Зміст

Вступ

1. Роль цитохромів Р450 в біотрансформації ліків

2. Генетичний поліморфізм цитохромів P450

3. Поняття лікарської взаємодії

4. Субстрати, інгібітори та індуктори окремих представників родини CYP450

5. Методи діагностики активності ферментів біотрансформації

6. Вплив полімормізму окремих ферментів родини CYP450 на медикаментозне лікування

Висновки

Список використаної літератури

# Вступ

У прегеномну еру існувала гіпотеза, що частота генетичної варіації - це надзвичайна річ, яка може вплинути на незначну кількість ліків. Про це свідчили окремі спостереження за незвичайними відповідями хворих на загальноприйняті дози препаратів. До них слід віднести наступні приклади: тривала нервово м'язова блокада, яка з'являється при застосуванні звичайних доз сукцинілхоліну, нейротоксичність при лікуванні ізоніфзидом. і methemoglobinemia при дефіциті дегідрогенази (G6PD) глюкози-6-фосфату. що були виявлені в першій половині 20-го сторіччя.

У 1970-х і 1980-х гідроксилювання дебрісоквіну і надмірний гіпотензивний ефекти від цього препарату були пов'язані з аутосимним дефіцитом цитохрому 2D6 (CYP2D6). Починаючи з пояснення молекулярної основи поліморфізму в CYP2D6. були виявлені молекулярні основи інших моногенних мутацій.

Далі було зрозуміло, що різні наслідки біотрансформації в значній мірі обумовлені саме відмінностями в активності генів, що кодують ферменти обміну ліків.

# 1. Роль цитохромів Р450 в біотрансформації ліків

На біотрансформацію припадає значний відсоток елімінації ліків:

* елімінація нирками у незміненому вигляді - 25%;
* метаболізм за допомогою CYP3A4 - 30%;
* CYP2D6 - 20%;
* CYP2C9/19 - 10%;
* глюкуронізація - 10%;
* інші варіанти - 5%.

Ферменті системи окислювального метаболізму наявні практично у всіх живих організмів, крім анаеробів. Суперродина CYP450 належить до гемвмісних білків-ферментів, які для функціонування потребують наявності молекулярного кисню та НАДФ:

Л3+ О2 + НАДФ + Н+ = метаболіт + Н2О + НАДФ

Цитохроми експресуються у багатьох тканинах - переважно печінці, епітелії кишечника, нирках, легенях, мозку. Локалізуються внутрішньоклітинно у гладенькому ендоплазматичному ретикулумі, в його мікросомальній фракції, тому їх ще називають мікросомальними ферментами (мікросомальна окислювальна системи - МОС) або оксидазами змішаного типу. На сьогодні відомо будову понад 150 ферментів CYP 450, причому різні ізоферменти кодуються різними генами.

Швидкість біотрансформації препаратів системою оксидаз змішаного типу визначається:

* концентрацією цитохрому Р450;
* кількістю різних форм цитохрому та їх спорідненістю до субстрату;
* концентрацією С-редуктази;
* швидкістю відновлення комплексу «препарат-цитохром Р450»;
* конкурування екзогенних та ендогенних субстратів між собою.

Номенклатура: CYPЗА4 - СУ - цитохром (цитоплазма + світло), Р - пігмент, 450 - хвиля поглинання, 3 - родина. А - підродина, 4- конкретний ізофермент, який кодується окремим геном.

Система цитохрома Р-450 отримала таку назву, тому що при тривалому застосуванні фенобарбіта.іу у печінкових кчітинах синтезується велика кількість пігменту червоного кольору. Коли на ці клітини впливали окисом вуглецю, гем-вмісний пігмент поглинав світло довжиною 450 нм.

Вперше наявність індивідуальних генетичних особливостей метаболізму ліків було доведено на прикладі метаболізму дебрізохіну (гіпотензивний засіб), а потім спартеїну (антиаритмічний препарат) цитохромом Р 450. Виявилось, що у 10% осіб білої раси швидкість метаболізму дебрізохіну знижена. Це пов'язано з рецесивною мутацією CYP2Б6, яка призводить до зниження активності ферменту. Крім того, виявилось, що ряд ліків може вплинути на цей метаболізм, активуючи “індуктори” чи пригнічуючи “інгібітори” його.

CYP 450 ферментативна система, добре відома група ферментів людини, які метаболізують ксенобіотики, розподіляються на три сім'ї CYP 1, CYP 2 та CYP 3. Щоб розрізняти одну родину від іншої додають літери та номери, упускаючи нумерацію 450.

Кожний CYP має різну здатність до метаболізму ксенобіотиків та ліків. Наприклад, CYP ЗА4 є, певно, найважливішим ферментом метаболізму, оскільки метаболізує найбільшу кількість ліків. Хоча цей клас ферментів нараховує понад 50 ферментів, 6 із них (CYP 1А2, CYP 2С9, CYP 2С19, CYP 2Б6, CYP ЗА4, CYP ЗА5) метаболізує 90% препаратів, серед яких найбільш важливі CYP ЗА4 та CYP 206.

Генетичний поліморфізм цих ферментів може змінювати очікувану відповідь на призначені препарати, включаючи бета-адреноблокатори та антидепресанти. CYP 450 можуть інгібуватися та індукуватися ліками, що призводить до клінічно значимих варіантів взаємодії, в тому числі, несприятливої чи неефективної відповіді. Взаємодія з варфарином, антидепресантами, протиепілептичними препаратами, статинами часто торкається ферментів CYP 450. Знання найбільш важливих варіантів взаємодії (а саме найсильніших індукторів та інгібіторів CYP 450) допомагає мінімізувати побічні реакції.

Ферменти CYP 450, крім детоксикації ксенобіотиків та метаболізму ліків, також необхідні для продукції холестерину, стероїдів, простацикліну і тромбоксану А2. Експресія ферментів відбувається переважно в печінці, в меншій мірі у кишечнику (що може знижувати біодоступність ліків), легенях, плаценті, нирках.

Один з 15 представників білої чи негроїдної рас може мати надмірну відповідь на бета-адреноблокатори (наприклад, метопролол) чи немати аналгетичного ефекту при застосування трамадолу. Це пов'язано з генетичним поліморфізмом продукції ферментів. Певний ген кодує певний фермент CYP 450. Кожна людина успадковує по одному алелю від кожного з батьків. Алелі отримали назву "wild type"- дикі, які найчастіше зустрічаються у загальній популяції, та "variant"- мінливі.

# 2. Генетичний поліморфізм цитохромів P450

На рівні генотипу виділяють нормальну незмінений алель “wild type”, та змінений внаслідок мутації – “variant type”. На рівні цілісного організму генотип проявляється фенотипом, що визначаються як генотип + зовнішнє середовище = фенотип. Вплив зовнішніх факторів може сприяти деякому відхиленню від генетичної активності, що частіше не перевищує 20-26%.

За швидкістю активності генотипів визначають:

* люди-гомозиготи (носії WW) - називаються швидкими метаболізаторами (extencive metabolizer, EM),
* гомозиготи, носії мутантного алелю (VV) — повільними метаболізаторами (poor metabolizer, РМ),
* гетерозиготи (WV) - проміжними метаболізаторами (intermediate metabolizer, ІМ),
* носії двох і більше ідентичних генів (дуплікація, ампліфікація генів) - називаються ультрашвидкими метаболізаторами (ultrarapid metabolizer, UM).

При низькій швидкості метаболізму ліків основними ферментами може спостерігатись його альтернативна утилізація іншим ферментом. У деяких випадках це призводить до появи токсичних сполук.

Екстенсивні (нормальні) метаболізатори отримали у спадок дві копії "wild type" алелей. Поліморфізм відбувається, коли "variant" алелі змінюють один чи два "wild type" алелей. "Variant" алель зазвичай кодує фермент CYP 450 з дефектними властивостями - знижена або відсутня активність ферменту. Особи з двома копіями "variant" алелей є "poor" (повільними) метаболізаторами, з одним "wild type" та одним " variant" алелем мають уповільнення ферментативної активності. Крім того, особи з багатократними (мульти) копіями "wild type" алелей мають надлишкову ферментативну активність. Цей фенотип назвали "ultrarapid" метаболізатори.

Поліморфізм ферментів CYP 450 відповідальний за певні особливості при лікуванні пацієнтів різних етнічних груп. Наприклад, 7% осіб білої раси та 2-7% осіб негроїдної раси є повільними метаболізаторами препаратів, залежних від активності CYP 2D6. Один з 5 азіатів є повільним метаболізатором ліків, залежних від CYP 2С19 (метаболізує фенітоїн, фенобарбітал, омепразол та ін.). Різниця у відповіді на ліки серед етнічних груп також може залежати від інших ферментативних систем метаболізму, переносників та рецепторів.

# 3. Поняття лікарської взаємодії

Багато лікарських взаємодій є результатом зміни активності ферментів метаболізму CYP 450. Неседативні Н1-гістаміноблокатори (терфенадин, астемізол) та прокінетик цизаприд були заборонені для продажу на фармацевтичному ринку США, оскільки пригнічення метаболізму інших препаратів призводило до життєво небезпечних порушень серцевого ритму. Блокатор кальцієвих каналів мебефраділ був заборонений у 1998 році, оскільки виявився сильним інгібітором ферментів і призводив до зростання токсичності кардіологічних препаратів.

Препарати взаємодіють з ферментами CYP 450 кількома шляхами:

* можуть метаболізуватися лише одним ферментом з родини CYP 450 (наприклад, метопролол - CYP 2D6)
* кількома ферментами (наприклад, варфарин - CYP 1А2, CYP 2D6, CYP ЗА4).

Інгібітори блокують активність одного чи більше ферментів CYP 450. Ступінь впливу інгібітора залежить від дози та здатності останнього зв'язуватися з відповідним ферментом. Наприклад, сертралін є помірним інгібітором CYP 2D6 у дозі 50 мг, при збільшенні дози до 200 мг переходить до категорії сильних інгібіторів даного ферменту. Інгібіція зазвичай проявляється одразу. На додачу, препарат може метаболізуватися та одночасно пригнічувати активність одного і того ж ферменту (наприклад, еритроміцин - CYP ЗА4) чи навпаки - може метаболізуватися одним ферментом, а інгібувати інший (наприклад, тербінафін). Препарати можуть бути поєднаними в лікарській практиці, щоб скористатися ефектом інгібїції і, таким чином, підвищити активність лікування. Наприклад. Рітонавір (інгібітор протеаз та сильний інгібітор CYP ЗА4) поєднують з лопінавіром, щоб підвищити рівень у плазмі крові пацієнтів з ВІЛ.

Індуктори CYP 450 активують систему ферментів CYP 450 за рахунок збільшення синтезу ферментів. На відміну від інгібіції, зазвичай необхідний деякий час для зростання активності ферментів, що синтезуються в МОС, який залежить від Т1/2 препарату-індуктора. Зменшення концентрації препаратів, що метаболізуються CYP 2С9, може відбуватися протягом 24 год, наприклад, після ініціювання ріфампіцину, який є індуктором з коротким Т'Л, однак на тлі фенобарбіталу, що має довший Т1/2, індукція відбувається протягом тижня.

Аутоіндукція - препарат може метаболізуватися тим же ферментом CYP 450, який сам і стимулює. Карбамазепін - сильний індуктор, спочатку призначається у низькій дозі, а далі доза наростає, оскільки через певний час його Т½; знижується.

Інформація щодо впливу препаратів на метаболізм CYP 450 представлена в інструкції та на сайті контролюючих організацій (FDA), остання вимагає подібні дані від виробників ліків, починаючи з 1997 року.

Стандартні дози можуть викликати несприятливі реакції, пов'язані зі зростанням концентрації ліків у крові, якщо пацієнт повільний "poor" метаболізатор чи приймає інгібітор CYP 450 разом з основним лікування. Несприятливі ефекти більш вірогідні, якщо препарат має «вузьке терапевтичне вікно» і його метаболізм залежить лише від одного ферменту.

Так, піковий рівень у крові симвастанину (виключно метаболізується CYP ЗА4) зростає у кілька разів у повільних метаболізаторів чи при поєднанні з сильним інгібітором даного ферменту (наприклад, верапамілом; нафазодоном), що підвищує ризик розвитку його токсичності - появам міопатії та рабдоміолізу.

Деякі ліки (трамадол, лозартан) є проліками, які перетворюються в активну фармакологічну форму лише після метаболізму. При поєднанні їх з індукторами CYP 450 виникає надмірний терапевтичний ефект чи навіть токсичний. Навпаки, інгібітори CYP 450 в комбінації з проліками чи у повільний метаболізаторів спричинять утворення незначної кількості активної речовини. Така ж ситуація може утворюватися при захворюваннях печінки (гепатити, цирози), якщо загальна кількість цитохромів в гепатоцитах зменшується, тому призначати проліки у цих хворих може бути недоцільною.

Для більшості індукторів спільною характеристикою є здатність розчинятися в ліпідах при фізіологічних значеннях рН, крім того, чим більше період напіввиведення (Т½) субстрату, тим більше він діє як індуктор.

Процес індукції можна розглянути на прикладі фенобарбіталу - класичний індуктор цитохрому Р 450. На тлі його застосування збільшується кількість мембран в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та швидкість включення амінокислот у білки, останнє сприяє пришвидшенню метаболізму субстратів та ліків у МОС. Загальна кількість цитохрому Р 450 може зрости у 25-50 разів, причому реакція відбувається дуже швидко - через 16 (максимум 44-48) годин.

Ферменти цитохрому Р450 відносяться до однієї родини, якщо вони мають більше 40% подібності у послідовності амінокислот, до однієї підродини, - більше 55% подібності у послідовності амінокислот.

Чисельні ізоферменти СУР450 відрізняються г Послідовністю амінокислот, специфічністю по відношенню до субстратів, чутливістю до індукторів та інгібіторів, наявністю генетичного поліморфізму.

З чим пов'язано таке різнобарв'я цитохромів Р450? Існує гіпотеза, що еволюційно ці гени виникли в процесі взаємодії тварин з рослинами. Для захисту від поїдання тваринами рослини почали виробляти стероїдні метаболіти - фітоалексини, які надали їм менш привабливого смаку та зробили їх важко засвоюваними. Тварини відповіли на це появою нових генів цитохромів Р450, які знешкоджували фітоалексини.

# 4. Субстрати, інгібітори та індуктори окремих представників родини CYP450

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Ферменти | Субстрати | Інгібітори | Індуктори |
| CYP3A4 | Аміодарон, Аторвастатин, Карбамазепін, Цизаприд, Кларітроміцин, Циклоспорин, Дигідропірідінові антагоністи кальцію, Ділтіазем, Еритроміцин, Естрогени, Ловастатин, Інгібітори  фосфодіестерази, Преднізолон, Прогестерон, Інгібітори протеази, Хінідин, (R)-варфарін, Ріфампіцин, Сімвастатин, Тестостерон | Ампренавір, Циметидин, Кларітроміцин, Ділтіазем, Ефавіренц, Еритроміцин, Флуконазол, Флувоксамін, Грейпфруктовий сік, Ітраконазол, Кетоконазол, Норфлоксацин, Рітонавір, Саквінавір, Верапаміл, Воріконазол | Ампренавір, Барбітурати, Карбамазепін, Дексаметазон, Ефавіренц, Фенітоїн, Піоглітазон, Ріфампіцин, Ріфабутін, Рітонавір |
| СУР1А2 | Кофеїн, Клозапін, Галоперідол, Оланзапін, (R)-варфарін, Пропранолол, Теофілін, Трициклічні антидепресанти, Зілеутон | Циметидин, Ципрофлоксацин, Кларитроміцин, Флувоксамін, Норфлоксацин | Капуста «Брокколі», Брюссельська  капуста, Карбамазепін, М'ясо, смажене на грилі, Ріфампіцин, Рітонавір, Паління |
| СУР2С9 | Амітриптілін, Діклофенак, Флувастатин, Ібупрофен, Ірбесартан, Лозартан, Напроксен, Піроксікам, Фенітоїн, (S)-варфарін, Вальпроєва кислота | Флуконазол, Флувастатин, Флувоксамін, Омепразол, Сульфометоксазол | Ріфампіцин |
| СУР2С19 | Циталопрам, Діазепам, Індометацин, Ланзопразол, Омепразол, Пантопразол, Фенітоїн, Пропранолол | Циметидин, Флуоксетин, Флувоксамін, Кетоконазол, Ланзопразол, Омепразол, Тіклопідин, Топірамат | Карбамазепін, Преднізон, Ріфампіцин |
| СУР2Б6 | Амфетамін, Кодеїн, Дезіпрамін, Декстрометорфан, Флуоксетин, Галоперідол, Ланзопразол, Метадон, Метопролол, Пароксетин, Пропранолол, Респерідон, Тамоксіфен, Трамадол | Циметидин, Флуоксетин, Флувоксамін, Галоперідол, Кетоконазол, Ланзопразол, Пароксетин, Хінідін, Пробеніцид, Рітонавір, Сертралін, Тербінафін, Тіклопідін | Дексаметазон, Ріфампіцин |
| СУР2В6 | Бупропіон, Ефавіренц, Метадон, Циклофосфамід, Іфосфамід | Ефавіренц, Рітонавір, Тіотепа, Тіклопідін | Фенобарбітал, Ріфампін |

# 5. Методи діагностики активності ферментів біотрансформації

Порозуміння важливості генетичного поліморфізму для забезпечення адекватної фармакотерапії вимагає організаційних засобів, які віддзеркалюють прогрес науки в цьому напрямки. Тому генотипові тестування запропоновано для клінічного випробування препаратів. Нещодавно FDA затвердило тест систему для визначення метаболізму ліків ферментами CYP 450. Amplichip CYP 450 тест є варіантами ДНК, що можуть виявити 29 різновидів поліморфізму CYP 2D6 і 2 варіанти поліморфізму CYP 2С19, при використанні зразків крові людини. Дослідження „Roche Diagnostic" коштує 500 $ та не покривається страховими компаніями, тому на сьогодні досі обговорюється доцільність їх використання.

Для визначення генотипу застосовують полімеразну ланцюгову реакцію та визначення Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs).

В різних тканинах вивчають експресію різних генів, що кодують відповідні ізоферменти. Для визначення фенотипу застосовують маркерні ліки (зонди) - типові субстрати, метаболіти яких можна визначити в біологічних рідинах (плазмі крові, сечі, слині), наприклад, біохімічними методами, високоефективним рідинним хроматографом. Далі аналізується співвідношення лікарський засіб/метаболіт - (metabolic ratio). В групі обстежених визначається поширеність метаболічного співвідношення та будується крива розподілу. За наявності генетичного поліморфізму розподіл буде полімодальним.

Для аналізу активності ферментів родини цитохрому Р450 запропоновано генетичне тестування. Так, в січні 2005 p. FDA видало рішення на засто-сування першого фармакогенетичного тесту AmpliChip CYP450 (ДНК-мікрочіп) для генотипування двох генів ферментної системи цитохрому Р450 CYP2D6 та CYP2C19, активних учасників метаболізму як мінімум кожного четвертого препарату рецептурного відпуску. До речі, завдяки ДНК-мікрочіпу, експертам вдалось довести, що причиною смерті 9-річного хлопчика стало не передозування Прозака (антидепресивний засіб), а дефект гену СУР206.

Отже, врахування ролі цитохрому Р 450 у метаболізмі ліків, допомагає передбачити наслідки взаємодії препаратів у. кожній конкретній ситуації та пояснити відповідь пацієнта на обраний дозовий режим терапії. Звичайно, поки що діагностика ізоформ ферментів ще не доступна широкому колу лікарів, але в недалекому майбутньому таке дослідження стане нормою, що допоможе ідентифікувати осіб за можливим ризиком несприятливих подій.

# 6. Вплив полімормізму окремих ферментів родини CYP450 на медикаментозне лікування

CYP1A1 є найбільш важливим у продукції потенційно канцерогенних різновидів від PAHS. Присутність високих рівнів таких ізоформ часто зустрічається в тканинах уражених пухлинами, як наприклад, рак легень чи молочних залоз. Фермент еволюціонував як захист проти молекул подібних РАН, активізуючи їх в епоксидах або інших реактивних різновидах, які потім кон'югуються у II фазі до неактивних форм, що елімінуються.

Описано кілька варіантів мутації цього CYP1A1. з якого CYP1 А1\*2 і CYP1A1\*3 є найбільш вивченими. Вони відрізняються тільки на одну амінокислоту від інших форм і це робить їх сприйнятливими до індукції та формування більш реактивних форм, що у свою чергу, збільшує ризик раку. Це важко довести експериментально і потрібно провести ще певні дослідження.

CYP2A6 Цей CYP відіграє токсикологічну та ендогенну ролі в кліренсі ряду субстратів, як наприклад, нікотин. Є поліморфізмів з утворенням кількох ізоформ, з яких чотири мутанти функціонально не активні. Деякі не функціональні мутанти існують в невеликий кількості (<3%) серед європейців, хоча одна специфічна мутація знайдена майже у 20% в китайській популяції та у 5% - в японській. Клінічно значимий поліморфізм спостерігається, якщо PAF (фактор формування) антагоніст SM-12502 стане широко використовуватися, оскільки цей агент виключно 2А6.

CYP2D6 Його ген знаходиться на 22 хромосомі, і здається, що цей CYP не має життєвої ендогенної функції. Він не non-inducible, але було відмічено в 1970-х, що детоксикація деяких (зараз застарілі) препаратів (sparteine і debrisoquine), буде дуже уповільненою у малого відсотку європейців. Фермент досі ще іноді називають дебрізохінгідроксилаза або спартеїн/дебрізохін гідроксилаза. Подальше дослідження показало, що 2D6 підлягає різноманітним дефектам, які включають делецію одного нуклеотиду, як в SNPs або двох делецію двох нуклеотидів, чи навіть повну відсутність гену, коли фермент 2D6 не синтезується взагалі. Якщо пацієнт гомозиготний для будь-якої з цих мутацій, то він повільний метаболізатор ферменту CYP2D6. Частота гомозигот або повільний метаболізаторів варіює залежно від раси - близько 3-10% європейців, 4% Afro-Caribbeans і менш 1% азіатів. Потенційно, в Європі, могло бути більш ніж 30 мільйонів повільних метаболізаторів і можливо 10-15 мільйонів в США. Нормальні, або “wild type” індивідууми для цього гена є екстенсивними метаболізаторами. Відомо, що у гетерозиготи спостерігається деяке зменшення активності ферменту. Описано багаторазові копії 2D6 гена, що може приводити аж до 13 копій ферменту замість одного. Ці індивідууми відомі як над швидкі метаболізатори і вимагають застосування надвисоких доз препаратів, ніж особи з нормальним “wild type” і, можливо, у 20 разів більші, ніж у повільних метаболізаторів. Ці ultrarapid метаболізатори виявляють в Арабській популяції та у в північно-східній Африці. Можливо, це є природною відповіддю на особливості дієти, з наявністю продуктів з певними токсинами, що зустрічаються у цій зоні. Зрозуміло, що у повільних метаболізаторів можна очікувати масу побічних реакцій при прийомі ліків.

CYP2D6 і антипсихотики. Нібито проблем у хворих на недостатньо, але, що контролюють симптоми, добре відомі великою кількістю побічних ефектів. Серед найважчих - tardive дискінезії (Tds), мимовільн рухи губ, м'язів, рук і ніг, які з'являються першого року лікування. Tds - частина розладів, відомих як „пірамідальні ефекти". Через 10 років у ніж половини пацієнтів на антипсихотиках розвивається Tds. Причини Tds і дискінезій все ще не ясні, але вони могли бути споріднені з неврологічним пошкодженням, викликаним і/або їх метаболітами. Tds може без, хоча роблять їх значно частіше. Хворі на поліморфізм CYP2D6 більше до симптомів TD, особливо якщо гетерозиготи. Це ілюструє часткову пов'язану з гетерозиготним генотипом. Рішення - заміна ів на препарати, які менш пов'язані з 2D6. як наприклад, респерідон.

Трициклічні антидепресанти (ТЦА). Ці були основними в лікуванні депресії селективних інгібіторів зворотнього захвату серотоніну (SSRIs) і нових похідних, як наприклад, міртазапін. Вони ефективні після вживання протягом тривалого періоду (шести тижнів або більше) та мають атропіноподібні побічні ефекти (сухість, закрепи, і т.п.). Якщо пацієнт не давав відповідь на, то дозу збільшували. Але ТЦА мають вузький терапевтичний індекс, що часто приво до побічних реакцій. У повільних метаболізаторів типова подвійна проблема високої частоти атропіно-подібних побічних ефектів у поєднанні з вужчим терапевтичним індексом та, як наслідок, із ризиком смерті від незначного передозування.

Бета-блокатори. Уповільнення кліренсу бета-блокаторів, як наприклад тімололу, пропранололу та метопрололу, може акцентувати значно їх побічні ефекти, які включають бронхоспазм, розлади серцевої діяльності, головні болі, сексуальна дисфункція, кошмари, депресію, проблеми з метаболізмом глюкози і загальною втомою.

СІЗЗС. Метаболізм СІЗЗС складний, оскільки вони одночасно екстенсивно окислюються, та активно перешкоджають синтезу CYP2D6. Citalopram метаболізується 2D6 до деметильованих похідних за участі 2С19. Fluoxetine перетворюється N-деметилюванням за допомогою ферментів до норфлуоксетину, який необоротно інгібує 2D6. Поліморфізм 2D6 впливає на Citalopram і fluoxetine на багато більш, ніж paroxetine, який метаболізується 2D6 в низьких концентраціях, але є інгібітором у вищих концентраціях. Fluvoxamine і sertraline не залежні від 2D6, хоча sertraline може перешкоджати ферменту in vivo. Комбінації С133С і ТЦА можуть викликати серйозне накопичення ліків у “wild type” індивідуумах, особливо у осіб схильних до поліморфізму.

### Антиаритміки. Флекаїнід, мексилетин та енкаїнід мають могу вплив на серце електрофізіологію і вони чутливі до дозування. Так, 2D6 у повільних метаболізаторів призводить до ризику високої концентрацій цих агентів, що збільшують аритмії замість їх купування.

Опіоїдні анальгетики. Вони включають кодеїн, фентаніл, мепередін, пропоксіфен і петідін. Кодеїн - проліки, оскільки є метильованою версією морфію і повинно бути О-деметилювання 2D6, щоб звільнити морфій, який є анальгетиком. Отже, у повільних метаболізаторів кодеїн матиме ефективність. Оксікодон зазвичай перетворюється на оксіморфон частково за допомогою 2D6 і ефективність цього препарату також знижується у повільних метаболізаторів. Трамадол набагато менш токсичний, ніж морфій, і у процесі О-деметилювання перетворюється на активний метаболіт, що має ефекти опіатів. Фентаніл - надзвичайно сильний опіат, який метаболізується N-деалкілуванням ЗА4 і 2D6 до норфентанілу та інших метаболітів. Повільні метаболізатори мають ризик зростання кількості побічних ефекті при прийомі опіатів у відносно низьких дозах.

Інші препарати. Венлафаксін - інгібітор зворотнього захоплення серотоніну- та норадреналіну і часто виступає препаратом другої лінії у лікуванні депресій після відсутності ефекту від С133С. Він набагато безпечніший, ніж ТЦА, оскільки не є токсичним, немає холінергічних ефектів як ТЦА. На жаль, при першому застосуванні венлафаксину очікувана ефективність не була вражаючою, а побічні ефекти були високі (неспокій і нудота). Це, можливо, проявилось тому, що препарат зазвичай використовували при неефективності СІЗЗС флуоксетину, який є могутнім 2D6 через його метаболіт норфлуоксетин. Цей ефект зберігається кілька тижнів, і це приводить до двома шляхами з утворенням активних метаболітів О- деметил вейлафаксину (ODV) і N-деметилвенлафаксину (NDV). СІЗЗС можливо, впливали на ефективність фвенлафаксину, уповільнюючи його кліренс та збільшуючи побічні ефекти. Це свідчить, що довший „washout" період потрібний після прийому СІЗЗС перед тим як призначити венлафаксін. Тразодон, інший не трициклічний антидепресант або СІЗЗС альтернативний антидепресант, також метаболізуеться 2D6, хоча ще не ясно, яких ефектів очікувати у повільних метаболізаторів.

CYP2C8 Значення поліморфізму CYP2C8 все ще не з'ясовано, хоча представлена інформація щодо метаболізм протипухлинного препарату таксол. Певно 20% європейців мають гетерозиготні форми за SNPs. Поки що було ідентифіковано п'ять поліморфних форм CYP2C8\*I-5. CYP2C8\*3 і можливо \*4 у європейців, які певно мають проблеми при метаболізмі таксолу та арахідонової кислоти, хоча пізніші спостереження свідчать, що цей поліморфізм клінічно не істотний. Даний факт свідчить про необхідність вивчення поліморфізму CYP2C8.

CYP2C9 Цей фермент інтенсивно вивчався і він головний фермент метаболізму ряду, як наприклад нестероїдні протизапальні препарати (діклофенак, ібупрофен, напроксен), гіпоглікемічні препарати похідні сульфосечовини, як наприклад, толбутамід та гліпізід, блокатори рецепторів ангіотензину II лозартан та ірбесартан і ряд інших сульфонаміди, амітриптілін, СІЗЗС, фенітоїн, тамоксифен і s-варфарин). знаходиться на 10 хромосомі і підлягає поліморфізму, який відносно рідко спостерігається у європейців, близько 1-3%. Поліморфіз у жителів Сходу набагато нижчий, близько 0.5%, хоча у гонконзькій популяції вища. Варфарин метаболізуеться 2С9 до неактивного 7-гідрокси похідного і у повільний метаболізаторів може накопичуватися у нормальній дозі та призводити до надмірної антикоагуляції. Проте, клінічно, у пацієнтів контролюють згортальну здатність крові (INR 1.5-3) та титрують дозу препарату. У деяких індивідуумі доза у півміліграму може повністю протидіяти згортанню крові, що менше ніж у 10 разів у звичайній ситуації. Проблеми, можуть з'явилися у початковій стадії терапії, коли надмірна антикоагуляція з'являється при досить низькій дозі і вимагає певного досвіду. Клінічне значеня 2С9 поліморфізму, можливо, є досить рідкою проблемою, порівняно з тим же 2D6. Але все-таки, низька активність 2С9, можливо, потенційно впливає більш ніж на півмільйона жителів тільки у Великобританії.

CYP2C19 Поліморфізм CYP (хромосома 10) був виявлений у середині 1990-х, він метаболізує значну кількість фенітоїн, S-mephenytoin, і деякі барбітурати, бензодіазепіни, циталопрам, циклофосфаміл, індометацин, лансопразол, омепразол, прімідон, R-варфарин, прогуаніл, пропранолол, нелфінвір. кломіпрамін. Частота поліморфізму низька у європейців (3-5%), афро-карібський регіон (2-5%), але набагато частіше у жителів Сходу (15- 20%). Дві мутації спостерігаються у 99% азіатів - повільних метаболізаторів, але у 90% європейців, також відмічаються інші генетичні дефекти. Знову, мутації - SNPs.

CYP3A CYP3A (хромосома 7) пов'язаний метаболізм половини всіх, інтенсивні зусилля були направлені на вивчення особливостей метаболізму CYP3A. Останній є реактивним до всіх індукторів та, що людину. CYP3A метаболізм ліків є здебільшого сумою CYP3A4 та ЗА5 ізоформ, хоча CYP3A7 і CYP3A43 (дуже низький) також відіграють певну роль. У «wild- type» індивідуумах співвідношення між обома варіантами, як головний CYPs, може скласти близько 50:50.

Щодо CYP3A4, він добре зберігає стійкість до мутацій - хоча виявляється >1% ізоформ. PXR зв'язуючі елементи у регуляторній ділянці гену не мають вираженої мінливості, хоча є дефекті у промоутера CYP3A4 в деяких індивідуумів, які мають ізоформу CYP3A4\*1B, що зменшує активність CYP у відповідь на гормони. Передбачають, що це приводить до збільшення гормонального рівню і, можливо, спричиняє новоутворення, як наприклад, рак простати. Поки що це не доведено. Інший рідкісніші варіанти CYP3A4 включають CYP3A4\*2 і \*3, також як і \*4-6, виявлені у китайців. Ймовірно, що ще деякі варіації CYP3A4 будуть виявлені у популяціях у майбутньому.

Поки що передбачається, що ЗА4 не має вираженого поліморфізму, а CYP3A5, певним чином, має. CYP3A5\*1 - функціональна версія, поки єдиний поліморфний нуклеотид викликає неправильне зчитування гена CYP3A5, що приводить до утворення скороченого і каталітично неадекватного CYP3A4\*3. CYP3A5 відсутній або нефункціонуючий приблизно в 70% європейців, але тільки в 40% Afro-Caribbeans. Хоча, якщо поглянути радикально, клінічний ефект не був повністю зрозумілий і, можливо, не настільки великий починаючи з CYP3A4 і ЗА5, проте здається дуже подібний. Звичайно з антипсихотиками подібно до галоперидолу є маленька різниця у метаболізму CYP3A4 і ЗА5 особливо при наявності інгібіторів. Схильність до новоутворень, пов'язаних з метаболізмом гормонів, ймовірно пов'язують з поліморфізмом в СУРЗА5. як наприклад, \*3 варіант, замість СУРЗА4.

Інші попіморфізми СУР

Є дані, що СУР2В6 (хромосома 19) поліморфний: він впливає на близько 3-4% європейців. Відомо, що цей СУР метаболізує відносно невелику кількість ліків, яка включає фенобарбітал, бупропіон, циклофосфамід, метадон, іфосфамід.

# Висновки

Фармакокінетика і фармакодинамика лікарських засобів (ЛС) відрізняється в різних людей. Це зв'язано з різними процесами в організмі: з харчуванням, віком, різними захворюваннями, генетичною особливістю пацієнтів. Зміни в генах білків-транспортерів, ферментів, рецепторів і т.д. можуть приводити до зміни фармакологічної відповіді. Такі зміни можуть передаватися з покоління в покоління, поширюватися в популяції. Генетичний поліморфізм характерний і для ферментів цитохрома Р-450.

Вивчені 30 різних форм ферменту P450 (CYP450) людини.

Отримані дані дозволяють припускати, що біля половини з ферментів Р450 відповідально за окислювання субстратів з навколишнього середовища, а саме 1А2, 2А6, 2С19, 2D6, 2Е6, 3А4. CYP2D6 втягнуті у реакції окислювання близько 30 різних ліків, таких як бета-адренергики, антиаритміки, психотропні, антидіабетичні ліки. Інформація про каталітичну активність і рівень експресії різних ферментів у печінці і кишечнику свідчить про важливу роль CYP3A4 у метаболізмі багатьох екзогенних субстратів. Цей фермент вносить основний вклад в окислювання принаймні 50 лікарських речовин, таких як блокатори кальцієвих каналів, імуносупресанты, седативні, психотропні, антигістамінні препарати, антибіотики і стероїдні форми. Генетичний поліморфізм вивчений як мінімум для 4 ферментів Р450 (1А1,2А6, 2С19, 2D6), менш явні свідчення поліморфізму для Р450 (1А2, 2Е6). І що цікаво, дотепер не виявлено поліморфізм по CYP3A4.

Експресія мутантних аллелей може приводити до синтезу ферментів зі зміненою активністю, що у свою чергу може бути причиною зміни швидкості метаболізму ксенобиотиков. У залежності від її в популяції виділяють наступні групи: «активні» метаболізатори, що мають нормальний ген того чи іншого ферменту (до них належить більшість населення); «повільні» метаболізатори – носії мутацій, що приводять або до синтезу дефектного ферменту, або взагалі до його відсутності, результатом чого є чи зниження навіть неможливість метаболізму якого-небудь ксенобіотика; «швидкі» метаболизатори - носії мутацій гена, що приводять до синтезу ферменту з високою активністю.

Поширеність «повільних» і «швидких» метаболізаторов серед населення неоднакова. Найбільші розходження були виявлені між африканською й іншою популяціями, істотну різницю у швидкості биотрансформации мають представники різних народів Азії, причому як між собою, так і в порівнянні з європейцями.

Швидкість біотрансформуючих процесів в індивідуума визначають по активності визначеного ферменту метаболізму (метод фенотипування); по ідентифікації мутантних алелей ферментів детоксикации ксенобіотиків (метод генотипувания); шляхом сполучення цих методик.

В даний час генотипически ідентифіковано більш 1000 ізоферментів цитохрома Р-450, розроблена їхня класифікація. Але для практичної медицини методики генотипування залишаються недоступними через складність їхнього проведення і високої вартості. Фенотипічні ж методи (визначення біотрансформуючої здатності організму по швидкості метаболізму модельної речовини) недосконалі. Так довгий час тест, що застосовується з цією метою антипіриновий, відбиває активність ферменту CYP1A2 системи цитохрома Р-450, внесок якого в окислювання лікарських засобів складає лише 8,2%. Розробити універсальний тест для визначення активності всіх підродин цитохрома Р-450 неможливо, але на наш погляд актуальний пошук модельної речовини для дослідження CYP2D6 тому що цей фермент відповідає за метаболізм більш 35% найбільше часто застосовуваних лікарських засобів (нейролептиків, антидепресантів, β-адреноблокаторів, наркотичних препаратів, гіпотензивних засобів), а також канцерогенів групи нітрозамінів.

З погляду сучасної біології і медицини саме від метаболічного статусу організму залежать: ризик розвитку і характер плину багатьох захворювань, у тому числі злоякісних пухлин; успіх фармакотерапії, особливо якщо вона призначається на тривалий час, і одночасно застосовуються кілька препаратів. У залежності від швидкості біотрансформуючих процесів та саме речовина може робити різну дію на різних індивідуумів: від індиферентного до токсичного. Крім того особливості метаболізму повинні враховуватися при трансплантації органів і тканин додатково до використовуваного критерію імуносумісності. Саме біотрансформуючі особливості організму повинні служити критерієм при професійному доборі працівників у хімічній промисловості й в інших шкідливих виробництвах. У цілому ж проблема набагато ширше і торкається не тільки медичного аспекту. Цілком можливо, що від особливостей метаболізму залежить виникнення лікарської і токсикологічної залежності (алкоголізму і наркоманії). Але тип елімінації не є фатальною неминучістю, він може бути змінений за допомогою індукторів чи інгібіторів печіночних ферментів.

Таким чином, тип елімінації пацієнта є прогностичним чинником ризику різних патологічних процесів, визначає плин захворювань і успіх фармакотерапії.

У результаті існує можливість прогнозувати фармакологічну відповідь на ліки, а також підвищити ефективність і безпеку застосування ліків.

# Список використаної літератури

1. Верткин А.Л., Клиническая фармакология: Учебное пособие/А.Л. Верткин, С.Н. Козлов. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2007. - 461с.
2. Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса. - 3-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2006. - 944с.
3. Клиническая фармакология: Учебник для вузов / Под ред. В.Д. Соколова. - М.: "Колос", 2002. - 464с.
4. Кузнецова Н.В., Клиническая фармакология: Учебник/Н.В. Кузнецова. - 2-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - Медиа, 2009. - 271с.
5. Мешковский А.П. Надлежащая клиническая практика/А.П. Мешковский // Фармаптека. - 2008. - №12. - с.13-17.
6. Сидоренкова Н.Б., Манукян, А.В., Пронина, Н.В. Основы клинической фармакологии / Под ред. Н.Б. Сидоренковой. - Барнаул: Издательство АГМУ, 2003. - 337с.
7. Харкевич Д.А., Фармакология: учебник для медвузов / Д.А. Харкевич. - 8-е изд. перераб. и доп. - М.: ГЕОТАР - медиа, 2005. - 735с.