с помощью непараметрического метода Манна-Уитни, таким образом сопоставив показатели эффективности и безопасности терапии (таблицы 8 и 9).

#### **Таблица 8**

**Разница в количестве баллов по шкалам у пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, с генотипами GG и GA гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A**

Шкала	Генотип <i>GG</i> (N=23)	Генотип <i>GA</i> (N=9)	p
SoPA	10,28±1,36	12,08±0,80	<0,05
HARS	13,31±1,86	15,56±1,39	<0,05
BARS	19,53±3,05	23,89±1,84	<0,05
CARS	4,05±0,57	4,63±0,42	<0,05
ZARS	16,04±2,09	18,84±1,55	<0,05
SARS	33,51±4,56	39,04±3,68	<0,05
HDRS	11,46±2,85	14,76±1,38	<0,05
UKU	-7,44±1,84	-10,25±1,22	<0,05
SAS	-3,94±0,72	-4,72±0,48	<0,05

Таблица 9

**Разница в количестве баллов по шкалам у пациентов, получающих галоперидол в форме таблеток, с генотипами *GG* и *GA* гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру *1846G>A***

Шкала	Генотип <i>GG</i> (N=30)	Генотип <i>GA</i> (N=8)	p
SoPA	10,55±1,31	11,72±0,64	<0,05
HARS	13,38±1,34	15,42±0,86	<0,05
BARS	20,14±2,31	23,31±0,88	<0,05
CARS	4,16±0,54	4,51±0,20	<0,05
ZARS	16,52±1,76	18,66±0,72	<0,05
SARS	33,04±3,43	40,18±1,25	<0,05
HDRS	11,47±2,19	12,43±2,71	<0,05
UKU	-7,79±1,55	-9,9±0,62	<0,05
SAS	-4,08±0,68	-4,6±0,26	<0,05

Таким образом, полученные данные демонстрируют наличие статистически значимой связи между генотипом *CYP2D6* по полиморфному маркеру *1846G>A* и разницей в баллах по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS, HDRS (эффективность терапии) и UKU, SAS (безопасность терапии) у пациентов, страдающих алкоголизмом, как в группе, получающей галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, так и в группе, получающей галоперидол в форме таблеток. У пациентов с генотипом *GA* разница в баллах выше, что, скорее всего, связано со снижением активности изофермента *CYP2D6*, замедлением скорости биотрансформации галоперидола и его элиминацией, что приводит к повышению уровня его концентрации в плазме. Это, в свою очередь, приводит к улучшению показателей эффективности и безопасности терапии.

Сравнение показателей эффективности и безопасности терапии галоперидола у пациентов с различными генотипами по полиморфному маркеру *3435C>T* гена *ABCB1* показало отсутствие статистически значимой разницы между группами сравнения.

### Оценка влияния полиморфизма гена *CYP2D6* (1846G>A) на активность *CYP2D6* у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью

Активность *CYP2D6*, измеренную методом ВЭЖХ-МС/МС по отношению концентрацией в моче пациентов пинолина и его метаболита (6-НО-ТНВС) мы сопоставили с различными генотипами гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A с помощью U-теста Манна-Уитни, в результате чего установили отсутствие статистически значимых связей в концентрациях пинолина ( $p=0,335$ ), 6-НО-ТНВС ( $p=0,335$ ), а также их отношения ( $p=0,065$ ) с генотипами *GG* и *GA* гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A в группе пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения. В группе пациентов, получающих галоперидол в форме таблеток, была обнаружена статистически значимая связь в концентрациях 6-НО-ТНВС ( $p=0,012$ ), а также их отношения ( $p=0,046$ ) с генотипами *GG* и *GA* гена *CYP2D6* по полиморфному маркеру 1846G>A. Таким образом, полиморфизм *CYP2D6* 1846G>A снижает активность *CYP2D6* в группе пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, получающих галоперидол в форме таблеток, что необходимо учитывать при назначении галоперидола, так как низкая активность *CYP2D6* сопряжена с низкой скоростью элиминации галоперидола, что, в свою очередь, сопряжено с повышенным риском развития НЛР.

### Изучение влияния лекарственной терапии у больных страдающих алкогольной зависимостью, получающих галоперидол и карбамазепин в период актуализации патологического влечения, на активность изоферментов микросомальной цепи цитохрома P-450

Изучение влияния галоперидола на активность *CYP2D6*, участвующего в его метаболизме. При внутригрупповом сравнении пациентов, получающих галоперидол в дозе 5 и 10 мг/сут была получена статистически значимая разница в концентрации 6-НО-ТНВС ( $p=0,02$ ) и С6-НО-ТНВС/СР ( $p=0,003$ ) (рис. 1).

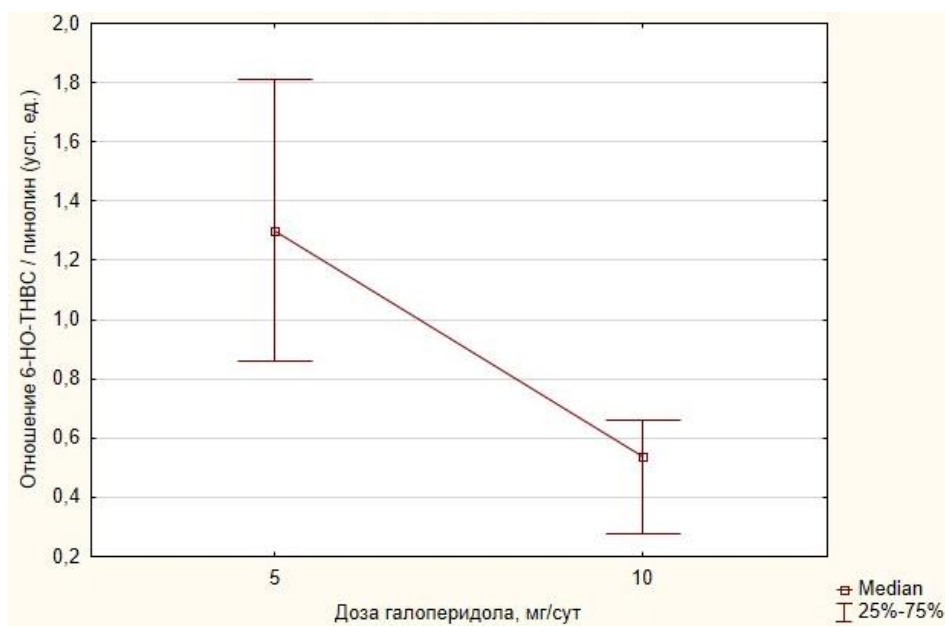


Рисунок 1. Сравнение активности *CYP2D6* (по метаболическому отношению С6-НО-ТНВС/СР) в зависимости от дозы галоперидола у пациентов, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения

В группах пациентов, получающих галоперидол в форме таблеток, как при множественном сравнении (тест Джонкхира-Терпстры) концентрации пинолина ( $p=0,005$ ), 6-НО-ТНВС ( $p<0,001$ ), их отношения ( $p<0,001$ ), так и при одиночных межгрупповых сравнениях (рисунок 2).

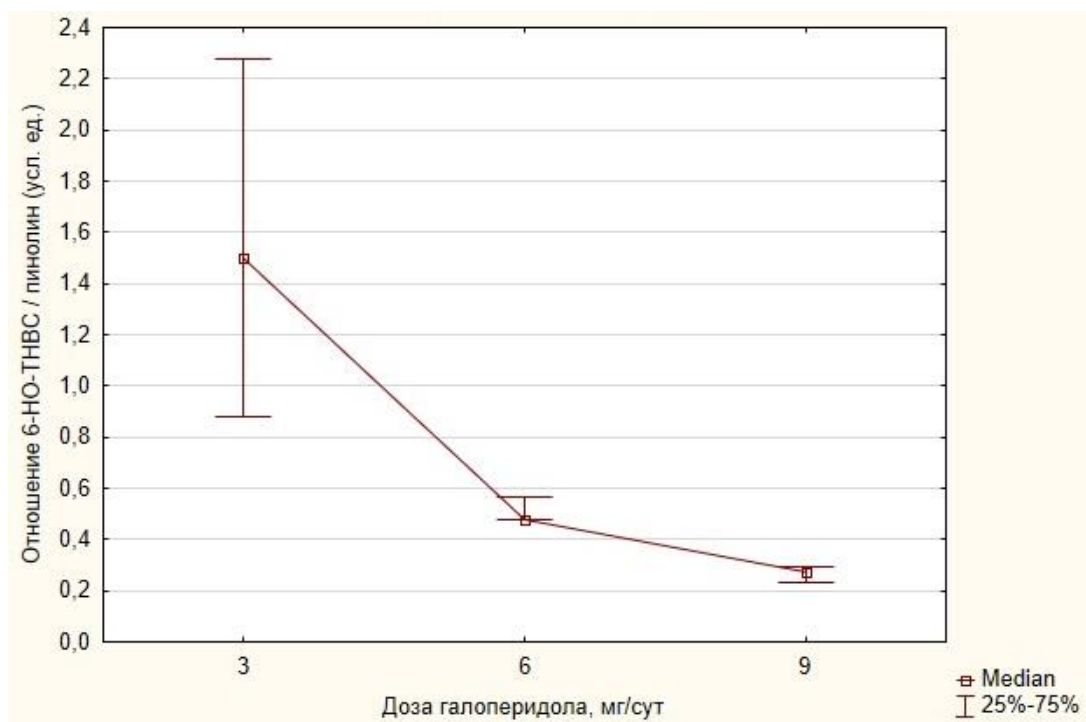


Рисунок 2. Сравнение активности CYP2D6 (по метаболическому отношению С6-НО-ТНВС/СР) в зависимости от дозы галоперидола у пациентов, получающих галоперидол в форме таблеток

Таким образом, в исследовании продемонстрировано ингибирующее влияние галоперидола на активность изофермента CYP2D6, при чем высокие показатели статистически значимой разницы говорят о выраженном ингибировании. Данные зарубежных исследований подтверждают полученные нами результаты (Jae-Gook Shin, 2001).

Изучение влияния сопутствующей терапии карбамазепином в период актуализации патологического влечения на эффективность и безопасность галоперидола и активность CYP3A4, участвующего в его метаболизме. Из 70 пациентов 25 (35,71%) получали карбамазепин в дозе  $169,56 \pm 97,39$  (95% CI: 127,45-211,68) мг/сут с момента госпитализации, с целью профилактики возможных судорожных осложнений абстинентного периода, при чем 13 пациентов получали карбамазепин в дозе 100 мг/сут, 6 – 200 мг/сут, 2 – 300 мг/сут и 2 – 400 мг/сут.

Тест Джонкхира-Терпстры показал наличие разницы в группах пациентов, получающих карбамазепин значений показателя концентрации 6-В-НС ( $p=0,009$ ) и метаболического отношения С6-В-НС/СС ( $p<0,001$ ), так и при одиночных межгрупповых сравнениях (таблица 10).



Таблица 10

Результаты сравнительного анализа значений показателей концентрации кортизола, 6-В-НС и их отношения в моче у пациентов с разной среднесуточной дозой карбамазепина

Группы сравнения по суточной дозе карбамазепина	Результаты U-теста Манна-Уитни по различным показателям		
	Концентрация кортизола в моче	Концентрация 6-В-НС в моче	C6-В-НС/СС
0 мг/сут -100 мг/сут	0,006	0,270	0,000
100 мг/сут - 200 мг/сут	0,174	0,032	0,001
200 мг/сут - 300 мг/сут	0,617	0,868	0,067
300 мг/сут - 400 мг/сут	0,699	0,699	0,699
0 мг/сут - 400 мг/сут	0,743	0,025	0,019

## ВЫВОДЫ

1. Доказано, что терапия галоперидолом, направленная на снижение степени актуализации патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью, сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций типа А ( $p < 0,001$ ) и является эффективной ( $p < 0,001$ ), что подтверждает необходимость персонализации дозы препарата, для достижения эффективности и безопасности терапии.

2. Установлено, что чем выше активность *CYP2D6* (оцененная по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче), тем ниже эффективность и выше безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом, получавших его как в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения ( $r_s$  по шкалам CARS -0,681 ( $p < 0,001$ ), SARS -0,721 ( $p < 0,001$ ), UKU 0,692 ( $p < 0,001$ ) и SAS 0,726 ( $p < 0,001$ )), так и в форме таблеток для приема внутрь ( $r_s$  по шкалам CARS -0,081 ( $p < 0,001$ ), ZARS -0,605 ( $p < 0,001$ ), UKU 0,797 ( $p < 0,001$ ), SAS 0,895 ( $p < 0,001$ )).

3. Чем выше активность *CYP3A4* (оцененная по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола и кортизола), тем ниже эффективность и выше безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом, получавших его в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения ( $r_s$  по шкалам CARS -0,445 ( $p < 0,05$ ), ZARS -0,413 ( $p < 0,05$ ), UKU 0,327 ( $p < 0,05$ ) и SAS 0,423 ( $p < 0,05$ )), но не в форме таблеток для приема внутрь.

4. Установлено, что учет корреляционных связей между активностью *CYP2D6* и *CYP3A4* позволяет оптимизировать режим дозирования галоперидола при применении его для дезактуализации патологического влечения, как при назначении его в форме таблеток для приема внутрь, так и форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, с целью достижения наилучших показателей эффективности и безопасности.

5. Установлено, что наличие у больных алкоголизмом, получающих галоперидол, полиморфизма *1846G>A* в гене *CYP2D6* (*rs3892097*) повышает показатели эффективности и снижает безопасность терапии галоперидолом ( $p<0,001$ ) независимо от способа введения препарата: в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения, или в форме таблеток для приема внутрь. Полиморфизм *3435C>T* в гене *ABCB1* (*rs1045642*) не оказывает влияния на показатели эффективности и безопасности терапии галоперидолом.

6. У больных с генотипом *GA* по полиморфному маркеру *1846G>A* гена *CYP2D6* (*rs3892097*) активность изофермента *CYP2D6* более низкая, чем у больных с генотипом *GG* - 1,23 [0,78;1,91] vs 0,5 [0,27;1,08] ( $p=0,046$ ), получавших галоперидол в форме таблеток для приема внутрь. Учет влияния полиморфизма *CYP2D6 1846G>A* (*rs3892097*) позволяет оптимизировать режим дозирования галоперидола при применении его в форме таблеток для приема внутрь с целью достижения наилучших показателей эффективности и безопасности поддерживающей терапии.

7. Доказано, что галоперидол оказывает ингибирующее действие на активность *CYP2D6* (оцененную по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче) у пациентов, страдающих алкоголизмом, получающих галоперидол в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения (при сравнении доз 5 и 10 мг/сут) - 1,3 [0,86;1,81] vs 0,54 [0,28;0,66] ( $p=0,003$ ) и форме таблеток (при сравнении доз 3, 6 и 10 мг/сут) - 1,5 [0,88;2,28] vs 0,53 [0,48;0,57] vs 0,27 [0,23;0,29] ( $p<0,001$ ), что подтверждает риск развития побочных эффектов самого галоперидола и может повышать риск развития нежелательной лекарственной реакции типа А средств сопутствующей терапии, в метаболизме которых принимает участие *CYP2D6*.

8. Установлено, что карбамазепин оказывает индуцирующее действие на активность *CYP3A4* (оцененную по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола и кортизола) у пациентов, страдающих алкоголизмом (при сравнении доз 100, 200, 300 и 400 мг/сут) - 3,78 [2,56;5] vs 6,63 [6;7,29] vs 10,03 [9,52;11,17] vs 16,96 [14,43;19,48] vs 22,19 [19,18;25,2] ( $p<0,001$ ), что подтверждает необходимость индивидуального подбора доз галоперидола для получения терапевтического эффекта при его применении совместно с карбамазепином.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациентам, страдающим алкогольной зависимостью, перед назначением галоперидола с целью купирования обострения патологического влечения рекомендовано определение активности *CYP2D6* (с помощью пинолинового теста) и *CYP3A4* (с помощью кортизолового теста) для прогноза эффективного и безопасного режима дозирования галоперидола. Важным является проведение фармакогенетического исследования для определения генотипа *CYP2D6* по полиморфному маркеру *1846G>A* с целью снижения повышенного риска развития НЛР у пациентов, являющихся носителями данного полиморфизма. Необходимо учитывать влияние галоперидола на активность *CYP2D6* и сопутствующей терапии на активность изоферментов (например, карбамазепина на *CYP3A4*), так как изменение активности изоферментов микросомальной цепи цитохрома Р-450 может сопровождаться изменением показателей эффективности и безопасности ЛС-субстратов данных изоферментов и приводить либо к развитию НЛР, либо к отсутствию терапевтического эффекта.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Сычев Д.А. Ассоциация активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. / Сычев Д.А., Застрожин М.С., Смирнов В.В., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Сорокин А.С., Агузаров А.Д. // "Вестник РГМУ", 2015 №4. - с. 36-39.
2. Застрожин М.С. Взаимосвязь активности изофермента цитохрома P-450 3A4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. / Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Есакова А.П., Галактионова Т.Е. // "Российский медико-биологический журнал имени академика И.П. Павлова", 2015 №4. - с. 51-56.
3. Застрожин М.С. Влияние галоперидола на активность изофермента цитохрома P450 2D6 у больных алкоголизмом. / Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. // "Биомедицина", 2016 №1. - с. 102-107.
4. Застрожин М.С. Ассоциация активности цитохрома CYP3A4 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения. / Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Есакова А.П., Галактионова Т.Е. // "Психиатрия, психотерапия и клиническая психология", 2016 №1. - с.91-97.
5. Застрожин М.С. Влияние полиморфизма гена ABCB1, кодирующего гликопротеин P, на профиль эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. / Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сорокин А.С., Иванюк А.В. // Тез. докл. X Международного научного конгресса "Рациональная фармакотерапия", 2015. - с. 95-96.
6. Застрожин М.С. Связь активности изофермента CYP2D6 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкоголизмом. / Застрожин М.С., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Гущина Ю.Ш., Иванюк А.В., Есакова А.П. // Тез. докл. Международной научно-практической конференции «Персонализированная психиатрия: современные возможности генетики в психиатрии», 2015. - с. 9.
7. Застрожин М.С. Взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с профилем эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю. / Застрожин М.С., Гришина Е.А., Сычев Д.А., Савченко Л.М., Брюн Е.А. // Тез. докл. 6-й Международной конференции "Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам", 2015. - с. 24-25.
8. Zastrozhin M.S. CYP3A4 activity and haloperidol effects in alcohol addicts. / Zastrozhin M.S., Smirnov V.V., Sychev D.A., Savchenko L.M., Bryun E.A., Matis O.A. // «International Journal of Risk & Safety in Medicine», 2015. - p. 23-24.

### Список сокращений

<b>6-В-НС</b>	6-β-гидрокортизол
<b>6-НО-ТНВС</b>	6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин
<b>ВЭЖХ-МС/МС</b>	высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия
<b>ДНК</b>	дезоксирибонуклеиновая кислота
<b>ЛС</b>	лекарственное средство
<b>МО</b>	метаболическое отношение
<b>НЛР</b>	нежелательная лекарственная реакция
<b>ПВ</b>	патологическое влечение
<b>ПЦР</b>	полимеразная цепная реакция
<b>CYP2D6</b>	цитохром P450 2D6 (соответствующий ген обозначен курсивом)
<b>CYP3A4</b>	цитохром P450 3A4 (соответствующий ген обозначен курсивом)
<b>BARS</b>	шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory)
<b>CARS</b>	шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale)
<b>C6-В-НС/СС</b>	отношение концентрации 6-β-гидрокортизола к концентрации кортизола в моче
<b>C6-НО-ТНВС/СР</b>	отношение концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина к концентрации пинолина в моче
<b>HARS</b>	шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale)
<b>HDRS</b>	шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression)
<b>SARS</b>	шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale)
<b>SAS</b>	шкала оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale)
<b>SoPA</b>	шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction)
<b>rs</b>	коэффициент корреляции Спирмена
<b>UKU</b>	шкала Симпсона-Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms)
<b>ZARS</b>	шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale)

Застрожин Михаил Сергеевич (Российская Федерация)

**Фармакогенетический подход к назначению галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, в период актуализации патологического влечения**

В исследование включено 70 пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, получающих галоперидол в период актуализации ПВ. Доказано, что терапия галоперидолом, направленная на снижение степени актуализации патологического влечения у больных, страдающих алкогольной зависимостью, сопряжена с высоким риском развития нежелательных лекарственных реакций типа А ( $p < 0,001$ ) и является эффективной ( $p < 0,001$ ). Установлено, что чем выше активность *CYP2D6* (оцененная по отношению концентрации 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-бета-карболина и пинолина в моче), тем ниже эффективность и выше безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом, получавших его как в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, так и в форме таблеток для приема внутрь. Доказано, что чем выше активность *CYP3A4* (оцененная по отношению концентрации 6-бета-гидрокортизола и кортизола), тем ниже эффективность и выше безопасность терапии галоперидолом у больных алкоголизмом, получавших его в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Установлено, что учет корреляционных связей между активностью *CYP2D6* и *CYP3A4* позволяет оптимизировать режим дозирования галоперидола при применении его для дезактуализации патологического влечения. Установлено, что наличие у больных алкоголизмом, получающих галоперидол, полиморфизма *1846G>A* в гене *CYP2D6* (*rs3892097*) повышает показатели эффективности и снижает безопасность терапии галоперидолом ( $p < 0,001$ ), полиморфизм *3435C>T* в гене *ABCB1* (*rs1045642*) не оказывает влияния на показатели эффективности и безопасности терапии галоперидолом. Доказано, что галоперидол оказывает ингибирующее действие на *CYP2D6* у пациентов, страдающих алкоголизмом. Установлено, что карбамазепин оказывает индуцирующее действие на *CYP3A4* у пациентов, страдающих алкоголизмом.

Zastrozhin Mikhail Sergeevich (Russian Federation)

**Pharmacogenetic approach to haloperidol administration in patients with alcohol addiction during the aggravation of pathological alcohol craving**

The study included 70 patients with alcohol addiction who received haloperidol during the aggravation of pathological alcohol craving. It was proved that haloperidol therapy aimed at reducing the aggravation of pathological alcohol craving in patients with alcohol dependence, is associated with high risk of adverse drug reactions of the type A ( $p < 0,001$ ) and is effective ( $p < 0,001$ ). It was found that the higher the activity of *CYP2D6* (estimated by ratio of urinary concentrations of 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline to pinoline), the lower efficiency and the higher safety of haloperidol in patients with alcohol addiction, receiving it as tablets for oral administration and as solution for intravenous and intramuscular administration. It was proved that the higher *CYP3A4* activity (estimated by ratio of 6-beta-gidroksikortizola concentration to cortisol concentration), the lower efficiency and the higher safety of haloperidol in patients with alcohol addiction, receiving it as solution for intravenous and intramuscular administration. It was found that the inclusion of correlations between the *CYP2D6* and *CYP3A4* activities allows to optimize the dosing regimen of haloperidol when it is administered to reduce the aggravation of pathological alcohol craving. It was established that the presence of polymorphism *1846G>A* in the gene *CYP2D6* (*rs3892097*) in patients with alcohol addiction receiving haloperidol, increases efficacy and decreases safety of haloperidol ( $p < 0,001$ ), the presence of polymorphisms *3435C>T* in the gene *ABCB1* (*rs1045642*) doesn't have any effect on efficacy and safety of haloperidol. It was proved that haloperidol inhibits *CYP2D6* in patients with alcohol dependence. It was established that carbamazepine induces *CYP3A4* in patients with alcohol addiction.