

Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности

В.В. Смирнов^{1,2}, Р.Х. Абдрашитов², Е.А. Егоренков²,
Г.Н. Гильдеева², Г.В. Раменская², Р.А. Пермяков³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова, 117418, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Научный центр биомедицинских технологий»

Резюме: В статье приведена актуальная информация об особенностях функционирования изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Метаболизм 20–25% лекарственных препаратов происходит под действием изофермента CYP2D6. Определение его активности позволяет скорректировать фармакотерапию с увеличением эффективности и безопасности препарата или комбинации препаратов. Методы генотипирования и фенотипирования изоферментов цитохрома P450 позволяют индивидуально для пациента подбирать дозировку, режим дозирования. В статье описаны генетические особенности, которые оказывают воздействие на изофермент CYP2D6. Полиморфизм изофермента CYP2D6 оказывает существенное влияние на метаболизм и фармакокинетику лекарственного препарата, что может привести к побочным эффектам или снижению фармакологического действия препарата. Рассмотрены случаи изменения клинического ответа на прием β-блокаторов (метопролол), антидепрессантов (венфлаксин) и опиоидов (кодеин). Данные изменения происходили при наличии определенных аллелей CYP2D6, которые ускоряют или замедляют метаболизм. Также представлена информация о межлекарственных взаимодействиях, при которых происходит ингибирование изофермента цитохрома P450 CYP2D6. Для определения потенциальной активности изофермента CYP2D6 используются методы генотипирования. На основании полученных результатов, проводится корректировка дозы. Текущий статус изофермента определяется методами фенотипирования. Определение соотношения субстрата и его метаболита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяют произвести оценку активности изофермента. Эндogenous субстратом для определения активности изофермента CYP2D6 является пинолин, метаболитом которого является 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин.

Ключевые слова: рациональная фармакотерапия; генотипирование; фенотипирование CYP2D6; ВЭЖХ; полиморфизм.

Библиографическое описание: Смирнов ВВ, Абдрашитов РХ, Егоренков ЕА, Гильдеева ГН, Раменская ГВ, Пермяков РА. Влияние изофермента CYP2D6 на метаболизм лекарственных препаратов и методы определения его активности. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 32–35.

INFLUENCE OF CYP2D6 ON DRUG METABOLISM AND METHODS FOR DETERMINING ITS ACTIVITY

V.V. Smirnov^{1,2}, R.H. Abdrashitov², E.A. Egorenkov²,
G.N. Gildeeva², G.V. Ramenskaya², R.A. Permyakov³

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 117418, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Institution «Scientific Center of Biomedical Technologies»
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 105064, Moscow, Russia

Abstract: The article presents relevant information on the features of cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6 functioning. 20–25% of drugs are metabolized by the action of CYP2D6. Determination of its activity allows for adjusting pharmacotherapy to increase the efficacy and safety of a drug or a combination of drugs. Cytochrome P450 isoenzymes genotyping and phenotyping methods allow for choosing the dosage and dosing regimen for patients on an individual basis. This article describes the genetic characteristics affecting CYP2D6. CYP2D6 polymorphism has a significant impact on pharmacokinetics and metabolism of a drug. This may lead to side effects, or decrease the pharmacological action of the drug. The article covers the cases of change in clinical response to receiving β-blockers (metoprolol), antidepressants (venlafaxine) and opioids (codeine). These changes occurred in the presence of certain CYP2D6 alleles which speed up or slow down the metabolism. It also provides information on drug-drug interactions involving inhibition of cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6. Genotyping methods are used to determine the potential activity of CYP2D6. Dose adjustment is carried out basing on the results obtained. The current isoenzyme status is defined by phenotyping methods. CYP2D6 activity can be evaluated by determining the ratio of the substrate and its metabolite using HPLC. Pinoline, which is metabolized to 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydro-β-carboline, is the endogenous substrate for estimating the activity of CYP2D6.

Key words: rational pharmacotherapy; genotyping; phenotyping; CYP2D6; HPLC; polymorphism.

Bibliographic description: Smirnov VV, Abdrashitov RH, Egorenkov EA, Gildeeva GN, Ramenskaya GV, Permyakov RA. Influence of CYP2d6 on drug metabolism and methods for determining its activity. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 32–35.

В настоящее время одним из перспективных направлений является персонализированная медицина. На основании гено- и фенотипических особенностей конкретного пациента, ему индивидуально подбирается лекарственный препарат (ЛП) или комбинация препаратов, а также дозировки, наиболее подходящие по эффективности, переносимости, и безопасности воздействия на организм.

Важным является определение отклонений в метаболизме ЛП у пациентов, поскольку именно при изменении метаболизма нарушается фармакокинетика ЛП, что приводит к таким последствиям, как снижение эффективности и безопасности. Известно, что ферменты печени играют ключевую роль в биотрансформации различных ксенобиотиков, поступающих в организм. В частности, основной системой ферментов печени является суперсемейство ферментов цитохрома P450. Следовательно, важной задачей для рациональной фармакотерапии, особенно при одновременном назначении нескольких препаратов, является определение активности изоферментов цитохрома P450.

Цитохром P450 состоит из группы изоферментов, которые участвуют в биотрансформации широкого диапазона структурно разнообразных химических веществ, как экзогенного, так и эндогенного происхождения [1]. Среди изоферментов цитохрома P450, которые участвуют в биотрансформации ксенобиотиков, большое внимание уделяется изоферменту CYP2D6 [2]. Его субстратами являются ЛП, обладающие выраженным фармакологическим действием, зачастую небольшим терапевтическим окном и вызывающие серьезные нежелательные реакции (НР). Сюда входят следующие группы ЛП: антиаритмические средства (амиодарон, пропафенон), опиоидные анальгетики (кодеин, трамадол), антигипертензивные средства (метопролол, пропранолол), антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин), антипсихотические средства (хлорпромазин, клозапин) [2]. Изофермент CYP2D6 принимает участие в метаболизме около 20–25% ЛП [1].

CYP2D6 в основном экспрессируется в печени, но также он находится и в тканях головного мозга, легких и сердца. Важной отличительной особенностью изофермента CYP2D6 является его высокая межиндивидуальная вариабельность, главным образом обусловленная генетическим полиморфизмом. На сегодняшний день описано более 100 аллелей, которые оказывают различное влияние на активность изофермента CYP2D6 [1]. В зависимости от проявления фенотипа, генотип можно разделить на 4 группы: медленные, средние, распространенные (активные) и сверхбыстрые метаболизаторы [2]. Получается, что у медленных метаболизаторов биотрансформация ЛП будет проходить дольше, доза активного вещества в организме будет выше и фармакологическое действие будет сильнее, а частота НР может увеличиться. У сверхбыстрых метаболизаторов будет наблюдаться обратная ситуация – быстрая биотрансформация, меньшее содержание в организме, слабое фармакологическое действие либо его отсутствие. Такая межиндивидуальная вариабельность может приводить к 30–40-кратной разнице в клиренсе у пациентов с разным генотипом.

Помимо генетических факторов, которые могут повлиять на активность изофермента CYP2D6, существуют внешние факторы, такие как индукция и ингибирование [1].

Под индукцией фермента метаболизма понимают абсолютное увеличение его количества и активности вследствие воздействия определенного химического агента, и, в частности, других ЛП. Индукция ведет к ускорению метаболизма и, как правило, к снижению фармакологической активности, и, следовательно, эффективности совместно применяемых с индуктором ЛП. Известно, что CYP2D6 индуцируется кодеином и рифампицином [3].

Некоторые соединения могут ингибировать активность ферментов метаболизма ЛП. Причем при снижении активности ферментов, метаболизирующих ЛП, возможно развитие НР, связанных с длительной циркуляцией этих соединений в организме. К ингибиторам CYP2D6 относят: пароксетин, дифенгидрамин, гидросихлорохин [3]. Сила ингибирования зависит от дозы ингибитора. Например, сертралин – умеренный ингибитор CYP2D6 при дозе 50 мг, но если увеличить дозу до 200 мг, то он становится сильным ингибитором. Обычно ингибирование происходит немедленно.

Таким образом, что пациент с генотипом распространенного метаболизатора под действием внешних факторов может вести себя как медленный или как сверхбыстрый метаболизатор.

Клинические проявления полиморфизма CYP2D6 при назначении ЛП разных групп. Большинство ЛП, относящихся к β -блокаторам, метаболизируется главным образом при помощи изофермента CYP2D6. В исследованиях было подтверждено, что полиморфизм изофермента CYP2D6 приводит к изменению фармакокинетики β -блокаторов у различных групп пациентов [4, 5]. У пациентов с фенотипом медленных метаболизаторов, которые принимали метопролол, был выше риск развития брадикардии, наблюдалось низкое артериальное давление, а также чаще отмечались НЛР. В группе сверхбыстрых метаболизаторов при назначении стандартной дозы метопролола терапевтического эффекта не наблюдалось [4].

При исследовании ЛП венфлаксона на 100 пациентах был проведен тест по определению генотипа. У испытуемой группы с генотипом медленных метаболизаторов чаще отмечали такие НЛР, как тошнота, рвота, диарея, но в сравнении с группами распространенных и сверхбыстрых метаболизаторов изменения терапевтического эффекта замечено не было [6].

Если ЛП приобретает активность после метаболизма, то НЛР будут наблюдаться у пациентов с быстрым метаболизмом. Кодеин метаболизируется в активную форму (морфин) путем O-деметилирования, которое катализируется изоферментом CYP2D6. У сверхбыстрых метаболизаторов происходит интоксикация морфином, которая может привести к серьезным нарушениям в работе ЦНС [7].

Межлекарственные взаимодействия. Сегодня часто встречается такое явление, как назначение большого количества ЛП (полипрагмазия) пациенту при лечении одного или нескольких заболеваний. В таком случае возникают межлекарственные взаимодействия, которые происходят из-за изменения фармакокинетики или фармакодинамики одного или нескольких ЛП.

Факторы, по причине которых возникают межлекарственные взаимодействия, можно разделить на зависящие от пациента и терапии. К факторам, зависящим от пациента, относятся: возраст, пол, стадия заболева-

ния, диета, генетика и окружающая среда [8]. Факторы, относящиеся к терапии, включают: дозу, частоту приема ЛП, фармакокинетические характеристики ЛП, путь введения и выведения.

В большинстве случаев межлекарственные взаимодействия происходят именно вследствие изменения метаболизма. При этом изменению подвергаются изоферменты цитохрома P450 первой фазы метаболизма. ЛП может быть метаболизирован как при участии одного изофермента (например, метопролол – CYP2D6), так и при участии нескольких (например, варфарин – CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4) [1].

По причине межлекарственных взаимодействий стандартные дозы ЛП могут вызывать НЛР. Представим, что пациенту с паническим расстройством назначили пароксетин, также у него повышенное давление, и он принимает метопролол. Через несколько дней у пациента будет наблюдаться выраженное снижение артериального давления, поскольку содержание метопролола в крови будет выше верхней границы терапевтического окна [9]. Также в качестве примера можно привести взаимодействие флуоксетина с рисперидоном, при котором повышается риск возникновения экстрапирамидных побочных эффектов. При приеме тербинафина с амитриптилином увеличивается концентрация в крови последнего и возникает сухость во рту, головокружение, повышается кардиотоксичность [9].

Методы определения генотипа. Генотипирование – «косвенный» метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛП на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Также активно производится разработка и внедрение генетических микрочипов, способных выявлять одновременно несколько аллелей [1].

Методы генотипирования позволяют определить аллели изофермента CYP2D6 и предсказать его дальнейшую активность. Практическое применение определения генотипа изофермента CYP2D6 находит в терапии антидепрессантами и антипсихотиками [10]. Опираясь на данные генетического теста врач может корректировать дозу ЛП, тем самым повышая эффективность и безопасность терапии [11]. Однако методы генотипирования не показывают текущую активность изофермента, т.е. его фенотип.

Методы определения фенотипа. «Прямой» методом определения активности того или иного фермента метаболизма ЛП по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита является фенотипирование [1]. Субстратная специфичность определенных изоферментов цитохрома P450 позволяет разрабатывать методы фенотипирования.

На основе фенотипирования возможно оптимизировать и индивидуализировать режим назначения лекарственных средств для достижения их максимального терапевтического эффекта при наибольшей безопасности [9].

Определение активности изоферментов цитохрома P450 осуществляется с помощью жидко-жидкостной экстракции и жидкостной хроматографии. Принцип установления активности в организме человека заключается в определении концентрации в крови или других биологических жидкостях метаболита, который образуется из какого-либо вещества исключительно под действием определенного изофермента [1]. Такие вещества называют маркерными субстратами. В зависимости от субстрата методы определения активности изоферментов можно разделить на две группы: инвазивные и неинвазивные.

Инвазивные методы определения активности изофермента имеют ряд неизбежных недостатков: необходимость внутривенного введения препаратов, применение которых сопряжено с риском развития НР, прежде всего – аллергических реакций и аритмогенных эффектов; необходимость как минимум двукратного забора крови из вены; тестирование может проводиться только в условиях лечебно-профилактического учреждения [1]. В связи с этим более перспективны неинвазивные методы оценки активности. В таких случаях активность определяют по концентрации в биологических жидкостях эндогенных метаболитов, что исключает необходимость введения какого-либо другого вещества, а значит делает метод максимально безопасным для пациента.

Для фенотипирования изофермента CYP2D6 предлагаются различные методики, но наиболее перспективными считаются методики с применением эндогенных веществ. Эндогенный пинолин подвергается O-деметилированию с образованием метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболина. В настоящее время методика определения активности изофермента CYP2D6 по соотношению пинолина к его метаболиту 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболину опробована на мышцах [12]. По итогам исследования был сделан вывод, что O-деметилирование пинолина проходит в основном под действием изофермента CYP2D6 и методика может использоваться в доклинических исследованиях ЛП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Появляется все больше достоверных доказательств того, что изменение активности изофермента CYP2D6 может приводить к появлению НР и снижению эффективности лекарственной терапии. В исследованиях рассматривается влияние на активность ЛП как генетических, так и негенетических факторов. В настоящее время активно развиваются и внедряются методы генотипирования, но для определения активности цитохрома нужно также определять текущий статус метаболизма. В отличие от генотипирования методы фенотипирования позволяют оценить функциональные возможности в любой момент времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
2. Caldwell J. Drug metabolism and pharmacogenetics: the British contribution to fields of international significance. Br J Pharmacol. 2006; 147: 89–99.
3. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, Jukema JW. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? Eur Heart J. 2012; 33(2): 165–75.

REFERENCES

1. Kukes VG. Metabolism of drugs: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Caldwell J. Drug metabolism and pharmacogenetics: the British contribution to fields of international significance. Br J Pharmacol. 2006; 147: 89–99.
3. Verschuren JJ, Trompet S, Wessels JA, Guchelaar HJ, de Maat MP, Simoons ML, Jukema JW. A systematic review on pharmacogenetics in cardiovascular disease: is it ready for clinical application? Eur Heart J. 2012; 33(2): 165–75.

- Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378–87.
- Nagele P, Liggett SB. Genetic variation, β -blockers, and perioperativemyocardial infarction. *Anesthesiology* 2011; 115: 1316–27.
- Shams ME, Arneth B, Hiemke C. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31: 493–502.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2827–31.
- Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 87–96.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P 450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391–6.
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75–85.
- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119–37.
- Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3): 443–6.
- Fux R, Morike K, Prohmer AM, Delabar U, Schwab M, Schaeffeler E, et al. Impact of CYP2D6 genotype on adverse effects during treatment with metoprolol: a prospective clinical study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78: 378–87.
- Nagele P, Liggett SB. Genetic variation, β -blockers, and perioperativemyocardial infarction. *Anesthesiology* 2011; 115: 1316–27.
- Shams ME, Arneth B, Hiemke C. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31: 493–502.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2827–31.
- Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: 87–96.
- Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P 450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007; 76(3): 391–6.
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47: 75–85.
- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*. 2006; 57: 119–37.
- Jiang XL, Shen HW, Yu AM. Pinoline may be used as a probe for CYP2D6 activity. *Drug Metab Dispos*. 2009; 37(3): 443–6.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2. Абдрашитов Рустем Хамзиевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Гильдеева Гэлия Нязифовна. Доцент, канд. фарм. наук.

Раменская Галина Владиславовна. Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России. Российская Федерация, 105064, Москва, Казенный пер., 5, стр. 1.

Пермяков Роман Александрович. Врач.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Статья поступила 29.06.2015 г.

Принята к печати 17.08.2015 г.