

## КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЦИТОХРОМА P-450 МИКРОСОМ ПЕЧЕНИ

*В.И. Падалко, Т.В. Севастьянова*

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре обобщены современные представления о системе цитохрома P-450, роли в организме его важнейших изоформ, обсуждается вызванная лекарственными соединениями индукция либо ингибирование этой системы, приведены важные для клиники взаимодействия лекарств с изоформами P-450 и обсуждаются практические пути предотвращения либо минимизации негативных последствий взаимодействия лекарственных средств.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** цитохром P-450, изоформы, взаимодействие лекарств

В последние десятилетия внимание общественности и специалистов привлекают к себе так называемые «неблагоприятные события», связанные с действием лекарственных препаратов. В само понятие «неблагоприятные события» входят несколько категорий. Одна из них определяется как «нетерапевтический» эффект лекарственных соединений, осуществляемый стандартной дозой препаратов, и трудно предсказать, когда и где это явление проявится. Другая возможность заключается во взаимодействии между лекарственными соединениями, приводящему к уменьшению эффекта терапии, усилению токсического эффекта, следствием которого может быть и летальный исход.

Вероятно, наиболее известный и широко обсуждавшийся случай произошел в 1984 году с Либби Зион (Libby Zion). В этом трагическом случае больная при поступлении в госпиталь получила препарат меперидин, но при этом не обратили внимание на то, что в последнее время она принимала фенелзин [2]. Несмотря на хорошо задокументированный исход этого случая (больная умерла через несколько часов после приема меперидина), аналогичные эпизоды продолжают оставаться причиной фатальных исходов не только в США, но и в других странах. Так, 14 июля 2000 года из торговой сети изъяли очередной препарат цисаприд. Следствием применения этого средства, предназначенного для решения проблем ЖКТ, стали аритмии, приведшие к 80 смертным случаям. У некоторых больных аритмии стали следствием наличия определенных факторов риска, но у многих они были связаны с одновременным введением лекарственных соединений, взаимодействовавших с цисапридом [22]. Еще один пример – это недавнее изъятие из торговой сети антигипертензивного

средства мибефрадила по причине его фармакокинетических взаимодействий с другими лекарственными соединениями [24].

Одним из объективных факторов, «благоприятствующих» большому числу лекарственных взаимодействий, является необходимость использования в ряде случаев комбинации препаратов. Например, особенностями терапии туберкулеза и ряда других инфекционных заболеваний является использование соответствующих лекарственных соединений длительное время и, как правило, использование комбинации препаратов для предотвращения развития устойчивости микроорганизмов. Такая стратегия терапии с высокой степенью вероятности приводит к взаимодействию лекарств, что в свою очередь, приводит к модификациям ответа организма на лекарственные соединения [26].

В целом, опубликованные данные Института медицины Национальной Академии Наук США, свидетельствуют о том, что ежегодно от 44000 до 98000 смертей происходит в госпиталях США в результате врачебных ошибок. Неблагоприятные события, связанные с действием лекарств, составляют большинство из этих случаев, включая порядка 360 фатальных исходов ежедневно [6, 15, 18]. В результате неадекватные терапевтические эффекты занимают 4-6 место среди причин смертности пациентов [16].

Связанная с лекарствами заболеваемость и летальные исходы, по оценкам экспертов, стоят США более 136 млрд дол. в год. Для сравнения, это выше, чем общая стоимость обслуживания больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и больных диабетом [6, 18].

Приведенные данные служат хорошим примером того, как известные и потенциально опасные сочетания лекарств продолжают приводить к фатальным

исходам. Очевидным путем преодоления таких ситуаций в клинике является глубокое понимание механизмов взаимодействия лекарств, в частности, роли системы взаимодействия лекарственных средств, но упрощенно их можно разделить на 2 категории: фармакодинамическое взаимодействие, определяемое самим механизмом действия лекарственного препарата, и фармакокинетическое. Примером первого варианта может служить снижение инсулином уровня глюкозы в крови. Оно может быть аддитивным либо антагонистическим. Так, аддитивное взаимодействие может быть между инсулином и сульфаниламочевойной, т.к. оба агента снижают уровень сахара в крови. Ингибиторное взаимодействие может наблюдаться между антигипертензивным препаратом и флудрокортизоном. Один агент снижает кровяное давление, тогда как флудрокортизон может повышать кровяное давление. Хотя многие комбинации препаратов в большинстве случаев не приводят к клиническим проблемам, необходимо при назначении той или иной комбинации препаратов учитывать, могут ли они действовать аддитивно либо в противоположных направлениях в организме.

В отличие от первого варианта, фармакокинетический включает в себя все многообразие взаимодействия организма с лекарственным средством. Сюда входят абсорбция, распределение, метаболизм (в том числе с участием системы цитохрома P-450) и экскреция лекарственных соединений. Фармакокинетические взаимодействия могут осуществляться на любом из этих этапов, но система цитохрома P-450 вовлекается в большинство из известных серьезных и фатальных фармакокинетических взаимодействий лекарств и, при всей важности остальных моментов, на нее обратим основное внимание.

Под термином «система цитохрома P-450» в настоящее время понимают группу гем-содержащих ферментов, функционирующих в комплексе с соответствующими редуктазами, локализованными в мембранах гладкого эндоплазматического ретикулаума главным образом клеток печени и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, эта система достаточно широко представлена в почках, легких, ЦНС [3, 8]. Название «цитохром P-450» происходит от максимума поглощения восстановленного комплекса цитохрома P-450 с CO при 450 нм.

Цитохром P-450 поддерживает

цитохрома P-450 в этом взаимодействии, и широкое информирование об этих вопросах лечащих врачей.

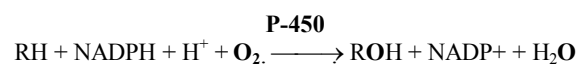
Существует много различных вариантов оксидативные, пероксидативные процессы и восстановительный метаболизм таких эндогенных и экзогенных субстанций, как поллютанты внешней среды, агрохимикаты, стероиды и др. [8]. Более подробную информацию по этому вопросу можно найти на сайтах:

<http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP-450.html>;

<http://mhc.com/cytochromes/links.html>.

У человека цитохром P-450 достаточно хорошо изучен благодаря своей центральной роли в осуществлении первой фазы метаболизма ксенобиотиков, где его изоформы критично важны для понимания двух наиболее существенных проблем клинической фармакологии: взаимодействия лекарств и межиндивидуальных различий в метаболизме лекарств [8]. Все формы цитохромов P-450 взаимодействуют с 2 атомами кислорода. Один атом участвует в образовании воды (вот почему эти ферменты еще называют оксидазами со смешанной функцией), а второй активируется для включения в молекулу субстрата (вот почему они включены в класс ферментов, называемых монооксигеназами, EC 1.14.14.1), и таким образом, формируется в большинстве случаев гидроксильированный продукт.

Общая схема реакции:



где RH – субстрат реакции.

Принято считать, что найденное у всех классов живых организмов, включая и Archaea, суперсемейство изоформ цитохрома P-450 происходит из единого гена, который существовал более 3 млрд лет назад. Вероятно, это наиболее многочисленное мультигенное семейство из известных в настоящее время. Наличие большого числа изоформ послужило толчком для разработки в 1987 году собственной номенклатуры изоформ цитохрома P-450 [25].

Классификация основана на степени различий аминокислотных последовательностей продуктов разных генов. Всего в настоящее время известно около 500 генов. В семейства объединяют продукты генов, имеющих 40% гомологию аминокислотных последовательностей. В природе порядка 74 семейств, у человека – 17. Подсемейства имеют 55% идентичность последовательностей. У человека хорошо

охарактеризованы 30 подсемейств. Индивидуальных генов у человека – порядка 50. Семейства обозначаются арабским числом, а подсемейства – большой буквой, которые добавляются к корневому символу CYP (от cytochrome P-450). Индивидуальные изоформы обозначаются второй арабской цифрой. Таким образом, “полное имя” для одних из наиболее важных в клиническом отношении изоформ выглядит как CYP3A4 и CYP2D6.

Многие лекарственные соединения служат субстратами для цитохрома P-450 и это является очень важным моментом для понимания механизма лекарственных взаимодействий. Терапевтические средства могут индуцировать (имеет место индукция всех изоформ, кроме CYP 2D6) или ингибировать метаболизм других лекарственных соединений, равно как и конкурировать за метаболизм с субстратами соответствующих изоформ. Наиболее часто встречаются:

- индукция CYP ферментов одним лекарственным соединением, с последующим влиянием его на метаболизм другого (применяемого одновременно либо впоследствии);

- ингибирование метаболизма лекарственного соединения, которое может быть связано с конкуренцией с другим препаратом за одну и ту же форму цитохрома P-450.

Примером первого типа взаимодействий является снижение уровня циклоспорина после употребления лекарственных соединений, содержащих гиперин (один из активных компонентов растения *Hypericum perforatum*), что приводит к серьезным проблемам у пациентов с пересаженными органами и тканями в связи с мощной индукцией CYP3A4 [20, 21]. Второй механизм может быть проиллюстрирован взаимодействием неседативного антигистаминного препарата терфенадина с азоловыми противогрибковыми препаратами типа итраконазола или кетоконазола [30]. В этом случае, уровень терфенадина (при взаимодействии препаратов с той же изоформой CYP3A4) у пациентов превышает терапевтический уровень, являясь причиной злокачественной аритмии.

Как уже отмечалось, у человека известно несколько десятков изоформ цитохрома P-450. К счастью, только некоторые из них ответственны за метаболические превращения лекарств, что несколько облегчает анализ возможных последствий их взаимодействий, но проблема все равно

остаётся достаточно сложной. При этом их относительное содержание в печени человека составляет: CYP3A4 – 30%, 1A2 – 12%, 2C9/10/19 – 20%, 2D6 – 4% и 2E1 – 6%.

Тот факт, что CYP3A4 и его ближайший родственник CYP3A5 отвечают за метаболическое превращение большого числа лекарственных соединений (порядка 56), а также является наиболее представительной формой в печени человека (от 30 до 60% общего P-450 в печени человека), делает CYP3A4 одной из наиболее важных в терапевтическом отношении изоформ [35]. Другими изоформами, принимающими активное участие в метаболизме лекарственных соединений, являются CYP2D6 (метаболизирующая бета-блокаторы, трициклические антидепрессанты и многие другие лекарственные препараты), CYP2C9 (субстратами которой являются S-варфарин, нестероидные противовоспалительные средства типа ибупрофена, пероральные антидиабетические препараты), CYP2C19 (субстраты диазепам, трициклические антидепрессанты типа amitriptилина, имипрамина, противоязвенные препараты омепразол и лансопрозол), CYP2E1 (типичным субстратом которой является парацетамол и ингаляционный анестетик галотан, органические растворители типа этанола, ацетона, ацетонитрила, нитрозаминов), CYP1A2 (метаболизирует теофиллин, клозапин, такрин).

Осложняет ситуацию не только достаточно большое число изоформ цитохрома, но и то обстоятельство, что большинство препаратов метаболизируются несколькими путями, в которых принимают участие несколько изоформ [22]. Следует иметь в виду, что лекарственное соединение может действовать как ингибитор либо индуктор некоторых изоформ, даже если не является субстратом этих изоформ. Пример – гуанидин (потенциальный ингибитор CYP2D6), который сам метаболизируется CYP3A4. Таким образом, гуанидин может вмешиваться в метаболизм соединений типа дезипрамина либо кодеина, которые метаболизируются CYP2D6, сам при этом не подвергаясь превращениям с участием этой изоформы. Хорошим примером того факта, что лекарственные соединения могут метаболизироваться более чем одной изоформой, является варфарин. S-варфарин метаболизируется CYP2C9, тогда как менее активная форма – R-варфарин, метаболизируется с участием изоформ CYP3A4 и CYP1A2. Следствием этого факта является то, что ингибирование либо

индукция CYP2C9 будет иметь больший эффект на метаболизм варфарина, чем таковые, влияющие на уровень CYP 3A4 и CYP1A2.

В свою очередь, субстраты одной изоформы также могут взаимодействовать достаточно сложным образом. Например, авторы работы [33] показали, что для субстратов CYP3A4 может наблюдаться взаимное ингибирование, частичное ингибирование и активация при взаимодействии тестостерон – терфенадин, тестостерон – мидазолам и терфенадин – мидазолам, соответственно.

Анализ литературных данных свидетельствует, что широко распространенные в природе явления индукции и ингибирования активности ферментов при регуляции ферментативных процессов, вероятно, в наибольшей степени выражены именно в системе цитохрома P-450. Так, опубликовано достаточно большое число индукторов и ингибиторов системы цитохрома P-450 (например: Dave Flockhart's Drug Table <http://www.georgetown-cert.org>). Разумеется, практикующему врачу трудно все это держать в голове, но есть несколько лекарственных соединений, которые стоят особняком, как особо мощно действующие факторы, достаточно часто применяемые в практике здравоохранения.

Это широко применяемые в практике ингибиторы одной или нескольких изоформ: амиодарон, циметидин, кларитромицин, эритромицин, флувоксамин, флуоксетин, галоперидол, изониазид, метронидазол, нефазодон, пароксетин, сертралин, противогрибковые препараты (флуконазол, итраконазол, кетоконазол) и ингибиторы протеаз – нелфинавир, сакунавир [22].

Ингибирование изоформ P-450 является наиболее распространенной причиной снижения метаболизма и печеночного клиренса субстратов этих изоформ. Ингибирование ферментов является механизмом, ответственным за большинство лекарственных взаимодействий, опасных для жизни. Хотя лекарственные соединения способны ингибировать несколько различных изоформ (амиодарон), важно помнить, что в большинстве случаев ингибирование изоформ специфично (ингибируется CYP3A4, но не CYP2D6, например). Кроме того, ингибитор может метаболизироваться изоформой, которую он ингибирует, а может и нет. Например, эритромицин является и субстратом и ингибитором CYP3A4, тогда как гуанидин (как уже упоминалось) является мощным ингибитором CYP2D6, но метаболизируется

он CYP3A4 [11, 28].

Индукция изоформ P-450 является следствием увеличения их синтеза, что приводит к увеличению метаболизма и печеночного клиренса всех субстратов, задействованных в этом пути (хотя известны изоформы (например, CYP2E1), для которых индукция является следствием стабилизации существующих молекул и снижения интенсивности их распада). Этот процесс более сложен, чем ингибирование, и более неоднозначен в предсказании последствий. Некоторые лекарственные средства способны индуцировать несколько различных изоформ (например, фенобарбитал), что еще более усложняет понимание процесса. Может быть как самоиндукция, так и индукция метаболизма другого лекарственного соединения. Известны и «нефармакологические» индукторы, способные существенно изменять метаболизм лекарственных соединений. Это полиароматические углеводороды сигаретного дыма (индукторы изоформы CYP1A2), которые приводят к необходимости увеличения дозы теофиллина у курильщиков, а хроническое потребление алкоголя приводит к индукции изоформы CYP2E1, участвующей в метаболизме широко используемого препарата парацетамола [12]. Распространенными индукторами изоформ цитохрома P-450 являются антиэпилептические средства (фенитоин), антибиотики типа рифампина и многие другие.

Даже очень беглый анализ возможных вариантов взаимодействий лекарственных средств показывает достаточно большое их число. Предсказать некоторые из возможных последствий взаимодействия лекарств позволит специалистам анализ таблицы, составленной по данным работ [12, 19, 26, 33, 34]. Разумеется, данная таблица не может включить в себя все возможные варианты и проблемы взаимодействия лекарственных препаратов и системы цитохрома P-450, тем ни менее практикующие врачи могут найти в ней полезную информацию для своей повседневной деятельности. Помимо уже упомянутых, оказывающих влияние на метаболизм лекарств, индукции и ингибирования активности изоформ, а также конкуренции субстратов за изоформы, клинически важно учитывать существование генетических вариаций (полиморфизма), влияние возраста, пола, рациона пациента и других многих факторов.

Известно, что у различных людей и в различных популяциях активность CYP

оксидаз различается (так называемое явление генетических вариаций либо полиморфизма) [16]. Такие различия активности могут иметь существенное клиническое значение, особенно в том случае, если больному дается несколько лекарственных средств. Есть и еще одно следствие – данные, полученные на одной группе пациентов не могут быть просто перенесены на другую. Например, широко рассматривается в литературе высокий уровень активности CYP2D6 у выходцев из Эфиопии и Саудовской Аравии. Это явление рассматривают как своеобразное приспособление этой человеческой популяции к высокому содержанию

алкалоидов в их рационе, которое вносит своеобразие в их ответ на ряд лекарственных соединений. Например, многие антидепрессанты и нейролептики у них менее эффективны, тогда как кодеин быстрее конвертируется в морфин. Люди с низкой активностью CYP2D6 имеют больший риск нежелательного эффекта от лекарств, метаболизирующихся этой изоформой, таких как тразодон, особенно если дается также ингибитор CYP2D6, такой как флуоксетин. Такие пациенты должны получать меньшую дозу препарата, метаболизируемого CYP2D6 (тразодона в данном случае) [16, 31].

Таблица

**Существенные для клиники взаимодействия лекарств, опосредованные системой цитохрома P-450 (по данным [12, 19, 26, 33, 34])**

Препарат	Конкурирующий препарат	Ингибитор/индуктор	Изофермент цитохрома P-450	Альтернатива
1	2	3	4	5
Альпразолам	флуоксетин флувоксамин	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам другие антиретровирусные препараты
	нефазодон	ингибитор	3A4	
Амитриптилин	карбамазепин фенобарбитал фенитоин хроническое потребление спирта	индуктор	2D6	габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Амлодипин	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	Кларитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3A4	цетиризин клемастин лоратадин метоклопрамид азитромицин диритромицин
Астемизол	флуконазол итраконазол кетоконазол миконазол	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувоксамин нефазодон сертралин	ингибитор	3A4	пароксетин венлафаксин
	сок грейпфрута, тоник с хинином	ингибитор	3A4	апельсиновый сок, другие соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	другие антиретровирусные средства
	зафирлукаст зилеутон	ингибитор	3A4	другие средства против астмы
	Варфарин (R-изомер)	амиодарон азитромицин кларитромицин эритромицин	ингибитор ингибитор	3A4 3A4

	циметидин ранитидин	ингибитор	3A4	
	Ципрофлоксацин эноксацин офлоксацин норфлоксацин	ингибитор	1A2	левофлоксацин ломефлоксацин спарфлоксацин тровафлоксацин
	цисаприд	ингибитор	3A4	метоклопрамид
	флуконазол итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувоксамин пароксетин	ингибитор	1A2, 2C9	
	зилеутон	ингибитор	1A2	
Варфарин (S-изомер, более активный)	амиодарон	ингибитор	2C9	
	фенобарбитал фенитоин карбамазепин	индуктор	2C9	габапентин ламотригин топирамат вальпроат топикамат
	метронидазол рифампин	ингибитор	2C9	другие антимикробные средства
	зафирлукаст	ингибитор	2C9	Монтелукаст

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Верапамил	грейпфрутовый сок	ингибитор	3A4	апельсиновый или другие соки
	фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	
	рифампин	индуктор	3A4	
Галоперидол	флуоксетин	ингибитор	2D6	
	флувоксамин	ингибитор	1A2	Пароксетин сертралин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Дезипрамин	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Дизопирамид	кларитромицин эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	ритонавир	ингибитор	3A4	
Доксепин	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
Изониазид		ингибитор	1A2, 2A6 2C19, 3A 2C9, 2E1	пиразинамид этионамид
Имипрамин	циметидин	ингибитор	2D6	фамотидин низатидин ранитидин
	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	бупропион венлафаксин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Индинавир	эфаверенз	индуктор	3A4	
	кетоконазол	ингибитор	3A4	флуконазол
	рифабутин рифампин рифалентин	индуктор	3A4	нуклеозидные или нуклеозидные комбинации
	фенобарбитал фенитоин карбамазепин	индуктор	3A4	флуконазол габапентин ламотригин топирамат вальпроат
Исрадипин	рифампин	индуктор	3A4	флуконазол
	сок грейпфрута интраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	сок апельсина флуконазол

	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
	ритонавир	ингибитор	3A4	
Карбамазепин	klarитромицин эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
	рифампин	индуктор	3A4	
	верапамил	ингибитор	3A4	Нифедипин
Кетоконазол	фенитоин	индуктор	3A4	флуконазол габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	рифампин	индуктор	3A4	Флуконазол
Кларитромицин	индинавир нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин	индуктор	3A4	

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Клозапин	флувоксамин	ингибитор	1A2	флуоксетин пароксетин сертралин
Ловастатин	циклоспорин	ингибитор	3A4	аторвастатин церивастатин флувастатин правастатин
	эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	грейпфрутовый сок	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	флуконазол осторожно
Мексилетин	амиодарон	ингибитор	2D6	
	рифампин	индуктор	2D6	
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Мидазолам	флувоксамин	ингибитор	3A4	темазепам
	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	
Нелфинавир	рифабутин рифампин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо нуклеозидные сочетания
Никардипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
Никардипин		индуктор	3A, 2B	
Нимодипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
		индуктор	2B1/2	
Нифедипин	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифампин рифабутин рифапентин	индуктор	3A4	
		индуктор	3A4	
Нортриптилин	флуоксетин пароксетин сертралин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
Оральные контрацептивы	карбамазепин фенобарбитал фенитоин примидон	индуктор	3A4	габапентин ламотригин топирамат вальпроат

	рифампин рифабутин	индуктор	3A4	
Пароксетин	декстрометорфан	ингибитор	2D6	
Пропафенон	рифампин	индуктор	2D6	
пропранолол	рифампин	индуктор	2D6	другие бета-блокаторы
Рифабутин	klarитромицин	ингибитор	3A4	
	флуконазол	ингибитор	3A4	
	индинавир нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	
	Рифампин	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4
Ритонавир	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные сочетания, габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	рифабутин рифампин рифалентин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные сочетания

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Сакунавир	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные сочетания, габапентин ламотригин топирамат вальпроат
	кетоконазол	ингибитор	3A4	
	рифабутин рифампин рифалентин	индуктор	3A4	нуклеозидные либо ненуклеозидные сочетания
	индинавир ритонавир	ингибитор	3A4	
Симвастатин	эритромицин klarитромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	циклоспорин	ингибитор	3A4	флувастатин
	итраконазол	ингибитор	3A4	
	нефазодон	ингибитор	3A4	
Теофиллин	фенобарбитал фенитоин	индуктор	1A2	
	циметидин	ингибитор	1A2	фамотидин низатидин ранитидин
	ципрофлоксацин эноксацин	ингибитор	1A2	левофлоксацин ломефлоксацин норфлоксацин офлоксацин спарфлоксацин
	klarитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	1A2	азитромицин диритромицин
	флувоксамин	ингибитор	1A2	флуоксетин пароксетин сертралин венлафаксин
	изониазид	ингибитор	1A2	
	оральные контрацептивы	ингибитор	1A2	
	рифампин	индуктор	1A2	
	курение	индуктор	1A2	
	зилеутон	ингибитор	1A2	
Тразодон	флуоксетин пароксетин	ингибитор	2D6	флувоксамин венлафаксин
Триазолам	флувоксамин нефазодон	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепан



	флуконазол итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	лоразепам оксазепам темазепам тербинафин
Фенитоин	амиодарон	ингибитор	2C	
	циметидин ранитидин	ингибитор	2C	фамотидин низатидин
	флуконазол	ингибитор	2C	
	флуоксетин	ингибитор	2C9	сертралин пароксетин
	флувоксамин	ингибитор	2C9	
	изониазид	ингибитор	2C	
	рифампин	индуктор	2C	
Целекоксиб	Ингибиторы ацетилхолинэсте-разы	ингибитор	2D6	
	флуконазол	ингибитор	2C9	
Цилостазол	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	сок апельсина либо другие соки
	klarитромицин эритромицин	ингибитор	3A4	
	дилтиазем	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувоксамин сертралин	ингибитор	3A4	
	итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	нефазодон	ингибитор	3A4	
	омепразол	ингибитор	3A4	

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
Цисаприд	klarитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3A4	метахлорпрамид, азитромицин, диритромицин
	флуконазол итраконазол кетоконазол миконазол	ингибитор	3A4	
	флуоксетин флувоксамин нефазодон сертралин	ингибитор	3A4	пароксетин венлафаксин
	сок грейпфрута, тоник с хинином	ингибитор	3A4	апельсиновый и другие соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	другие антиретровирусные средства
	метронидазол	ингибитор	3A4	метохлопрамид другие антибиотики
	зафирлукаст зилеутон	ингибитор	3A4	другие противо-астма- тические средства
	Циталопрам	ингибиторы моноами- ноксидазы	ингибитор	3A4, 2C19
трициклические антидепрессанты		ингибитор	3A4. 2C19	
Циклоспорин	амиодарон	ингибитор	3A4	
	карбамазепин фенобарбитал фенитоин	индуктор	3A4	габепентин ламотригин топирамат вальпроат
	klarитромицин эритромицин тролеандомицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	дилтиазем мибефрадил никардипин нифедипин верапамил	ингибитор	3A4	амиодипин исрадипин нитридипин
	флуконазол итраконазол кетоконазол	ингибитор	3A4	
	грейпфрутовый сок	ингибитор	3A4	апельсиновый и др.соки
	индинавир, нелфинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4	другие антиретровирусные средства

	норфлоксацин	ингибитор	3A4	ципрофлоксацин
	оральные контрацептивы	ингибитор	3A4	
	рифампин	индуктор	3A4	
Фелодипин	эритромицин	ингибитор	3A4	азитромицин диритромицин
	сок грейпфрута	ингибитор	3A4	апельсиновый сок
	итраконазол кетоназол	ингибитор	3A4	флуконазол
	ритонавир	ингибитор	3A4	
Флекаинид	амиодарон	ингибитор	2D6	
Флуоксетин	klarитромицин	ингибитор	2D6	азитромицин диритромицин
	ритонавир	ингибитор	2D6	
Эритромицин	ритонавир	ингибитор	3A4	
Эфавиренз	астемизол	ингибитор	3A4, 2B6	
	цисаприд	ингибитор	3A4, 2B6	
	klarитромицин	ингибитор	3A4, 2B6	
	производные эргога	ингибитор	3A4, 2B6	
	этинил эстрадиол	ингибитор	3A4, 2B6	
	индинавир ритонавир сакунавир	ингибитор	3A4, 2B6	Сакунавир не должен использоваться сам по себе
	мидазолам триазолам	ингибитор	3A4, 2B6	
	рифабутин	ингибитор	3A4, 2B6	
	рифампин	ингибитор	3A4, 2B6	
	варфарин	ингибитор	3A4, 2B6	

В настоящее время нет легких (дешевых) путей определения того, является ли данный пациент медленным либо быстрым метаболизатором, но специалистам следует саму эту возможность иметь в виду, как возможную причину нежелательной реакции на лекарственное соединение, являющееся субстратом CYP2D6 либо CYP2C19. Подсчитано, что необходимая пациенту доза лекарственного препарата может изменяться в 20 раз в зависимости от генотипа или уровня экспрессии фермента. Следовательно, если учитывать генотипические отличия пациентов, то в результате удастся избежать 10-20% смертей [16].

Хотя, в отличие от животных, зависимых от пола отличий у изоформ P-450 для печени человека не обнаружено, тем ни менее фармакокинетика многих соединений является неодинаковой у мужчин и женщин. В общем случае, если такие отличия наблюдаются, женщины имеют как правило более высокую концентрацию лекарственного соединения в плазме, чем мужчины. Такие отличия наблюдались для некоторых антибиотиков, ряда трициклических антидепрессантов, препаратов лития, аспирина и др. [23].

Очевидно, что потенциальными факторами, которые вносят свой вклад в полоспецифичные различия фармакокинетики препаратов, могут быть различия в абсорбции, биодоступности, распределении и метаболизме. В силу этих обстоятельств, вклад только метаболизма в

поло-зависимые различия фармакокинетики лекарственных соединений вычлнить достаточно сложно.

Известно, что экспрессия CYP варьирует в различных возрастных группах. Показано, что система цитохрома P-450 развивается на 3 месяце внутриутробного развития с появлением гладкого эндоплазматического ретикулума. У новорожденных ее активность обычно ниже, чем у взрослых. Например, CYP1A2 не экспрессируется у новорожденных, что делает их чувствительнее к токсическим проявлениям таких средств, как кофеин. Причем, даже если активность тех или иных изоформ не изменяется в онтогенезе (как у CYP2D6), фармакокинетика психотропных препаратов, метаболизируемых CYP2D6, может изменяться за счет возрастных изменений интенсивности кровотока в печени, объема распределения, интенсивности выведения через почки и т.д. [9, 27]. Различная реакция на лекарственные средства в разном возрасте показана также многочисленными экспериментами на животных [1].

Известно, что люди в возрасте 65 лет и старше составляют 13% населения США, но потребляют более 30% лекарств, прописываемых врачами и более 40 % принимаемых самостоятельно [9]. Пожилые чаще других возрастных категорий используют по 3 и более лекарства одновременно. Полифармакология приводит к увеличению нежелательных явлений, связанных с приемами препаратов, и неблагоприятная реакция на лекарства

составляет от 10 до 17% обращений пожилых к врачу в США.

Динамика потребления лекарств у пожилых характеризуется изменением объема Распределения, изменением белкового связывания, метаболизма и почечной экскреции. Следует добавить сюда еще межиндивидуальные различия и влияние таких внешних факторов, как курение и питание. В целом, считают, что концентрация препарата у пожилых увеличивается, а экскреция его дольше, что указывает на необходимость возможности уменьшать дозу лекарственных соединений при терапии пожилых [13, 14].

Ограниченные рамки настоящего обзора не позволяют провести достаточно подробный анализ имеющейся литературы по вопросам «возрастной фармакотерапии». Но не вызывает сомнений тезис о том, что возраст пациента является существенным фактором, пожилые составляют человеческую популяцию повышенного риска и их лекарственная терапия требует внимательной индивидуализации дозирования. Лекарственная терапия у пожилых должна быть максимально простой и количество лекарств, даваемых одновременно, должно быть ограничено, доза по возможности снижена, особенно когда лекарство имеет узкий терапевтический индекс или экскретируется неизменным через почки. В частности, поскольку ЦНС у пожилых особо чувствительна, средства, влияющие на функцию мозга (анестетики, опиоиды, антиконвульсанты, психотропные вещества), должны употребляться с особой осторожностью [32]. Кроме того, при изучении фармакокинетики новых лекарственных соединений необходимо как минимум 3 группы испытуемых: молодые, среднего возраста и старые [29].

Существенное влияние на судьбу лекарственных соединений в организме оказывают и диетарные факторы. В частности, известно, что порядка 18% взрослого населения США использует лекарственные препараты совместно с растительными либо витаминными продуктами. Проведенные авторами [17] исследования влияния 116 растительных добавок, коммерчески используемых для пищевых целей либо для контроля веса тела, на экспрессию изоформ CYP1A2, 2C11, 2D6, 2E1 и 3A1, показали, что 75% добавок модулировали экспрессию минимум одной изоформы и только 25% не влияли на этот процесс. В наибольшей степени ингибировалась изоформа CYP2C11 (51%),

тогда как наиболее часто индуцировалась (21% случаев) изоформа CYP1A2.

Поскольку количество взаимодействий между лекарственными препаратами и растительными продуктами увеличиваются в последнее время, систематический скрининг в системе *in vitro* с последующими клиническими исследованиями необходим для идентификации таких взаимодействий при разработке растительных медицинских продуктов либо пищевых добавок [33].

Одним из характерных и достаточно хорошо изученных примеров взаимодействий пищевых продуктов и лекарственных соединений является грейпфрутовый сок, который ингибирует активность изоформы CYP3A4 в тонком кишечнике, что приводит к существенной редукции предварительного метаболизма лекарственных соединений (это явление иллюстрируется многочисленными примерами, приведенными в таблице). Кроме того, сок грейпфрута ингибирует активность Р-гликопротеиновых транспортеров, которые перемещают лекарственные соединения из энтероцитов обратно в просвет кишечника. Наиболее существенные взаимодействия известны для антагонистов Ca<sup>2+</sup> каналов, бензодиазепинов, циклоспорина и др. [7]. Многие из лекарственных соединений, используемых для предотвращения либо лечения патологий коронарных артерий, также взаимодействуют с грейпфрутовым соком [4]. Взаимодействие сока с антидиабетическим агентом репаглинидом может явиться причиной гипогликемии, а взаимодействие с сибутрамином может вызвать подъем кровяного давления. При стенокардии, потребление сока может привести к нарушениям предсердножелудочковой проводимости при совместном приеме с верапамилом либо ослаблению антитромбоцитарной активности при введении клопидрогеля. Грейпфрутовый сок может усиливать токсичность лекарственных препаратов в случае антиаритмических агентов, таких как амиодарон или пропafenон. Авторы работы особо обращают внимание на внимательное отношение к этим вопросам при лечении пожилых, поскольку они достаточно часто используют препараты в сочетании с соком [4].

Необходимость комплексного подхода к больному иллюстрируют данные работы [10], авторы которой показали, что поскольку CYP3A4 ингибируется грейпфрутовым соком, а курение увеличивает активность CYP1A2, причем

обе изоформы участвуют в

метаболизме верапамила, то при приеме данного препарата следует отказаться от сока, а курение пациента необходимо учитывать при назначении дозировки препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в настоящем обзоре данные литературы свидетельствуют о том, что в настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что существенная роль в фармакотерапии будущего принадлежит осознанию роли системы цитохрома P-450, как одной из основных причин взаимодействия лекарств. Глубокое понимание механизмов взаимодействия цитохром P-450 – лекарственный препарат, позволит специалистам предотвратить или существенно уменьшить потенциально негативное действие лекарств, а значит повысить эффективность терапии, а в ряде случаев и спасти жизнь больного. Кроме того, знание закономерностей взаимодействия изоформ цитохрома P-450 и лекарственных препаратов важно и для фармацевтических компаний, поскольку предварительное установление факта деградации лекарственного соединения одной из изоформ зачастую достаточно для прекращения исследования данного соединения.

История исследования особенностей метаболизма лекарственных средств и развитие индустрии их производства прошли несколько этапов. От идентификации метаболитов, выделяющихся с продуктами жизнедеятельности и отсутствия при этом знаний о метаболизме и судьбе препаратов в организме, исследователи перешли к направленному поиску и предсказанию межвидовых различий, индивидуальных вариации и взаимодействия лекарств, обусловленному ферментами метаболизма лекарственных соединений. В настоящее время достигнутый уровень знаний заставляет исследователей и фармацевтическую индустрию принимать во внимание генетические детерминанты будущих пациентов, изучать метаболизм лекарств на уровне доклинического отбора и клинических испытаний новых кандидатов на лекарственные препараты. При этом совершенно очевидно, что для эффективной и безопасной терапии необходимо знать профиль изоформ цитохрома P-450 каждого пациента для установления потенциального взаимодействия лекарств, включающего соревнование за конкретные изоформы (например, CYP 3A4), индивидуальной вариабильности, связанной с высоким полиморфизмом изоформ P-450 (CYP2C9 или CYP2D6), возможной индукции изоформ P-450 (например CYP1A2) и т.д.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Падалко В.И., Удовикова Е.А., Козлова Е.В. и др. // Укр. биохим. журн. -1996. - № 68. - С. 92-98.
2. Asch D.A., Parker R.M. // N. Engl. J. Med. - 1988. - № 318. - P. 771-775.
3. Backes W.L., Kelley R.W. // Pharmacol and Ther. - 2003. - № 98. - P. 221-233.
4. Bailey D.G., Dresser G.K. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. - 2004. - № 4. - P. 281-297.
5. Butterweck V., Derendorf H., Gaus W., et. al. // Planta Med. - 2004. - № 70. - P. 784-791.
6. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S., et. al. // JAMA. -1997. - № 277. - P. 301-306.
7. Dahan A., Altman H. // Eur. J Clin. Nutr. - 2004. - № 58(1). - P.1-9.
8. Danielson P.B. // Current Drug Metabolism. - 2002. - №3(6). - P. 561-597.
9. Dharmarajan T. S., Ugalino J. A. // Geriatric Medicine. - 2001. - № 1(Pt 4). - P. 2-12.
10. Fuhr U., Muller-Peltzer H., Kern R., et. al. // Eur. J Clin. Pharmacol. - 2002. - № 58(1). - P. 45-53.
11. Gillium J.G., Israel D.S., Polk R.E. // Clin. Pharmacokinet. -1993. - № 25. - P. 450-482.
12. Goshman L., Fish J., Roller K. // J. Pharm. Soc. Wisconsin. -1999. - № 5-6. - P. 23-38.
13. Grandison M.K., Boudinot F.D. // Clin. Pharmacokinet. - 2000. - № 38(3). - P. 271-290.
14. Gundert-Remy U. // Z. Gerontol. Geriatr. - 1995. - № 28(6). - P. 408.
15. Hug H., Dannecker R., Schindler R., et. al. // Drug Discovery Today. - 2004. - № 9(22). - P. 948-954.
16. Ingelman-Sundberg M. // Mutation Research. - 2001. - № 482(1). - P. 11-19.
17. Jang E.H., Park Y.C., Chung W.G. // Food Chem. Toxicol. - 2004. - № 42(11). - P.1749-1756.
18. Johnson J.A., Bootman J.L. // Arch. Intern. Med. -1995. - № 155. - P.1949-1956.
19. Ma B., Prueksaritanon T., Lin J.H. // Drug Metab and Disposition. - 2000. - № 28(2). - P.125-130.
20. Mai I., Kruger H., Budde K., et. al. // Int. J. Clin.Pharmacol. Therapeutics. - 2000. - № 38. - P. 500.
21. Mandelbaum A., Pertyborn F., Martin/Facklam M., et. al. // Nephrol. Dialysis Transplantation. - 2000. - № 15. - P. 1473.
22. Menke J.J. // South Dakota J. Med. - 2000. - № 53(6). - P. 231.
23. Mugford C.A., Kedderis G. L. // Drug Metab. Rev. - 1998. - № 30. - P. 441-498.
24. Mullins M.E., Horowitz B.Z., Linden D.H., et. al. // JAMA. - 1998. - № 280. - P.157.
25. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al. // DNA.-1987.-6(1).-p.1-11.
26. Nishimura Y., Kurata N., Sakurai E., et. al. // J. Pharmacol. Sci. - 2004. - № 96. - P. 293 – 300.
27. Shulman R. W. // Can. J. Psychiatry. - 1997. - № 42( Suppl 1). - P. 4S-9S.
28. Slaughter R.L., Edwards D.J. // Ann. Pharmacother. - 1995. - № 29. - P. 619-624.
29. Sotaniemi E.A., Arranto A.J., Pelkonen O., et. al. // Clin. Pharmacol. Ther. - 1997. - № 61(3). - P.331-339.
30. Thummel K.E., Wilkinson G.R. // Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.-1998. - № 38. - P. 389.

31. Touw D.J.// Drug Metabol. Drug Interact. - 1997. - № 14(2). - P.55-82
32. Turnheim K // Drugs Aging. - 1998. - № 13(5). - P.357-379.
33. Wang R.W., Newton D.J., Liu N., et. al. // Drug Metab. Dispos. - 2000. - № 28(3). - P. 360-366.
34. Zangar R.C., Okita J.R., Kim H., et. al. // J Pharmacol. Exp. Ther. - 1999. - № 290(3). - P.1436-1441.
35. Zuber R., Anzenbacherov E., Anzenbacher P. // J.Cell.Mol.Med. - 2002. - № 6(2). - P. 189-198

## **КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ЦИТОХРОМУ P-450 МІКРОСОМ ПЕЧІНКИ**

*V.I. Padalko, T.V. Sevast'yanova*

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

---

### **РЕЗЮМЕ**

В огляді узагальнені сучасні уявлення щодо системи цитохрому P-450, ролі у організмі його найважливіших ізоформ, обговорюється обумовлена лікарняними засобами індукція чи інгібування цієї системи, наведено важливі для клініки взаємодії ліків з різними формами P-450 та обговорюються практичні шляхи запобігання або мінімізації негативних наслідків взаємодії лікарняних засобів.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** цитохром P-450, ізоформи, взаємодія ліків

## **CLINICAL ASPECTS OF THE LIVER MICROSOMAL CYTOCHROME P-450 SYSTEM FUNCTIONING**

*V.I. Padalko, T.V. Sevastyanova*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

---

### **SUMMARY**

In the present review modern representations about cytochrome P-450 system and roles of its major multiple forms in an organism are generalized. Drugs induction or inhibition of this system are discussed. Important for clinic interactions of drugs with P-450 enzymes are given and practical ways of prevention or minimization of negative consequences of interactions of medical products are discussed.

**KEY WORDS:** cytochrome P-450, multiple forms, drug-drug interactions