

Транспортная система гликопротеина-Р и фармакокинетика лекарственных средств

А.И.Ташенова

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Ташенова Асият Имамбековна – к.м.н., доцент, соискатель филиала «Клиническая фармакология» НЦБМТ РАМН, 109240 Москва, Яузская 11, тел./факс (495) 915 58 01, e-mail: elmed@yandex.ru.

Обзор посвящен значению гликопротеина-Р в фармакокинетике лекарственных средств. Субстратами гликопротеина-Р является большое число лекарственных средств, применяемых в клинической практике. На активность гликопротеина-Р влияют различные факторы, включая межлекарственное взаимодействие и полиморфизм гена MDR1, кодирующего гликопротеин-Р. Изучение этих факторов может способствовать прогнозированию фармакологических эффектов.

Ключевые слова: фармакокинетика, транспортеры, гликопротеин-Р, фармакогенетика.

Разработка методов, позволяющих индивидуализировать фармакотерапию, является одной из важнейших задач клинической фармакологии [2]. Это, прежде всего, связано с недостаточной эффективностью и безопасностью даже современных лекарственных средств (ЛС). Так, по данным разных авторов, у 10-40% пациентов применение ЛС оказывается не эффективным [19]. В тоже время, только в США ежегодно умирает около 100000 человек и более 2 миллионов госпитализируются по поводу нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [19]. Сейчас выявлено множество причин, которые могут лежать в основе межиндивидуальных различий фармакологического ответа: пол, возраст, функциональное состояние органов и систем (прежде всего, ЖКТ, пече-

ни, почек, крови), характер течения заболевания и его этиология, сопутствующая терапия (в том числе и медикаментозная) и т.д. [1]. Однако из них наиболее важными являются:

- взаимодействие с другими ЛС;
- генетические факторы, которые становятся причиной от 20-95% всех неблагоприятных ответов (неэффективность и/или НЛР) организма человека на ЛС.

Общепринято, что наиболее клинически значимым является влияние этих факторов на фармакокинетические процессы ЛС, функционирование которых зависит от состояния системы детоксикации ксенобиотиков, центральную роль в функционировании которой играет транспортер гликопротеин-Р [4].

Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет со-

бой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различные ксенобиотики (рис. 1), в том числе и ЛС [4]. Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам. Однако экспрессия гена гликопротеина-Р обнаружена и в нормальных тканях организма человека. Гликопротеин-Р обнаружен в энтероцитах, гепатоцитах, клетках проксимальных почечных канальцев, и эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного). В кишечнике гликопротеин-Р выполняет роль своеобразного насоса, «выкачивающего» ЛС из клетки в просвет кишечника. Располагаясь в гепатоцитах, гликопротеин-Р способствует выведению ксенобиотиков в желчь. Гликопротеин-Р эпите-

лия почечных канальцев участвует в активной секреции ксенобиотиков в мочу. Гликопротеин-Р эндотелиоцитов гистогематических барьеров препятствует проникновению ксенобиотиков в ЦНС, яичники, яички, через плаценту (рис. 2). Таким образом, гликопротеин-Р является адаптационным механизмом, возникшим в процессе эволюции для защиты организма человека от ксенобиотиков: основной функцией гликопротеина-Р является препятствие всасыванию ксенобиотиков, а при их попадании в организм – скорейшее выведение [13].

Следует отметить, что содержание гликопротеина-Р значительно различаются у мужчин и женщин. Так, Schuetz и соавт. (1995) показано, что экспрессия гена, кодирующего гликопротеин-Р (MDR1) у мужчин в 2,4 раза превышает женщин [17]. По мнению Cummins (2002), именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин [5].

Таблица 1

Локализация и функция гликопротеина-Р (MDR1) в организме человека

Локализация	Функция
«Внешняя» мембрана энтероцитов	«Выкачивание» из энтероцитов в просвет кишечника липофильных ксенобиотиков
Базолатеральная мембрана гепатоцитов	Активная секреция липофильных ксенобиотиков в желчь
Базолатериальная мембрана клеток проксимальных почечных канальцев	Активная секреция липофильных ксенобиотиков в мочу
Внешняя» мембрана эндотелиоцитов гемато-энцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного барьеров	«Выкачивание» из эндотелиоцитов в просвет сосуда липофильных ксенобиотиков – предотвращение их проникновения в ЦНС, яичники, яички и через плаценту

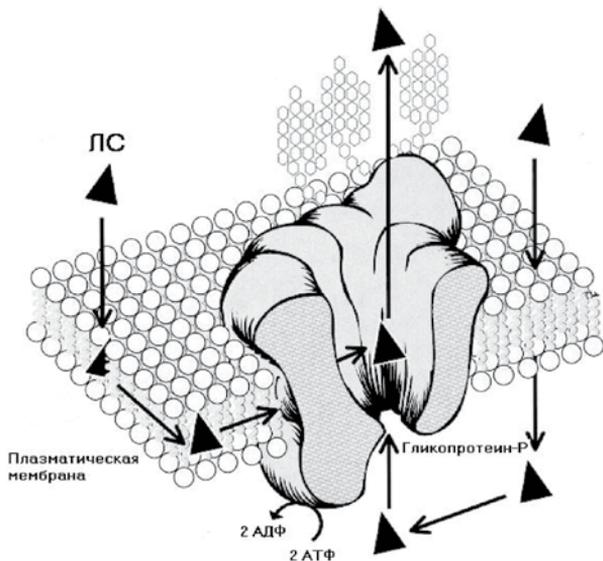


Рис. 1. Механизм функционирования гликопротеина-Р (MDR1) (по Marzolini и соавт., 2004 [14] в модификации). Примечание: ЛС – лекарственное средство, АТФ – аденозинтрифосфат, АДФ – аденозиндифосфат.

Субстратами гликопротеина-Р являются ряд широко применяемых ЛС: сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), блокаторы H1-гистаминовых рецепторов, макролиды, некоторые цитостатики, противоретровирусные препараты и др. (табл. 2) [13, 14]. Следует отметить, что многие ЛС-субстраты гликопротеина-Р, одновременно являются субстратами СYP3A4.

Роль гликопротеина-Р в фармакокинетике ЛС хорошо изучена на моделях животных в качестве которых использовали «накаутных» мышей линии CF-1 с дефицитом гликопротеина-Р (mdr1). Фармакокинетика ЛС-субстратов гликопротеина-Р (дигоксина, циклоспорина, винбластина) значительно изменена у «накаутных» мышей в виде более полного всасывания, угнетения выведения в желчь и мочу, повышения

проникновения ЛС через гисто-гематические барьеры [4, 14].

Подобные же изменения фармакокинетики ЛС-субстратов гликопротеина-Р наблюдаются в организме человека при их совместном применении с ЛС, являющимися его ингибиторами (верапамил, хинидин, кетоконазол, спиронолактон, карведилол и др.). При этом отмечается увеличение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р (за счет более полного всасывания и замедления выведения), а, следовательно, увеличивается и риск развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) (табл. 2). Например,

хинидин повышает концентрацию дигоксина в плазме, увеличивая риск дигиталисной интоксикации именно за счет угнетения активности гликопротеина-Р. Кроме того, есть данные, что ингибиторы гликопротеина-Р способны повысить проницаемость гематоэнцефалического барьера для некоторых ЛС. Так, показано, что тот же хинидин способствует проникновению лоперамида (субстрат гликопротеина-Р) в ЦНС, при этом лоперамид вызывает, не характерные для него «морфиноподобные» эффекты [13].

У гликопротеина-Р имеются и индукторы (табл. 2), повышающие его активность, при этом отмечается снижение концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови (за счет угнетения всасывания и ускорения выведения), а, следовательно, и недостаточная эффективность ЛС (табл. 2) [14].

**Субстраты, ингибиторы и индукторы гликопротеина-R
(по Marzolini и соавт., 2004 [14] с дополнениями)**

ЛС	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
Амиодарон	–	√	–
Амитриптиллин	√	–	–
Аторвастатин	√	√	–
Бромокриптин	–	√	–
Верапамил	√	√	–
Дексаметазон	√	–	√
Дигоксин	√	–	–
Дилтиазем	√	–	–
Дипиридомол	–	√	–
Домперидон	√	–	–
Зверобой проды- рявленный (гиперфорин)	–	–	√
Интраконазол	√	√	–
Карведилол	–	√	–
Кетоконазол	–	√	–
Кларитромицин	–	√	–
Кортизол	√	–	–
Левифлоксацин	√	–	–
Лозартан	√	–	–
Ловастатин	√	–	–
Лоперамид	√	–	–
Метадон	–	√	–
Метилпреднизолон	√	–	–
Морфин	√	–	√
Никардипин	–	√	–
Ондансетрон	√	–	–
Пароксетин	√	–	–
Пентазоцин	–	√	–
Прогестерон	–	√	–
Пропафенон	–	√	–
Ранитидин	√	–	–
Резерпин	–	√	–

Ретиноевая кислота	–	–	√
Рифампин	√	–	√
Сертралин		√	–
Спарфлоксацин	√	–	–
Спиронолактон	–	√	–
Такролимус	√	√	–
Талинолол	√	–	–
Телмисартан	√	–	–
Терфенадин	√	–	–
Тетрациклин	√	–	–
Фескофенадин	√	–	–
Фенитоин	√	–	–
Фенобарбитал	√	–	–
Фенотиазин	–	–	√
Флуоксетин	–	√	–
Хлорпромазин	–	√	–
Хинидин	√	√	–
Целипролол	√	–	–
Циклоспорин	√	√	–
Циметидин	√	–	–
Эритромицин	√	√	–

В настоящее время в клинических исследованиях, активность глико-

протеина-P оценивается по фармакокинетике его специфического («маркерного») субстрата фексофенадина [13, 14].

Также фармакокинетическое взаимодействие гликопротеина-P может происходить с лекарственными растениями, что имеет определенное клиническое значение [12]. Имеются данные о том, что зверобой является мощными индукторами гликопротеина-P т.е. он способен повысить активность этого транспортного белка [4, 13]. Совместное применение препаратов зверобоя с ЛС-субстратами гликопротеина-P приводит к снижению концентрации послед-

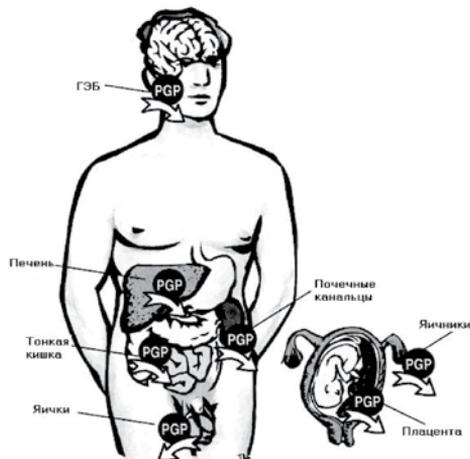


Рис. 2. Локализация гликопротеина-P (MDR1) в организме человека (по Marzolini и соавт., 2004 [14] с дополнениями).

них в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии [13]. Так, показано, что описанному механизму зверобой снижает ингибиторы ВИЧ-протеиназ индинавира и саквинавира [16]. Недавно, Dresser и соавт. (2003) была изучена фармакокинетика дигоксина у больных одновременно принимающих зверобой, оказалось что зверобой в 1.8 раз снижал концентрацию дигоксина [7]. Автор предполагает, что этот феномен также обусловлен индуцирующей способностью зверобой по отношению к гликопротеину-Р [7]. На основании экспериментальных работ высказывается предположение, что из всех компонентов зверобой ответственным за индукцию гликопротеина-Р является гиперфорин [13]. Появились данные об ингибирующем влиянии расторопши пятнистой по отношению к гликопротеину-Р, однако клиническое значение этого феномена пока не изучено. Полученные в последние годы данные говорят о том, что все новые ЛС в том числе и растительно-го происхождения должны быть изучены в плане их индуцирующего или ингибирующего влияния на гликопротеин-Р.

Однако не решен вопрос о том, на каких моделях животных проводить подобные исследования. Очевидно, что для решения этой проблемы необходимо провести исследования по сопоставлению процессов индукции и ингибирования гликопротеина-Р у животных и человека. Кроме того, не ясно влияет ли полиморфизм гена гликопротеина-Р (MDR1) на процессы индукции и ингибирования гликопротеина-Р.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (MDR1) обладает полиморфизмом [14]. В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 аллельных вариантов, представляющих собой замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой т.н. полиморфизмы одного нуклеотида (single nucleotide polymorphism). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности (табл. 3). Полиморфизмы C1236T (в 12 экзоне) и C3435T (в 26 экзоне) локализованы в промоторной зоне гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии (табл. 3) [14].

Таблица 3

Аллельные варианты гена гликопротеина-Р (MDR1)

Полиморфизм	Экзон	Изменения в нуклеотидной последовательности ДНК	Результат полиморфизма
G2677T	21	2677G→T	Ala893Ser
G2677A	21	2677G→A	Ala893Thr
C1236T	12	1236C→T	Снижение экспрессии
C3435T	26	3435C→T	Снижение экспрессии

Как показали исследования последних лет, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант C3435T, представляющий собой замену в нуклео-

тидной последовательности в положение 3435 цитозинового нуклеотида на тимидиновый. Частота аллельного варианта C3435T значительно варьирует в различ-

ных этнических группах (табл. 4). В исследованиях *in vitro* было показано, что у индивидуумов с генотипом ТТ отмечается снижение экспрессии гена MDR1 в 12-перстной кишке [11], в CD56+ лейкоцитах [6, 10], в почках [18]. Снижение экспрессии гена MDR1 в кишечнике и почках должно приводить к снижению количества гликопротеина-Р в этих органах, и, следовательно, к более полному всасыванию и замедленному выведению ЛС-субстратов гликопротеина-Р. В результате, у индивидуумов с ТТ генотипом должны обнаруживаться высокие концентрации ЛС-субстратов гликопротеина-Р в плазме крови. Так в исследовании Hoffmeyer и соавт., снижение экспрессии гена MDR1 у пациентов с генотипом ТТ, сопровождалось высокими уровнями дигоксина в плазме крови [11]. Хотя существуют работы в которых авторы не обнаружили различий в

экспрессии гена MDR1 у лиц с ТТ и СС генотипом в тонкой кишке [9, 18], костном мозге, плаценте [20], CD56+ лейкоцитах и CD34+ лейкоцитах [15]. В то же время Nakamura и соавт., изучив экспрессию гена MDR1 у 13 здоровых японцев обнаружили, что экспрессия гена MDR1 была не ниже, а выше у лиц с генотипом ТТ. Авторы предполагают, что различия во влиянии полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1 у лиц из различных этнических групп, можно объяснить дополнительным влиянием на экспрессию продуктов других генов. Противоречивые результаты исследований влияния полиморфизма С3435Т на экспрессию гена MDR1 в различных органах и тканях заставляют активно продолжать работу в этом направлении.

Распространенность аллельного варианта С3435Т широко варьирует в различных этнических группах (табл. 4) [8].

Таблица 4

Распространенность генотипов аллельного варианта С3435Т гена гликопротеина-Р (MDR1) в различных этнических группах

	Генотип		
	СС	СТ	ТТ
Англичане	24%	48%	28%
Немцы	28%	48%	24%
Кенийцы	70%	26%	4%
Афроамериканцы	68%	31%	1%
Суданцы	52%	43%	6%
Португальцы	22%	42%	36%
Китайцы	32%	42%	26%
Филиппинцы	38%	42%	20%
Японцы	35%	53%	12%

Таким образом, актуальными являются исследования ингибирующего и индуцирующего влияния ЛС (в т.ч. и растительного происхождения) на активность гликопротеина-Р. Подобного рода исследования необходимы для прогнозирования

активности гликопротеина-Р. Подобного рода исследования необходимы для прогнозирования

ния фармакокинетических взаимодействий на уровне гликопротеина-P. При этом также актуальным является поиск моделей для изучения данного типа взаимодействий. Кроме того, результаты, полученные в исследованиях по изучению влияния полиморфизма гена гликопротеина-P (MDR1) на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС, противоречивы. Выяснение значения полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеина-P для индивидуализации фармакотерапии возможно только если будут продолжены клинические исследования по изучению влияния полиморфизма гена MDR1 на фармакокинетику, фармакодинамику, а также эффективность и безопасность ЛС-субстратов гликопротеина-P. Необходимы также клинические исследования по изучению оптимальных режимов дозирования ЛС-субстратов гликопротеина-P для пациентов в зависимости от генотипа по полиморфным маркерам гена MDR1, кодирующего гликопротеина-P.

Список литературы

1. **Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева Л.А. Каркищенко В.Н.** Фармакокинетика. Ростов-на-Дону. Феникс. 2001. 383 с.

2. **Кукес В.Г.** Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм, 2004, с. 113-120.

3. **Кукес В.Г., Шух Е.В., Сычев Д.А., Булаев В.М., Раменская Г.В.** О взаимодействии биологически активных добавок, содержащих лекарственные растения, с лечебными средствами. Вопросы питания, 2003, 72 (№5): 39-43.

4. **Ayrton A, Morgan P.** Role of transport proteins in drug absorption,

distribution and excretion *Xenobiotica* 2001;31:469-497.

5. **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.

6. **Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, Eichelbaum M, Fromm MF.** MDR1 gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 May;53(5):526-34.

7. **Dresser K. et al.** Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:32-43.

8. **Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I.** Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003 Aug;59(4):303-12.

9. **Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, Inui K.** C3435T polymorphism in the MDR1 gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics.* 2002 Aug;12(6):451-7.

10. **Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schaeffeler E, Fischer J, Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF.** The C3435T mutation in the human MDR1 gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics.* 2001 Jun;11(4):293-8.

11. **Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, John A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U.** Functional

polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Mar 28;97(7):3473-8.

12. **Izzo AA, Ernst E.** Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. Drugs 2001;61:2163-75.

13. **Kim RB.** Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. Drug Metab Rev 2002;34:47-54.

14. **Marzolini, Paus, Buclin, Kim.** Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. Clin Pharmacol Ther 2004;75:1.

15. **Oselin K, Gerloff T, Mrozikiewicz PM, Pahkla R, Roots I.** MDR1 polymorphisms G2677T in exon 21 and C3435T in exon 26 fail to affect rhodamine 123 efflux in peripheral blood lymphocytes. Fundam Clin Pharmacol. 2003 Aug;17(4):463-9.

16. **Piscitelli SC, Burstein AH, Chaitt D, Alfaro RM, Falloon J.** Indinavir

concentrations and St John's wort. Lancet 2000;355:547-8.

17. **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.

18. **Siegmund M, Brinkmann U, Schaffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, Fritz P, Burk O, Decker J, Alken P, Rothenpieler U, Kerb R, Hoffmeyer S, Brauch H.** Association of the P-glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. J Am Soc Nephrol. 2002 Jul;13(7):1847-54.

19. Silber BM in «Pharmacogenomics», Ed. **Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F.** New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.

20. **Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, Takahashi M, Kurata Y, Kigawa J, Higuchi S, Terakawa N, Otsubo K.** Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. J Pharmacol Exp Ther. 2001 Jun;297(3):1137-43.

Transport system glycoproteina-P and pharmacokinetics of generic drugs

A.I.Tashenova

The review is devoted value glycoproteina-P in pharmacokinetics of drugs. Substrats of glycoproteina-P are the great number of the drugs applied in clinical practice. Activity glycoproteina-P is influenced by various factors, including intermedicinal interaction and polymorphism of gene MDR1, the coding glycoproteina-P. Studying of these factors can promote forecasting of pharmacological effects.

Keywords: pharmacokinetics, transporters, glycoproteina-P, pharmacogenetics