

متابولیسم داروها در بدن انسان

نقش کارساز سیتوکروم (CYP) P450

دکتر محمد حسن هدایتی امامی

متخصص داخلی - غدد

۲۴ اسفند ۱۳۹۹

✓ سیتوکروم‌ها، آنزیم‌های پر قدرتی هستند که در همه موجودات زنده، کارهائی حیاتی به عهده دارند. دسته‌ای از آنها را، سیتوکروم P450 می‌نامند.

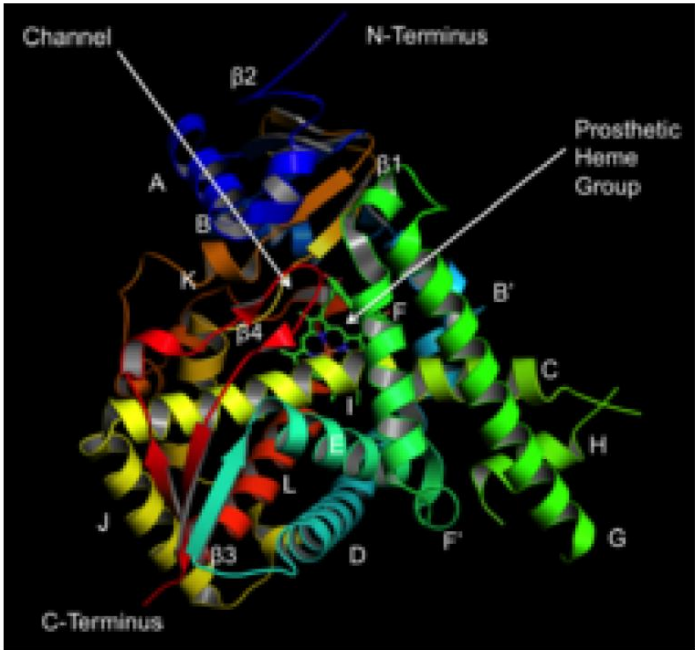
✓ سیتوکروم‌های P450 با نام اختصاری CYP450، در اندوکرینولوژی و در فارماکولوژی نقش‌های پراهمیتی دارند.

با استفاده از کتاب:

Lippincott® Illustrated Reviews:
Pharmacology
Seventh Edition

Copyright © 2019 Wolters Kluwer

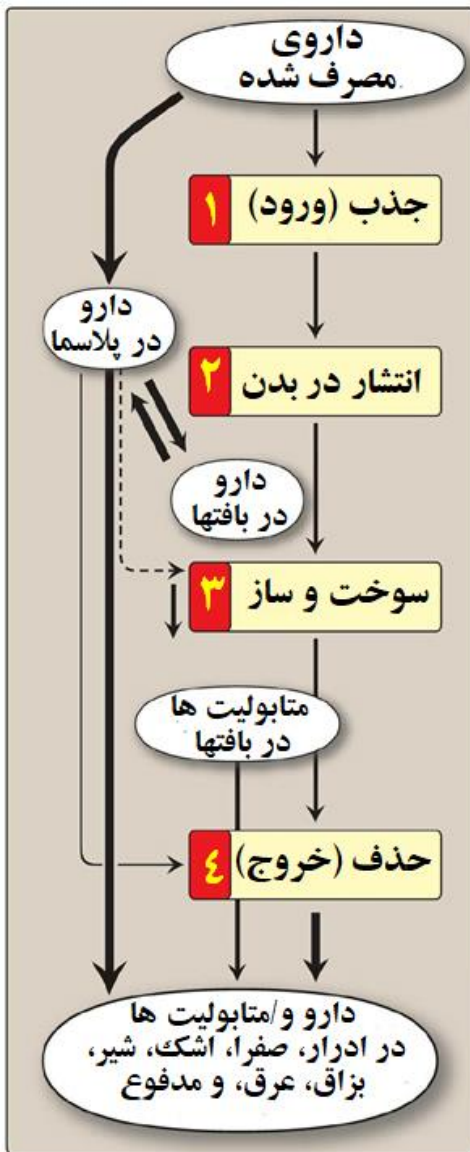
Cytochrome P450



مقدمه

داروئی که مصرف می کنیم بالاخره باید از بدن پاک شود یا از اثر بیفتد و به ماده ای بی اثر و/یا قابل دفع تبدیل شود. راه دفع داروها عمدتاً از کلیه (با ادرار) و کبد (با صفرا) است. مقدار کمی از آن از راه لوله گوارش (در مدفوع)، همراه تنفس (در هوای بازدمی)، یا پوست (با عرق یا ترشح غدد چربی پوست)، چشم (با اشک)، دهان (با بزاق)، پستان (با شیر) از بدن به

بیرون رانده می‌شود. و در دوران آبستنی، مقداری از آن از راه جفت به جنین می‌رسد.



شکل ۱- مسیر جابجائی داروها در بدن.
از جذب تا بی اثر شدن و دفع

توانائی این هشت دستگاہ بدن، حدّ و حدودی دارد. هر کدام از این هشت دستگاہ، قادر نیستند هر ماده-ای را دفع کنند. داروسازان دقت می کنند موادی را که به عنوان دارو می سازند، مولکول های سرسختی نباشند که بدن نتواند از طریق یک یا چند دستگاہ مذکور آن ها را به بیرون بفرستند. در واقع اگر آن ماده، ماده ای باشد که بدن نتواند آن را بی اثر کند یا به بیرون بریزد، هیچ-وقت به عنوان دارو عرضه نمی شود.

در دفع مواد زائد، بیشترین وظیفه به عهده کبد و کلیه است. مواد را می توان به دو دسته کلی "قابل حل در چربی" و "قابل حل در آب" تقسیم بندی کرد. کلیه به خوبی نمی تواند مواد "قابل حل در چربی" را به بیرون بدن بفرستد، زیرا این مواد خیلی راحت از غشاء یاخته ها که از چربی ساخته شده اند، می گذرند و دوباره از لوله-های ادراری به بدن برمی گردند. در بدن مخصوصاً در کبد دستگاہ پر قدرتی وجود دارد که مواد "قابل حل در چربی" را به مواد "قابل حل در آب" تبدیل می کند.

داروی
قابل حل در چربی

واکنش
مرحله ۱

در پایان واکنش مرحله ۱،
دارو ممکن است فعال شود،
یا تغییری نکند،
لیکن در اکثریت موارد،
بی اثر می شود.

اکسیداسیون
احیاء
و/یا هیدرولیز

تعدادی از داروها،
از همان اول، مستقیم
وارد مرحله ۲ می شوند.

واکنش
مرحله ۲

مواد کنژوگه،
معمولاً بی اثر هستند.

مواد کنژوگه
(قابل حل در آب)
می شوند.

شکل ۲- متابولیسم داروها در بدن

در کبد دو دستگاه کلی وجود دارد که وظیفه
شان تبدیل مواد قابل حل در چربی به مواد قابل حل در
آب است. این کار را با دو دسته واکنش به نام "واکنش
مرحله ۱" و "واکنش مرحله ۲" انجام می دهد. مواد
ابتدا در جریان واکنش مرحله ۱، دستخوش تغییراتی
می شوند و مواد حاصل از آن تغییرات، تحویل واکنش

مرحله ۲ می‌شوند. گاهی مواد از همان ابتدا تحت تاثیر آنزیم‌های مرحله ۲ قرار می‌گیرند (شکل ۲).

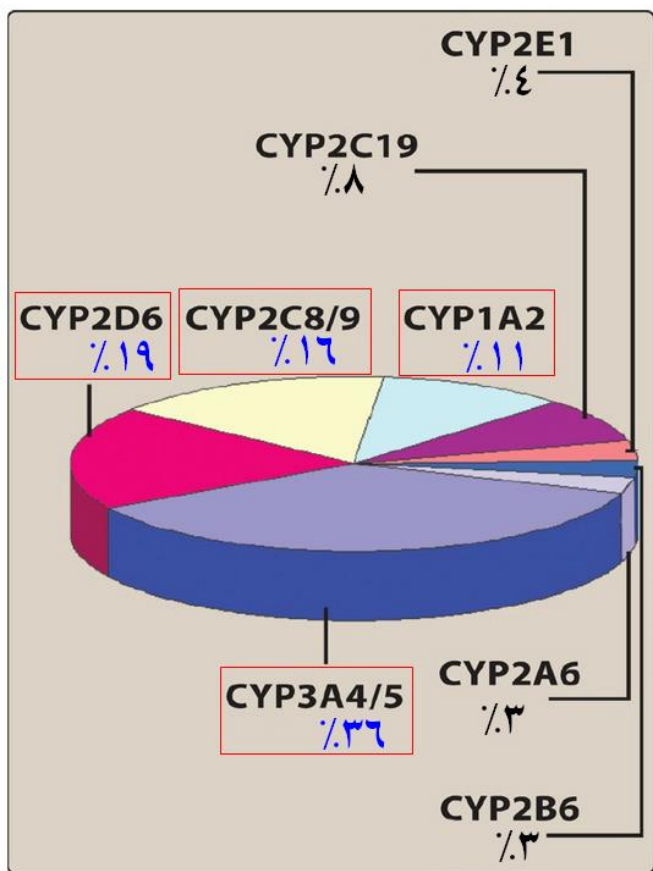
واکنش مرحله ۱

در واکنش‌های مرحله ۱، داروهای "قابل حل در چربی"، به مولکول‌های قطبی‌تر تبدیل می‌شوند. این کار را با افزودن یا پوشاندن گروه‌های فعال قطبی، مثل OH- و NH₂- انجام می‌دهند. واکنش‌های مرحله ۱، معمولاً احیاء (Reduction)، اکسیداسیون (Oxidation)، یا هیدرولیز (Hydrolysis) است. در پایان متابولیسم مرحله ۱، اثر دارو ممکن است زیاد شود یا کاهش یابد؛ اثر برخی از داروها، در پایان این مرحله تغییری نمی‌کند.

دخالت دستگاه P450 در واکنش مرحله ۱

در واکنش‌های مرحله ۱، دستگاه آنزیمی سیتوکروم P450 (CYP) دخالت دارد. این دستگاه در سوخت و ساز بسیاری از مواد خود بدن (مثل استروئیدها، و چربی‌ها)، و سوخت و ساز بسیاری از مواد خارجی که به‌نحوی وارد بدن می‌شوند (مثل

داروها، سرطان‌زها، آلاینده‌های محیطی)، دخالت پُراهمیتی دارد. سیتوکروم (CYP) P450 جزء خانواده بزرگ آنزیم‌های دارای Heme است. در اکثر یاخته‌های بدن وجود دارد، لیکن در کبد و لوله گوارش فراوان- تر و دارای نقش برجسته‌تری است.



شکل ۳- سهم دخالت هر دسته از

سیتوکروم‌های (CYP) P450 در سوخت و ساز داروها

نام‌گذاری

خانواده بزرگ سیتوکروم را CYP می‌نامند. به-چندین خانواده دسته‌بندی می‌شود. هر خانواده را با یک عدد نشان می‌دهند (مثل CYP3). هر خانواده چندین زیر خانواده دارد؛ آن‌ها را با یک حرف لاتین در دنباله آن نشان می‌دهند (مثل CYP3A). ایزوآنزیم‌ها را هم با اضافه کردن یک عدد در انتها مشخص می‌کنند (مثل CYP3A1) (شکل ۳).

ویژگی آنزیم‌های سیتوکروم (CYP) P450

هریک از این آنزیم‌ها، ژن‌های رمزگذار متعددی دارد. لذا هر آنزیم، دارای چندین ایزوآنزیم است که نحوه دخالت‌شان در فعل و انفعالات، با هم کم و بیش تفاوت دارند. به‌خاطر همین تنوع، این آنزیم‌ها می‌توانند بر مواد بسیار بسیار متفاوت با ساختمان‌های شیمیایی بسیار گوناگون اثرکنند. علاوه بر آن یک دارو ممکن است تحت تاثیر چند آنزیم قرار بگیرد. بخش اعظم (بیش از ۸۰ درصد) فعل و انفعالات، توسط چهار ایزوآنزیم انجام می‌شود: CYP3A4/5، CYP2D6، CYP2C8/9، و CYP1A2. توانایی تاثیر این یا آن ایزوآنزیم بر این یا آن دارو، فرق دارد. مثلا وجود مقدار زیاد ایزوآنزیم CYP3A4 در مخاط روده، باعث می-

شود که داروهائی مثل کلرپرومازین یا کلونوزپام در همان چرخش اول متابولیزه شوند.

تنوع ژنتیکی

آنزیم های P450 بسیار متنوعند. هم در یکایک انسانها ، هم در خانواده‌ها و هم در قوم‌های مختلف، تنوع ایزوآنزیمی آن بسیار زیاد است. به همین دلیل، سرنوشت دارو در افراد، خانواده-ها، و قوم‌های مختلف ممکن است بسیار متفاوت و غیرقابل پیش-بینی باشد. مثلاً داروئی معین ممکن است در فردی خوب اثر نکند یا با مصرف آن توسط فردی دیگر، عارضه ناخواسته عجیبی آشکار شود. در بین این سیتوکروم‌ها، پلی مورفیسم ژنتیکی CYP2D6، چشم گیرتر است. جهش در ژن رمزگذار CYP2D6، باعث می شود که قدرت این آنزیم در ختشی کردن بسیاری از مواد ضعیف شود. مثلاً افرادی هستند که کدئین، دردشان را تسکین نمی دهد، زیرا فاقد آنزیم CYP2D6 هستند که باید این دارو را به شکل فعال و موثر در آورد. همین نوع پلی مورفیسم در آنزیم CYP2C هم وجود دارد. مثلاً کسانی که تنها دارای CYP2C19 هستند، نمی توانند از Clopidogrel سود ببرند. زیرا این آنزیم نمی تواند آن را به ماده موثر تبدیل کند. کلوپیدوگرل، پیش دارو است و در بدن باید به ترکیبی فعال و موثر تبدیل شود.

جدول ۱- تاثیر تعدادی از ایزوآنزیم‌های سیتوکروم
P450

ایزوآنزیم CYP2C9

بر این مواد اثر دارد

با این مواد فعال تر می شود

| | |
|--|--|
| Carbamazepine Phenobarbital Rifampin | Celecoxib Glimepiride Ibuprofen Phenytoin Warfarin |
|--|--|

ایزوآنزیم CYP2D6

بر این مواد اثر دارد

با این مواد فعال تر می شود

| | |
|------|--|
| ---- | Fluoxetine Haloperidol Paroxetine Propranolol |
|------|--|

ایزوآنزیم CYP3A4/5

بر این مواد اثر دارد

با این مواد فعال تر می شود

| | |
|--|---|
| Carbamazepine Dexamethasone Phenobarbital Phenytoin Rifampin | Carbamazepine Cyclosporine Erythromycin Nifedipine Simvastatin Verapamil |
|--|---|

ایزوآنزیم CYP2C6 بر خلاف بقیه سیتوکروم‌های P450،
تحت تاثیر مواد دیگر چندان به فعالیت و اثرش اضافه نمی شود.

CYP = سیتوکروم P

فعال کننده‌های CYP450

آنزیم‌های دستگاہ CYP450 هدف بسیار خوبی برای داروهای ما هستند. این مجموعه آنزیمی، توسط موادی داخلی و خارجی به فعالیت می‌افتند یا فعال‌تر می‌شوند. معلوم شده تاثیر بسیاری از داروها، استفاده از همین فعل و انفعالات بیوشیمیائی است. در بین این داروها باید از فنوباریتال، ریفامپین، و کاربامازپین نام برد که می‌توانند ایزوآنزیم‌های CYP را فعالتر کنند و داروهائی را که همزمان مصرف می‌شوند، از اثر بیندازند. مثلاً ریفامپین که دارویی ضد سل است، باعث می‌شود "مهارکننده پروتئاز HIV" بیش از اندازه تجزیه شود، لذا سطح آن در خون کاهش یابد و HIV مهارنشود. در جدول ۱، اسامی تعدادی از داروهائی که ایزوآنزیم‌های CYP را فعال می‌کنند، ذکر شده است.

مهارکننده های CYP

جلوگیری از نابودی یا بی‌اثر شدن دارو در بدن، باعث می‌شود که سطح آن در پلاسما افزایش یابد؛ از این راه ممکن است اثرات ناخواسته‌ای پیدا شود یا حتی بیمار را دچار مسمومیت دارویی کند. یکی از راه‌های پیدایش این عارضه آن است که هر دو ماده در استفاده از یک ایزوآنزیم CYP450، با هم رقابت کنند؛ به عبارت دیگر متابولیسم‌شان توسط همین یک ایزوآنزیم انجام

شدنی باشد. برخی داروها بدون آن که ماده تاثیرپذیر این یا آن ایزوآنزیم CYP450 باشند، چنین واکنش‌هایی را مهار می‌کنند (مثل کتوکونازول). چندین دارو یک یا چند راه تاثیرگذاری CYP450 بر متابولیسم وارفارین را مهار می‌کنند. نمونه آن امپرازول است که سه ایزوآنزیم CYP450 دخیل در متابولیسم وارفارین را مهار می‌کند. مصرف همزمان وارفارین و امپرازول ممکن است باعث خونریزی‌های خطرناک شود، زیرا سطح وارفارین در خون بسیار زیاد می‌شود و اثر ضدانعقادی آن خیلی افزایش می‌یابد.

اریترومایسین، کتوکونازول، و ریتوناویر، مهارکننده‌های پراهمیت CYP450 هستند، زیرا هریک، چندین ایزوآنزیم CYP را مهار می‌کنند.

یادآوری می‌شود که در واکنش‌های مرحله ۱، غیر از دستگاه CYP450، دستگاه‌های آنزیمی دیگر هم در متابولیسم داروها دحالت دارند؛ از جمله اکسیداسیون آمین‌ها (به‌عنوان نمونه، اکسیداسیون کاته‌کول‌آمین‌ها و هیستامین)، دهیدروژنه شدن الکل (به‌عنوان مثال اکسیداسیون اتانول)، و استرازاها (به‌عنوان مثال متابولیسم آسپیرین در کبد)، و هیدرولیز (مثلا در مورد پروکائین).

واکنش مرحله ۲

در مرحله دوم، مواد حاصل از مرحله ۱، کنژوگه می‌شوند. اگر مواد حاصل از مرحله ۱، به قدر کافی قطبی شده باشند، خیلی راحت قابل دفع از کلیه یا کبد هستند و با ادرار یا صفرا به بیرون فرستاده می‌شوند. لیکن در اکثر موارد، مواد حاصل از واکنش‌های مرحله ۱، آن قدر قابلیت حل شدن‌شان در چربی زیاد است، که کلیه و کبد هنوز قادر به دفع کامل آن‌ها نیستند. لازم است مولکولی به آن‌ها اضافه شود تا خوب قطبی شوند و کلیه یا کبد بتوانند راحت آن‌ها را دفع کنند. این واکنش را کنژوگه‌شدن می‌نامند و اسیدهای مثل اسید گلوکورونیک، اسید سولفوریک، اسید استیک، و اسید آمینه‌ها، با مواد حاصل از مرحله ۱، ترکیب می‌شوند؛ نتیجه کار ساخته‌شدن مولکول‌های بسیار قطبی است که چون خوب در آب حل می‌شوند، کار کلیه و کبد را در بیرون فرستادن‌شان بسیار آسان می‌کند، و معمولا چنین مواد کنژوگه‌ای اثر دارویی خود را ازدست می‌دهند. این قاعده، استثناء هم دارد. نمونه قابل ذکر این استثناء، مورفین-۶- گلوکورونید است که قوی‌تر از خود مورفین است. واکنش با اسید گلوکورونیک، فراوان‌ترین و مهم‌ترین واکنش است.

نکته مهم آن که اگر دارویی خود دارای گروه $-OH$ ،
 $-NH_2$ ، یا $-COOH$ باشد، بدون نیاز به گذر از مرحله ۱، ممکن
است مستقیماً وارد مرحله ۲ شود.

داروی کنژوگه‌ای که اکنون خوب قطبی و خوب قابل
حل در آب شده است، توسط کلیه با ادرار و/یا توسط کبد با
صفراف دفع می شود.

[@MHAN_Endocrine](#)

[@MHAN_Endopublic](#)