

Занимательная фармакология: МЕД И ЛЕКАРСТВА

«Это «ж-ж-ж» — неспроста!... А зачем тебе жужжать, если ты не пчела? По-моему, так. А зачем на свете пчелы? Чтобы делать мед. А зачем на свете мед? Чтоб я его ел. По-моему, так!»

Винни-Пух

Известно, что сок грейпфрута влияет на фармакокинетику многих лекарственных средств. Эффект заключается в подавлении активности фермента CYP3A4, который участвует в метаболизме более 60% применяемых лекарств. Ингибирование этой изоформы фермента P450 повышает концентрацию и активность метаболизируемых им препаратов в плазме крови и замедляет их выведение. Напротив, индукторы изоформ цитохрома P450 снижают активность ЛС. Были установлены интересные факты о влиянии меда на изоферменты цитохрома P450 у здоровых пациентов и животных. Вы любите мед? Тогда узнайте больше о роли этого популярного продукта в эффективности фармакотерапии.

«P» И ДРУГИЕ БУКВЫ АЛФАВИТА

Ферменты семейства цитохрома P450 осуществляют окислительную биотрансформацию лекарственных препаратов и ряда других веществ, в том числе эндогенного происхождения, и таким образом выполняют детоксикационную функцию. Например, цитохромы P450 участвуют не только в метаболизме лекарств, но и в превращении гемоглобина в билирубин, синтезе стероидов и пр. Все изоформы цитохрома P450 объединены в семейства CYP1, CYP2, CYP3. Внутри семейств выделены подсемейства A, B, C, D, E. В пределах подсемейств изоформы обозначены порядковым номером. Например, CYP3A4 — наименование четвертого по порядку цитохрома подсемейства «A», семейства «3». Всего существует около 250 различных видов цитохрома P450, из них примерно 50 — в организме человека и только шесть из них (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4) имеют отношение к метаболизму лекарств. CYP3A4 является одним из самых важных для фармации цитохромов. Хотя его активность различна, он не подвержен генетическому полиморфизму. Расположение CYP3A4 на апикальных мембранах энтероцитов тонкой кишки и гепатоцитах облегчает метаболизм лекарств, предшествующий попаданию вещества в системный кровоток, что известно как «эффект первого прохождения».

ВЛИЯНИЕ МЕДА НА ИЗОФЕРМЕНТЫ CYP450

В ходе одного исследования изучали активность ферментов CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4 у 12 здоровых пациентов после приема меда в течение 7 дней. Во время испытаний на CYP2D6 пациентам вводили декстрометорфан, на CYP2C19 — прогуанил, а в качестве маркера активности фермента CYP3A4 рассматривали экскрецию эндогенного 6-бетагидрокортизола. Декстрометорфан и прогуанил не претерпели никаких изменений. Это позволяет предположить, что прием меда не оказывал никакого влияния на активность CYP2D6 или CYP2C19. Тем не менее, поскольку экскреция эндогенного 6-бетагидрокортизола незначительно возросла, это позволяет предположить, что активность CYP3A4 увеличилась. Однако не было установлено, какие именно вещества, входящие в состав меда, приводят к увеличению активности CYP3A4.



НЕ БЫЛО УСТАНОВЛЕНО, КАКИЕ
ИМЕННО ВЕЩЕСТВА, ВХОДЯЩИЕ
В СОСТАВ МЕДА, ПРИВОДЯТ К
УВЕЛИЧЕНИЮ АКТИВНОСТИ CYP3A4

Повышенная активность CYP3A4 была отмечена у 11 из 12 пациентов. Эти результаты позволяют говорить о том, что у большинства людей может наблюдаться выраженный рост активности CYP3A4 при употреблении меда. Разумеется, мед не является стандартизованным веществом, и вполне возможно, что разные его сорта могут оказывать различное влияние на метаболизм ЛС.

МЕД И СУБСТРАТЫ CYP3A4

Субстратами CYP3A4 называют вещества, которые метаболизируются с его участием (см. табл.). Так как вышеописанное исследование маркера CYP3A4 отражает увеличение активности CYP3A4, можно ожидать, что регулярное употребление меда способно снижать эффективность препаратов, метаболизируемых ферментом CYP3A4, по крайней мере, у некоторых пациентов. Например, в ходе исследований на животных выявили снижение концентрации субстратов CYP3A4 в плазме при введении дилтиазема при многократном употреблении меда. Тем не менее, до получения новых сведений целесообразно считать, что регулярное употребление этого продукта может приводить к снижению терапевтического эффекта лекарственных средств, метаболизируемых ферментом CYP3A. В некото-

рых случаях это позволяет уменьшить токсичность ЛС и ускорить их выведение, а иногда может нежелательным образом снижать активность препарата.

ИНДУКТОР+ИНДУКТОР?

А что если мед будет употребляться на фоне приема препаратов-индукторов CYP3A4? Может ли индукция CYP3A4 вследствие приема меда накладываться на индукцию под воздействием, например, индуктора CYP3A4 — карбамазепина? На основе приведенных выше сведений о повышенной активности CYP3A4 можно ожидать снижения концентрации в плазме и усиления выделения таких метаболизируемых ферментом CYP3A4 препаратов, как карбамазепин. Причем сам по себе препарат является мощным индуктором CYP3A4. Тем не менее, с течением времени он способен стимулировать свой собственный метаболизм, и мед должен усилить этот эффект. В ходе одного исследования у 10 здоровых пациентов не было установлено влияния приема однократной дозы меда (30 мл) на фармакокинетику карбамазепина. Действительно, не следует ожидать индукции фермента после однократного приема продукта. Однако результаты исследования на кроликах все же позволили обнаружить повышенный клиренс карбамазепина через 7 дней после начала ежедневного приема меда. Такая же закономерность установлена и относительно антиконвульсанта фенитоина.

РЕЗЮМЕ

Следовательно, наблюдения, собранные в ходе исследований влияния меда на активность CYP450, позволяют говорить о том, что этот продукт может повышать активность CYP3A4 и тем самым

ускорять метаболизм и выделение многих ЛС, не влияя на активность CYP2D6 или CYP2C19. Очевидно, что для увеличения активности CYP3A4 требуется регулярный прием меда в течение нескольких дней или более длительного срока, и маловероятно, что, принимая его от случая к случаю, можно оказывать существенное влияние на концентрацию препаратов в плазме крови.

Руслан Редькин, канд. фарм. наук

Литература:

1. Tushar T, Vinod T, Rajan S, Shashindran C, Adithan C. Effect of honey on CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19 enzyme activity in healthy human volunteers // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2007 Apr;100(4):269-72.
2. Malhotra S, Garg SK, Dixit RK. Effect of concomitantly administered honey on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003 Sep;25(7):537-40.
3. Koumaravelou K, Adithan C, Shashindran CH, Asad M, Abraham BK. Effect of honey on carbamazepine kinetics in rabbits. *Indian J Exp Biol*. 2002 May;40(5):560-3.
4. Sukriti, Garg SK Influence of honey on the pharmacokinetics of phenytoin in healthy rabbits // *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2003 Jun;25(5):367-70.
5. Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzsimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, Rahman A, Thummel KE, Fisher JM, Hollenberg PF, Watkins PB (November 1997). "Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. Decreased enterocyte CYP3A4 concentration and mechanism-based inactivation by furanocoumarins". *Drug Metab. Dispos*. 25 (11): 1228–33.
6. Johnson RM, Mao W, Pollock HS, Niu G, Schuler MA, Berenbaum MR. Ecologically appropriate xenobiotics induce cytochrome P450s in *Apis mellifera* // *PLoS One*. 2012;7(2):e31051. doi: 10.1371/journal.pone.0031051. Epub 2012 Feb 3. *Субстраты, ингибиторы и индукторы CYP3A4.*

Основные субстраты CYP3A4 ¹	Ингибиторы CYP3A4	Индукторы CYP3A4 ²
<ul style="list-style-type: none"> • иммунодепрессанты (циклоспорин, сиролимус, такролимус); • средства, применяемые при химиотерапии (анастрозол, циклофосфамид, доцетаксел, эрлотиниб, тирфостин, этопозид, ифосфамид, паклитаксел, тамоксифен, тенипозид, винбластин, виндезин, гефитиниб); • противогрибковые средства (клотримазол, кетоконазол, итраконазол); • макролиды (klarитромицин, эритромицин); • антидепрессанты (амитриптилин, кломипрамин, имипрамин); • антидепрессанты — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, сертралин); • антипсихотики (арипипразол, галоперидол, зипрасидон, рисперидон); • опиоидные анальгетики (альфентанил, кодеин, метадон, фентанил); • бензодиазепины (алпразолам, клоназепам, мидазолам, флунитразепам); • статины (аторвастатин, ловастатин, симвастатин); • блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, верапамил, дилтиазем, нифедипин, фелодипин); • половые гормоны (левоноргестрел, мифепристон, тестостерон, эстрадиол, этинилэстрадиол, финастерид); • ингибиторы протонной помпы (омепразол, панторазол, лансопразол, рабепразол и эзомепразол); • а также: амиодарон, буспирон, венлафаксин, силденафил и пр. 	<ul style="list-style-type: none"> • ингибиторы ВИЧ-протеаз (индинавир, нелфинавир, ритонавир); • антибиотики-макролиды (klarитромицин, телитромицин, эритромицин); • компоненты сока грейпфрута (бергамоттин); • противогрибковые средства (итраконазол, кетоконазол, флуконазол); • флавоноиды (кверцетин) 	<ul style="list-style-type: none"> • антиконвульсанты и нормотимики (карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин); • зверобой продырявленный (гиперфорин); • различные сорта меда пчелиного; • противотуберкулезные ЛС (рифампицин, рифабутин, рифампин); <p>а также: кипротерон, модафинил, невирапин, фенобарбитал, этравирин, эфавиренз и пр.</p>

