

## ДИНАМИКА ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АМИТРИПТИЛИНА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ: ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>1</sup>,

ГУО «Белорусская Академия последипломного образования»<sup>2</sup>,

УО «Белорусский государственный медицинский университет»<sup>3</sup>

---

*В статье обсуждаются литературные источники, которые показывают, что биотрансформация антипсихотиков и амитриптилина находится под контролем одного сегмента системы цитохрома P-450, состоящего из CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19. Авторы считают это теоретическим основанием для рассмотрения низких доз амитриптилина в качестве тест-субстрата для терапевтического лекарственного мониторинга терапии шизофрении. Далее рассматриваются результаты исследований соответствия эффективности терапии антипсихотиками шизофрении плазменным концентрациям амитриптилина. Для этого исследованы плазменные концентрации амитриптилина у 119 пациентов с шизофренией в динамике, получавших стандартное лечение в стационарных условиях. Обнаружен высокий уровень полиморфизма плазменных концентраций амитриптилина у исследованных пациентов (Коэффициент вариации = 98,03%). У многих пациентов имели место немонотонные зависимости плазменных концентраций амитриптилина пациентов с шизофренией от времени. В то же время выявлен высокий уровень соответствия фармакокинетических параметров амитриптилина результатам терапии шизофрении антипсихотиками. Авторы полагают научно обоснованной коррекцию режима дозирования антипсихотиков для пациентов с шизофренией по результатам предварительного экспериментального исследования фармакокинетики амитриптилина.*

**Ключевые слова:** шизофрения, фармакокинетические параметры, результаты лечения, амитриптин.

V. G. Obyedkov, O. M. Vergun, A. V. Hapaluk

## THE DYNAMICS OF THE PLASMA CONCENTRATION OF AMITRIPTYLINE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH DIFFERENT EFFICIENCY ANTIPSYCHOTICS: APPLIED ASPECTS

*The article discusses the literature, which show that the biotransformation of antipsychotics and amitriptyline is under the control of one segment of the cytochrome P-450, consisting of CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19. The authors believe this is the theoretical basis for the consideration of low-dose amitriptyline as a test substrate for therapeutic drug monitoring treatment of schizophrenia. Next on the studies of conformity efficiency antipsychotics schizophrenia plasma concentrations of amitriptyline. To do this, the plasma concentrations of amitriptyline investigated in 119 patients with schizophrenia in the dynamics of receiving standard treatment in a hospital. High level of polymorphism detected in plasma concentrations of amitriptyline in the studied patients (coefficient of variation = 98.03%). Many patients had non-monotonic dependence of the plasma concentrations of amitriptyline in patients with schizophrenia from time to time. At the same time revealed a high level of compliance with the results of the pharmacokinetic parameters of amitriptyline antipsychotic treatment of schizophrenia. The authors believe EBP correction dosing regimen of antipsychotics for patients with schizophrenia according to the results of an initial pilot pharmacokinetic study of amitriptyline.*

**Key words:** schizophrenia, pharmacokinetic parameters, the results of treatment, amitriptyline.

Научный интерес к динамике плазменной концентрации амитриптилина у пациентов с шизофренией с разной эффективностью терапии антипсихотиками возник в контексте индивидуализированного подхода к терапии этих пациентов для использования в качестве т. н. тест-субстрата для терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ).

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических заболеваний, эффективность лечения, которого далека от решения. Лекарственные средства, применяемые для терапии шизофрении классифицированы в соответствии с номенклатурой ATC/ddd (англ., Anatomical Therapeutic Chemical classification system/basic definition of the defined daily dose)<sup>1</sup> как антипсихотики (N05A ANTIPSYCHOTICS).

Антипсихотики (АП) характеризуются низким терапевтическим индексом, то есть узким диапазоном между терапевтическими и токсическими плазменными концентрациями с одной стороны, и терапевтическими и неэффективными – с другой<sup>2</sup> [21]. Поэтому эффективность применения АП находится в узком диапазоне доз и прямой зависимости от их концентрации в крови и решающую роль в успехе лечения пациентов с шизофренией играет правильно подобранная доза АП [13, 15]. В реальной клинической практике лекарственная терапия пациентов с шизофренией АП стандартизована в Клинических протоколах оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами и проводится исходя из «среднего» интервала времени и «средних доз» [5]. Подбор дозы нейролептиков осложняется тем, что больные сильно различаются по чувствительности к терапевтическому и побочному действию. Разработка и внедрение технологий индивидуального подхода режиму дозирования является путем повышения эффективной и безопасной фармакотерапии шизофрении.

Несмотря на доказанную эффективность АП, значительная часть пациентов с шизофренией не отвечают на терапию, у таких пациентов нарастает тяжесть симптомов болезни, формируется состояние дефекта, наблюдается многократная госпитализация в стационары. Количество пациентов с шизофренией без лекарственного эффекта в стационарах варьи-

рует в разных исследованиях. Так, в исследованиях Terkelsen, K. G., 1990 [22] количество пациентов без ответа на терапию составило 24% среди выписываемых из стационара, Vanelle, J. M., 1995 – 5% [23], Juarez-reyes, M. G, Shumway, 1995 – 42,9% [19], Essock, S. M, Hargreaves, W. A., 1996 – 60% [16]. Из 18-месячного исследования CATIE по изучению эффективности и осложнений 74% пациентов [20]. В ряде случаев безуспешность терапии связана с плохой переносимостью АП, что серьезно ограничивает результативность лечения. Ответ на лечение традиционно рассматривается в рамках концепции фармакорезистентности, преодоление которой включает достаточно много методов, большинство из которых не нашли подтверждения с помощью доказательных методов. Некоторые из этих методов основаны на форсированном увеличении доз АП, внезапном прекращении терапии. Теоретическое обоснование этих методов весьма далеки от современных научных подходов [3].

Метаболизм лекарственных средств (ЛС) из группы антипсихотиков (АП) имеет существенные индивидуальные различия, обусловленные, в том числе, полиморфизмом изоферментов системы цитохрома P450. Доля измененных генов системы цитохрома P450 достигает в популяции 10%. В результате полиморфизма системы цитохрома P450 пациенты обладают как повышенной, так и пониженной способностью к биотрансформации ЛС, в связи, с чем носители мутантного аллельного гена (ов) системы цитохрома P450 нестандартно реагируют на терапевтические дозы АП. Следует ожидать отсутствия эффекта при быстром типе метаболизма и развитие побочных эффектов, обусловленных передозировкой ЛС при медленном тип метаболизма [4, 12, 14]. Кроме того, биотрансформация АП в организме находится в зависимости от возраста, пола, окружающей среды, характера питания, заболеваний. Таким образом, профиль цитохромов P450 формируется как результат комплексного воздействия генетически заложенной информации и факторов внешней среды. Все эти факторы индивидуальны для каждого человека и должны учитываться при персонализированном лечении. При этом для подбора индивидуальной дозы и предупреждения возникновения побочных эффектов критически важно и клинически необходимо определение фармакометаболизирующей функции печени [18].

Один из индивидуализированных подходов к режиму дозирования ЛС называется терапевтическим лекарственным мониторингом (ТЛМ). ТЛМ – это комплекс мероприятий для определения концентрации ЛС в физиологической жидкости пациента для выбора оптимальной схемы дозирования, которая более эффективна и наименее токсична для конкретного пациента. Разработка технологии коррекции режима дозирования для каждого отдельно взятого ЛС проблематична из-за того, что ЛС довольно много и требует для каждого отдельного

<sup>1</sup> Информация о номенклатуре ATC/ddd см. на сайте центра ВОЗ по методологии статистики лекарственных средств (англ., WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) <http://www.whocc.no/>

<sup>2</sup> **Терапевтический индекс** — показатель широты безопасного действия лекарственного средства. Представляет собой отношение медианной смертельной дозы LD50 к медианной эффективной дозе ED50 средства (соотношение «риск/выгода»). Понятие введено П. Эрлихом. Препараты с низким терапевтическим индексом (до 10) следует применять с особой осторожностью, препараты с высоким терапевтическим индексом считаются относительно безопасными.

ЛС разработать и внедрить отдельно взятую технологию подбора доз подбора доз. Перспективным направлением в решении проблемы прогноза эффективности и токсичности АП при шизофрении являются исследования, связанные с изучением поглощения, распределения и выведения веществ из организма с использованием метода фармзондирования, использующего не конкретное ЛС, а его «образ» (син., метаболический маркер, тест-субстрат, фармакологический зонд). С этих позиций более предпочтителен путь оценки окислительного метаболизма с помощью препаратов-маркеров (тест-препаратов). Фармакокинетические характеристики «маркеров-зондов», рассчитанные для прогностической модели ЛС, называются токсикометрическими. Принципы лекарственного мониторинга включают способы прогноза, основанные на экстраполяции фармакокинетических особенностей тест-субстрата на ЛС. [6, 7, 8]. Данный метод имеет несколько теоретических предпосылок. Идея «метаболического маркера» реализуема в случае, если метаболизм исследуемого ЛС предполагает общность метаболических путей с фармзондом. Тогда по фармакокинетическим параметрам фармакологического зонда становится теоретически обоснованным вносить коррекцию в режим дозирования ЛС. Принципиально важным является положение о том, что компарменты (моделируемая камера, где происходит исследование того или иного эффекта) фармакодинамического и фармакокинетического эффектов в рамках данного подхода умышленно разделяются. Выражаясь более точно, параметры фармакокинетики и фармакодинамики тест – субстрата определяются в разных моделируемых камерах [6, 7, 8]. Благодаря этому на роль фармакологического зонда могут претендовать субстанции, имеющие общие с ЛС фармакокинетические детерминанты, как в нашем случае, в форме общего сегмента системы цитохрома Р-450. Тогда говорят об общности классов соединений по фармакокинетическими свойствами. По этому признаку химически разные соедине-

ния с разным клиническим эффектом могут быть объединены в одну модель прогноза эффективности и токсичности. На роль таких «маркеров-зондов» для АП чаще других использовали антипирин [1, 11] и дебризохин [18]. Коллегами из Казанского медицинского университета разработан метод использования в качестве тест-субстрата при назначении некоторых АП кофеина [9]. Идея исследовать в качестве «метаболического маркера» при назначении АП пациентам с шизофренией амитриптилина у авторов публикации возникла по нескольким причинам. Амитриптилин имеет общую с АП субстратную специфичность к ферментам системы цитохрома Р-450 (что являлось предметом нашего исследования литературных источников и освещено в соответствующем разделе статьи). Плазменные концентрации амитриптилина достаточно точно соответствуют типам метаболизма системы Р-450, генетическому профилю соответствующего сегмента системы Р-450 и характеру общей окислительной функции печени. Еще одна причина банальна: нам не удалось найти антипирин и дебризохин в Минске. Что касается кофеинового теста: он изначально разрабатывался для режима дозирования только диазепиновых антипсихотиков (Clozapine, Olanzapine, Quetiapine). Амитриптилин широко доступен и в дозе 50 мг практически безопасен.

**Цель исследования:** Прогностическая оценка эффективности терапии шизофрении антипсихотиками по плазменной концентрации амитриптилина. Для этого изучить соответствие плазменных концентраций амитриптилина вариантам эффективности терапии АП пациентов с шизофренией. Оценить тестовые дозы (50 мг) амитриптилина для ТЛМ эффективности АП – терапии пациентов с шизофренией.

#### Материалы и методы

Всего было исследовано 119 пациентов с шизофренией в Республиканском научно-практическом центре психического здоровья (РНПЦ ПЗ).

Таблица 1. Социо-демографические данные исследованных пациентов с шизофренией

Исследованные группы/параметры	Пациенты с шизофренией с низкой эффективностью терапии (N = 85)	Пациенты с шизофренией и терапевтическим эффектом (N = 34)	Всего (N = 119)
Возраст, лет (± SD)	31,34 ± 11,0	28,4 ± 12,6	29,6 ± 15,7
Образование, лет	8,2 ± 3,2	10,2 ± 3,1	9,75 ± 3,1
Мужчины	44	16	60
Женщины	41	18	59

В исследование были включены пациенты, давших согласие на исследование в форме Информированного согласия, одобренного этическим комитетом РНПЦ ПЗ, с нормальными биохимическими показателями крови, не имеющие неврологической и соматической патологии, не страдающие зависимостью от психоактивных веществ (за исключением потребления никотина), белорусской национальности и не являющиеся родственниками друг другу. К критериям исключения относились: терапия проводилась менее двух недель, назначение холинолитических препаратов центрального действия (ЦХЛ), полипрагмазия. Исследованные пациенты были разделены на две группы: с ответом на терапию АП и без ответа на терапию АП. К первой группе были отнесены пациенты с благоприятным клиническим впечатлением по шкале общего клинического впечатления (GCL), этим пациентам врачи не меняли ЛС и не прибегали к назначению ЛС, используемых для преодоления фармакорезистентности. Кроме того, пациенты этой группы были выписаны из стационара не более, чем через месяц после поступления. В группу «с отсутствием ответа» на терапию вошли пациенты с шизофренией, которым менялись ЛС, допускалась полипрагмазия и (или) назначались резервные препараты для преодоления фармакорезистентности. Сюда так же вошли те пациенты, которых не выписали через 1 месяц после поступления в стационар (что свидетельствовало о недостаточно эффективной фармакотерапии).

**Протокол проведения исследований.** За два дня до исследования пациентам отменялась лекарственная терапия, о чем учинялась запись в историю болезни и лист назначения. В день исследования пациент прибывал к 8.00 в процедурный кабинет (последний прием пищи – не позднее 20.00 накануне) и принимал таблетку 50 мг амитриптилина, не разжевывая, запивая 100 мл воды. Для отбора крови использовали одноразовые шприцы (все последующие пробы). Образцы крови отбирались из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина в дискретные интервалы времени – 10, 12, 14, 16, 18 часов, после чего пациент продолжал ранее назначенную терапию. Пробы центрифугировали 15 мин при 3000 об/мин, полученные образцы в тот же день в 19 часов доставлялись в токсикологическую лабораторию для анализа.

Для определения плазменной концентрации амитриптилина использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) в модификации О. М. Вергун [2]. Использовались газовый хроматограф Agilent 6890N Network GC System, масс-селективный детектор Agilent 5975C VL VSD (Agilent, США), колонка капиллярная HP-5MS, внутренний диаметр 0,25 мм, длина 30 м., полуавтоматические пипетки-дозаторы, центрифуга Heraeus Labofuge 200 (Thermo Electron corporation, США). Количественное определение проводили с использованием ПЭВМ и про-

граммного обеспечения G1701DA MSD ChemStation. Расчет концентрации амитриптилина проводили по формуле

$$\frac{\cdot 1000}{\cdot 1000 \cdot 1000}$$

где  $C_x$  – концентрация амитриптилина в объекте, мг/л; Q – количество амитриптилина, полученное по графику, мг/л; а – объем крови, взятый на исследование, мл. Описательная статистика и графики плазменных концентраций амитриптилина построены с помощью компьютерной программы SPSS 20. Для вычисления значений динамики плазменных концентраций амитриптилина у исследованных пациентов использовали компьютерную программу KINETIKA.

**Методологически** опирались на способ моделирования фармакокинетики, опирающегося на системный подход, согласно которому организм рассматривается как открытая система, внутренняя структура которой не конкретизируется. Используемая нами методология основывалась на двухкамерной модели [6, 7, 8]. Принцип, используемый в рассматриваемом способе прогноза эффективности ЛС основан на возможности сравнительного анализа кинетических процессов при условии оценки в одинаковых условиях.

Таблица 2. Перечень антипсихотиков с указанием их кода в Анатомической терапевтической химической классификации, генов биотрансформации и аффинности ЛС к ферментам 1 фазы биотрансформации\*

	Основная таблица	CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2	CYP2C19
N05AA		Phenothiazines aliphatic side-chain			
N05AA011	Chlorpromazine	++	+	+	-
N05AB		Phenothiazines piperazine			
N05AB02	Fluphenazine	++	-	-	-
N05AB03	nne	++	++	++	++
N05AB06	Trifluoperazine	-	-	++	-
N05AC		Phenothiazines piperidine			
N05AC01	Periciazine	++	++	-	-
N05AC02	Thioridazine	++	++	++	++
N05AD		Butyrophenone derivatives			
N05AD01	Haloperidol	++	++	+	+
N05AE		Indole derivatives			
N05AE03	Sertindoli	++	++	-	-
N05AF		Thioxanthene derivatives			
N05AF04	Thiothixene	-	-	++	-
N05AF05	Zuclopenthixol	++	-	-	-
N05AG		Diphenylbutylpiperidine derivatives			
N05AG02	Pimozide	-	++	++	-
N05AH		Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines			
N05AH02	Clozapine	+	++	++	+
N05AH03	Olanzapine	++	-	++	-
N05AH04	Quetiapine	+	++	-	-
N05AL		Benzamides			
N05AL01	Sulpiride	++	-	-	-
N05AX		Other antipsychotics			
N05AX12	Aripiprazole	++	+	-	-
N05AX13	Paliperidone	++	++	-	-
N05AX08	Risperidone	++	+	-	-

\* ++ Основной контроль биотрансформации АП.

+ Дополнительный контроль биотрансформации АП.

В. ЛС с метаболизмом, контролируемым семейством CYP2D6 системы ферментов CYP 450 и **в равной степени** одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19; Perphenazine, Periciazine, Thioridazine, Haloperidol, Sertindoli, Olanzapine, Paliperidone.

Г. ЛС с метаболизмом, контролируемым одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 (но **не** CYP2D6, либо где CYP2D6 играет второстепенную роль): Trifluoperazine, Thiothixene, Pimozide, Clozapine, Quetiapine.

## Результаты и обсуждение

**Субстратная специфичность АП.** Ниже, в таблице 2 представлены ЛС из группы антипсихотиков с указанием их субстратной специфичности. Настоящая таблица составлена нами с использованием материалов систематического обзора Genomics of schizophrenia and pharmacogenomics of antipsychotic drugs [Cacabelos R. et al. / Open Journal of Psychiatry 2 (2013) 46–139], профессионального сайта по фармакогенетике Стэнфордского университета [www.pharmgkb.org], профессионального сайта по ферментным системам Brenda [http://www.brenda-enzymes.info].

Из таблицы видно, что ЛС из группы антипсихотиков могут быть разделены на четыре группы:

А. ЛС с метаболизмом, контролируемым **только** ферментами семейства CYP2D6 системы ферментов CYP 450: Fluphenazine, Zuclopenthixol, Sulpiride.

Б. ЛС с метаболизмом, контролируемым в основном семейством CYP2D6 системы ферментов CYP 450 и еще дополнительно **в меньшей степени** одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19: Chlorpromazine, Aripiprazole, Risperidone.

## Генетический контроль фармакокинетики амитриптилина

Амитриптилин (amitriptyline) окисляется в печени с образованием нортриптилина (nortriptyline) с участием CYP2C19. Нортриптилин превращается в неактивные метаболиты: Е изомер 10-ОНАТ (10-hydroxyamitriptyline) с участием CYP2D6 и в Z изомер 10-ОНАТ (10-hydroxyamitriptyline) с участием CYP3A4. Таким образом, биотрансформация амитриптилина находится под контролем того же сегмента системы цитохрома P450, что и АП. [Thieme D., Burkhard R. Correlation of inter-



individual variations of amitriptyline metabolism examined in hairs with CYP2C19 and CYP2D6 polymorphisms / *Int J Legal Med* (2008) 122: 149–155+ Baumann, P. et al. Amitriptyline pharmacokinetics and clinical response: II. Metabolic polymorphism assessed by hydroxylation of debrisoquine and mephenytoin. *Int Clin. Psychopharmacol.* **1**, 102–112 (1986).

В исследовании Koski A. с соавт. приводятся доказательства аффинности amitriptyline к полиморфным локусам CYP2D6 и CYP2C19. Цель исследований заключалась в оценке межиндивидуальных различий концентраций amitriptyline в крови бедренной артерии и его метаболитов в серии судебно-медицинских вскрытий (N = 202). Авторы пишут в выводах о значительной вариабельности уровня метаболизма amitriptyline и его четкой зависимости от генотипов системы цитохрома P-450 [Koski A. et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and amitriptyline metabolite ratios in a series of medicolegal autopsies. *Forensic Sci. Int* **158**, 177–183 (2006)].

Steimer, W так же находит четкое соответствие плазменных концентраций amitriptyline генетическим особенностям системы цитохрома P-450 у 50 пациентов с депрессивным расстройством. Полученные данные позволяют исследователям говорить о «аллель специфических концентрациях amitriptyline» и, более того, о прогнозе сывороточной концентрации amitriptyline по генотипам CYP2D6 и CYP2C19. [Steimer, W. et al. Allele-specific change of concentration and functional gene dose for the prediction of steady-state serum concentrations of amitriptyline and nortriptyline in CYP2C19 and CYP2D6 extensive and intermediate metabolizers. *Clin. Chem.* **50**, 1623–1633 (2004)].

Van derWeide J. et al. (2005) оценивали наличие взаимосвязи между метаболическим коэффициентом JIC и генотипом CYP2C19 и CYP2D6 на примере amitriptyline и антипсихотика рисперидона [42]. Для этого были использованы данные генотипирования и анализ уровней JIC в сыворотке больных. Установлена корреляция между метаболическим коэффициентом amitriptyline и рисперидона и генотипами ферментов CYP, участвующими в их метаболизме. Авторы делают вывод, что метаболические соотношения соответствуют данным генотипирования [42].

Mellstrom B. с соавт. утверждают сопоставимость чувствительности показателей плазменных концентраций amitriptyline и дебризохина у некурящих [Mellstrom, B., Sawe, J., Bertilsson, L. & Sjoqvist, F. Amitriptyline metabolism: association with debrisoquin hydroxylation in nonsmokers. *Clin. Pharmacol. Ther.* **39**, 369–371 (1986)].

Результаты приведенных исследований свидетельствуют в пользу того, что плазменные концентрации и другие фармакокинетические параметры amitriptyline соответствуют типам метаболизма AC, биотрансформация которых контролируется тем же сегментом системы цитохрома P-450 что и amitriptyline.

### Результаты анализа собственных данных

Полученные данные плазменной концентрации amitriptyline имеют очень большой разброс (от нескольких единиц до 350 нг/мл). Анализировались относительные показатели вариации для значений максимальной концентрации (C<sub>max</sub>), наблюдаемой через 4 часа после приема тест-дозы amitriptyline в 12.00. К относительным показателям вариации относят: коэффициент осцилляции, линейный коэффициент вариации, относительное линейное отклонение. Коэффициент вариации (v) – мера относительного разброса значений совокупности: показывает, какую долю среднего значения этой величины составляет ее средний разброс.

$$v = \frac{\sigma}{x} = \frac{56,62}{57,76} \cdot 100\% = 98,03\%$$

Поскольку v > 70%, то полученные данные следует оценить как крайне неоднородные, а вариацию следует оценить как максимальную. Так как коэффициент вариации значительно больше 33%, рассмотренная совокупность неоднородна и средняя для нее недостаточно типична.

Линейный коэффициент вариации или Относительное линейное отклонение (Kd) – характеризует долю усредненного значения признака абсолютных отклонений от средней величины.

$$Kd = \frac{d}{x} = \frac{37,67}{57,76} \cdot 100\% = 65,22\%$$

Коэффициент осцилляции (Kr) – отражает относительную колеблемость крайних значений признака вокруг средней.

$$Kr = \frac{R}{x} = \frac{426,1}{57,76} = 737,72\%$$

При этом важно учесть, что данные разбросаны как по пациентам, так и по времени. На рисунке 1 в логарифмическом масштабе точками приведены все данные экспериментов в зависимости от времени. Визуально видно, что в основном содержание amitriptyline лежит в пределах 10–100 нг/мл. Первичная статистическая обработка представленных данных приведена ниже в таблице 3. Значения Коэффициента осцилляции, Линейного коэффициента вариации для C<sub>max</sub> стандартного отклонения (которое приблизительно совпадает со средними значениями данных) свидетельствуют в пользу того, что для анализа данных их прежде следует подвергнуть аналитической перегруппировке. Делать какие-либо выводы об общих свойствах исследуемой переменной не представляется возможным (слишком большой разброс).

Таблица 3. Стандартные статистики для концентрации amitriptyline в крови пациентов с шизофренией в зависимости от времени (нг/мл)

	1 проба	2 проба	3 проба	4 проба	5 проба	6 проба
Среднее	51,0351	58,82645	45,7873	42,2553	36,0787	33,8885
Медиана	36,2200	39,6100	40,1000	33,6000	24,4500	22,1000
Дисперсия	2595,890	1515,622	1232,775	1425,246	1332,577	1710,490
Стандартное отклонение	50,94988	38,93099	35,11089	37,75243	36,50449	41,35807
Минимум	2,40	2,60	1,00	2,60	3,20	2,40
Максимум	341,14	211,27	158,76	243,38	212,24	278,38
Ранг	338,74	208,67	158,76	240,78	209,04	275,98
Интерквартильный размах	44,81	49,24	43,81	37,98	31,83	32,41
Коэффициент вариации		98,03				
Относительное линейное отклонение		65,22				
Коэффициент осцилляции		737				

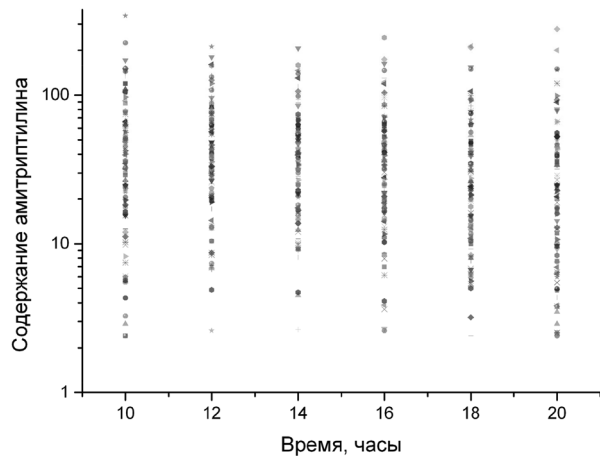


Рис. 1. Плазменная концентрация amitриптилина в крови пациентов с шизофренией

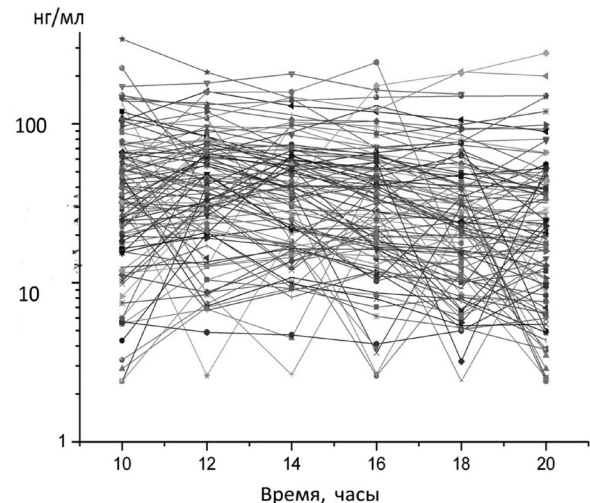


Рис. 2. Временные зависимости плазменных концентраций amitриптилина пациентов с шизофренией по всем экспериментам

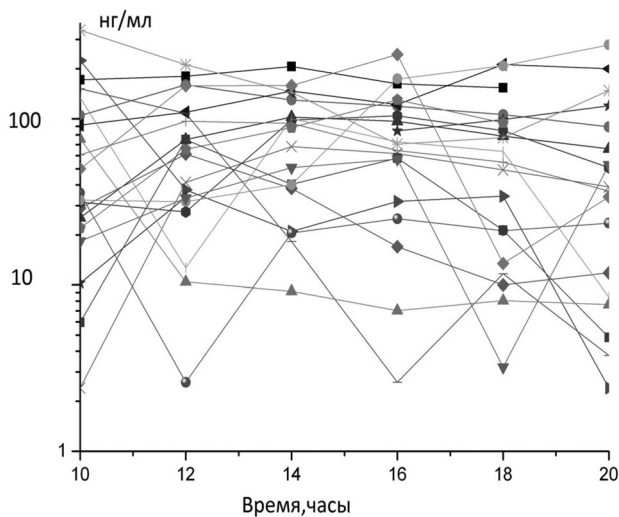


Рис. 3. Немонотонные зависимости плазменных концентраций amitриптилина пациентов с шизофренией от времени.

Отсутствие нормальности в распределении данных 1 пробы плазменной концентрации тестовой дозы amitриптилина иллюстрируется так же вероятностно-вероятностным частотным графиком Q-Q plot на рисунке 5. Для всех остальных проб график Q-Q plot так же указывал на отсутствие нормальности распределения данных<sup>1</sup>.

Зависимости от времени всех данных имеют вид, приведенный на рисунке 2. Если проанализировать поведение индивидуальных зависимостей от времени, можно сделать вывод о том, что есть монотонно падающие зависимости от времени (их много), но есть и зависимости с двумя максимумами. Такие зависимости приведены отдельно на рисунке 3. Усредненные зависимости всех данных (черные линии с точками) и только монотонных зависимостей от времени приведены на рисунке 4. Из него следует, что с одной стороны, имеет место системность и общая тенденция в динамике плазменной концентрации тест-субстрата, в роли которой выступает amitриптилин. Однако в практическом плане, с другой, индивидуальный прогноз, основанный на средних значениях носит более, чем неопределенный характер с учетом очень большой ди-

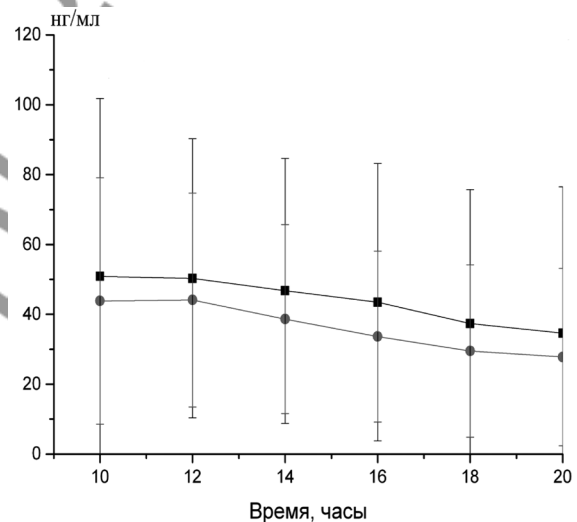


Рис. 4. Усредненные зависимости всех данных (черные линии с точками) и только монотонных зависимостей от времени

сперсии данных. Экстремальный полиморфизм плазменных концентраций, ненормальный характер распределения фармакокинетических параметров, немонотонный характер зависимости плазменных концентраций тест-субстрата (в нашем случае, amitриптилина) от времени части пациентов, объясняет, на наш взгляд, исключительно индивидуальные варианты ответа разных пациентов на ЛС (при условии правильности гипотезы о том, что amitриптилин действительно адекватно моделирует «поведение» ЛС в организме пациентов. Пытаясь объяснить причинность немонотонных зависимостей, мы предполагаем, что такие «странные» зависимости могли быть вызваны влиянием на экспериментальные данные предшествующего лечения, курения, влияния на активность системы CYP некоторых пищевых продуктов, например, соков.

Так как полученные в эксперименте данные не только позволяют окончательно уяснить какие-либо вопросы, но и поставить новые, позволим озвучить здесь некоторые идеи, находясь при этом в гипотетическом поле. Обнаруженная ситуация с исключительным полиморфизмом тест-субстрата с большой долей вероятности свидетельствует в пользу того,

<sup>1</sup> Техническая трансформация данных (логарифмирование, экспонирование) не привела к улучшению их качества.

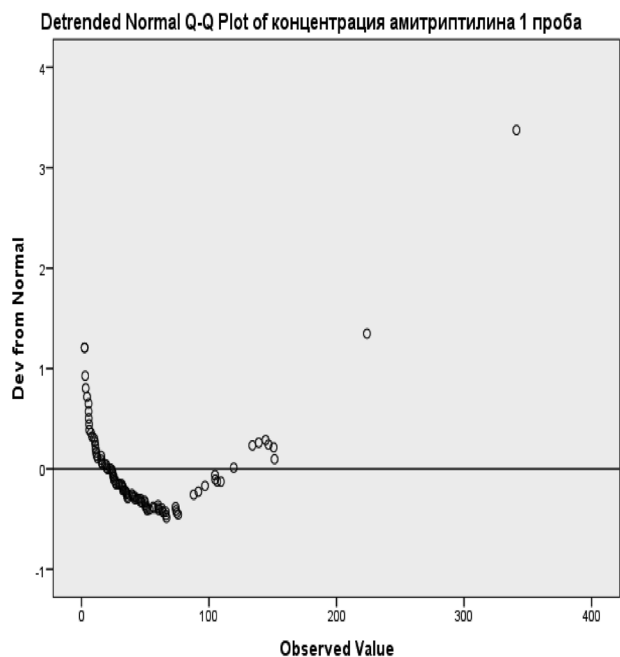


Рис. 5. График Detrended Normal P-P plot для переменной концентрация amitриптилина 1 проба

что и реальные ЛС в терапевтических дозах обнаруживают в популяции экстремальный полиморфизм плазменных концентраций, выходящих далеко за пределы терапевтического коридора. Если это действительно так, стандарты лечения в клинической медицине не должны рассматриваться догматично. В реальности, поведение ЛС у конкретного индивида может выходить далеко за пределы диапазонов, установленных в искусственных условиях клинических испытаний ЛС. Более того, больницы могут быть тем фильтром, который накапливает вместе пациентов с необычным (нестандартным) метаболизмом.

В клинической части нашего исследования задались вопросом, имеет ли место соответствие терапевтической эффективности АП плазменным концентрациям amitриптилина в эксперименте.

Для решения задачи исследования диапазонов соответствия терапевтического эффекта АП фармакокинетическим параметрам тест-субстрата значения плазменных концентраций amitриптилина с учетом временного фактора были перформатированы нами в показатели площади под кривой (Area Under the Curve) с последующей перегруппировкой полученных данных по каждому десятому процентилю. Провели сравнение полученных групп по результатам терапии пациентов с шизофренией АП использованием таблиц сопряженности. Полученные результаты представлены в таблице 4. Разница в эффективности лечения в разных группах оказалась статистически значимой. Хи-квадрат Пирсона = 36,62,  $p = 0,001$ . Наилучшие результаты терапии пациентов с шизофренией АП соответствуют диапазону значений AUC amitриптилина от 360–868 нг/мл·час. Полученные данные сопоставили с данными Г. В. Раменской, изучавшей фармакокинетику amitриптилина у здоровых добровольцев после назначения им 50 мг данного ЛС в том же временном формате. Значения AUC amitриптилина для них в диапазоне до  $368,5 \pm 20,4$  соответствовали быстрому метаболизму. Значения AUC amitриптилина свыше  $759,3 \pm 38,6$  нг/мл·час соответствовали медленному типу метаболизма.

**Таблица 4. Распределение пациентов с шизофренией с различной эффективностью терапии АП по группам с различной кинетикой amitриптилина, определяемой по AUC, нг·мл/час**

		Исходы эффективность		Всего
		Неэффективное лечение	Эффективное лечение	
Группы пациентов с шизофренией по AUC, нг·мл/час	20–39	22	1	23
	39–64	10	2	12
	64–79	11	1	12
	79–111	8	3	11
	111–154	12	1	13
	154–221	7	5	12
	221–360	5	7	12
	360–868	2	10	12
868–6000	8	4	12	
Всего		85	34	119

Таким образом, принимая во внимание данные литературы и результаты собственных исследований, пришли к выводу о том, что экспериментальные данные о плазменных концентрациях amitриптилина, несмотря на их крайнее разнообразие, соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Возможно, если такие данные получить в начале госпитализации, их целесообразно использовать для изменения режима дозирования АП с целью получения клинически более значимого эффекта. Предполагаем в дальнейшем экспериментально изменять режим дозирования АП для пациентов с шизофренией и отсутствием терапевтического эффекта в сторону уменьшения стандартных доз АП при значениях AUC  $\geq 860$  нг/мл·час и увеличения при значениях AUC  $\leq 360$  нг/мл·час.

### Выводы

1. Антипсихотики могут быть разделены на четыре группы: ЛС с метаболизмом, контролируемым **только** ферментами семейства CYP2D6 системы ферментов CYP 450: Fluphenazine, Zuclopenthixol, Sulpiride. ЛС с метаболизмом, контролируемым в основном семейством CYP2D6 системы ферментов CYP 450 и еще дополнительно **в меньшей степени** одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19: Chlorpromazine, Aripiprazole, Risperidone. ЛС с метаболизмом, контролируемым семейством CYP2D6 системы ферментов CYP 450 и **в равной степени** одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19; Perphenazine, Periciazine, Thioridazine, Haloperidol, Sertindoli, Olanzapine, Paliperidone. ЛС с метаболизмом, контролируемым одним или несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19 (но **не** CYP2D6, либо где CYP2D6 играет второстепенную роль): Trifluoperazine, Thiothixene, Pimozide, Clozapine, Quetiapine.

2. Amitриптилин имеет аналогичную антипсихотикам субстратную специфичность к ферментам системы P-450: он подвержен биотрансформации несколькими семействами системы ферментов CYP 450: CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19.

3. Сходная субстратная специфичность АП и amitриптилина к ферментам системы P-450 позволяет рассматривать amitриптилин как потенциальный тест-субстрат при назначении АП.

4. Имеет место экстремальный полиморфизм плазменных концентраций amitриптилина у пациентов с шизофренией, ненормальный характер распределения фармакокинетических параметров и немонотонный характер зависимости плазменных концентраций amitриптилина от времени у части пациентов с шизофренией.

5. Экспериментальные данные о плазменных концентрациях amitриптилина соответствуют результатам терапии шизофрении АП. Наилучшие результаты терапии пациентов

с шизофренией АП соответствуют диапазону значений АUC амитриптилина, примененного в дозе 50 мг в качестве тест-субстрата, от 360 до 868 нг/мл·час. Возможно, если такие данные получены в начале госпитализации, их можно будет обобщено использовать для изменения режима дозирования АП с целью получения клинически более значимого эффекта.

### Литература

1. Андреева, Т. В., Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г. ВЭЖХ антипирин – метод экспресс-диагностики функциональной активности монооксигеназной системы печени человека // Химико-фармацевтический журнал. – 2000. – Т. 34, № 1, С. 10–11.
2. Вергун, О. М., Борисевич Г. И. Количественное определение амитриптилина в крови методом газовой хроматографии масс-спектрометрии / Лабораторная диагностика Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 114–119.
3. Данилов, Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления / Журнал неврологии и психиатрии. – 2008; 108. – № 10. – С. 81–86.
4. Зиганшина, Л. Е. Генетически детерминированные особенности метаболизма психотропных лекарственных средств как основа развития их побочных эффектов (обзор зарубежных исследований) / Л. Е. Зиганшина, О. О. Ведерникова, Ф. Ф. Гатин, А. У. Зиганшин // Российский психиатрический журнал. – 2002. – № 6. – С. 65–69.
5. Клинические протоколы оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами Приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 31 декабря 2010 г. № 1387.
6. Пиотровский, В. К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Том XLIX, № 5. – С. 118–127. 22.01.2002; Опубл. 10.02.2004 // Изобретения. Полезные модели. – № 4. – 2004.
7. Пиотровский, В. К. Проблемы и перспективы использования фармакокинетики для индивидуализации лекарственной терапии // В сб.: Актуальные вопр. клин. фарм. (XV конф. по клин. фарм. с междунард. участ.) – Волгоград: 1990. – С. 47.
8. Рембовский, В. Р., Антонова О. М. [и др.] Способ определения вероятной токсичности ксенобиотиков применительно к человеку: Патент № 2223493. – Том 14, Токсикология, 2013 С. 35–40.
9. Филимонова, А. А., Зиганшина Л. Е., Зиганшин А. У., Чичилов А. А. Возможности фенотипирования пациентов по активности изофермента цитохрома P450 1A2 с использованием кофеина в качестве тест-субстрата // Эксп. клин. фармакол. – 2009. – Т. 72, № 5. – С. 61–65.
10. Фирсов, А. А., Пиотровский В. К. Фармакокинетические методы в биофармации: оценка биодоступности и пресистемная элиминация лекарственных средств // Итоги науки и техники. Серия: Фармакол. Химиотер. Средства. – М., 1984. – Т. 14. – С. 114–224.
11. Холодов, Л. Е., Глезер М. Г. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарств на основе их фармакокинетики / Л. Е. Холодов, М. Г. Глезер. – М. – 1992. – Ч. 2.
12. Arranz, M. J., de Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research // Molecular Psychiatry. 2007. Vol. 12. P. 707–747.
13. Baldessarini, R. J., Cohen B. M., Teicher M. H. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 79–91
14. Creese, I., Burt D. R., Snyder S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. Science 1976; 192: 481–483
15. Davis, J. M., Barter J. T., Kane J. M. Antipsychotic drugs, in Comprehensive Textbook of sychiatry, 5th ed. Edited by Kaplan HI, Sadock WJ. Baltimore, Williams&Wilkins, 1989, pp. 1591–1626.
16. Essock, S. M, Hargreaves, W. A, Dohm, F. A, Goethe, J, Carver, L, & Hipshman, L. Clozapine eligibility among state hospital patients. Schizophren Bull. (1996), 22(1), 15–25
17. Gamaoka, K., Nakagawa T., Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics // J. Pharmacokinet. Biopharm. – 1978. – Vol. 6, № 6. – P. 547–558.
18. Jacger, E., Hall S. D., Branch R. A. Genetically determined polymorphisms in drug oxidation // Hepatology. – 1986. – № 6. – P. 1032–5100.
19. Juarez-reyes, M. G., Shumway, M., Battle, C., Bacchetti, P., Hansen, M. S., Hargreaves, W. A. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. Psychiatr Serv. (1995). Aug; 46(8), 801–806
20. Lieberman, J. A., Stroup T. S., McEvoy J. P., Swartz M. S., Rosenheck R. A., Perkins D. O., Keefe R. S.; Davis S. M., Davis C. E., Lebowitz B. D., Severe J., Hsiao J. K. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med 2005; 353: 1209–1223
21. Seeman, P., Lee T., Chau\_Wong M., Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 1976; 261: 717–719
22. Terkelsen, K. G., & Grosser, R. C. Estimating clozapine's cost to the nation. Hosp Community Psychiatry (1990). Aug; 41(8), 863–869
23. Vanelle, J. M. Notion de schizophrénie résistante. L'Encéphale (1995), S. 13–21.