

14. Ензимна инхибиция – механизми, представители, клинична значимост

Доц. д-р М. Мичева дм

14.1.

Оценката на потенциала на определено вещество да инхибира или да индуцира цитохром Р450 ензимите, позволява:

- да се предвидят потенциални токсични взаимодействия с клинична значимост



14.2.

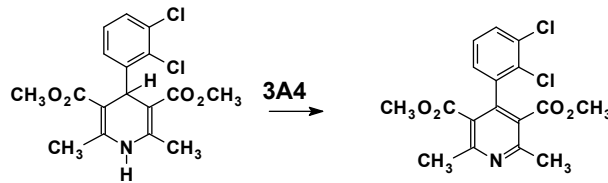
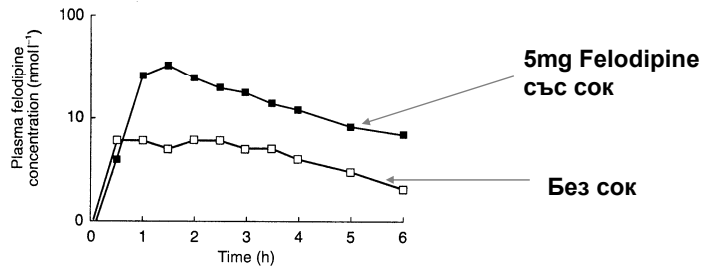
- Ингибция ↓ Активность ↑ Лекарственная концентрация
- Индукция ↑ Активность ↓ Лекарственная концентрация

14.3.

ИНХИБИЦИЯ


14.4.

Ефект на сок от грейпфрут върху плазмената концентрация на Felodipine



Review- D.G. Bailey, et al.; Br J Clin Pharmacol 1998, 46:101-110

14.5.



Centers for Education & Research on Therapeutics™

Single Dose Study

Felodipine Concentration (nmol/L)

Hours after Dose

Sitting Blood Pressure (mmHg)

Hours after Dose

Dresser GK et al *Clin Pharmacol Ther* 2000;68(1):28-34

14.6.

Функционални групи, водещи до инхибиране на цитохром P450 медиация метаболизъм

Механизъм, свързан с инактивиране

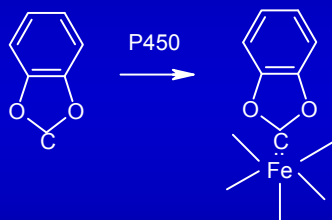
- Крайни олефини (*secobarbital*)
- Ацетилени (*ethinyl estradiol, RU486*)
- Фурани (*bergamottins, furafylline*)
- Тиофени (*tienilic acid*)
- Циклични амини (*phencyclidine*)

Привидно (Quasi) – необратимо инхибиране

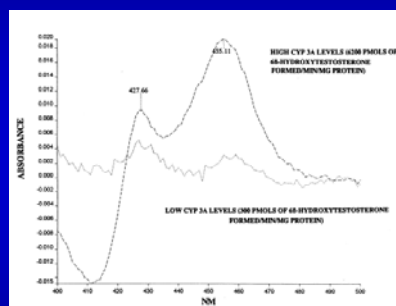
- Aryl or alkyl methylenedioxy съединения (вж. схемата)
- Alkyl or aromatic amines (*TAO, erythromycin*)
- 1,1-Disubstituted and acyl hydrazines (*isoniazid*)

14.7.

СВЪРЗВАНЕ С ЦИТОХРОМ P450 – води до необратимо инхибиране



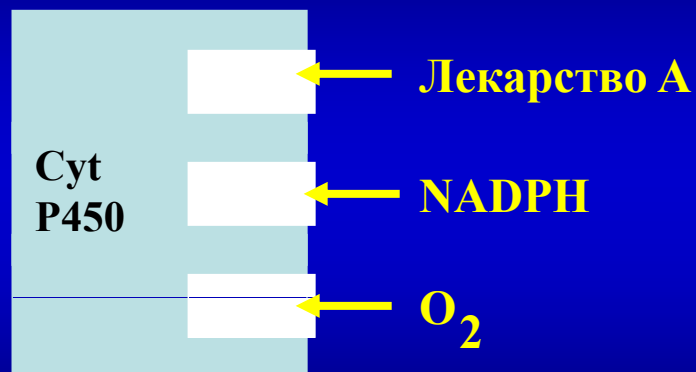
Methylene Dioxyphenyl
производно



UV max λ 455 nm

14.8.

ИНХИБИЦИЯ



14.9.

Инхибиция на цитохром P450

Инхибицията е свързана с намаляване на цитохром P450-медириания метаболизъм.

Лекарства, които се метаболизират от съответен CYP изоензим, са обикновено потенциални инхибитори на този ензим.

Някои лекарства инхибират някои CYP450 изоензими, без да са субстрати на тези изоензими.

Например:

Хинидин е потенциален инхибитор на CYP2D6, но се метаболизира от CYP3A4.

14.10.

СУР450 Инхибиция

Обратима инхибиция

Необратима инхибиция

Привидно (Quasi) - необратима

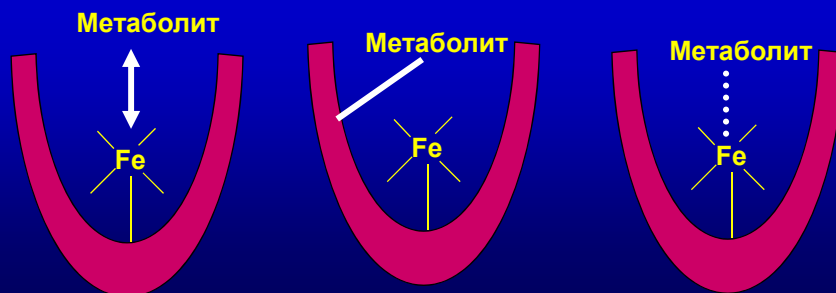
14.11.

Инхибиция

Обратима

Необратима
(алостеричен ефект,
ензимна деструкция)

Привидно (Quasi)-
необратима



14.12.

Видове инхибиция

1. Обратима – инхибиторният ефект изчезва след отстраняване на инхибитора

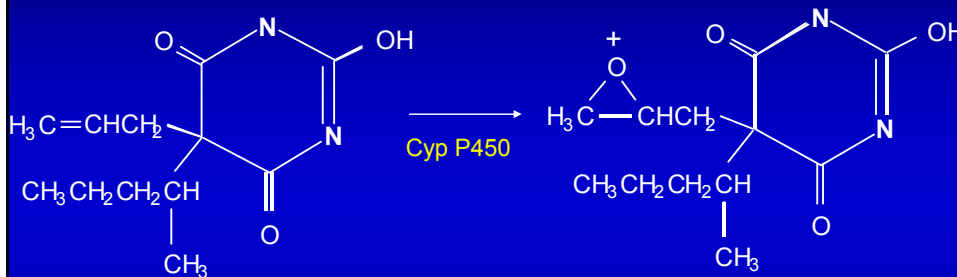
- Компетативна
- Без-компетативна
- Некомпетативна
- Смесена

2. Необратима (или суицидална инактивация)

3. Привидно (Quasi)-необратимо (междинен метаболит, образуващ стабилен комплекс с ензима)

14.13.

Метаболизъм на Secobarbital до “суицидално” инхибиране на собствения метаболизъм



Полученият епоксид под действието на Сур 450 се свързва ковалентно със самия Сур 450 и го инактивира.

За да се възстанови отново ензимната активност на Цитохром Р450 е необходим повторен синтез на протеин.

14.14.

Обратими & Необратими Инхибитори (примери)

Необратими инхибитори

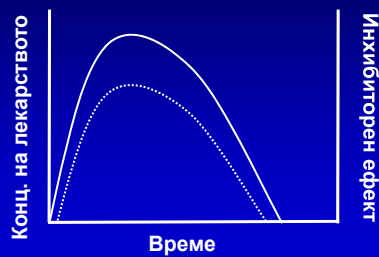
- ◆ Clarithromycin, Troleandomycin, Erythromycin
- ◆ Ritonavir

Обратими инхибитори

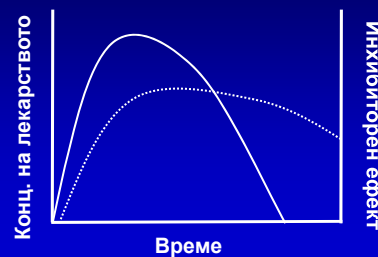
- ◆ Ketoconazole
- ◆ Quinidine, Paroxetine, Fluoxetine

14.15.

Характеристика на инхибиторните ефекти върху концентрация на лекарства в плазмата



Обратима ензимна инхибиция



Необратима ензимна инхибиция

Инхибиторните ефекти водят до ензимно инактивиране.

Ефектът кумулира след всяка следваща доза.

Повечето вещества имат нелинейна фармакокинетика.

Редките случаи на хепатотоксичност са свързани с ковалентно свързани адукти.

При пациенти е по-трудно да бъдат предвидени инхибиторни ефекти.

14.16.

Ензимна инхибиция - *In Vivo* изследване при хора

Ензим: CYP3A4

Субстрат: Terfenadine, доза = 60 mg два пъти на ден

Ketoconazole: 200 mg p.o. на всеки 12 часа

TERFENADINE	КОНТРОЛА	+ КЕТОСОНАЗОЛЕ
Плазмена конц. (ng/mL)	1.3	16-73 пъти
$t_{1/2}$ (час)	~ 12	

Von Moltke et al. Drug Interactions & Adverse Effects, J.Clin Pharmacol, 34: 1222-1227, 1994.

Honig et al, JAMA, March 24/31, Vol 269, No.12, 1513-1518, 1993.

14.17.

CYP3A Inhibitors

- Ketoconazole
 - Itraconazole
 - Fluconazole
 - Cimetidine
 - Clarithromycin
 - Erythromycin
 - Troleandomycin
 - Grapefruit juice
- Системни антимикотици
- Макролидни антибиотици



14.18.

Лекарствена инхибиция

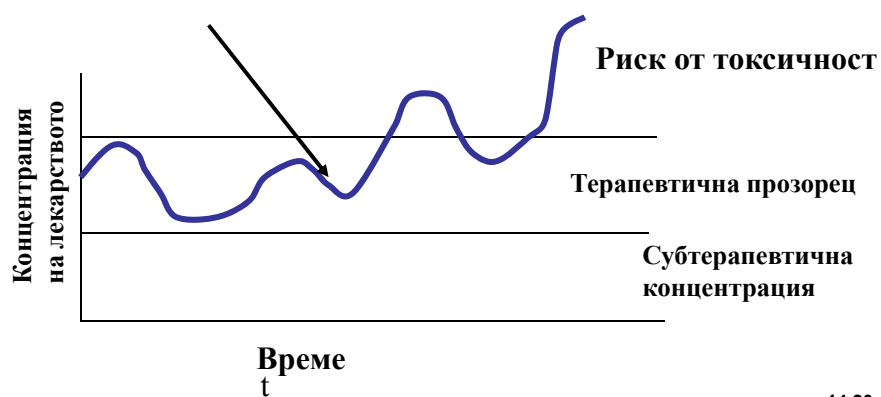
IC_{50} (μM)	Степен на инхибиране
<3	Мощен инхибитор
3-30	Умерен инхибитор
>30	Слаб инхибитор

14.19.

Инхибиция на лекарствения метаболизъм

1. P450

- **циметидин**



14.20.

2. Инхибиция на алдехид дехидрогеназата



14.21.

ИНХИБИТОРИ

- Циметидин
- Дисулфирам
- Антимикотици – Itraconazole
- Флувоксамин & Флуоксетин
- Макролидни антибиотици – еритромицин
- Фенилбутазон
- 4-хинолони - ципрофлоксацин

14.22.

**CIMETIDINE инхибира CYP450 метаболизма на много
лекарства**

Warfarin

Phenytoin

Metoprolol

Labetalol

Quinidine

Caffeine

Lidocaine

Theophylline

Alprazolam

Diazepam

Flurazepam

Triazolam

Chlordiazepoxide

Carbamazepine

Quinidine

Ethanol

Tricyclic
antidepressants

Metronidazole

Calcium channel
blockers

Diazepam

Sulfonylureas

14.23.

**МЕТОДИ ЗА АНАЛИЗ НА НЛР ОТ
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ**

ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ЛАБОРАТОРИИ

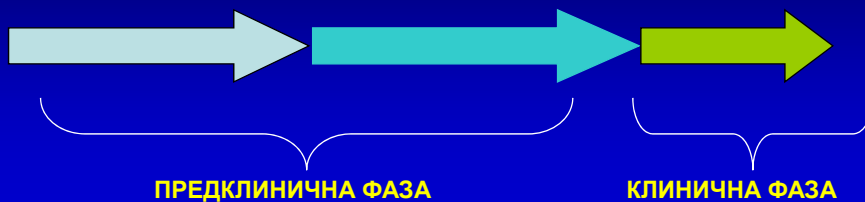
In vivo ефекти - пациенти, гризачи

In vitro ефекти – инхибиране на CYP 450

In vitro ≠ *in vivo*?

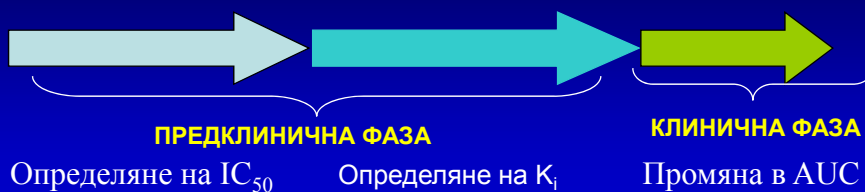
14.24.

СУР Инхибиция: модели и аналитични методи



14.25.

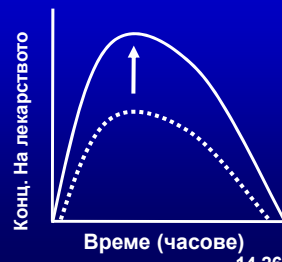
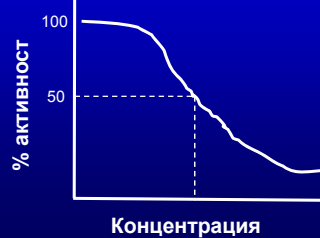
Как да използваме познанията за инхибиция на СУР



Елиминиране на потенциалните инхибитори от изследваната група вещества

Характеристика на инхибицията
Може да се предвиди потенциалът на веществото да участва във взаимодействия

Оценка на промените във фармакокинетиката и ефекта на веществото (повишаване на AUC)



14.26.

Полу-количествено определяне на лекарственото взаимодействие

Връзка между *in vitro* K_i и плазмената концентрация на инхибитора

Възприети указания от съответните регулаторни органи.

$[I]/K_i > 1.0$ ("сигурно" взаимодействие)

$[I]/K_i = 0.1 \text{ to } 1.0$ ("възможно" взаимодействие)

$[I]/K_i < 0.1$ ("малко вероятно" взаимодействие)

$[I]$ = Плазмена концентрация_{max, тотално} (свободно и свързано)

Bjornsson, et al. DMD (2003) and Tucker, et al. Pharm.Res. (2001)

14.27.

