

ФАРМАКОКИНЕТИКА

ВЛИЯНИЕ КАРБАМАЗЕПИНА НА АКТИВНОСТЬ ИЗОФЕРМЕНТА ЦИТОХРОМА P450 3A4 У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛИЗМОМ

М. С. Застрожин^{1, 2, 3}, В. В. Смирнов⁴, Д. А. Сычев¹, Л. М. Савченко¹,
Е. А. Брюн², Ю. Ш. Гущина³, О. А. Матис², М. О. Нечаев¹, А. Г. Наумова²

По данным литературы в биотрансформации лекарственных средств принимает участие изофермент цитохрома P450 3A4. В то же время есть сведения о том, что карбамазепин обладает индуцирующим влиянием на CYP3A4. Целью работы являлась попытка оценить степень влияния карбамазепина на активность CYP3A4 у больных алкоголизмом. Исследование выполнено на 25 мужчинах, страдающих зависимостью от алкоголя и получающих галоперидол в период актуализации патологического влечения. Активность CYP3A4 оценивали методом ВЭЖХ с масс-спектрометрией по отношению 6-бетагидроксикортизол/кортизол в моче. В результате исследования смоделирован график и получено уравнение логарифмической регрессии, отражающей зависимость активности CYP3A4 от дозы карбамазепина: $y = 5,5 \cdot 9,1 \cdot 10^{-5} \cdot x^2$. В исследовании показано влияние карбамазепина на активность изофермента CYP3A4 у пациентов, страдающих зависимостью от алкоголя и получающих галоперидол.

Ключевые слова: карбамазепин; галоперидол; биотрансформация; CYP3A4; патологическое влечение к алкоголю.

ВВЕДЕНИЕ

Карбамазепин — противосудорожное лекарственное средство (ЛС), обладает также анальгезирующими и психотропными свойствами. Карбамазепин блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы мембран нервных клеток, что приводит к функциональной стабилизации нейронов [4]. В наркологической практике карбамазепин широко применяется в комплексной терапии патологического влечения к алкоголю (нередко в сочетании с галоперидолом) для подавления повышенной судорожной активности и нормализации фона настроения, особенно в период купирования абстинентного синдрома [1–3, 6]. При лечении алкоголизма у женщин карбамазепин практически является препаратом выбора, на фоне терапии которым при необходимости назначаются другие ЛС.

Карбамазепин метаболизируется в печени преимущественно по эпоксидному пути с образованием главных метаболитов: активного — карбамазепин-10,11-эпоксида и неактивного конъюгата с глюкуроновой кислотой. Основным изоферментом, обеспечивающим биотрансформацию карбамазепина в активный метаболит карбамазепин-10,11-эпоксид, является цитохром P450 (CYP3A4). Карбамазепин может индуцировать собственный метаболизм.

Известно, что цитохромы подсемейства 3A составляют 30 % всех цитохромов печени и 70 % всех цитохромов желудочно-кишечного тракта. CYP3A4 участвует в метаболизме около 60 % всех известных лекарственных препаратов [10]. Многие ЛС могут быть индукторами или

ингибиторами изофермента CYP3A4. Индукция CYP3A4 осуществляется через ядерный рецептор (“прегнан-х-рецептор”, P-x-R). ЛС проникает в клетку, соединяется с P-x-R, образуя комплекс, который связывается с промотором гена CYP3A4, активируя его экспрессию [11].

Галоперидол — один из наиболее часто используемых типичных нейролептиков для подавления патологического влечения к алкоголю, обладает мощным антипсихотическим действием посредством блокады постсинаптических дофаминергических рецепторов, расположенных в мезолимбической системе [11].

Галоперидол под влиянием цитоплазматической карбонилредуктазы преобразуется в метаболит, имеющий 10–20 % активности от исходного вещества, подвергающийся дальнейшему метаболизму при участии CYP3A4 в тетрагидропиридин и далее в конъюгированную с глюкуронатом или сульфатом формы. Восстановленный галоперидол обратно окисляется в галоперидол преимущественно при участии CYP3A4. Галоперидол подвергается N-деалкилированию при участии CYP3A4, преобразуясь в 4-хлорофенил-4-гидроксипиперидин и *p*-фторбензоилпропионовую кислоту. Связь активности CYP3A4 со скоростью биотрансформации галоперидола была показана в ряде публикаций при исследовании больных шизофренией [7–9].

С учетом имеющихся данных о биотрансформации галоперидола и карбамазепина при участии изофермента цитохрома P450 3A4 и индуцирующем влиянии карбамазепина на CYP3A4, широкого использования обоих препаратов в наркологической практике представляет интерес установить степень влияния карбамазепина на активность CYP3A4 у больных алкоголизмом, что позволило бы формировать терапевтические программы персонализировано.

¹ Российская медицинская академия последипломного образования, Россия, Москва.

² Московский научно-практический центр наркологии, Россия, Москва.

³ Российский университет дружбы народов, Россия, Москва.

⁴ ГНЦ Институт иммунологии, Россия, Москва.

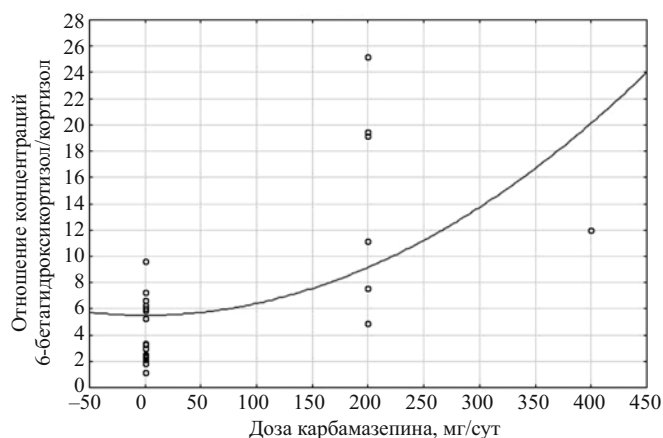


Рис. 1. Отношение концентрации 6-β-НС к концентрации кортизола в моче у пациентов после 5 дней терапии карбамазепином

Целью данной работы явилось изучение влияния карбамазепина на активность изофермента цитохрома P-450 3A4 у больных алкоголизмом.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 25 пациентов мужского пола в возрасте (39,4 ± 6,4) лет, страдающих алкогольной зависимостью, находящихся на стационарном лечении в МНПЦ наркологии, получающих галоперидол в таблетированной форме (ООО “Озон”) внутрь в дозе 1,5 мг от 2 до 10 раз в сутки (среднесуточная доза 7,38 мг/сут [95 % доверительный интервал (ДИ), 5,79 – 8,96]) в период актуализации патологического влечения с (7,2 ± 2,3) по (12,3 ± 3,1) сут пребывания в стационаре. Часть пациентов, имеющих по данным анамнеза высокий риск развития судорожных припадков, в том числе на фоне алкогольной абстиненции (N = 7 (28 %)), получали карбамазепин (ЗАО “АЛСИ-Фарма”) внутрь в дозе 100 мг от 1 до 4 раз в сутки (среднесуточная доза 224 мг/сут, интерквартильный интервал [0;200]) с момента поступления до (17,2 ± 4,7) дня пребывания в стационаре.

Таблица 1. Данные психометрических шкал и шкал оценки выраженности НЛР (баллы) у пациентов, получающих галоперидол

Наименование шкалы	Значение шкалы		Разность значений
	до терапии	через 5 дней после начала терапии	
SoPA	23,7 ± 3,1	8,7 ± 3,1*	15,1 ± 2,5
HARS	39,7 ± 4,4	21,8 ± 6,2*	17,9 ± 2,9
BAI	34,6 ± 4,2	9,8 ± 5,9*	24,8 ± 4,0
CARS	9,1 ± 1,1	3,6 ± 1,6*	5,5 ± 0,9
ZARS	41,1 ± 3,2	16,3 ± 5,6*	24,7 ± 4,0
SARS	74,9 ± 3,8	26,5 ± 7,4*	48,4 ± 7,3
HDRS	22,4 ± 2,7	8,6 ± 3,3*	13,7 ± 2,1
UKU	11,6 ± 4,3	32,3 ± 3,9*	- 20,7 ± 3,4
SAS	2,7 ± 2,1	13,7 ± 1,3*	- 13,8 ± 2,2

* p < 0,001 при сравнении с соответствующим значением шкалы до терапии (тест Уилкоксона). Формат представления данных: среднее значение ± стандартное отклонение.

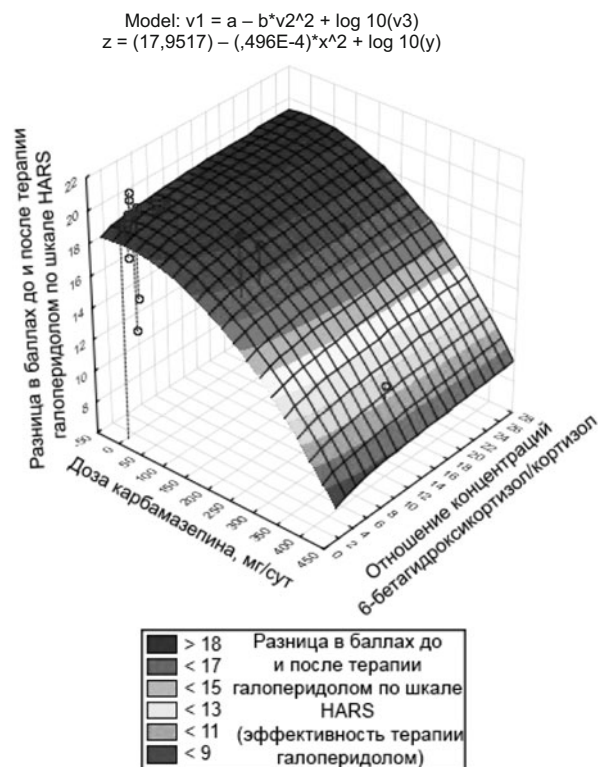


Рис. 2. Зависимость разницы в баллах по шкале HARS до и после терапии галоперидолом от суточной дозы галоперидола и отношения концентрации 6-β-НС/кортизол в моче пациентов

наре с целью снижения риска развития судорожного припадка на фоне алкогольной абстиненции.

Критериями включения были: терапия, включающая галоперидол длительностью 5 дней; отсутствие в анамнезе пациентов сопутствующего психического заболевания. Критерии исключения: применение в терапии иных антипсихотических препаратов, помимо галоперидола; клиренс креатинина < 50 мл/мин, концентрация креатинина в плазме крови ≥ 1,5 мг/дл (133 мкмоль/л); масса тела менее 60 кг или превышающая 100 кг; возраст 75 лет и более; наличие противопоказаний к применению галоперидола и карбамазепина. Протокол локального этического комитета одобрен на заседании Комитета по

Таблица 2. Значения показателей коэффициентов корреляции Спирмена, отражающих взаимосвязь между активностью изофермента CYP3A4 и разностью величин изучаемых шкал до и после терапии пациентов галоперидолом

Наименование шкалы	rs	p
SoPA	- 0,384	< 0,05
HARS	- 0,533	< 0,01
BARS	- 0,416	< 0,01
CARS	- 0,485	> 0,05
ZARS	- 0,342	< 0,05
SARS	- 0,342	< 0,05
HDRS	- 0,519	< 0,01
UKU	0,488	< 0,05
SAS	0,459	< 0,05

этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России (протокол № 3 от 15.03.2016).

Оценку активности изофермента СYP3A4 проводили с использованием метода ВЭЖХ с масс-спектрометрией (ВЭЖХ с МС/МС) по содержанию в моче эндогенного субстрата данного изофермента и его метаболита — отношение 6-бета-гидрокортизол (6-β-НС)/кортизол [5]. Более высокое значение соотношения концентраций соответствовало более высокой активности фермента. В качестве пробы использовали утреннюю мочу, которую собирали на 5 день терапии галоперидолом, (12,3 ± 3,1) сут пребывания в стационаре. Результаты оценки активности изофермента представлены в условных единицах.

Оценку эффективности галоперидола осуществляли с помощью международных психометрических шкал: шкала патологического влечения (The Scale of Pathological Addiction — SoPA), шкала тревоги Гамильтона (Hamilton Anxiety Rating Scale — HARS), шкала тревоги Бека (The Beck Anxiety Inventory — BARS), шкала тревоги Кови (Covy Anxiety Scale — CARS), шкала самооценки тревоги Цунга (The Zung Self-rating Anxiety Scale — ZARS), шкала тревоги Шихана (Sheehan Clinical Anxiety Rating Scale — SARS), шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression — HDRS).

Шкалы отражают клиническую картину патологического влечения. Результат исследования оценивается по высоте балла — чем выше балл, тем влечение более выражено. Шкалирование пациентов производили за день до начала терапии, включающей галоперидол, и после 5 дней терапии. Результат оценивали по разнице в баллах — чем больше разница в баллах, тем более выраженные изменения в клинической картине, тем выше эффективность терапии.

Профиль безопасности оценивали с помощью шкалы оценки побочного действия (UKU Side-Effect Rating Scale — UKU) и шкалы Симпсона – Ангуса для оценки экстрапирамидных побочных эффектов (Simpson – Angus Scale for Extrapyramidal Symptoms — SAS).

Статистический анализ результатов проводили методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ “Statsoft Statistica v. 10.0”. При выборе метода брали во внимание нормальность распределения выборок, которую оценивали с помощью W-теста Шапиро — Уилка. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при статистической мощности свыше 80 %).

Для определения степени влияния галоперидола на активность изофермента (отношение 6-β-НС/кортизол) использовали модель нелинейной степенной регрессии (модуль Nonlinear Estimation), при разработке которой использовали алгоритм Левенберга – Марквардта (Levenberg – Marquardt estimation method), представляющий из себя метод оптимизации решения задач о наименьших квадратах Гаусса — Ньютона в комбинации с методом градиентного спуска. Для определения корреляционной связи между непрерывными переменными вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). 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. Для определения различий между группами непрерывных переменных использовали тест Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведения ВЭЖХ-МС получены следующие данные. Медиана концентрации кортизола в моче составила 238,6 мг/мл (интерквартильный интервал [106, 4; 443, 4]). Медиана концентрации 6-β-НС в моче составила 1514,9 мг/мл (интерквартильный интервал [399, 7; 2872, 4]).

Медиана отношения концентрации 6-β-НС к концентрации кортизола — 5,1 (интерквартильный интервал [2,5; 7,5]).

По результатам построения степенной нелинейной регрессии вида $y = a - b \cdot x^2$ по алгоритму Левенберга – Марквардта были получены следующие коэффициенты регрессии: $a = 5,5$ ($p < 0,001$) и $b = 9,1 \cdot 10^{-5}$ ($p < 0,01$). Таким образом, уравнение нелинейной регрессии приняло вид: $y = 5,5 - 9,1 \cdot 10^{-5} \cdot x^2$, где x — суточная доза карбамазепина (мг/сут), y — отношение концентрации 6-β-НС к концентрации кортизола (усл. ед.), полученные по результатам фенотипирования СYP3A4 методом ВЭЖХ-МС. Графическое отображение модели нелинейной регрессии показано на рис. 1.

Результаты анализа данных психометрических шкал и шкал оценки выраженности нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациентов, получающих галоперидол, представлены в табл. 1.

Расчет коэффициентов корреляций Спирмена показал наличие статистически значимой отрицательной умеренной связи между активностью СYP3A4 и динамикой изменения количества баллов по шкалам SoPA, HARS, BARS, CARS, ZARS, SARS, HDRS и положительной умеренной связи с динамикой по шкалам UKU и SAS (см. табл. 2).

При помощи нелинейного регрессионного анализа на примере шкалы HARS разработали графическую 3D-модель, отражающую влияние активности изофермента СYP3A4 и суточной дозы галоперидола на профиль его эффективности и безопасности у пациентов, страдающих алкоголизмом. Для построения была выбрана модель $z = a - b \cdot x^2 + \lg(y)$, где x — суточная доза карбамазепина (мг/сут), y — отношение концентрации 6-β-НС к концентрации кортизола (усл. ед.), полученные по результатам фенотипирования СYP3A4 методом ВЭЖХ с МС/МС, z — разница в баллах по шкале HARS до и после терапии галоперидолом. Получены следующие коэффициенты регрессии: $a = 12,94$ ($p < 0,001$), $b = -0,13$ ($p < 0,05$) и $c = 7,37$ ($p < 0,001$). Таким образом, уравнение нелинейной регрессии приняло вид: $z = 17,95 - 5 \cdot 10^{-5} \cdot x^2 + \lg(y)$. Графическое отображение модели нелинейной регрессии показано на рис. 2.

Из полученного в ходе регрессионного анализа уравнения функции зависимости установлено, что, чем больше суточная доза карбамазепина, тем выше показатель отношения концентрации 6-β-НС к концентрации кортизола в моче, что, в свою очередь, свидетельствует о повышении активности изофермента СYP3A4 у пациентов, получающих карбамазепин. Данный факт необходимо

учитывать при назначении и подборе наиболее эффективной терапевтической дозы как галоперидола, так и иных ЛС, в биотрансформации которых принимает участие CYP3A4, ввиду ускорения элиминации этих ЛС и снижения терапевтической эффективности терапии.

Также в ходе исследования показано наличие корреляционной связи между результатами фенотипирования CYP3A4 по отношению концентраций кортизола и его метаболита в моче и профилем эффективности и безопасности галоперидола. Исходя из направления корреляционной связи, можно сделать вывод о том, что чем выше активность CYP3A4, тем ниже показатели эффективности и выше показатели безопасности, что, вероятно, связано с более активной биотрансформацией галоперидола и снижением уровня его концентрации в плазме крови у пациентов.

Многомерный регрессионный анализ показал значимый вклад карбамазепина в профиль эффективности и безопасности галоперидола у больных, страдающих алкогольной зависимостью, опосредованный активностью изофермента CYP3A4. Показано, что чем выше доза карбамазепина, тем выше активность CYP3A4, в связи с чем повышается скорость элиминации галоперидола из организма пациента, что, в свою очередь, ведет к снижению эффективности терапии галоперидолом и повышению профиля безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карбамазепин (таблетки, внутрь, 100 мг от 1 до 4 раз в сутки — среднесуточная доза 224 мг/сут, с момента поступления до $(17,2 \pm 4,7)$ дня пребывания в стационаре) оказывает индуцирующее влияние на активность изофермента цитохрома P450 3A4 у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, получающих галоперидол в период актуализации патологического влечения, что необходимо учитывать при назначении данным пациентам ЛС, в метаболизме которых принимает участие данный изофермент.

В ранее проведенных работах мы показали отсутствие влияния гликопротеина P, синтез которого кодируется геном ABCB1 [11], и, напротив, значимый вклад активно-

сти CYP2D6 [12,13] и полиморфизма гена, его кодирующего [13 – 15], на профиль эффективности и безопасности терапии галоперидолом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 16-15-00227 “Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований по приоритетным тематическим направлениям исследований”.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Минко, *Наркология. Новейший справочник*, Эксмо, Москва (2004).
2. А. Ф. Артемчук, *Экологические основы коморбидности аддиктивных заболеваний*, Коллегиум, Харьков (2013).
3. *Алкоголизм: руководство для врачей*, Н. Н. Иванец, М. А. Винникова (ред.), Медицинское информационное агентство, Москва (2011).
4. В. Б. Альтшулер, *Ж. последиплом. образов. для практ. врачей*, **1**, 82 – 87 (2006).
5. В. В. Смирнов, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Москва (2011).
6. И. А. Байкова, А. А. Головач, *Психотер. и психиатрия*, **12**(32), 25 – 31 (2010).
7. K. Van der Weide, J. van der Weide, *J. Clin. Psychopharmacol.*, **35**(3), 228 – 236 (2015).
8. M. S. Zastrozhin, V. V. Smirnov, D. A. Sychev, et al., *Int. J. Risk Safety Med.*, **27**(21), 23 – 24 (2015).
9. P. Gasso, R. F. Bobadilla, K. Papagianni, et al., *Pharmacogenomics*, **14**(13), 1551 – 1563 (2013).
10. S. S. Lakhman, Q. Ma, G. D. Morse, *Pharmacogenomics*, **10**(8), 1323 – 1339 (2009).
11. T. Woolf, *Handbook of drug metabolism*, Marcel Dekker, Berlin (1999).
12. Д. А. Сычев, М. С. Застрожин, В. В. Смирнов и др., *Вестник рос. гос. мед. универ.*, № 4, 36 – 39 (2015).
13. D. A. Sychev, M. S. Zastrozhin, V. V. Smirnov, et al., *Pharmacogenom. Personal. Med.*, **9**, 1 – 7 (2016).
14. М. С. Застрожин, Е. А. Гришина, Д. А. Сычев и др., *Архив внутренней мед.*, **6**, № 4 (30), 36 – 41 (2016).
15. М. С. Застрожин, К. А. Рыжикова, О. Н. Авдеева и др., *Вестник Волгоград. гос. мед. универ.*, **2** (58), 41 – 44 (2016).

Поступила 01.03.16

EFFECT OF CARBAMAZEPINE ON THE ACTIVITY OF CYP3A4 ISOENZYME IN PATIENTS WITH ALCOHOL ADDICTION

M. S. Zastrozhin^{1,2,3}, V. V. Smirnov⁴, D. A. Sychev¹, L. M. Savchenko¹, E. A. Bryun², Yu. Sh. Gushchina³, O. A. Matis², M. O. Nechaev¹, and A. G. Naumova²

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Public Health of the Russian Federation, ul. Barrikadnaya 2/1, Moscow, 125993 Russia.

² Moscow Research and Practical Centre for Narcology, Moscow City Municipal Department of Public Health, ul. Lyublinskaya 37/1, Moscow, 109390 Russia.

³ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198 Russia.

⁴ National Research Center—Institute of Immunology, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Kashirskoe shosse 24, Moscow, 115478 Russia.

According to literature data, isoenzyme CYP3A4 of cytochrome P450 is involved in biotransformation of drugs. At the same time, there is evidence that carbamazepine induces CYP3A4 activity. The purpose of the study was to evaluate the effect of carbamazepine on the CYP3A4 activity in patients with alcohol addiction. The study was performed on a group of 25 men with alcohol abuse, which received haloperidol during the exacerbation of addiction. The activity of CYP3A4 was evaluated using high performance liquid chromatography with mass spectrometry (HPLC-MS/MS) for determining 6-beta-hydroxycortisol conversion to cortisol in urine. The results were used to construct a plot and derive an equation of logarithmic regression reflecting the dependence of CYP3A4 activity on the dose of carbamazepine: $y = (5.5 - 9.1) \times 10^{-5} \Delta \Delta x^2$. These data demonstrate a statistically significant effect of carbamazepine on the activity of CYP3A4 isoenzyme in patients with alcohol addiction treated by haloperidol.

Keywords: carbamazepine; haloperidol; biotransformation; CYP3A4; alcohol addiction.