

1 – ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Россия, г. Москва, Трубетцкая ул., 8, стр.2

2 – ФГБУ «Государственный Научный Центр Институт Иммунологии» Федерального Медико-Биологического Агентства России, 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2

1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

2 – National Research Center Institute of Immunology Federal Medical Biological Agency of Russia, 24/2, Kashirskoe highway, Moscow, 115478, Russia

* адресат для переписки:
E-mail:
egorenkov.eugene@gmail.com
Тел.: +7 (916) 740 78 93

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИЕЙ «КОКТЕЙЛЬНЫМ» МЕТОДОМ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ

Е.А. Егоренков^{1,2*}, В.В. Смирнов^{1,2}, Т.Н. Мясникова², Т.С. Романова²

Резюме. Проведено исследование с целью определения активности основных ферментов метаболизма системы цитохрома P450 «коктейльным» методом у пациентов, страдающих лекарственной аллергией с различными сопутствующими заболеваниями, и определения наличия зависимости между возникновением лекарственной аллергией и измененной активностью основных изоферментов CYP.

Ключевые слова: цитохром P450, CYP, коктейльный метод, фенотипирование, лекарственная аллергия.

METABOLIC ACTIVITY STUDY IN PEOPLE WITH DRUG ALLERGY USING «COCKTAIL» PHENOTYPING METHOD

Е.А. Egorenkov^{1,2*}, V.V. Smirnov^{1,2}, T.N. Myasnikova², T.S. Romanova²

Abstract. Study of main CYP isoforms activity using «cocktail» method was conducted on patients suffered from drug allergy with different concurrent diseases in order to determine the presence of correlation between drug allergy appearance and changes in biotransformation activity.

Keywords: cytochrome P450, CYP, «cocktail» method, phenotyping, drug allergy.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство лекарственных веществ, как и любых ксенобиотиков, попадающих в человеческий организм, подвергаются метаболизму с целью ускорения выведения из организма. Одной из основных систем метаболизма является система цитохрома P450, которая представлена многочисленными изоферментами. Каждый из изоферментов обладает сродством к специфическим субстратам и выполняет определённую функцию в процессе метаболизма [1]. Активность изоферментов CYP отличается от человека к человеку и зависит не только от генетических факторов, а так же от пищевого рациона, сопутствующих заболеваний, принимаемых лекарственных веществ, общего состояния организма и многих других. В последнее время становится более актуальным вопрос определения активности метаболизма с целью минимизации риска возникновения различных нежелательных лекарственных явлений, которые могут быть вызваны как повышенной, так и пониженной активностью изоферментов CYP. [2]. Чаще всего в описанной лите-

ратуре для определения активности изоферментов CYP *in vivo* используется метод фенотипирования, который заключается в прямом определении активности того или иного фермента метаболизма лекарственных средств по фармакокинетике его специфического («маркерного») субстрата и его метаболита [3]. Активность определяется путем измерения концентрации субстрата и его метаболита в плазме крови или в моче. На основании этих данных рассчитывается так называемое «метаболическое отношение», равное отношению концентрации субстрата к концентрации его метаболита [4]. Для совместного определения активности сразу нескольких изоферментов разрабатываются «коктейльные» методы, заключающиеся в одновременном приёме нескольких субстратов и параллельном определении активности изоферментов, метаболизирующих данные субстраты [5]. Лекарственная аллергия, являясь вторичной реакцией организма на лекарственные вещества, может проявляться такими неблагоприятными симптомами, как отёк Квинке, эритема, крапивница, анафилактичес-

кий шок. К группе риска развития лекарственной аллергии относятся люди с измененной активностью метаболизма, особенно при совместном приеме нескольких лекарственных средств [6]. Авторами был разработан собственный «коктейльный» метод, который использовался для определения наличия зависимости риска возникновения лекарственной аллергии от изменений в активности основных изоферментов системы цитохрома P450.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимало участие 60 человек, мужчины и женщины от 15 до 85 лет, поделенных на 3 группы по 20 человек. В 1-ую группу входили пациенты с различными сопутствующими патологиями (артроз, тиреотоксикоз, гастрит, ринит и др.), у которых возникла лекарственная аллергия на лекарственные вещества различных фармакологических групп. Во 2-ую группу входили пациенты с лекарственной аллергией на нестероидные противовоспалительные средства, которые им были назначены для лечения хронической сердечной недостаточности. 3-я группа – контрольная, в нее входили пациенты, у которых не имелась лекарственная аллергия в анамнезе. У пациентов 1-ой группы определялась активность изоферментов CYP3A4 и CYP2D6. У испытуемых из 2-ой и 3-ей группы определялась активность изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C9. Для определения активности CYP2C9 пациентам однократно назначался лозартан (25 мг). Определение активности CYP3A4 и CYP2D6 проводилось по специфическим эндогенным субстратам – кортизолу и пинолину. Таким образом, активность ферментов определялась по отношению концентраций в биожидкости (т.н. «метаболическое отношение») изучаемых пар субстрат/метаболит, а именно: лозартан/Е-3174 (CYP2C9), кортизол/6-β-гидроксикортизол (CYP3A4) и пинолин/6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин (CYP2D6). Количественное определение веществ проводилось собственным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией. В качестве исследуемой биожидкости использовалась моча, полученная через 4 ч после приема лозартана. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics, версия 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенной статистической обработки данных были получены следующие значения «метаболических отношений», приведенные в таблице 1.

Значения «метаболических отношений» изоферментов высоко вариативны, что говорит об изначальном различии активности данных изоферментов у каждого испытуемого.

Для выявления статистически значимых различий между значениями «метаболических отношений» между группами был проведен Т-тест для независимых выборок ($\alpha=0,05$).

Таблица 1.

Полученные значения «метаболических отношений»

	«Метаболическое отношение»		
	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
1-ая группа	5,014 ±2,357	1,242±0,710	–
2-ая группа	16,823±13,406	1,334±0,930	2,139±0,908
3-я группа	4,024±4,243	1,743±1,604	2,152±1,649

Таблица 2.

Результаты Т-теста для независимых выборок

Анализируемые пары	Значимость полученного t-критерия		
	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C9
1-ая группа – контрольная группа	0,367	0,210	---
2-ая группа – контрольная группа	0,000	0,330	0,976
1-ая группа – 2-ая группа	0,000	0,728	---

Из полученных данных видно, что с 95% вероятностью имеются статистические различия в активности изофермента CYP3A4 между 1-ой группой и контрольной группой, а также 1-ой группой и 2-ой группой. Активность же других изоферментов статистически не отличается. Таким образом, хроническая сердечная недостаточность как патология может оказывать влияние на метаболическую активность изофермента CYP3A4. Данный изофермент участвует в биотрансформации порядка 70% известных лекарственных веществ, в том числе и нестероидные противовоспалительные средства [1]. Следовательно, на фоне измененной активности изофермента CYP3A4 вви-

ду наличия такого сопутствующего заболевания, как хроническая сердечная недостаточность, могла произойти вторичная реакция организма на принимаемые препараты в виде лекарственной аллергии. Отсутствие статистически значимых различий в активности изоферментов между 1-ой и контрольной группами говорит о том, что измененная активность ферментов метаболизма – далеко не единственный фактор, вызывающий лекарственную аллергию. К тому же, в виду включения в 1-ую группу пациентов с различными заболеваниями, поражающими различные системы органов, так же подтверждается тот факт, что не каждое заболевание влияет на метаболическую активность организма. Для более детального исследования данного вопроса следует увеличить выборку испытуемых, имеющих в анамнезе лекарственную аллергию, а так же разделять их по группам в зависимости от заболевания и пораженной системы органов, с целью получения более информативных данных о влиянии соответствующих заболеваний на активность метаболизма человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены данные о возможной зависимости между возникновением лекарственной аллергии и изменении активности изофермента CYP3A4. Так же полученные данные свидетельствуют о том, что такое заболевание, как хроническая сердечная недостаточность, может вносить изменения в активность метаболических процессов организма в целом, что следует учитывать при назначении лекарственных препаратов с целью минимизации риска возникновения различных нежелательных лекарственных реакций, в том числе лекарственной аллергии. С целью подтверждения полученных данных, а так же для выявления зависимости между изменением активности основных ферментов метаболизма цитохрома P450 и возникновением лекарственной аллергии, следует провести дополнительные исследования с увеличенной выборкой и распределением испытуемых по группам в зависимости от сопутствующего заболевания. Разработанный и используемый в данной работе «коктейльный» метод определения активности изоферментов цитохрома P450 получил подтверждение пригодности для рутинного определения активности метаболической системы пациентов в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.Г. Кукес. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Издательство «Реафарм», 2004. 144 с.

2. Е.А. Егоренков, В.В. Смирнов. «Коктейльные» методы определения метаболической активности изоферментов цитохрома р-450 *in vivo* с помощью биоаналитических методик: обзор существующих методик и перспектива их использования в клинической практике. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (14). С. 184–188.
3. C.F. Samer et al. Applications of CYP450 testing in the clinical setting // *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2013. V. 17(3). P. 165–184.
4. Р.Х. Абдрашитов, А.Е. Петухов, В.В. Смирнов. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения пинолина и его метаболита 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидробета-карболина с целью определения активности изофермента CYP2D6. // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 1 (14). С. 190–194.
5. Handbook of drug metabolism, Second Edition / Ed. by Paul G. Pearson and Larry C. Wienkers – Florida: CRC Press, 2008. 675 p.
6. Drug allergy: an updated practice parameter / Ed. by R. Solensky and D.A. Khan. *Annals of allergy, asthma & immunology*. 2010. V.10. P.273e1-e78.