

Антиконвульсант галодиф (мета-хлор-бензгидрилмочевина) – активатор микросомальной цитохром Р450 оксидазной системы печени с детоксицирующими свойствами у больных алкоголизмом

Т. Шушпанова¹, Т. Новожеева¹, А. Мандель¹, О. Шушпанова², Т. Казенных¹, Е. Князева³

¹Научно-исследовательский институт психического здоровья «Томский национальный и исследовательский медицинский центр РАН», Томск;

²Научный центр психического здоровья, Москва;

³Томский политехнический университет, Томск

ВВЕДЕНИЕ: Инновационный антиконвульсант галодиф (мета-хлор-бензгидрил-мочевина - м-С1-БГМ) - активатор микросомального цитохром Р450-зависимого окисления может изменять фармакокинетические параметры модельного субстрата антипирина за счет фермент-индуцирующего действия у больных алкоголизмом, а также и кинетику совместно назначаемых с ним препаратов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Оценить фермент-индуцирующее влияние оригинального противосудорожного препарата галодиф на скорость метаболизма модельного субстрата антипирина у больных алкоголизмом и здоровых добровольцев.

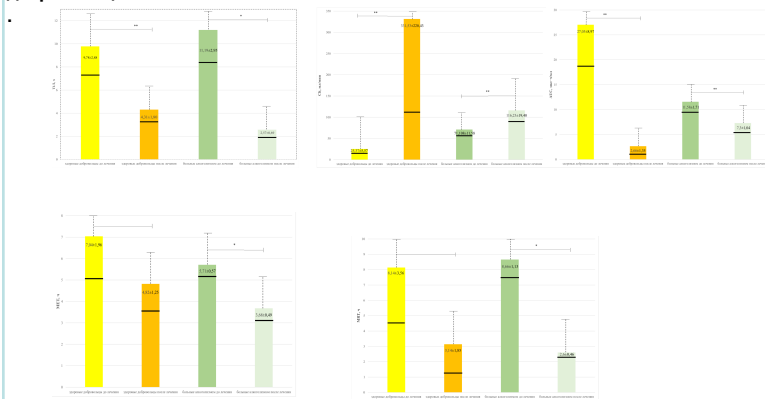
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Оценку фермент-индуцирующего действия препарата галодиф на параметры фармакокинетики тест-свидетеля процессов элиминации в организме – антипирина проводили в слюне у здоровых добровольцев и у больных алкоголизмом. Исследовали 36 пациентов мужчин (F10.232 и F10.302 по МКБ-10, психические расстройства и расстройства поведения, связанные с потреблением алкоголя, абстинентное состояние) в возрасте от 24 до 53 лет, которым назначался препарат галодиф в дозировке 300 мг в сутки (100 мг х 3) на фоне традиционного медикаментозного лечения в течение 21 дня в клинике НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Группу сравнения составили 20 здоровых добровольца (мужчины), стандартизированные по полу и возрасту, которым назначался препарат галодиф в той же дозировке. Процессы окислительной биотрансформации в печени оценивали неинвазивным методом по уровню антипирина в слюне. Пробу с антипирином проводили до курса лечения галодифом и после завершения курса. Антипирин назначали испытуемым добровольцам и пациентам в дозе 10 мг/кг однократно натощак. Пробы слюны собирали через 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 6,0; 12,0; 24,0 ч после приема тест-лекарства. Содержание антипирина рассчитывали по графику, построенному по растворам антипирина возрастающей концентрации (0,5 – 100 мкг/мл).

Для расчёта модельно – независимых параметров фармакокинетики применяли метод статистических моментов, позволяющий дать характеристику фармакокинетических процессов без применения структурных моделей путём оценки общих параметров, относящихся к организму в целом и не зависящих от типа и структуры модели (системных параметров).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: Полученные данные выявили изменение кинетических параметров тест-свидетеля антипирина в слюне добровольцев и больных алкоголизмом мужчин при использовании галодифа. У мужчин добровольцев выявлено снижение периода полувыведения антипирина ($T_{1/2}$), увеличение клиренса (Clt) антипирина и площади под фармакокинетической кривой (AUC). Отмечено сокращение среднего времени удерживания (MRT) и среднего времени элиминации антипирина (MET). Галодиф ускоряет окислительный метаболизм ксенобиотиков в организме человека, что связано с процессами активации монооксигеназной системы цитохрома Р-450 в ткани печени. При применении галодифа у больных алкоголизмом период полувыведения антипирина ($T_{1/2}$) и его среднее время удерживания в организме (MRT) сокращаются в несколько раз, уменьшается время элиминации (MET). Общий клиренс препарата (Clt) значительно возрастает, уменьшается площадь под кривой (AUC) в координатах «концентрация – время», что указывает на ускоренную элиминацию антипирина у больных алкоголизмом. Галодиф показал высокую терапевтическую эффективность при купировании симптомов абстинентного синдрома и пост-абстинентного состояния.

ВЫВОДЫ: Повышение элиминации антипирина у пациентов вследствие активации микросомальной цитохром-Р450 оксидазной системы печени способствует стимуляции процессов детоксикации у больных алкоголизмом,

Статистический анализ параметров фармакокинетики антипирина при курсовом назначении галодифа добровольцам и больным алкоголизмом



Влияние галодифа на параметры фармакокинетики антипирина у добровольцев и больных алкоголизмом

Параметр	Группа здоровых добровольцев	Группа больных алкоголизмом
$T_{1/2}$, ч		
До лечения	9,78 ± 2,88	11,19 ± 2,95
После лечения	4,31 ± 1,80**	2,57 ± 0,69*
Clt, мл/мин		
До лечения	25,37 ± 5,57	71,108 ± 11,58
После лечения	331,53 ± 220,43**	116,23 ± 19,40**
MRT, ч		
До лечения	8,14 ± 3,56	8,66 ± 1,13
После лечения	3,14 ± 1,85	2,60 ± 0,46*
MET, ч		
До лечения	7,04 ± 1,96	5,71 ± 0,57
После лечения	4,82 ± 1,25	3,68 ± 0,49*
AUC, мкг·ч /мл		
До лечения	27,05 ± 8,97	11,58 ± 1,71
После лечения	2,66 ± 1,35**	7,30 ± 1,04**