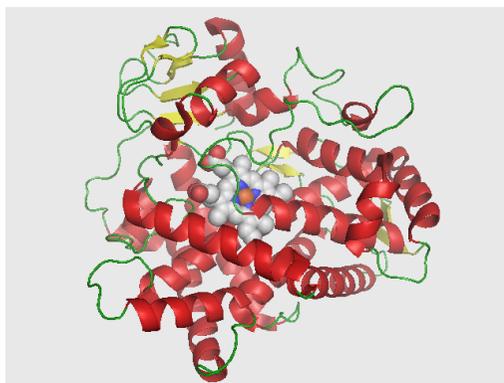




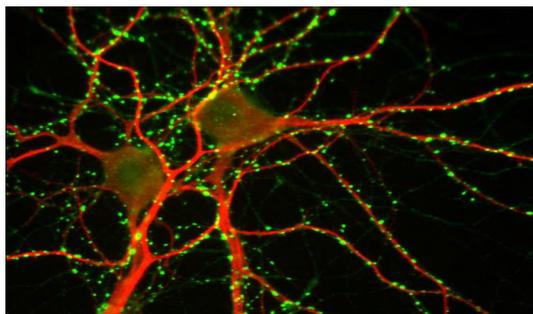
ТОМСКИЙ НИМЦ



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С
МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
ПСИХИАТРИЯ В ЭПОХУ ПЕРЕМЕН
К 155 – ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ Республиканской клинической
психиатрической больницы им. акад. В.М. Бехтерева
20 - 21 ИЮНЯ 2024



**Оценка фармакометаболизирующей
функции печени у пациентов с нервно-
психическими расстройствами**



Шушпанова Т.В.

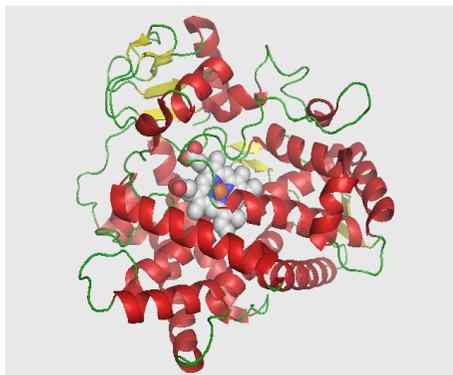
НИИ психического здоровья
Томский НИМЦ РАН

г. Казань

АКТУАЛЬНОСТЬ

Механизмы лекарственных взаимодействий психотропных средств связаны с процессами биотрансформации ферментами микросомального окисления цитохромов Р-450 в печени. Лекарственные средства (ЛС) могут повышать или снижать активность микросомальных ферментов монооксидазной цитохром Р450 - зависимой системы, что может приводить к изменению эффективного уровня ЛС в организме пациента за счет ингибирования или стимулирования индукции ключевых печеночных ферментов.

Cytochrome P450 family 2
subfamily D member 6,
Cytochrome P450 2D6



Фермент метаболизирует психотропные ЛС, эндогенные субстраты: гидрокситриптамины, нейростероиды, а также м-тирамин и п-тирамин, которые **CYP2D6 метаболизирует в дофамин в мозге и печени.**

Длительное применение ЛС может сопровождаться **изменением фармакокинетики самих ЛС и препаратов, назначаемых совместно с ними**, метаболизируемых цитохромом Р4502D6 (фермент, который у людей кодируется геном CYP2D6), что может потребовать корректировки используемой дозы ЛС.

CYP2D6 преимущественно экспрессируется в печени, также в областях центральной нервной системы, в том числе, в черной субстанции (группа нейронов в среднем мозге, богатых темным пигментом нейромеланином), контролирующей уровень дофамина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

- Исследование проведено в НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН и включало 32 пациента мужского пола, средний возраст: $42,73 \pm 4,39$ лет, в составе 3-х групп: 1-я (n=12) – рубрика F43.23 по МКБ-10: «Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций» и F43.25 «Смешанное расстройство эмоций и поведения, обусловленное расстройством адаптации», 2-я (n=12) – F06.61 «Органическое эмоционально лабильное расстройство в связи с сосудистым заболеванием головного мозга», 3-я группа (n=10) – F41.2 «Смешанное тревожное и депрессивное расстройство».
- Пациентам в 1-й гр. в качестве средства терапии назначали Алпразолам (0,5-1,5 мг/сут.), во 2-й гр. – Бромазепам (6-12 мг/сут.) в 3-й гр. – Лития карбонат (500-1000 мг/сут). Курс терапии во всех группах составил 21 день. Пациентам 2-й группы дополнительно назначали сосудистую, ноотропную и витаминотерапию. Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, стандартизированные по полу и возрасту. Оценку фермент-индуцирующего действия инновационного антиконвульсанта мета-хлор-бензгидрилмочевины (м-ХБГМ) (200 мг/сут.) на фармакокинетические (ФК) параметры АП проводили в слюне у добровольцев, поскольку пациентам м-ХБГМ не назначали в процессе терапии.
- Процессы окислительной биотрансформации в печени оценивали по уровню тест-свидетеля АП в слюне. Проба с АП проводилась для определения ФК параметров препарата в качестве тест-свидетеля процессов элиминации из организма человека до назначения психотропных ЛС и после терапии. АП назначали в дозе 10 мг/кг однократно натощак. Пробы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 ч после приема тест-лекарства. Расчёт модельно-независимых ФК параметров: период полувыведения ($T_{1/2}$, ч), общий клиренс (CL_t , мл/мин), площадь под фармакокинетической кривой – концентрация - время (AUC, мкг·мин/мл) проводили по методу статистических моментов. Статистическую обработку данных проводили непараметрическим λ -критерием Колмогорова-Смирнова. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

ЦЕЛЬ

Оценить влияние фармакотерапии психотропных препаратов: Алпразолама, Бромазепам, Лития карбоната на скорость метаболизма модельного субстрата АП в слюне у пациентов с психическими расстройствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ

- Приём Алпразолама в качестве основной терапии пациентами 1-й гр. значимо не влиял на ФК параметры АП: $T_{1/2}$, CL_t , AUC. Алпразолам не изменял элиминацию АП из слюны пациентов - как показатель состояния окислительного метаболизма ксенобиотиков в печени у пациентов.
- У пациентов 2-й гр., получавших Бромазепам, отмечено фоновое сокращение ФК параметров: $T_{1/2}$, увеличение CL_t , снижение AUC, обусловленной проводимой сосудистой, ноотропной и витаминотерапией. Сравнение ФК показателей АП под влиянием терапии с назначением Бромазепам с фоновыми показателями различий не выявило, что свидетельствует об ускоренной элиминации АП в связи с проведением сопутствующей терапии.
- Терапия с применением Лития карбоната у пациентов 3-й гр. не изменяла ФК параметры элиминации АП. Полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии у изучаемых психотропных препаратов в указанных дозировках влияния на активность микросомальной монооксигеназной системы (МОС) печени у исследуемых пациентов.
- Изучение влияния применения мета-хлор-бензгидрил-мочевины на ФК параметры АП у добровольцев выявило: значимое уменьшение $T_{1/2} \approx 2$ раза, увеличение CL_t , сокращение AUC, что свидетельствует об ускоренной элиминации АП из слюны обследуемых лиц и указывает на индукцию микросомального окисления печени.

Таблица 1. Влияние фармакотерапии на параметры ФК антипирина в слюне пациентов с нервно-психическими расстройствами

Группа	T _{1/2} , ч	Cl _{tot} , мл/мин	AUC, мкг·мин/мд
Пациенты до проведения терапии Алпразоламом	9,20 ± 2,81	50,4 ± 4,68	10,94 ± 5,49
Пациенты на фоне терапии Алпразоламом	10,30 ± 4,77 -	57,60 ± 10,07 -	9,91 ± 3,83 -
Пациенты до проведения терапии Бромазепамом	4,46 ± 1,25	109,60 ± 40,80	12,08 ± 6,27
Пациенты на фоне терапии Бромазепамом	3,27 ± 1,74	282,21 ± 85,96* -	10,0 ± 4,01 -
Пациенты (до проведения терапии Лития карбонатом	11,31 ± 0,85	107,43 ± 44,50	10,94 ± 5,49
Пациенты на фоне терапии Лития карбонатом	11,26 ± 3,82 -	129,24 ± 18,32 -	9,91 ± 3,83 -

Таблица 2. Влияние фармакотерапии на параметры ФК антипирина в слюне здоровых добровольцев

Группа	T _{1/2} , ч	Cl _{tot} , мл/мин	AUC, мкг·мин/мд
Добровольцы при однократном приеме антипирина	9,78 ± 2,88	25,37 ± 5,57	27,05 ± 8,97
Добровольцы при курсовом приеме мета-хлор-бензгидрил-мочевины	4,31 ± 1,80* -	116,23 ± 19,40* - -	2,66 ± 1,35* -

Примечание. * - различия с показателями до лечения достоверны по λ-критерию Колмогорова-Смирнова (p<0,05)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие ЛС у исследуемых пациентов во всех 3-х группах не связано с индукцией или ингибированием печеночных ферментов, что свидетельствует об отсутствии лекарственной фармакокинетической интерференции. Мета-хлор-бензгидрил-мочевина стимулировала индукцию микросомальной окислительной системы у добровольцев.