

**15. Ензимна индукция – механизми,
представители, клинична значимост**

Доц. д-р М. Мичева дм

15.1.

**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.

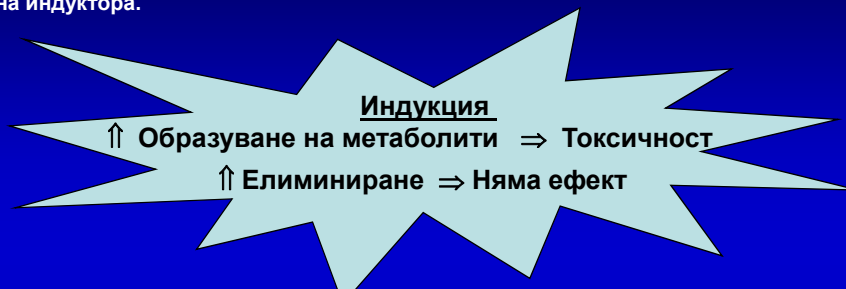


ИНДУКЦИЯ

15.4.

Индукция на цитохром P450

Повишаване на ензимната активност и повишено ниво на ензима под въздействие на индуктора.



Авто-индуктор: лекарство, което индуцира ензим, отговорен за неговия собствен метаболизъм.

Хетеро-индуктор: лекарство, което индуцира ензима, отговорен за метаболизма на друго лекарство.

Понякога едно лекарство може да индуцира и собствения си метаболизъм и метаболизма на други лекарства, ако те се метаболизират от едни и същи ензими.

Клинична значимост:

При лекарствени взаимодействия е възможно постигане на субтерапевтични плазмени нива или натрупване на метаболити

15.5.

МЕХАНИЗЪМ НА CYP-450 ИНДУКЦИЯ

Индукцията се дължи на:

1. Повишен ензимен синтез

- ефектът се постига след 24 часа
(рифампицин – CYP3A4, 1A2, 2C)

- след няколко дни (фенобарбитал – 1 седмица при хора) приемане на индуктора

2. Намалено разграждане

3. Активиране на ензимите

4. Комбинация от 1 и 3

15.6.

Ензимна индукция

- **Индуктори:** барбитурати, рифампицин, варфарин, омепразол, алкохол (хронично приеман), цигарен дим.
- **Ензимни системи:** MFOs (CYP-зависими); глюкуронил трансфераза; ензимни системи, метаболизираци стероиди

15.7.

ИНДУКЦИЯ НА CYP450

CYP1A1, CYP1A2

CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, CYP2C9,
CYP2C10, CYP2C19

CYP3A4

15.8.

ИНДУКЦИЯ НА СУРЗА

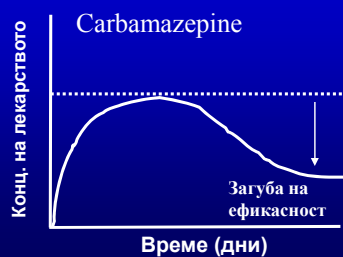
- Индинавир – противовирусно лекарство
- Циклоспорин - имunosупресор
- Карбамазепин - антиепилептик
- Аторвастатин – инхибитор на HMG CoA - редуктаза
- Тамоксифен – антагонист на естрогеновите рецептори

15.9.

Процент редукция в стойностите на AUC, в резултат на индукция на СУРЗА4

Inducer/ Substrate	Rifampicin	Rezulin	St John's Wort	Phenytoin	Carbamazepine
Ethynylestradiol	65%	32%		49%	42%
Midazolam	98%		55%	93%	93%
Cyclosporine	62%	50%	46%	47%	50%
Statins	86%	35%			
Protease Inhibitors	70%		57%		

Повишено елиминирание на лекарства и загуба на ефикасност



15.10.

- **Индукция**
 - Две основни категории СYP индуктори
 - **Фенобарбиталов** – повишава метаболизма на голям брой субстрати, като води до пролиферация на ендоплазматичния ретикулум и СYP в хепатоцитите.
 - **Полициклични ароматни въглеводороди** (например: бензо[а]пирен).
 - Индукцията се явява адаптивен отговор на организма към въздействието на околната среда

15.11.

Характеристика на фенобарбиталовия тип индукция

- Значима хипертрофия на черния дроб
- Увеличен микрозомален протеин, mg/g черен дроб
- Пролиферация на ендоплазматичния ретикулум
- Повишена NADPH цитохром P450 редуктаза в черния дроб
- Повишен синтез на цитохром P450 изоензимите в черния дроб: СYP 2B1, 2B2
- Повишен протеинов синтез
- Повишена транскрипция на ДНК
- Генно регулиране

15.12.

Фенобарбитал – индуцирана активност на ЛМЕС

Cytochromes P450 (2B1, 2B2)*

Aldehyde dehydrogenase*

Epoxide hydrolase

NADPH: Cytochrome P450 reductase

UDP-glucuronosyltransferase

Glutathione S-transferase

*Специфично CYP 450 (2B1, 2B2) изоформи и aldehyde dehydrogenase са най-силно индуцируеми.

15.13.

Примери: фенобарбиталов тип индуктори

Група	Лекарство	Степен на индукция
Антибиотици	Rifampicin	4
Антиконвулсанти	Diphenylhydantoin	3
Антипсихотици	Chlorpromazine	2
NSAIDs	Phenylbutazone	3
Орални противодиабетни	Tolbutamide	3
Седативни	Phenobarbital	4

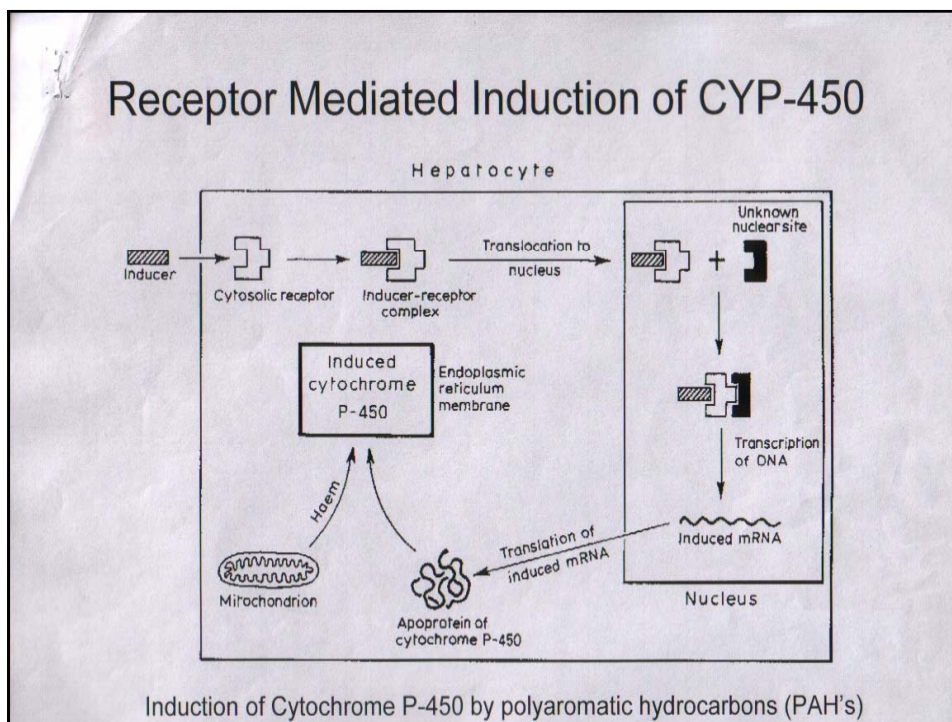
15.14.

ПОЛИЦИКЛИЧЕН ВЪГЛЕВОДОРОДЕН ТИП ИНДУКЦИЯ:

ХАРАКТЕРИСТИКА:

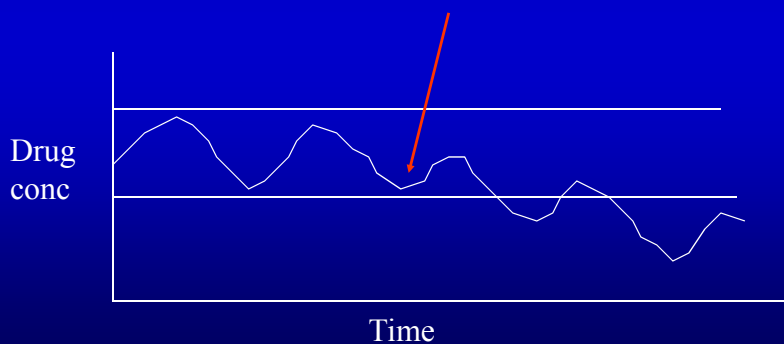
1. Индукцията се медира чрез **специфичен цитозолен рецептор (AhR)**, който се свързва с индуктора. Комплексът индуктор-AhR се транслокира в ядрото, където се иницира транскрипцията на гените *CYP1A1*, *1A2*, *1B1*.
2. Установяват се повишени нива на изоензимите *CYP1A1*, *CYP1A2*, *1B1*.
3. Индукцията на тези изоформи води до продукцията на токсични метаболити. Например: Бензопиренът, лиганд за AhR, индуцира собствения си метаболизъм и се **биоактивира** до токсични метаболити (канцерогени)
4. Наблюдава се леко уголемяване на черен дроб, слабо повишаване на протеинния синтез, липса на повишен фосфолипиден синтез, без промяна в кръвния и жлъчен ток, не настъпва и повишаване на NADPH-цитохром P450-редуктазната активност. Ефектът настъпва от 3-ия до 6-ия час след максимум 24-48 часа.
5. **Индуктори (лиганди):**
 Ксенобиотици - ПЦВВ- триметилхолантрен (3-МС), β нафтофлавон, бензопирен, диоксан и др.
 Ендобиотици – продукти на триптофана, тетрапироли – билирубин, продукти на арахидоновата к-на, простагландин G
 Някои храни, съдържащи каротеноиди

15.15.



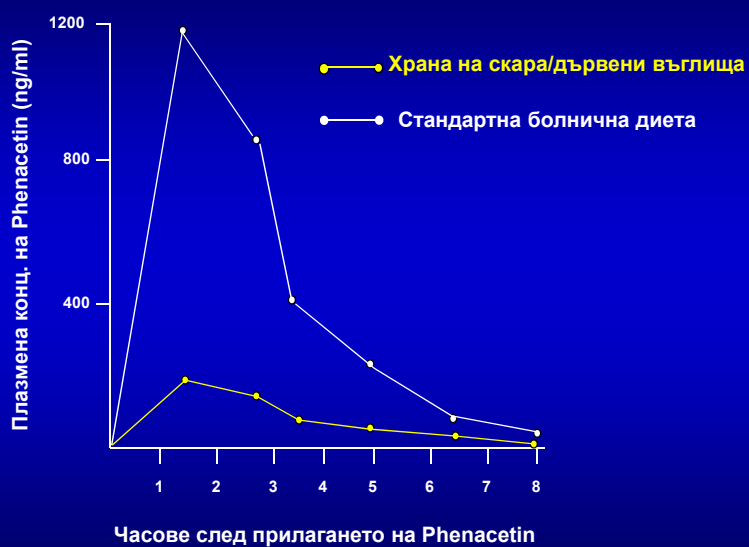
P450 индукция

Фенобарбитал
Цигарен дим, 3-methylcholanthrene



15.17.

Индукция на Фенацетинов метаболитъм



15.18.

Други типове индукция...

- **Клофибратен тип (индуцира се основно от клофибратна киселина)** – наблюдава се пролиферация на пероксизомите, както и индукция на отделни изоформи на цитохром P450, свързани с метаболизма на мастните киселини.
- **Стероиден тип (индуцира се от прегненолон 16 α -карбонитрил, дексаметазон)** – включва се активиране на транскрипцията, повишаване нивото на mRNA, а така също и нейното посттранскрипционно стабилизиране (те са свързани предимно с индуцирането на CYP3A). Към този тип индуктори могат да бъдат отнесени – стероидни продукти, макролиди и др.
- **Алкохолен тип индукция (CYP2E1)** – най-вероятно неговият механизъм е на посттранскрипционно ниво, свързан с протектиране на ензима от разграждането му. При диабета тази изоформа е също индуцирана – най-вероятно чрез стабилизиране на mRNA нивата, а не чрез протеинов синтез. CYP2E1 се индуцира още от изониазид, ацетон, гладуване и неконтролиран диабет.

15.19.

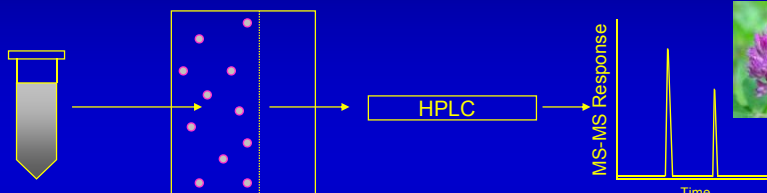
Методи за изследване на ензимната индукция

- ❖ **In Vitro**
 - Чернодробни срезове
 - Първични хепатоцити
 - Клетъчни линии и др.

- ❖ **In Vivo/Ex Vivo**

15.20.

Токсикологичен скрининг на екстракти от червена детелина, използвайки ултрафилтрация LC-MS-MS



Инкубация на:
Растителен екстракт,
GSH, NADPH
и чернодробни
микросоми

Микрозомалният
протеин се
отстранява чрез
използване на
30,000 MWCO
ултрафилтрираща
мембрана

Метаболитите
и други малки
молекули
се разделят
чрез HPLC

Анализът позволява
да се уловят селективно
GSH конюгати

Не се установява наличието на реактивни метаболити в екстракт от червена детелина (*T. pratense*)

15.21.

Клинични примери за ензимна индукция

Индуктор	Лекарство	Ефект
Phenobarbital	Warfarin	↑ ефективната доза 10 пъти
Phenytoin	Cyclosporin A	Значимо редуциране на Cmax и AUC
Carbamazepine	Warfarin Theophylline Oral contraceptives	Значимо намаляване на $t_{1/2}$
Rifampicin	Ethinylestradiol Cyclosporine Lidocaine ifosfamide	↑ значимо метаболизъм
St. John's wort	Oral contraceptives	↑ значимо метаболизъм намалена ефикасност

15.22.

