



ПЕЧЕНЬ И ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Михеева О. М.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Михеева Ольга Михайловна
111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86
E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Лекарственные средства метаболизируются в печени для изменения их биологической активности с образованием водорастворимых метаболитов, которые выводятся из организма с желчью и мочой. Степень метаболизма препаратов определяется емкостью ферментов для каждого лекарственного вещества. Система ферментов P450 расположена в микросомальной фракции гепатоцитов. Способность организма метаболизировать лекарственные средства изменяется под влиянием других веществ. При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экстракции их гепатоцитами. Лекарства с высокой печеночной экстракцией обладают риском передозировки. При снижении метаболических возможностей гепатоцита до 70% увеличивается в крови содержание препаратов с низкой печеночной экстракцией, но риск передозировки невелик.

Ключевые слова: метаболизм; цитохром P450; микросомы гепатоцитов; индукция; ингибирование.

SUMMARY

Liver metabolism aims to change the biological activity of drugs to make them water-soluble to be excreted with bile and urine. The degree of metabolism depends on fermentative capacity for each drug (P450 fermentative system is localized in microsomal fraction of hepatocyte). Metabolism ability also changes under the influence of other substances. Liver diseases lead up to decrease of drug clearance and to increase the semi-excretion time because of reduction of liver metabolism. Therefore the drugs usually undergoing intensive liver metabolism necessitate a high risk of overdose when liver diseases present. On the other hand no risk of overdose exist when drugs with low liver metabolism are used.

Keywords: metabolism; cytochrome P450; hepatocyte microsomes; induction; inhibition.

Метаболизм (биотрансформация) — это комплекс физико-биохимических изменений, которым подвергаются лекарственные средства в печени для снижения растворимости в жирах и изменения биологической активности [1–3].

Большинство препаратов растворимы в липидах и неспособны элиминироваться из организма. Превращения данных лекарств необходимы с образованием водорастворимых метаболитов, которые выводятся из организма с желчью и мочой [4–6].

Фармакологически активный препарат может превращаться в другое активное вещество, при этом метаболиты некоторых лекарственных средств

могут быть менее активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Биотрансформация других препаратов приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм лекарственными средствами [7; 8].

Степень метаболизма препаратов определяется емкостью ферментов для данного вещества, скоростью реакций и абсорбции. Если лекарственное средство применяют перорально в небольшой дозе, а емкость ферментов и скорость метаболизма значительны, то большая часть препарата биотрансформируется со снижением его биодоступности. С увеличением дозы лекарственного средства ферментативные системы, участвующие в метаболизме,

насыщаются и биодоступность препарата увеличивается.

Различают два типа химических реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: синтетические и несинтетические.

В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных средств с эндогенными субстратами (глюкуроновая, уксусная и серная кислоты, аденозилметионин, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через функциональные группы: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной и легче выводится из организма [9].

При несинтетических превращениях молекулы лекарственных средств с исходно фармакологической активностью изменяются путем окисления, восстановления и гидролиза в сторону уменьшения, увеличения или полной потери активности.

Несинтетические реакции метаболизма лекарственных препаратов разделяются на две группы: немикросомальные и микросомальные [1].

Немикросомальные ферменты биотрансформируют в печени небольшое число лекарственных веществ путем конъюгации (исключая глюконидную), восстановления и гидролиза (например, ацетилсалициловая кислота) [1].

Большинство микросомальных процессов биотрансформации происходит в печени реакциями окисления, восстановления и гидролиза [1; 9; 10]. Окисление — это процесс присоединения к молекуле лекарственного вещества атома кислорода и/или отщепления атома водорода. Восстановление — это процесс присоединения к молекуле препарата атома водорода и/или отщепления атома кислорода. Гидролиз — это процесс присоединения воды [10].

Микросомальному преобразованию подвергаются жирорастворимые лекарства, которые проникают через мембраны эндоплазматического ретикула гепатоцитов и связываются с цитохромами [1].

Различают две фазы метаболизма лекарственных средств.

В первой фазе метаболизма при участии ферментов происходит процесс гидроксирования, окисления, восстановления или гидролиза. В молекуле появляется химически активный радикал, к которому присоединяется конъюгирующая молекула во второй фазе [6].

Система гемопротеинов P450 расположена в микросомальной фракции гепатоцитов — гладкой эндоплазматической сети. К ней относятся монооксигеназы, цитохром C-редуктаза, цитохром P450 [9].

Цитохром P450 (цито — цитоплазма, хром — цвет, P — пигмент и длина поглощаемой волны 450 нм) назван так потому, что при длительном применении фенобарбитала гепатоциты, синтезируемые гемосодержащий пигмент, после действия окиси углерода поглощали свет длиной волны 450 нм.

Около 10 из 50 идентифицированных изоформ фермента системы P450, структура которых кодируется отдельным геном, влияют на метаболизм лекарственных препаратов в организме человека. На каждой молекуле цитохрома P450 имеется участок для субстрата, способный связывать лекарства. У человека метаболизм лекарств обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450-I, -II, -III.

Воздействие цитохромов P450 происходит по одному из двух конкурентных путей: метаболической детоксикации либо активации.

Ферментативная активность гепатоцита зависит от предшествующей терапии препаратами имеющихся заболеваний печени, генетики, что объясняет гепатотоксический избирательный эффект у некоторых больных.

Активность ферментов бывает интенсивная и слабая, соответственно метаболизм лекарственных веществ происходит быстро или медленно.

Препараты, метаболизируемые CYP2D6, имеют узкий терапевтический индекс, то есть между дозой, необходимой для достижения лечебного эффекта, и токсической дозой существует небольшая разница. При повышении концентрации препарата может проявиться токсическое действие, при снижении — потеря его эффективности.

Цитохром CYP3A4 — основной фермент печени (в общем количестве цитохромов он составляет 60%), метаболизирующий 60% лекарственных препаратов, относится к семейству цитохромов 3, подсемейству A, кодируется геном 4 и отвечает за индукцию или ингибирование микросомальных ферментов [9].

Во второй фазе биотрансформации лекарственные препараты или их метаболиты соединяются с одной, растворимой в воде, молекулой (глутатионом, сульфатом, глюкуронами), утрачивая биологическую активность. В результате образуются растворимые в воде конъюгаты, элиминирующиеся почками или, если их относительная молекулярная масса превышает 200 кДа, с желчью.

Глюкуроновая кислота, образующаяся из глюкозы, относится к важным конъюгирующим веществам, растворимым в воде. Конъюгация веществ с глюкуроновой кислотой приводит к образованию полярных соединений, менее токсичных по сравнению с исходными неконъюгированными продуктами первой стадии.

Врожденная недостаточность образования конъюгатов с билирубином служит причиной гипербилирубинемии с повышением уровня неконъюгированного билирубина (синдром Жильбера).

Способность организма метаболизировать лекарственные средства изменяется под влиянием других веществ. Когда два активных препарата конкурируют за один участок связывания на ферменте, метаболизм препарата с меньшей активностью замедляется и срок его действия увеличивается [9].

Существуют препараты, способные изменять действие ферментов, вызывая быструю или медленную инактивацию других лекарств. Следовательно, врач должен изменить их дозу, чтобы компенсировать этот эффект.

При индукции препарат стимулирует синтез или уменьшает разрушение ферментов, вовлеченных в метаболизм другого лекарства. Вещества, индуцирующие ферменты, растворяются в жирах, служат субстратами ферментов, которые они индуцируют. Препараты, повышающие активность цитохрома P450, называются стимуляторами. В результате повышается скорость метаболизма как самого препарата, вызвавшего индукцию фермента, так и других лекарственных веществ, метаболизирующихся при его участии.

Индукция ферментов характеризуется увеличением их количества и активности, что сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулама печеночных клеток, в которых локализованы метаболизирующие ферменты.

Увеличение содержания ферментов системы цитохрома P450 в результате индукции приводит к повышению выработки токсичных метаболитов.

Употребление алкоголя увеличивает токсичность парацетамола из-за индукции P450-3a (P450-II-E1), который играет важную роль в образовании токсичных метаболитов.

Внезапная отмена или прекращение воздействия индуктора приводит к повышению плазменной концентрации препарата, который ранее интенсивно метаболизировался. Когда курильщики, употребляющие кофе, бросают курить, в плазме крови повышается концентрация кофеина из-за снижения активности CYP1A2, что проявляется головной болью и возбуждением.

Стимуляция метаболизма в организме относится к механизмам адаптации к воздействию инородных веществ, встречающихся в окружающей среде.

Индукция ферментов рассматривается как фактор, ответственный за индивидуальные различия в эффективности препаратов. Может развиваться толерантность к лекарственной терапии, так как эффективная доза становится на фоне индукторов недостаточной.

При врожденной неконъюгированной гипербилирубинемии (синдром Жильбера) желтуху можно нивелировать, используя индукторы.

Индукция ферментов, метаболизирующих лекарства, осуществляется приемом кофе, чая, алкоголя, курением.

Длительный прием лекарства приводит к индукции метаболизирующих его ферментов, в результате его метаболизм возрастает в 2–4 раза.

Быстрота развития и обратимость индукции ферментов зависит от индуктора и скорости синтеза новых ферментов. Этот адаптационный процесс медленный и занимает от нескольких дней до нескольких месяцев.

В отличие от фенобарбитала, развитие действия которого как индуктора требует нескольких недель, рифампицин как индуктор действует через 2–4 дня и достигает своего максимума через 6–10 дней. Индукция ферментов, вызванная рифампицином, приводит к выраженным взаимодействиям с варфарином и верапамилом, что требует наблюдения за больным и коррекцию доз препаратов.

Ингибирование метаболизма лекарственных средств является причиной медикаментозного взаимодействия, что приводит к нежелательному повышению концентрации препарата в крови. Это происходит, когда два лекарственных препарата конкурируют за связь с одним ферментом. Одни препараты метаболизируются первыми, затем вторые, пока ферменты P450 не закончат работу с первым. Второй препарат теряет возможность метаболизироваться и избыточно накапливается в организме.

Если вещество угнетает цитохром, то оно изменяет и метаболизм препарата. Этот эффект заключается в удлинении времени полужизни лекарства и повышении его концентрации. Некоторые ингибиторы (эритромицин) влияют сразу на несколько изоформ ферментов. Чем выше доза ингибитора, тем быстрее наступает его действие и тем больше оно выражено. Ингибирование развивается быстрее, чем индукция, и его можно зарегистрировать через 24 часа от момента назначения ингибиторов. Ингибирование изоформы 3A встречается часто и вызывается большим количеством препаратов (нифедипин, нитроглицерин, верапамил и эритромицин). Это быстро обратимые ингибиторы. Путь введения лекарственного препарата влияет на скорость развития и выраженность угнетения активности фермента. Если препарат вводится внутривенно, то взаимодействие разовьется быстрее [9].

Характерными ингибиторами являются циметидин, ранитидин.

Если ингибитор и лекарство имеют короткий период полураспада, взаимодействие окажется максимальным на 2–4-й день. Столько же времени потребует для прекращения эффекта взаимодействия. В случае одновременного применения варфарина и амиодарона для прекращения ингибиторного эффекта потребуется более месяца, что связано с длительным периодом полураспада последнего.

Этанол, гормоны (тестостерон, альдостерон, эстрадиол, прогестерон, гидрокортизон) угнетают лекарственную метаболическую активность оксидозной системы микросом гепатоцита, поскольку их метаболизм происходит ферментами цитохрома P450.

Лекарственное вещество или его метаболит вступают во взаимодействие с белковыми молекулами паренхимы печени, играя роль гаптена. Белок с измененной структурой становится мишенью

для иммунной агрессии. На мембране гепатоцитов имеются изоферменты P450, индукция которых приводит к образованию антител и иммунному повреждению гепатоцита.

При наличии генетического дефекта в печени лекарство превращается в токсический метаболит, связывается с клеточным белком (глутатионом), приводя к некрозу гепатоцита, а также стимулирует образование антигена (гаптена) и сенсибилизирует Т-лимфоцит, который запускает иммунную гепатотоксичность.

Повторное назначение лекарственного препарата приводит к усилению иммунной реакции.

Генетические различия активности фермента служат причиной развития идиосинкразии на лекарство, сопровождающейся появлением аутоантител, взаимодействующих с микросомами печени.

При приеме умеренного количества лекарств все системы компенсаторно увеличивают свою активность, однако при заболеваниях печени их активность снижена и нарушена способность гепатоцита метаболизировать препараты за счет изменения процессов окисления и глюкуронидизации.

При заболеваниях печени клиренс лекарственных средств уменьшается, а период их полувыведения возрастает в результате снижения экстракции их гепатоцитами и увеличения объема распределения.

Все лекарственные средства, вводимые внутрь, до поступления в системный кровоток проходят через печень, поэтому их разделяют на две группы — с высоким и с низким печеночным клиренсом.

Обычные дозы лекарств с высокой печеночной экстракцией обладают высоким риском передозировки, так как могут вызывать тяжелый токсический эффект при циррозе печени. Опасность кумуляции велика при повторном введении препаратов. Таким образом дозы препаратов должны быть уменьшены соответственно снижению печеночного кровотока.

Клиренс этих препаратов при отсутствии заболеваний печени зависит от интенсивности печеночного кровотока и от особенностей метаболических превращений. В норме после пассажа через печень перорально принятого лекарства этой

группы концентрация его в крови печеночной вены составляет незначительный процент от концентрации в воротной вене, то есть уже на этом этапе значительная часть лекарства метаболизируется. Снижению экстракции препаратов способствует наличие портосистемного и внутripеченочного шунтирования, вследствие чего значительная часть лекарства из желудочно-кишечного тракта попадает в общий кровоток, минуя печень. При уменьшении печеночного кровотока и снижении метаболизирующих способностей печени происходит повышение концентрации препарата в плазме. Так, при снижении выделения препарата печенью с 95 до 90% концентрация его в плазме увеличивается в 2 раза.

Вторая группа веществ — лекарства с низкой печеночной экстракцией. При снижении метаболических возможностей гепатоцита до 70% в крови увеличивается содержание препаратов этой группы после введения однократной дозы, поэтому риск передозировки невелик, но метаболическая недостаточность при длительном назначении препаратов этой группы вызывает их кумуляцию. Печеночный клиренс лекарственных веществ второй группы зависит от емкости ферментативных систем печени.

Если же все ферменты вовлечены в метаболизм лекарственного вещества в связи с очень большой его дозой, скорость метаболизма становится максимальной и не зависит от концентрации в крови и дозы препарата, то это кинетика нулевого порядка. При кинетике первого порядка скорость метаболизма лекарства прямо пропорциональна его концентрации в крови, когда небольшая часть метаболизирующих ферментов вовлечена в процесс. По мере снижения концентрации лекарственных препаратов в крови кинетика может изменяться от процесса нулевого порядка к кинетике первого порядка.

Таким образом, для каждого человека характерен свой метаболизм лекарственных веществ, отличающийся от такового других людей. Индивидуальные особенности зависят от генетических факторов, возраста, пола, функциональных возможностей печени, характера питания больного и сопутствующей фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Введение в клиническую фармакологию. — М.: Мед. информгентство, 2002. — 95 с.
2. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепехин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум паблшинг, 1997. — Вып. 2. — 530 с.
3. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепехин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум Паблшинг, 2000. — 67 с.
4. Белоусов Ю. Б., Ханина Н. Ю. Подходы к выбору дозы лекарственных препаратов у пациентов с циррозом печени // Фарматека. — 2006. — № 1. — С. 76–84.
5. Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А., Каркищенко В. Н. Фармакокинетика. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. — 384 с.
6. Кукес В. Г., Стародубцев А. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. — 227 с.
7. Лоуренс Д. Р. Клиническая фармакология. — М.: Медицина, 1991. — 320 с.
8. Мирошниченко И. И. Основы фармакокинетики. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2002. — 186 с.
9. Полунина Т. Е. Лекарственные поражения печени // Леч. врач. — 2005. — № 3.
10. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 7.