

Савченко А.Ю.

## **Особенности фармакокинетики метопролола при изменении функциональной активности CYP2D6**

**Актуальность темы.** В клинической практике при проведении фармакотерапии довольно часто одновременно назначаются несколько лекарственных средств (ЛС), что может приводить к изменению фармакологической эффективности и безопасности в результате лекарственного взаимодействия. Поскольку большинство лекарственных средств, являющиеся субстратами CYP2D6, имеют узкий терапевтический диапазон, влияние функционального состояния цитохрома Р-450 на метаболизм наиболее актуально. В случае курсового применения ЛС для лечения сопутствующего заболевания возможно влияние на функциональную активность печеночных изоферментов, что может повлечь за собой изменение в скорости метаболизма основного лекарственного средства.

**Цель исследования:** Изучить динамику изменения концентрации метопролола и его метаболита в плазме крови пациентов при ингибировании функциональной активности CYP2D6.

**Материалы и методы.** В исследование были отобраны 18 пациентов с артериальной гипертензией I степени. Из них 9 пациентов с диагнозом рефлюкс-эзофагит, которые составили I группу. Больным обеих групп проводили отбор проб крови через 1, 1.5, 2 часа после приема 50 мг метопролола. В дальнейшем в течение 7 дней пациенты с рефлюкс-эзофагитом принимали циметидин по 400 мг 3 раза в сутки. На 4, 8 и 12 день исследования пациенты обеих групп принимали метопролол в дозе 50 мг и у них отбирали пробы крови перед приемом препарата (исход) и через 1ч, 1.5ч, 2 ч после приема. Все пробы крови для

определения концентраций метопролола и его метаболита в плазме крови отбирали в гепаринизированные пробирки в объеме 5-7 мл и центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Плазму переносили в пластиковые пробирки, замораживали и хранили до анализа при температуре  $-35^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию метопролола и его метаболита в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Предел определения метопролола и его метаболита в плазме крови составлял 2 нг/мл. При проведении данного исследования утренний прием метопролола и циметидина осуществлялся не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи, а завтрак – через 3 часа после их приема. Регулярно оценивалось общее состояние больных.

**Результаты.** После первого перорального приема метопролола у всех испытуемых были определены концентрации препарата и его метаболита в плазме крови. Максимальные концентрации метопролола определялись через 1,5 часа после приема препарата и составили в среднем в I группе -  $47,2 \pm 27,1$  нг/мл и  $49,1 \pm 29,4$  нг/мл во II группе. Концентрации метаболита метопролола в плазме крови пациентов через 2 часа после приема метопролола составили в среднем  $12,8 \pm 5,1$  нг/мл в I группе и  $13,3 \pm 5,3$  нг/мл во II группе. В дальнейшем средняя концентрация метаболита метопролола уже на 4-е сутки от начала исследования у пациентов I группы статистически достоверно снижается по сравнению с первым днем исследования и составляет  $2,2 \pm 0,8$  нг/мл через час после приема препарата и  $4,0 \pm 1,5$  нг/мл через 1,5 часа после приема метопролола (64%). В дальнейшем, у пациентов I группы статистически достоверно снижается концентрация метаболита метопролола, которая достигает минимальных значений к 8 дню от начала исследования и составляет соответственно  $1,3 \pm 0,8$  нг/мл и  $3,3 \pm 1,9$  нг/мл (80%). Во II группе аналогичной закономерности не выявлено. Таким образом, полученные данные отражали выраженное снижение концентрации метаболита метопролола в плазме крови у пациентов I (испытуемой) группы на фоне приема циметидина в сравнении с пациентами II (контрольной) группы. После отмены циметидина, на 12-е сутки от начала исследования, плазменные концентрации метаболита метопролола составляли  $7,4 \pm 5,0$  нг/мл и  $13,5 \pm 6,3$  нг/мл, приближаясь к значениям 1 дня исследования. Статистический анализ с помощью попарного теста Стьюдента выявил достоверную разницу концентраций метаболита метопролола, которая начинает определяться уже на 4 сутки исследования в сравнении с 1 днем ( $p=0,03$ ,  $p=0,05$  и  $p=0,001$ ). Также статистически достоверные различия в концентрациях метаболита метопролола в плазме крови пациентов I группы были определены по отношению к 1 дню и на 8-е сутки исследования ( $p=0,05$ ,  $p=0,05$  и  $p=0,001$ ). После четырех суток отмены препарата, достоверности различий в плазменных концентрациях метаболита метопролола по отношению к 1 дню у пациентов I группы не обнаружено ( $p>0,05$ ). При анализе полученных результатов CV индивидуальных значений составил от 33 до 75 и от 31 до 83, что может свидетельствовать о значительной исходной внутривидовой вариабельности функциональной активности CYP 2D6, являющегося основным метаболизирующим звеном метопролола.

**Выводы.** Данное исследование свидетельствует о выраженном изменении фармакокинетики препарата при ингибировании метаболической активности CYP 2D6. Это диктует необходимость проведения фармакокинетического мониторинга и при выборе индивидуального режима дозирования препарата, и при одновременном приеме нескольких лекарственных средств, одно из которых является ингибитором или индуктором метаболизма другого при оптимизации фармакотерапии