

Биотрансформация лекарственных веществ

Общая теория метаболизма лекарственных веществ в организме основывается:

- на функционировании ферментных систем, участвующих в их биотрансформации, на разных этапах контакта с организмом,
- взаимодействия лекарственных веществ с естественными процессами метаболизма и регуляции.

Образование ферментов лекарственного метаболизма, (как и метаболизма ксенобиотиков вообще), не отличается от биосинтеза любых других белков и осуществляется под строгим генетическим контролем.

При изучении метаболизма лекарственных веществ необходимо учитывать:

- экзо-и эндогенное влияние различных факторов на синтез ферментов биотрансформации лекарств;
- индивидуальную чувствительность организма к лекарственным средствам и эффективность фармакотерапии.

При увеличении активности ферментов биотрансформации может ускоряться метаболизм лекарств, снижаться степень и продолжительность фармакологического действия.

Вещества, угнетающие синтез и активность ферментов биотрансформации (в том числе и некоторые лекарственные вещества), могут снижать интенсивность метаболизма лекарств, что приводит к росту их фармакологической активности и, в большинстве случаев, токсичности.

В процессе метаболизма может происходить:

- **Активация** эффекта лекарственного препарата:
 - ✓ при освобождении в ходе метаболизма функциональных групп (от которых зависит в основном биологическая активность), заблокированных в исходном препарате. Например, **деметилирование имипрамина с образованием дезметилимипрамина**. Дезметилимипрамин обладает выраженной способностью ослаблять депрессивное состояние при психических расстройствах;
 - ✓ при приобретении в ходе метаболизма функциональных групп, необходимых для проявления активности вещества.

- **модификация** основного эффекта.

Например, кодеин (метилморфин) проявляет противокашлевый эффект, при деметилировании в организме превращается в морфин, который обладает болеутоляющим действием. Ипразид - антидепрессант, в результате деалкилирования превращается в изониазид, обладающий противотуберкулезным действием

- **дезинтоксикация** – является защитной реакцией на токсическое влияние веществ.

Например, фенол — токсическое вещество, а продукт его конъюгации в организме фенолсульфат — нетоксическое;

- **токсификация** – проявляется в виде усиления побочного действия вещества.

Иногда токсификация возникает вследствие синтеза из вводимых веществ в ходе биотрансформации очень токсических веществ. Летальный (смертельный) синтез из чужеродного вещества приводит к блоку в обмене веществ и гибели организма.

Например, вводимый фторацетат в тканях поступает в цикл Кребса и из него образуется токсический фторцитрат, который блокирует аконитатгидратазу и работу цикла Кребса.

Жаропонижающее, болеутоляющее, противовоспалительное средство фенацетин превращается в парафенетидин, вызывающий гипоксию за счет образования метгемоглобина.

Явление токсификации используется при создании препаратов для борьбы с грызунами и другими

Одно и то же лекарственное вещество в разных организмах может:

- вызывать необходимый фармакологический эффект;
- вызывать слабую фармакологическую реакцию или даже полное ее отсутствие, что обусловлено быстрым метаболизмом вещества и необходимая его концентрация не достигается;
- приводить к необычно сильной фармакологической реакции, связанной с накоплением лекарственного средства, если оно очень медленно метаболизирует, а больной продолжает его принимать. Это может привести к возникновению так называемых лекарственных болезней (аллергические реакции, отравления).

Действие любого фармпрепарата принято выражать определенными показателями, в частности, периодом его полувыведения из организма.

Показатель определяется после однократного приема лекарственного вещества в стандартной дозе и выражается количеством часов, за которые из организма выводится половина поступившей дозы $T_{1/2}$.

Периоды полувыведения различных лекарственных веществ колеблются в широких пределах в зависимости от их химической структуры, липофильности, связи с белками, скорости выведения из организма и т.д.

Имеются таблицы с данными $T_{1/2}$ для основных фармпрепаратов.

Например, для дикумарола $T_{1/2}$ = от 25 до 72 ч, антипирин - от 6,9 до 14,9 ч, сульфаметоксазола - 8-10 ч, сульфален - 6-8 ч, бутадиона - от 1,9 до 4,1 суток, неомицина - 6-8 ч, ацетилсалициловой кислоты - 4 ч, фенобарбитала - 8 ч, для тиазидов - 12-18 ч, бутамидов - 8-12 ч и т.д.

Локализация метаболизма лекарственных веществ в организме

В зависимости от места превращения биогенных препаратов и ксенобиотиков выделяют:

- **полостной (энтеральный),**
- **внеклеточный (гуморальный),**
- **клеточный (тканевый), метаболизм лекарств.**

Полостной, или энтеральный, метаболизм лекарств осуществляется гидролитическими ферментами, поступающими в полость желудочно-кишечного тракта.

Ксенобиотики, имеющие в молекуле пептидные, карбоксиэфирные, гликозидные, амидные, фосфамидные связи подвергаются гидролизу под действием протеолитических и липолитических ферментов, эстераз, фосфамидаз, ферментов, гидролизующих гликозидные связи, др.

В результате превращений могут открыться группы, необходимые для проявления активности, или произойдет инактивация лекарственного вещества. В последнем случае лекарство вводят в организм, минуя ЖКТ.

Внеклеточный, или гуморальный метаболизм лекарств имеет место во внеклеточных жидкостях (после всасывания препарата и во время циркуляции его в организме): в крови, лимфе, спинномозговой и собственно межклеточной жидкостях.

В этом случае превращения ограничиваются гидролизом поступивших препаратов. В крови и других жидкостях эту роль выполняют протеиназы, различные эстеразы (например, псевдохолинэстераза, фосфатазы и др.), аминоксидазы, алкогольдегидрогеназа и др.

Роль гуморального звена метаболизма в общем объеме превращений препарата не очень велика, однако если метаболизм приводит к инактивации лекарственного вещества, то это звено приходится учитывать.

Клеточный (тканевый) метаболизм лекарств.

В клетках осуществляется все многообразие реакций биотрансформации лекарственных препаратов.

Прежде чем подвергнуться действию ферментных систем, вещество транспортируется от места введения к клеткам и проникает внутрь через клеточные мембраны.

Лекарства и другие ксенобиотики транспортируются с помощью тех же механизмов, что и биогенные вещества.

Низкомолекулярные незаряженные лекарственные препараты проникают внутрь клеток главным образом путем простой и облегченной диффузии, а крупные молекулы — посредством эндоцитоза.

Если ксенобиотики являются синтетическими производными биогенных веществ, то возможен активный транспорт с использованием систем транспорта природных веществ.

Биотрансформация лекарств зависит от многих факторов.

К их числу относятся:

- генетические,
- возрастные,
- органоспецифические,
- нейроэндокринные,
- способ введения,
- факторы внешней среды и др.

Генетические факторы

Генетические дефекты ферментов биотрансформации лекарственных препаратов приводят к снижению скорости метаболизма лекарств и повышению их активности и токсических свойств.

Например, врожденный дефект фермента ариламин-N-ацетилтрансферазы, инактивирующей изониазид на этапе образования ацетильного конъюгата, приводит к усилению токсичности этого препарата. Это необходимо учитывать при назначении изониазида больным туберкулезом.

Индивидуальные различия в метаболизме ряда препаратов и в реакциях организма на препараты могут объясняться **полиморфизмом генов**, т.е. существованием в популяции изоформ некоторых ферментов биотрансформации.

В ряде исследований была показана связь между полиморфизмом генов ферментов биотрансформации и риском развития и тяжестью протекания широкого спектра онкологических заболеваний, ряда многофакторных патологий, таких как бронхиальная астма, болезнь Паркинсона, хронический панкреатит и др.

В результате изучения полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков выявляются генетические маркеры риска, ассоциированные с предрасположенностью к токсическому гепатиту и др., маркеры, позволяющие предопределить специализацию спортсменов, маркеры устойчивости рабочих к влиянию полициклических ароматических углеводородов и др. проканцерогенов.

Изучение предрасположенности к развитию профессиональных заболеваний на основе молекулярно-генетического анализа генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков, на молекулярном уровне позволяет установить причинную связь действующего производственного химического фактора с возникающими патологическими изменениями в организме рабочих. В этой связи варианты генетического полиморфизма ферментов биотрансформации ксенобиотиков, ассоциированные с предрасположенностью к развитию профессиональной и производственно обусловленной патологией, являются основанием для выделения группы работающих лиц, обладающих повышенной чувствительностью к воздействию производственных химических

Возрастные факторы

Чувствительность к лекарственным средствам зависит от возраста.

У эмбриона и новорожденного ребенка ферментные системы обезвреживания лекарственных веществ функционируют слабо, так как клетки печени вырабатывают малое количество ферментов, недостаточно функционируют почки, повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера, недостаточно развита ЦНС.

Например, низкая скорость глюкуронидной конъюгации у новорожденных приводит к нарушению обезвреживания билирубина и вызывает развитие физиологической желтухи.

Очень токсичен левомицетин, так как в печени малоактивны ферменты его биотрансформации.

В пожилом возрасте понижается активность ферментных систем, катализирующих метаболизм экзогенных химических соединений.

Снижается функциональная активность печени, нарушается скорость экскреции препаратов почками.

В целом чувствительность к большинству лекарственных средств в пожилом возрасте повышена, в связи с чем их доза должна быть снижена.

Половые факторы

В опытах на животных показано, что биотрансформация чужеродных соединений более интенсивно протекает у самцов, чем у самок.

Вероятно, это связано с тем, что андрогены являются индукторами ферментов монооксигеназной цепи окисления и конъюгации ксенобиотиков, а эстрогены угнетают активность этих ферментов.

Диетические факторы

Белковое голодание приводит к нарушению синтеза ферментов эндоплазматического ретикулума и снижению скорости микросомального окисления и конъюгации ксенобиотиков.

При недостатке белка в питании могут наблюдаться признаки лекарственной интоксикации.

Дефицит липотропных факторов также может быть причиной нарушения процессов биотрансформации ксенобиотиков.

Органоспецифические факторы

Метаболизм ксенобиотиков в разных органах и тканях организма отличается скоростью и специфичностью протекания процессов биотрансформации в 1-ю и 2-ю фазы. Способность органов и тканей метаболизировать ксенобиотики зависит от набора и активности ферментов, участвующих в процессе. В значительной степени активность ферментов является внутренней характеристикой конкретной ткани и определяется генетическими особенностями организма.

Патологические состояния

При патологии в первую очередь паренхимы печени, вызванной разными причинами, обезвреживание лекарственных веществ замедляется, что приводит к повышению их токсичности.

Способ введения

При парентеральном способе введения скорость метаболизма лекарств значительно ниже, чем при энтеральном. В случае парентерального введения лекарство поступает в общий кровоток минуя печень.

Поэтому для оказания терапевтического эффекта при парентеральном введении требуется меньшее количество лекарственного препарата.

Факторы окружающей среды

Существенное влияние на метаболизм лекарственных веществ в организме оказывают факторы окружающей среды, такие как ионизирующая радиация, температура, состав пищи, различные химические вещества (ксенобиотики), в том числе и сами лекарственные вещества.

Несовместимость лекарственных препаратов

Несовместимость может возникать:

- а) при физическом или химическом взаимодействии их в желудочно-кишечном тракте друг с другом, а также с составными частями пищи, пищеварительных соков и кишечной микрофлоры;
- б) в результате влияния одних препаратов на всасывание, распределение в тканях и элиминацию других препаратов;
- в) при полном антагонизме - ослаблении или полном устранении всех эффектов лекарственного препарата под влиянием других препаратов;
- г) под влиянием одновременного или последовательного применения нескольких лекарственных средств – биотрансформационная несовместимость;
- д) на этапе выведения.

Скорость и степень всасывания слабокислых и слабощелочных соединений из ЖКТ зависят:

- **от величины рН среды.** По этой причине антацидные средства уменьшают всасывание витамина А, хинидина, антикоагулянтов непрямого действия и некоторых других лекарственных средств.
- **изменения перистальтики.** Ускорение опорожнения желудка под влиянием метоклопрамида повышает скорость всасывания дигитоксина и других хорошо всасывающихся в кишечнике веществ.

Стимуляция перистальтики кишечника антихолинэстеразными, холиномиметическими или слабительными средствами уменьшает всасывание большинства лекарственных средств, особенно медленно всасывающихся из кишечника (кортикостероидов, дигоксина и др.).

Угнетение перистальтики кишечника (напр., под влиянием м-холиноблокаторов), способствует улучшению всасывания таких лекарственных средств.

Примером нежелательного взаимодействия лекарственных веществ в процессе их транспорта через слизистую оболочку кишечника является уменьшение всасывания гризеофульвина (фунгистатик) под влиянием барбитуратов (фенобарбитала и др.).

На этапе транспорта лекарственных средств с кровью и лимфой несовместимость чаще всего обусловлена конкурентным вытеснением из комплексов с транспортными белками плазмы крови одного лекарственного препарата другим, что приводит к повышению концентрации свободной (активной) фракции вытесняемого препарата и вследствие этого – к усилению его эффектов.

Это имеет место при комбинированном применении препаратов, которые почти полностью связываются с транспортными белками.

Например:

при применении антикоагулянтов непрямого действия с сульфаниламидными препаратами длительного действия; синтетических противодиабетических средств с бутадионом, клофибратом или производными салициловой кислоты, и т. д.

Биотрансформационная несовместимость лекарственных веществ может проявляться как в ускорении, так и в замедлении процессов биотрансформации.

Ускорение биотрансформации лекарств происходит под действием **индукторов микросомальных ферментов:**

- а) лекарственных препаратов (фенобарбитал, бутадиион, реопирин, амидопирин, рифампицин, фенитоин, имипрамин и др.);
- б) мужских половых гормонов (тестостерон);
- в) полициклических ароматических углеводородов (3,4-бензпирен, 3-метилхолантрен);
- г) хлорированных инсектицидов;
- д) этанола и никотина (при длительном употреблении).

Например, при одновременном назначении фенобарбитала и варфарина требуется использование более высоких доз антикоагулянта, так как он в этих условиях быстро инактивируется.

Если резко прекратить введение фенобарбитала, то противосвертывающий эффект варфарина быстро нарастает и приводит к развитию кровотечений.

Поэтому **достаточно опасно** применять барбитураты в сочетании с антикоагулянтами типа варфарина.

Замедление биотрансформации лекарств происходит под действием **ингибиторов ферментов**, участвующих в метаболизме ксенобиотиков. В этом случае концентрация лекарственных веществ в крови возрастает.

Примерами ингибиторов биотрансформации являются:

а) тетрахлорметан (CCl_4), трихлорметан (CHCl_3), фторотан (1,1,1-трифтор, 2-хлор, 2-бромэтан);

б) фосфорорганические инсектициды;

в) монооксид углерода (CO), озон, азиды, фосфины;

г) антигистаминный препарат циметидин.

Амиодарон
(антиаритмическое
средство)

S-варфарин
(непрямой
антикоагулянт)

И
Н
Г
И
Б
И
Т
О
Р

Субстрат-ингибиторное
взаимодействие

CYP2C9

С
У
Б
С
Т
Р
А
Т

Лидокаин (местный
анестетик)

Амитриптилин
(трициклический
антидепрессант)

С
У
Б
С
Т
Р
А
Т

Субстрат-субстратное (конкурирующие)
взаимодействие

CYP1A2

С
У
Б
С
Т
Р
А
Т

Замедление биотрансформации продуктами реакции

Например, в результате реакции CYP3A4-зависимого N-деметилирования и последующего неферментативного окисления некоторых препаратов образуются **нитрозо-метаболиты, ингибирующие CYP3A4**. [Amin Kamel, Shawn Harriman, 2013].

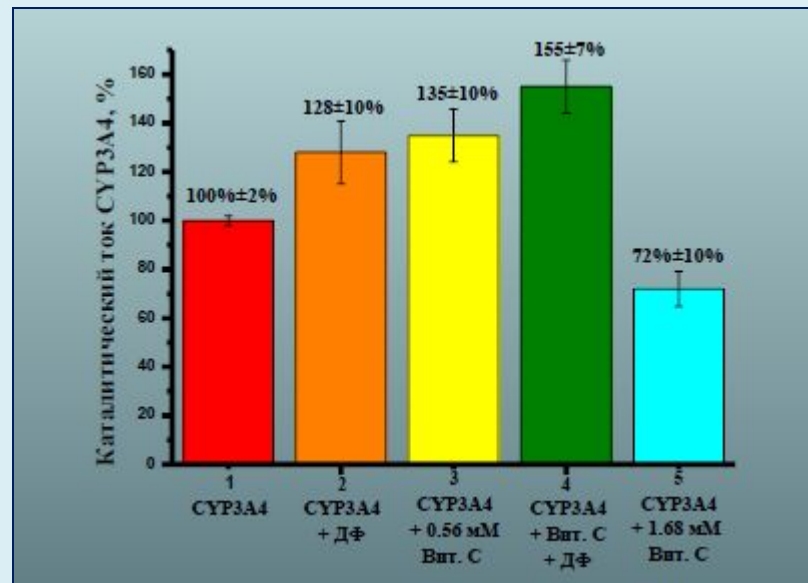
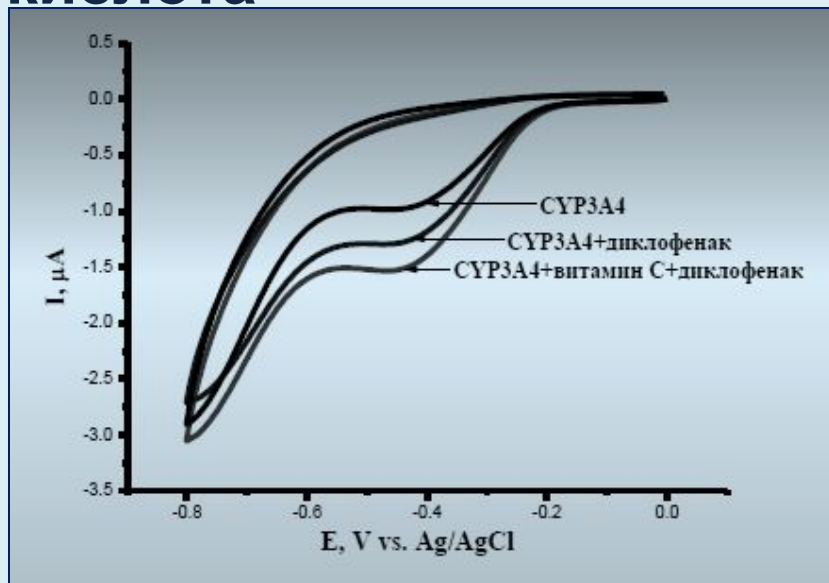
Снижение концентрации ферментов, разрушающих лекарственные средства, **вызывают вещества, тормозящие синтез ДНК и РНК**. Например, антибиотики пуромицин, актиномицин Д.

Некоторые препараты могут **ингибировать немикросомальное окисление** ксенобиотиков. Например, ингибиторы моноаминоксидазы (**ипразид, ниаламид и др.**) обладают свойством тормозить разрушение катехоламинов, тирамина, серотонина и их синтетических аналогов.

Больным, принимающим ингибиторы моноаминоксидазы, не рекомендуют одновременно применять симпатомиметики, трициклические антидепрессанты, употреблять в пищу сыры, пиво, печень птиц и другие **продукты, содержащие тирамин**.

Ингибитор ксантиноксидазы **аллопуринол** тормозит также метаболизм синтетических производных ксантина, например, 6-меркаптопурина, усиливая их активность и токсичность.

На активность цитохрома Р-450 оказывают влияние витамины-антиоксиданты, например аскорбиновая кислота



Циклические вольтамперограммы. Вит.С увеличивает восстановитель-зависимый ток цит.Р-450 в присутствии ко-маркерных субстратов

Активирующее влияние носит концентрационно-зависимый характер. Избыточное количество антиоксидантов

Несовместимость лекарственных веществ на этапе выведения , или фармакокинетический тип несовместимости, в основном, является следствием изменения реабсорбции слабокислых и слабощелочных препаратов в почечных канальцах. Реабсорбция таких препаратов зависит от значения рН первичной мочи.

При сдвиге рН мочи в кислую сторону, например, под влиянием аммония хлорида или больших доз аскорбиновой к-ты ускоряется выведение с мочой слабощелочных препаратов (хинидина, аймалина и др.) и их фармакологическое действие укорачивается.

Сдвиг рН мочи в щелочную сторону, например, при приеме натрия гидрокарбоната или диакарба, приводит к тому, что реабсорбция и фармакологическое, действие слабощелочных препаратов удлиняются.

Фармакодинамический тип несовместимости лекарственных веществ обусловлен особенностями фармакодинамики совместно назначаемых препаратов, т. е. локализацией и механизмами действия, а также их основными эффектами.

Фармакодинамическая несовместимость:

- может возникнуть в результате взаимодействия на уровне рецепторов при одновременном назначении агонистов и антагонистов одного типа рецепторов (например, м-холино-блокаторы предупреждают или ослабляют эффекты м-холиномиметиков);
- может являться результатом влияния лекарственных веществ на разные этапы синаптической передачи, что приводит к нежелательному ее усилению, например, при взаимодействии ингибиторов моноаминоксидазы (ниаламида и др.) с симпатомиметиком эфедрином.

Фармацевтическая несовместимость лекарственных средств возникает в тех случаях, когда два или несколько лекарственных веществ, взаимодействуя друг с другом в процессе приготовления комбинированных лекарственных форм, теряют присущие им фармакологические свойства или приобретают свойства, неблагоприятные для организма.

Она обусловлена физическими, физ.-хим. или хим. свойствами лекарственных веществ, например, недостаточной растворимостью или нерастворимостью веществ в растворителе, коагуляцией, отсыреванием и расплавлением порошкообразных веществ в связи с повышением их гигроскопичности. При этом возможно образование осадков, изменение цвета, запаха, вкуса или

консистенции лекарственной формы

Несовместимые сочетания препаратов

	Несовместимые сочетания	Несовместимые сочетания
Название основного антибиотика	с антибиотиками	с препаратами других групп
Пенициллин (бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, диклоксациллин, метициллин, карбенициллин)	Аминогликозиды (стрептомицин, анамицин, гентамицин, амикацин) Тетрациклины Левомецетин Цефалоспорины (с бензилпенициллином)	Аминокислоты Адреналин Аскорбиновая кислота Витамины группы В Гепарин Гидрокортизон Мезатон Окись цинка Эуфиллин Перекись водорода Перманганат калия Спирты Соли тяжелых и щелочно-земельных металлов Ферменты Щелочи Эфедрин
Тетрациклины	Аминогликозиды Пенициллины Полимиксин В Цефалоспорины Левомецетин Эритромицин	Аминокислоты Эуфиллин Аммония хлорид Гепарин Гидрокортизон Соли кальция, магния, натрия Сульфаниламиды
Аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин, амикацин)	Пенициллины Полимиксин В Тетрациклины Цефалоспорины	Эуфиллин Гепарин Натрия тиосульфат

Продолжение таблицы:	Несовместимые сочетания	Несовместимые сочетания
Название основного антибиотика	с антибиотиками	с препаратами других групп
Линкомицин	Канамицин Цефалоспорины Олеандомицин Пенициллины Эритромицин	
Цефалоспорины	Аминогликозиды Линкомицин Бензилпенициллин Полимиксин В Тетрациклины Левомецетин	Эуфиллин Барбитураты Гепарин Гидрокортизон Кальция глюконат и хлорид Норадреналин Сульфаниламиды
Левомецетин	Аминогликозиды Пенициллины Полимиксин В Тетрациклины Цефалоспорины Эритромицин	Аскорбиновая кислота Гидрокортизон Витамины группы В
Эритромицина фосфат	Линкомицин Тетрациклины Левомецетин	Гепарин Кислоты Щелочи

Образование осадка и др. при совмещении лекарственных препаратов с другими веществами

Название препарата	Вещества, с которыми препарат несовместим
Анестезин Anaesthesinum	Иод, щелочи. Дает отсыревающие смеси с камфорой, ментолом, резорцином, спазмолитином, фенилсалицилатом, хлорал-гидратом
Апоморфина гидрохлорид Apomorphini hydrochloridum	В растворах со щелочами, тяжелыми металлами и окислителями. Образует осадки с раствором йода в йодиде калия, гидрокарбонатом натрия, танином, бензоатом натрия, салицилатом натрия, отваром корня солодки
Атропина сульфат Atropini sulfas	Быстро гидролизруется в щелочных растворах. Образует осадки с раствором йода в йодиде калия, танином
Барбитал-натрий (мединал) Barbitalum-natrium	Водные растворы препарата имеют сильно щелочную реакцию, в связи с чем несовместим в растворах с солями алкалоидов и других азотсодержащих оснований (осаждение нерастворимых оснований), солями тяжелых и щелочноземельных металлов (осаждение нерастворимых гидроокисей), резорцином (окисление в щелочной среде), кислотами (осаждение барбитала), хлоралгидратом (разложение с образованием хлороформа)

В метаболизме ЛС принимают участие изоферменты цитохрома Р-450 I, II и III семейств.

Наиболее важны для метаболизма лекарственных веществ CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP209, CYP2E1, CYP3A4, они достаточно хорошо изучены.

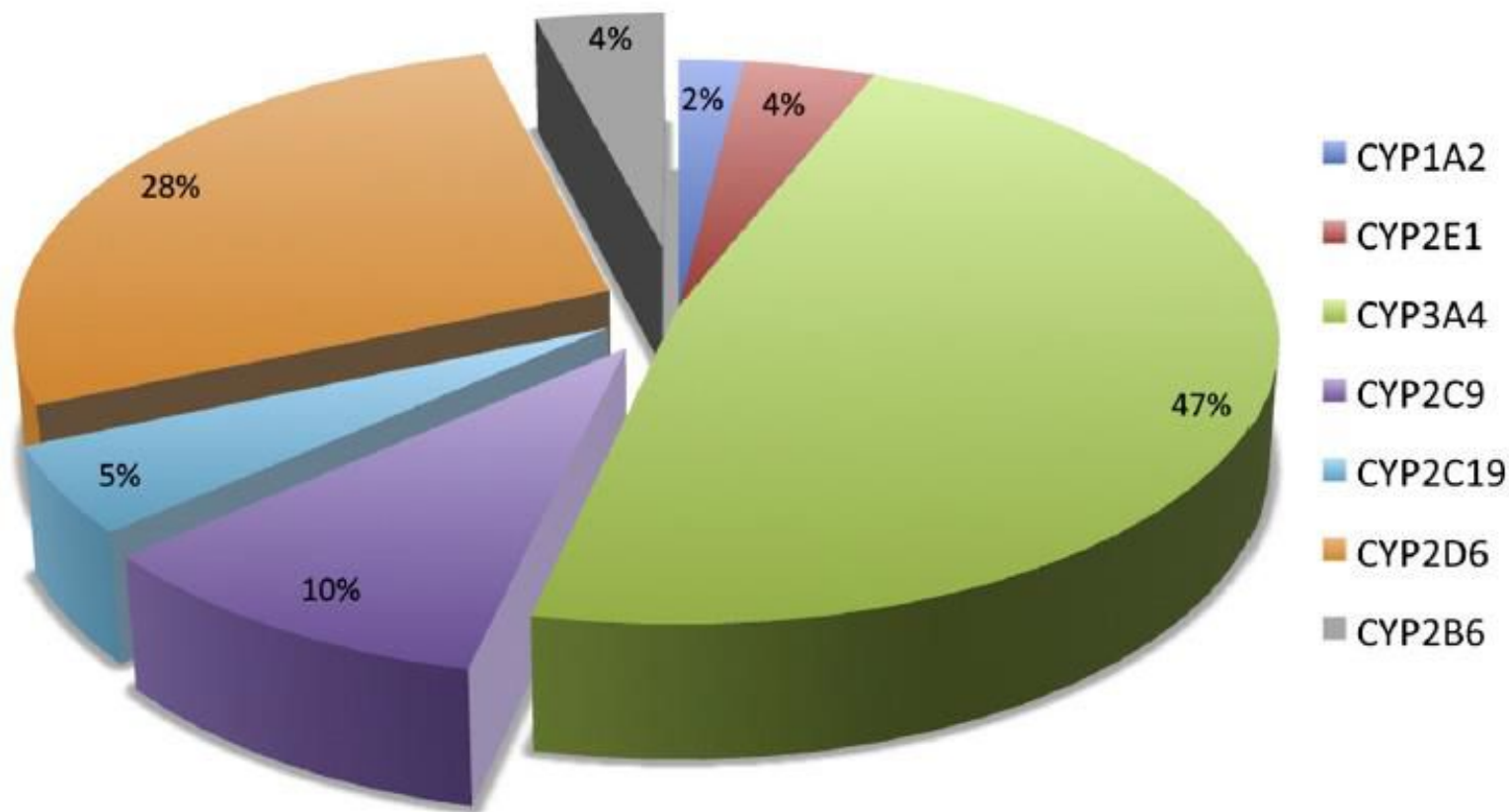
Некоторые изоферменты цит. Р-450 обладают не только субстратной специфичностью, но и стереоспецифичностью.

Содержание различных изоферментов цитохрома Р-450 и их вклад в окисление ЛС различны.

Содержание изоферментов цитохрома Р-450 в печени человека и их вклад в окисление лекарственных средств (Lewis и соавт., 1999)

Изофермент	Содержание в печени, %	Вклад в окисление лекарственных средств, %
CYP1A1	Менее 1	2.5
CYP1A2	13	8.2
CYP1B1	Менее 1	Не известен
CYP2A6	4	2.5
CYP2B6	Менее 1	3.4
CYP2C9	18	15.8
CYP2C19	1	8.3
CYP2D6	2.5	18.8
CYP2E1	7	4.1
CYP3A4	28	34.1

Фармакологическая значимость цит. P-450



Процентное соотношение различных изоферм цит. P-450, метаболизирующих лекарственные препараты [Virginie Y. Martiny and Maria A. Miteva, 2013].

Для изоферментов семейства CYP1 до сих пор не известны эндогенные субстраты.

Они метаболизируют ксенобиотики: некоторые лекарства и полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) – основные компоненты табачного дыма и продукты сжигания органического топлива.

ИФ CYP1 – способны к индукции под действием ПАУ, например диоксина и 2,3,7,8-тетрахлордибензо-р-диоксина (TCDD).

ИФ CYP1 в литературе называют «цит.Р450, индуцибельный ПАУ»; «диоксин-индуцибельный цитохром» или «TCDD-индуцибельный цитохром».

Регуляция клинически значимых изоформ цит.

Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP3A4(5)	Диклофенак, Азитромицин, Эритромицин, Кортизон, Гестоден, Галоперидол, Амлодипин...	Токоферол, экстракт Зверобоя, Дексаметазон, Карбамазепин, Рифампин, Сульфипиразон...	Кетоконазол, Итраконазол, Метронидазол, Имидазол, Продукты биотрансформации эритромицина и диклофенака...
CYP2C9	S-варфарин, Диклофенак, Ибупрофен, Аценокумарол, Гексобарбитал...	—	Амиодарон, Анастрозол, Дисульфирам, Изониазид...
CYP2C19 R-	R-варфарин, S-мефенитоин, Вальпроевая к-та, Дронабинол, Индометацин	Карбамазепин, Преднизон...	Кетоконазол, Пароксетин, Ритонавир

Регуляция клинически значимых изоформ цит.

Изоформа цитохрома P450	Субстрат	Индуктор	Ингибитор
CYP2D6	Амфетамин, Буфуролол, Венфлаксин, Дебризохин, Доксепин, Морфин...	—	Амиодарон, Бупиприон, Галоперидол, Дезипрамин, Доксорубицин, Кокаин, Метадон
CYP1A2	Амитриптилин, Ацетоминофен, Галоперидол, Дезипрамин, Диазепам, Золмитриптан...	Албендазол, Бета- нафтофлавон, Интерферон, Инсулин, Метилхолантрен, Никотин...	Амиодарон, Дилтиазем, Кларитромицин, Мексилетин, Метотрексат, Эритромицин...
CYP1A1	Бензопирен	—	—