

Половые различия в биотрансформации лекарственных средств: значение для проведения клинических исследований лекарственных средств

Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, В.Г. Кукес

Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова
Институт клинической фармакологии НЦ «ЭСМП» МЗ РФ

Долгое время клинические исследования лекарственных средств I и II фазы у женщин не проводились, что было связано с опасениями негативного воздействия на возможную беременность и плод. Это привело к тому, что половые различия в фармакокинетике многих лекарственных средств (ЛС) стали изучаться только в последние 10 лет. Выяснилось, что особенно выражены половые различия в процессе биотрансформации ЛС.

Результаты множества исследований говорят о том, что интенсивность метаболизма ЛС-субстратов изофермента цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4) выше у женщин, чем у мужчин. Следствием этого является более высокий метаболический клиренс данных ЛС у женщин по сравнению с мужчинами. Долгое время считалось, что эти различия обусловлены различной активностью CYP3A4 у женщин и мужчин [3, 9]. Так активность CYP3A4 у женщин, в среднем, на 40% выше, чем у мужчин. Повышенную активность CYP3A4 у женщин объясняли индуцирующей способностью эстрогенов и прогестерона, которые, как полагают, стимулируют экспрессию гена этого изофермента [8]. Однако экспериментальных работ, подтверждающих это предположение, недостаточно. А *Kharasch и соавт.* (1997) и *Kashuda и соавт.* (1998) показали, что фармакокинетика субстратов CYP3A4 мидазолама и алфетанила не изменялась в различные фазы менструального цикла и не зависит от динамики половых гормонов у женщин [10, 11]. Кроме того, в исследованиях *Schmucker и соавт.* (1990), *Shimada и соавт.* (1994), *George и соавт.* (1995) не было продемонстрировано различий в количестве CYP3A4 в печени мужчин и женщин [5, 18, 21].

Schuetz и соавт. (1995) указывает на то, что хорошо известный феномен межиндивидуальных различий в фармакокинетике ЛС-субстратов CYP3A4 обусловлен различным содержанием у индивидуумов гликопротеина-Р [19]. Гликопротеин-Р* представляет собой АТФ-зависимый белок переносчик, локализованный на мембране гепатоцитов, при этом он способствует выве-

дению своих субстратов в желчь. Гликопротеин-Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков. Известно, что многие ЛС-субстраты CYP3A4 являются одновременно и субстратами гликопротеина-Р. Причем, показано, что содержание гликопротеина-Р у мужчин в 2,4 раза выше, чем у женщин [19]. Это положение лежит в основе гипотезы, согласно которой половые различия в фармакокинетике ЛС, одновременно являющихся субстратами CYP3A4 и гликопротеина-Р, обусловлены именно различным содержанием, а следовательно и активностью, гликопротеина-Р у мужчин и женщин [4]. У мужчин, в отличие от женщин, подобные ЛС не успевают метаболизироваться под действием CYP3A4, так как быстро выводятся гликопротеином-Р в желчь, следовательно именно у мужчин будет отмечаться более низкая интенсивность метаболизма (рисунок).

Так, при в/в введении эритромицина, являющегося одновременно субстратом CYP3A4 и гликопротеина-Р, интенсивность его метаболизма была достоверно выше у женщин, чем у мужчин [23]. В то же время фармакокинетика мидазолама при в/в введении и его метаболита 1-гидроксимидазолама достоверно не различалась у мужчин и женщин [12, 14]. Скорее всего это связано с тем, что мидазолам не является субстратом гликопротеина-Р, в то время как метаболизируется CYP3A4.

Верапамил, так же как и эритромицин, одновременно является субстратом CYP3A4 и гликопротеина-Р. При в/в введении верапамила интенсивность его метаболизма также была больше у женщин, чем у мужчин.

* Гликопротеин-Р также локализован на мембране клеток слизистой кишечника, где он выполняет роль своеобразного насоса, выкачивающего некоторые ЛС из клетки в просвет кишечника. Гликопротеин-Р также обнаруживается в структурах гематоэнцефалического барьера, эпителии проксимальных почечных канальцев, опухолевых клетках и т.д.

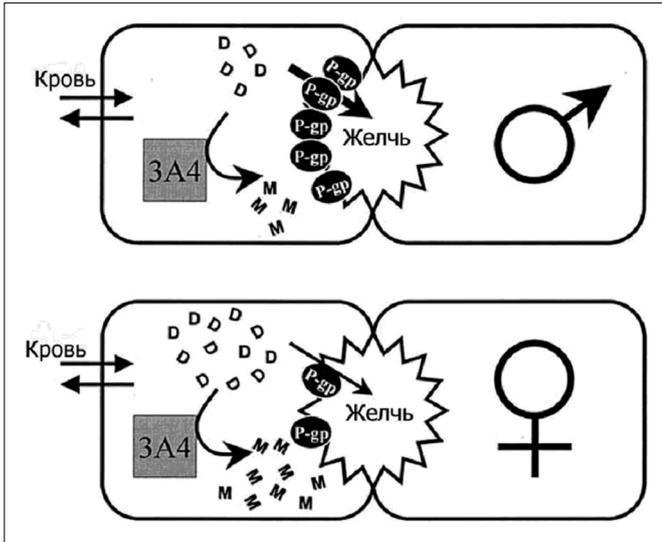


Рисунок. CYP3A4 и гликопротеин-P гепатоцитов мужчин (вверху) и женщин (внизу) (по Simmins, 2002). Объяснение в тексте. Примечание: D – лекарственное средство, М – метаболит, P-gp – гликопротеин P.

Таким образом, половые различия в метаболизме ЛС при его в/в введении будут отмечаться только в тех случаях когда оно одновременно является субстратом CYP3A4 и гликопротеина-P (таблица). Если ЛС является только субстратом CYP3A4, то при его в/в введении биотрансформация данного ЛС не будет зависеть от пола (см. таблицу).

Однако, продемонстрировано, что если ЛС, одновременно являющееся субстратом CYP3A4 и гликопротеина-P, вводится *per os*, то у некоторых из препаратов (эбастин, дилтиазем, метадон и др.) никаких половых различий в фармакокинетике не будет [7, 13]. Гипотеза [4] пока не способна объяснить данный феномен.

Таблица 1

Некоторые лекарственные средства, являющиеся субстратами CYP3A4 и (или) гликопротеина P

Лекарственные средства – субстраты CYP3A4 и гликопротеина-P	Лекарственные средства – субстраты только CYP3A4
Аторвастатин	Алфетанил
Верапамил	Буспирон
Дилтиазем	Диазепам
Ловастатин	Лидокаин
Метадон	Триазолам
Метилпреднизолон	
Преднизолон	
Симвастатин	
Такролимус	
Церивастатин	
Циклоспорин	
Эбастин	
Эритромицин	

Косвенным подтверждением гипотезы [4] являются результаты подгруппового анализа исследования DIG, в котором изучалось влияние дигоксина на прогноз у больных с хронической сердечной недостаточностью и синусовым ритмом. Оказалось, что минимальная равновесная концентрация дигоксина у женщин была достоверно выше, чем у мужчин, в то время как дозы дигоксина были выше у мужчин по сравнению с женщинами. Это сопровождалось большей частотой случаев дигиталисной интоксикации у женщин. Авторы предполагают, что причиной этого феномена является именно большее содержание гликопротеина-P у мужчин.

Таким образом, большинство авторов склоняется к выводу, что никаких половых различий в активности CYP3A4 нет [14, 15]. Однако у женщин продемонстрировано более выраженное повышение активности CYP3A4 под действием ЛС-индукторов (рифампицин) [6].

Не найдено и различий в активности CYP2C9 у мужчин и женщин [15]. Однако показано, что активность CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 больше у мужчин, чем у женщин [22]. Исследований, посвященных клиническому значению этих различий, пока нет.

Есть указания на более высокую активность изофермента цитохрома P-450 1A2 (CYP1A2) у мужчин. Однако многие авторы связывают это с большим распространением курения среди мужчин, так как известно, что ПАУ, содержащиеся в табачном дыме индуцируют этот изофермент, что приводит к более интенсивному метаболизму ЛС-субстратов CYP1A2 [21].

Вопрос о половых различиях во II фазе метаболизма ЛС остается открытым из-за недостаточного количества работ, посвященных этой проблеме. Однако известно, что активность глюкуронирования выше у мужчин, чем у женщин.

На сегодняшний день на основании проведенных исследований можно сделать следующее предположение, что проведение клинических исследований ЛС, в том числе и исследований биоэквивалентности, в группах, разделенных по половому признаку необходимо в следующих случаях:

- ЛС является одновременно субстратом CYP3A4 и гликопротеина-P при его парентеральном применении;
- ЛС является исключительно субстратом гликопротеина-P.

На наш взгляд, применение подобного подхода позволит дифференцировано подойти к разработке режимов дозирования у мужчин и женщин, что будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

Кроме того, существование половых различий в метаболизме ЛС, по-видимому, диктует необходимость проводить клинические исследования ЛС отдельно у мужчин и женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты- М.: Реафарм, 2004. с. 18-27, с. 40-47.
2. Фищенко В.П. Фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств: значение пола добровольцев и пациентов. Вестник НЦ ЭГКЛС. 2001; 3 (7): 34-35.
3. Christians U, Bleck JS, Lampen A, Bader A, Thiesemann C, Kliem V, et al. Are cytochrome P450 3A enzymes in the small intestine responsible for different cyclosporine metabolite patterns in stable male and female renal allograft recipients after co-administration of diltiazem? *Transplant Proc* 1996;28:2159-61.
4. Cummins L. Sex-related differences in the clearance of cytochrome P450 3A4 substrates may be caused by P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 75: 56-67.
5. George J, Byth K, Farrell GC. Age but not gender selectively affects expression of individual cytochrome P450 proteins in human liver. *Biochem Pharmacol* 1995;50:727-30.
6. Gorski JC, Vannaprasath S, Hamman MA, Ambrosius WT, Bruce MA, Haehner-Daniels B, Hall SD. The effect of age, sex, and rifampin administration on intestinal and hepatic cytochrome P450 3A activity. *Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;74(3):275-87.
7. Gupta SK, Atkinson L, Tu T, Longstreth JA. Age and gender related changes in stereoselective pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:325-31.
8. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995;50:222-39.
9. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992;44:275-83.
10. Kashuba AD, Bertino JS Jr, Rocci ML Jr, Kulawy RW, Beck DJ, Nafziger AN. Quantification of 3-month intraindividual variability and the influence of sex and menstrual cycle phase on CYP3A activity as measured by phenotyping with intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:269-77.
11. Kharasch ED, Russell M, Garton K, Lentz G, Bowdle TA, Cox K. Assessment of cytochrome P450 3A4 activity during the menstrual cycle using alfentanil as a noninvasive probe. *Anesthesiology* 1997;87:26-35.
12. Kinirons MT, O'Shea D, Kim RB, Groopman JD, Thummel KE, Wood AJ, et al. Failure of erythromycin breath test to correlate with midazolam clearance as a probe of cytochrome P4503A. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:224-31.
13. Krecic-Shepard ME, Barnas CR, Slimko J, Jones MP, Schwartz JB. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000;40:219-30.
14. Lown KS, Thummel KE, Benedict PE, Shen DD, Turgeon DK, Berent S, et al. The erythromycin breath test predicts the clearance of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:16-24.
15. Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(5):329-42.
16. Rathore S. S., Wang Y., Krumholz H. M. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411, Oct 31, 2002.
17. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(6):349-51.
18. Schmucker DL, Woodhouse KW, Wang RK, Wynne H, James OF, McManus M, et al. Effects of age and gender on in vitro properties of human liver microsomal monooxygenases. *Clin Pharmacol Ther* 1990;48:365-74.
19. Schuetz EG, Furuya KN, Schuetz JD. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1011-8.
20. Schwartz JB, Capili H, Wainer IW. Verapamil stereoisomers during racemic verapamil administration: effects of aging and comparisons to administration of individual stereoisomers. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:368-76.
21. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-23.
22. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther*. 1999 Oct;24(5):339-46.
23. Watkins PB, Turgeon DK, Saenger P, Lown KS, Kolars JC, Hamilton T, et al. Comparison of urinary 6-beta-cortisol and the erythromycin breath test as measures of hepatic P450IIIa (CYP3A) activity. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:265-73.