

РОЛЬ CYP3A4 P450 В МЕТАБОЛИЗМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. Жестовская¹,
В. Смирнов^{1,3}, кандидат фармацевтических наук,
А. Прокофьев^{1,3}, доктор медицинских наук, профессор,
В. Кулес¹, академик РАН, профессор,
Д. Сычев², доктор медицинских наук, профессор

¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²РМАПО, Москва

³Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Минздрава России, Москва

E-mail: a.s.zhestovskaia@gmail.com

Исследование показало, что изменение активности CYP3A4 может иметь клинические последствия, если лекарственное средство, метаболизирующееся под действием CYP3A4, применяется в средних терапевтических дозах.

Ключевые слова: кардиология, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, изофермент CYP3A4 цитохрома P450, альдостерон, метаболизм, хроническая сердечная недостаточность.

В соответствии с нейрогуморальной концепцией патогенеза развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) ключевая роль принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Эта система участвует в регуляции кровяного давления и электролитного обмена [1]. Основные симптомы декомпенсированной сердечной недостаточности связаны с задержкой жидкости и развитием отеочного синдрома, что, с нашей точки зрения, обусловлено выраженным повышением в плазме периферической крови концентрации альдостерона – одного из главных эффекторов РААС. Повышение уровня альдостерона при ХСН в пределах ≥ 30 нг/дл происходит не только вследствие активации РААС и увеличения продукции альдостерона, но и нарушения его деградации. Изменение течения обменных процессов в печени при ХСН само по себе может служить причиной значительного увеличения периода биологической жизни альдостерона (до 25–50% их по сравнению с нормой) и, как следствие, – 3–4-кратного роста его концентрации в плазме периферической крови.

Еще в 70-х гг. академик В.Г. Кулес показал [2], что нарастание концентрации альдостерона в плазме крови у больных ХСН связано с падением его метаболического клиренса, в то время как секреция альдостерона оставалась в пределах нормы. Повышение концентрации альдостерона связано не с увеличением его секреции, а со снижением интенсивности процессов метаболизма. Регуляция уровня альдостерона осуществляется с помощью цитохрома P450 3A4. В 2002 г. О.В. Кашаевой [3] было доказано, что повышение концентрации альдостерона в плазме крови объясняется не увеличением его

секреции, а снижением интенсивности процессов метаболизма в печени, а также что между высокой концентрацией альдостерона в плазме крови и низким уровнем образования метаболита лидокаина MEGX существует сильная обратная корреляция, указывающая на взаимосвязь развития гиперальдостеронемии со снижением метаболизма альдостерона в печени при застойных изменениях в ней у пациентов с ХСН [3]. Были разработаны референтные (нормальные) показатели концентрации MEGX в плазме крови, при которых активность СYP3A4 расценивали как нормальную [4]. Низкие значения концентрации MEGX соответствовали низкой активности СYP3A4, а высокие – высокой.

Важно отметить, что при ХСН образуется застой в печени и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Снижение перфузии кишечника, печени и почек, в свою очередь, оказывает существенное влияние на фармакокинетику лекарственных средств (ЛС) в организме и снижает их эффективность. ХСН оказывает большое и разнообразное влияние на абсорбцию, биодоступность, распределение и элиминацию ЛС. По данным S. Sherlock [5], клиренс ЛС с высоким метаболизмом «1-го прохождения» (first-pass effect), в первую очередь, зависит от печеночного кровотока. Такие ЛС характеризуются низкой биодоступностью при приеме внутрь, при этом их адсорбция может составлять до 100%. Большая часть ЛС абсорбируется из верхнего отдела тощей кишки. При ХСН наблюдается тканевая гипоперфузия, при которой часто снижается моторика ЖКТ и, следовательно, увеличивается время транзита содержимого, что, по данным D. Johnston и соавт. [6], приводит к замедлению абсорбции и более низким пиковым концентрациям ЛС в плазме. Также по данным D. Berkowitz [7], нарушение всасывания ЛС при застойной сердечной недостаточности происходит из-за развивающегося отека кишечной стенки, при котором снижается транспортная функция эпителии. Так, наиболее важными факторами, ведущими к снижению абсорбции ЛС в ЖКТ у пациентов с ХСН, являются отек слизистой оболочки, пониженный эпителиальный кровоток и спланхическая вазоконстрикция.

Выраженное снижение портального и мезентериального кровотока вносит вклад в гепатоспланхический застой, который препятствует пассивной диффузии из кишечной ткани в кровь, что, в свою очередь, приводит к повышению разделительного кишечного коэффициента ткань/кровь у пациентов с выраженной ХСН. При увеличении этого коэффициента и снижении спланхической перфузии происходит замедление движения ЛС из просвета кишечника в системный кровоток, что приводит к снижению фракции абсорбции дозы. Также у пациентов с ХСН наблюдается снижение кровотока в кишечных ворсинках [8, 9].

Поскольку 90% альдостерона метаболизируется в печени с участием системы цитохрома P450 3A4, а у больных с декомпенсацией сердечной недостаточности этот эффект 1-го прохождения нарушен, можно предположить, что гиперальдостеронемия связана в первую очередь с нарушением метаболической функции печени при застойных изменениях в ней.

Инактивация альдостерона в основном происходит в печени. У больных с сердечной недостаточностью из-за нарушения кровотока и обменных процессов в печени удлиняется период полувыведения альдостерона с 30–35 до ≥ 70 мин, а его концентрация в крови увеличивается в 2–3 раза по сравнению с нормой. На примере механизма действия спиронолактона – конкурентного антагониста альдостерона (является пролекарством) и его активного метаболита – канренона, образующегося в печени под действием цитохрома P450 3A4,

показан механизм не только конкурентного блокирования основных нежелательных эффектов альдостерона на уровне рецепторов, но и нарушения его биосинтеза [10]. По данным исследования кинетики всасывания, распределения и выведения альдактона (действующее вещество – спиронолактон) и его активного метаболита канренона установлено, что поскольку альдактон и лидокаин метаболизируются с помощью цитохрома P450 3A4, нарастание концентрации канренона в плазме крови полностью коррелирует с повышением образования метаболита лидокаина. Таким образом, у пациентов с ХСН при приеме альдактона происходит улучшение клинического состояния, при этом уровень MEGX статистически достоверно увеличивается, а уровень в плазме канренона был достоверно выше, чем альдактона, что свидетельствует об активизации метаболической функции печени на фоне улучшения клинического состояния пациентов с ХСН [3].

Активность СYP3A4 подвержена влиянию многих факторов. Так, у женщин она выше, чем у мужчин, что обусловлено различиями в гормональном статусе. У детей наблюдается низкая активность СYP3A4. У пожилых людей активность СYP3A4 на 40% ниже, чем в среднем возрасте, что во многом связано со снижением массы функционирующей печеночной ткани. Пищевые продукты могут угнетать активность СYP3A4, играя роль ингибиторов (соки и плоды грейпфрута, лайма, помело; некоторые специи – имбирь, черный перец и куркума) или повышать ее, выступая в роли индукторов (некоторые сорта меда). Совместно применяемые ЛС могут также быть ингибиторами и индукторами СYP3A4.

Существуют генетические факторы, влияющие на активность фермента: у носителей аллельного варианта СYP3A4*4 и полиморфного маркера A290G возможно генетически детерминированное снижение активности СYP3A4 [11]. Употребление алкоголя в больших дозах приводит к неспецифическому ингибированию изоферментов цитохрома P450, включая СYP3A4, а в малых и средних – к их индукции. Активность СYP3A4 также снижается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением функции печени, например, при ХСН, так как одним из факторов, влияющих на активность изоферментов цитохрома P450, является гипоксия, связанная с развитием и тяжестью ХСН (различных функциональных классов по NYHA).

Развитие гипоксии у пациентов с ХСН является необратимым процессом. Проблема медикаментозной коррекции этого универсального процесса, происходящего на клеточном уровне при всех критических состояниях организма, относится к числу наиболее важных [12, 13]. Именно поэтому очень важно максимально раннее обеспечение коррекции энергетического обмена и восстановления гомеостаза на уровне клеточных и субклеточных мембран для предотвращения и торможения развития негативных процессов, возникающих при критических состояниях организма [14, 15]. По мнению Л.Д. Лукьяновой и соавт. [16], антигипоксанты (группа ЛС, улучшающих утилизацию циркулирующего в организме кислорода и повышающих устойчивость к гипоксии) – одни из самых перспективных ЛС, применяемых в неотложной медицине. По данным клинических и экспериментальных исследований, у большинства препаратов метаболического действия наличие антиоксидантных свойств усиливает антигипоксический эффект [17].

В.В. Шумянцева и соавт. [18] доказали возможность антиоксидантов выступать в качестве средств регуляции биотрансформации и фармакологического действия ЛС путем изменения активности ферментов метаболизма ксенобиотиков, в

том числе системы цитохрома P450. Поскольку восстановление гемацитохрома P450 является основной стадией в катализе и сопровождается генерированием активных форм кислорода (АФК) [19], вещества, проявляющие антиоксидантные свойства, могут влиять на каталитические функции этого гемопротейна. В электрохимических системах при восстановлении цитохромов P450 также генерируются активные формы кислорода, и можно ожидать влияния веществ-«ловушек» АФК на электрокатализ. Антиоксиданты снижают уровень АФК, так как взаимодействуют с кислородными радикалами. По данным А.А. Маховой, лекарственные вещества, обладающие антиоксидантными свойствами, – этилметилгидроксипиридинамалат (этоксидол) и этилметилгидроксипиридина-сукцинат (мексидол) – также стимулируют восстановление цитохрома P450 3A4, регистрируемое электрохимическими методами, и эффект этоксидола выше, чем мексидола, в среднем на 20% по отношению к этой форме цитохрома P450 [20]. По данным электрохимического исследования этилметилгидроксипиридинамалата *in vitro* В.А. Отделенова [21], с учетом роста катодного тока (что свидетельствует о протекании восстановительных процессов) выявлено индуцирующее влияние этого препарата на CYP3A4.

Для ЛС, метаболизирующегося под действием CYP3A4, изменение активности может иметь клинические последствия. ЛС, метаболизирующиеся в печени, подразделяют на 2 подгруппы – препараты с высоким и низким печеночным клиренсом. Для 1-й подгруппы характерна высокая степень экстракции из крови, обусловленная значительной емкостью метаболизирующих их ферментных систем. Так, среди ЛС 1-й подгруппы (верапамил, лидокаин, алдостерон, метопролол, метоклопрамид, окспренолон, пропранолол и др.) существуют такие, которые, попадая по системе воротной вены в печень, подвергаются активному метаболизму на 50–80% до поступления в системный кровоток (эффект 1-го прохождения). Эти препараты при приеме внутрь назначают в более высоких дозах по сравнению с используемыми при внутривенном введении. Однако когда у препарата с эффектом 1-го прохождения есть активный метаболит (или метаболиты), не уступающий в эффективности самому ЛС, в увеличении дозы необходимости нет (верапамил, пропранолол). Эффект пресистемной элиминации важен для превращения пролекарства в активный метаболит в случае химической неустойчивости или плохой всасываемости этого метаболита из ЖКТ. ЛС этой подгруппы быстро и легко метаболизируются в печени, их печеночный клиренс определяется величиной и скоростью печеночного кровотока. Емкость ферментных систем для 2-й подгруппы ЛС невелика, не является постоянной и может увеличиваться при нарастании дозы ЛС [22–24]. Печеночный клиренс зависит только от активности ферментов и степени связывания препаратов с белками крови. При низкой активности CYP3A4 замедляется биотрансформация ЛС, его концентрация повышается и может выйти за пределы терапевтического диапазона (выше «максимальных безопасных»), что приводит к развитию нежелательной лекарственной реакции (НЛР); в этом случае необходимо применять ЛС в минимальной дозе или выбрать ЛС, не метаболизирующееся CYP3A4. При высокой активности CYP3A4 ускоряется биотрансформация ЛС, его концентрация снижается и может выйти за пределы терапевтического диапазона (ниже «минимальных эффективных»), что приводит к низкой эффективности ЛС или вообще к ее отсутствию; в этом случае необходимо применять ЛС в максимальной дозе или выбрать ЛС, не метаболизирующееся CYP3A4.

Важно отметить, что у ЛС, которое само является пролекарством и только под влиянием CYP3A4 превращается в активный метаболит, при низкой его активности замедляется образование активного метаболита, его концентрация снижается, что может привести к низкой эффективности ЛС или вообще к ее отсутствию, и тогда необходимо применять ЛС в максимальной дозе или выбрать другое ЛС, не метаболизирующееся CYP3A4. А при высокой активности CYP3A4, напротив, ускоряется образование активного метаболита, повышается его концентрация, что может привести к развитию НЛР. Такие препараты применяют в минимальной дозе. При этом оценка активности CYP3A4 может способствовать персонализированному выбору как самого ЛС, так и режима его дозирования, что повысит эффективность и безопасность фармакотерапии [25].

Работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Литература

1. Маррел Р., Греннер Д., Мейс П. и др. Биохимия человека. Т. 2, Пер. с англ. / М.: Мир, 2004.
2. Кукес В.Г. Функциональное состояние некоторых нейроэндокринных систем у больных с хронической недостаточностью кровообращения (материалы клинических, функциональных, биохимических, радиоизотопных и морфологических методов исследования). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970.
3. Кашаева О.В. Состояние метаболической функции печени и оптимизация фармакотерапии у больных хронической сердечной недостаточностью. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002; 19 с.
4. Раменская Г.В. Хроматографическое определение лекарственных средств и их метаболитов для фенотипирования изоферментов цитохрома P450 // Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал. – 2005; 39 (2): 53–6.
5. Sherlock S., Dick R., Van Leeuwen D. Liver biopsy today. The Royal Free Hospital experience // J. Hepatol. – 1985; 1 (1): 75–85.
6. Johnston D., Duffin D. Drug-patient interactions and their relevance in the treatment of heart failure // Am. J. Cardiol. – 1992; 70 (10): 109–12.
7. Berkowitz D. The differential diagnosis of the coronary artery disease and gastrointestinal disorders // Am. J. Cardiol. – 1963; 12: 354–7.
8. Higgins C., Vatner S., Braunwald E. Postprandial redistribution of regional blood flow at rest and during exercise in conscious dogs with experimental heart failure // Am. J. Cardiol. – 1974; 34 (3): 318–24.
9. Zelis R., Nellis S., Longhurst J. et al. Abnormalities in the regional circulations accompanying congestive heart failure // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1975; 18 (3): 181–99.
10. Parthasarathy H., Menard J., White W. et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism // J. Hypertens. – 2011; 29: 980–90.
11. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В. и др. Клиническая фармакогенетика. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 248 с.
12. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы и перспективы фармакологической коррекции гипоксических состояний. В кн.: Фармакотерапия в неврологии и психиатрии / М., 2002; с. 22–34.
13. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. – 1998; 2: 50–5.
14. Лукьянчук В.Д., Савченкова Л.В. Антигипоксанты: состояние и перспективы // Эксперим. и клин. фармакол. – 1998; 61 (4): 72–9.
15. Неговский В.А., Золотокрылина Е.С. Постреанимационная болезнь / М.: Медицина, 1987; 480.
16. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – 1999; 3: 18–25.
17. Столярова В.В. Исследование кардиопротекторного действия препаратов с антиоксидантной активностью при острой ишемии головного мозга // Эксперим. и клин. фармакол. – 2001; 64 (6): 31–3.

18. Шумянцева В.В., Махова А.А., Булко Т.В. и др. Влияние антиоксидантов на электрокаталитическую активность цитохрома P450 3A4 // Биомед. Химия. – 2014; 60 (2): 224–34.

19. Archakov A., Bachmanova G. Cytochrome P450 and Active Oxygen / London: Taylor and Francis, 1990.

20. Махова А.А., Шумянцева В.В., Ших Е.В. и др. Регуляция активности ферментов метаболизма лекарственных препаратов – цитохромов P450 3A4 и 2C9 – биологически активными соединениями // Молекулярная медицина. – 2013; 5: 49–53.

21. Отделенов В.А., Смирнов В.В., Дмитриев А.В. и др. Влияние этилметил-гидроксипиридинамалата на активность CYP3A4: комплексный подход к оценке влияния на систему биотрансформации лекарственных средств // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2013; 3: 30–6.

22. Катцунг-Бертрам Г. Базисная и клиническая фармакология. Т. 1 / СПб: Невский Диалект, 1998; с. 73–86.

23. Мануйлов В.Г., Лучкевич В.С., Румянцев А.П. и др. Основы научно-литературной работы в медицине / СПб: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 1996; 125.

24. Felix C., Walker A., Lange B. et al. Association of CYP3A4 genotype with treatment-related leukemia // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998; 95 (22): 13176–81.

25. Кукес В., Сычев Д., Раменская В. и др. Оценка активности изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) как реальная возможность персонализации фармакотерапии // Врач. – 2008; 3: 13–9.

ROLE OF CYTOCHROME P450 3A4 IN THE METABOLISM OF DRUGS USED TO TREAT CHRONIC HEART FAILURE

A. Zhestovskaya¹, **V. Smirnov**^{1,3}, *Candidate of Pharmaceutical Sciences; Professor A. Prokofyev*^{1,3}, MD; *Professor V. Kukes*¹, *Academician of the Russian Academy of Sciences; Professor D. Sychev*², MD

¹*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

²*Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow*

³*Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow*

The investigation has shown that a change in CYP3A4 activity may have clinical consequences if a CYP3A4-metabolized drug is used at average therapeutic doses.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, cytochrome P450 3A4, aldosterone, metabolism, chronic heart failure