

**ФЕНОТИПИРОВАНИЕ В
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
МЕДИЦИНЕ: НОВЫЕ ТЕРМИНЫ
И КЛАССИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ,
ВОЗМОЖНОСТИ
ПРАКТИЧЕСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ И
ПЕРСПЕКТИВЫ**

Учебное пособие

КАЗАНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
2014

ББК
УДК

*Печатается по рекомендации Редакционно-издательского
совета института фундаментальной медицины и биологии КФ(П)У*

Научный редактор –

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой фундаментальной и
клинической фармакологии ИФМБ КФ(П)У
Л.Е. Зиганшина

Рецензенты-

Доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой биохимии ИФМБ
КФ(П)У Ф.К. Алимова
Доктор медицинских наук, профессор
С.Ш. Сулейманов

Зиганшина Л.Е.

Фенотипирование в персонализированной медицине: новые термины и классические подходы, возможности практического применения и перспективы: учебное пособие / Пасынкова О.О., Зиганшина Л.Е., Рыбакова С.В. Казань: Казан. ун-т, 2013.- 77 с.

В учебном пособии изложены клиническое значение, принципы и порядок проведения антипириновой пробы, предназначенной для оценки способности печени к метаболизму лекарственных средств; пособие предназначено для студентов и преподавателей медицинских и фармацевтических ВУЗов, врачей клинических фармакологов, врачей-лаборантов и врачей лабораторий клинической фармакокинетики.

УДК
ББК

© Зиганшина Л.Е., Пасынкова О.О., Рыбакова С.В. 2014
© Казанский университет, 2014

Оглавление

1. Введение	4
Генотипическая и фенотипическая вариабельность активности цитохромов P450, участвующих в метаболизме лекарственных средств	5
Сердечно – сосудистая патология у пациентов психиатрических стационаров.	14
Биохимические параллели развития атеросклеротического и воспалительного процессов.....	18
Генотипические и фенотипические методы исследования полморфизма метаболизма лекарственных средств, выбор тест-субстратов	20
2. Антипириновая проба	23
Порядок проведения антипиринового теста	24
Метод определения концентрации антипирина в слюне.....	24
Метод определения концентрации антипирина в сыворотке крови	26
Расчет параметров фармакокинетики антипирина	27
Интерпретация результатов антипиринового теста.....	29
Обзор результатов антипиринового теста по данным литературы [82, 98].....	29
3. Клиническое применение антипиринового теста в условиях психиатрического стационара.....	35
Изучение фенотипической вариабельности суммарной окислительной способности печени.....	35
Анализ параметров фармакокинетики антипирина психически больных и здоровых добровольцев Республики Татарстан в зависимости от возраста и пола	35
Особенности биотрансформации антипирина у больных шизофренией.....	39
Влияние нейролептической терапии на показатели липидного обмена в зависимости от суммарной антиокислительной способности печени	45
4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	48
Тестовые вопросы:	50
5. ЛИТЕРАТУРА.....	58

Введение

Персонализированная медицина в ряде постиндустриальных стран практически стала доктриной развития современной медицинской науки, так же как и в России.

Внедрение модели персонализированной медицины предполагает перенастройку системы здравоохранения на принятие решений, и рекомендации практических приемов, методов и продуктов – технологий, включая лекарственные средства, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

У любого врача сразу возникает вопрос: чем отличаются принципы новой “персонализированной медицины” от классических постулатов медицины со времен Гиппократа, обязывающих каждого врача подходить к каждому пациенту совершенно индивидуально – то есть персонализировано?

Или основополагающий принцип Матвея Яковлевича Мудрова – лечить самого больного, а не болезнь, - как этот подход стыкуется с новой доктриной персонализированной медицины?

Непосредственным толчком к введению новой терминологии стали достижения генетики и надежды на возможности использования генетической информации для генетически-индивидуализированного, или персонализированного, ведения пациента – от диагностики до лечения и профилактики. На этом пути ранее были внедрены и другие новые термины, такие как фармакогенетика, а позже и фармакогеномика. По мере развития этого направления, смены первоначального энтузиазма разочарованием в предсказательной способности генетических тестов,

появления реалистичного представления о горизонтах их применимости, оценки клинической ценности и стоимости, и было введено понятие персонализированной медицины, расширившее представления за пределы строго генетического тестирования, охватывая все виды индивидуализации – персонализации. Сегодня большие надежды связаны с так называемыми “омиксными” направлениями развития медицинских исследований, такими как геномика, протеомика, метаболомика, и т.п.

Таким образом, чтобы отличить персонализированную медицину от медицины классической в её классическом трактовании, следует подчеркнуть, что персонализированная медицина нацелена на использование какой-либо технологии для выявления новых уровней персонализации, ранее не доступных искусству врачевания.

Генотипическая и фенотипическая вариабельность активности цитохромов P450, участвующих в метаболизме лекарственных средств

Цитохромы P450 ответственны за 75% реакций I фазы биотрансформации лекарственных средств и за метаболизм огромного числа пищевых веществ и эндогенных субстанций [37].

Номенклатура цитохромов P450¹ [57], состоит из сокращенного наименования цитохромов P450 (CYP), затем следует номер, указывающий на семейство генов (более 40% идентичности в последовательности аминокислот), буква, обозначающая подсемейство (более 55% идентичности аминокислот в последовательности) и цифра, указывающая на изофермент.

Большинство цитохромов P450, метаболизирующих ксенобиотики, являются индуцибельными (или индуцируемыми). Единственное

¹ <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>

исключение составляет CYP2D6, где вместо отбора аллелей происходило умножение копий генов, повышающее детоксицирующий потенциал фермента [37]. В общих чертах контроль экспрессии цитохромов P450 осуществляется на транскрипционном, мРНК, трансляционном и посттрансляционном уровнях. Транскрипционный контроль основан на наличии чувствительных рецепторов к концентрации ксенобиотиков, рецептора беременности X (pregnane X-receptor (PXR), конституционного андрогенного рецептора (constitutive androgen receptor (CAR) и Ah-рецептор (AHR). Они осуществляют транскрипционный контроль CYP1A1, CYP1A2 и CYP2S1 (AHR), CYP2C9, CYP3A4 (PXR) и CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4 (CAR) [37].

Все изоформы цитохрома P450 печени, метаболизирующие лекарственные средства, полиморфны. Клинически наиболее значимый полиморфизм проявляют CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6. Мутации генов CYP могут приводить к синтезу ферментов с отсутствием, сниженной, нарушенной или повышенной функцией [26, 37, 58]. Повышенная активность наблюдается у лиц, несущих множественные копии активных генов изоформ цитохрома P450, что описано для CYP2D6 [39] и CYP2A6 [64]. Субстраты изоферментов цитохрома P450, а также ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450 описаны в приложении 1.

Фенотипирование in vivo. Окислительный фенотип обычно определяется путем введения соответствующего лекарственного средства с последующим количественным определением самого лекарственного средства и его метаболитов в сыворотке или моче. В популяционных исследованиях отношение содержания неизмененного лекарственного средства и его метаболита, через определенное время после однократного приема тестового лекарственного вещества — чувствительный метод обнаружения полиморфизма, который основывается на обратно

пропорциональной связи с парциальным внутренним клиренсом [86], теоретические основы которого были разработаны Jackson et al., 1986 [38].

Наиболее важными цитохромами P450, участвующими в метаболизме лекарственных средств, являются CYP2D6, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19.

Наиболее изученными к настоящему времени являются следующие изоферменты цитохрома P450 - CYP1A2, CYP3A, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1².

Для фенотипирования *in vivo* CYP2D6 могут быть использованы дебризохин, декстрометорфан, метопролол и спартеин. Бимодальное или тримодальное распределение метаболического отношения характерно для европейских популяций, при этом медленные метаболизаторы составляют отдельную подгруппу, которая может быть ясно определена по антимоде, например, 12,6 для дебризохина и 20 для спартеина (по метаболическому отношению). «Медленные метаболизаторы» по фенотипу не способны использовать CYP2D6-зависимые метаболические пути элиминации лекарственных средств, что затрагивает 20% всех лекарственных средств, используемых в клинике. Субстраты CYP2D6 и ингибиторы с высоким аффинитетом к ферменту могут вызывать изменение метаболического отношения и превращать быстрых метаболизаторов в промежуточных или даже медленных. В результате это приводит к повышению риска развития побочных лекарственных реакций [7, 77]. Из-за этого большого недостатка **дебризохин и спартеин были исключены из клинического использования в большинстве стран.**

Для цитохрома CYP2E1 также характерно бимодальное распределение. Он отвечает за метаболизм этанола, ацетона, нитрозаминов, бензена, ацетаминофена (парацетамола), анилина, теofilлина, средств для наркоза (галотана, метоксифлурана, энфлурана,

² Российский психиатрический журнал, 2002.-N 6.-С.65-69

изофлурана, севофлурана). Ингибиторами CYP2E1 являются дисульфирам, диэтилдитиокарбамат. Индукцию CYP2E1 вызывают этанол, изониазид, тест-агенты: хлорзоксазон.

Цитохром P450 2C9 отсутствует у 1% кавказцев и афро-американцев. Он отвечает за метаболизм фенитоина, amitриптилина, флуоксетина, сертралина, большинства НПВС (включая ингибиторы ЦОГ-2), оральных гипогликемизирующих средств (толбутамид, глипизид, розиглитазон), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирберсартан, лозартан), варфарина (активная форма), сульфаметоксазола, тамоксифена, торсемида, флувастатина. Ингибиторами CYP2C9 являются флувоксамин, сертралин, пароксетин, флуконазол, изониазид, сульфафеназол, триметоприм, амиодарон, флувастатин, ловастатин, фенилбутазон, тенипозид, зафирлукаст. Индукторами CYP2C9 являются рифампицин, секобарбитал³.

CYP2B6

CYP2B6 не достаточно изучен. По данным иммуногистохимии содержание фермента в печени широко варьирует, от 0,7 до 70 пмоль/мг микросомального белка и было показано, что CYP2B6 имеет генетический полиморфизм. Открыто более 9 различных аллелей⁴.

Гаплотипы полностью не установлены, но предполагается, что имеется несколько различных гаплотипов CYP2B6, которые достаточно редки в популяции. При использовании более специфичных методов ожидается обнаружить большее число индивидуумов, экспрессирующих как мРНК CYP2B6, так и белок.

N-деметилирование S-мефенитоина о нирванола считается специфичной пробой на активность CYP2B6. CYP2B6 участвует в

³ Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2004) 369 : 133–140 Ann K. Daly Development of analytical technology in pharmacogenetic research

⁴ <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2b6.htm>

гидроксилировании циклофосамада, представляя собой важный шаг в активации этого цитостатика. Гидроксилирование бупроприона, антидепрессанта, который используется также как средство для бросающих курить, оказалось достаточно селективной реакцией для измерения активности CYP2B6 *in vitro*. Тиэтилентрифосфорамид является специфичным ингибитором (Rae et al. 2002).

CYP2B6 индуцируется фенобарбиталом и циклофосамадом (Gervot et al. 1999). Оба PXR и CAR вовлечены в регуляцию синтеза этого фермента под воздействием фенобарбитала и других ксенобиотиков. CYP2B6 играет более важную роль, чем прежде предполагалось, он наиболее важен в клиренсе бупроприона, селегилина, кетамина, пропофола, артемизина и хлорметиазола. Моделирование CYP2B6 теперь может быть значительно облегчено после представления о кристаллической структуре CYP2B4.

Декстрометорфан является безопасной альтернативой [70] и может использоваться совместно с кофеином для одновременного фенотипирования CYP2D6 и N-ацетилтрансферазы у детей [24]. Однако быстрый метаболизм декстрометорфана препятствует разграничению быстрых и сверхбыстрых метаболитаторов. Кроме того, в Российской Федерации декстрометорфан не зарегистрирован в реестре лекарственных средств в виде моноформы и не может быть использован для фенотипирования [85].

Проба с метопрололом предусматривает однократный прием 100 мг препарата внутрь с последующим определением соотношения гидроксиметопролола и метопролола в плазме. Проба сопряжена с риском снижения давления и развития брадикардии, что нежелательно для больных психиатрического стационара, принимающих нейролептики, которые также снижают артериальное давление. Кроме того, не на всех популяциях наблюдалась корреляция фенотипов между метопрололом и дебризохином. [48, 74].

Bertilsson et al. (1985) [5] были первыми, кто описал чрезвычайно высокую окислительную способность (“ультрабыстрый” фенотип) у женщин, страдающих депрессией, метаболическое отношение дебризолина у которых было 0,07, и которым требовались чрезвычайно высокие дозы нортриптилина для достижения терапевтического уровня в плазме. В противоположность промежуточным метаболитам, разграничение соответствующей подгруппы ультрабыстрых метаболитов от быстрых по антимете не может быть произведено, хотя распределение метаболического отношения отклоняется от нормального. Однако вследствие клинической значимости [36, 40], полезно различать быстрых и ультрабыстрых метаболитов. Эта граница проходит где-то между 0,15-0,2 для метаболического отношения, в зависимости от тест-субстрата, использованного в различных исследованиях [16, 31, 41, 69]. Следует помнить, что это произвольное разделение, которое не основывается на отдельной моде в популяционном распределении.

Изоферменты цитохромов P450 в желудочно-кишечном тракте и другие ферменты, метаболизирующие ксенобиотики, экспрессированы в энтероцитах. Их концентрации в гомогенатах кишечника намного ниже, в сравнении с печенью. CYP2D6 кишечника полностью идентичен печеночному [63], но вследствие низкого содержания и активности, его вклад в эффект первого прохождения лекарственных веществ, принятых внутрь, оценивается как минимальный [49].

Экспрессия CYP2D6 ограничена определенными областями головного мозга и определенным типом клеток, включая пигментные нейроны субстанции нигра. CYP2D6 играет роль в предрасположенности к болезни Паркинсона [2, 13, 46, 67]. Повышенная экспрессия CYP2D6 в головном мозге обнаружена у алкоголиков в сравнении с не-алкоголиками [54].

CYP3A4 — самая значимая изоформа цитохрома P450 человека из семейства 3A (3A4, 3A5, 3A7), как по содержанию (около 25% всех

печеночных цитохромов P450) так и по важности для метаболизма лекарственных средств [33, 72], ответственная за метаболизм 50% всех клинически важных лекарственных средств [6]. Перечень известных субстратов, который насчитывает более 80, представлен на домашней странице взаимодействий лекарственных веществ на уровне CYP <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> и в обзоре Guengerich (1999) [32]. CYP3A4 высокоиндуцибелен под воздействием большого числа лекарственных средств и других химических соединений. Наблюдается большая межиндивидуальная вариабельность экспрессии, содержание печеночного микросомального апопротеина колеблется с размахом в 40-50 раз.

CYP3A4 интенсивно экспрессируется в кишечнике, 50% от содержания в печени и 70% от всех цитохромов P450 в кишечнике [27, 53, 87]

Тест-субстраты для CYP3A4: мидазолам (1'-гидроксилирование), эритромицин (N-деметилование), кортизол (6β-гидроксилирование; *in vivo*) и тестостерон (6β-гидроксилирование; *in vitro* [60]). *In vitro* наблюдается 50-кратное варьирование активности [84], в то время как в исследованиях *in vivo* вариабельность менее значительна [25, 43]. Это может объясняться вовлечением в метаболизм субстратов CYP3A4 других ферментов или свидетельствует о недостаточной специфичности тест-субстратов.

Имеется значительная межиндивидуальная вариабельность экспрессии и активности CYP3A4 в печени человека. На сегодняшний день описано 19 различных аллелей (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp3a4.htm>) и несколько аллелей с мутациями в 5'-вышележащей регуляторной области, значение которых пока неясно. Только некоторые из них нарушают функцию фермента [20]. Более того, недавние скрининговые исследования показали, что среди 500 северо-американских представителей европеоидной расы только одна

мутация CYP3A4 — CYP3A4*3, встречается со значительной частотой (1%), в то время как все другие формы практически отсутствуют [80]. Таким образом, этот фермент исключительно хорошо представлен. В связи с этим необходимо обратить внимание на полиморфизм генов, кодирующих белки, участвующих в регуляции транскрипции CYP3A4, например рецептор беременности X [35], а также на гены, осуществляющие посттрансляционный контроль, что, возможно, позволит найти генетическое обоснование высокой межиндивидуальной вариабельности содержания и индуцибельности CYP3A4 среди людей. Малое число вариант фенотипических изменений в или вокруг гена CYP3A4 согласуются с унимодальным распределением экспрессии CYP3A4 [44]. Такое распределение обычно свидетельствует о вовлечении многих аллелей с небольшим вкладом в фенотип или большим значением негенетических факторов (окружающей среды). Однако, несмотря на то, что факторы окружающей среды являются установленными предикторами экспрессии CYP3A4, 90% межиндивидуальной вариабельности активности CYP3A4 в печени принято считать следствием генетических влияний [59], имеющих мультифакториальный и мультиаллельный характер.

Наблюдается выраженное межэтническое различие частоты встречаемости медленного фенотипа CYP2C19: 2–5% у представителей европеоидной расы [83] и зимбабвийцев [51], и 18–23% у азиатов [55]. Быстрые метаболизаторы — это гомозиготы по доминантному гену и гетерозиготы. Причиной генетического дефекта у медленных метаболизаторов является точечная мутация [17]. У японцев и китайцев обнаружена еще одна мутация этого гена, уникальная для этих популяций, которая приводит к остановке кодона [17].

Клиническая значимость полиморфизма CYP2C19 полностью не описана.

Тест-субстраты для фенотипирования — S-мефенитоин и омепразол.

CYP1A2 индуцибелен и его активность может меняться под воздействием индукторов и ингибиторов. Фторхинолоны, например, метаболизируются в CYP1A2 и ингибируют это фермент. Ингибирование может приводить к замедлению метаболизма теофиллина и кофеина, гиперстимуляции ЦНС и сердца. Напротив, курение приводит к индукции CYP1A2 и увеличению метаболизма субстратов, что может приводить к недостаточному ответу на лечение.

Генетический полиморфизм CYP1A2 обуславливает степень индукции CYP1A2 при равнозначном воздействии. Аллель CYP1A2*1C приводит к точечной мутации, связанной со снижением метаболической активности CYP1A2 (по результатам кофеинового теста) в сравнении с диким вариантом CYP1A2*1A. CYP1A2*1F — результат точечной мутации в интроне 1, которая повышает индуктивную способность, особенно у курящих (по результатам кофеинового теста) в сравнении с аллелью дикого типа CYP1A2*1A. Распространение различных генотипов CYP1A2 таково: *1F/*1F (нуклеотидная последовательность A/A) ~ 46 %; *1A/*1F (нуклеотидная последовательность C/A) ~ 44%; и *1A/*1A (нуклеотидная последовательность C/C) ~ 10%, таким образом, чаще всего встречается фенотип с повышенной индуктивной способностью [19].

Полиморфизм изоферментов цитохрома P450 человека, участвующих в метаболизме нейролептиков, приводит к выраженной variability их экспрессии и активности. Необходима разработка клинически приемлемых методов оценки степени влияния фенотипов и генотипов активности этих изоферментов на эффективность и безопасность терапии.

Сердечно – сосудистая патология у пациентов психиатрических стационаров.

Сердечно–сосудистые заболевания являются основной причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения России. Ишемическая болезнь сердца остается одним из наиболее распространенных заболеваний и одной из наиболее частых причин смерти. Болезни сердца являются одной из наиболее распространенных форм соматической патологии, наблюдаемых у больных шизофренией [61, 91]. Результаты многочисленных исследований, посвященных изучению взаимосвязи сердечно-сосудистых и психических расстройств, свидетельствуют о наличии у больных шизофренией неблагоприятных факторов, способствующих сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. К ним относятся нездоровый образ жизни, неправильное питание, сопутствующая алкогольная и наркотическая зависимость, лечение психотропными средствами. Эти факторы определяют изменения в показателях жизнедеятельности организма и влияют на течение и исход соматического заболевания: изменение частоты и ритма сердечной деятельности, артериального давления, концентрации сывороточных липидов, нарушения углеводного обмена [52].

В двадцать первом веке проблема, связанная с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) все еще остается весьма актуальной для всех развитых стран мира. Особенно она актуальна для Российской Федерации, где инфаркт миокарда (ИМ) и его осложнения занимают первое место среди всех причин смерти в стране. В основе развития ишемической болезни сердца (ИБС) лежит атеросклероз.

В прошлом веке было предложено как минимум несколько десятков гипотез, объясняющих происхождение и прогрессирование атеросклеротического процесса. Однако до настоящего времени ни одна из

них, даже самая популярная и аргументированная, не является общепризнанной и окончательно доказанной [4].

В настоящее время известно более 200 факторов риска, связанных с развитием атеросклероза [28, 99]. Их наличие усугубляет риск развития или прогрессирования этой болезни [104]. Основными из них являются гипертензия, курение и повышенный уровень холестерина в плазме крови. При этом курение увеличивает риск возникновения коронарных событий в 1,6 раза, гипертензия (систолическое артериальное давление (АД) выше 195 мм рт. ст.) – в 3 раза, гиперхолестеринемия (8,5 ммоль/л, 330 мг/дл и более) – в 4 раза, а сочетание трех перечисленных факторов риска – в 16 раз [65, 66, 102].

В последние годы особое значение приобрела воспалительная теория атерогенеза. Признаки локального неспецифического воспалительного процесса при атеросклерозе прослеживаются с самых ранних стадий развития поражения стенки сосуда до момента дестабилизации и повреждения атеросклеротической бляшки [42, 45, 45].

Все липопротеины синтезируются в основном в печени, где происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов, в том числе и нейролептиков с помощью ферментов системы цитохрома P450. Цитохромы P450 ответственны за 75% реакций I фазы биотрансформации лекарственных средств и за метаболизм огромного числа пищевых веществ и эндогенных субстанций [14, 108].

На больших выборках больных психиатрических стационаров установлено, что смертность от сердечно-сосудистых расстройств у пациентов, страдающих шизофренией, в 2,2–4 раза превышает соответствующие показатели для населения [18].

История изучения смертности при шизофрении насчитывает не одно десятилетие. В работах, относящихся к 40-м — началу 60-х годов, обзор

результатов которых приводят L. Ciompi, C. Muller [15] отмечается, что смертность больных шизофренией по сравнению со смертностью в общей популяции выше в 2,5—5 раза. Большинство авторов, проводивших свои исследования в 70—80 годы, результаты которых анализируют Э.Я. Штернберг [110] и Обухов Г.А. [103], пришли к выводу, что она выше в 1,5—2 раза. Снижение сверхсмертности более чем в 2 раза за 20 лет обусловлено, с одной стороны, улучшением условий жизни и содержания больных в стационаре, появлением новых лекарств, с другой — тем, что видоизменилось само заболевание, увеличилось число лиц со сравнительно легкими невыраженными проявлениями. В литературе имеются данные о том, что среди причин смерти больных шизофренией на первом месте, так же как и в общей популяции, оказались заболевания сердечно-сосудистой системы. Значительное место, в отличие от общего населения, занимали инфекционные заболевания, в том числе туберкулез. Смертность от злокачественных опухолей оказалась существенно ниже ожидаемой. Значительное место занимали суициды и смертность в результате несчастных случаев [88, 95].

Два серьезных фактора риска избыточной смертности у психически больных — это сопутствующее соматическое заболевание и прием антипсихотических препаратов. Ray и коллеги (2001) провели ретроспективное когортное исследование 500 тыс. пациентов программы Medicaid в штате Теннеси (США) в 1988–1993 годах — до появления атипичных антипсихотических препаратов. Они обнаружили, что риск внезапной смерти для индивидов, принимающих антипсихотические препараты, в 2,39 раза превышал таковой у тех, кто не получал эти средства. Hennessy и коллеги (2002) ретроспективно изучали частоту случаев остановки сердца и желудочковой аритмии у лиц с леченой шизофренией и в когорте из 90 тыс. человек без шизофрении, составившей контрольную группу и взятой из трех программ Medicaid (США) за период

между 1993 и 1996 годами. Для лечения пациентов использовались такие антипсихотические средства, как клозапин, галоперидол, рисперидон и тиоридазин. Среди лиц, лечившихся по поводу шизофрении, случаев остановки сердца и желудочковой аритмии было больше, чем в контрольной группе. Относительный риск остановки сердца и желудочковой аритмии у тех, кто принимал рисперидон, составлял 1,5, но связи “доза–реакция” не отмечалось [56].

Биохимические параллели развития атеросклеротического и воспалительного процессов.

Развитие гиперхолестеринемии невозможно понять без оценки состояния транспортных форм холестерина — липопротеинов (ЛП). Выделяют четыре основных класса липопротеинов: хиломикроны, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Липопротеинов, включая их промежуточные формы, значительно больше. С помощью малоуглового рентгеновского рассеяния в сыворотке крови можно выделить 16-18 различных фракций [79]. Хиломикроны (ХМ) — самые крупные ЛП частицы. Синтез ХМ осуществляется, главным образом, во всасывающих клетках кишечника, но он возможен и в печени при поступлении туда в большом количестве свободных жирных кислот или при высокоуглеводной диете.

ЛПОНП представляют целое липопротеиновое семейство. В качестве белкового компонента они содержат аполипопротеины В-100, С и Е. ЛПОНП в основном синтезируются в печени, но могут синтезироваться и во всасывающих клетках кишечника. Местом синтеза их в клетке является гладкий и шероховатый эндоплазматический ретикулум, где процесс начинается, и аппарат Гольджи, где он заканчивается. Основной функцией ЛПОНП является транспорт эндогенных ТГ, главным образом из печени в жировые депо. Транспорт триглицеридов (ТГ) может идти и от кишечника. За сутки ЛПОНП могут переносить от 25 до 50 г ТГ.

ЛПНП так же гетерогенны, как и ЛПОНП. В состав белкового компонента входят аполипопротеин В-100, С и в следовых количествах апо Е. Апо В-100 — основной белок ЛПНП. Основная функция ЛПНП связана с транспортом холестерина от печени к периферическим тканям. Эта фракция ЛП играет важную роль в патогенезе атеросклероза.

ЛПВП в плазме крови представлены двумя подфракциями: ЛПВП₂ и ЛПВП₃. ЛПВП содержат около 50% всех аполипопротеинов плазмы крови. Основными являются апоА-I, А-II, А-IV, но в небольших количествах присутствуют апоД, С-I, С-II, С-III и в ЛПВП₂ — Е. ЛПВП синтезируются в печени независимо от других ЛП. Распад ЛПВП также связан с печенью. ЛПВП рассматриваются как антиатерогенный класс липопротеинов [13, 105].

Липопротеины крови являются основной транспортной формой холестерина в организме. Сохранение определенного баланса его в клеточных мембранах, включая мембраны эндотелиальной выстилки сосудов, определяется соотношением атерогенных (ЛПОНП и ЛПНП) и антиатерогенных (ЛПВП) липопротеинов. Однако липопротеины являются также важнейшей транспортной формой триглицеридов, обеспечивающих периферические ткани необходимым количеством СЖК. В условиях стресса содержание ТГ — богатых ЛП крови значительно увеличивается [106].

При изучении патогенеза атеросклероза один из вопросов состоит в исследовании факторов, детерминирующих формирование атеросклеротической бляшки в стенке артерий. Ныне известно около 220 аполипопротеинов плазмы крови человека, среди них наиболее значимыми для патогенеза атеросклероза являются аполипопротеины АпоА1 и АпоВ. Повышенное содержание АпоВ — одно из основных звеньев в патогенезе атеросклеротического процесса. Исследования показали, что низкое содержание Апо-В в крови может служить одним из маркеров долголетия. Важная роль в атерогенезе отводится и содержанию АпоА1 в крови. Определение генетически обусловленных низких уровней АпоА1 может быть полезным для выявления больных с генетической предрасположенностью к раннему атеросклерозу коронарных артерий. АпоА1 осуществляет обратный транспорт — удаление холестерина из

тканей артериальной стенки. Отношение АпоВ к АпоА1, особенно если оно превышает 1,0, указывает на активный атеросклеротический процесс.

Все липопротеины синтезируются в основном в печени, где происходит метаболизм большинства лекарственных препаратов, в том числе и нейролептиков с помощью ферментов системы цитохрома P450. Цитохромы P450 ответственны за 75% реакций I фазы биотрансформации лекарственных средств и за метаболизм огромного числа пищевых веществ и эндогенных субстанций [14, 108].

Генотипические и фенотипические методы исследования полиморфизма метаболизма лекарственных средств, выбор тест-субстратов

Как фенотипирование, так и генотипирование может быть использовано для предсказания индивидуальной окислительной способности цитохромов P450.

Генотипирование имеет ряд преимуществ. Это исследование достаточно проводить один раз в жизни, метод не дает ложноположительных результатов и позволяет открыть еще не изученные виды мутаций [1].

Однако, определение нового вида мутаций не всегда позволяет говорить о ее функциональном значении, так как не все виды мутаций приводят к изменению фенотипа [1]. В связи с этим остается доля больных (1-5% для наиболее изученного полиморфизма CYP2D6), фенотип которых невозможно определить без использования тест-субстратов (в случае носительства неизвестного вида полиморфизма) [11, 12, 29, **Ошибка! Источник ссылки не найден.**47, 68]. Это особенно характерно для малоизученных популяций, например для населения Республики Татарстан и ряда других регионов Российской Федерации.

Для семейства CYP3A на сегодняшний день генотипирование не позволяет установить функциональную активность цитохромов, так как цитохромы этого семейства имеют мультигенный контроль активности [35].

Влияние внешних факторов, совместный прием лекарственных средств приводят к изменению генотипически обусловленной активности ферментов и генотипирование не отражает подобную изменчивость. Многие субстраты CYP2D6, а также и некоторые не-субстраты являются конкурентными ингибиторами фермента и приводят к выраженным лекарственным взаимодействиям, вследствие полного блокирования метаболизма совместно применяемых субстратов. Это может изменить фенотип *in vivo* быстрых окислителей до уровня промежуточных метаболитов или даже до медленных метаболитов. Феномен был назван фенотипированием. Фенотипирование *in vivo* было продемонстрировано для мощного ингибитора хинидина [9], антиаритмика флекаинида [34], селективного ингибитора обратного захвата серотонина пароксетина [75], ингибитора моноаминоксидазы А (MAO-A) моклобемида [9], а также для флуоксетина и флувоксамина [81]. В частности особую проблему может представлять лечение и генотипирование в психиатрии, поскольку большинство антидепрессантов и нейрорепарантов являются мощными ингибиторами CYP2D6 [73]. Более того, чувствительность генотипирования в предсказании ультрабыстрого метаболизма остается низкой [86].

К преимуществам фенотипирования можно отнести экономичность. Фенотипирование отражает реальную активность цитохромов P450 на момент проведения исследования, предоставляя возможность отследить влияние внешних факторов и совместного приема лекарственных средств на активность ферментов. Это является очень важным, так как способствует обнаружению более тесной связи активности цитохромов

P450 с результатами фармакотерапии, чем при использовании генотипирования.

Однако, многие лекарственные средства метаболизируются в нескольких цитохромах P450, хотя и с различной скоростью, что может потребовать определения активности нескольких изоформ цитохрома P450 одновременно. Разработаны специальные коктейли тест-субстратов для одновременного фенотипирования нескольких изоформ цитохрома P450. Однако в данном случае возрастает риск побочных эффектов и появляется риск фармакокинетического взаимодействия тест-субстратов. С другой стороны, методы фенотипирования, обладающие требуемым уровнем специфичности, разработаны только для определения активности двух изоформ цитохрома P450 — CYP2D6 и CYP2C19 [78]. Хотя для определения активности второго фермента рекомендуется мефенитоин, являющийся недостаточно безопасным тест-субстратом.

Кроме того, многие тест-субстраты для CYP2D6 (дебризохин, спартеин, декстрометорфан) не могут быть использованы в широкой клинической практике в России, так как не имеют регистрации служб фармаконадзора и поэтому недоступны.

Тест-субстраты семейства цитохромов P450 CYP3A не обладают специфичностью, так как метаболизируются в нескольких изоформах этого семейства, а также часто являются субстратами р-гликопротеина [10]. Результаты типирования различными тест-веществами (мидазолам, кортизол, эритромицин) не всегда согласуются друг с другом [10].

В связи со всеми вышеперечисленными факторами, использование антипирина в качестве тест-субстрата суммарной окислительной активности печени выглядит особенно привлекательно.

1. АНТИПИРИНОВАЯ ПРОБА

Антипирин — соединение пиразолонового ряда. До 30-х годов 20-го столетия антипирин считался наиболее эффективным анальгетиком и жаропонижающим средством, и лишь в последнее время его использование в основном ограничено исследовательскими целями.

Антипирин как тест-субстрат для оценки функции печени был предложен в 1967 году [82]. Выбор антипирина в качестве тест-субстрата был сделан на основании данных об отсутствии влияния различных факторов на фармакокинетику препарата. Так, антипириновый тест не зависит от кровотока в печени [62], содержания белков в плазме (так как практически с ними не связывается), не изменяется при поражении почек. Кроме того, антипирин не экскретируется желчью, практически не выводится в неизменном виде почками, является малотоксичным, быстро и полностью (97-100%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, биотрансформация антипирина на 85-90% происходит с участием ферментов печени. В 1995-1996 годах было показано, что антипирин окисляется изоформами цитохрома P450, при чем в окислительном превращении антипирина участвуют практически все изоформы цитохрома P450, ответственные за лекарственный метаболизм (CYPs 1A2, 2A6, 2C, 2D6, 2E1, 3A, со слабым или умеренным преобладанием CYP 1A2) [21, 71]. Поэтому можно считать, что показатели антипиринового теста отражают суммарную окислительную способность изоформ цитохрома P450 печени.

После установления того факта, что антипирин не может быть использован для специфичной оценки активности отдельных цитохромов P450, этот тест-субстрат отошел на задний план. Однако, на сегодняшний день, как уже упоминалось, с одной стороны разработано очень мало специфичных тест-систем, а с другой стороны в клинической практике

необходима комплексная оценка активности нескольких изоферментов цитохрома P450.

Таким образом, антипирин может претендовать на роль универсального тест-субстрата для оценки *суммарной* активности изоферментов цитохрома P450. Антипириновый тест может коррелировать с фармакокинетическими и фармакодинамическими показателями лекарственной терапии. Например, получены веские доказательства взаимосвязи константы элиминации антипирина и фармакодинамики и константы элиминации двух онкологических препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и CYP2C8, паклитаксела и доцетаксела [50].

Таким образом, результаты антипиринового теста по-прежнему имеет клиническое значение [88, 89].

Порядок проведения антипиринового теста

Метод определения концентрации антипирина в слюне

Утром натощак обследуемые должны принять 500 мг антипирина внутрь. Забор образцов слюны проводится через 3, 6, 9, 12 и 24 часа после приема антипирина. Объем каждого образца слюны должен составлять не менее 3 мл.

Концентрация антипирина в слюне или крови определяют спектрофотометрическим методом по Brodie et al. [107, 8] с небольшой модификацией (см. ниже).

Мы не поддерживаем предварительное центрифугирование слюны для осаждения крупных частиц взвеси, как это рекомендуют Семенюк А.В. и соавт. (1982) [107], так как этот этап по нашему мнению не является необходимым. Наличие нерастворимых и не взаимодействующих с используемыми реактивами включений не препятствует определению антипирина. В случае загрязнения образцов слюны взвесью, которая после

осаждения белков цинковым реактивом приводит к окрашиванию супернатанта, предварительное центрифугирование не позволяет решить эту проблему. Большинство лекарственных средств не мешает определению антипирина. Однако мы рекомендуем избегать приема биологически активных добавок и лекарственных трав, поскольку они имеют сложный состав и трудно исключить или подтвердить наличие или отсутствие взаимодействующих с нитритом компонентов. Нельзя проводить антипириновый тест на фоне лечения клозапином и метронидазолом, так как эти лекарственные средства взаимодействуют с нитритом с формированием сине-зеленого окрашивания, препятствующего корректному определению концентрации антипирина.

Осаждение белков и муцинов проводят с использованием цинкового реактива. Мы предлагаем пропорциональное уменьшение объемов слюны и всех реактивов в 3 раза (с 3 мл до 1 мл), так как в этом случае не происходит изменения показателей экстинции и облегчается сбор материала. К 1 мл слюны добавляют 1 мл дистиллированной воды, 1 мл цинкового реактива (10% раствор сульфата цинка в 1,44 н. растворе серной кислоты), 1 мл 0,75 н гидроксида натрия. Для получения прозрачного супернатанта смесь центрифугируют 20 минут при 3000 об/мин.

К 2 мл прозрачного супернатанта добавляют 50 мкл 4 н. серной кислоты и 100 мкл 0,2% нитрита натрия. Инкубацию проводят при комнатной температуре в течение 20 минут.

Оптическую плотность растворов определяют при длине волны 350 нм на спектрофотометре против контрольной пробы. Контрольная проба содержит 2 мл дистиллированной воды, 50 мкл 4 н. серной кислоты и 100 мкл 0,2% нитрита натрия. Все реакции проводят в двух параллельных сериях с последующим вычислением средней арифметической.

Калибровочную кривую строят по среднеарифметическим данным, полученным в результате трехкратного анализа образцов слюны,

содержащих 2, 4, 8, 12, 16 и 20 мкг/мл антипирина. В указанных пределах сохраняется линейная зависимость концентрация–оптическая плотность.

Концентрацию антипирина определяют по калибровочной кривой в мкг/мл.

Метод определения концентрации антипирина в сыворотке крови

Забор образцов крови проводят до приема 500 мг антипирина натощак (нулевая проба) и через 3, 6, 9, 12 и 24 часа после него. Объем каждого образца, за исключением пробы через 24 ч, составляет не менее 5 мл, через 24 часа после приема антипирина забирают не менее 10 мл крови. Для получения сыворотки образцы центрифугируют при 2000 об/мин 10 минут.

Осаждение белков проводят с использованием цинкового реактива. К 1 мл сыворотки крови добавляют 1 мл дистиллированной воды, 1 мл цинкового реактива (10% раствор сульфата цинка в 1,44 н. растворе серной кислоты), 1 мл 0,75 н гидроксида натрия. Для получения прозрачного супернатанта смесь центрифугируют 20 минут при 3000 об/мин.

К 2 мл прозрачного супернатанта добавляют 50 мкл 4 н. серной кислоты и 100 мкл 0,2% нитрита натрия. Инкубацию проводят при комнатной температуре в течение 20 минут.

Оптическую плотность растворов определяют при длине волны 350 нм на спектрофотометре против нулевой пробы. Все реакции проводят в двух параллельных сериях с последующим вычислением средней арифметической.

Калибровочную кривую строят по среднеарифметическим данным, полученным в результате трехкратного анализа образцов сыворотки крови,

содержащих 2, 4, 8, 12, 16 и 20 мкг/мл антипирина. В указанных пределах сохраняется линейная зависимость концентрация–оптическая плотность.

Концентрацию антипирина определяют по калибровочной кривой в мкг/мл.

Расчет параметров фармакокинетики антипирина

Для определения параметров фармакокинетики используют однокамерную математическую модель [100]. При этом можно рассчитать основные фармакокинетические параметры: период полувыведения (ч), константу элиминации (ч^{-1}), объем распределения (л), удельный объем распределения (л/кг), клиренс (л/ч), удельный клиренс антипирина (л/ч/кг), — и дополнительные: максимальную концентрацию с поправкой по массе тела (мкг/мл/кг), максимальную концентрацию (мкг/мл), кажущуюся максимальную концентрацию (мкг/мл), удельную кажущуюся максимальную концентрацию (мкг/мл/кг), площадь под кривой «концентрация антипирина-время» в интервале от 0 до 24 ч (мкг*ч/мл), удельную площадь под кривой «концентрация антипирина-время» в интервале от 0 до 24 ч (мкг*ч/мл/кг), площадь под кривой «концентрация антипирина-время» в интервале от 0 до бесконечности (мкг*ч/мл), удельную площадь под кривой «концентрация антипирина-время» в интервале от 0 до бесконечности (мкг*ч/мл/кг). При этом определяющим параметром для антипиринового теста является период полувыведения.

Для расчета фармакокинетических параметров однокамерной математической модели используется статистический метод экспоненциальной регрессии. Все расчеты можно производить в среде Excel. В однокамерной математической модели фармакокинетики лекарственных средств, в нашем случае антипирина, зависимость концентрации лекарственного вещества от времени имеет

экспоненциальный характер. Уравнение линии экспоненциального тренда имеет вид:

$$C(t) = C_0 e^{-k_{el} \cdot t}$$

где $C(t)$ — концентрация антипирина в крови (слюне) спустя t часов после приема антипирина внутрь (мкг/мл);

C_0 — экстраполированная (кажущаяся максимальная) концентрация в нулевой временной точке (мкг/мл);

e — основание натурального логарифма ($\sim 2,7$);

k_{el} — константа элиминации антипирина ($ч^{-1}$);

t — время (ч).

По измеренным значениям концентрации антипирина в 5 временных точках Excel автоматически рассчитывает значения констант уравнения экспоненциального тренда: константы элиминации антипирина и экстраполированной концентрации в нулевой временной точке:

$$C^0 = C(t) / e^{-k_{el} \cdot t} [100]$$

Константа элиминации и период полувыведения антипирина имеют связь:

$$T_{1/2} = 0,693 / k_{el}$$

Зная экстраполированную концентрацию антипирина легко рассчитать объем распределения:

$$Vd = D / C_0,$$

где Vd — объем распределения антипирина (л);

D — доза антипирина, принятого внутрь (в нашем случае 500 мкг);

C_0 — экстраполированная (кажущаяся максимальная) концентрация в нулевой временной точке (мкг/мл).

Клиренс рассчитывают по формуле:

$$Cl = Vd \cdot k_{el},$$

где Cl — клиренс антипирина (л/ч);

Vd — объем распределения антипирина (л);

k_{el} — константа элиминации антипирина ($ч^{-1}$).

Интерпретация результатов антипиринового теста

При проведении антипиринового теста по указанному выше методу период полувыведения антипирина у здоровых добровольцев варьирует в пределах от 3,37 до 47,2 ч, при этом значение периода полувыведения менее 10 часов свидетельствует о быстром фенотипе, в интервале от 10 до 20 часов – о среднем фенотипе, более 20 часов - о медленном фенотипе окислительного метаболизма в печени.

Обзор результатов антипиринового теста по данным литературы [82, 98]

При изучении общего клиренса и периода полувыведения антипирина у людей разного пола было показано, что скорость окисления его у мужчин выше, чем у женщин, хотя есть данные о сходстве величин клиренса антипирина у лиц обоего пола. У пожилых людей в сравнении с молодыми период полувыведения антипирина увеличен в среднем на 16%, клиренс снижен на 19%, а скорость окисления вещества уменьшается с увеличением возраста в большей степени у мужчин, чем у женщин. У здоровых детей величины отношения общего клиренса антипирина к единице объема печени близки к таковым у взрослых.

В ранние сроки беременности (6-12 недель) период полувыведения антипирина снижается, в период беременности 27-32 недели оно опять увеличивается, а в поздние сроки опять снижается, но остается выше контрольных величин. У кормящих женщин клиренс антипирина повышается, а период полувыведения снижается.

В ряде работ отмечено влияние на метаболизм антипирина географических и сезонных факторов.

Существенное влияние на биотрансформацию антипирина оказывает характер питания. Высокобелковая и высококалорийная диета приводит к ускорению метаболизма антипирина. Дефицит белка в рационе, а также углеводная диета вызывают противоположный эффект. Лишение организма воды в течение 96 часов приводит к снижению клиренса антипирина на 27%. Значительное сокращение периода полувыведения антипирина наблюдается у истощенных людей. У детей в острой фазе недоедания отмечается снижение скорости метаболизма антипирина, что проявляется в увеличении выведения неизмененного вещества и уменьшения количества его метаболитов. После восстановления питания показатели фармакокинетики антипирина нормализуются.

Существенное влияние на фармакокинетику антипирина оказывают некоторые витамины. У 5 из 8 добровольцев, получавших тиамин в дозе 4 мг 3 раза в сутки в течение недели, период полувыведения антипирина в слюне уменьшался с 12,4 до 7,17 часов. С увеличением суточной дозы витамина в течение того же срока отмечена тенденция к удлинению периода полувыведения антипирина у 3 из 5 лиц. У морских свинок, содержащихся на аскорбатдефицитной диете, период полувыведения антипирина значительно удлиняется. Недостаточность аскорбиновой кислоты у людей также приводит к снижению метаболического клиренса антипирина. А назначение витамина в течение 2 недель приводит к его нормализации. У пожилых людей с нормальной обеспеченностью аскорбиновой кислотой дополнительное назначение витамина в терапевтической дозе не влияет на период полувыведения и плазменный клиренс. При увеличении дозы аскорбата до 1 г в сутки в течение недели наблюдается отчетливое ускорение метаболизма.

Опыты на животных, а также клинические наблюдения свидетельствуют, что многие лекарственные вещества, совместно назначаемые с антипирином, могут существенно влиять на параметры его фармакокинетики. Индукторы микросомального окисления ускоряют

метаболизм антипирина. Так, фенобарбитал в дозе 50 мг/кг в сутки в течение 14 дней приводит к увеличению клиренса антипирина на 190% и уменьшает период полувыведения антипирина в 1,5 раза. Выведение неизмененного антипирина с мочой при этом снижается до 1,4%. Фенобарбитал у человека (100 мг , 8 дней) вызывал ускорение метаболизма антипирина в основном до норантипирина. С увеличением дозы фенобарбитала до 500 мг в сутки его эффект значительно возрастал. Общий клиренс при этом увеличивался на 16% с одновременным значительным снижением периода полувыведения. Период полувыведения антипирина уменьшается у людей, принимающих зиксорин, дибазол, карбамазепин и сульфапиразон. У больных циррозом печени (в стадии декомпенсации) спиронолактон (внутри 200 мг в сутки, 13 дней) приводил к укорочению периода полувыведения и уменьшению объема распределения, увеличению константы выведения и общего клиренса антипирина на 20-40%. В отличие от спиронолактона фуросемид и парацетез не изменяют параметры клиренса антипирина. Стимулирующее влияние на биотрансформацию антипирина у больных оказывает также фенитоин. Пропранолол оказывает противоположное действие. Клиренс под его влиянием уменьшается на 14,7%. Уменьшается клиренс антипирина с 43,2 до 28,7 л/минуту и верапамил, период полувыведения антипирина под его влиянием возрастает с 13,1 до 16,6 часа. У женщин, принимающих противозачаточные средства, клиренса антипирина снижен, а период полувыведения уменьшается на 62%, а клиренс возрастает на 255%. При этом в моче определяется в основном 4-гидроксиантипирин, превышающий по концентрации в 4 раза исходные значения. К ускорению выведения антипирина из плазмы крови крыс приводят буталбитал, 1,3-бис(2-хлорэтил)-1-нитромочевина, преднизолон и ксилол.

Лекарственные средства, ингибирующие микросомальное окисление в печени (2-аллил-2-изопропилацетамид, метирапон, альфа-нафтофлавон, актиномицин D, винкристин, циклофосфамид, метотрексат и особенно 5-

фторурацил), снижают биотрансформацию антипирина. Назначение добровольцам циметидина (200 мг 5 раз в сутки, 8 дней) сопровождается увеличением периода полувыведения и снижением клиренса антипирина на 25%. Ингибирует монооксигеназную систему человека кетоконазол. Ранитидин, 9-гидроксиэллитацин, ибупрофен и н-бутилмолонат не оказывают достоверного влияния на параметры фармакокинетики антипирина.

Прием этанола сопровождается снижением периода полувыведения антипирина до 80%. Двухнедельная абстиненция у алкоголиков приводила к снижению скорости убыли антипирина из плазмы. Отмечено уменьшение периода полувыведения антипирина у курящих по сравнению с некурящими. При этом возрастает суммарная экскреция метаболитов антипирина с преимущественным выведением 4-гидроксиантипирина и норантипирина.

Введение животным 3-метилхолантрена приводит к увеличению клиренса антипирина с 17 до 75 мл/мин/кг, сопровождающемуся повышением выведения с мочой 4-гидроксиантипирина и норантипирина. Однако выведение 3-гидроксиметилантипирин при этом снижалось. У человека 3-метилхолантрен ускоряет метаболизм антипирина в 1,5-4 раза.

Изменение метаболизма антипирина обнаружено также при многих патологических состояниях животных и человека. При экспериментальном циррозе печени и острой печеночной недостаточности у крыс обнаружено значительное увеличение периода полувыведения антипирина. У людей выраженные изменения фармакокинетики антипирина обнаруживаются при компенсированных заболеваниях печени, острых гепатита и особенно при запущенных циррозах и хронических гепатитах. У людей с заболеваниями печени выявлена корреляция клиренса антипирина, объема печени и тяжести заболевания. Установлено существенное влияние на метаболизм антипирина у этих больных диеты, курения, алкоголя, кофе и чая. Отмечено увеличение периода полувыведения и снижение клиренса

антипирина при декомпенсированных хронических легочных заболеваниях, сахарном диабете, а также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Противоположная картина наблюдается при гипертиреозе. У больных с синдромом Жильбера, а также при наложении кишечного шунта больным с ожирением не выявлено существенных изменений в метаболизме антипирина. Приведенные данные свидетельствуют о том, что определение в крови или слюне кинетики концентрации антипирина, а также профиля и соотношения продуктов его гидроксирования в моче позволяет оценить в клинических условиях активность гидроксилирующей (монооксигеназной) системы печени человека, а следовательно и состояние ее основной лекарственно-метаболизирующей функции, что, несомненно, является важным для оптимизации фармакотерапии.

Таблица 1. Факторы, влияющие на период полувыведения антипирина [82, 98].

Факторы, уменьшающие период полувыведения антипирина	Факторы, увеличивающие период полувыведения антипирина	Факторы, не изменяющие период полувыведения антипирина
Ранние сроки беременности	Пожилой возраст	Жевание листьев колы
Период кормления грудью у женщин	Поздние сроки беременности	Воспроизведение кинетики антипирина у лиц в течение 1 года
Алкоголь	Женский пол	
Курение	Высокоуглеводистая пища	
Лишение воды	Цирроз печени, гепатиты	
Истощение	Сахарный диабет	
Высокобелковая и высококалорийная диета	Сердечно-сосудистая декомпенсация	
Гипертиреоз	Легочная декомпенсация	
Остеомаляция	Гипотиреоз	
Постельный режим в течение 3 дней		
Капустная диета		
Поджаренная пища		
Лекарственные средства:	Лекарственные средства:	Лекарственные средства:
Фенобарбитал	Пропранолол	АКТГ
Метилхолантрен	Верапамил	Дексаметазон
Рифампицин	Метирапон	Фенфлурамин
Спиронолактон	Актиномицин	Гидрокортизон
Витамин В1	Винкристин	Десметилимипрамин
Витамин С	5-фторурацил	Лоразепам
Дибазол	Метотрексат	Нортриптилин
Резерпин	Циметидин	Имипрамин
Зиксорин	Кетоконазол	
Преднизолон	Аллопуринол	
Сульфапиразон	Аминопирин	
Карбамазепин	Дисульфирам	
Контрацептивы	Леводопа	
Амобарбитон	Передозировка	

	парацетамола	
Антипирин	Этинилэстрадиол+норгестрол	
Хлоримипрамин	Норэтинодрел+местранол	
Этанол	Дельта-9-	
Галофенат	тетрагидроканнабинол	
Хинин		

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ АНТИПИРИНОВОГО ТЕСТА В УСЛОВИЯХ ПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Изучение фенотипической вариабельности суммарной окислительной способности печени

Период полувыведения антипирина у психически больных варьировал в пределах от 3,37 до 39,4 ч, кривая распределения больных по периоду полувыведения антипирина с достоверностью, $p=0,018$ отличалась от нормальной (рис.1).

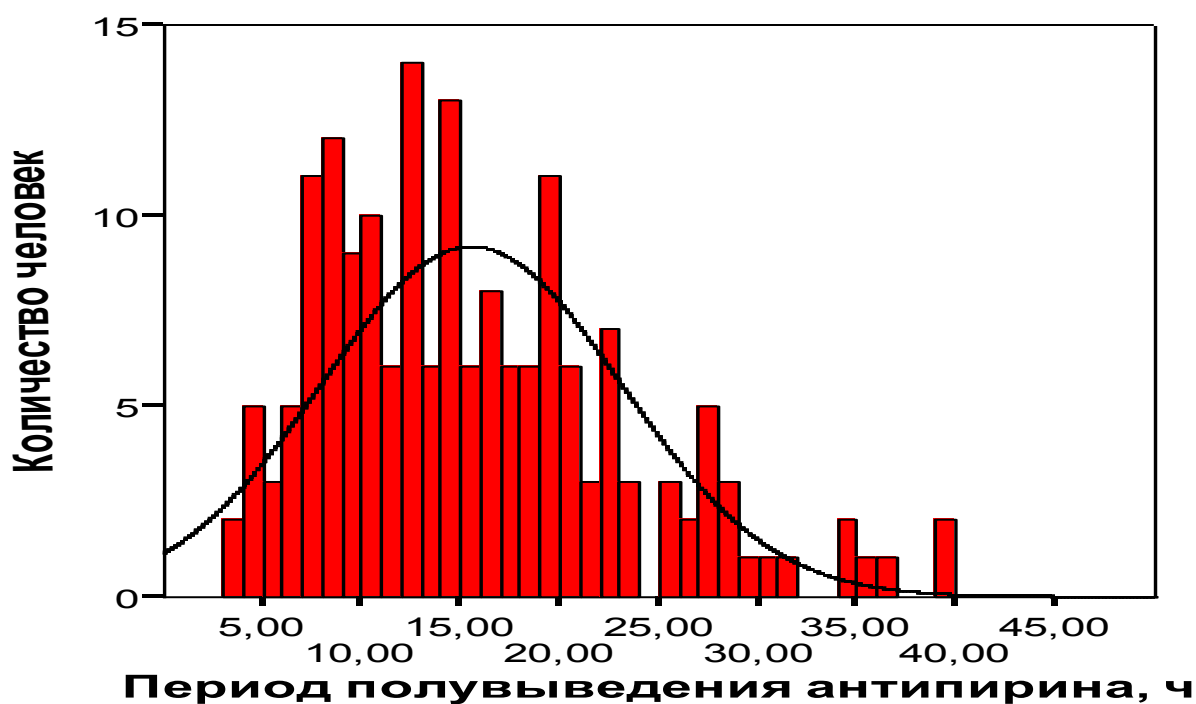
Период полувыведения антипирина у здоровых добровольцев варьировал в пределах от 3,37 до 47,2 ч (рис. 1). С вероятностью ошибки $p=0,029$ распределение здоровых добровольцев отклоняется от нормального (рис. 1).

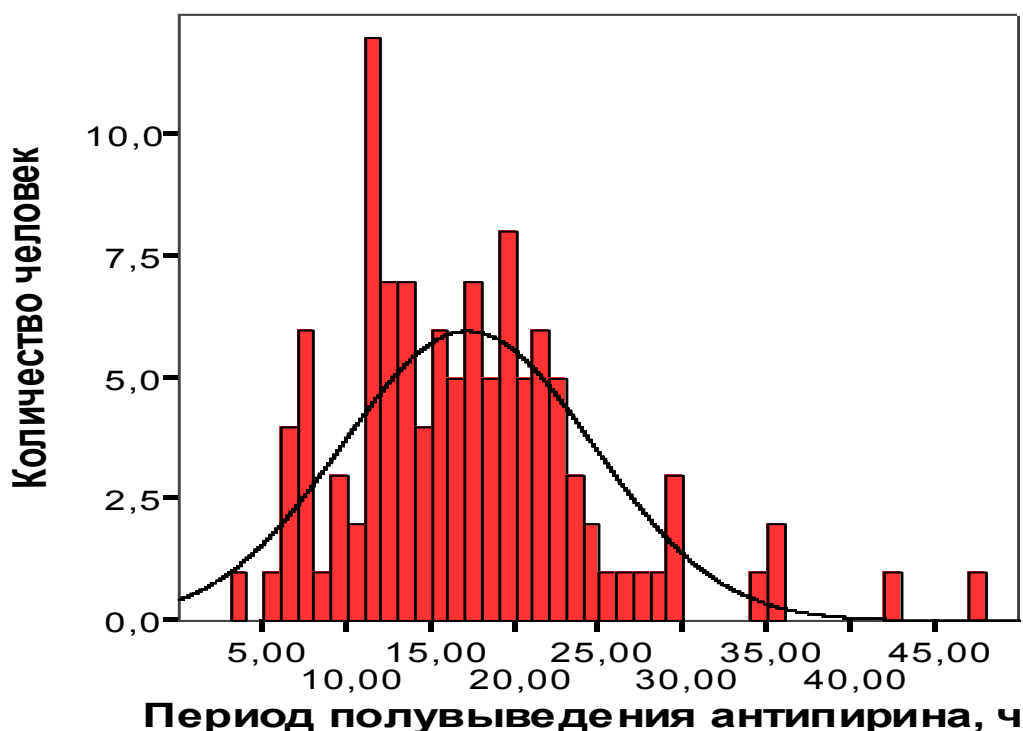
Анализ параметров фармакокинетики антипирина психически больных и здоровых добровольцев Республики Татарстан в зависимости от возраста и пола

Поскольку среди пациентов Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ РТ присутствовали обследуемые старше 60 лет, и в литературе имеется информация о снижении суммарной окислительной способности печени после 60 лет [76], все обследованные были распределены по возрасту на 3 группы (до 40 лет включительно, от 40 до 60 лет включительно, старше 60 лет). В популяционный анализ не

вошли больные, получавшие индукторы метаболизма (карбамазепин, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал).

При анализе пациентов по трем возрастным группам, распределенных по полу, тест Краскела-Уоллиса показал статистически значимое различие удельного клиренса антипирина у мужчин, $p=0,05$ и тенденцию различия константы элиминации и клиренса $p=0,079$ и $p=0,075$. При этом клиренс и удельный клиренс в сравнении психически больных мужчин до 40 лет включительно и от 40 до 60 лет включительно статистически значимо не различались, $p>0,1$ (рис. 2).





Добровольцы

Рис.1. Распределение больных Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ РТ и здоровых добровольцев Республики Татарстан по периоду полувыведения антипирина и нормальная кривая (2000-2004 гг.). Тест Колмогорова-Смирнова на нормальность для психически больных, $p=0,018$. Тест Колмогорова-Смирнова на нормальность для здоровых добровольцев, $p=0,029$ (распределение психически больных и здоровых добровольцев по периоду полувыведения антипирина достоверно отличается от нормального)

В то же время удельный клиренс в группе от 40 до 60 лет включительно превышал удельный клиренс в группе старше 60 лет 59%, $p=0,021$. Удельный клиренс антипирина в группе пациентов старше 60 лет был также снижен относительно удельного клиренса антипирина в группе больных мужчин до 40 лет включительно (на 35%, $p=0,047$).

Константа элиминации также была снижена в группе психически больных мужчин старше 60 лет, на 34% в сравнении с мужчинами до 40 лет включительно ($p=0,029$) и на 35% в сравнении с мужчинами от 40 до 60 лет включительно ($p=0,037$).

Влияние возраста на параметры фармакокинетики антипирина у женщин, страдающих психическими расстройствами, было менее выражено, чем у мужчин. Сравнение по возрасту с распределением женщин на три возрастные группы периода полувыведения антипирина, константы элиминации, максимальной концентрации, объема распределения, клиренса не обнаружило статистически значимых различий.

Отмечалась тенденция к зависимости удельного объема распределения антипирина, $p=0,065$, и удельного клиренса антипирина $p=0,095$ от возраста. Удельный объем распределения антипирина у женщин, пациентов психиатрического стационара, в возрасте до 40 лет включительно был максимальным и превышал на 17% удельный объем распределения в возрастной группе от 40 до 60 лет включительно, $p=0,011$. Удельный клиренс антипирина женщин до 40 лет включительно также был максимальным и превышал удельный клиренс антипирина в возрастной группе от 40 до 60 лет включительно на 56%, $p=0,019$.

У здоровых мужчин различия в возрастных группах до 40 лет включительно и от 40 до 60 лет были мало выражены. Удельный клиренс антипирина был статистически значимо снижен на 31% у мужчин старше 40 лет, $p=0,016$.

При сравнении параметров фармакокинетики антипирина у женщин разных возрастных групп (младше и старше 40 лет) выявлено статистически значимое различие по следующим параметрам фармакокинетики антипирина.

Период полувыведения антипирина у женщин в возрасте от 40 до 60 лет включительно превышал на 37% период полувыведения более молодых женщин (до 40 лет включительно), $p=0,001$. Повышение периода полувыведения антипирина закономерно сопровождалось снижением

константы элиминации на 27% у женщин в возрастной группе от 40 до 60 лет включительно, $p < 0,001$.

У женщин старше 40 лет был снижен на 29% удельный клиренс антипирина, $p < 0,001$ (рис. 2).

Таким образом, у здоровых добровольцев старше 40 лет происходит снижение суммарной окислительной способности печени, по результатам антипиринового теста, в большей степени у женщин.

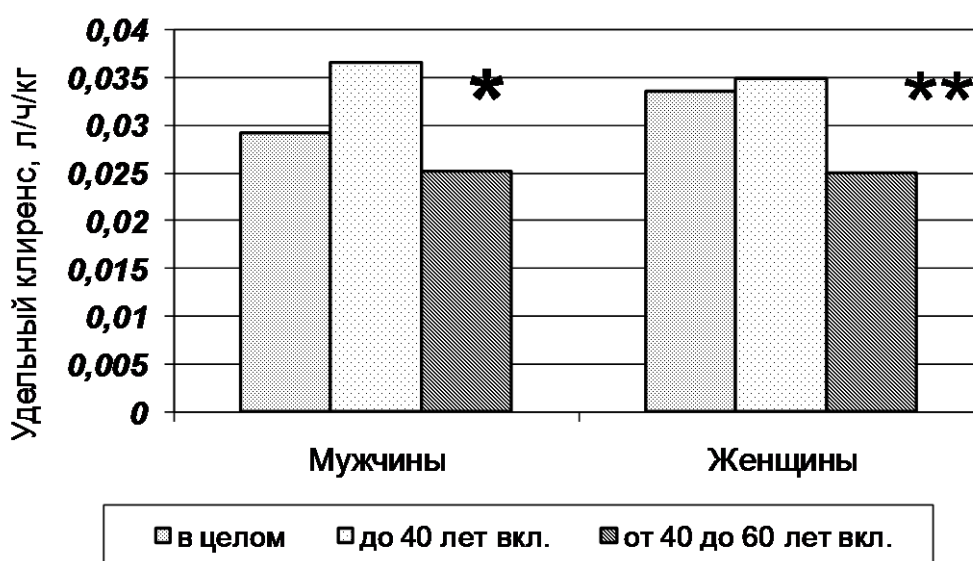


Рис.2. Удельный клиренс антипирина у здоровых добровольцев, в сравнении по полу и возрасту (медиана), * — $p < 0,05$ в сравнении с мужчинами в возрасте до 40 лет включительно; ** — $p < 0,05$ в сравнении с женщинами в возрасте до 40 лет включительно

Особенности биотрансформации антипирина у больных шизофренией

При анализе параметров фармакокинетики антипирина у больных шизофренией были исключены пациенты, получавшие на момент

исследования или за 1 месяц до него индуктор метаболизма антипирина — карбамазепин.

Период полувыведения антипирина варьировал от 3,7 до 39,4 ч. По тесту Колмогорова-Смирнова с вероятностью ошибки $p=0,046$ распределение больных шизофренией отличалось от нормального (рис. 3).

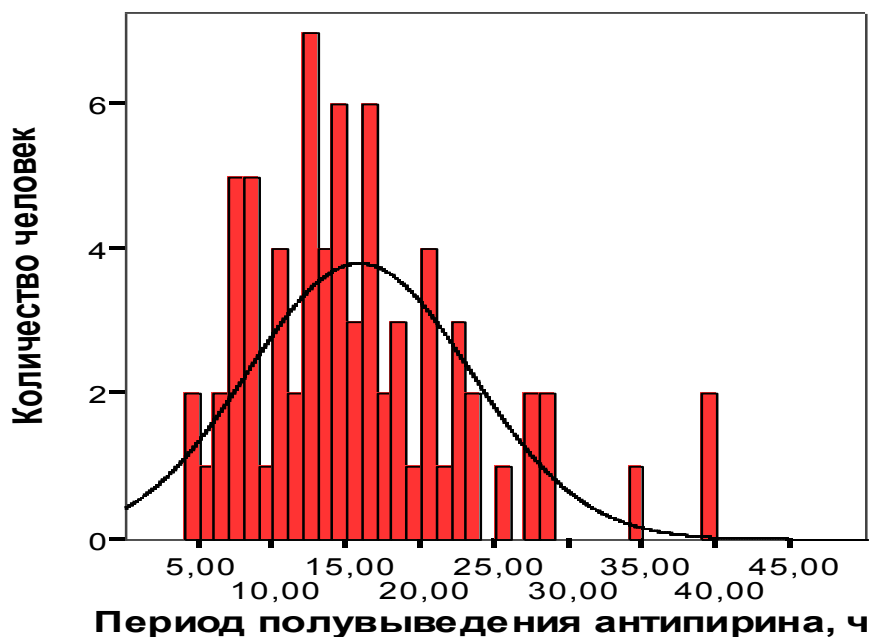


Рис.3. Распределение больных шизофренией Республиканской клинической психиатрической больницы МЗ РТ по периоду полувыведения антипирина и нормальная кривая (2000-2004 гг.)

Тест Колмогорова-Смирнова на нормальность, $p=0,046$

Распределение больных шизофренией по периоду полувыведения антипирина позволяет выделить группы медленных и быстрых метаболизаторов. На гистограмме распределения наименьшее число больных отмечено при значениях периода полувыведения антипирина в диапазоне от 9 до 10 ч и от 19 до 20 ч, что соответствует определению антимода. Разделение на фенотипы по значениям антимода принято в фармакогенетических исследованиях. Таким образом, была выделена

группа больных шизофренией, быстрых метаболизаторов, с периодом полувыведения антипирина менее 10 ч, и группа медленных метаболизаторов, с периодом полувыведения антипирина более 20 ч.

Распределение больных шизофренией пациентов на 2 группы проводили в двух вариантах. В первом варианте распределения больных была выделена группа пациентов — «быстрых метаболизаторов» с периодом полувыведения антипирина менее 10 ч и группа пациентов с периодом полувыведения антипирина более 10 ч. Во втором варианте распределения больных мы разделили пациентов на группу «медленных метаболизаторов» с периодом полувыведения антипирина более 20 ч и группу пациентов с периодом полувыведения антипирина менее 20 ч. Анализ переносимости нейролептической нагрузки проводили отдельно для мужчин и женщин.

Больные шизофренией с периодом полувыведения антипирина менее 10 ч, были более устойчивы к побочному действию нейролептиков в сравнении с больными шизофренией с периодом полувыведения антипирина более 10 ч. Минимальная суточная доза нейролептиков, вызывавшая побочные эффекты у больных шизофренией мужчин, относящихся к быстрым метаболизаторам, превышала таковую у больных шизофренией мужчин, период полувыведения которых был более 10 ч, на 143% ($p=0,006$) (рис. 4), у женщин быстрых метаболизаторов — на 267% ($p=0,05$) (рис. 5).

Больные шизофренией с периодом полувыведения антипирина более 20 ч, были более чувствительны к побочным эффектам нейролептиков в сравнении с больными шизофренией, период полувыведения антипирина которых не превышал 20 ч. Так минимальная суточная доза нейролептиков, вызвавшая побочный эффект, у больных шизофренией мужчин–медленных метаболизаторов была на 57% меньше, чем у средних и быстрых метаболизаторов, $p=0,034$ (рис. 6), а у больных шизофренией женщин–медленных метаболизаторов — на 50% меньше, чем у быстрых и средних метаболизаторов, $p=0,028$ (рис. 7).

Максимальная суточная доза нейролептиков, переносимая без нежелательных лекарственных реакций, у больных шизофренией мужчин–медленных метаболизаторов в сравнении с больными шизофренией мужчинами с периодом полувыведения антипирина менее 20 ч, была снижена на 27% ($p=0,06$) (рис.6).

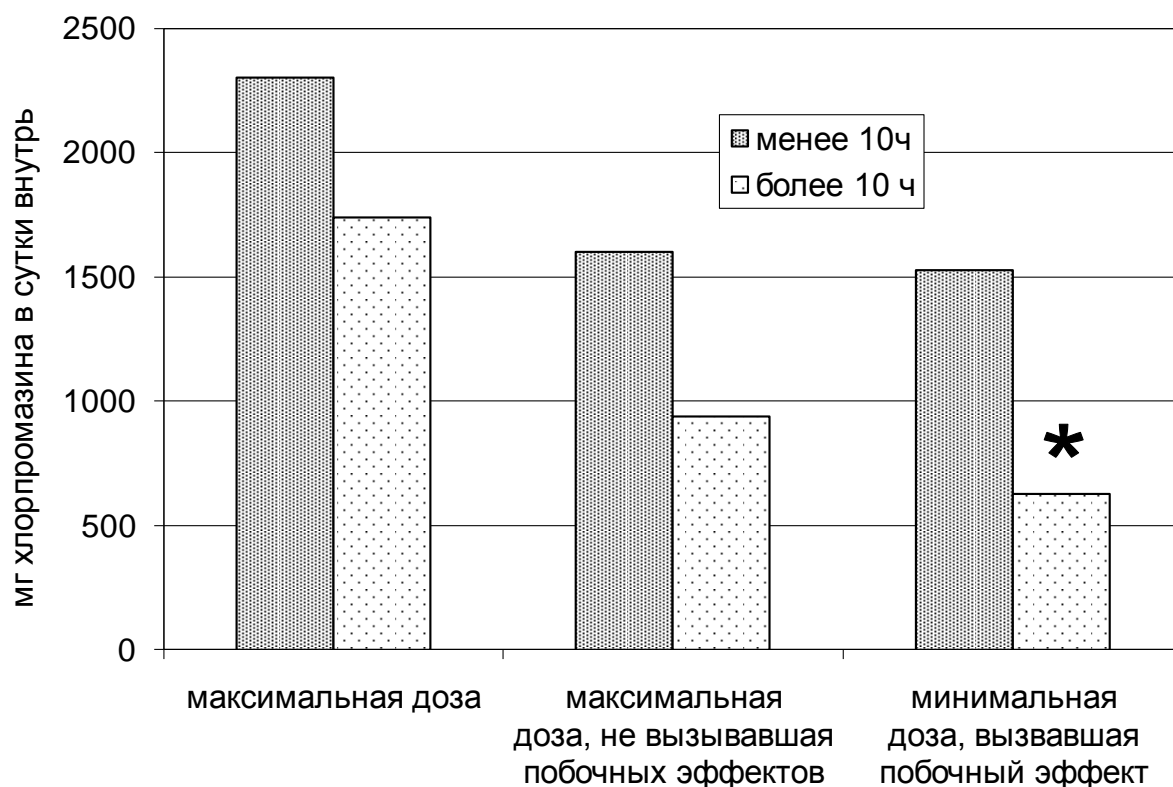


Рис. 4. Нейролептическая нагрузка у больных шизофренией мужчин, распределенных по периоду полувыведения антипирина (более и менее 10 ч) в сравнении, * $p<0,05$

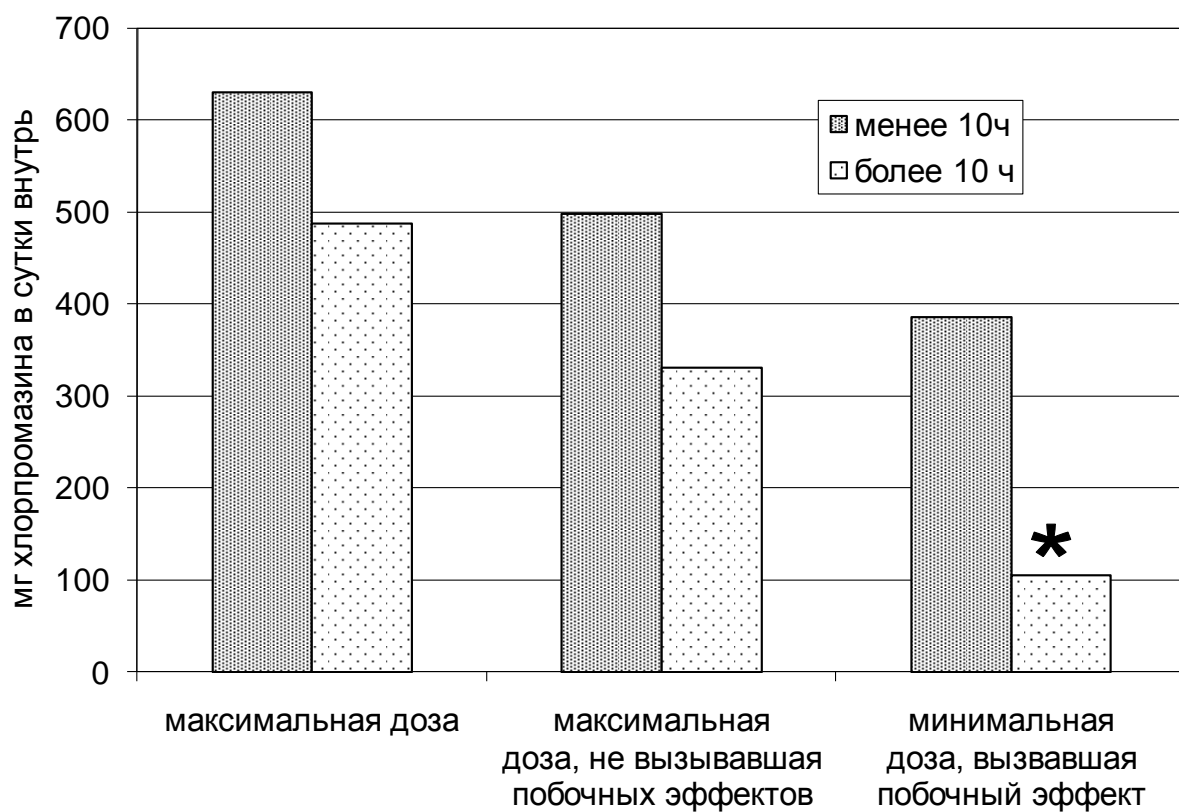


Рис.5. Нейролептическая нагрузка у больных шизофренией женщин, распределенных по периоду полувыведения антипиринна (более и менее 10 ч) в сравнении, * $p < 0,05$.

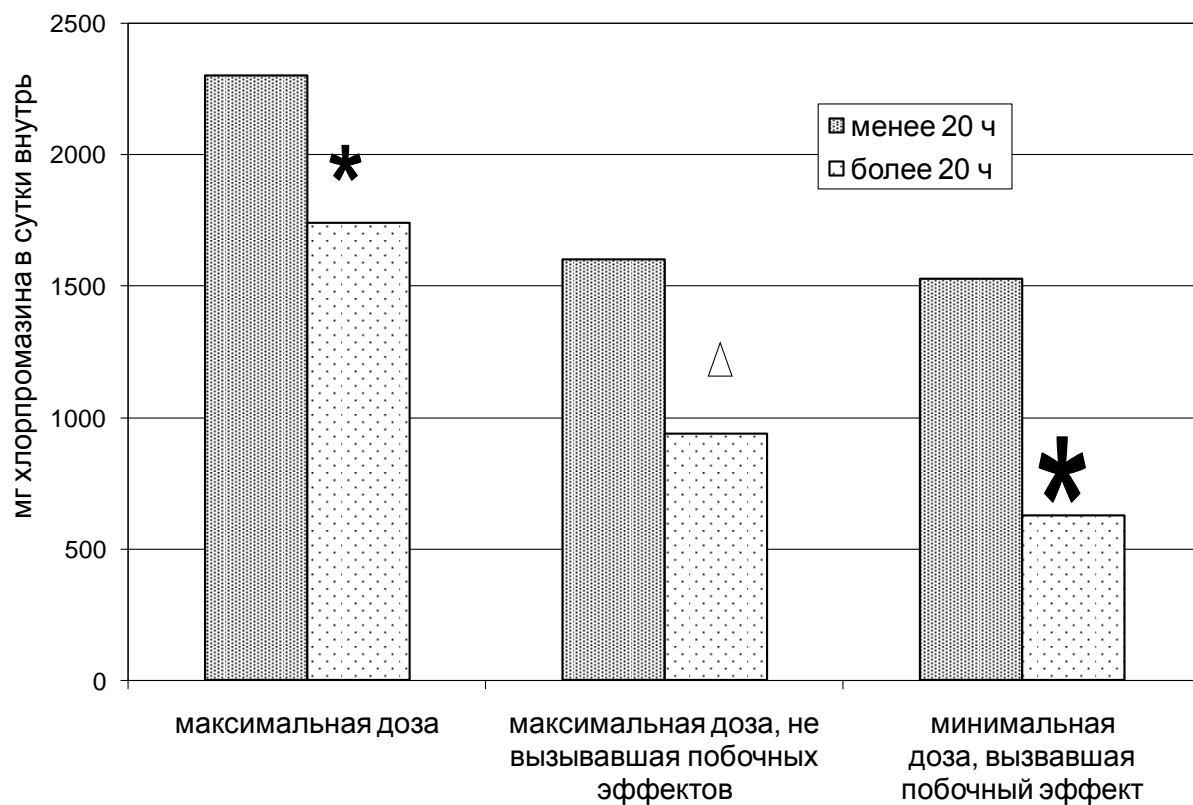


Рис.6. Нейролептическая нагрузка у больных шизофренией мужчин, распределенных по периоду полувыведения антипирина (более и менее 20 ч) в сравнении, Δ - $0,05 < p < 0,1$, * - $p < 0,05$.

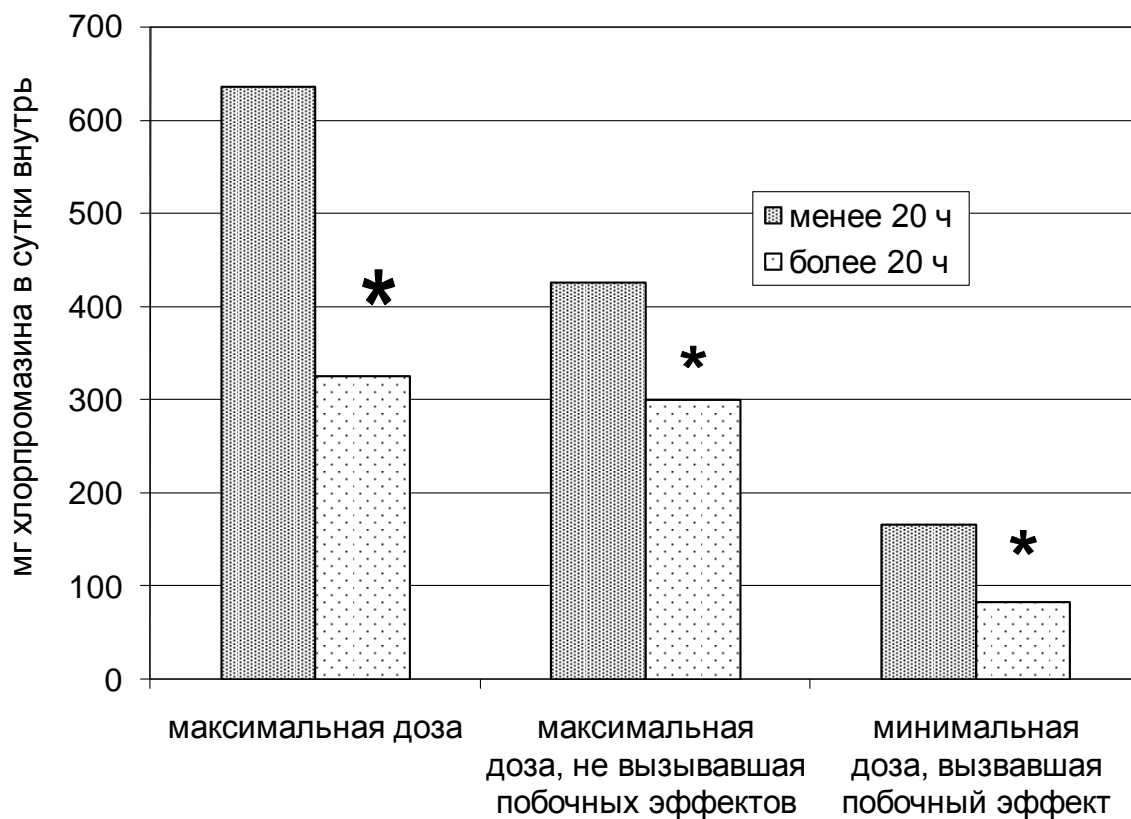


Рис.7. Нейролептическая нагрузка у больных шизофренией женщин, распределенных по периоду полувыведения антипирина (более и менее 20 ч) в сравнении, * $p < 0,05$

У больных шизофренией женщин—медленных метаболизаторов максимальная суточная доза нейролептиков, переносимая без нежелательных лекарственных реакций была ниже на 29% ($p=0,026$) (рис.7).

Влияние нейролептической терапии на показатели липидного обмена в зависимости от суммарной антиокислительной способности печени

У пациентов психиатрического стационара развитие атеросклеротического процесса изучено не в полной мере, так же как и вклад отдельных факторов риска. Сложность этого направления исследований связана с влиянием психотропных средств, которые оказывают свое влияние на различных этапах развития атеросклеротического процесса. Изучение влияния нейролептиков, как типичных, так и атипичных, на интенсивность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы, на обмен липопротеинов, уровень различных маркеров развития атеросклероза, а также во взаимосвязи с суммарной окислительной активностью печени, позволит выявить особенности воздействия этих препаратов на организм пациентов с психической патологией и, по возможности, выделить наиболее эффективные и безопасные лекарственные средства для наиболее рациональной фармакотерапии.

Имеется большое число генетически детерминированных особенностей реакций биотрансформации, которые могут существенно влиять на все этапы фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата [105].

Параметры биотрансформации антипиринина отражают активность многих изоферментов цитохрома P450, со слабым или умеренным преобладанием CYP1A2 [21, 71]. Как известно в метаболизм нейролептиков вовлечены изоформы цитохрома P450 CYP1A2 и CYP2D6 [3]. Различия в метаболизме и элиминации нейролептиков приводят к повышению риска поздних дискинезий у медленных метаболизаторов по генотипу CYP2D6 [3].

Суммарная окислительная способность печени снижается с возрастом как у психически больных, пациентов психиатрического стационара, так и у здоровых добровольцев. Уменьшение активности этой функции печени происходило у лиц обоего пола.

Нами показано влияние нейролептической терапии на изменение липидного профиля. В связи с этим чрезвычайно важным является изучение психотропных средств с учетом возраста, пола и индивидуальной чувствительности пациентов по периоду полувыведения антипирина.

Все пациенты психиатрического стационара были разделены на подгруппы: В зависимости от периода полувыведения больные подразделены на быстрых метаболитов (период полувыведения антипирина менее 10 часов) и средних-медленных метаболитов (период полувыведения выше 10 часов).

Кроме этого пациенты психиатрического стационара были разделены на группы: больные, получавшие пожизненную психотропную терапию (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы), условно названные «психически больные на психотропной терапии» первая группа (9 мужчин, 2 женщины, медиана возраста 36 лет). Вторую группу составили пациенты с психической патологией, получавшие терапию психотропными средствами ранее и не принимавшие на момент исследования, как минимум 6 месяцев, условно названные «психически больные с психотропной терапией в анамнезе» (13 мужчин и 3 женщины, медиана возраста 50 лет). Группу сравнения составили здоровые добровольцы (11 мужчин и 17 женщин медиана возраста).

Изучение липидного спектра показало, что средние-медленные метаболиты, среди больных психиатрического стационара, в большей степени подвержены влиянию психотропной терапии.

На фоне психотропной терапии происходит повышение уровня общего холестерина, ЛПНП, коэффициента атерогенности, уровней Апо-белков.

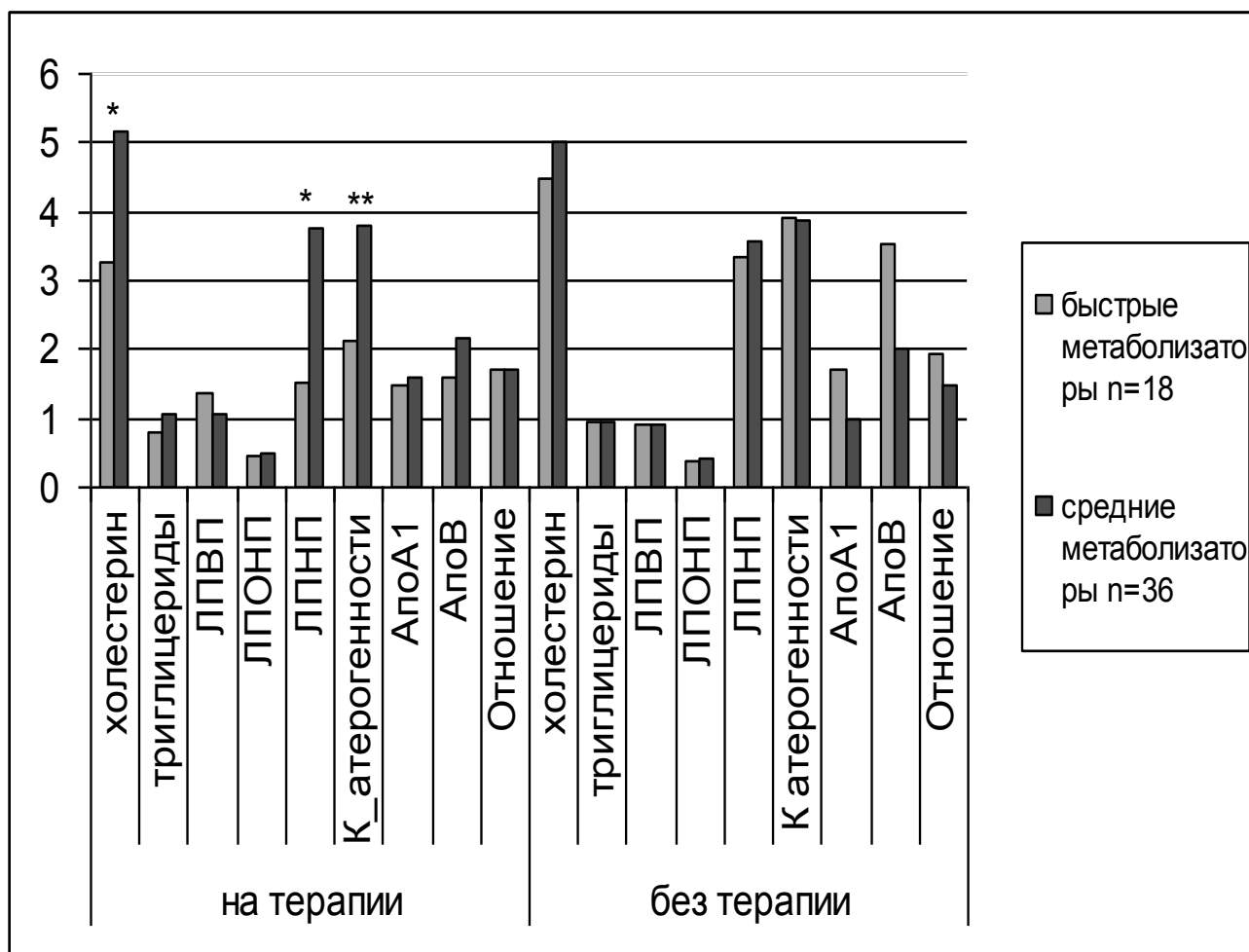


Рисунок 8. Показатели липидного обмена у психически больных в зависимости от наличия психотропной терапии и метаболизма антипирина

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении между группами по метаболизму антипирина

** $p = 0,060$ при сравнении между группами по метаболизму антипирина

Уровень общего холестерина у пациентов средних-медленных метаболизаторов получающих терапию нейролептическими средствами превышает на 37% показатель общего холестерина сыворотки крови

пациентов, быстрых метаболизаторов на терапии нейролептиками (Рисунок 8).

Уровни триглицеридов, ЛПВП, ЛПОНП не различались у пациентов на терапии психотропными средствами, в зависимости от суммарной окислительной активности печени.

Показатель уровня ЛПНП у пациентов средних-медленных метаболизаторов превышал показатель ЛПНП у пациентов с быстрой окислительной способностью печени, находившихся на терапии психотропными средствами в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Отмечена тенденция к повышению коэффициента атерогенности у пациентов на психотропной терапии со средним-медленным типом окислительных реакций пациентов с быстрым метаболизмом на 44% ($p = 0,060$).

Уровни Апо-белков не имели различий у пациентов на психотропной терапии в зависимости от суммарной антиокислительной активности печени.

В группе пациентов без нейролептического лечения не выявлены изменения в показателях липидного спектра в зависимости от метаболизма антипирина.

Таким образом, выявлен дополнительный фактор риска развития атерогенных изменений у психически больных пациентов, получавших психотропную терапию—низкая окислительная способность печени. У пациентов этой подгруппы установлено повышение уровня общего холестерина, ЛПНП и была обнаружена тенденция к повышению коэффициента атерогенности.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый способ оценки суммарной окислительной способности печени по значениям периода полувыведения и клиренса

антипирина из слюны доступен к использованию в широкой клинической и поликлинической практике. Определение динамики концентраций антипирина в слюне или крови позволяет определить не только состояние метаболизирующей лекарственные средства функции печени, но и оценить стадию заболевания печени. Суммарная оценка активности изоферментов цитохрома P450 печени является информативным диагностическим тестом для дозирования лекарственных средств у лиц с нарушением функции печени (например, при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы и у пожилых пациентов), а также при подборе индивидуальной дозы лекарственных средств у людей любого возраста.

Описанные методы определения содержания антипирина в слюне и крови и расчеты его фармакокинетических параметров достаточно просты в исполнении, не требуют дорогостоящей аппаратуры и в то же время они позволяют проводить не только качественную, но и количественную характеристику процессов микросомального окисления и детоксикации в клетках печени, отличаются высокой информативностью.

При изучении суммарной окислительной способности печени у психически больных пациентов, получавших психотропную терапию нами выявлен дополнительный фактор риска развития атерогенных изменений — низкая окислительная способность печени. У пациентов этой подгруппы установлено повышение уровня общего холестерина, ЛПНП и тенденция к повышению коэффициента атерогенности.

Тестовые вопросы:

1. Объем распределения жирорастворимых лекарственных средств у тучных больных:
 - а. уменьшается
 - б. уменьшается или не меняется
 - в. не меняется
 - г. не меняется или увеличивается
 - д. увеличивается

2. Биотрансформация лекарственных средств, метаболизирующихся в системе цитохромов, на фоне курения:
 - а. уменьшается
 - б. уменьшается или не меняется
 - в. не меняется
 - г. не меняется или замедляется
 - д. усиливается

3. От какого основного фактора зависит биоэквивалентность двух лекарств?
 - а. от фармакодинамических характеристик
 - б. от физико-химических характеристик
 - в. от дозы в единице лекарственной формы
 - г. от технологии изготовления
 - д. от состояния организма пациента

4. Какие побочные действия лекарственного средства не зависят от дозы?
 - а. связанные с фармакологическими свойствами
 - б. токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой
 - в. вторичные эффекты, обусловленные нарушением иммунобиологических свойств организма
 - г. иммунологические реакции немедленного и замедленного типов
 - е. синдром отмены

5. Прямое гепатотоксическое действие парацетамола определяется:
 - а. протоплазматическим ядом
 - б. избирательным накоплением в гепатоцитах

- в. окислением цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами печени с образованием высокорекреационно-способных метаболитов, инициирующих перекисное окисление липидов
- г. Активацией препаратом системы микросомальных монооксигеназ
- д. Подавление препаратом системы микросомальных монооксигеназ

6. Гепатотоксическое действие контрацептивных средств и замещенных производных тестостерона, предназначенных для приема внутрь обусловлено

- а. нарушением процессов экскреции билирубина в печеночные каналцы
- б. вызываемым ими длительным спастическим сокращением желчевыводящих путей
- в. окислением цитохрома Р-450-зависимыми монооксигеназами печени с образованием высокорекреационно-способных метаболитов, инициирующих перекисное окисление липидов
- г. избирательным накоплением в гепатоцитах
- д. индукцией препаратами ферментных систем печени

7. Подозрение на лекарственное поражение печени должно возникать в следующих случаях. Выбрать неверное утверждение

- а. при повышении активности в сыворотке печеночных трансаминаз
- б. при повышении активности в сыворотке креатинфосфокиназы
- в. при появлении необъяснимой желтухи
- г. при появлении первичной опухоли печени
- д. при развитии заболевания печени неустановленной этиологии

8. На восприимчивость к гепатотоксическому действию лекарств влияют

- а. пол
- б. возраст
- в. степень питания
- г. сопутствующие заболевания
- д. все перечисленное

9. Лекарственное поражение печени вызывают препараты указанных фармакологических групп, кроме:

- а. противотуберкулезные средства
- б. средства для наркоза
- в. холинолитики
- г. нейролептики

д. транквилизаторы

10. Вызывают индукцию цитохром Р-450-зависимых микросомальных монооксигеназ препараты, кроме:

- а. фенobarбитал
- б. дифенин
- в. карбамазепин
- г. индометацин
- д. рифампицин

11. Нарушают экскрецию билирубина в печеночные каналцы препараты, верно все, кроме:

- а. тестостерона пропионат, рифампицин
- б. тестостерона пропионат, контрастные средства для холецистографии
- в. рифампицин, гормональные контрацептивные средства
- г. парацетамол
- д. рифампицин, фузидин-натрий

12. Препараты усиливают гепатотоксическое действие парацетамола, кроме:

- а. фенobarбитал
- б. зиксорин
- в. ацетилцистеин
- г. фенилбутазон
- д. дифенин

13. Фенobarбитал усиливает гепатотоксичность парацетамола за счет

- а. индукции Р-450 зависимых микросомальных монооксигеназ
- б. повреждения клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов
- в. подавления синтеза билирубина
- г. стимуляции процессов перекисного окисления липидов
- д. индукция ферментов, катализирующих превращение холестерина в желчные кислоты.

14. При заболеваниях печени увеличивается биодоступность, активность и токсичность лекарственных средств по следующим причинам, кроме:

- а. снижение метаболизирующей функции печени в связи с несостоятельностью гепатоцитов

- б. снижение метаболизирующей функции печени в связи с уменьшением количества гепатоцитов
- в. недостаточное кровоснабжение гепатоцитов при порто-системном шунтировании
- г. перераспределение лекарственных средств в отечную или асцитическую жидкость
- д. гипопропротеинемия и сниженное связывание лекарственных средств с белками.

15. Эффектом первого прохождения или пресистемной элиминации обладают все препараты, кроме

- а. пропранолол
- б. метопролол
- в. теofilлин
- г. хлорпромазин
- д. верапамил

16. Изменение функций печени с возрастом

- а. снижение интенсивности реакций биотрансформации 1 фазы
- б. снижение способности печени к восстановлению после повреждения
- в. интенсификация реакций биотрансформации 2 фазы
- г. а, б
- д. б, в

17. Гепатотоксическое действие парацетамола

- а. зависит от принятой дозы
- б. не зависит от принятой дозы
- в. на фоне голодания гепатотоксическое действие может развиваться при приеме средней терапевтической дозы
- г. а, в
- д. б, в

18. Органами биотрансформации ксенобиотиков у плода являются все, кроме:

- а. печень
- б. селезенка
- в. надпочечники
- г. поджелудочная железа
- д. половые железы

19. J.C., 55-летний мужчина, жалуется на тревожность, депрессию вследствие недавнего ухода на пенсию и также вследствие недавней смерти жены. Он принимает антикоагулянт (варфарин), который интенсивно метаболизируется ферментами P450. Какой препарат будет наилучшим для лечения данных симптомов?

- а. Алпразолам
- б. Золпидем
- в. Пентобарбитал
- г. Баклофен
- д. Триазолам

20. Антипирин метаболизируется изоформами цитохрома P450:

- а. Не метаболизируется в печени
- б. Метаболизируется только изоформой цитохрома P450 — CYP3A4 и является его маркером.
- в. Метаболизируется большинством из изученных изоформ цитохрома P450.
- г. Метаболизируется только изоформой цитохрома P450 — CYP2D6.
- д. Является маркером изоформы цитохрома P450 — CYP2C9.

21. Маркером изоформы цитохрома P450 — CYP3A4 является:

- а. Антипирин
- б. Кортизол/гидрокортизол
- в. Диазепам/нордiazепам
- г. Галоперидол
- д. Диклофенак

22. Маркером изоформы цитохрома P450 — CYP2E1 не является:

- а. Кортизол
- б. Декстрометорфан
- в. Омепразол
- г. Этанол
- д. Эритромицин.

23. Хлорзоксазоновый тест используется для определения активности

- а. CYP3A4
- б. CYP1A2
- в. CYP2D6
- г. CYP2E1

д. CYP2C9.

24. Дебризохин-спартеиновый диморфизм характерен для

а. CYP3A4

б. CYP1A2

в. CYP2D6

г. CYP2E1

д. CYP2C9.

25. Мидазолам — тест-субстрат для

а. CYP3A4

б. CYP1A2

в. CYP2D6

г. CYP2E1

д. CYP2C9.

26. Сущность выполнения кортизолового теста:

а. Определение кортизола/гидроксикортизола проводится в моче

б. Определение кортизола/гидроксикортизола проводится в сыворотке крови

в. Больному необходимо принять тест-субстрат кортизол

г. Определение кортизола/гидроксикортизола проводится в слюне

д. Определение кортизола/гидроксикортизола проводится в плазме крови.

27. Изоформы цитохрома P450 содержатся:

а. Только в печени

б. В печени и почках

в. В легких и в кишечнике

г. В плаценте

д. Во всех перечисленных органах.

28. В наибольшем количестве в печени содержится:

а. CYP3A4

б. CYP1A2

в. CYP2D6

г. CYP2E1

д. CYP2C9.

29. Активность изоферментов цитохрома P450 определяется:

- а. Генотипом
- б. Приемом препаратов
- в. Приемом фитопрепаратов
- г. Заболеваниями печени
- д. Всем вышеперечисленным.

30. На активность изоферментов цитохрома Р450 не влияет:

- а. Состав пищи
- б. Возраст
- в. Наличие/отсутствие вредных привычек (курение/алкоголь)
- г. Все верно.
- д. Ничего не верно.

31. Преимущества генотипирования активности изоферментов цитохрома Р450

- а. Часты побочные реакции
- б. Простота сбора материала для исследования
- в. Однократное исполнение в течение жизни
- г. Отражает активность изоферментов цитохрома Р450 на момент исследования.
- д. б. и в.

32. Преимущества фенотипирования активности изоферментов цитохрома Р450

- а. Относительная дороговизна метода
- б. Отражает активность изоферментов цитохрома Р450 на момент исследования
- в. Результаты не зависят от совместного приема других препаратов
- г. Затруднено использование у психически больных.
- д. Требуются квалифицированные сотрудники

33. Антипирин:

- а. Не является индуктором
- б. Является ингибитором
- в. Не влияет на активность изоферментов цитохрома Р450
- г. Обладает свойствами самоиндукции.
- д. Клинически значимо взаимодействует с другими препаратами.

34. По периоду полувыведения антипирина можно выявить:

- а. Быстрых метаболизаторов
- б. Медленных метаболизаторов
- в. Средних метаболизаторов
- г. Всех перечисленных
- д. а, б.

35. Период полувыведения антипирина имеет

- а. Тримодальное распределение
- б. Бимодальное распределение
- в. Не имеет распределения
- г. Все неверно
- д. Имеет пятимодальное распределение.

36. Период полувыведения антипирина удлиняется

- а. При заболеваниях печени
- б. У лиц старше 60 лет
- в. На фоне приема пероральных контрацептивов
- г. а, в
- д. а, б.

37. Антипириновый тест:

- а. Не требует использования тест-субстрата
- б. Относится к методу генотипирования
- в. Относится к методу фенотипирования
- г. Достаточно однократного проведения.
- д. Верно а, б.

4. ЛИТЕРАТУРА

1. Ann K. Daly. Development of analytical technology in pharmacogenetic research. / Ann K. Daly // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* — 2004. — V.369. — pp. 133–140.
2. Barbeau A. Ecogenetics of Parkinson's disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. / Barbeau A, Cloutier T, Roy M. et al. // *Lancet* — 1985. — V.2. — pp. 1213-1216.
3. Basile V.S. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. / Basile V.S., Ozdemir V., Masellis M. et al. // *Mol. Psychiatry.* — 2000. — V.5. — pp. 410–417. Биб.: 32 источ.
4. Berliner JA. Atherosclerosis: basic mechanisms; oxidation, inflammation, and genetics. / Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. // *Circulation.* — 1995. — V. 91. — P. 2488-2496. Биб.: 127 источ.
5. Bertilsson L. Extremely rapid hydroxylation of debrisoquine: a case report with implication for treatment with nortriptyline and other tricyclic antidepressants. / Bertilsson L, Aberg-Wistedt A, Gustafsson LL, Nordin C // *Ther Drug Monit.* — 1985. — V.7. — pp. 478-480.
6. Bertz RJ. Use of in vitro and in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. / Bertz RJ, Granneman GR. // *Clin Pharmacokinet.* — 1997. — V.32. — pp. 210- 58.
7. Bock KW. The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. / Bock KW, Schrenk D, Forster A et al. // *Pharmacogenetics.* — 1994. — V.4. — pp. 209-218.
8. Brodie BB. The estimation of antipyrine in biological materials. / Brodie BB, Axelrod J, Sobermann R, Levy BB // *J Biol Chem.* — 1949. — V.179. — pp. 25-29.

9. Brose K. Extensive metabolizers of debrisoquine become poor metabolizers during quinidine treatment. / Brose K, Gram LF, Haghfelt T, Bertilsson L // *Pharmacol Toxicol.* — 1987. — V.60. — pp. 312-314.
10. Carolyn L. Cummins. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by p-glycoprotein. / Carolyn L. Cummins, Chi-Yuan Wu and Leslie Z. Benet. // *Clinical Pharmacology and Ther.* — 2002. — Vol. 72.— N.5.— p. 474-485.
11. Cascorbi I. Pitfalls in N-acetyltransferase 2 genotyping. / Cascorbi I, Roots I. // *Pharmacogenetics.* — 1999. — V.9. — pp. 123–127.
12. Chen SQ. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. / Chen SQ, Chou WH, Blouin RA et al. // *Clin Pharmacol Ther.* — 1996. — V.60. — pp. 522–534.
13. Christensen PM. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. / Christensen PM, Gotzsche PC, Brose K // *Pharmacogenetics.* — 1998. — V.8. — pp. 473-479.
14. Christensen PM. The sparteine/debrisoquine (CYP2D6) oxidation polymorphism and the risk of Parkinson's disease: a meta-analysis. / Christensen PM, Gotzsche PC, Brose K // *Pharmacogenetics.* — 1998. — V.8. — pp. 473-479.
15. Ciompi L. Lebensweg und Alter der Schizophrenen. / Ciompi L. Muller C. // *Eine Katamnestiche Langzeitstudie bis ins Senium.* Berlin, 1976. — P. 242.
16. Dahl ML. Ultrarapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. / Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* — 1995a. — V.274. — pp. 516-520.
17. De Morias SM. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. / de Morias SM,

- Wilkinson GR, Blaisdell J et al. // J Biol Chem. — 1994. — V.269. — pp. 15149-15152.
18. Druss BG. Quality of medical care and excess mortality in older patients with mental disorders. / Druss BG, Bradford WD, Rosenheck RA, et al. // Arch Gen Psychiatry. — 2001. — V. 58(6). — pp. 565–72. Биб.: 51 источ.
19. Eap C.B. Non-response to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: Clinical data and analysis of CYP1A2 gene. / Eap C.B., Bender S., Jaquenoud Sirot E. et al. // Journal of Clinical Psychopharmacology. — 2004. — V.24. — pp. 214-219.
20. Eiselt R. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. / Eiselt R, Domanski TL, Zibat A et al. // Pharmacogenetics. — 2001. — V.11. — pp. 447–458.
21. Engel G. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine and norantipyrine formation. / Engel G, Hoaanam U, Heidemann H. et al. // Clin-Pharmacol. Ther. — 1996. — Jun. — 59 (6). — pp. 613-23.
22. Engel G. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine and norantipyrine formation. / Engel G, Hoaanam U, Heidemann H. et al. // Clin-Pharmacol. Ther. — 1996. — Jun. — 59 (6). — pp. 613-23.
23. Engel G. Antipyrine as a probe for human oxidative drug metabolism: identification of the cytochrome P450 enzymes catalyzing 4-hydroxyantipyrine, 3-hydroxymethylantipyrine and norantipyrine formation. / Engel G, Hoaanam U, Heidemann H. et al. // Clin-Pharmacol. Ther. — 1996. — Jun. — 59 (6). — pp. 613-23.
24. Evans WE. Dextromethorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin-oxidation and N-acetylation phenotypes in

- children. / Evans WE, Relling MV, Petros WP. // Clin Pharmacol Ther. — 1989. — V.45. — pp. 568-573.
25. Floyd MD. Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of Midazolam in European- and African-American men and women. / Floyd MD, Gervasini G, Masica AL. et al. // Pharmacogenetics. — 2003. — V.13. — pp. 595–606.
26. Fukuda T. The decreased in vivo clearance of CYP2D6 substrates by CYP2D6*10 might be caused not only by the low-expression but also by low affinity of CYP2D6. / Fukuda T, Nishida Y, Imaoka S et al. // Arch Biochem Biophys. — 2000. — V.380. — pp. 303–308.
27. Geick A. Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. / Geick A, Eichelbaum M, Burk O // J Biol Chem. — 2001. — V.276. — pp. 14581–14587.
28. Ginsberg HN. Disorders of lipoprotein metabolism. / Ginsberg HN, Goldberg IJ, Fauci AS, et al. // Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998. — p. 2138-2149.
29. Goldman MB. Intermittent neuroleptic therapy and tardive dyskinesia: a literature review. / Goldman MB, Luchins DJ. // Hosp Community Psychiatry. — 1984. — V.35. — pp. 1215–1219.
30. Grant DM. Polymorphic N-acetylation of a caffeine metabolite. / Grant DM, Tang BK, Kalow W // Clin Pharmacol Ther. — 1983. — V.33. — pp. 355–359.
31. Griese EU. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. / Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U et al. // Pharmacogenetics. — 1998. — V.8. — p. 15.
32. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. / Guengerich FP // Annu Rev Pharmacol Toxicol. — 1999. — V.39. — pp. 1–17.

33. Guengerich FP. Human cytochrome P-450 enzymes. // In: Cytochrome P-450. / Ortiz de Montellano PR (ed). — 2nd edn. — New York: Plenum, 1995. — pp. 473–535.
34. Haefeli WE. Potent inhibition of cytochrome P450IID6 (debrisoquin 4-hydroxylase) by flecainide in vitro and in vivo. / Haefeli WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA // J Cardiovasc Pharmacol. — 1990. — V.15 — pp. 776-779.
35. Hustert E. Natural protein variants of pregnane X receptor with altered transactivation activity toward CYP3A4. / Hustert E, Zibat A, Presecan-Siedel E. et al. // Drug Metab Dispos. — 2001. — V.29. — pp. 1454–1459.
36. Ingelman-Sundberg M. Duplication, multiduplication, and amplification of genes encoding drug-metabolizing enzymes: evolutionary, toxicological, and clinical pharmacological aspects. / Ingelman-Sundberg M // Drug Metab Rev. — 1999. — V.31. — pp. 449-459.
37. Ingelman-Sundberg M. REVIEW Human drug metabolising cytochrome P450 enzymes: properties and polymorphisms. / Ingelman-Sundberg M. // Naunyn-Schmiedeberg's. Arch Pharmacol. — 2004. — V.369. — p. 89–104.
38. Jackson PR. Polymorphic drug oxidation: pharmacokinetic basis and comparison of experimental indices. / Jackson PR, Tucker GT, Lennard MS, Woods HF. // Br J Clin Pharmacol. — 1986. — V.22. — pp. 541–550.
39. Johansson I. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. / Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L. et al. // Proc Natl Acad Sci USA. — 1993. — V.90. — pp. 11825–11829
40. Johansson I. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquine. / Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M // Lancet. — 1993. — V.341. — p. 63.

41. Johansson I. PCR-based genotyping for duplicated and deleted CYP2D6 genes. / Johansson I, Lundqvist E, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M // *Pharmacogenetics*. — 1996. — V.6. — pp. 351-355.
42. Kaski J.C. Inflammation, infection and acute coronary plaque events / Kaski J.C., Zouridakis E.G. // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 3 (Suppl. I). — P. 10-15. Биб.: 34 источ.
43. Kinirons MT. Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A. / Kinirons MT, O'Shea D, Kim RB et al. // *Clin Pharmacol Ther.* — V.66. — pp. 224–231.
44. Koch I. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome P450 3A mRNA. / Koch I, Weil R, Wolbold R et al. // *Drug Metab Dispos.* — 2002. — V.30. — pp. 1108–1114.
45. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 1 (Suppl. T). — P. 19-26. Биб.: 27 источ Maseri A., Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes // *Eur. Heart J.* — 2002. — Vol. 4. (Suppl. B). — P. 8-13. Биб.: 49 источ.
46. Landi MT. Gene-environment interaction in Parkinson's disease. The case of CYP2D6 gene polymorphism. / Landi MT, Ceroni M, Martignoni E et al. // *Adv Neurol.* — 1996. — V.69. — pp. 61-72.
47. Leathart JBS. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians. / Leathart JBS, London SJ, Adams JD et al. // *Pharmacogenetics*. — 1998. — V.8. — pp. 529–542.
48. Lennard MS. Evidence for dissociation in the control of sparteine, debrisoquine and metoprolol metabolism in Nigerians. / Lennard MS, Iyun AO, Jackson PR. et al. // *Pharmacogenetics*. — 1992. — V.2. — pp. 89- 92.
49. Madani S. Comparison of CYP2D6 content and metoprolol oxidation between microsomes isolated from human livers and small intestines. /

- Madani S, Paine MF, Lewis L et al. // Pharm Res. — 1999. — V.16. — pp. 1199-1205.
50. Makoto Nishio. Positive Correlation Between Elimination Rate of Antipyrine Mediated by CYPs and Pharmacokinetic Parameters of Paclitaxel in Combination Chemotherapy with Carboplatin in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. / Makoto Nishio, Masanori Matsuda, Atsuya Karato et al. // [2001 ASCO Annual Meeting](#). — Abstract No: 445.
51. Masimirembwa C. Phenotyping and genotyping of *S*-mephenytoin hydroxylase (cytochrome P450 2C19) in a Shona population of Zimbabwe. / Masimirembwa C, Bertilsson L, Johnansson I et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1995. — V.57. — pp. 656-661.
52. McCreadie R. Diet, smoking and cardiovascular risk in people with schizophrenia. Brit Journ of Psychiatry. — 2003. — V. 113. — P. 534–53. Биб.: 42 источ.
53. McKinnon RA. Characterisation of CYP3A gene subfamily expression in human gastrointestinal tissues. / McKinnon RA, Burgess WM, Hall PM et al. // Gut. — 1995. — V.36. — pp. 259–267.
54. Miksys S. Regional and cellular expression of CYP2D6 in human brain: higher levels in alcoholics. / Miksys S, Rao Y, Hoffmann E et al. // J Neurochem. — 2002. — V.82. — pp. 1376-1387.
55. Nakamura K. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. / Nakamura K, Goto F, Ray WA et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1985. — V.38. — pp. 402-408.
56. Nasser Abdelmawla & Alex J. Mitchel. Sudden cardiac death and antipsychotics. Part 1: Risk factors and mechanisms. Advances in Psychiatric Treatment 2006, vol. 12, 35—44. Биб.: 48 источ.
57. Nebert DW. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. / Nebert DW. // Pharmacogenetics. — 1996. — V.6. — pp. 1–42.

58. Oscarson M. A combination of mutations in the CYP2D6*17 (CYP2D6Z) allele causes alterations in enzyme function. / Oscarson M, Hidestrand M, Johansson I, Ingelman-Sundberg M. // *Mol Pharmacol.* — 1997. — V.52. — pp. 1034–1040.
59. Ozdemir V. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. / Ozdemir V, Kalowa W, Tang BK et al. // *Pharmacogenetics.* — 2000. — V.10. — pp. 373–388.
60. Pelkonen O. Interindividual variation of P450 enzymes in vitro and its causes. / Pelkonen O, Boobis A, Kremers P et al. // In: *Interindividual variability in human drug metabolism.* / Ed.: Pacifici G, Pelkonen O. — London: Taylor and Francis, 2001a. — pp. 269–332.
61. Penninx B. Depression and cardiac mortality. / Brenda W. J. H. Penninx, PhD; Aartjan T. F. et al. // *Arch Gen Psychiatry.* — 2001. V. 58. — P. 221-227. Биб.: 38 источ.
62. Perrier D. Clearance and biologic half-life as inducers of intrinsic hepatic metabolism. / Perrier D, Gibaldi M // *J Pharmacol Exp Ther.* — 1974. — V.191. — pp. 17-24.
63. Prueksaritanont T. (+)-Bufuralolol 1'-hydroxylation activity in human and rhesus monkey intestine and liver. / Prueksaritanont T, Dwyer LM, Cribb AE // *Biochem Pharmacol.* — 1995. — V.50. — pp. 1521-1525.
64. Rao Y. Duplications and defects in the CYP2A6 gene: identification, genotyping, and in vivo effects on smoking. / Rao Y, Hoffmann E, Zia M. et al. // *Mol Pharmacol.* — 2000. — V.58. — pp. 747–755.
65. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. // *N Engl J Med.* - 1999. - N.340. - P.115-126. Биб.: 149 источ.
66. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993. – V. 362. – P. 801-809.
67. Rostami-Hodjegan A. Meta-analysis of studies of the CYP2D6 polymorphism in relation to lung cancer and Parkinson's disease. /

- Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Woods HF, Tucker GT // Pharmacogenetics. — 1998. — V.8. — pp. 227-238.
- 68.Sachse C. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. / Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I // Am J Hum Genet. — 1997. — V.60. — pp. 284-295.
- 69.Sachse C. Functional significance of a C/A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. / Sachse C., Brockmoller J., Bauer S. and Roots I. // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1999. — V.47. — pp. 445–449.
- 70.Schmid B. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. / Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kupfer A // Clin Pharmacol Ther. — 1985. — V.38. — pp. 618-624.
- 71.Sharer JE. Identification of human hepatic cytochromes P450 involved in vitro oxidation of antipyrine. / Sharer JE, Wrington SA // Drug. Metab. Dispos. — 1996. — Apr. — V.24(4). — pp. 487-94.
- 72.Shimada T. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. / Shimada T, Yamazaki H, Mimura M. et al. // J Pharmacol Exp Ther. — 1994. — V.270. — pp. 414–423.
- 73.Shin JG. Effect of antipsychotic drugs on human liver cytochrome P-450 (CYP) isoforms in vitro: preferential inhibition of CYP2D6. / Shin JG, Soukhova N, Flockhart DA // Drug Metab Dispos. — 1999. — V.27. — p. 1078-1084.
- 74.Simooya OO. Debrisoquine and metoprolol oxidation in Zambians: a population study. / Simooya OO, Njunju E, Rostami Hodjegan A et al. // Pharmacogenetics. — 1993. — V.3. — pp. 205- 208.

75. Sindrup SH. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. / Sindrup SH, Brosen K, Gram LF et al // Clin Pharmacol Ther. — 1992. — V.51. — pp. 278-287.
76. Sotaniemi EA. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. / Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M // Clin Pharmacol Ther. — 1997. — V.61(3). — Mar. — pp. 331-9.
77. Steiner E. A family study of genetic and environmental factors determining polymorphic hydroxylation of debrisoquin. / Steiner E, Iselius L, Alvan G et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1985. — V.38. — pp. 394-401.
78. Streetman DS. Phenotyping of drug-metabolizing enzymes in adults: a review of in-vivo phenotyping probes. / Streetman DS, Bertino JS, Nafziger AN. // Pharmacogenetics. — 2000. — V.10. — pp. 187–216.
79. Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.L., et al. General model to describe the structure and dynamic balance between different human serum lipoproteins and its practical application. / Tuzikov F.V., Tuzikova N.A., Galimov R.L., et al. // Med. Sci. Monit. — 2002. — Vol. 8. — № 4. — P. 2-11. Биб.: Не предст.
80. Van Schaik RHN. CYP3A4, CYP3A5 and MDR-1 variant alleles in the Dutch Caucasian population. / Van Schaik RHN, van der Werf M, van der Heiden IP et al. // Clin Pharmacol Ther. — 2003. — V.73. — p. 42.
81. Vandel S. Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. / Vandel S, Bertschy G, Baumann P et al. // Pharmacol Res. — 1995. — V.31. — pp. 347-353.
82. Vessel E.S. Commentary. The antipyrine test in clinical pharmacology: conceptions and misconceptions. / Vessel E.S. // Clin. Pharmacol. Ther. — 1979. — V.26. — N.3, Sep. — pp. 275-286.

83. Ward SA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal recessive trait in Japanese families. / Ward SA, Goto F, Nakamura K et al. // Clin Pharmacol Ther. — 1987. — V.42. — pp. 96-99.
84. Westlind A. Interindividual differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. / Westlind A, Lofberg L, Tindberg N et al. // Biochem Biophys Res Commun. — V.259. — pp. 201–205.
85. www.regmed.ru
86. Zanger M, Ulrich M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. / Ulrich M, Zanger M, Sebastian Raimundo, Michel Eichelbaum. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. — 2004. — V.369. — p. 23-37.
87. Zhang QY. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. / Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S et al. // Drug Metab Dispos. — 1999. — V.27. — pp. 804–809.
88. Ziganshina I.E., Vedernikova O.O., Kuchaeva A.V., Gatin F.F. The oxidative hepatic capacity is one of the major determinants of the safety of neuroleptics in schizophrenic patients. // Abstracts of the 8th World Congress on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Brisbane, 1-6 August 2004. A73-74.
89. Ziganshina LE, Kuchaeva AV, Gatin FF. Correlation between antipyrene metabolism and neuroleptic load in schizophrenic patients. / European neuropsychopharmacology. V. 15. Suppl. 2. April 2005. // Abstracts of the 8th ECNP Regional Meeting Moscow Russia April 14-16, 2005. S.136.
90. Аронов Д.М. Первичная и вторичная профилактика сердечно – сосудистых заболеваний – интерполяция на Россию // Сердце: журнал для практикующих врачей 2002, Том 1, №3, с.109-112, Биб.: 48 источ.

91. Белоусов Ю.Б., В.С.Моисеев, В.К.Лепяхин. Клиническая фармакология и фармакотерапия, Москва, 2000, стр.478-485.
92. Болдырев А.А. Роль активных форм кислорода в жизнедеятельности нейрона / Болдырев А.А. // Успехи физиолог. наук. –2003. –№3. – С.21-34.
- 93.Викторов А.П. Использование антипиринового теста при изучении микросомального окисления лекарственных средств. / Викторов А.П., Рыбак А.Т. // Фармакология и токсикология. – 1990. — Т. 53. - №1. – с. 74-77.
94. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. / Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков – М.: «Наука», 1972. – 252с. – Биб.: после глав.
95. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. / Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков – М.: «Наука», 1972. – 252с. – Биб.: после глав.
96. Горштейн Э.С. Антипириновый тест и его использование в клинике. / Э.С. Горштейн, А.В. Семенюк, А.Я. Майоре // Успехи гепатологии. Сборник научных статей. Выпуск 14. / Под ред. А.Ф. Блюгера. — Рига, РМИ, 1988. — с. 128-147.
97. Еременко Л.Л., Подгорных Л.К. Гематологическая заболеваемость лиц пожилого возраста за два десятилетия. // Клин.геронтол.-1998.- №4.-С.40-44
98. Заводник Л.Б. Оценка монооксигеназной функции печени по кинетике антипирина и его метаболитов в жидких средах организма. / Заводник Л.Б., Лукиенко П.И., Бушма М.И. // Фармакология и токсикология. — 1989. — Т.52. — №3. — с. 95-101.
99. Зиганшина Л.Е., Кучаева А.В., Гатин Ф.Ф., Зиганшин А.У. Метаболические основы развития побочных эффектов психотропных средств // Российский психиатрический журнал. — 2005. — №4. — с. 45-50.

100. Каркищенко Н.Н. Фармакокинетика. / Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко. – Ростов н/Д: Феникс, 2001. – 384 с.
101. Клиническая фармакология: Учебник. / Под ред. В.Г. Кукеса. — 3-е издание, переработанное и дополненное. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 944 с.: ил.
102. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза / Бюллетень СО РАМН 2006 г., №2 (120), с. 6-14
103. Обухов Г.А. Исследования течения в психиатрии (обзор) // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С Корсакова. 1982. Вып. 11. С 147—148.
104. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов.: - М.: Мед. Лит., 2002. – 464 с.
105. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов и др.; Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика, 2002. — 368 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. Для практикующих врачей: Т.1).
106. Панин Л.Е. Стресс, сердце и сосуды / Л.Е. Панин // Вопросы атерогенеза. — Новосибирск, 2005. —С. 20-34.
107. Семенюк А.В. Метод оценки активности ферментов метаболизма лекарственных соединений. / Семенюк А.В., Колесникова Л.И., Куликов В.Ю. и др. // Лабораторное дело. — 1982. — №10. — с. 31-33.
108. Филимонова А.А. Особенности метаболизма разных лекарственных средств с участием изоферментов цитохрома Р-450 / Филимонова А.А, Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е.// Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2007, т. 70. - №3. – С.69-77. Биб.: – 59 источ.

109. Чернов Ю.В. Генотипирование ферментов лекарственного метаболизма в русской популяции. /Чернов Ю.В., Гайкович Е.А., Ивар Роотс // 30 лет. Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы. 1974-2004. Материалы научно-практической конференции с международным участием. — 9-10 сентября 2004. — С. 289-291.
110. Штернберг Э.Я. Новые зарубежные исследования течения и исходов шизофрении (обзор) // Журн, невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1987. Вып. I. С. 135—151. Биб. 24 источ
111. Штернберг Э.Я. Новые зарубежные исследования течения и исходов шизофрении (обзор) // Журн, невропатологии и психиатрии им. Корсакова. 1987. Вып. I. С. 135—151. Биб. 24 источ.

Субстраты изоферментов цитохрома P450⁵⁶

СУР1А2	СУР 2В6	СУР 2С8	СУР2С9
клозапин имипрамин мексилетин напроксен такрин теofilлин	бупропион циклофосфамид эфавиренз ифосфамид метадон	амодиахин церивастатин паклитаксел репаглинид торасемид	<p style="text-align: center;">НПВС</p> цефекоксиб диклофенак ибупрофен напроксен пироксикам <p style="text-align: center;">Гипогликемические средства</p> глипизид толбутамид <p style="text-align: center;">Блокаторы рецепторов ангиотензина</p> ирбесартан лозартан <p style="text-align: center;">Прочие</p> циклофосфамид флувастатин фенитоин сульфаметоксазол торасемид варфарин

⁵ Cascorbi I: Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33–34): 546–56. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0546

⁶ Proc (Bayl Univ Med Cent). 2000 October; 13(4): 421–423. PMID: PMC1312247

CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1
<p style="text-align: center;">Ингибиторы протонной помпы</p> <p>омепразол лансопразол</p> <p style="text-align: center;">Прочие</p> <p>амитриптилин кломипрамин клопидогрел* циклофосфамид* диазепам фенитоин</p>	<p style="text-align: center;">Бета-блокаторы</p> <p>метопролол пропафенон тимолол</p> <p style="text-align: center;">Антидепрессанты</p> <p>амитриптилин кломипрамин дезипрамин дулоксетин имипрамин пароксетин венлафаксин</p> <p style="text-align: center;">Нейролептики</p> <p>арипипразол галоперидол рисперидон тиоридазин</p> <p style="text-align: center;">Опиаты</p> <p>кодеин* декстрометорфан трамадол*</p> <p style="text-align: center;">Прочие</p> <p>ондансетрон тамоксифен*</p>	<p>ацетаминофен</p> <p>хлорзоксазон</p> <p>дапсон</p> <p>энфлуран</p> <p>этанол</p> <p>галотан</p> <p>изофлуран</p> <p>изониазид</p>

*- пролекарство

СУРЗА4/5

Макролидные антибиотики

кларитромицин
эритромицин

Бензодиазепины

алпразолам
диазепам
мидазолам
триазолам

Блокаторы кальциевых каналов

амлодипин
дилтиазем
фелодипин
нифедипин
нисолдепин
нитрендипин
верапамил

Иммуносупрессанты

циклоспорин
такролимус
сиролимус

Ингибиторы протеазы ВИЧ

индинавир
ритонавир
саквинавир

Статины

аторвастатин
ловастатин
симвастатин

Антикоагулянты

апиксабан
ривароксабан
фенпрокумон

Прочие

арипипразол
буспирон
хинидин
хинин
этинилэстрадиол
иматиниб
силденафил

тамоксифен винкристин

Ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450⁷⁸

изоферментов CYP1A2 CYP 2B6 CYP 2C8

CYP1A2	CYP 2B6	CYP 2C8
<p>Ингибиторы</p> <p>Фторхинолоны ципрофлоксацин ++ офлоксацин левофлоксацин</p> <p>Прочие Амиодарон циметидин + флувоксамин ++ тиклопидин</p>	<p>Ингибиторы тиотепа тиклопидин</p>	<p>Ингибиторы гемфиброзил глитазоны монтелукаст кверцетин</p>
<p>Индукторы табачный дым омепразол</p>	<p>Индукторы фенобарбитал рифампицин</p>	<p>Индукторы рифампицин</p>

++, сильное ингибирование;

+, промежуточное ингибирование;

по + - слабое ингибирование или ингибирование не определено

⁷ Cascorbi I: Drug interactions—principles, examples and clinical consequences. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(33–34): 546–56. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0546

⁸ Proc (Bayl Univ Med Cent). 2000 October; 13(4): 421–423. PMID: PMC1312247

**Ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450
изоферментов CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6**

CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6
<p>Ингибиторы</p> <p>амиодарон + флуконазол ++ изониазид</p>	<p>Ингибиторы</p> <p>СИОЗС флуоксетин флувоксамин</p> <p>ИПП лансопразол + омепразол +</p> <p>Прочие кетоконазол тиклопидин</p>	<p>Ингибиторы</p> <p>СИОЗС дулоксетин + флуоксетин ++ пароксетин ++</p> <p>Прочие амиодарон бупропион циметидин хинидин ++ хлорфенамин кломипрамин ритонавир</p>
<p>Индукторы</p> <p>рифампицин</p>		

++, сильное ингибирование;

+, промежуточное ингибирование;

по + - слабое ингибирование или ингибирование не определено

**Ингибиторы и индукторы изоферментов цитохрома P450
изоферментов CYP2E1, CYP3A4/5**

CYP2E1	CYP3A4/5
<p>Ингибиторы</p> <p>Дисульфирам кресс салат</p>	<p>Ингибиторы</p> <p>ВИЧ ингибиторы протеазы индинавир ++ нелфинавир ++ ритонавир ++</p> <p>Макролиды klarитромицин ++ эритромицин +</p> <p>Азолы противогрибковые средства флуконазол + итраконазол + кетоконазол ++ вориконазол</p> <p>Прочие апрепитант +, амиодарон циметидин + дилтиазем нарингин + (плоды цитрусовых) верапамил +</p>
<p>Индукторы</p> <p>табачный дым изониазид хроническое употребление этанола</p>	<p>Индукторы</p> <p>карбамазепин (окскарбазепин в меньшей степени) эфавиренз гиперфорин (в составе травы зверобоя) фенобарбитал фенитоин рифампицин</p>

++, сильное ингибирование;

+, промежуточное ингибирование;

по + - слабое ингибирование или ингибирование не определено