

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2D6 НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

А.А. Кибитов, А.Б. Шмуkler

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФБГУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России

Галоперидол является одним из наиболее часто применяемых антипсихотиков первого поколения и широко используется в терапии шизофрении и других психических расстройств. Несмотря на более чем шестидесятилетнюю историю применения, он в настоящее время не теряет своей популярности. Более того, отмечается тенденция к увеличению его использования в психиатрической практике. В США количество назначений галоперидола в 2016 году составило более 2 млн. и превышало соответствующий показатель 2006 года более чем в 4 раза [8]. Несмотря на клиническую эффективность галоперидола, его применение ограничивается возможностью развития побочных эффектов, из которых наиболее выраженными являются экстрапирамидные расстройства (ЭПР). Данные побочные эффекты ухудшают качество жизни пациентов, уменьшают приверженность терапии и, соответственно, приводят к большему риску рецидива [7].

Галоперидол является липофильным агентом и подвергается биотрансформации в печени при участии ферментов семейства цитохрома P450 [3]. Основными изоферментами семейства цитохрома P450, обеспечивающими фазу I метаболизма галоперидола, являются CYP2D6 и CYP3A4 [17], кодируемые соответственно одноименными генами. Чем ниже активность данных ферментов, тем хуже клиренс галоперидола и выше его концентрация в крови пациента, что может привести к более выраженным побочным эффектам препарата. Хотя исследования *in vitro* демонстрируют преобладающую роль CYP3A4 в метаболизме галоперидола, фармакогенетические исследования *in vivo* демонстрируют, что фармакокинетические параметры (период полувыведения, концентрация в плазме/сыворотке и др.) зависят от генетически обусловленной функциональной активности фермента CYP2D6 [10]. Имеются данные о том, что «выбор» фермента зависит от дозы препарата. Галоперидол метаболизируется преимущественно при участии CYP2D6,

если его дозировка не превышает 20 мг/д. При более высоких дозах препарата метаболизм идет преимущественно при участии CYP3A4 [16].

На сегодняшний день известно более сотни аллельных вариантов гена CYP2D6. Каждому из аллельных вариантов соответствуют чаще всего однонуклеотидные полиморфизмы [2]. Аллельные варианты CYP2D6 разделены на группы по сохранности функции соответствующего фермента. К наиболее часто встречающимся аллельным вариантам с сохранной функцией относят CYP2D6*1, *2; к аллелям со сниженной функцией относят CYP2D6*9, *10, *14; к полностью нефункциональным аллелям относят CYP2D6*3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *15; аллелями с повышенной функцией считают увеличение числа копий гена CYP2D6 на одной хромосоме (copy number variation, CNV), обозначаемое как *1xN, *2xN. Таким образом, комбинация аллельных вариантов CYP2D6 обуславливает активность данного фермента, что позволяет предсказать тип метаболизма субстратов CYP2D6 на основании данных генотипирования. Люди, имеющие два нефункциональных аллеля, определяются как «медленные метаболизаторы» (poor metabolizers – PM); имеющие только один функциональный аллель – «промежуточные метаболизаторы» (intermediate metabolizers – IM); имеющие обе аллеля с сохранной функцией – «быстрые метаболизаторы» (extensive metabolizers – EM); имеющие более двух функционально активных копий гена CYP2D6, то есть умножение копий гена на одной хромосоме, – «ультрабыстрыми метаболизаторами» (ultraextensive metabolizers – UM). В европейской популяции PM являются около 5% населения, IM – 5%, EM – 88%, UM – 2% [5]. Хотя генотип и вносит основной вклад в скорость метаболизма по CYP2D6, она также зависит и от сопутствующих факторов: лекарственных взаимодействий, курения, особенностей диеты и др. Однако в исследованиях по определению генетических ассоциаций данные факторы

обычно учитываются, и вносятся соответствующие корректировки при планировании исследования и анализе результатов.

Хотя в настоящий момент имеется большое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на фармакокинетику галоперидола, вопрос о связи данных полиморфизмов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов исследован в меньшем объеме.

Целью данной работы является систематический обзор литературы, посвященной влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на риск развития и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола.

Материал и методы

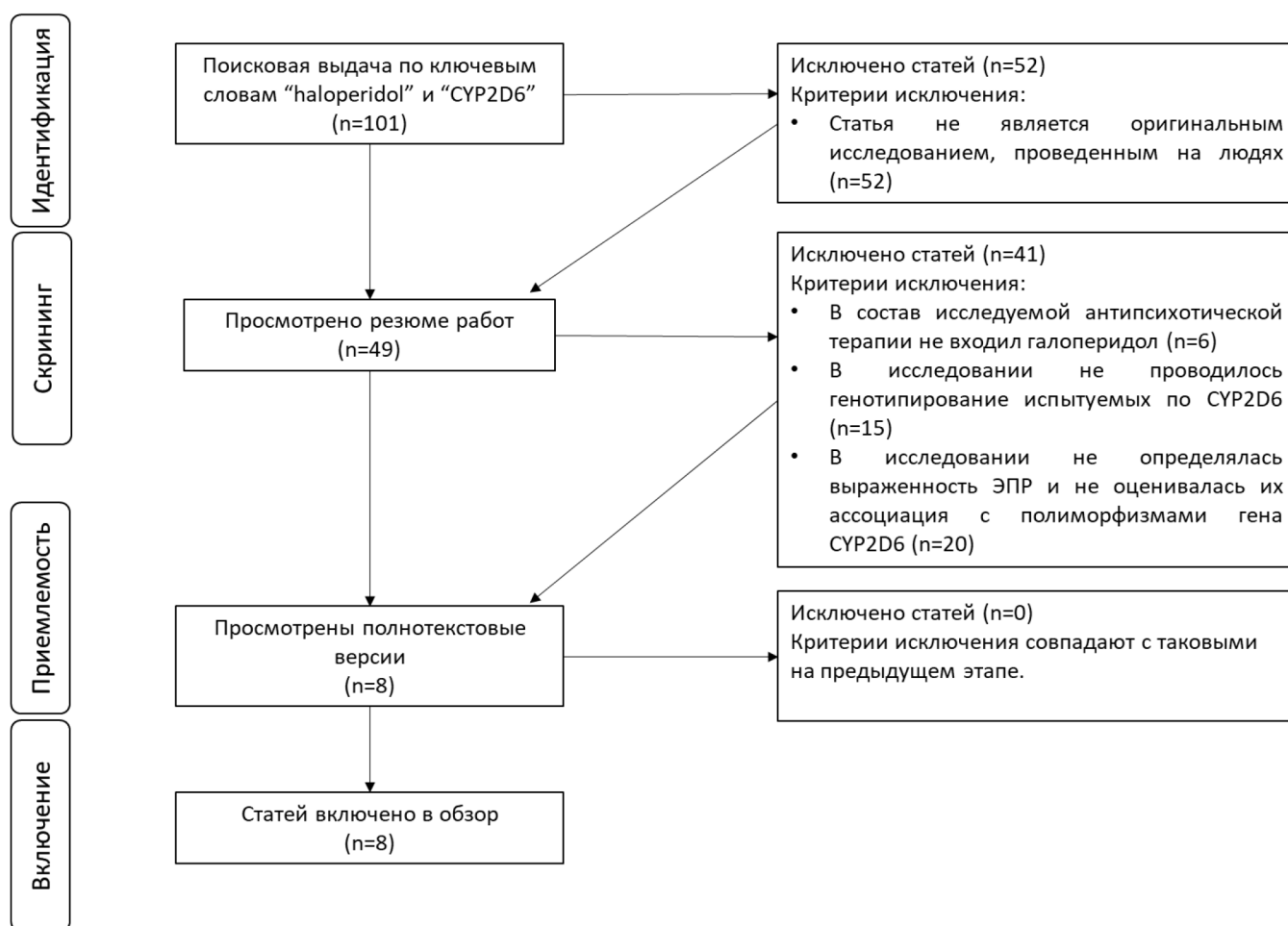
Поиск работ осуществлялся в базе данных Pubmed по ключевым словам “haloperidol” и “CYP2D6”. Поисковое предложение: (“haloperidol”[MeSH Terms] OR “haloperidol”[All Fields]) AND (“cytochrome p-450 cyp2d6”[MeSH Terms] OR (“cytochrome”[All Fields] AND “p-450”[All Fields] AND “cyp2d6”[All Fields]) OR “cytochrome p-450 cyp2d6”[All Fields] OR

“cyp2d6”[All Fields]). Поиск проводился в феврале 2019 года.

В настоящий обзор были включены все статьи, посвященные влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на риск развития и выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола, в том числе и пролонгированных форм препарата, вне зависимости от контингента испытуемых (рисунок). Включены исследования, выполненные с участием как пациентов, страдающих шизофренией и другими психотическими расстройствами, так больных с алкогольной зависимостью и здоровых добровольцев.

Результаты

Всего в анализ было включено восемь работ. В пяти исследованиях участвовали пациенты с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра [1, 9, 12, 14, 19], в двух – здоровые добровольцы [6,13], и одна работа была посвящена побочным эффектам терапии галоперидолом у больных с алкогольной зависимостью. Выборка только 3 исследований [1, 9, 14] составляла больше 100 человек. Два исследования [9, 13] были проведены при участии



Блок-схема PRISMA Flow Diagram, отражающая методологию данного систематического обзора

Примечания: Показано число статей, найденных при поиске по ключевым словам, а также количество исключенных на каждом этапе статей

испытуемых азиатского происхождения, остальные – при участии пациентов или здоровых добровольцев европейского происхождения.

Для оценки выраженности экстрапирамидных побочных эффектов использовались специализированные шкалы и другие диагностические методы. Шкала Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale – SAS) применялась в 4 исследованиях [1, 6, 14, 18], шкала акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale – BARS) – также в четырех [1, 6, 13, 14], шкала оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale – AIMS) – в трех [1, 9, 14]; в двух работах [12, 19] использовалась шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale – ESRS); в одной [9] – шкала экстрапирамидных симптомов DIEPSS. В 2 исследованиях [13, 18] также применялась шкала оценки побочного действия UKU, учитывающая не только экстрапирамидные побочные эффекты. В одной работе [6] для оценки ЭПР использовался метод актиграфии, а именно оценка двигательной активности недоминантной руки в течение 24 часов.

В двух исследованиях [9, 19] связь между полиморфными вариантами гена CYP2D6 и выраженностью ЭПР оценивалась не сравнением результатов по шкалам между группами с разными генотипами CYP2D6, а сравнением частот аллелей между группами пациентов, подверженных ЭПР и, соответственно, неподверженных.

Всего в отобранных для данного обзора работах исследовались аллельные варианты гена CYP2D6 от *1 до *12, а также *14 и *15. Общие выводы о влиянии полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола неоднозначны. В 6 работах были найдены статистически значимые различия в степени выраженности ЭПР в зависимости от наличия определенных полиморфизмов гена CYP2D6, в 2 работах [12, 14] статистически значимой связи обнаружено не было. Основные данные из рассматриваемых статей представлены в таблице.

В работе J. Brockmüller и соавт. [1] было отмечено значимое повышение баллов по SAS у медленных метаболизаторов по сравнению с носителями хотя бы одного функционального аллеля. T. Inada и соавт. [9] показали, что в группе пациентов, определенных как «подверженные ранним ЭПР» по результатам тестирования по шкалам DIEPSS и AIMS, частота встречаемости аллеля *2 была значимо выше по сравнению с «неподверженными ранним ЭПР» пациентам. Однако согласно современным представлениям, аллель *2 относится к аллелям с сохранной функцией, поэтому у пациентов с генотипами *2/*2 и *1/*2, принимавших участие в исследовании, CYP2D6-опосредованный метаболизм не замедлен. В одном исследовании D.A. Sychev и соавт. [18] было показано, что частота встречаемости аллеля *4 была

значимо выше среди пациентов, страдающих шизофренией, с развившимися экстрапирамидными побочными эффектами монотерапии галоперидолом. В другом исследовании D.A. Sychev и соавт. [19], проведенном на пациентах, страдающих алкогольной зависимостью, было обнаружено значимое повышение результатов тестирования по шкале SAS и общего балла по шкале UKU среди гетерозиготных пациентов, имеющих аллель *4, по сравнению с пациентами, имеющими оба функциональных аллеля.

Работа J. Park и соавт. [13] представляет собой проспективное рандомизированное двухстороннее кроссоверное исследование. Каждая фаза длилась 10 дней, на протяжении которых здоровые испытуемые получали итраконазол, ингибитор CYP3A4, или плацебо, а на 7 день получали также однократно 5 мг галоперидола; промежуток между фазами составлял 4 недели. Значимое повышение баллов по шкале BARS у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми отмечалось только на фоне приема итраконазола, но не плацебо. P. Gasso и соавт. [6] в своем исследовании, также проведенном на здоровых испытуемых, получивших однократно 5 мг галоперидола, не обнаружили значимых различий в баллах по шкалам BARS и SAS. Однако было обнаружено уменьшение двигательной активности недоминантной руки, расцениваемое авторами как признак акинезии, у медленных и быстрых метаболизаторов по сравнению с ультрабыстрыми. Значимых различий между медленными и быстрыми метаболизаторами обнаружено не было.

В 2 исследованиях опровергается наличие связи между наличием полиморфизмов гена CYP2D6 и выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов. В работе V.K. Plesnicar и соавт. [14] не было обнаружено значимых различий в результатах по шкалам BARS, SAS и AIMS между медленными метаболизаторами и остальными участниками исследования. В исследовании G. Panagiotidis и соавт. [12] также не найдено корреляции между баллами по шкале ESRS и количеством функциональных аллелей CYP2D6.

Ограничения

Среди 8 включенных в данный обзор в 3 более ранних исследованиях [1, 9, 14] галоперидол не является единственным антипсихотиком, получаемым испытуемыми. В одном из них [9] не указано, какие антипсихотики, кроме галоперидола, получали пациенты. В некоторых исследованиях [1, 12, 14, 19] также не сообщается точная продолжительность терапии. В публикациях, посвященных развитию ЭПР после приема галоперидола здоровыми испытуемыми [6, 13], не указано, когда именно была проведена оценка при помощи специализированных шкал. В нескольких работах [1, 9, 14, 18] критериями исключения не являлся прием пациентами препаратов, влияющих на активность CYP450 2D6

Основная информация о работах, представленных в данном обзоре

Работа	Группы	Терапия	Методика оценки ЭПР	Полиморфизмы	Результаты:
D.A.Sychev, 2016 [19]	54 пациента, страдающих шизофренией (МКБ-10). Группы: 27 пациентов с ЭПР, 27 пациентов без ЭПР	Монотерапия галоперидолом в дозировке <20 мг/д	Шкала ESRS	CYP2D6*4 (1846G>A)	Частота аллеля *4 в группах (%): ЭПР+vs ЭПР- 29,6 vs 11,1 (p=0,03)
D.A. Sychev, 2016 [18]	70 мужчин, страдающих алкогольной зависимостью Группы и результаты генотипирования: Получающие инъекционные формы: GG (n=23) GA (n=9) Получающие таблетированные формы: GG (n=30) GA (n=8)	Галоперидол ≥ 5 дней таблетированные формы (4,34±2,38 мг/д, n=38); инъекционные формы (6,09±2,10 мг/д, n=32).	Шкалы UKU и SAS	CYP2D6*4 (1846G>A)	Разница в баллах по шкалам перед терапией и на 5 день. GG vs GA (mean±SD) Среди получающих таблетированные формы: UKU total: -7.79±1.55 vs -9.9±0.62 (p<0,001) SAS: -4,08±0,68 vs -4,6±0,26 (p<0,001) Среди получающих инъекционные формы: UKU: -7,44±1,84 vs -10,25±1,22 (p<0,001) SAS: -3.94±0.72 vs -4.72±0.48 (p<0,001)
P.Gassó, 2013 [6]	25 здоровых испытуемых (17 М и 18 Ж) Группы и результаты генотипирования: *3/*4, *4/*4, *4/*5, *4/*6 (n=8) - PM, *1/*1 (n=10) - EM, *1xN (n=7) - UM	Галоперидол 5 мг, однократная инъекция	Шкалы SAS и BARS, актиграфия (двигательная активность недоминантной руки в бодрствующем состоянии)	CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6	Баллы по шкалам и оценка двигательной активности при помощи актиграфии. PM vs EM vs UM (mean±SD) SAS: 0,38 ± 1,85 vs 0,40±0,70 vs 0,14±0,38 (p=0,901) BARS: 0,00±2,67 vs 0,20±0,63 vs 0,00±0,00 (p=0,982) Актиграфия: 702,64±120,83* vs 712,16±219,66* vs 1039,61±256,36 (p=0,017) * – значимые отличия по сравнению с UM
G.Panagiotidis, 2007 [12]	26 пациентов, страдающих шизофренией (DSM-IV) Результаты генотипирования: *4/*4 (n=1) – PM *1/*3 (n=1), *1/*4 (n=7) – IM *1/*1 (n=16) – EM *1/*2x2 (n=1) – UM	Галоперидола деканоат, ≥ 3 инъекций	Шкала ESRS	CYP2D6*1, *3, *4, *5	Баллы по шкалам. PM vs IM vs EM vs UM (mean (smallest value - largest value)) ESRS Parkinsonism: 2 vs 3,5 (0–20) vs 4,5 (1–18) vs 2 (SRCC=0,16, p=0,45) ESRS total: 2 vs 3 (0–12) vs 5 (1–19) vs 3 (SRCC=0,22, p=0,28)
J.Park, 2006 [13]	19 здоровых мужчин; Группы и результаты генотипирования: CYP2D6*1/*1 (n = 8) - EM; CYP2D6*10/*10 (n = 7) – PM.	5 мг галоперидола + плацебо/итраконазол 200 мг/д за 7 дней до галоперидола и 3 дня после	Шкалы UKU и BARS	CYP2D6*10, *1, ингибирование итраконазолом	Баллы по шкалам. EM vs PM (M±SD) Фаза плацебо: UKU total: 0,43±0,79 vs 1,43±1,62 (p>0,05) BARS total: 0,71±1,25 vs 1,43±1,81 (p>0,05) Фаза с итраконазолом: UKU total: 0,57±0,79 vs 1,86±1,35 (p>0,05) BARS total: 0,86±1,46 vs 1,86±1,77* (p<0,05) Также в ходе фазы плацебо у 1 пациента (*10/*10) развилась острая дистония, у 3 (*1/*1 (n=1), *10/*10 (n=2)) развилась акатизия. Данные пациенты были исключены из исследования

Основная информация о работах, представленных в данном обзоре (окончание таблицы)

Работа	Группы	Терапия	Методика оценки ЭПР	Полиморфизмы	Результаты:
В.К.Plesnicar, 2006 [14]	131 пациент, страдающий шизофренией или шизоаффективным расстройством (DSM-IV); Результаты генотипирования (частоты аллелей): *1 - 42,7%; *2 - 24,2%; *3 - 3,5%; *5 - 2,2%; *6 - 2,2%; *9 - 1,6%; *10 - 4,1%; Группы: PM (n=6); IM, EM, UM (n=125)	Галоперидола деканоат (6% пациентов), 50–100 мг/ 4 недели; флуфеназин, зуклопентиксол, тиоридазин, рisperидон	Шкалы AIMS, SAS, BARS	CYP2D6*1, *2, *3, *4, *6, *8, *9, *10, *11, *12, *14, *15	PM vs IM, EM, UM (mean±SD) AIMS total: 5,16±3,4 vs 5,44±3,9 (p>0,05) BARS total: 0,0 vs 0,27±1,3 (p>0,05) SAS total: 0,16±0,41 vs 1,35±3,1 (p>0,05)
T. Inada, 2003 [9]	459 пациентов с шизофренией (DSM-III-R) Результаты генотипирования: *1/*1 (n=260) *1/*2 (n=69) *2/*2 (n=9) *1/*10 (n=90) *10/*10 (n=31)	Галоперидол и другие антипсихотики, ≥ 6 месяцев	Шкалы DIEPSS, AIMS	CYP2D6*2, *3, *4, *10, *12	Частота аллеля *2 (%) в группах. Подверженные ПД vs Неподверженные ПД: 13,4 vs 14,4 (p=0,515) Подверженные ранним ЭПР vs Неподверженные ранним ЭПР: 30,3* vs 14,6 (p=0,037) Частота аллеля *10 (%) в группах. Подверженные ПД vs Неподверженные ПД: 38,9 vs 39,6 (p=0,95) Подверженные ранним ЭПР vs Неподверженные ранним ЭПР: 43.8 vs 29,7 (p=0,099),
J. Brockmüller, 2002 [1]	175 пациентов со следующими диагнозами (МКБ-10): шизофрения (114), шизоаффективное расстройство (40), острое психотическое расстройство (10), мания (7), пограничное расстройство личности (1), бредовое расстройство (1) Группы: UM=5, EM=106, IM=56, PM=5	Галоперидол; Галоперидол + хлопротиксен (9%), + перазин (6%), + прометазин (5%), другие антипсихотики 70% принимали также бензодиазепины, 58% – антихолинергические препараты	Шкалы SAS, AIMS, BARS	CYP2D6*1, *2, *3, *4, *5, *6, *7, *9, *10	У медленных метаболизаторов отмечалось значимое повышение баллов по SAS по сравнению с носителями хотя бы одного функционального аллеля (p=0,02) Значимых различий в результатах AIMS, BARS не обнаружено.

(СИОЗС, бензодиазепины и т.д.), а также клинические и лабораторные признаки болезней печени, способных повлиять на активность фермента и выраженность ЭПР. В некоторых работах [1, 12, 14] допускалось использование пациентами антихолинергических препаратов, что снижало выраженность ЭПР и могло помешать точной оценке связи полиморфизмов CYP2D6 и экстрапирамидных побочных эффектов.

Обсуждение

На основании включенных в данный обзор исследований сложно сделать однозначные выводы. Работы разнородны по дизайну, группам испытуемых, особенностям назначаемой терапии. Не было найдено статистически значимой связи между выраженностью ЭПР

и полиморфизмами гена CYP2D6 в 2 исследованиях [12, 14] из 8. Однако результаты большей части включенных работ все же свидетельствуют о наличии влияния полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола. Это соотносится с результатами обзора R.R.MacNeil и соавт. [11] и мета-анализа N.Fleeman и соавт. [4], свидетельствующими о наличии ассоциации между полиморфизмами гена CYP2D6 и экстрапирамидными побочными эффектами терапии антипсихотиками, однако уровень доказательности этой ассоциации низкий. Таким образом, можно с осторожностью сделать заключение о более высоком риске развития экстрапирамидных побочных эффектов у медленных и промежуточных метаболизаторов по CYP2D6 по сравнению с быстрыми метаболизаторами.

Данный вывод подчеркивает важность определения типа метаболизма перед началом терапии галоперидолом для коррекции доз препарата, снижения риска развития побочных эффектов и, соответственно, улучшения качества жизни пациентов. В настоящее время имеется опыт использования тест-систем для выявления полиморфизмов генов ферментов семейства цитохрома P450, в том числе, CYP2D6. Например, одна из первых доступных на рынке система AmpliChip® CYP450 (Roche Molecular Diagnostics), позволяющая проводить одновременный анализ 33 аллелей CYP2D6, обладает достаточной точностью генотипирования и определения типа метаболизма [15]. К другим доступным тест-системам относятся xTAG® CYP2D6 Kit (Luminex) и MassArray

iPLEX® PGx 68 panel (Agena Bioscience) и TaqMan® SNP genotyping and copy number assay (Applied Biosystems), различающихся по количеству определяемых аллельных вариантов, времени и методике определения и другим параметрам. Однако в настоящий момент Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration – FDA) для клинического применения в США одобрены только системы AmpliChip® и xTAG®. На сегодня существует необходимость разработки более точных и доступных тест-систем, а также широкого внедрения фармакогенетических методов в клиническую практику для обеспечения персонализированного подхода в терапии психических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brockmüller J., Kirchheiner J., Schmidler J. et al. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72, N. 4. P. 438–452.
2. CYP2D6 - Pharmacogene Variation Consortium. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 06.02.2019. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6Haloperidol>, Drug Usage Statistics, 2006–2016. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 19.07.2018. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
3. Eum S., Lee A.M., Bishop J.R. Pharmacogenetic tests for antipsychotic medications: clinical implications and considerations // Dialog. Clin. Neurosci. 2016. Vol. 18. No. 3. P. 323–337.
4. Fleeman N., Dundar Y., Dickson R. et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses // Pharmacogenomics J. 2010. Vol. 11, N. 1. P. 1–14.
5. Gaedigk A., Sangkuhl K., Whirl-carrillo M. et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations // Genet. Med. 2017. Vol. 19, N. 1. P. 69–76.
6. Gassó P., Papagianni K., Mas S. et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers // Pharmacogenomics. 2013. Vol. 14, N. 1. P. 1551–1563.
7. Haddad P.M., Das A., Keyhani S. et al. Antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects in first episode psychosis: a systematic review of head – head comparisons // J. Psychopharmacol. 2012. Vol. 26, N. 5. P. 15–26.
8. Haloperidol, Drug Usage Statistics, 2006–2016. [Электронный ресурс]. Дата обновления: 19.07.2018. URL: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
9. Inada T., Senoo H., Irjima Y. et al. Cytochrome P450 II D6 gene polymorphisms and the neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms in Japanese schizophrenic patients // Psychiatr. Genet. 2003. Vol. 13, N. 3. P. 163–168.
10. Kudo S., Ishizaki T. Pharmacokinetics of Haloperidol: an Update // Clin Pharmacokinet. 1999. Vol. 37, N. 6. P. 435–456.
11. MacNeil R.R., Müller J. Genetics of Common Antipsychotic-Induced Adverse Effects // Mol. Neuropsychiat. 2016. Vol. 2, N. 2. P. 61–78.
12. Panagiotidis G., Arthur H.W., Lindh J.D. Depot Haloperidol Treatment in Outpatients With Schizophrenia on Monotherapy: Impact of CYP2D6 Polymorphism on Pharmacokinetics and Treatment Outcome // Ther. Drug Monit. 2007. Vol. 29, N. 4. P. 22–24.
13. Park J., Shon J., Kim K. et al. Combined Effects of Itraconazole and CYP2D6 * 10 Genetic Polymorphism on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Haloperidol in Healthy Subjects // J. Clin. Psychopharmacol. 2006. Vol. 26, N. 2. P. 135–142.
14. Plesnicar B.K., Zalar B., Breskvar K. et al. The influence of the CYP2D6 polymorphism on psychopathological and extrapyramidal symptoms in the patients on long-term antipsychotic treatment // J. Psychopharmacol. 2006. Vol. 20, N. 6. P. 829–833.
15. Rebsamen M.C., Desmeules J., Daali Y. et al. The AmpliChip CYP450 test: cytochrome P450 2D6 genotype assessment and phenotype prediction // Pharmacogenomics J. 2009. Vol. 9, N. 1. P. 34–41.
16. Roh H., Chung J., Oh D. et al. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients // Br. J. Clin. Pharmacol. 2001. Vol. 52, N. 3. P. 265–271.
17. Spina E., Leon J.De. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry // J. Neural. Transm. 2015. Vol. 122, N. 1. P. 5–28.
18. Sychev D.A., Zastrozhin M.S., Smirnov V.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 Pers. Med. 2016. Vol. 14, N. 9. P. 89–95.
19. Sychev D.A., Burashnikova I.S., Kazakov R.E. 1846G > A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study // Drug Metab. Pers. Ther. 2016. Vol. 31, N. 4. P. 205–212.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА CYP2D6 НА ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ ГАЛОПЕРИДОЛОМ

А.А. Кибитов, А.Б. Шмуклер

Галоперидол является одним из наиболее популярных антипсихотиков первого поколения, применяемых для лечения шизофрении и других психических расстройств. Наиболее выраженными побочными эффектами галоперидола являются экстрапирамидные расстройства (ЭПР). Фермент семейства цитохрома P450 CYP2D6 вносит большой вклад в метаболизм галоперидола. Известно, что скорость метаболизма по CYP2D6 во многом зависит от генотипа по кодирующему данный фермент одноименному гену. Хотя имеется большое количество исследований, посвященных влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на фармакокинетику галоперидола, вопрос о связи данных полиморфизмов с выраженностью экстрапирамидных побочных эффектов исследован в меньшем объеме.

Целью данной работы является обзор литературы, посвященной влиянию полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола.

Отобранные в данный обзор исследования разнородны по дизайну, группам испытуемых и особенностям лекарственной терапии. Однако результаты 6 из 8 отобранных для данного обзора свидетельствуют о влиянии полиморфизмов гена CYP2D6 на выраженность ЭПР. Таким образом, можно с осторожностью сделать заключение о более высоком риске развития экстрапирамидных побочных эффектов галоперидола у промежуточных и медленных метаболизаторов (т.е. у носителей одного или двух аллелей гена CYP2D6 со сниженной функциональной активностью по CYP2D6) по сравнению с быстрыми метаболизаторами (носителями обоих аллелей с сохраненной функцией), подчеркивает важность использования фармакогенетического подхода в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: галоперидол, семейство цитохрома P450, экстрапирамидная симптоматика.

THE INFLUENCE OF CYP2D6 POLYMORPHISMS ON THE SEVERITY OF EXTRAPYRAMIDAL SIDE EFFECTS OF HALOPERIDOL TREATMENT

A.A. Kibitov, A.B. Shmukler

Haloperidol is one of the most popular first-generation antipsychotics. It is widely used for the treatment of schizophrenia and other mental diseases. The most prominent side effects of haloperidol treatment are extrapyramidal symptoms (EPS). The cytochrome P450 family enzyme CYP2D6 contributes greatly to the biotransformation of haloperidol. The CYP2D6 metabolic rate is known to be influenced by the CYP2D6 genotype. While there have been a lot of studies on the influence of CYP2D6 gene polymorphisms on the pharmacokinetic features of haloperidol treatment, the evidence about its impact on the severity of EPS is still insufficient.

We made a review of the literature regarding the influence of CYP2D6 polymorphisms on the severity of extrapyramidal side effects of haloperidol treatment.

Studies included in this review were heterogeneous in their design, participants and treatment features. Nevertheless, the results of 6 out of 8 included studies showed a connection between CYP2D6 genotype and the severity of EPS. Thus, with caution, we can conclude that intermediate and poor metabolizers (carriers of one or two alleles of CYP2D6 gene with decreased functional activity respectively) have a greater risk of developing extrapyramidal side effects of haloperidol treatment than extensive metabolizers (carriers of two fully functional alleles). This conclusion additionally emphasizes the importance of the introduction of a pharmacogenetic approach into routine clinical practice.

Key words: haloperidol, cytochrome P450 family, extrapyramidal side effects.

Кибитов Андрей Александрович – студент 5 курса факультета фундаментальной медицины Московского Государственного Университета им. М.В.Ломоносова; e-mail: andreykibitov18@gmail.com

Шмуклер Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России; email: shmukler.a@serbsky.ru