

Метаболизм лекарств или почему у одного есть побочки, а у другого нет?

Цитохромы P450 (СYP) являются основным источником изменчивости фармакокинетики (метаболизм, превращение лекарства) и реакции на лекарственные препараты (побочные эффекты).

Что такое СYP?

Это семейство белков (ферменты), расположенные внутри клетки на мембране такой структуры как эндоплазматический ретикулум. Существуют как внутripеченочные СYP, так и внепеченочные (тонкий кишечник, поджелудочная железа, мозг, легкие, надпочечники, почки, костный мозг, тучные клетки, кожа, яичники и яички)

Белками (ферментами) СYP метаболизируются многие лекарства, превращая их из активных в неактивные или наоборот (из про-лекарства в лекарство). На ферменты СYP можно воздействовать извне (с помощью пищи, курения или других лекарств), уменьшая (ингибитор) или увеличивая (индуктор) способность метаболизировать лекарство.

Поскольку белки (ферменты) СYP – это целое семейство, в данном разборе интерес представляют два из них: СYP2D6 и СYP2C19, т.к. два этих фермента участвуют в метаболизме большинства психиатрических лекарств (антидепрессанты, антипсихотики в частности).

Что определяет активность фермента?

Информация о ферментах СYP находится в хромосомах (в генах).

Гены СYP имеют свойство высокого полиморфизма (разновидности, различные варианты). *Разновидности генов провоцируются мутацией и уже выявлены мутировавшие гены, из-за которых создаются неактивные ферменты (СМ) или наоборот, сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ).* Было идентифицировано около 100 аллелей (различные варианты одного и того же гена) СYP2D6 с различным влиянием на функцию кодируемого (создаваемого) белка. **кодирование белка – это процесс его создания.*

Все эти аллели обладают разной степенью активности (от отсутствия таковой, т.е. нулевой до высокой). Чем выше активность аллеля, тем выше активность созданного белка (фермента) СYP.

Поэтому различают следующие виды ферментной активности:

- слабый метаболизатор (СМ)
- промежуточный метаболизатор (ПМ)
- нормальный метаболизатор (НМ)
- сверхбыстрый метаболизатор (СБМ)

Слабый метаболизатор не будет превращать активное лекарство в неактивное, а значит лекарство будет обладать повышенной функцией и вызывать БОльшие побочные эффекты (ведь оно активно). Слабый метаболизатор не будет превращать про-лекарство в лекарство, а значит никакого действия от лекарства не будет, ведь оно не превратилось из неактивного в активное.

Соответственно, сверхбыстрый метаболизатор будет превращать активное лекарство в неактивное, и мы не увидим эффекта от препарата и побочных эффектов в том числе или же про-лекарство будет превращаться в лекарство, а значит лекарства может стать слишком много, вплоть до токсичности.

Для чего эта инфо в практике?

1. Цитохром 2C19 (CYP2C19) обнаружен во многих тканях, но преимущественно в печени.

CYP2C19 метаболизирует амитриптилин и кломипрамин, мелатонин, бензодиазепины. Ингибитором этого фермента является – флуоксетин, флувоксамин. Индуктором этого фермента является – карбамазепин, зверобой.

Около 2–5% европеоидной расы и афроамериканских популяций и до 25% азиатов являются СМ (слабыми метаболиторами) CYP2C19.

Например, у одного человека CYP2C19 кодируется нулевым аллелем, значит фермент будет слабым метаболитором СМ, лекарство, которое этот фермент метаболизирует из активного в неактивное, дольше будет активным, а значит дольше будет действовать, а у другого человека наоборот, кодируется сверхбыстрый фермент, и лекарство быстро утилизируется, не дав должного эффекта.

1. Помимо печени, фермент CYP2D6 присутствует в мозге. CYP2D6 чрезвычайно полиморфен, и было идентифицировано более 100 аллелей.

Фермент CYP2D6 метаболизирует (из активного в неактивного):

амитриптилин, циталопрам, кломипрамин, дулоксетин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, имипрамин, мirtазапин, пароксетин, сертралин, венлафаксин, арипипразол, брекспипразол, клозапин, флюпентиксол, флуфеназин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон, зуклопентиксол, атомоксетин.

Сильные ингибиторы CYP2D6 (подавляют активность фермента):

бупропион, флуоксетин, пароксетин

Коллективная частота нулевого аллеля CYP2D6 * 4 среди европеоидов составляет около 20–25%, что составляет 70–90% генетически детерминированных СМ (слабых метаболиторов). Фактическое отсутствие нулевого аллеля * 4 в азиатских, африканских и южноамериканских популяциях объясняет низкую частоту СМ в этих популяциях.

- Многочисленные исследования показали снижение метаболизма амитриптилина и нортриптилина среди CYP2D6 СМ (слабые метаболиторы) по сравнению с нормальными метаболиторами, что приводит к более высоким концентрациям активных препаратов в плазме. Было обнаружено, что повышенные концентрации в плазме связаны с несколькими дозозависимыми тяжелыми побочными эффектами, включая кардиотоксичность среди СМ, что требовало прекращения лечения или снижения дозы.
- Несколько исследований выявили, что CYP2D6 СМ (слабый метаболитор) имели плохую способность метаболизировать арипипразол по сравнению с нормальными метаболиторами, что приводило к повышению концентрации арипипразола в плазме среди СМ. Повышенная концентрация арипипразола может привести к ряду побочных эффектов препарата, таких как сонливость, головная боль, бессонница, головокружение, беспокойство, учащенное сердцебиение и другие.

Что еще влияет на активность фермента, помимо генов?

Как говорилось выше, на активность фермента влияют индукторы и ингибиторы (в нашем случае, речь идет о лекарствах), поэтому, генетически обусловленную активность ферментов печени (этих самых CYP, которые метаболизируют лекарства) можно изменить, влияя на нее извне другим лекарством. Такая штука называется феноконверсией.

Например: Метаболизм атомоксетина CYP2D6 также снижается при совместном приеме с ингибиторами CYP2D6 (флуоксетин), что приводит к изменению фармакокинетических параметров атомоксетина. Давно известно о карбамазепине как индукторе, снижающем концентрацию других препаратов.

Приличная доля пациентов будет бросать назначенную терапию из-за развития нежелательных или побочных эффектов. Удлиняется и усложняется процесс подбора терапии опытным путем. Знания о активности ферментов могут помочь докторам подбирать терапию персонализировано, избегая ненужных проб и ошибок.

Существует процедура генотипирования, когда у человека заранее выясняется генотип фермента и его активность, чтобы наилучшим образом подобрать лекарство. **Однако, убедительных данных в пользу того, чтобы начать использовать генотипирование в практике на текущий момент нет.**