

Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии

Сычёв Д.А.¹, Отделенов В.А.¹, Денисенко Н.П.¹, Смирнов В.В.^{2,3}

¹ – ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² – ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва

³ – Институт иммунологии ФМБА России, г. Москва

Резюме. Изоферменты цитохрома P450 являются основными ферментами, катализирующими I фазу биотрансформации лекарственных средств, что, как правило, приводит к образованию гидрофильных и мало активных метаболитов. Наибольшую роль биотрансформации лекарственных средств играют CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2. Ингибирование и индукция изоферментов цитохрома P450 под влиянием лекарственных средств является важным и клинически значимым механизмом фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 с помощью методов фенотипирования (определение концентраций их специфических субстратов и их метаболитов в биологических жидкостях) на фоне применения лекарственных средств позволяет предсказать неблагоприятные побочные реакции, возникающие в результате межлекарственных взаимодействий. Перспективным для клинической практики является использование для фенотипирования изоферментов цитохромов P450 не экзогенных, а эндогенных субстратов (например, отношение кортизол/6-бета-гидроксикортизол в моче для оценки активности CYP3A4), что является максимально безопасным и малоинвазивным подходом для участников исследований.

Ключевые слова: метаболизм лекарств, цитохром P450, межлекарственные взаимодействия, фенотипирование, неблагоприятные побочные реакции

The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy

Sychev D.A.¹, Otdelenov V.A.¹, Denisenko N.P.¹, Smirnov V.V.^{2,3}

¹ – FSBEI FPE Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² – First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia, Moscow

³ – NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow

Abstract. Isozymes of cytochrome P450 enzymes are major catalyzing phase I biotransformation drugs that usually leads to the formation of hydrophilic and little active metabolites. The greatest role drugs play biotransformation CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP1A2. Inhibition and induction of cytochrome P450 under the influence of drugs is an important and clinically relevant mechanism pharmacokinetics drug interactions. Study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 using phenotyping methods (determination of the concentration of specific substrates and metabolites thereof biological fluids) against application of drugs to predict adverse drug reactions resulting from drug-drug interactions. Promising for clinical practice is the use of phenotyping for the cytochrome P450 is not exogenous and endogenous substances (eg the ratio of cortisol / 6-beta-hydroxycortisol in urine to evaluate the activity of CYP3A4), which is the most safe and minimally invasive approach to research participants.

Keywords: metabolism of drugs, the cytochrome P450, drug-drug interaction, phenotyping, adverse drug reactions

Автор, ответственный за переписку:

Бордовский Сергей Петрович – студент 5 курса ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; тел. +7 (967) 269-16-47; e-mail: Arhont7@bk.ru

Роль изоферментов цитохрома P450 в метаболизме лекарственных средств

Большинство лекарственных средств (ЛС), попадая в организм человека, подвергаются метаболизму (также называемому биотрансформацией), в ходе которого происходит изменение фармакологической активности ЛС, снижение липофильности, повышение гидрофильности молекул ЛС, что способствует

выведению ЛС из организма. Некоторые ЛС не подвергаются метаболизму и выводятся в неизменном виде с мочой или с желчью [1].

Биотрансформация осуществляется в основном в печени, но может происходить и в других органах (кишечник, лёгкие, почки, кожа и др.) [2, 3]. Реакции биотрансформации принято разделять на реакции I и II фазы (рис. 1). В I фазу биотрансформации происходят реакции окисления, восстановления и гидро-

лиза в результате которых ЛС трансформируются в более полярные и более гидрофильные соединения. Основными ферментами реакций окисления I фазы биотрансформации считают изоферменты цитохрома P450, алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы, аминоксидазы, реакций восстановления – нитро- и азоредуктазы, гидролиза – эстеразы [4]. Во II фазу биотрансформации происходят реакции конъюгации с более гидрофильными молекулами, в результате образуются конъюгаты, легко выводимые с мочой или с желчью. Основными ферментами II фазы принято считать глюкуронилтрансферазы, глутатионтрансферазы, сульфотрансферазы, эпоксидгидролазы, ацетилтрансферазы, метилтрансферазы [4]. Не всегда реакции I и II фаз биотрансформации протекают последовательно. Некоторые ЛС не подвергаются I фазе биотрансформации, и их метаболизм осуществляется исключительно за счёт реакций II фазы, и наоборот, биотрансформация некоторых ЛС может осуществляться только за счёт реакций I фазы [1].

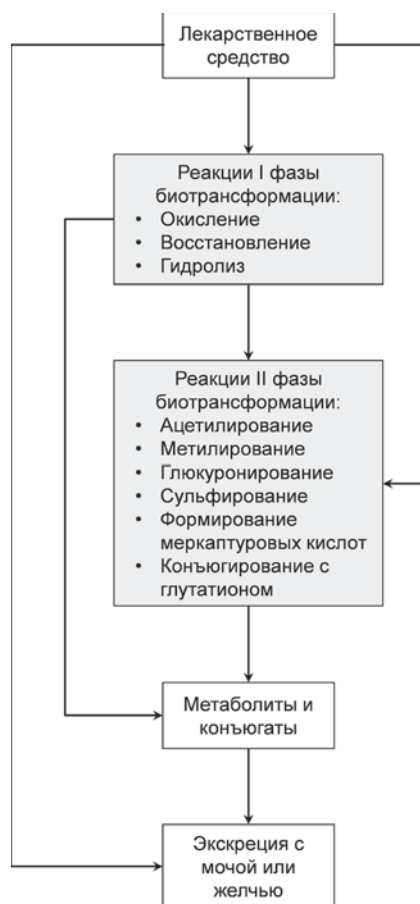


Рис. 1. Фазы биотрансформации

Важнейшими ферментом биотрансформации является цитохром P450, который имеет более 1 000 изоферментов, 5 из которых (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 и CYP1A2) метаболизируют до 90% всех ЛС (табл. 1).

Таблица 1

Относительное содержание в печени основных изоферментов цитохрома P450 и доля их участия в метаболизме ЛС по Rendic S. и Di Carlo F.J. [6]

Изофермент цитохрома P450	Содержание в печени (%)	Вклад в метаболизм (% метаболизируемых ЛС)
1A2	≈13	8,2
2C	≈18	15,8 (2C8, 2C9); 8,3 (2C18; 2C19)
2D6	до 2,5	18,8
3A4	до 28	34,1

По данным анализа 200 самых часто назначаемых ЛС в США (2002 г.) метаболизму подвергаются около 73% ЛС, из них около 75% ЛС метаболизируется изоферментами цитохрома P450. Изоферменты семейства CYP3A метаболизируют 46% ЛС, CYP2C9 – 16%, CYP2C19 и CYP2D6 – 12%, изоферменты семейства CYP1A – 9%, CYP2B6 и CYP2E1 – 2% [5].

Для изоферментов цитохрома P450 характерна субстратная специфичность, т. е. способность связываться и трансформировать молекулы определённой формы, заряда, гидрофильных/гидрофобных характеристик [7]. Некоторые изоферменты цитохрома P450 обладают субстратной стереоспецифичностью, например, CYP2C9 метаболизирует S-варфарин (более активный энантиомер варфарина), а R-варфарин метаболизируется CYP1A2 и CYP3A4 [8]. Большинство изоферментов проявляют широкую субстратную специфичность, т.е. каждый изофермент может метаболизировать широкий спектр ксенобиотиков, включая ЛС (табл. 2). Активность изоферментов цитохрома P450 может изменяться в широких пределах

Таблица 2

Типичные субстраты основных изоферментов цитохрома P450 (по Rendic S. [53] и Ritter J. [54])

Изофермент цитохрома P450	Субстраты
CYP1A2	Клозапин, кофеин, парацетамол, теофиллин, фенацетин, R-варфарин
CYP2C9	Гексобарбитал, зидовудин, лозартан, парацетамол, тестостерон, толбутамид, фенитоин, целекоксиб, S-варфарин
CYP2C19	Гексобарбитал, диазепам, зидовудин, омепразол, пантопризол, тестостерон, фенитоин, R-варфарин, S-варфарин
CYP2D6	Галоперидол, декстрометорфан, кодеин, метопролол, нортриптилин, парацетамол, правастатин, пропafenон
CYP3A4	Алпразолам, аторвастатин, винкристин, галотан, гидрокортизон, зидовудин, карбамазепин, кодеин, кортизол, кофеин, лидокаин, ловастатин, мидазолам, нифедипин, парацетамол, такролимус, тамоксифен, тестостерон, фенитоин, циклоспорин, циклофосфамид, эритромицин, R-варфарин, S-варфарин

при действии индукторов и ингибиторов, в результате чего изменяется метаболизм субстратов изоферментов СYP, что может стать причиной МВ.

Изофермент СYP3A4 метаболизирует около 40–50% ЛС, применяемых в клинической практике, в том числе блокаторы медленных кальциевых каналов [9], макролидные антибиотики [10], статины (симва- статин, аторвастатин и ловастатин [11]), некоторые «новые» пероральные антикоагулянты из группы блокаторов фактора Ха (ривароксабан, аписабан и в меньшей степени эдоксабан [12]). Наиболее значимыми индукторами СYP3A4 являются карбамазепин [13], фенобарбитал [14], фенитоин [15], рифампицин [16], экстракт зверобоя [17]. К ингибиторам СYP3A4 относятся некоторые противогрибковые препараты из группы азолов (кетоконазол, итраконазол [18]), ингибиторы протеаз (индинавир, нелфинавир, ритонавир [19]), кларитромицин [20].

СYP2C9 – главный фермент метаболизма многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС): цекоксиб [21], диклофенак [22], ибупрофен [23], лорноксикам [24], мелоксикам [25], напроксен [26]), S-варфарина [27], многих сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид [28], глимепирид [29], глипизид [30], толбутамид [31]), блокаторов рецепторов ангиотензина II (ирбесартан [32], лозартан [33]), флувастатина [34], фенитоина [35, 36], тамоксифена [37], циклофосамида [38, 39]. Важнейшим индуктором СYP2C9 является рифампицин [40]. Флуконазол [41] и амиодарон являются значимыми ингибиторами СYP2C9.

СYP2C19 – основной фермент метаболизма ингибиторов протонной помпы, которые также являются ингибиторами данного изофермента (т.н. аутоингибиторы). Индуцируется карбамазепином, преднизолоном, рифампицином [1].

СYP2D6 метаболизирует до 20% ЛС, включая трициклический антидепрессант амитриптилин, нейролептики, β-адреноблокаторы. СYP2D6 метаболизирует кодеин до активного метаболита морфина [42]. Флуоксетин [43], хинидин [43] и бупропион [45] ингибируют СYP2D6. В отличие от других изоферментов, СYP2D6 не имеет достоверных индукторов [46] (есть спорные данные о слабой индукции СYP2D6 дексаметазоном и рифампицином [47]), однако активность данного изофермента усиливается при беременности [48].

СYP1A2 не имеет эндогенных субстратов и метаболизирует преимущественно ксенобиотики, в том числе теофиллин, кофеин, парацетамол. Аутоиндукторами СYP1A2 являются полициклические ароматические углеводороды (основной компонент вдыхаемого табачного дыма), которые под действием СYP1A2 трансформируются в канцерогенные соединения [49]. Кроме компонентов табачного дыма, СYP1A2 индуцируют мясо, приготовленное на огне [50], брокколи [51]. Ципрофлоксацин и флувоксамин ингибируют СYP1A2 [52].

Для многих изоферментов цитохрома P450 характерен полиморфизм генов, что может обуславливать межиндивидуальные различия в скорости биотрансформации ЛС и некоторые межлекарственные взаимодействия (МВ) [55]. Наличие однонуклеотидных полиморфизмов в гене, кодирующем определённый изофермент, может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, что приведёт к изменению фармакокинетики метаболизируемых данным изоферментом ЛС. В клинической практике для некоторых ЛС [34] возможно проведение фармакогенетического тестирования с целью выявления генетических полиморфизмов, что позволяет прогнозировать фармакологический ответ на данные ЛС, повысить эффективность и безопасность фармакотерапии [1].

Изоферменты цитохрома P450 играют ключевую роль в метаболизме многих ЛС, применяемых в клинической практике. Изменение активности данных изоферментов лежит в основе МВ на уровне биотрансформации, поэтому для безопасной фармакотерапии важно изучать влияние ЛС на изоферменты цитохрома P450 [1].

Ингибирование изоферментов цитохрома P450

Частым механизмом клинически значимых МВ является ингибирование изоферментов цитохрома P450 (рис. 2). При этом наблюдается снижение метаболизма ЛС-субстратов ингибируемого изофермента, что приводит к увеличению концентрации данных ЛС в плазме и токсическому действию [1].

Ингибирование изоферментов может быть обратимым и необратимым. Обратимое ингибирование по механизму может быть конкурентным, неконкурентным и внеконкурентным. При конкурентном обратимом ингибировании ЛС-ингибитор и ЛС-субстрат конкурируют за связь с активным центром изофермента, поэтому данный тип ингибирования может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Механизм неконкурентного обратимого ингибирования заключается в связывании ингибитора с нефункциональной частью изофермента цитохрома P450, что

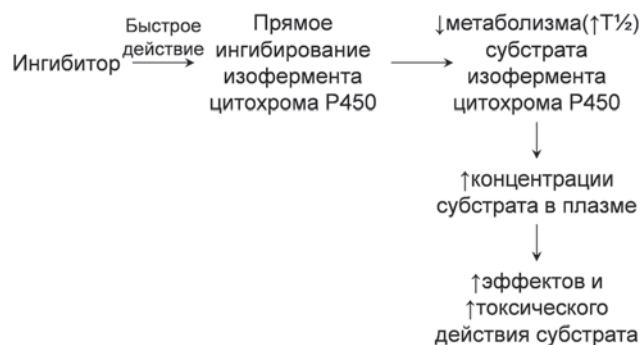


Рис. 2. Схема межлекарственного взаимодействия ингибитора и субстрата изофермента цитохрома P450 (по Ritter J. [54])

приводит к изменению конформации активного центра и препятствует связыванию с ним ЛС-субстрата, поэтому данный тип ингибирования не может быть преодолен повышением концентрации ЛС-субстрата. Внеконкурентное ингибирование изоферментов цитохрома P450 наблюдается при связывании ингибитора с комплексом изофермент-субстрат.

Необратимое ингибирование бывает истинным и квази-необратимым. При истинном необратимом ингибировании ингибитор, либо его промежуточные метаболиты, ковалентно связываются с гемом изофермента цитохрома P450, тем самым инактивируя его. При квази-необратимом образуется прочная нековалентная связь ингибитора с изоферментом цитохрома P450. При необратимом ингибировании время восстановления активности изофермента зависит от времени синтеза нового изофермента.

Ингибиторы изоферментов цитохрома P450 (табл. 3) классифицируют степени ингибирования ЛС-субстратов данных изоферментов *in vivo*: применение сильных ингибиторов приводит к увеличению AUC ЛС-субстрата более чем в 5 раз (снижение клиренса на >80%), умеренные ингибиторы в 2–5 раз (снижение клиренса на 50–80%), слабые ингибиторы в 1,25–2 раза (снижение клиренса на 20–50%) [56].

Индукция изоферментов цитохрома P450

В результате индукции изоферментов цитохрома P450 наблюдается абсолютное увеличение количества и/или каталитической активности изоферментов и связанное с этим снижение концентрации ЛС-субстратов данных изоферментов. Индукция изоферментов в большинстве случаев клинически выражается в ослаблении фармакологических эффектов ЛС-субстратов (рис. 3). В некоторых случаях индукция изоферментов цитохрома P450 приводит к усилению фармакологических эффектов (в случае образования активных метаболитов) и даже к токсическим эффектам. Например, индукция CYP2E1 приводит к усилению метаболизма парацетамола и повышенному образованию гепатотоксичного метаболита N-ацетил-пара-бензохинона имина [57].

Наиболее значимым механизмом индукции изоферментов цитохрома P450 является взаимодействие индуктора со специфическими внутриклеточными рецепторами, представляющими собой белки регуляторы транскрипции (прегнан-Х-рецептор, конститутивный андростановый рецептор, арил-гидрокарбонный рецептор и др. [58]), в результате которого образуется комплекс рецептор-индуктор, который проникает

Таблица 3

Ингибиторы основных изоферментов цитохрома P450 [56]

Изофермент цитохрома P450	Сильные ингибиторы	Умеренные ингибиторы	Слабые ингибиторы
1A2	Ципрофлоксацин, энноксацин, флувоксамин	Зилеутон, мексилетин, метоксален, оральные контрацептивы, тиабендазол, фенилпропаноламин	Аллопуринол, ацикловир, верапамил, дисульфирам, кофеин, норфлоксацин, пропafenон, пропранолол, тиклопидин, фамотидин, циметидин, экстракт эхинацеи
2C9		Амиодарон, миконазол, оксандролон, флуконазол	Вориконазол, зафирлукаст, капецитабин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), метронидазол, сульфинпразон, тигециклин, флувастатин, флувоксамин, этравирин
2C19	Флуконазол, флувоксамин, тиклопидин	Флуоксетин, моклобемид, омепразол, омепразол, вориконазол	Армодафинил, карбамазепин, циметидин, этинилэстрадиол, этравирин, соматотропин, фелбрамат, кетоконазол
2D6	Бупропион, пароксетин, флуоксетин, хинидин	Дулоксетин, тербинафин, цинакалцет	Амиодарон, вемурафениб, верапамил, гевитиниб, гидралазин, гидроксихлорохин, десвенлафаксин, дилтиазем, дифенгидрамин, иматиниб, метадон, оральные контрацептивы, пропafenон, ранитидин, ритонавир, сертралин, телитромицин, фебуксостат, цефекоксид, циметидин, экстракт эхинацеи, эсциталопрам
3A4	Вориконазол, грейпфрутовый сок (высокой концентрации), итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, лопинавир, нефазодон, позаконазол, ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин	Апрепитант, верапамил, грейпфрутовый сок (обычной концентрации), дарунавир, дилтиазем, иматиниб, ритонавир, флуконазол, фосампренавир, ципрофлоксацин, эритромицин	Алпразолам, амиодарон, амлодипин, аторвастатин, бикалутамид, зилеутон, изониазид, нилотиниб, оральные контрацептивы, ранитидин, ранолазин, тикагрелор, типранавир, флувоксамин, флуоксетин, циклоспорин, цилостазол, циметидин, экстракт желтокорня канадского, экстракт лисьев гинкго билоба

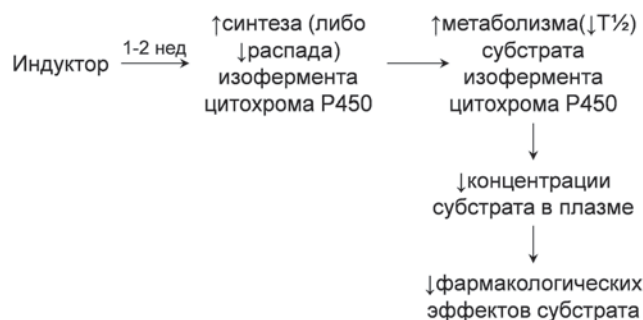


Рис. 3. Схема межлекарственного взаимодействия индуктора и субстрата изофермента цитохрома P450 (по Ritter J. [54])

в ядро клетки и воздействует на регуляторную область гена, что приводит к повышению экспрессии гена, кодирующего изофермент цитохрома P450.

Существуют механизмы индукции, не связанные с воздействием на специфические рецепторы. Например, индукция CYP2E1 связана с посттранскрипционной стабилизацией молекул данного изофермента [59].

Индукторы принято классифицировать по степени индуцирования *in vivo* ЛС-субстратов на сильные ($\geq 80\%$ уменьшение AUC), умеренные (50–80% уменьшение AUC) и слабые (20–50% уменьшение AUC) [56]. Типичные индукторы представлены в табл. 4.

Для развития межлекарственного взаимодействия между ЛС-индуктором изофермента цитохрома P450 и ЛС-субстратом данного изофермента, как правило, требуется несколько дней, так как механизм индукции большинства изоферментов цитохрома P450 включает в себя индукцию транскрипции гена, кодирующего изофермент, и последующий синтез изофермента.

Правовой статус проведения исследований влияния лекарственных средств на ферменты биотрансформации

Важнейшим этапом оценки безопасности как новых, так и уже зарегистрированных ЛС, является всесторонняя оценка возможных МВ [60]. В связи с демографическим старением населения, увеличением

количества как доступных, так и применяемых у пациента ЛС, увеличением применения безрецептурных препаратов увеличивается риск развития МВ.

В США регламентировано проведение исследований, направленных на выявление потенциальных МВ между новым ЛС и зарегистрированными ЛС, а также на разработку мер по снижению риска таких МВ (коррекция дозы, дополнительный терапевтический мониторинг и др.) [54]. При этом обычно перед проведением исследований *in vivo* с целью скрининга проводятся исследования *in vitro*, позволяющие определить целесообразность проведения исследований *in vivo*. FDA рекомендует включать в инструкции по медицинскому применению препаратов информацию о возможном ингибирующем и индуцирующем влиянии на ферменты биотрансформации в раздел инструкции с описанием фармакокинетики.

В странах Европейского союза также регламентировано проведение фармакокинетических исследований ЛС, направленных на оценку влияния изучаемого препарата на другие ЛС, и наоборот, влияния существующих ЛС на эффекты изучаемого ЛС [61]. Результаты исследований МВ могут быть использованы для прогнозирования взаимодействий с другими ЛС на основании выявленных механизмов взаимодействия.

В Российской Федерации разработаны рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортёров новых лекарственных средств [62], в которых проведение фармакокинетических исследований рекомендовано для ЛС, которые могут часто применяться в комбинации с другими препаратами.

Прогнозирование влияния лекарственных средств на изоферменты цитохрома P450 *in vivo*

Изучение потенциальных МВ нового ЛС включает в себя проведение исследований влияния нового ЛС на фармакокинетику маркерных субстратов изоферментов цитохрома P450, экстраполяцию результатов таких исследований на другие ЛС-субстраты изоферментов

Таблица 4

Индукторы основных изоферментов цитохрома P450 [56]

Изофермент цитохрома P450	Сильные индукторы	Умеренные индукторы	Слабые индукторы
1A2		Монтелукаст, табачный дым, фенитоин	Морицизин, омепразол, фенобарбитал
2C9		Карбамазепин, рифампицин	Апрепитант, бозентан, фенобарбитал, экстракт зверобоя
2C19		Рифампицин	Артемизинин
2D6	Индукторы не выявлены	Индукторы не выявлены	Индукторы не выявлены
3A4	Авасимиб, карбамазепин, рифампицин, фенитоин, экстракт зверобоя	Бозентан, модафинил, нафциллин, этравирин, эфавиренз	Апрепитант, армодафинил, пиоглитазон, преднизолон, рефинамид, экстракт эхинацеи

и, в некоторых случаях, изучение специфических комбинаций ЛС для возможности разработки специфических рекомендаций по совместному применению ЛС [50]. Маркерными субстратами называются вещества, которые метаболизируются преимущественно одним изоферментом цитохрома P450. Целью проведения исследований влияния ЛС на маркерные субстраты изоферментов цитохрома P450 является определение наличия или отсутствия влияния на изоферменты цитохрома P450, а также величины подобного влияния, поэтому ЛС, проявляющие индуктивные/ингибирующие свойства, желательно классифицировать на сильные/умеренные/слабые.

Следует отметить, что в табл. 5 перечислены не все субстраты, которые могут быть использованы для оценки влияния нового ЛС на активность изоферментов цитохрома P450 *in vivo*. Для некоторых изоферментов цитохрома P450 разработаны методы оценки активности, не требующие введения ксенобиотиков. Например, в Рекомендациях для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств (РФ) для оценки активности CYP3A4 *in vivo* предлагается использовать соотношение эндогенного кортизола и одного из его метаболитов 6 β -гидроксикортизола (6 β -ГК), который образуется исключительно под действием CYP3A4 [62] (рис. 4). В исследовании Shin K-H и соавт. (2013) [63] было продемонстрировано, что динамика эндогенных метаболитических маркеров активности CYP3A4, в том числе соотношение 6 β -ГК/кортизол в моче, коррелирует с динамикой клиренса мидазолама при индукции и ингибировании CYP3A4 у здоровых добровольцев, поэтому соотношение

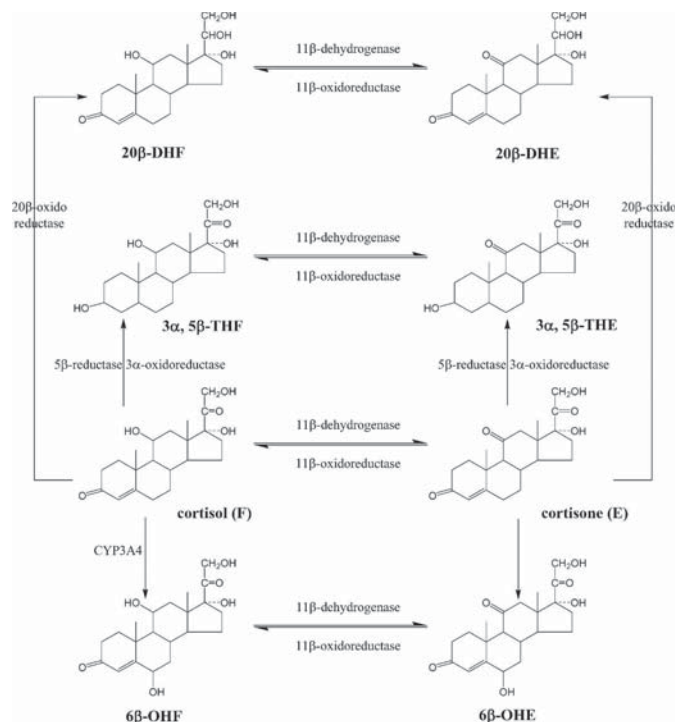


Рис. 4. Метаболические превращения кортизола [71]

6 β -ГК/кортизол в моче может быть использовано для оценки активности CYP3A4 *in vivo*.

Для оценки активности CYP2C9 может быть использован лозартановый тест, в основе которого лежит определение концентрации лозартана и его активного метаболита E-3174, который образуется преимущественно под действием CYP2C9 [64]. По данным исследований, проведенных *in vitro*, E-3174

Таблица 5

Примеры чувствительных субстратов основных изоферментов цитохрома P450 и субстратов с узким терапевтическим диапазоном (по Руководству по проведению исследований межлекарственных взаимодействий (FDA) [54])

Изофермент цитохрома P450	Чувствительный субстрат ¹	Субстраты с узким терапевтическим диапазоном
1A2	Алосетрон, дулоксетин, кофеин, мелатонин, рамелтеон, такрин, тизанидин	Теofilлин, тизанидин
2C9	Целекоксиб	Варфарин, фенитоин
2C19	S-мефенитоин, клобазам, лансопразол, омепразол	S-мефенитоин
2D6	Атомoksetин, венлафаксин, дезипрамин, декстрометорфан, метопролол, небиволол, перфеназин, толтеродин	Пимозид, тиоридазин
3A4	Алфентанил, апрепитант, будесонид, буспирон, варденафил, дазатиниб, дарифенацин, дарунавир, дронедазон, индинавир, кветиапин, кониваптан, ловастатин, лопинавир, лурасидон, маравирик, мидазолам, нисолдипин, саквинавир, силденафил, симвастатин, сиrolimus, тикагрелор, типранавир, толваптан, триазолам, фелодипин, флутиказон, эверолимус, элетриптан, эплеренон	Алфентанил, астемизол, диgidроэрготамин, пимозид, сиrolimus, такролимус, терфенадин, фентанил, хинидин, цизаприд, циклоспорин, эрготамин

Примечание: ¹Чувствительным называют субстрат, значения AUC которого более чем в 5 раз возрастают при совместном применении с ингибитором изоферментов цитохрома P450 субстрат

образуется также под действием CYP3A4 [65, 66], однако в исследованиях *in vivo*, при применении лозартана в терапевтических дозах, существенного вклада CYP3A4 в метаболизм лозартана не было выявлено [67]. Преимущественный вклад CYP2C9 в метаболизм лозартана косвенно подтверждается уменьшением AUC_E-3174 при совместном применении лозартана с умеренным ингибитором CYP2C9 флуконазолом и отсутствием изменений AUC E-3174 при совмест-

ном применении лозартана с сильным ингибитором CYP3A4 итраконазолом [41]. Во многих исследованиях лозартан безопасно применялся в качестве маркерного субстрата для фенотипирования активности CYP2C9 [68–70]. Относительная клиническая безопасность лозартана и надёжность лозартанового теста позволяют применять данный тест при проведении клинических исследований влияния новых ЛС на активность CYP2C9 *in vivo*.

Литература

- Hodgson, E. (2004). A textbook of modern toxicology, John Wiley & Sons, Inc., Retrieved from <http://faculty.ksu.edu.sa/73069/Documents/Toxicology.pdf>
- Gundert-Remy U., Bernauer U., Blömeke B., Döring B., Fabian E., Goebel C., Hessel S., Jäckh C., Lampen A., Oesch F., Petzinger E., Völkel W., Roos P.H. Extrahepatic metabolism at the body's internal-external interfaces. *Drug Metab Rev.* 2014 Aug;46(3):291–324.
- Manevski N., Swart P., Balavenkatraman K.K., Bertschi B., Camenisch G., Kretz O., Schiller H., Walles M., Ling B., Wettstein R., Schaefer D.J., Itin P., Ashton-Chess J., Pognan F., Wolf A., Litherland K. Phase II Metabolism in Human Skin: Skin Explants Show Full Coverage for Glucuronidation, Sulfation, N-Acetylation, Catechol Methylation, and Glutathione Conjugation. *Drug Metab Dispos.* 2014 Oct 22.
- Tomlin Mark E. Pharmacology & Pharmacokinetics a Basic Reader. New York: Springer, 2010.
- Williams J.A., Hyland R., Jones B.C., Smith D.A., Hurst S., Goosen T.C., Peterkin V., Koup J.R., Ball S.E. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure(AUC_i/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos.* 2004 Nov; 32 (11): 1201–8.
- Rendic S., Di Carlo F.J. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1997 Feb–May; 29 (1–2): 413–580.
- Pandit Nita K., Robert P. Soltis. Introduction to the Pharmaceutical Sciences: An Integrated Approach. 2nd ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- Kaminsky L.S., Zhang Z.Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther.* 1997; 73 (1): 67–74.
- Kato H., Nakajima M., Yamazaki H., Yokoi T. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharm Res.* 2000 Oct; 17(10): 1189–97.
- Rodrigues A.D., Roberts E.M., Mulford D.J., Yao Y., Ouellet D. Oxidative metabolism of clarithromycin in the presence of human liver microsomes. Major role for the cytochrome P4503A (CYP3A) subfamily. *Drug Metab Dispos.* 1997 May; 25 (5): 623–30.
- Corsini A., Bellosta S., Baetta R., Fumagalli R., Paoletti R., Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999 Dec; 84 (3): 413–28.
- Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., Antz M., Hacke W., Oldgren J., Sinnaeve P., Camm A.J., Kirchhof P. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013 May; 15 (5): 625–51.
- Bertilsson L., Tybring G., Widen J., Chang M., Tomson T. Carbamazepine treatment induces the CYP3A4 catalysed sulfoxidation of omeprazole, but has no or less effect on hydroxylation via CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 186–189.
- Ohno M., Motojima K., Okano T., Taniguchi A. Induction of drug-metabolizing enzymes by phenobarbital in layered co-culture of a human liver cell line and endothelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2009 May; 32 (5): 813–7.
- Fleishaker J.C., Pearson L.K., Peters G.R. Phenytoin causes a rapid increase in 6beta-hydroxycortisol urinary excretion in humans—a putative measure of CYP3A induction. *J Pharm Sci.* 1995 Mar; 84 (3): 292–4.
- Backman J.T., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 Jan; 59 (1): 7–13.
- Rahimi R., Abdollahi M. An update on the ability of St. John's wort to affect the metabolism of other drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jun; 8 (6): 691–708.
- Varhe A., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 56 (6 Pt 1): 601–607.
- Eagling V.A., Back D.J., Barry M.G. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 190–194.
- Akiyoshi T., Ito M., Murase S., Miyazaki M., Guengerich F.P., Nakamura K., Yamamoto K., Ohtani H. Mechanism-based inhibition profiles of erythromycin and clarithromycin with cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28 (5): 411–5.
- Chan A.T., Zuber A.G., Hsu M., Breaux A., Hunter D.J., Rosenstein R.B., Eagle C.J., Hawk E.T., Bertagnoli M.M. Cytochrome P450 2C9 variants influence response to celecoxib for prevention of colorectal adenoma. *Gastroenterology.* 2009 Jun; 136 (7): 2127–2136. e1.
- Morin S., Lorient M.A., Poirier J.M., Tenneze L., Beaune P.H., Funck-Brentano C., Jaillon P., Becquemont L. Is diclofenac a valuable CYP2C9 probe in humans? *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 Jan–Feb; 56 (11): 793–7.
- Berka K., Hendrychová T., Anzenbacher P., Otyepka M. Membrane position of ibuprofen agrees with suggested access path entrance to cytochrome P450 2C9 active site. *J Phys Chem A.* 2011 Oct 20; 115 (41): 11248–55.
- Guo Y., Zhang Y., Wang Y., Chen X., Si D., Zhong D., Fawcett J.P., Zhou H. Role of CYP2C9 and its variants (CYP2C9*3 and CYP2C9*13) in the metabolism of lornoxicam in humans. *Drug Metab Dispos.* 2005 Jun; 33 (6): 749–53.
- Chesné C., Guyomar C., Guillouzo A., Schmid J., Ludwig E., Sauter T. Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P4502C9 and 3A4. *Xenobiotica.* 1998 Jan; 28 (1): 113.
- Bae J.W., Kim J.H., Choi C.I., Kim M.J., Kim H.J., Byun S.A., Chang Y.S., Jang C.G., Park Y.S., Lee S.Y. Effect of CYP2C9*3 allele on the pharmacokinetics of naproxen in Korean subjects. *Arch Pharm Res.* 2009 Feb; 32 (2): 269–73.
- Bertilsson L., Tybring G., Widen J., Chang M., Tomson T. Carbamazepine treatment induces the CYP3A4 catalysed sulfoxidation of omeprazole, but has no or less effect on hydroxylation via CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44 (2): 186–189.
- Zhang Y.F., Chen X.Y., Guo Y.J., Si D.Y., Zhou H., Zhong D.F. Impact of cytochrome P450 CYP2C9 variant allele CYP2C9*3 on the pharmacokinetics of glibenclamide and lornoxicam in Chinese subjects. *Yao Xue Xue Bao.* 2005; 40: 796–799.
- Niemi M., Cascorbi I., Timm R., Kroemer H.K., Neuvonen P.J., Kivisto K.T. Glyburide and glimepiride pharmacokinetics in subjects with different CYP2C9 genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 326–332.
- Kidd R.S., Straughn A.B., Meyer M.C., Blaisdell J., Goldstein J.A., Dalton J.T. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics.* 1999; 9: 71–80.
- Kirchheiner J., Bauer S., Meineke I., Rohde W., Prang V., Meisel C., Roots I., Brockmüller J. Impact of CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms on tolbutamide kinetics and the insulin and glucose response in healthy volunteers. *Pharmacogenetics.* 2002 Mar; 12 (2): 101–9.
- Chen G., Jiang S., Mao G., Zhang S., Hong X., Tang G., Li Z., Liu X., Zhang Y., Xing H., Wang B., Yu Y., Xu X. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2006 Jan–Feb; 28 (1): 19–24.
- McCrea J.B., Cribb A., Rushmore T., Osborne B., Gillen L., Lo M.W., Waldman S., Björnsson T., Spielberg S., Goldberg M.R. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Mar; 65 (3): 348–52.
- Food and Drug Administration: Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. URL: <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm>

35. Kidd R.S., Straughn A.B., Meyer M.C., Blaisdell J., Goldstein J.A., Dalton J.T. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: 71–80.
36. Veronese M.E., Mackenzie P.I., Doecke C.J., McManus M.E., Miners J.O., Birkett D.J. Tolbutamide and phenytoin hydroxylations by cDNA-expressed human liver cytochrome P450C9. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991; 175: 1112–1118.
37. Collier J.K., Krebsfaenger N., Klein K., Endrizzi K., Wolbold R., Lang T., Nüssler A., Neuhaus P., Zanger U.M., Eichelbaum M., Mürdter T.E. The influence of CYP2B6, CYP2C9 and CYP2D6 genotypes on the formation of the potent antioestrogen Z-4-hydroxy-tamoxifen in human liver. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Aug; 54 (2): 157–67.
38. Ekhardt C., Doodeman V.D., Rodenhuis S., Smits P.H., Beijnen J.H., Huitema A.D. Influence of polymorphisms of drug metabolizing enzymes (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1 and ALDH3A1) on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and 4-hydroxy-cyclophosphamide. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 515–523.
39. Griskevicius L., Yasar U., Sandberg M., Hidestrand M., Eliasson E., Tybring G., Hassan M., Dahl M.L. Bioactivation of cyclophosphamide: the role of polymorphic CYP2C enzymes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Jun; 59 (2): 103–9.
40. Rana R., Chen Y., Ferguson S.S., Kissling G.E., Surapureddi S., Goldstein J.A. Hepatocyte nuclear factor 4[alpha] regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos*. 2010 Apr; 38 (4): 591–9.
41. Kaukonen K.M., Olkkola K.T., Neuvonen P.J. Fluconazole but not itraconazole decreases the metabolism of losartan to E-3174. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Feb; 53 (6): 445–9.
42. Wu X., Yuan L., Zuo J., Lv J., Guo T. The impact of CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Mongolian Chinese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jan; 70 (1): 57–63.
43. Preskorn S.H., Shah R., Neff M., Golbeck A.L., Choi J. The potential for clinically significant drug-drug interactions involving the CYP 2D6 system: effects with fluoxetine and paroxetine versus sertraline. *J Psychiatr Pract*. 2007 Jan; 13 (1): 5–12.
44. O'Hara G.E., Philippon F., Gilbert M., Champagne J., Michaud V., Charbonneau L., Pruneau G., Hamelin B.A., Geelen P., Turgeon J. Combined Administration of Quinidine and Propafenone for Atrial Fibrillation: The CAQ-PAF Study. *J Clin Pharmacol*. 2012 Feb; 52 (2): 171–9.
45. Spina E., Santoro V., D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clin Ther*. 2008 Jul; 30 (7): 1206–27.
46. Haertter S. Recent examples on the clinical relevance of the CYP2D6 polymorphism and endogenous functionality of CYP2D6. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; 28 (4): 209–16.
47. Rae J.M., Johnson M.D., Lippman M.E., Flockhart D.A. Rifampin is a selective, pleiotropic inducer of drug metabolism genes in human hepatocytes: studies with cDNA and oligonucleotide expression arrays. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Dec; 299 (3): 849–57.
48. Wadelius M., Darj E., Frenne G., Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Oct; 62 (4): 400–7.
49. Ayari I., Fedeli U., Saguem S., Hidar S., Khelifi S., Pavanetto S. Role of CYP1A2 polymorphisms in breast cancer risk in women. *Mol Med Rep*. 2013 Jan; 7 (1): 280–6.
50. Fontana R.J., Lown K.S., Paine M.F., Fortlage L., Santella R.M., Felton J.S., Knize M.G., Greenberg A., Watkins P.B. Effects of a char-grilled meat diet on expression of CYP3A, CYP1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers. *Gastroenterology*. 1999 Jul; 117 (1): 89–98.
51. Hakooz N., Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab*. 2007 Jan; 8 (1): 9–15.
52. Karjalainen M.J., Neuvonen P.J., Backman J.T. In vitro inhibition of CYP1A2 by model inhibitors, anti-inflammatory analgesics and female sex steroids: predictability of in vivo interactions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Aug; 103 (2): 157–65.
53. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev*. 2002 Feb–May; 34 (1–2): 83–448.
54. Ritter, James. A Textbook of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. London: Hodder Arnold, 2008.
55. Ingelman-Sundberg M., Sim S.C., Gomez A., Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007 Dec; 116 (3): 496–526.
56. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>
57. Michaut A., Moreau C., Robin M.A., Fromenty B. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2014 Aug; 34 (7): e171–9.
58. Tompkins L.M., Wallace A.D. Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol*. 2007; 21 (4): 176–81.
59. Azzalis L.A., Fonseca F.L., Simon K.A., Schindler F., Giavarotti L., Monteiro H.P., Videla L.A., Junqueira V.B. Effects of ethanol on CYP2E1 levels and related oxidative stress using a standard balanced diet. *Drug Chem Toxicol*. 2012 Jul; 35 (3): 324–9.
60. Brewer L., Williams D. Clinically Relevant Drug-Drug and Drug-Food Interactions. *Pharmaceutical medicine*. 2013. 27 (1): 9–23.
61. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Guideline on the Investigation of Drug Interactions 2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
62. Сычев Д.А. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. / Науч. ред. В. Г. Кузнец. М.: 2009. URL: <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e>
63. Shin K.H., Choi M.H., Lim K.S., Yu K.S., Jang I.J., Cho J.Y. Evaluation of endogenous metabolic markers of hepatic CYP3A activity using metabolic profiling and midazolam clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Nov; 94 (5): 601–9.
64. Yasar U., Forslund-Bergengren C., Tybring G., Dorado P., Llerena A., Sjöqvist F., Eliasson E., Dahl M.L. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Jan; 71 (1): 89–98.
65. Stearns R.A., Chakravarty P.K., Chen R., Chiu S.H. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P450C2 and 3A subfamily members. *Drug Metab Dispos*. 1995 Feb; 23 (2): 207–15.
66. Yun C.H., Lee H.S., Lee H., Rho J.K., Jeong H.G., Guengerich F.P. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. *Drug Metab Dispos*. 1995 Feb; 23 (2): 285–9.
67. Yasar U., Tybring G., Hidestrand M., Oscarson M., Ingelman-Sundberg M., Dahl M.L., Eliasson E. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metab Dispos*. 2001 Jul; 29 (7): 1051–6.
68. de Andrés F., Sosa-Macias M., Llerena A. A rapid and simple LC-MS/MS method for the simultaneous evaluation of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 hydroxylation capacity. *Bioanalysis*. 2014 Mar; 6 (5): 683–96.
69. Dorado P., Gallego A., Peñas-Lledó E., Terán E., Llerena A. Relationship between the CYP2C9 IVS8-109A>T polymorphism and high losartan hydroxylation in healthy Ecuadorian volunteers. *Pharmacogenomics*. 2014 Aug; 15 (11): 1417–21.
70. Sekino K., Kubota T., Okada Y., Yamada Y., Yamamoto K., Horiuchi R., Kimura K., Iga T. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Nov; 59 (8–9): 589–92.
71. Galteau M.M., Shamsa F. Urinary 6beta-hydroxycortisol: a validated test for evaluating drug induction or drug inhibition mediated through CYP3A in humans and in animals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Dec; 59 (10): 713–33.