

ВЛИЯНИЕ АНТИДЕПРЕССАНТОВ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ, СОЧЕТАННОЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹Л. Л. Пинский (PinskyLeonid@gmail.com), ¹Н. В. Хайтович (nik3061@gmail.com),
²Н. А. Овчаренко (lond-ovcharenko@ukr.net),

³А. В. Ковешников (kov_av@hotmail.com), ⁴Т. Н. Радченко (ovcharenko-lond@ukr.net)

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

²Луганский государственный медицинский университет, Рубежное, Украина

³Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Львов, Украина

⁴Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Введение. Опиоидная зависимость (ОЗ), сопровождающаяся коморбидным хроническим гепатитом С (ХГС), представляет значимую медицинскую и социальную проблему Украины.

Цель исследования – анализ влияния антидепрессантов (амитриптилина и флуоксетина) на биохимические показатели сыворотки крови у наркозависимых пациентов с малой активностью хронического гепатита С (ХГС).

Материал и методы. Под наблюдением находились 122 пациента (98 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 49 лет) с опиоидной зависимостью (ОЗ), сочетанной с малой активностью ХГС. В 1-ю группу были включены 64 пациента, которым назначался трициклический антидепрессант амитриптилин от 75 мг до 150 мг в сутки. Пациентам 2-й группы (n=58) в периоде ранней абстиненции применялся флуоксетин в суточной дозе от 20 до 40 мг.

Результаты. При динамическом наблюдении установлено, что в 1-й группе при использовании амитриптилина у пациентов достоверно увеличивалась интенсивность цитолитического синдрома – росла активность АлАТ ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,8-2,9; $P < 0,001$ по Wilcoxon) и АсАТ ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,3-2,4; $P < 0,001$ по Wilcoxon), и эти показатели достоверно превышали показатели во 2-й группе – АлАТ ($1,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,0-1,7; $P < 0,001$ по Mann-Whitney) и АсАТ ($0,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=0,7-1,4; $P < 0,001$ по Mann-Whitney).

Заключение. Таким образом, использование амитриптилина оказывает достоверное влияние на биохимические показатели цитолиза ($P < 0,001$) и холестаза ($P < 0,001$) у наркозависимых пациентов с малой активностью ХГС. Применение флуоксетина практически не влияло на выраженность цитолитического синдрома (FАлАТ=3,6; $P > 0,1$); FАсАТ=4,9; $P > 0,1$) и умеренно повышало активность маркеров холестаза (FГТТП =18,1; $P < 0,01$); FЩФ=15,4; $P < 0,01$). В последующих исследованиях целесообразна разработка гепатопротекторной терапии при применении антидепрессантов у пациентов с опиоидной зависимостью и ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, опиоидная зависимость, цитолиз, холестаз.

THE EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE BLOOD IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE COMBINED WITH CHRONIC HEPATITIS C

¹L. L. Pynskyy, ¹N. V. Khaitovych, ²N. A. Ovcharenko, ³A. V. Koveshnykov,
⁴T. N. Radchenko

¹Educational Institution "Bogomolets National Medical University", Kyiv, Ukraine

²Educational Institution "Luhansk State Medical University", Rubizhne, Ukraine

³Educational Institution "Lviv National Medical University named Danila Galitskiy", Lviv, Ukraine

⁴Educational Institution "Kharkiv National Medical University", Kharkiv, Ukraine

Background. Opioid dependence (OZ) accompanied by comorbid chronic hepatitis C (CHC) is a significant medical and social problem in Ukraine.

The objective of the study was to analyze the effect of antidepressants (amitriptyline and fluoxetine) on the biochemical parameters of blood serum in drug-addicted patients with low chronic hepatitis C (CHC) activity.

Materials and methods. One hundred and twenty-two patients (98 men and 24 women aged from 21 to 48 years) with opioid dependence (OD) combined with low CHC activity were under the doctor's care. Group 1 included 64 patients who were prescribed tricyclic antidepressant amitriptyline from 75 mg to 150 mg per day. The patients of group 2 (n = 58) were treated with fluoxetine in a daily dose of 20 to 40 mg in the early withdrawal period.

Results. With dynamic care, it was found that in group 1, when using amitriptyline in patients, the intensity of the cytolytic syndrome significantly increased – the activity of ALAT increased (2.4 ± 0.1 mmol/l*h; Q25-Q75=1.8-2.9; $P < 0.001$)

according to Wilcoxon) and ASAT (1.9 ± 0.1 mmol/l**h*; Q25-Q75=1.3-2.4; $P < 0.001$ according to Wilcoxon) and these parameters significantly exceeded the parameters of group 2 – ALAT (1.4 ± 0.1 mmol/l**h*; Q25-Q75=1.0-1.7; $P < 0.001$ according to Mann-Whitney) and ASAT (0.9 ± 0.1 mmol/l**h*; Q25-Q75=0.7-1.4; $P < 0.001$ by Mann-Whitney).

Conclusion. Thus, the use of amitriptyline has a significant effect on the biochemical parameters of cytolysis ($P < 0.001$) and cholestasis ($P < 0.001$) in drug dependent patients with low CHC activity. The use of fluoxetine had almost no effect on the severity of the cytolytic syndrome (FALAT=3.6 ($P > 0.1$); FASAT=4.9 ($P > 0.1$) and moderately increased the activity of cholestasis markers (FGGTP=18.1 ($P < 0.01$); FALP=15.4 ($P < 0.01$)). In subsequent studies, it is advisable to develop hepatoprotective therapy using antidepressants in patients with opioid dependence and CHC.

Keywords: chronic hepatitis C, opioid dependence, cytolysis, cholestasis.

Введение

Значительная распространенность опиоидной зависимости (ОЗ), которая сопровождается коморбидным течением хронического гепатита С (ХГС), стала значимой медицинской и социальной проблемой Украины [1, 2]. Более 80 процентов наркозависимых пациентов инфицированы вирусом ХГС, что обуславливает увеличение частоты развития псевдоабстинентного синдрома [3, 4]. Существенные сдвиги биохимических показателей сыворотки крови сопровождают сочетанное течение ОЗ и ХГС в периодах ранней и поздней абстиненции [5]. Все это требует от клинициста тщательного подбора антидепрессантов с минимальной гепатотоксичной активностью для лечения пациентов с ОЗ и ХГС [6, 7, 8, 9]. Ятрогенное увеличение активности цитолиза и холестаза, которое сопровождается астено-депрессивным синдромом в позднем абстинентном периоде и периоде ремиссии, может привести к увеличению частоты псевдоабстинентного синдрома, когда гепатотоксический эффект препаратов расценивается пациентами как начало абстиненции, что провоцирует новый рецидив употребления наркотиков [10, 11, 12, 13]. В этой клинической ситуации актуально проведение биохимического мониторинга состояния печени у наркозависимых пациентов (НЗП) при малой активности ХГС при назначении разных групп антидепрессантов.

Цель исследования – оценка влияния антидепрессантов группы неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов – amitриптилина и селективных ингибиторов обратного нейронального захвата серотонина – флуоксетина на биохимические показатели сыворотки крови пациентов с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС.

Материал и методы

В Луганском областном наркологическом диспансере (г. Рубежное) под наблюдением находились 122 пациента с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС (98 мужчин и 24 женщины в возрасте от 21 до 49 лет). В 1-ю группу были включены 64 пациента (51 мужчина и 13 женщин в возрасте от 21 года до 47 лет), которым в раннем (РАП) и позднем (ПАП) абстинентном пери-

одах был назначен трициклический антидепрессант amitриптилин (код АТХ N06A A09) в дозе от 75 мг до 150 мг в сутки. Пациентам 2-й группы (58 пациентов, из них 47 мужчин и 11 женщин в возрасте от 22 до 49 лет) в периоде ранней абстиненции применялся флуоксетин (код АТХ N06A B03) в суточной дозе от 20 до 40 мг. Критериями включения в исследование была постановка диагноза – ОЗ согласно критериям МКБ.10 (F 11.30) и ХГС на основании комплекса клинико-биохимических показателей, определения анти-HCV и HCV-RNA. Группу практически здоровых людей составили 53 донора крови.

Стандартные биохимические исследования проводились унифицированными методами и включали определение: активности аланинаминотрансферазы (АлАТ, КФ 2.6.1.2.), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, КФ 2.6.1.1.), щелочной фосфатазы (ЩФ, КФ 2.3.2.4), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) (КФ 2.3.2.2), содержания в сыворотке крови билирубина и его фракций, общего белка фракций [14].

Результаты биохимического анализа статистически обрабатывались с помощью электронных таблиц EXCEL 2010 и пакета программ STATISTICA 8.0 в операционной системе Windows 7 [15]. В каждой из обследованных групп нами определялась нормальность распределения вариант по критериям Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors test и Shapiro-Wilk's W test. В случае несоответствия критериям нормальности в каждой группе вычислялись значение медианы (Me), ее погрешности (mMe), нижний (25%) и верхний (75%) квартиль (Q25-Q75). Для оценки достоверности межгрупповых различий в несвязанных группах нами использовался тест Mann-Whitney, в оценке динамики биохимических показателей – тест Wilcoxon, а также дискриминантный анализ с определением коэффициента F.

Проведенные исследования соответствовали принципам клинической биоэтики.

Результаты и обсуждение

До начала применения антидепрессантной терапии были сопоставлены результаты биохимического обследования пациентов в периоде острой интоксикации (ОИ) в 1-й и 2-й группах. При проведении межгруппового анализа Mann-Whitney установлено, что достоверных различий

биохимических показателей активности цитолиза и холестаза до назначения амитриптилина и флуоксетина не было ($P > 0,1$). В обеих группах имело место достоверное повышение по отношению к показателям доноров ($0,27 \pm 0,01$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,1-0,4 ммоль/л \cdot ч) активности АсАТ в 1-й группе ($0,6 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,4-0,9 ммоль/л \cdot ч) и во 2-й группе ($0,7 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,5-1,0 ммоль/л \cdot ч) (табл. 1).

В периоде острой интоксикации (ОИ) имело место достоверное повышение активности АлАТ в обеих группах: до $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,8-1,7 ммоль/л \cdot ч) в 1-й группе и $1,1 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,7-1,6 ммоль/л \cdot ч) во 2-й группе, что было достоверно выше показателей группы доноров – $0,37 \pm 0,01$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,2-0,5 ммоль/л \cdot ч). Биохимические маркеры холестаза в периоде ОИ также превышали параметры в группе доноров. Так, активность ЩФ в 1-й группе была $1,7 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,3-1,9 ммоль/л \cdot ч), во 2-й группе – $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,4-2,1 ммоль/л \cdot ч), что превышало уровень группы доноров ($1,3 \pm 0,01$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,1-1,4 ммоль/л \cdot ч) в 1,3 и 1,4 раза, соответственно.

При анализе показателей белковосинтетической функции печени достоверных межгрупповых отличий в 1-й и во 2-й группах в периоде ОИ от показателей доноров не установлено ($P > 0,1$ по Mann-Whitney).

После начала применения амитриптилина в 1-й группе имело место достоверное увеличение активности АсАТ в периоде ранней аб-

стиненции (РАП) в 2,3 раза – до $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,0-1,8 ммоль/л \cdot ч) ($P < 0,01$ по Wilcoxon) (табл. 1). Увеличение активности этого фермента имело место и в периоде ПАП – до $1,9 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,3-2,4 ммоль/л \cdot ч, $P < 0,01$, по Wilcoxon). Показатель АлАТ достоверно повышался в периоды ранней и поздней абстиненции ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч; Q25-Q75=1,4-2,2 ммоль/л \cdot ч и $2,4 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=1,8-2,9 ммоль/л \cdot ч, соответственно; $P < 0,001$, по Wilcoxon). При применении амитриптилина у пациентов 1-й группы достоверно увеличивались биохимические показатели холестаза. Так, активность ГГТП в периоде РАП превышала в 1,4 раза (1240 ± 62 ЕД/мл (Q25-Q75=670-2400 ЕД/мл) показатель ОИ (902 ± 53 ЕД/мл (Q25-Q75=585-934 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon). В поздней абстиненции (ПАП) этот параметр продолжал увеличиваться до (1520 ± 69 ЕД/мл (Q25-Q75=720-2900 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon), превышая показатели доноров ($531,3 \pm 1,9$ ЕД/мл (Q25-Q75=470-610 ЕД/мл) в 2,9 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney). В результате анализа показателей белково-синтетической функции печени установлено, что в динамике РАП и ПАП при применении амитриптилина достоверных изменений у пациентов 1-й группы не установлено ($P > 0,1$, по Wilcoxon).

При анализе биохимических показателей сыворотки крови во 2-й группе установлено, что после включения флуоксетина в лечение пациентов с ОЗ и малой активностью ХГС достоверного повышения активности АсАТ и АлАТ в сравнении с показателями периода ОИ не отмечено.

Так, активность АсАТ в периоде РАП составляла $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,6-1,2 ммоль/л \cdot ч) ($P > 0,1$, по Wilcoxon), а в периоде ПАП – $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л \cdot ч (Q25-Q75=0,7-1,4 ммоль/л \cdot ч) ($P > 0,1$, по Wilcoxon). Биохимические показатели холестатического синдрома, в частности активность сывороточной ГГТП, умеренно повышались с 712 ± 23 ЕД/мл (Q25-Q75=510-955 ЕД/мл) в периоде ОИ до 890 ± 17 ЕД/мл (Q25-Q75=570-1030 ЕД/мл) в РАП ($P < 0,001$, по Wilcoxon) и ПАП достигала 981 ± 22 ЕД/мл (Q25-Q75=615-1190 ЕД/мл) ($P < 0,001$, по Wilcoxon). При анализе показателей ЩФ во 2-й группе установлено, что ранняя абстиненция не сопровож-

Таблица 1. – Динамика биохимических показателей сыворотки крови при применении амитриптилина у пациентов с ОЗ, сочетанной с ХГС

Показатели	Доноры (n=53)	Периоды ОЗ 1-й группы (n=64)			Wilcoxon test между периодами 1 и 2	Wilcoxon test между периодами 2 и 3
		Острая интоксикация (1)	Ранняя абстиненция (2)	Поздняя абстиненция (3)		
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,1 \pm 0,05$ (2,9-5,8)	$7,2 \pm 0,2^*$ (4,5-8,9)	$9,0 \pm 0,1^*$ (4,9-11,3)	$11,6 \pm 0,1^*$ (5,3-16,1)	<0,001	<0,001
АсАТ, ммоль/л \cdot ч	$0,27 \pm 0,01$ (0,1-0,4)	$0,6 \pm 0,1^*$ (0,4-0,9)	$1,4 \pm 0,1^*$ (1,0-1,8)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,3-2,4)	<0,01	<0,01
АлАТ, ммоль/л \cdot ч	$0,37 \pm 0,01$ (0,2-0,5)	$1,2 \pm 0,1^*$ (0,8-1,7)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,4-2,2)	$2,4 \pm 0,1^*$ (1,8-2,9)	<0,001	<0,001
Щелочная фосфатаза, ммоль/л \cdot ч	$1,3 \pm 0,01$ (1,1-1,4)	$1,7 \pm 0,1^*$ (1,3-1,9)	$2,8 \pm 0,1^*$ (2,1-3,8)	$3,9 \pm 0,1^*$ (3,3-4,7)	<0,001	<0,01
ГГТП, ЕД/мл	$531,3 \pm 1,9$ (470-610)	$902,0 \pm 53^*$ (585-934)	$1240 \pm 62^*$ (670-2400)	$1520 \pm 69^*$ (720-2900)	<0,001	<0,001
Общий белок, мкмоль/л	$72,6 \pm 0,2$ (71,0-77,8)	$71,0 \pm 0,8$ (61,0-75,9)	$71,2 \pm 0,6$ (64,1-76,2)	$72,1 \pm 0,7$ (65,8-79,1)	> 0,1	> 0,1
Альбумины, г/л	$63,1 \pm 0,2$ (62,1-65,3)	$62,8 \pm 0,7$ (56,8-64,1)	$62,5 \pm 0,8$ (57,9-65,2)	$61,3 \pm 0,9$ (55,0-64,9)	> 0,1	> 0,1

Примечание: в этой и других таблицах биохимические показатели представлены медианой (Me) и ее погрешностью (mMe) (Me \pm mMe). В скобках во второй строке указаны 25% и 75% квартиль (Q25-Q75); * – при $P < 0,01$ по Mann-Whitney по отношению к показателям доноров

ждалась достоверными изменениями активности этого фермента в сравнении со стадией ОИ ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,5-2,2 ммоль/л*ч и $1,8 \pm 0,2$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=1,4-2,1 ммоль/л*ч, соответственно; $P > 0,1$, по Wilcoxon) и незначительно увеличилась в ПАП $2,3 \pm 0,1$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=1,9-2,8 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,01$, по Wilcoxon) (табл. 2).

При анализе концентрации белков сыворотки крови установлено, что динамических изменений в содержании общего белка у пациентов 2-й группы не было. Так, в РАП этот показатель составлял $69,8 \pm 0,5$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=62,1-72,9 ммоль/л*ч), а в ПАП – $69,5 \pm 0,3$ ммоль/л*ч (Q25-Q75=64,2-75,8 ммоль/л*ч) ($P > 0,1$, по Wilcoxon), что достоверно не отличалось от

уровня общего белка в группе доноров ($63,1 \pm 0,2$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=62,1-65,3 ммоль/л*ч) ($P > 0,1$, по Mann – Whitney).

При проведении межгруппового анализа Mann-Whitney биохимических показателей сыворотки крови в ПАП установлено, что показатели активности цитолиза гепатоцитов были достоверно выше в 1-й группе при применении амитриптилина, чем показатели 2-й группы (таблица 3). Активность АсАТ в 1-й группе превышала в 2,1 раза показатели 2-й группы при использовании флуоксетина ($1,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,3-1,9 ммоль/л*ч и $0,9 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=0,7-1,4 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,001$ по Mann – Whitney).

Активность АлАТ при применении амитрипти-

лина превышала этот показатель 2-й группы в 1,7 раза ($2,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,8-2,9 ммоль/л*ч и $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л*ч; Q25-Q75=1,0-1,7 ммоль/л*ч, соответственно; $P < 0,001$, по Mann-Whitney). В периоде ПАП были верифицированы достоверные различия между показателями холестаза в 1-й и 2-й группах. Активность ЩФ при применении флуоксетина была меньше, чем у пациентов 1-й группы, в 1,7 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney), активность ГГТП в 1,5 раза ($P < 0,001$, по Mann-Whitney).

Для объективизации различий влияния антидепрессантов разных фармакологических групп на биохимические показатели сыворотки крови был проведен дискриминантный анализ параметров цитолиза и холестаза в обеих группах. Установлено, что коэффициент F для активности АлАТ в сыворотке крови в 1-й группе составил 37,1 ($P < 0,001$), во 2-й – 3,6 ($P > 0,1$), а коэффициент F для АсАТ – 33,8 ($P < 0,001$) при применении амитриптилина и 4,9 ($P > 0,1$) в группе использования флуоксетина (рис. 1).

Данный анализ подтвердил существенное и достоверное влияние трициклического антидепрессанта амитриптилина, в отличие от флуоксетина, на интенсив-

Таблица 2. – Динамика биохимических показателей сыворотки крови при применении флуоксетина у пациентов с ОЗ, сочетанной с ХГС

Показатели	Доноры (n=53)	Периоды ОЗ 1-й группы (n=64)			Тест Wilcoxon между периодами 1 и 2	Тест Wilcoxon между периодами 2 и 3
		Острая интоксикация (1)	Ранняя абстиненция (2)	Поздняя абстиненция (3)		
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,1 \pm 0,05$ (2,9-5,8)	$7,1 \pm 0,1^*$ (4,4-8,7)	$7,3 \pm 0,2^*$ (4,5-8,9)	$7,6 \pm 0,3^*$ (4,7-9,4)	$> 0,1$	$> 0,1$
АсАТ, ммоль/л*ч	$0,27 \pm 0,01$ (0,1-0,4)	$0,7 \pm 0,1^*$ (0,5-1,0)	$0,8 \pm 0,1^*$ (0,6-1,2)	$0,9 \pm 0,1^*$ (0,7-1,4)	$> 0,1$	$> 0,2$
АлАТ, ммоль/л*ч	$0,37 \pm 0,01$ (0,2-0,5)	$1,1 \pm 0,1^*$ (0,7-1,6)	$1,3 \pm 0,1^*$ (0,8-1,5)	$1,4 \pm 0,1^*$ (1,0-1,7)	$> 0,1$	$> 0,1$
Щелочная фосфатаза, ЕД/мл	$1,3 \pm 0,01$ (1,1-1,4)	$1,8 \pm 0,2^*$ (1,4-2,1)	$1,9 \pm 0,1^*$ (1,5-2,2)	$2,3 \pm 0,1^*$ (1,9-2,8)	$> 0,1$	$< 0,01$
ГГТП, ммоль/л*ч	$531,3 \pm 1,9$ (470-610)	$712 \pm 23^*$ (510-955)	$890 \pm 17^*$ (570-1030)	$981 \pm 22^*$ (615-1190)	$< 0,001$	$< 0,01$
Общий белок, мкмоль/л	$72,6 \pm 0,2$ (71,0-77,8)	$70,3 \pm 0,2^*$ (67,3-76,3)	$69,8 \pm 0,5$ (62,1-72,9)	$69,5 \pm 0,3$ (64,2-75,8)	$> 0,1$	$> 0,1$
Альбумины, г/л	$63,1 \pm 0,2$ (62,1-65,3)	$62,1 \pm 0,2$ (57,4-63,9)	$61,9 \pm 0,2$ (55,8-67,1)	$62,4 \pm 0,3$ (59,2-64,5)	$> 0,1$	$> 0,1$

Таблица 3. – Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов в 1-й и 2-й группах в позднем абстинентном периоде

Биохимические показатели	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=58)	Тест Mann-Whitney между 1-й и 2-й группами
Общий билирубин, мкмоль/л	$11,6 \pm 0,1$ (5,3-16,1)	$7,6 \pm 0,3$ (4,7-9,4)	$< 0,001$
АсАТ, ммоль/л*ч	$1,9 \pm 0,1$ (1,3-1,9)	$0,9 \pm 0,1$ (0,7-1,4)	$< 0,001$
АлАТ, ммоль/л*ч	$2,4 \pm 0,1$ (1,8-2,9)	$1,4 \pm 0,1$ (1,0-1,7)	$< 0,001$
Щелочная фосфатаза, ммоль/л*ч	$3,9 \pm 0,1$ (3,3-4,7)	$2,3 \pm 0,1$ (1,9-2,8)	$< 0,001$
ГГТП, ЕД/мл	1520 ± 69 (720-2900)	981 ± 22 (615-1190)	$< 0,001$
Общий белок, мкмоль/л	$72,1 \pm 0,7$ (65,8-79,1)	$69,5 \pm 0,3$ (64,2-75,8)	$< 0,01$
Альбумины, г/л	$61,3 \pm 0,9$ (55,0-64,9)	$62,4 \pm 0,3$ (59,2-64,5)	$> 0,1$

ность цитолиза гепатоцитов у пациентов с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС в периоде ПАП.

При проведении дискриминантного анализа биохимических маркеров холестаза установлено, что коэффициент F активности ГГТП в 1-й группе – 59,3 ($P<0,001$) – в 3,3 раза превышал показатель 2-й группы (18,1; $P<0,01$) ($P<0,001$). Дискриминантный коэффициент F активности ЩФ при применении amitриптилина (59,3; $P<0,001$) был достоверно больше показателя во 2-й группе (15,4; $P<0,01$) ($P<0,001$). Таким образом, назначение amitриптилина пациентам с ОЗ, сочетанной с малой активностью ХГС, оказывает достоверно более значимое влияние на показатели холестаза в ПАП (рис. 2).

Выводы

1. При динамическом наблюдении нами установлено, что в 1-й группе НЗП с малой активностью ХГС при использовании amitриптилина в раннем абстинентном периоде достоверно увеличивалась интенсивность цитолитического синдрома – росла активность АлАТ ($2,4\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q25-Q75=1,8-2,9$; $P<0,001$, по Wilcoxon) и АсАТ ($1,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q25-Q75=1,3-2,4$; $P<0,001$, по Wilcoxon). Данные показатели достоверно превышали показатели во 2-й группе (при использовании флуоксетина) – АлАТ ($1,4\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q25-Q75=1,0-1,7$; $P<0,001$, по Mann-Whitney) и АсАТ ($0,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q25-Q75=0,7-1,4$; $P<0,001$, по Mann-Whitney).

2. При анализе показателей холестаза уста-

новлено, что при назначении трициклического антидепрессанта amitриптилина существенно и достоверно увеличивалась активность ГГТП в сыворотке крови. У пациентов 1-й группы активность ГГТП в ПАП составляла 1520 ± 69 ЕД/мл ($Q25-Q75=720-2900$ ЕД/мл), превышая показатели 2-й группы (при применении флуоксетина) – 981 ± 22 ЕД/мл ($Q25-Q75=615-1190$ ЕД/мл; $P<0,001$, по Mann-Whitney) в 1,5 раза. При анализе показателей ЩФ установлено, что во 2-й группе активность этого фермента незначительно увеличилась в ПАП до $2,3\pm 0,1$ ммоль/л·ч ($Q25-Q75=1,9-2,8$ ммоль/л·ч) и была достоверно ниже параметров 1-й группы при назначении amitриптилина ($3,9\pm 0,1$ ммоль/л·ч; $Q25-Q75=3,3-4,7$ ммоль/л·ч; $P<0,001$, по Mann-Whitney).

3. При проведении дискриминантного анализа нами установлено, что применение флуоксетина во 2-й группе вызывало умеренное повышение активности ГГТП ($F=18,1$; $P<0,001$) и ЩФ

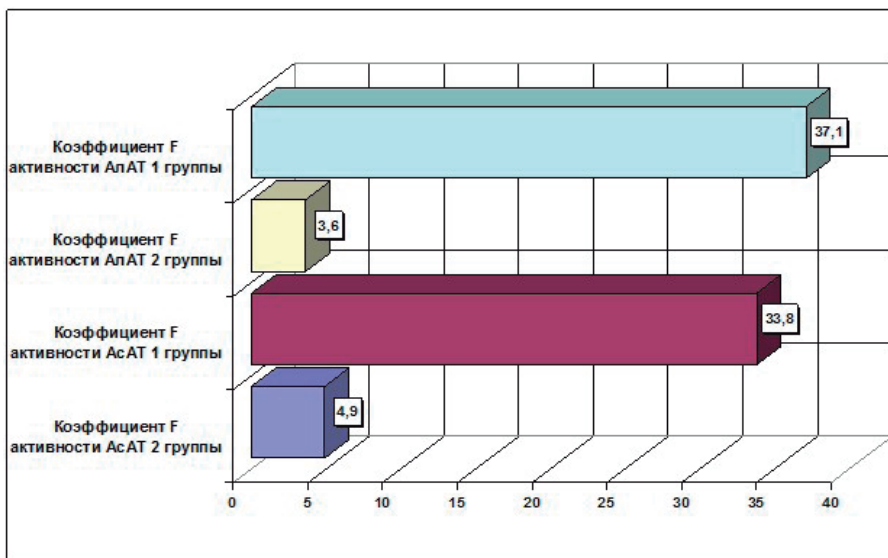


Рисунок 1. – Результаты дискриминантного анализа между биохимическими показателями цитолиза раннего и позднего абстинентного периодов

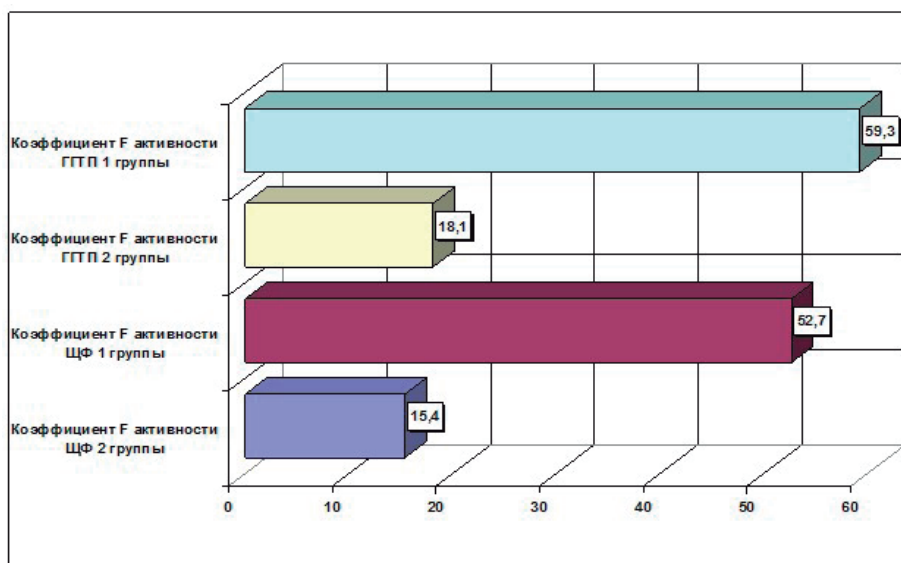


Рисунок 2. – Результаты дискриминантного анализа между биохимическими показателями холестаза раннего и позднего абстинентного периодов

($F=15,4$; $P<0,001$), а показатели дискриминантного анализа были достоверно меньше значений коэффициента F в 1-й группе при назначении amitriptилина ($F=59,3$; $F=52,7$, соответственно; $P<0,001$).

Таким образом, использование amitriptилина оказывает достоверное влияние на биохимические показатели цитолиза ($P<0,001$) и холестаза ($P<0,001$) у НЗП с малой активностью ХГС.

Применение флуоксетина практически не влияло на выраженность цитолитического синдрома ($F_{\text{АЛТ}}=3,6$; $P>0,1$); $F_{\text{АсАТ}}=4,9$; $P>0,1$) и умеренно повышало активность маркеров холестаза ($F_{\text{ГГТП}}=18,1$; $P<0,01$); $F_{\text{ЩФ}}=15,4$; $P<0,01$).

В последующих исследованиях целесообразна разработка гепатопротекторной терапии при применении антидепрессантов у пациентов с ОЗ и ХГС.

References

1. Sosin IK, Chuev JuF. Narkologija [Narcology]. Harkov: Kollegium; 2005. 800 p. (Russian).
2. Sosin IK, Chuev JuF, Zadorozhnaja TK. Diagnosticheskaja znachimost funkcionalnyh prob pecheni pri narkozavisimyh toksicheskikh gepatitah [Diagnostic significance of functional liver tests in drug-dependent toxic hepatitis]. *Sovremennye problemy diagnostiki i terapii gepatitov* [Modern problems of diagnosis and treatment of hepatitis]. 2000;5(2):128-132. (Russian).
3. Ovcharenko MO, Sosin IK, Kazakova SE, Pinskij LL, Ovcharenko TM. Vpliv aktivnosti komorbidnogo hronichnogo gepatitu S na neparametrichni koreljacijni zvjazki mizh koncentraciju prozapalnih citokiniv ta pokaznikami hemiljuminescencii sirovatki krovi u hvorih na opioidnu zalezhnist [Influence of the activity of comorbid chronic hepatitis C on nonparametric correlation relations between the concentration of proinflammatory cytokines and the evidence of chemiluminescence of blood serum in patients with opioid dependence]. *Zagalna patologija ta patologichna fiziologija* [General Pathology and Pathological Physiology]. 2010;5(1):178-185. (Ukrainian).
4. Seidenberg A, Rosemann T, Senn O. Patients receiving opioid maintenance treatment in primary care: successful chronic hepatitis C care in a real world setting. *BMC Infect. Dis.* 2013;8:13-19.
5. Ovcharenko MO. Rezultati dispersijnogo, diskriminantnogo ta kla-sterного analizu v ocinci vplivu aktivnosti komorbidnogo hronichnogo gepatitu S na bihimichni pokazniki sirovatki krovi u hvorih na opioidnu zalezhnist [Results of dispersion, discriminant and cluster analysis in the evaluation of the effect of comorbid chronic hepatitis C on the biochemical parameters of blood serum in patients with opioid dependence]. *Ukraïnskij zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medicini* [Ukrainian Journal of Clinical and Laboratory Medicine]. 2011;6(1):203-209. (Ukrainian).
6. Billioti de GS, Collin C, Le-Tri T, Pariente A, Bégau B, Verdoux H, Dray-Spira R, Zureik M. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs.* 2018;32(7):673-684.
7. Elgebaly HA, Mosa NM, Allach M, El-Massry KF, El-Ghorab AH, Al Hroob AM, Mahmoud AM. Olive oil and leaf extract prevent fluoxetine-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Biomed. Pharmacother.* 2018;98:446-453. doi: 10.1016/j.biopha.2017.12.101.
8. Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Hiemke C, Schönfeldt-Lecuona C. Drug-Induced Liver Injury Associated With Antidepressive Psycho-pharmacotherapy: An Explorative Assessment Based on Quantitative Signal Detection Using Different MedDRA Terms. *J. Clin. Pharmacol.* 2016;56(6):769-778.
9. Park SH, Ishino R. Liver injury associated with antidepressants. *Curr. Drug. Saf.* 2013;8(3):207-223. doi: 10.2174/1574886311308030011.
10. Sosin IK, Ovcharenko MO, Pinskij LL, Goncharova OJu, Skvira IM, Chuev JuF, Burmaka NP, inventors; Harkivska medichna akademija pisljadiplomnoi, assignee. Sposib prognovannja psevdobstinentnogo sindromu v remisijnomu periodi u pacientiv na opioidnu zalezhnist [Method of prognosis of pseudoabstinent syndrome in the remission period in patients with opioid dependence]. UA patent 67150. 2012 Feb 10. (Ukrainian).
11. Feng S, He X. Mechanism-based inhibition of CYP450: an indicator of drug-induced hepatotoxicity. *Curr. Drug. Metab.* 2013;14(9):921-945.
12. Senn O, Seidenberg A, Rosemann T. Determinants of successful chronic hepatitis C case finding among patients receiving opioid maintenance treatment in a primary care setting. *Addiction.* 2009;104(12):2033-2038.
13. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians. *Am. J. Psychiatry.* 2014;171(4):404-415.
14. Menshikov VV. Laboratornye metody issledovanija v klinike [Laboratory research methods in the clinic]. Moskva: Medicina; 1987. 368 p. (Russian).
15. Borovnikov VP, Borovnikov IP. STATISTICA – Statisticheskij analiz i obrabotka dannyh v srede Windows [STATISTICA - Statistical analysis and data processing in Windows]. Moskva: Informacionno-izdatelskij dom «Filin»; 1997. 608 p. (Russian).

Поступила: 01.11.2018

Принята к печати: 12.11.2018