

# ФАРМАКОКИНЕТИКА

## ФАРМАКОКИНЕТИКА АНТИДЕПРЕССАНТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

С. Ю. Масловский<sup>1</sup>

Описано влияние беременности на цитохром Р-450 зависимую биотрансформацию и фармакокинетику антидепрессантов. Выделены особенности биотрансформации некоторых антидепрессантов. Рассмотрены результаты фармакокинетических исследований, изучавших динамику плазменных концентраций антидепрессантов, назначенных беременным женщинам. Обсуждается необходимость изменения суточных доз антидепрессантов при беременности. Представлены данные о соотношении плазменной концентрации антидепрессантов новорожденного к плазменной концентрации антидепрессантов матери, а также данные о значении белков-транспортёров для трансплацентарного переноса антидепрессантов.

**Ключевые слова:** антидепрессанты; беременность; фармакокинетика; цитохром Р-450; плазменная концентрация; новорожденные; белки-транспортёры

### Актуальность проблемы назначения антидепрессантов при беременности

Назначение антидепрессивной терапии для лечения депрессий различной нозологической принадлежности у беременных женщин является сложной задачей для врача. Ее сложность обусловлена наличием этических соображений, которые являются барьером для проведения исследований по эффективности и безопасности применения антидепрессантов у беременных. Прямым следствием этой ситуации является отсутствие доказательных клинических данных о безопасности и эффективности назначения беременным женщинам подавляющего большинства антидепрессантов, что не позволяет сделать обоснованный выбор конкретного препарата. Частичному решению проблемы выбора антидепрессанта при депрессивных расстройствах у беременных способствуют результаты ограниченного количества исследований по фармакокинетики этих лекарственных препаратов, поскольку данные фармакокинетических исследований имеют непосредственное отношение как к безопасности назначения антидепрессантов, так и к эффективности их назначения беременным женщинам.

### Влияние беременности на фармакокинетику антидепрессантов

При выборе антидепрессанта, назначаемого беременной, в первую очередь следует учитывать определенные изменения фармакокинетики антидепрессантов, которые наступают во время беременности и являются общими и для других лекарственных средств. Изменения фармакокинетики антидепрессантов детер-

минированы физиологическими особенностями организма беременной женщины, а их основное клиническое значение определяется способностью менять терапевтическую концентрацию препаратов в плазме. Снижение равновесной концентрации препарата в плазме вызывают следующие физиологические изменения организма беременных: увеличение на ~30 % объема циркулирующей крови и минутного объема сердечного кровотока, повышение на ~30 – 50 % почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и возрастание на ~20 % объема распределения [1, 3]. Другая особенность организма беременных заключается в прогрессирующем повышении уровня прогестерона, концентрация которого возрастает от 15 – 25 нг/мл в первом триместре до 150 – 200 нг/мл в третьем триместре. Повышенный уровень прогестерона может увеличивать активность моноаминоксидазы [39], а также влиять на функциональную активность ферментов, участвующих в реакциях биотрансформации лекарственных препаратов первого и второго типа [30]. С повышенным уровнем прогестерона во время беременности связывают ингибирование ферментативной активности оксидаз СYP1A2 и СYP2C19, а также индуцирование СYP3A4, СYP2C9 изоформ цитохрома Р-450 и UGT1A4, UGT2B7 изоэнзимов УДФ-глюкуронилтрансферазной ферментной системы [4]. Соответственно, повышенная функциональная активность ферментов способна усиливать эффект первичного прохождения, увеличивать клиренс, снижать период полувыведения и среднюю равновесную концентрацию антидепрессантов в плазме, что неизбежно ослабляет их терапевтическое действие. Естественно, что ингибирование ферментативной активности способно вызывать прямо противоположные эффекты. Тем не менее, радикального влияния на терапевтическое действие антидепрессантов изменение активно-

<sup>1</sup> Отделение клинико-экспериментальных исследований новых психотропных средств (руководитель — В. Л. Козловский) Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3.

сти изоферментов, по всей видимости, не оказывает. В основном это связано с тем, что каждый препарат, как правило, метаболизируется с помощью нескольких изоформ цитохрома P-450. Так, amitриптилин подвергается биотрансформации с участием пяти изоформ (CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9), а флуоксетин и венлафаксин — с участием четырех изоэнзимов (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4). Среди современных антидепрессантов исключением является биотрансформация милнаципрапа, которая заключается в том, что его метаболизм ограничивается, главным образом, конъюгацией с глюкуроновой кислотой, а цитохром P-450-оксидазы не участвуют в метаболизме препарата [18]. Кроме того, имеет некоторые отличия биотрансформация антидепрессантов с участием изоформы CYP2D6. Первое отличие биотрансформации с участием изоформы CYP2D6 состоит в том, что данная изоформа не индуцибельна, в отличие от остальных изоформ цитохрома P-450 [2]. Второе отличие изоформы CYP2D6 от остальных, определяется её ключевой ролью в биотрансформации психотропных препаратов (антидепрессантов и антипсихотиков), большинство из которых метаболизируются в организме именно с её участием [7, 23, 24, 35]. В ряду антидепрессантов исключением является биотрансформация сертралина [2], бупропиона [19, 25] и ребоксетина [9, 11], которая происходит без участия CYP2D6. Важным исключением другого рода является метаболизм пароксетина, в котором участвует только изоформа CYP2D6 [8], в отличие от биотрансформации подавляющего большинства антидепрессантов, протекающей с участием нескольких изоформ цитохрома P-450 (см. выше).

Следующей физиологической особенностью организма беременных является постепенное снижение концентрации в плазме альбумина и кислого  $\alpha$ 1-глобулина, которое может приводить к понижению общей концентрации в плазме антидепрессантов, обладающих высокой способностью связываться с этими белками (PB — protein binding). Несмотря на относительное значение этого обстоятельства, при выборе конкретного препарата необходимо различать антидепрессанты с высокой способностью связывания с белками и антидепрессанты с низкой степенью связывания. К препаратам первой группы относят сертралин (PB ~98%), кломипрамин (PB ~97%), amitриптилин (PB ~96%), миансерин (PB ~96%) и пароксетин (PB ~95%). К препаратам второй группы — милнаципрап (PB ~13%) и венлафаксин (PB ~25%).

#### **Плазменные концентрации и клиническая эффективность антидепрессантов у беременных**

Действие ряда перечисленных выше факторов, влияющих на равновесную концентрацию антидепрессантов и, соответственно, на выраженность их эффектов, а также сложнопредсказуемый результат взаимодействия этих факторов явились причиной непосредственного изучения фармакокинетики антиде-

прессантов при беременности в небольшом количестве работ. Уже в первых работах исследователи пришли к выводу о необходимости изменения суточных доз антидепрессантов во время беременности. Так, в фармакокинетическом исследовании флуоксетина, назначавшегося 11 беременным женщинам в суточной дозе 20–40 мг, были обнаружены сниженные показатели его плазменной концентрации (317–850 нмоль/л), свидетельствующие о необходимости увеличения суточных доз этого препарата [13]. Такая необходимость была подтверждена и для других антидепрессантов. Изучение фармакокинетики циталопрама, эсциталопрама и сертралина привело исследователей к выводу о необходимости увеличения суточных доз этих препаратов, начиная со второй половины беременности [28].

В исследовании [17] необходимость увеличения суточных доз была установлена для 22 беременных из 34, получавших в качестве монотерапии различные антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). В исследовании [29] увеличение суточных доз антидепрессантов было необходимо 25 беременным из 49, которые получали во время второго и третьего триместров беременности в качестве монотерапии следующие препараты: сертралин ( $n = 15$ ); флуоксетин ( $n = 13$ ); циталопрам ( $n = 4$ ); пароксетин ( $n = 4$ ); венлафаксин ( $n = 2$ ); нортриптилин ( $n = 1$ ). Последовательно получали два или три антидепрессанта 8 женщин: циталопрам и флуоксетин ( $n = 1$ ); пароксетин и сертралин ( $n = 1$ ); эсциталопрам и циталопрам ( $n = 1$ ); нефазодон и флуоксетин ( $n = 1$ ); венлафаксин и сертралин ( $n = 1$ ); флуоксетин, циталопрам и сертралин ( $n = 1$ ); циталопрам, флуоксетин и сертралин ( $n = 1$ ); венлафаксин, флуоксетин и сертралин ( $n = 1$ ). Одновременное назначение 2 и более антидепрессантов было зарегистрировано в двух случаях: сертралин, венлафаксин и бупропион ( $n = 1$ ); венлафаксин и нефазодон ( $n = 1$ ). К сожалению, каким именно беременным женщинам потребовалось увеличение суточных доз антидепрессантов, авторы исследования не сообщают. Однако в любом случае результаты этих работ приводят к ещё одному важному заключению об обязательности индивидуального подхода к увеличению суточных доз антидепрессантов, которое может быть необходимо не для всех беременных.

Обязательность индивидуального подхода подтверждается и результатами фармакокинетического исследования [10]. В этой работе беременные получали монотерапию сертралином, для определения содержания которого в плазме у пациенток делали заборы крови через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после его приема. Результаты исследования не показали наличие статистически значимых различий фармакокинетических параметров сертралина у 9 пациенток между 2 и 3 триместрами беременности. Однако ценной находкой работы явилось обнаружение наименьшей площади под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальной

концентрации ( $C_{\max}$ ) в плазме сертралина в 3 триместре беременности по сравнению со 2-м триместром у 5 женщин из 6. С учетом обратно пропорциональной зависимости между величиной AUC и клиренсом любого препарата исследованная фармакокинетика сертралина у беременных свидетельствует о вероятном ослаблении его антидепрессивного действия в 3-м триместре более чем в половине случаев. Значимое снижение плазменных концентраций трициклических антидепрессантов (ТЦА) в 3-м триместре беременности также было установлено и в исследовании [38]. В нём сниженный уровень плазменных концентраций, установленный методом газовой хроматографии у 8 пациенток, принявших участие в исследовании, диктовал необходимость увеличения суточных доз нортриптилина ( $n = 6$ ), кломипрамина ( $n = 1$ ) и имипрамина ( $n = 1$ ). Ориентируясь на выраженность депрессивной симптоматики во время беременности и равновесные концентрации нортриптилина, кломипрамина и имипрамина у этих же пациенток вне беременности, авторы работы были вынуждены увеличить суточные дозы перечисленных антидепрессантов во время 3-го триместра беременности в 1,6 раза (в среднем).

Приведенные выше результаты исследований акцентируют внимание на двух аспектах применения антидепрессантов, выделение которых обусловлено изменениями их фармакокинетики. Первый аспект связан с установленным ослаблением терапевтического действия некоторых антидепрессантов, которое наиболее выражено в 3-м триместре беременности. Второй аспект непосредственно связан с первым и состоит в наличии потенциальной необходимости увеличения суточных доз некоторых антидепрессантов во время последнего триместра. Однако в настоящее время экстраполяция «особенностей статуса» антидепрессантов в последнем триместре на всех без исключения представителей этого класса препаратов представляется преждевременной. Смысл этой принципиальной поправки заключается в том, что гипотеза о связи между концентрацией антидепрессантов в плазме и их клиническими эффектами пока надёжно подтверждена только в отношении амитриптилина, дезипрамина и имипрамина [6]. Учитывая наличие доказанной связи между плазменной концентрацией и клиническими эффектами только для этих ТЦА, решение о необходимости увеличения суточных доз других антидепрессантов может быть принято либо на основе динамики депрессивной симптоматики во второй половине беременности, либо на основе данных терапевтического мониторинга препарата у конкретной пациентки. Совершенно очевидно, что наличие совокупности этих данных гарантирует решение вопроса о целесообразности увеличения суточных доз антидепрессантов в последнем триместре беременности.

### **Влияние генетического полиморфизма CYP2D6 на плазменные концентрации антидепрессантов у беременных**

Описанная выше особенность биотрансформации пароксетина, заключающаяся в том, что в его метаболизме принимает участие только одна изоформа цитохрома P-450 (CYP2D6), способствовала выполнению первого и пока единственного исследования генетического полиморфизма у беременных женщин, получавших антидепрессанты во время беременности [36]. В этом исследовании у 74 женщин проводили трехкратные заборы крови: между 16 и 20 неделями, между 27 и 31 неделями, и между 36 и 40 неделями беременности. Генотипирование беременных и измерение плазменных концентраций пароксетина показало, что увеличение плазменной концентрации пароксетина происходило у медленных и промежуточных «метаболизаторов», а его средняя величина равнялась 0,82 мкг/л в неделю. У нормальных и ультрабыстрых «метаболизаторов» было обнаружено ожидаемое равномерное снижение плазменной концентрации пароксетина, средняя величина которого равнялась 0,3 мкг/л в неделю. Кроме того, у нормальных и ультрабыстрых «метаболизаторов» было зафиксировано достоверное усиление выраженности депрессивной симптоматики. Авторы этого исследования пришли к закономерному заключению о том, что генетический полиморфизм CYP2D6 влияет на терапевтический эффект пароксетина у беременных, снижая или увеличивая плазменную концентрацию этого антидепрессанта.

### **Плазменные концентрации антидепрессантов у матери и новорожденного**

Изучение соотношения концентрации антидепрессантов в крови новорожденных к плазменной концентрации антидепрессантов матери, является важным аспектом безопасности проведения лекарственной антидепрессивной терапии перед родами. Значимость этого аспекта обусловлена крайне слабой способностью организма новорожденных самостоятельно осуществлять биотрансформацию ксенобиотиков, в основном, вследствие низкой метаболической активности ферментов или их отсутствия. В антенатальном периоде биотрансформацию ксенобиотиков, поступающих к плоду из крови матери, осуществляют ферменты плацентарной ткани. Отсутствие после родов такой «плацентарной защиты» делает организм новорожденного уязвимым к специфическому или токсическому действию лекарственных препаратов, которые получала мать перед родами. Компенсацией потери «плацентарной защиты» является развитие функциональной активности некоторых ферментов I фазы биотрансформации в ближайшее время после родов. Так, установлено, что функциональная активность изоформ CYP2E1 и CYP2D6 развивается у новорожденных уже на протяжении нескольких часов после родов, а активность изоформ CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 развивается на протяжении первой недели жизни [5, 20].



Первые исследования концентрации антидепрессантов в крови новорожденных начались лишь несколько лет назад, а их результаты отражены в считанном количестве публикаций. К настоящему времени в этих фармакокинетических работах, в основном, были изучены плазменные концентрации представителей только одного класса антидепрессантов — СИОЗС. Так, в исследовании [21] приняли участие 9 беременных, которые получали флуоксетин в суточной дозе 20 мг. У этих пациенток делались заборы крови для определения концентраций флуоксетина и норфлуоксетина в последнем триместре беременности, во время родов и через 48 ч после них. У новорожденных заборы крови осуществлялись во время родов (пуповинная/плацентарная кровь новорожденного) и через 48 ч после рождения. После определения концентраций флуоксетина и норфлуоксетина рассчитывали отношение концентрации препарата и его активного метаболита в плазме матери ( $C_{ms}$ ) к концентрации препарата и его метаболита в пуповинной крови ( $C_{uv}$ ). Последующая статистическая обработка показала наличие высокой корреляции ( $p < 0,005$ ) между средним показателем концентрации флуоксетина и норфлуоксетина в крови матери и средним показателем концентрации препарата и его активного метаболита в пуповинной крови. В этом исследовании не было обнаружено снижения концентрации энантимеров флуоксетина и норфлуоксетина у плода/новорожденного между родами и спустя 48 ч после них. С точки зрения авторов работы отсутствие падения концентрации антидепрессанта и его метаболита в крови новорожденного на протяжении первых 48 ч жизни свидетельствует о крайне ограниченных возможностях организма новорожденного метаболизировать ксенобиотики.

В других фармакокинетических исследованиях соотношения концентраций антидепрессантов данные о стабильном уровне СИОЗС в крови новорожденных не подтвердились. Так, в контролируемом исследовании флуоксетина, который принимали 11 беременных в суточной дозе 20 – 40 мг, средняя концентрация флуоксетина и норфлуоксетина в крови новорожденных составила только 65 и 72 % от средней материнской концентрации, соответственно [13]. В другом контролируемом исследовании практически аналогичный результат был получен для циталопрама, который принимали 11 беременных в суточной дозе 20 – 40 мг. Средняя  $C_{uv}$  циталопрама и двух его метаболитов (десметилциталопрам, дидесметилциталопрам) у новорожденных составляла 64, 66 и 68 % от среднего материнского показателя, соответственно [12]. Своеобразным итогом фармакокинетических работ по определению концентрации СИОЗС в крови новорожденных можно считать результаты контролируемого исследования [22]. В этой работе 10 беременных получали циталопрам в суточной дозе 20 – 40 мг, причем 9 беременных получали препарат с 1-го триместра. Другие 10 пациенток получали флуоксетин в аналогичной

суточной дозе, а с 1-го триместра получали препарат 6 беременных. Для определения концентрации каждого антидепрессанта в динамике авторы исследования делали заборы крови 4 раза: во время 3-го триместра беременности (плазма беременных), при родах (кровь пупочной вены), через 2 суток и через 2 недели после родов (кровь новорожденных). Соответственно, был получен ряд средних показателей концентрации для каждого препарата. Для циталопрама этот ряд состоял из следующих значений: 99,8 (58 – 214) нмоль/л, 82 (35 – 217) нмоль/л, 50,7 (23 – 95) нмоль/л и 8,5 (0 – 20) нмоль/л. Для флуоксетина ряд состоял из следующих средних показателей его концентрации: 468 (317 – 692) нмоль/л, 278 (209 – 366) нмоль/л, 319 (151 – 573) нмоль/л, 153 (58 – 345) нмоль/л. Полученные авторами исследования средние показатели для циталопрама свидетельствуют о неуклонном снижении его концентрации в крови новорожденных с момента родов до 14-го дня жизни, когда препарат определялся уже в остаточных количествах. При этом падение среднего показателя концентрации циталопрама к 14-му дню жизни было статистически значимым ( $p = 0,003$ ), по сравнению со 2-м днем жизни. Для флуоксетина последовательного снижения концентрации препарата в этом исследовании не наблюдалось, поскольку было обнаружено незначительное увеличение среднего значения концентрации флуоксетина между родами и 2-м днем жизни новорожденного. Однако падение среднего показателя концентрации флуоксетина к 14-му дню жизни новорожденных, по сравнению со 2-м днем, было также статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

Приведенные выше результаты трёх исследований динамики концентраций циталопрама, флуоксетина и их метаболитов позволяют ориентироваться в показателе объёма трансплацентарного перехода этих препаратов непосредственно перед родами, который приблизительно равен 70 %. Важной находкой исследования [22] является доказательство присутствия СИОЗС в крови новорожденных, как минимум, в течение первых 14 дней жизни. К принципиальным находкам этого исследования можно отнести установленное различие между представителями группы СИОЗС в объёме их трансплацентарного перехода в предродовом периоде. Данное различие, имеющее очевидное практическое значение, было обнаружено для антидепрессантов группы СИОЗС и в фармакокинетическом исследовании [16], но уже для 4 представителей этой группы препаратов. В этом исследовании 38 беременных пациенток получали следующие антидепрессанты: циталопрам ( $n = 4$ ) в суточной дозе 20 – 40 мг, флуоксетин ( $n = 15$ ) в суточной дозе 15 – 60 мг, пароксетин ( $n = 8$ ) в суточной дозе 10 – 40 мг и сертралин ( $n = 11$ ) в суточной дозе 25 – 150 мг. У пациенток и новорожденных делались однократные заборы крови для определения концентрации перечисленных препаратов. У пациенток заборы крови осуществлялись непо-

средственно во время родов, либо сразу после них. Концентрация антидепрессантов в крови новорожденных оценивалась по образцам крови из пупочной вены. Центральный момент работы заключался в расчёте соотношения концентрации препарата в пуповинной крови новорожденных к концентрации препарата в плазме матери (Cuv/Cms). Рассчитанный средний показатель Cuv/Cms в этом исследовании составил диапазон значений от 0,29 до 0,89 для всех антидепрессантов. Самым высоким данное соотношение было для циталопрама, а самым низким — для сертралина, причем Cuv/Cms для сертралина было значимо ниже ( $p = 0,003$ ), чем для флуоксетина. Таким образом, соотношение Cuv/Cms, рассчитанное в данном исследовании, свидетельствует о последовательном уменьшении объёма трансплацентарного перехода в следующем ряду антидепрессантов: циталопрам — флуоксетин — пароксетин — сертралин. С точки зрения авторов работы, основной причиной различной способности антидепрессантов проходить через плацентарный барьер следует считать разную степень связывания антидепрессантов с белками плазмы. Правомочность такого объяснения могут подтверждать два аргумента. Первый из них заключается в известной способности проходить через плаценту только свободной (не связанной с белком) фракции лекарственного препарата. В качестве второго аргумента может выступать ряд этих же антидепрессантов, построенный по принципу уменьшения способности связываться с белками плазмы: сертралин (РВ ~98 %) — пароксетин (РВ ~95 %) — флуоксетин (РВ ~94 %) — циталопрам (РВ < 80 %). При сравнении двух рядов антидепрессантов легко заметить, что препарат с высоким показателем объёма трансплацентарного перехода имеет низкую способность связываться с белками плазмы, и наоборот.

Подытоживая результаты фармакокинетических исследований, посвященных определению объёма трансплацентарного перехода антидепрессантов, следует коротко остановиться на данных работы [26]. В ней также определялось соотношение Cuv/Cms для различных антидепрессантов, однако количество пациентов, получавших тот или иной препарат, существенно уступало количеству пациенток в исследовании [16]. В работе [26] пациентки получали следующие антидепрессанты во время последнего триместра беременности: флуоксетин ( $n = 4$ ), сертралин ( $n = 4$ ), пароксетин ( $n = 2$ ), венлафаксин ( $n = 1$ ). Средние показатели соотношения Cuv/Cms составили: 1,1 для венлафаксина, 0,67 для флуоксетина, 0,67 для сертралина и 0,52 для пароксетина. Сравнение двух рядов средних показателей Cuv/Cms, рассчитанных в работах [16] и [26], наглядно демонстрирует существование определенных расхождений. Так, по данным исследования [16], показатель объёма трансплацентарного перехода сертралина значимо ниже показателя объёма перехода флуоксетина, а результаты работы [26] свидетельствуют о ра-

венстве показателей у этих антидепрессантов. Другим расхождением в результатах этих исследований является более высокий средний показатель трансплацентарного перехода у пароксетина, чем у сертралина в первой работе и противоположная ситуация для показателей этих антидепрессантов по данным второй работы.

Возможное объяснение отмеченных расхождений может заключаться в действии двух дополнительных факторов, которые влияют на соотношение Cuv/Cms. Первый фактор сводится к наличию разных периодов полувыведения у исследованных антидепрессантов, которые могут значительно отличаться между собой. К примеру, период полувыведения флуоксетина равняется 2 – 3 дням, а для пароксетина — 1 дню. С практической точки зрения влияние этого фактора легко может быть нейтрализовано назначением в последнем триместре беременности антидепрессанта с наиболее коротким периодом полувыведения. Однако при осуществлении такого назначения следует учитывать вероятность развития абстинентного синдрома у новорожденного, интенсивность которого, в случае его возникновения, будет обратно пропорциональна периоду полувыведения антидепрессанта, назначенного матери. Вероятность же развития у новорожденного абстинентного синдрома будет прямо пропорциональна суточной дозе препарата. Вторым фактором, способным оказывать непосредственное влияние на объём трансплацентарного переноса, является морфофункциональное состояние самой плаценты, которое может различаться у беременных, поскольку, в свою очередь, подвержено влиянию многочисленных факторов. К последним относятся: анатомические особенности плацентарного кровообращения, гиповитаминозы, токсикозы беременных, перенесённые во время беременности соматические заболевания.

#### **Изучение антидепрессантов в качестве субстратов для белков-транспортеров**

При анализе объёма трансплацентарного перехода различных антидепрессантов необходимо оценивать влияние на этот процесс транспортеров лекарственных средств, задачей функционирования которых является не только перенос эндогенных субстратов (липиды, пептиды, стероиды), но и элиминация ксенобиотиков. В настоящее время известно, что некоторые антидепрессанты могут являться субстратами, по крайней мере, 2 белков-транспортеров. Так, субстратами для Р-гликопротеина являются amitriptilin, сертралин, циталопрам, пароксетин, венлафаксин и бупропион [14, 31 – 33, 37]. Бупропион пока идентифицирован в качестве единственного антидепрессанта, являющегося субстратом и для белка резистентности к раку молочной железы [14]. Р-гликопротеин (P-gp/ABCВ1, permeability glycoprotein) представляет собой мембранный белок, функционирующий в качестве АТФ-зависимого транспортера обратного выброса (“откачивающий насос”) и принадлежащий к семейств-

ву АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ABC — ATP-binding cassette). Белок резистентности к раку молочной железы (BCRP/ABCG2, breast cancer resistance protein) также относится к этому семейству, но изучение способности этого белка-транспортера к элиминированию различных антидепрессантов через плацентарную ткань началось позже, чем исследование аналогичной функции Р-гликопротеина. Оба данных белка расположены в цитоплазматических мембранах клеток многих органов и тканей, а в плаценте эти белки-транспортеры локализованы на внешней мембране синцитиотрофобласта [34].

Отличие в функции переноса различных ксенобиотиков между этими белками-транспортерами заключается в том, что BCRP способен не только к переносу гидрофобных соединений и слабых оснований, как Р-гликопротеин, но и способен элиминировать гидрофильные соединения, а также конъюгированные метаболиты II фазы биотрансформации [27]. Способность Р-гликопротеина к переносу через плаценту более узкого спектра лекарственных средств, по сравнению с BCRP, является предположительной причиной идентификации в ряду антидепрессантов тех препаратов, которые не являются субстратами для Р-гликопротеина. В настоящее время к этим антидепрессантам относят флуоксетин и миртазапин [31, 33]. Такие количественные показатели как константа скорости выведения вещества и максимальная скорость реакции, позволяющие оценить эффективность работы Р-гликопротеина и BCRP по трансплацентарному переносу конкретных антидепрессантов, пока были получены только для одного антидепрессанта — бупропиона. Результаты этого исследования [14] показали, что работа Р-гликопротеина и BCRP по переносу бупропиона через плаценту может осуществляться параллельно, но более высокий аффинитет бупропиона к переносу с помощью Р-гликопротеина, чем к переносу через BCRP, позволил авторам исследования отнести Р-гликопротеин к “первой защитной линии” плода. В настоящее время не представляется возможным детально оценить функционирование белков-транспортеров для защиты плода от конкретного антидепрессанта, находящегося в плазме крови беременной, поскольку изучение их работы по трансплацентарному переносу антидепрессантов только начинается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакокинетика антидепрессантов при беременности показывает тесную связь рассмотренных фармакокинетических показателей с двумя основными проблемами назначения лекарственной антидепрессивной терапии беременным. Первая проблема связана с влиянием беременности на терапевтическую эффективность антидепрессантов, которое реализуется через изменение определенных параметров фармакокинетики этих лекарственных препаратов у беременных женщин. Вторая проблема заключается в наличии нежела-

тельного неблагоприятного воздействия антидепрессантов, назначаемых беременной, на плод и новорожденного.

Рассмотренные в работе фармакокинетические показатели антидепрессантов при беременности позволяют прийти к заключению о том, что назначение антидепрессантов с учетом особенностей этих же фармакокинетических показателей у конкретного препарата может являться способом частичного или полного решения выделенных проблем. Примерами таких способов для решения проблемы снижения терапевтической эффективности антидепрессантов в поздние сроки беременности может быть назначение антидепрессантов, биотрансформация которых происходит без участия цитохром Р-450-оксидаз, либо назначение во второй половине беременности антидепрессантов, подвергающихся биотрансформации через изоформы СYP1A2 и/или СYP2C19. Решению второй проблемы может, например, способствовать выбор в пользу препарата с более высокой способностью связываться с белками плазмы и одновременно с более коротким периодом полувыведения. Кроме того, для решения проблемы лекарственной антидепрессивной терапии у беременных важное значение имеют генотипирование этого контингента и осуществление терапевтического мониторинга, а также очевидные перспективы дальнейшего исследования значения белков-транспортеров для защиты плода от воздействия антидепрессантов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Бегг, *Клиническая фармакология*, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва (2004).
2. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных, *Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств*, Москва (2008).
3. Л. Е. Холодов, В. П. Яковлев, *Клиническая фармакокинетика*, Медицина, Москва (1985).
4. G. D. Anderson, *Clin. Pharmacokinet.*, **44**(10), 989 – 1008 (2005).
5. J. N. van der Anker, M. Schwab, G. L. Kearns, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **205**, 51 – 75 (2011).
6. P. Baumann, S. Ulrich, G. Eckermann, et al., *Dial. Clin. Neurosci.*, **7**(3), 231 – 247 (2005).
7. L. Bertilsson, M.-L. Dahl, P. Dalen, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **53**(2), 111 – 122 (2002).
8. M. Bourin, P. Chue, Y. Guillon, *CNS Drug Rev.*, **7**(1), 25 – 47 (2001).
9. J. C. Fleishaker, *Clin. Pharmacokinet.*, **39**(6), 413 – 427 (2000).
10. M. P. Freeman, P. E. Nolan, M. F. Davis, et al., *Clin. Psychopharmacol.*, **28**(6), 646 – 653 (2008).
11. M. Hajos, J. C. Fleishaker, J. K. Filipiak-Reisner, et al., *CNS Drug Rev.*, **10**(1), 23 – 44 (2004).
12. T. Heikkinen, U. Ekblad, P. Kero, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(2), 184 – 191 (2002).
13. T. Heikkinen, U. Ekblad, P. Palo, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**(4), 330 – 337 (2003).
14. S. J. Hemauer, S. L. Patrikeeva, X. Wang, et al., *Biochem. Pharmacol.*, **80**(7), 1080 – 1086 (2010).
15. V. Hendrick, L. M. Smith, R. Suri, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **188**(3), 812 – 815 (2003).

16. V. Hendrick, Z. N. Stowe, L. L. Altshuler, et al., *Am. J. Psychiatry*, **160**(5), 993 – 996 (2003).
17. A. Hostetter, Z. N. Stowe, J. R. Strader, et al., *Depress. Anxiety*, **11**(2), 51 – 57 (2000).
18. M. T. Isaac, *CNS Spectr.*, **13**(7, Suppl.11), 15 – 21 (2008).
19. J. W. Jefferson, J. F. Pradko, K. T. Muir, *Clin. Ther.*, **27**(11), 1685 – 1695 (2005).
20. G. L. Kearns, S. M. Abdel-Rahman, S. W. Alander, et al., *N. Engl. J. Med.*, **349**(12), 1157 – 1167 (2003).
21. J. Kim, K. W. Riggs, S. Misri, et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **61**(2), 155 – 163 (2005).
22. K. Laine, T. Heikkinen, U. Ekblad, et al., *Arch. Gen. Psychiatry*, **60**(7), 720 – 726 (2003).
23. de J. Leon, S. C. Armstrong, K. L. Cozza, *Psychosomatics*, **47**(1), 75 – 85 (2006).
24. P. B. Mitchell, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **52**(Suppl. 1), 45S – 54S (2001).
25. B. G. Pollock, R. A. Sweet, M. Kirshner, et al., *Ther. Drug Monit.*, **18**(5), 581 – 585 (1996).
26. J. Rampono, S. Proud, L. P. Hackett, et al., *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, **7**(3), 329 – 334 (2004).
27. B. Sarkadi, L. Homolya, G. Szakics, et al., *Physiol. Rev.*, **86**(4), 1179 – 1236 (2006).
28. D. K. Sit, J. M. Perel, J. C. Helsel, et al., *J. Clin. Psychiatry*, **69**(4), 652 – 658 (2008).
29. R. Suri, L. Altshuler, G. Hellemann, et al., *Am. J. Psychiatry*, **164**(8), 1206 – 1213 (2007).
30. E. Tanaka, *J. Clin. Pharm. Ther.*, **24**(5), 339 – 346 (1999).
31. M. Uhr, T. Steckler, A. Yassouridis, et al., *Neuropsychopharmacol.*, **22**(4), 380 – 387 (2000).
32. M. Uhr, M. T. Grauer, F. Holsboer, *Biol. Psychiatry*, **54**(8), 840 – 846 (2003).
33. M. Uhr, A. Tontsch, C. Namendorf, et al., *Neuron*, **57**(2), 203 – 209 (2008).
34. K. Vahakangas, P. Myllynen, *Br. J. Pharmacol.*, **158**(3), 665 – 678 (2009).
35. P. Vandel, J. M. Talon, E. Haffen, et al., *Curr. Pharm. Des.*, **13**(2), 241 – 250 (2007).
36. F. F. Ververs, H. A. Voorbij, P. Zwarts, et al., *Clin. Pharmacokinet.*, **48**(10), 677 – 683 (2009).
37. J.-S. Wang, H.-J. Zhu, B. B. Gibson, et al., *Biol. Pharm. Bull.*, **31**(2), 231 – 234 (2008).
38. K. L. Wisner, J. M. Perel, S. B. Wheeler, *Am. J. Psychiatry*, **150**(10), 1541 – 1542 (1993).
39. K. A. Yonkers, J. C. Kando, J. O. Cole, et al., *Am. J. Psychiatry*, **149**(5), 587 – 595 (1992).

Поступила 19.03.12

## ANTIDEPRESSANT PHARMACOKINETICS DURING PREGNANCY

S. Yu. Maslovskii

Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute, ul. Bekhtereva 3, St. Petersburg, 192019, Russia

The influence of pregnancy state on the cytochrome P-450 dependent bioconversion and pharmacokinetics of antidepressants has been studied. Specific features of the bioconversion of some antidepressants are determined. Results of pharmacokinetic investigations based on the dynamics of antidepressant concentration in the blood plasma of pregnant women are considered. The necessity of changing the daily dose of antidepressants during pregnancy is discussed. Data on the ratio of the plasma concentration of antidepressants in a newborn to that in the mother and on the role of transporter proteins in the transplacental transfer of antidepressant drugs are presented.

**Key words:** antidepressants; pregnancy; pharmacokinetics; cytochrome P-450; plasma concentration; newborns; transporter proteins