

Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива использования в клинической практике

В. В. Смирнов^{1,2}, Е. А. Егоренков², Л. М. Красных¹, Г. Ф. Василенко¹, Г. В. Раменская^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования Первый Московский
государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, Москва, Россия

Статья поступила 24.03.2016 г. Принята к печати 21.11.2016 г.

Резюме: Одной из распространенных проблем современной медицины является риск возникновения нежелательных реакций при приеме различных лекарственных средств. Причины развития таких реакций могут быть разными, однако чаще всего они возникают из-за повышенной или пониженной активности системы ферментов метаболизма ксенобиотиков, в основе которой лежит система изоферментов цитохрома P450 (также известная как CYP). В настоящее время разработан ряд различных методик, позволяющих оценить активность данной системы у конкретного пациента. Авторами были изучены основные методы определения активности ферментов метаболизма лекарственных средств, подходы к их внедрению в клиническую практику и перспективы их использования с целью персонализации фармации и рационализации фармакотерапии.

Ключевые слова: цитохром P450; CYP; фенотипирование; персонализированная медицина; фармакотерапия.

Библиографическое описание: Смирнов ВВ, Егоренков ЕА, Красных ЛМ, Василенко ГФ, Раменская ГВ. Определение активности ферментов метаболизма лекарственных средств — перспектива использования в клинической практике. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (4): 28–32.

Лекарственные препараты представляют собой мощное оружие в руках врачей, предназначенное для лечения всевозможных заболеваний. Однако помимо непосредственно полезного для человека фармакологического эффекта, у многих людей вследствие приема препаратов проявляются различные побочные эффекты, которые в некоторых случаях могут не представлять особой важности и опасности, но в других могут серьезно повлиять на жизнь пациента и процесс лечения.

С момента становления фармакотерапии и клинической фармакологии, одной из наиболее острых проблем является обеспечение максимальной безопасности при приеме лекарственных препаратов. Существует большое число разновидностей нежелательных реакций, которые на практике проявляются у пациента различными неблагоприятными (вплоть до фатальных) явлениями как на уровне отдельного органа, так и на уровне систем органов и организма в целом.

В большинстве случаев возникновение нежелательных реакций связано с изменением фармакокинетики лекарственных средств (ЛС).

Нередко фармакокинетические параметры, связанные с процессами всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛС, для одного и того же препарата варьируют у различных пациентов. Причиной этого явления являются врожденные или приобретенные отклонения в синтезе или работе ферментов печени, непосредственно отвечающих за метаболизм ЛС.

Соответственно, при повышенной или пониженной активности ферментов метаболизма наблюдаются отличия фармакокинетических параметров от

ожидаемых, что может привести как к отсутствию фармакологического эффекта (при повышенной активности), так и к нежелательным реакциям (при пониженной). Таким образом, проблема определения активности ферментов метаболизма ЛС является актуальной, и методики определения активности могут оказать помощь врачам в минимизации риска возникновения нежелательных реакций.

В данной статье описаны методики определения активности соответствующих изоферментов метаболизма и их применение в клинической практике с целью корректировки дозирования ЛС и рационализации фармакотерапии.

ЦИТОХРОМ P450 КАК ОСНОВНАЯ СИСТЕМА МЕТАБОЛИЗМА ЛС

Цитохром P450, в литературе часто обозначаемый CYP, представляет собой группу ферментов, которые осуществляют не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвуют в синтезе стероидных гормонов, холестерина, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана A₂, простациклина I₂). Впервые цитохром P450 идентифицировали Klingenberg и Garfincell в микросомах печени крысы в 1958 г. Филогенетические исследования показали, что цитохромы P450 появились в живых организмах около 3,5 миллиардов лет назад. Цитохром P450 является гемопротеином, т.е. содержит гем.

Наибольшее количество цитохрома P450 находится в гепатоцитах. Однако изоферменты цитохрома P450 можно обнаружить и в других органах: кишечнике, почках, легких, надпочечниках, головном мозге, коже, плаценте, миокарде. Важнейшим свойством

цитохрома P450 является способность метаболизировать практически все известные химические соединения. Наиболее важной реакцией при этом является гидроксилирование [1].

Цитохром P450 имеет множество изоформ — изоферментов, которых на данный момент выделено более 1000. Изоферменты цитохрома P450 по классификации Nebert (1987) принято разделять по близости (гомологии) нуклеотид/аминокислотной последовательности на семейства, а последние, в свою очередь, на подсемейства. Таким образом, на сегодняшний день насчитывается около 36 семейств и 29 подсемейств. У каждого изофермента CYP имеются своя роль в процессе метаболизма ксенобиотиков и свой специфический субстрат [2].

Несмотря на все обилие существующих ферментов метаболизма, непосредственно в метаболизме лекарственных средств главную роль играют не более 10 изоферментов CYP, при этом данные изоферменты отвечают за метаболизм практически всех известных лекарственных средств, а именно 95 % [1–3]. Так, например, вклад одного из изоферментов, CYP3A4, в общие процессы метаболизма составляет 35 %, при этом он метаболизирует лекарственные средства различных фармакологических групп. Остальные изоферменты имеют более узкий набор специфических веществ-субстратов, однако процент их вклада в метаболизм также значителен. Например, вклад изофермента CYP2C9, ответственного за метаболизм многих непрямых антикоагулянтов и пероральных гипогликемических лекарственных средств, составляет около 12 %; вклад изофермента CYP2D6, отвечающего за метаболизм некоторых трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина, — 16 %.

Таким образом, для определения активности ферментов метаболизма лекарственных средств необходимо выбрать те изоферменты, которые вносят наибольший вклад в эти процессы.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА *IN VIVO*

Межиндивидуальные различия в скорости метаболизма ЛС наиболее часто являются причиной аналогичных различий в фармакокинетике, а, следовательно, в фармакологическом ответе. Основные параметры метаболизма ЛС зависят от генетически детерминированной активности того фермента, которым этот препарат метаболизируется. Помимо этого, скорость биотрансформации также зависит от некоторых внешних факторов, таких как возраст, пол, пищевой рацион, табакокурение и др.

Существует два основных подхода к изучению активности ферментов биотрансформации в организме:

- генотипирование — «косвенный» метод определения активности фермента метаболизма ЛС на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- фенотипирование — «прямой» метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛС по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита.

За последние два десятилетия благодаря разработке метода ПЦР стало возможным выявлять и диагностировать различные мутации в генах, ответственных за синтез ферментов метаболизма ксенобиотиков, которые могут существенно влиять на

активность ферментов, нарушая работу системы метаболизма ксенобиотиков. Метод генотипирования позволяет на основе генетической информации получить ферментативный «портрет» конкретного человека. Ряд фармакогенетических исследований позволил снизить риск возникновения нежелательных реакций вследствие передозировки препаратами с узким терапевтическим окном, как, например, варфарин, некоторые психоактивные ЛС и др. [4].

Основными недостатками генотипического метода определения активности изоферментов CYP является то, что данные об активности собираются без учета влияния окружающих факторов на организм. Поскольку генетическая информация не меняется во времени, то и активность ферментов, определяемая методом генотипирования, не меняется во времени. Таким образом, данные генотипирования необходимо подтверждать изучением активности ферментов метаболизма в реальном, текущем времени [5].

Субстратная специфичность определенных ферментов метаболизма ЛС позволила разработать методы их фенотипирования. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике его специфического субстрата, называемого «маркерным» субстратом, путем измерения его концентрации и концентрации его метаболита в плазме крови или в моче. На основании этих данных рассчитывается так называемый «метаболический» индекс, равный отношению концентрации ЛС к концентрации его метаболита, который непосредственно дает информацию об активности соответствующего фермента метаболизма [6].

Фенотипирование позволяет, изучая динамику концентрации ЛС одновременно с их метаболитами, определить, связано ли значительное отклонение концентрации ЛС в крови у пациента (от средних терапевтических значений) с изменениями на стадии всасывания лекарственного препарата или на стадии его метаболизма. Изучение концентрации метаболитов ЛС позволяет ответить на вопрос, в какой степени изменение фармакологического эффекта после приема ЛС в различное время суток связано с изменением активности ферментов или функциональной активности органов и систем. Фенотипирование позволяет анализировать возможность взаимодействия нескольких ЛС при их совместном применении за счет перекрестного увеличения или уменьшения активности различных ферментов метаболизма. Помимо прочего, фенотипирование позволяет определить степень влияния отдельных пищевых продуктов, напитков, курения и прочих внешних факторов на активность изоферментов цитохрома P450 [7, 8].

Таким образом, наиболее полную и информативную картину активности изоферментов цитохрома P450 предоставляет метод фенотипирования. Авторами был разработан ряд фенотипических методик определения активности различных изоферментов CYP (как совместно нескольких изоферментов, так и по отдельности).

УСОВЕРШЕНСТВОВАННАЯ МЕТОДИКА ФЕНОТИПИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ИЗОФЕРМЕНТА CYP2C9 («ЛОЗАРТАНОВЫЙ ТЕСТ») И ЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Изофермент CYP2C9 принимает участие в метаболизме многих ЛС разных фармакологических групп: нестероидные противовоспалительные препа-

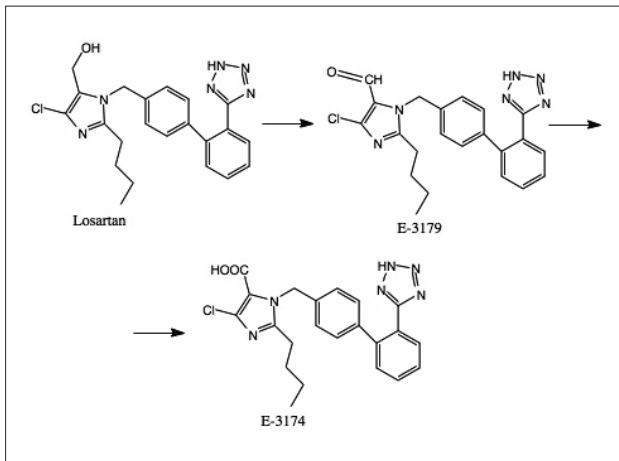


Рис. 1. Метаболизм лозартана под действием CYP2C9

раты (НПВП), антикоагулянты, пероральные гипогликемические средства и др. Число «медленных» метаболизаторов по этому изоферменту составляет примерно 1–3 % среди европейцев и 5 % среди россиян, что обуславливает возникновение нежелательных реакций у этих людей по причине данной особенности их организма [4].

В качестве вещества-субстрата данного изофермента был выбран лозартан — лекарственное средство, диуретик, ингибитор рецепторов ангиотензина II типа. Данный препарат был выбран в связи с его относительной дешевизной, безопасностью и возможностью максимально точно определить его концентрацию в биожидкостях организма. В процессе метаболизма (рис. 1) под действием изофермента CYP2C9 лозартан превращается в свой метаболит — лозартановую кислоту, или E-3174 [9].

Важную роль в метаболизме лозартана играет также изофермент CYP3A4, метаболизируя некоторую долю лозартана, поэтому судить об активности CYP2C9 лишь по метаболическому индексу пары лозартан/E-3174 неверно; необходимо также определить активность изофермента CYP3A4 и провести корректировку расчетов. Для определения активности изофермента CYP3A4 используется кортизол, являющийся эндогенным веществом-субстратом данного изофермента. Кортизол под влиянием CYP3A4 метаболизируется в 6-β-гидроксикортизол [10, 11].

Была разработана методика совместного количественного определения вышеперечисленных веществ в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием. Разработанная методика была валидирована по основным параметрам биоаналитических методик: селективность, линейность, точность и прецизионность.

Данная методика определения активности изофермента CYP2C9 была апробирована на добровольцах, находящихся на стационарном лечении в кардиологическом отделении Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАН. В исследовании приняли участие 16 пациентов обоего пола в возрасте от 18–67 лет. Пациенты были разделены на 2 группы. Одна группа получала в сопутствующем лечении нифедипин и ловастатин. Вторая — только ловастатин.

Нифедипин — гипотензивный препарат, производное 1,4-дигидропиридина, антагонист ионов

кальция — является характерным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4. Связываясь с белками плазмы практически полностью (94–99 %), он метаболизируется изоферментом CYP3A4 с появлением активных метаболитов. Данное ЛС очень часто используют в исследованиях, связанных с изучением активности каких-либо изоферментов цитохрома P450, если необходимо снизить активность CYP3A4 [1, 12].

Ловастатин — гиполипидемическое средство из группы статинов, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Является пролекарством, поскольку имеет в своей структуре закрытое лактоновое кольцо, которое после поступления в организм гидролизует. Подвергается интенсивному метаболизму при «первичном прохождении» через печень, окисляясь до нескольких метаболитов, часть из которых фармакологически активна. Основным ферментом в этих протекающих реакциях является изофермент CYP2C9 [13].

Последовательность отбора образцов проб мочи у пациентов. Первый отбор проб проводили в момент поступления пациента в стационар до начала фармакотерапии. Вечером накануне исследования пациент принимал таблетку лозартана (доза 50 мг), запивая одним стаканом воды. Утром (не менее 8 ч после приема лозартана) проводили сбор утренней мочи. Отбирали порцию объемом 5 мл. До начала анализа допускается замораживание и хранение при температуре минус 15 °С. Второй отбор проводили по той же методике через 2 недели после начала лечения.

Концентрации лозартана и его метаболита, кортизола и его метаболита в моче определяли методом ВЭЖХ на приборе «Agilent 1200» с масс-спектрометрическим детектором 6120 («Agilent», США) методом абсолютной калибровки.

Пациенты получали сопутствующую терапию различными ЛС, что могло повлиять на результаты хроматографирования. Но в связи с тем, что масс-спектрометрический анализ является селективным, то наличие других ЛС в моче не повлияло на результаты хроматографического анализа.

Данные об усредненных значениях максимальной концентрации лозартана, E-3174, кортизола и 6-β-гидроксикортизола приведены в таблице 1.

На основе полученных значений концентраций были рассчитаны метаболические индексы для каждого из пациентов (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов первой группы, принимавших нифедипин и ловастатин, значение метаболического индекса (отношение концентрации метаболита к концентрации вещества) уменьшилось как у кортизола, так и у лозартана, что говорит о снижении активности обоих изоферментов CYP3A4 и CYP2C9.

У пациентов второй группы, принимавших только ловастатин, значение метаболического индекса лозартана уменьшилось без понижения значения данного индекса у кортизола, что говорит об ингибировании только CYP2C9. В это же время изофермент CYP3A4 обладал такой же активностью и мог с большей долей вероятности участвовать в метаболизме лозартана, что еще раз доказывает необходимость одновременного изучения активности обоих изоферментов при исследовании активности изофермента CYP2C9 у конкретного пациента.

На основании данных результатов была проведена корректировка дозирования ЛС с целью поддер-

Таблица 1

СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛОЗАРТАНА, Е-3174, КОРТИЗОЛА И 6-β-ГИДРОКСИКОРТИЗОЛА У ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ

Группа	До лечения, концентрация, нг/мл				После лечения, концентрация, нг/мл			
	Лозартан	Е-3174	Кортизол	6-β-гидроксикортизол	Лозартан	Е-3174	Кортизол	6-β-гидроксикортизол
1	1967,58±265,81	3126,31±514,00	12,04±2,09	52,83±9,54	1015,33±210,66	1261,76±187,46	31,14±8,37	41,50±8,66
2	1582,64±288,20	3316,11±401,78	25,58±10,09	61,00±9,90	1083,79±352,06	1199,31±359,97	17,79±1,90	59,29±9,96

Таблица 2

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИНДЕКС Е-3174/ЛОЗАРТАН (МИ-1) И 6-β-ГИДРОКСИКОРТИЗОЛ/КОРТИЗОЛ (МИ-2) У ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ГРУППЫ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ

Группа	До лечения		После лечения	
	МИ-1	МИ-2	МИ-1	МИ-2
1	1,98±0,69	4,64±0,54	0,89±0,10	1,54±0,39
2	2,33±0,39	3,56±0,65	1,40±0,21	3,52±0,58

жения терапевтической концентрации на постоянном уровне и обеспечения продолжительного фармакологического эффекта используемых препаратов. Таким образом, были обеспечены рациональность и безопасность проводимой фармакотерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из важнейших ролей в обеспечении безопасности и эффективности назначаемой фармакотерапии, ее рационализации является определение активности ферментов метаболизма, непосредственно влияющих на фармакокинетические параметры ЛС и риск возникновения нежелательных реакций. С учетом актуальности данной проблемы, в последнее время разрабатывается большое число методик определения активности изоферментов CYP разными методами с применением соответствующего оборудования. Результаты исследований показали, что использование усовершенствованной авторами методики фенотипического определения активности изофермента CYP2C9 с применением ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектором дает возможность точно, быстро и безопасно получать всю необходимую информацию об активности метаболизма у отдельного пациента, и на основе полученной информации врач сможет скорректировать дозировку назначаемого препарата. Это позволит сделать фармакотерапию более безопасной, рациональной, поможет снизить риск возникновения нежелательных реакций и сэкономить средства на их ликвидацию.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.
Красных Людмила Михайловна. Начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулес ВГ. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М.: Реафарм; 2004.
2. Кулес ВГ, Бочков НП, ред. Клиническая фармакогенетика. М.: ГЭОТАР; 2007.
3. Hedgecoe AM. Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics. Science, technology and human values 2003; 28: 513–37; Hedgecoe A. The politics of personalized medicine — pharmacogenetics in the clinic. Cambridge University Press; 2004.
4. Hucum BT, White JR, Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, Ashcraft K. Cytochrome P450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(2): 61–7.
5. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013; 17(3): 165–84.
6. Khojasteh SC, Prabhu S, Kenny JR, Halladay JS, Lu AY. Chemical inhibitors of cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes: a re-evaluation of P450 isoform selectivity. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011; 36(1): 1–16.
7. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. Curr Drug Metab. 2010; 11(8): 678–85.
8. Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, Rudaz S. A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies. J Pharm Biomed Anal. 2014; 101: 221–37.
9. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(6): 641–9.
10. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
11. Yun CH, Lee HS, Lee H, Rho JK, Jeong HG, Guengerich FP. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
12. Choi JS, Choi I, Choi DH. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine. Pharmacol Rep. 2013; 65(5): 1422–30.
13. Zong H, Zhuge B, Lu X, Huo X, Fang H, Song J, Sun J. Characterization of a novel cytochrome P450 from Amycolatopsis sp. CGMCC1149 for hydroxylation of lovastatin. Biotechnol Appl Biochem. 2015; 62(1): 9–16.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Раменская Галина Владиславовна. Заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Красных Людмила Михайловна; lkrasnykhLM59@mail.ru

DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF DRUG-METABOLIZING ENZYMES — THE PROSPECTS FOR THEIR USE IN CLINICAL PRACTICE

V. V. Smirnov^{1,2}, E. A. Egorenkov², L. M. Krasnykh¹, G. F. Vasilenko¹, G. V. Ramenskaya^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Abstract: One of the common issues of modern medicine is the risk of adverse drug effects when administering certain medicines. The causes of these effects may be various, but they mostly occur because of increased or decreased activity of xenobiotic-metabolizing enzymes, based on cytochrome P450 isoenzyme system (also known as CYP). For the date there is a number of different ways to determine the activity of the mentioned system in specific patient. The authors have studied the basic methods of determining the activity of drug-metabolizing enzymes and the approaches to their introduction into clinical practice, as well as the prospects of using them for the purpose of personalization of pharmacy and pharmacotherapy rationalization.

Key words: cytochrome P450; CYP; phenotyping; personalized therapy; pharmacotherapy.

For citation: Smirnov VV, Egorenkov EA, Krasnykh LM, Vasilenko GF, Ramenskaya GV. Determination of the activity of drug-metabolizing enzymes — the prospects for their use in clinical practice. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (4): 28–32.

REFERENCES

1. Kukes VG. The metabolism of medicines: clinical and pharmacological aspects. Moscow: Reafarm; 2004 (in Russian).
2. Kukes VG, Bochkov NP, eds. Clinical pharmacogenetics. Moscow: GEOTAR; 2007 (in Russian).
3. Hedgecoe AM. Terminology and the construction of scientific disciplines: the case of pharmacogenomics. Science, technology and human values 2003; 28: 513–37; Hedgecoe A. The politics of personalized medicine — pharmacogenetics in the clinic. Cambridge University Press; 2004.
4. Hocum BT, White JR, Heck JW, Thirumaran RK, Moyer N, Newman R, Ashcraft K. Cytochrome P450 gene and drug interaction analysis in patients referred for pharmacogenetic testing. Am J Health Syst Pharm. 2016; 73(2): 61–7.
5. Samer CF, Lorenzini KI, Rollason V, Daali Y, Desmeules JA. Applications of CYP450 testing in the clinical setting. Mol Diagn Ther. 2013; 17(3): 165–84.
6. Khojasteh SC, Prabhu S, Kenny JR, Halladay JS, Lu AY. Chemical inhibitors of cytochrome P450 isoforms in human liver microsomes: a re-evaluation of P450 isoform selectivity. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2011; 36(1): 1–16.
7. Emoto C, Murayama N, Rostami-Hodjegan A, Yamazaki H. Methodologies for investigating drug metabolism at the early drug discovery stage: prediction of hepatic drug clearance and P450 contribution. Curr Drug Metab. 2010; 11(8): 678–85.
8. Spaggiari D, Geiser L, Daali Y, Rudaz S. A cocktail approach for assessing the in vitro activity of human cytochrome P450s: an overview of current methodologies. J Pharm Biomed Anal. 2014; 101: 221–37.
9. Lo MW, Goldberg MR, McCrea JB, Lu H, Furtek CI, Bjornsson TD. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. Clin Pharmacol Ther. 1995; 58(6): 641–9.
10. Stearns RA, Chakravarty PK, Chen R, Chiu SH. Biotransformation of losartan to its active carboxylic acid metabolite in human liver microsomes. Role of cytochrome P4502C and 3A subfamily members. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
11. Yun CH, Lee HS, Lee H, Rho JK, Jeong HG, Guengerich FP. Oxidation of the angiotensin II receptor antagonist losartan (DuP 753) in human liver microsomes. Role of cytochrome P4503A(4) in formation of the active metabolite EXP3174. Drug Metab Dispos. 1995; 23(2): 207–15.
12. Choi JS, Choi I, Choi DH. Effects of nifedipine on the pharmacokinetics of repaglinide in rats: possible role of CYP3A4 and P-glycoprotein inhibition by nifedipine. Pharmacol Rep. 2013; 65(5): 1422–30.
13. Zong H, Zhuge B, Lu X, Huo X, Fang H, Song J, Sun J. Characterization of a novel cytochrome P450 from Amycolatopsis sp. CGMCC1149 for hydroxylation of lovastatin. Biotechnol Appl Biochem. 2015; 62(1): 9–16.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Smirnov VV. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Krasnykh LM. Head of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center. Candidate of Biological Sciences.

Vasilenko GF. Leading researcher of Clinical Pharmacokinetics Department of Clinical Pharmacology Center.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Egorenkov EA. Postgraduate of Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Ramenskaya GV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.