

КЛИНИЧНА ЗНАЧИМОСТ НА ЦИТОХРОМ P450-ЗАВИСИМИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Маг. фарм. Р. Симеонова, клиничен фармацевт

Катедра "Фаркология и токсикология", Фармацевтичен факултет, МУ, София

Полимедикаментозната терапия на редица заболявания изисква по-детайлни и задълбочени познания за съдбата на лекарствата в организма на болния, както и възможностите за взаимодействия между тях. Ако по-голямата част от фармацевтичните (*in vitro*) несъвместимости могат да бъдат забелязани от медицинския специалист, то взаимодействията между лекарствата, постъпили вече в човешкия организъм, често пъти остават скрити за лекарите. Тези взаимодействия могат да се осъществяват на фармакодинамично и фармакокинетично ниво. Най-трудно предвидими остават тези, които се осъществяват на ниво лекарствена биотрансформация във фармакокинетичната фаза.

Крайната цел на биотрансформацията е получаване на по-хидрофилни продукти, които лесно да се екскретират. По-голяма част от известните лекарства са липофилни и се метаболизират в организма, т.е. подложени са на ензимно катализираны реакции, в следствие на които се получават фармакологично активни или неактивни воднорастворими метаболити. Тези процеси се извършват най-вече в черния дроб. Там лекарствата претърпяват два типа реакции: реакции от първа фаза – окисление, редукция и хидролиза. Образуват се продукти с хидроксилна (-OH), аминоксидна (-NH) или карбоксилна (-COOH) група. Така получените метаболити се подлагат на реакции от втора фаза, при които се конюгира с глутатион, глюкуронова, оцетна или сярна киселина. По този начин се получават воднорастворими продукти, които се екскретират от организма чрез урината, жлъчката или фекалиите.

Реакции от I фаза се осъществяват под каталитичното действие на ензимната суперфамилия на цитохром P₄₅₀ (CYP). Тези ензими са хем-съдържащи протеини, локализирани в мембраните на гладкия ендоплазматичен ретикулум в хепатоцитите.

Тази суперфамилия ензими е класифицирана във фамилии и субфамилии, в зависимост от степента на сходство в аминокиселинната последователност, формираща белтъчната част на ензима. Фамилиите се обозначават с арабски цифри (CYP2), субфамилиите с главна буква (CYP2C), а всеки отделен изоензим или неговия ген – също с арабска цифра (CYP2C9). Лекарственият метаболизъм се осъществява главно чрез фамилиите 1, 2 и 3.

Съществуват фактори, които биха могли да повлияят биотрансформацията на дадено лекарство при отделните индивиди. Някои от тях са посочени в табл. 1.

От съществено значение за евентуалното възникване на лекарствени взаимодействия е дали приложените едновременно медикаменти повлияват активността на лекарство-метаболизиращите ензимни системи (АМЕС), т.е. дали са индуктори или инхибитори. Познанията за субстратите, инхибиторите и индукторите на изоензимите CYP дават възможност за предсказване на клинично зна-

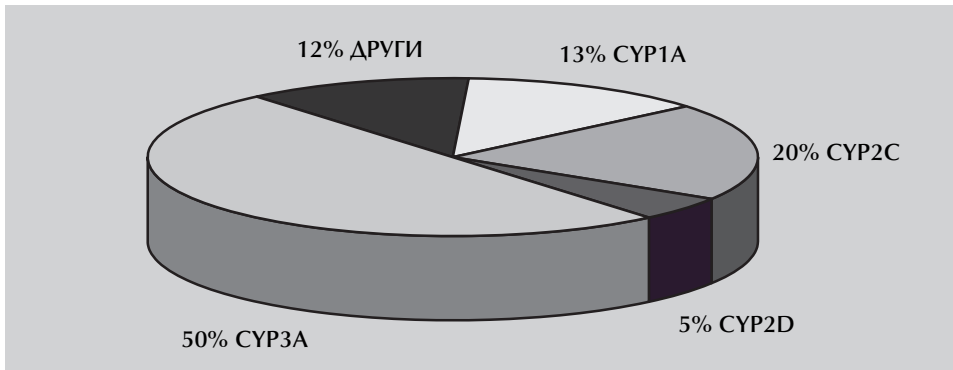
чими лекарствени взаимодействия.

Инхибиране на АМЕС може да настъпи по два основни механизма: конкуритивен и некокуритивен. Най-често лекарството-инхибитор се свързва конкуритивно с активния център на ензима. Това зависи от афинитета, концентрацията и полуживота на медикамента. Напр. острата алкохолна консумация, както и приемът на *cimetidine* в еднократни дози инхибират лекарствения метаболизъм за около 24 часа, докато при *amiodarone* инхибиторните взаимодействия се проявяват след месеци поради дългия му плазмен полуживот. Продължителността на взаимодействие зависи и от времето на полупелиминиране на инхибитора.

Друг, по-рядко наблюдаван механизъм на ензимно инхибиране, е некокуритивният. При него настъпва инактивиране на ензима. Продължителността на този тип инхибиране е по-голяма и зависи от времето, необходимо за синтез на ново количество ензим.

Индукция на АМЕС може да настъпи по три основни механизма: повишаване на чернодробната циркулация, синтез на по-голямо количество ензимен белтък или повишаване на ензимната активност. Продължителността на индукцията зависи както от кинетиката на индуктора, така и от "полуживота" (*turnover*) на съответния ензим. Например рифампицините имат кратък полуживот и провокират ензимна индукция до 24 час, която продължава 4 дни след екскрецията на лекарството. Скорост-лимитиращият фактор в този случай е биологичният живот (*turnover*) на ензима. Дългият полуживот на *phenobarbital* (3-5 дни) предизвиква индукция на микросомалните системи, проявяваща се най-рано една-две седмици след началото на приема.

Ще разгледаме значимостта на отделните изоензими за метаболитните лекарствени взаимодействия. На табл. 2 са представени някои от клинично значимите лекарствени взаимодействия.



Фиг. 1. Относително разпределение на изоензимите на цитохром P_{450}

Фактор	Засегнати изоензими
Съпътстващи лекарства	1A2; 2C; 2D6; 3A4
Генетичен полиморфизъм	2C9; 2C19; 2D6; 2E1
Соматични фактори (чернодробна функция, интестинален метаболизъм)	1A2; 2E1; 3A4
Храна	1A2; 2E1; 3A4
Тютюнопушене	1A2; 3A4
Алкохолна консумация	2E1

Табл. 1. Фактори, повлияващи активността на CYP при хора

CYP1A

Познати са два изоензима от тази фамилия – CYP1A1 и CYP1A2. CYP1A2 катализира метаболитното превръщане на *caffeine*, *mexiletine*, *propranolol*, *theophylline*, някои трициклични антидепресанти и антипсихотични средства (табл. 2). Експресира се предимно в черния дроб, където количеството му е 13% от тоталното съдържание на цитохром (фиг. 1). Този ензим няма генетичен полиморфизъм. Неговата активност може да бъде модулирана от фактори на околната среда като цигарен дим, атмосферни замърсители, както и от някои зеленчуци (броколи, брюкселско зеле) и от храни, печени върху сгървени възлища.

Инхибитори на CYP1A2 са *ciprofloxacin*, *clarithromycin*, *erythromycin*, *ticlopidine*, *fluvoxamine*.

От своя страна CYP1A1 е експресиран предимно екстрахепатално и е отговорен за метаболитното активиране на някои прокарциногени от околната среда, напр. цигарения дим.

CYP2C

Тази фамилия представлява около 20% от тоталното количество изоензими

Изоензим	Субстрати	Инхибитори	Индуктори
CYP 1A2	Mexiletine Propranolol Theophylline R-warfarin Fluvoxamine	Ciprofloxacin Clarithromycin Erythromycin Ticlopidine Fluvoxamine	Полициклични ароматни въглеродороди (мютюнопушене) TCDD (диоксин)
CYP 2C9	Losartan S-Warfarin НСПВ Fluvastatin Rosuvastatin	Amiodarone Fluconazole Ticlopidine Fluoxetine Paroxetine	Phenobarbital Rifampin
CYP 2C19	Acenocumarol Diazepam Lanzoprazole Omeprazole Imipramine	Ketoconazole Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Ticlopidine	Carbamazepine
CYP 2D6	Metoprolol Propranolol Bisoprolol Propafenone Mexiletine Codeine Thioridazine	Amiodarone Quinidine Fluoxetine Paroxetine Sertraline	Rifampin Phenobarbital Carbamazepine
CYP 2E1	Paracetamol Ethanol Enflurane Isoflurane	Disulfiram	Алкохолизъм Isoniazid
CYP 3A4	Amiodarone Са-антагонисти Atorvastatine Simvastatin Lovastatin Cyclosporine Midazolam Alprazolam	Amiodarone Clarithromycin Grapefruit juice Ginkgo biloba Itraconazole Ketoconazole Fluconazole Diltiazem Verapamil	Carbamazepine Глюкокортикоиди Phenytoin Rifampin Жен-шен Жълт кантарион

Табл. 2. Субстрати, инхибитори и индуктори на ензимите цитохром P₄₅₀, участващи в лекарствен метаболизъм:

в черния гроб (фиг. 1). Субфамилията участва в биотрансформацията на около 20% от лекарствата. Съществуват 4 изоензима от тази група: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 и CYP2C19, от които CYP2C9 е в най-голямо количество.

CYP2C9

Тази изоформа представлява около 60% от цялата фамилия. Тя катализира метаболизма на *losartan*, *irbesartan*, *fluvastatin*, *rosuvastatin*, *S-warfarin*, някои сулфонилурейни антидиабетни средства, както и нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВ). Потенциални мощни инхибитори на CYP2C9 са *fluoxetine*, *fluvoxamine*.

CYP2C19

В количествено отношение този изоензим представлява по-малко от 1%, от количеството на тоталния CYP2C. Той участва в биотрансформацията на инхибиторите на протонната помпа, антигиперсантаите, както и *diazepam*, *propranolol*, *R-warfarine*.

CYP2D

Въпреки че количествено представлява едва 5-8% от чернодробните ензими CYP450, клиничната значимост на единствения изоензим CYP2D6 от тази субфамилия е голяма. Той метаболизира над 80 лекарства от различни фармакологични групи – аналгетици, антиаритмични средства, трициклически антигиперсантаи, селективни инхибитори на реъртейка на серотонина (SSRI), бета-блокери, стимуланти на ЦНС, халуциногени и др.

Инхибитори на този изоензим са *SSRI*, *quinidine* и *haloperidol*, които забавят метаболизма на *propafenone*, *flecainide*, и повишават проаритмичния потенциал на тези медикаменти.

CYP2E

Малко лекарства (инхалационни анестетици, *paracetamol*), както и етанола, се метаболизират чрез CYP2E1. Хроничната алкохолна консумация индуцира този изоензим, докато острата инхибира ензима.

CYP3A

Това е най-голямата фамилия изоензими, експресирана в основните метаболитни органи на човека: черен гроб и тънки черва. Тя катализира превръщането на повече от половината от всички лекарства: блокери на калциевите канали, протеазни инхибитори, инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици), имуносупресори, кортикостероиди и др. Основните четири члена на тази група са: CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Най-съществено значение за клиничната практика има CYP3A4.

Повече от половината от наличното в организма количество на CYP3A4 се намира в стомашно-чревния тракт. Поради това много от субстратите се метаболизират преди достигането си до черния гроб и бионаличността им значително намалява. Това е основният изоензим на пресистемния метаболизъм.

Мощни индуктори на CYP3A4 са *барбитуратите*, *carbamazepine*, *rifampicine* и жълтият кантарион. Има данни, че жълтият кантарион увеличава експресията на CYP3A4 с около 40-50% и значително понижава плазмените нива на *simvastatin*, *midazolam*, *cyclosporin*, протеазните инхибитори. Мощни инхибитори на CYP3A4 са макролидните антибиотици (изкл. *azithromycin*), азолните антимиотици и сокът

от грейпфрут. Те повишават плазмените нива на субстрати като *domperidone*, *droperidol*, *sildenafil*, **калциеви антагонисти**, **статици** и **др.** Повишената бионаличност на статините излага пациентите на значителен риск от миопатия и/или рабдомиолиза.

Още през 1994 г. е отбелязано петкратното повишаване на плазмените нива на *felodipine* при едновременния му прием със сок от грейпфрут. Доказано е, че бергамотинът в този сок намалява експресията на СУР3А4 както в черния дроб, така и в тънките черва, което забавя метаболизма и повишава бионаличността на калциевия антагонист. Всички дихидропиридинови калциеви антагонисти (изкл. *amlodipine*), както и *verapamil*, но не и *diltiazem*, взаимодействат със сока от грейпфрут.

Има данни, че статините, освен субстрати, в някои случаи са и инхибитори на СУР3А4. Те забавят метаболизма на оралните антикоагуланти и повишават риска от кръвоизливи. Напоследък има съобщения за инхибиращото им влияние (*atorvastatin*) върху метаболизма на *clopidogrel*, чийто фармакологичен ефект се осъществява чрез неговия активен метаболит.

Р-ГЛИКОПРОТЕИН, Р-гр

Взаимодействията на метаболитно ниво могат да настъпят още при резорбцията. Р-гр е основна ефлуксна система, експресирана предимно в епителните клетки на червата. Неговата роля е да лимитира резорбцията на ксенобиотиците през мембраните на тънките черва. Спектърът от субстрати на тази транспортна система е твърде разнообразен: *антиаритмични средства*, *калциеви блокери*, *бета-блокери*, *протеазни инхибитори*, *антибиотици*, *имуносупресори* и др. Общото между тях е хидрофобният им характер и фактът, че повечето от тях са субстрати и на СУР3А4. Доказано е, че повечето индуктори и инхибитори на Р-гр модулират активността на този изоензим. Интересен инхибитор (блокери) на Р-гр е отново сокът от грейпфрут. Освен че инхибира СУР3А4, той блокира и функцията на транспортния протеин, като по този начин повишава бионаличността на лекарства като *lovastatin*, *simvastatin*, *midazolam*, **калциевите антагонисти** и др.

От всичко казано до тук можем да направим извода, че много фактори са отговорни за индивидуалния фармакологичен отговор на пациентите. От една страна това са факторите, свързани директно с пациента – генетичен полиморфизъм, физиологично и патологично състояние, а от друга – факторите, свързани с лекарствата. От изключителна важност е всички те да се познават добре, за да бъдат предвиждани евентуалните лекарствени взаимодействия и последиците от тях.