



# **Роль цитохром Р450-зависимой биотрансформации в метаболизме антипсихотических веществ**

Нестерова Татьяна

581 а группа

Преподаватель Семейкин А. В.

Москва

2014

## АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

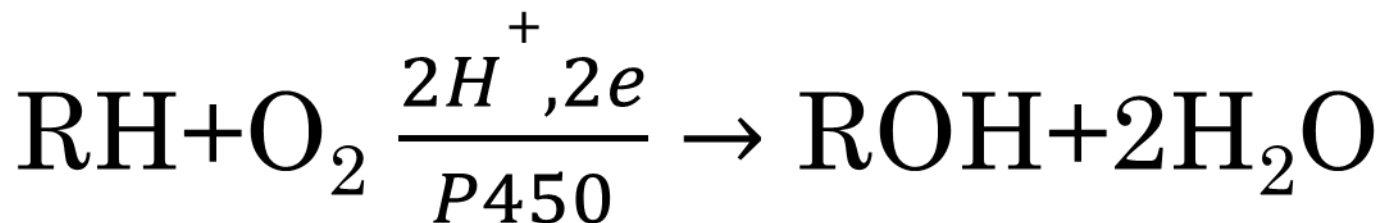
При назначении типичных антипсихотиков в 50-75% наблюдаются экстрапирамидные побочные эффекты.

При назначении атипичных антипсихотиков в 54% случаев наблюдается какой-либо побочный эффект.

При лечении шизофрении в 20-40% случаев отсутствует какой-либо ответ на терапию.



- Цитохром Р450 – основной фермент, метаболизирующий лекарственные вещества и другие ксенобиотики



Цитохром Р450 – большое семейство функционально различных ферментов, каждый из которых кодируется отдельным геном СYP. Известны также псевдогены когдирующие цитохромы. Для этих генов характерен большой полиморфизм.

С фармакогенетической точки зрения важны СYP1A1, СYP1A2, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6 и СYP3A4. Они ответственны за I фазу биотрансформации 90% широко распространенных лекарств.



В метаболизме антипсихотиков ведущую роль играют CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2. Кроме того, CYP3A4 вовлечен в метаболизм более 40% всех лекарств. CYP2D6 метаболизирует более 70 различных лекарств. Так как эти изоформы участвуют в метаболизме разных ксенобиотиков и эндогенных веществ, трудно оценить вклад отдельного фермента в метаболизм конкретного препарата.



## Частота встречаемости изоформы **CYP2D6**

Основные аллели	Мутации	Изменение функции	Кавказцы	Азиаты	Негры	Эфиопы
CYP2D6*2 xN	Дупликация	Снижение активности	1-5	0-2	2	10-16
CYP2D6*4	Нарушение спайсинга	Неактивная форма	12-21	1	2	1-4
CYP2D6*5	Делеция	Нет фермента	2-7	6	4	1-3
CYP2D6*10	Pro34 на Ser, Ser486 на Thr	Нестабильный фермент	1-2	51	6	3-9
CYP2D6*17	Ser486 на Thr	Низкое сродство к субстрату	0	Не определяется	34	3-9

# ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ГЛАВНЫЕ ФЕНОТИПЫ МЕТАБОЛИЗАТОРОВ

**Экстенсивные метаболизаторы** – люди с нормальной скоростью метаболизма рассматриваемых ЛС. К этой группе принадлежит большинство населения. Чаще всего являются гомозиготами по «дикому» аллелю фермента.

**Медленные метаболизаторы** характеризуются сниженной скоростью метаболизма лекарственного средства. являются гомозиготами (при АР типе наследования) или гетерозиготами (при АД типе) по мутантному аллелю. Синтез фермента отсутствует или синтезируется неактивный фермент, в результате чего ЛС накапливается в высоких концентрациях, что и приводит к появлению нежелательных побочных реакций. Нуждаются в меньшей дозе данного ЛС. 7% европеоидов.

**Быстрые метаболизаторы** характеризуются повышенной скоростью метаболизма лекарств. В основном гомозиготы (АР) или гетерозиготы (АД) по «быстрому» аллелю. Часто встречаются люди с копиями функциональных аллелей, что также приводит к повышенному метаболизму лекарства. Быстрый метаболизм не позволяет при стандартных дозах достичь терапевтической концентрации, поэтому доза лекарства для быстрых метаболизаторов должна быть выше. 5% европеоидов.



В отношении лиц с разным статусом метаболизма CYP2D6 предлагается назначать медленным метаболизаторам до 30-70% от стандартной, а быстрым метаболизаторам — 135-180% от стандартной, однако официально принятых рекомендаций на этот счет не существует.



## ОСОБЕННОСТИ БИОТРАНСФОРМАЦИИ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

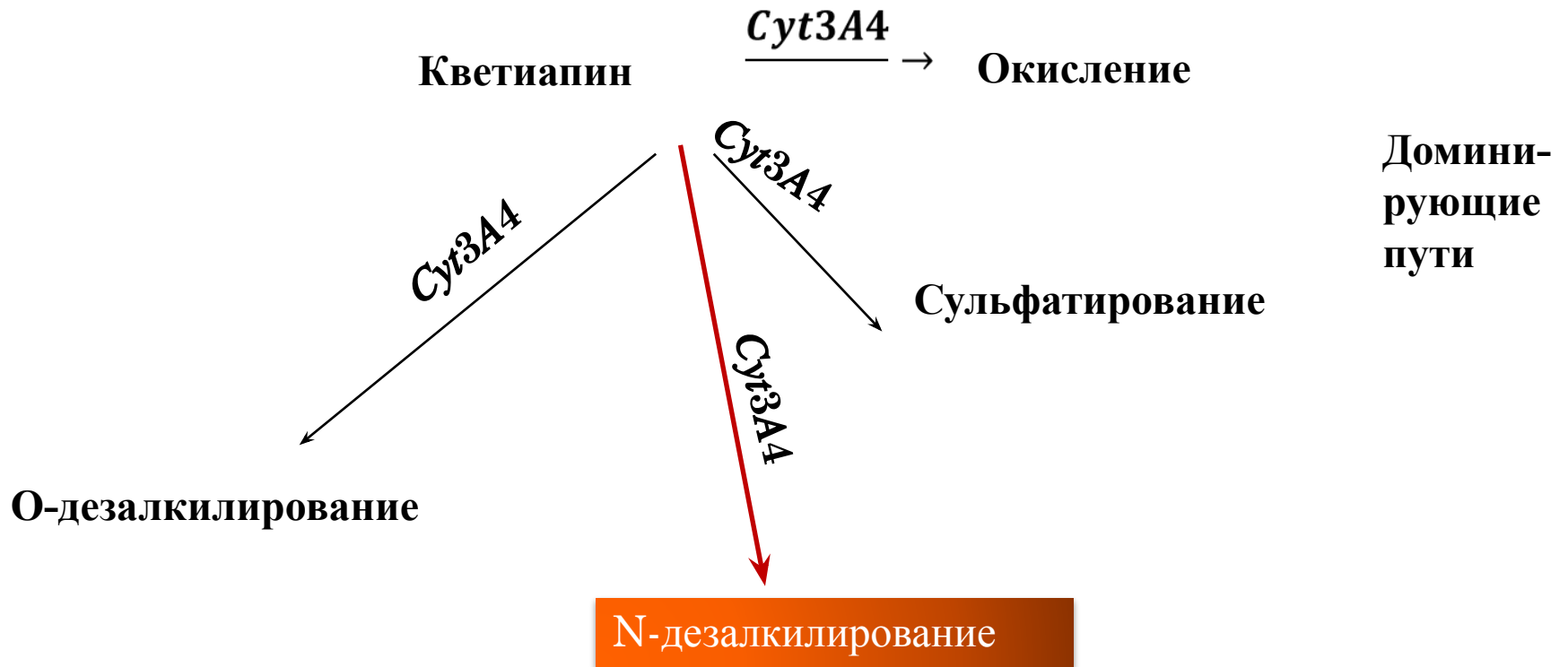
Метаболизм антипсихотиков разных классов является многокомпонентным и включает в себя как цитохром-опосредованные, так и нецитохромовые механизмы выведения.

Соответственно, при приеме нейролептиков разных классов вклад активности отдельных изоферментов в биотрансформацию будет различаться.

Например, если препарат является активным субстратом, а цитохром катализирует его превращение в неактивный метаболит, то между количеством экспрессируемого фермента и эффективностью терапии будет обратная зависимость.

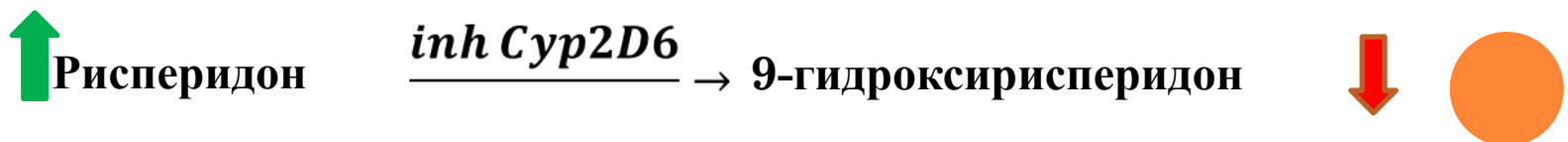
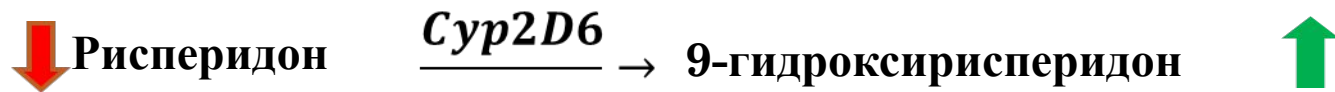


# МЕТАБОЛИЗМ КВЕТИАПИНА



Если активность метаболитов не уступает активности исходного вещества, а процент активных метаболитов относительно неактивных высок, оценка влияния цитохрома на метаболизм препарата становится более сложной.

## Метаболизм рисперидона



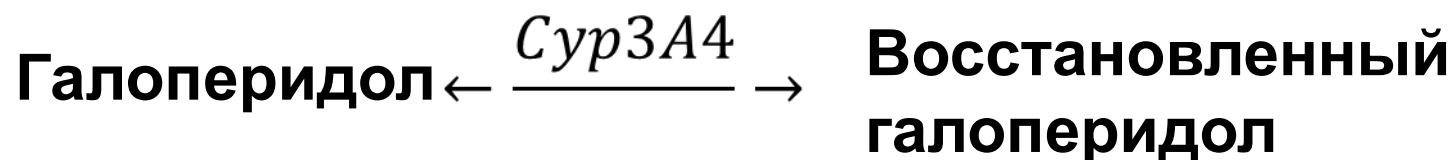
Наиболее трудна оценка влияния изофермента на метаболизм в тех случаях, когда у одного препарата есть множество метаболических путей, и цитохром-опосредованных и не цитохромовых.

Например, хлорпромазин способен образовывать около 168 метаболитов, 70 из которых определяются в плазме *in vivo*, и 10-12 из них имеют доказанное клиническое значение.

Наибольший вклад в метаболизм хлорпромазина вносит CYP2D6.



Сравнимой сложностью биотрансформации отличается галоперидол. В его метаболизм вовлечены все 3 основных изофермента, но степень вклада каждого недостаточно изучена. Известно, что Cyp3A4 катализирует и биотрансформацию галоперидола, и окисление его восстановленной формы.



Существуют препараты, в метаболизме которых не участвует система цитохрома. Из антипсихотиков к ним относятся палиперидон и амисульпирид, которые на 90% экскретируются из организма в неизменном виде.

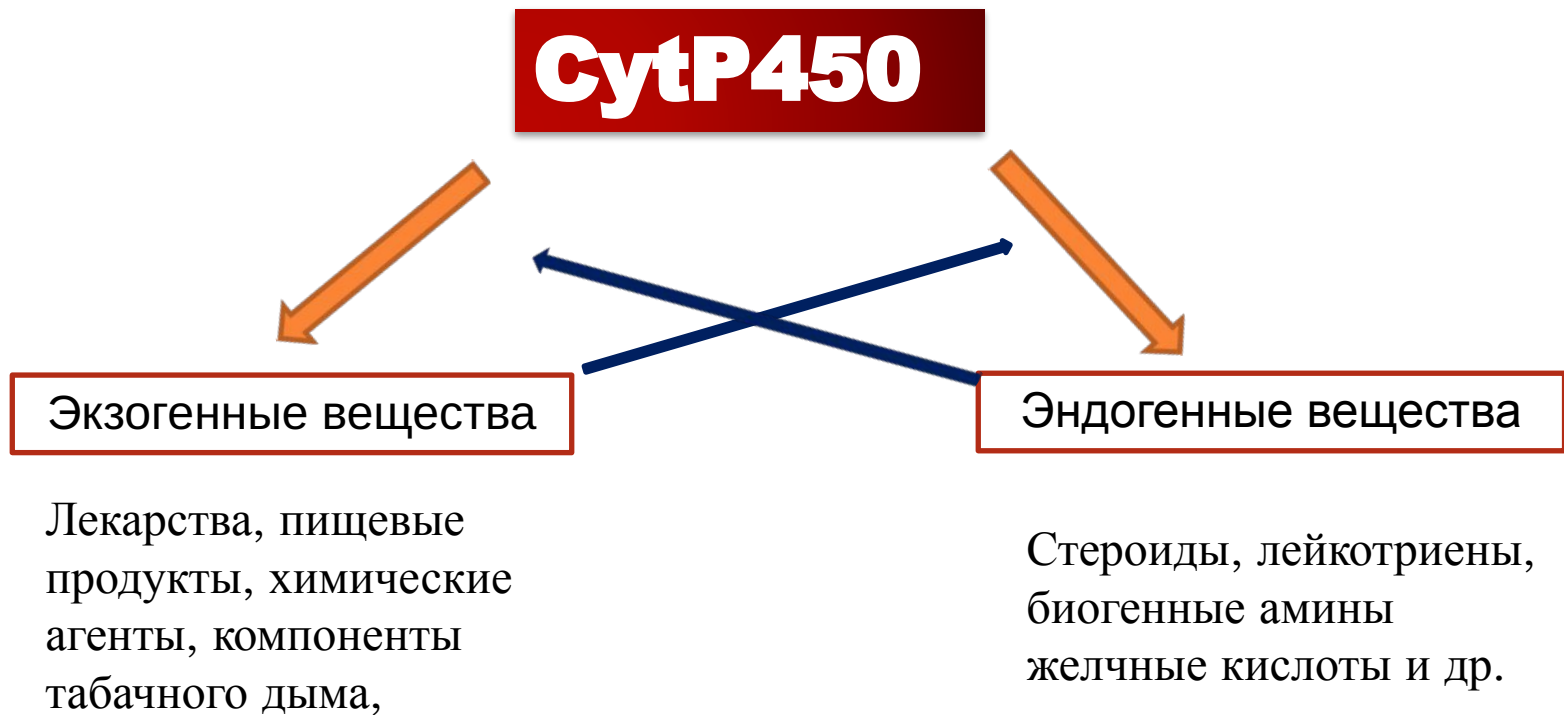


## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

В психиатрии очень важна роль лекарственных взаимодействий. Это обусловлено необходимостью комбинированно применения лекарств с целью достижения полной редукции патологических симптомов, а так же назначение препаратов для лечения сопутствующей патологии. В этом плане факты, касающиеся активности системы изоферментов цитохрома, не систематизированы в виде практических рекомендаций.



# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.



# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

На скорость метаболизма может влиять:

- Конкурентное ингибирование (например, субстратом Cyp3A4 служат стероидные гормоны и кветианпин)
- Индукторы ферментов
- Ингибиторы ферментов

В этом отношении изоферменты делятся на конститутивные (экспрессируются в достаточно постоянном количестве) и индуцибельные (экспрессия изменяется под влиянием экзогенных веществ)





## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

Аутоиндукторы и аутоингибиторы изоферментов – липофильные препараты, индуцирующие или ингибирующие ферменты субстратами которых они являются. Как правило, имеют длительный период полувыведения. Вероятность развития варианта аутоиндукции или аутоингибирования изофермента цитохрома на протяжении курса лечения может трансформировать изначально адекватную дозу и стать причиной её избыточности или недостаточности, что потребует коррекции.



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

Антипсихотики, как правило, вступают во взаимодействие конкурентного ингибирования за изофермент цитохрома, субстратом которого они же и являются. Например, типичные нейролептики фенотиазинового ряда хлорпромазин и тиоридазин вступают в метаболическую конкуренцию за субстрат Cyp2D6. Они же могут ингибировать метаболизм кофеина и других субстратов Cyp1A2. Галоперидол может быть субстратом и ингибитором Cyp2D6.

Из атипичных нейролептиков кветиапин и рисперидон являются ингибиторами Cyp2D6; клозапин и оланзапин могут конкурентно ингибировать Cyp1A2.



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

Ряд антидепрессантов групп СИОЗС и СИОЗСиН (флуоксетин, пароксетин, сертралин, венлафаксин) являются ингибиторами Cyp2D6, флувоксамин – ингибитором Cyp1A2. Комбинация нейролептиков и антидепрессантов применяется при депрессии с бредовой симптоматикой, а также в случае шизофрении с депрессией или тревожной симптоматикой. При приеме в комбинации антипсихотика-субстрата Cyp2D6 (хлорпромазин, зуклопентиксол, рисперидон) и антидепрессанта-ингибитора Cyp2D6 концентрация нейролептика в крови возрастает за счет снижения экспрессии фермента.

Также возрастает и выраженность побочных эффектов, в связи с чем может понадобиться снижение дозы нейролептика.

Аналогичная ситуация возникает при одновременном приеме флувоксамина и препаратов-субстратов Cyp1A2 (клозапин и оланзапин).



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

Барбитураты и антиконвульсанты (карбамазепин, фенитоин, окскарбазепин) являются индукторами Cyp3A4, и при их назначении вместе с нейрорептиками, которые метаболизируются с помощью CypA4 (галоперидол, клозапин, кветиапин) концентрация нейрорептика в крови будет снижаться быстрее обычного, что может привести к снижению эффективности. В таком случае доза антипсихотика должна быть повышена.

Таким образом, одновременное применение препаратов разных фармакологических групп, должны быть учтены особенности метаболизма каждой группы, а при наличии сопутствующей патологии надо учитывать субстратную активность иных назначаемых препаратов.



## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.

На систему цитохрома P450 оказывают влияние некоторые антиаритмические препараты, блокаторы кальциевых каналов, антибиотики, ингибиторы протонной помпы и многие другие, а также грейпфрутовый сок, кофеин, никотин и др.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль системы изоферментов цитохрома в метаболизме нейролептиков важна в связи с выбором адекватной дозы на основе индивидуальных особенностей метаболизма.

Для определения скорости метаболизма по тому или иному изоферменту предпочтительно проведение генотипирования или фенотипирования.

В настоящее время роль различных путей метаболизма нейролептиков, также как и характер лекарственных взаимодействий с другими препаратами изучен недостаточно. Дальнейшее развитие этого направления исследований представляется перспективным для совершенствования терапевтической тактики в отношении разработки индивидуализованного подхода к выбору лечения.

