



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Цитохром P450-опосредованные взаимодействия моноклональных антител и малых молекул

Л.И. Емельянова, А.С. Колбин

ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова" Минздрава РФ.

Для корреспонденции:
Л.И. Емельянова. 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. mila1811@yandex.ru.

Иммунологически активные белки, такие как интерфероны, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, ИЛ-10, различные лиганды, например, фактор некроза опухоли α , вырабатываемые в организме млекопитающих в ответ на инфекционные или воспалительные процессы, способны ингибировать активность ферментов CYP450, что может привести к увеличению концентрации в крови лекарственных средств (ЛС), являющихся субстратами цитохрома P450, и развитию токсических эффектов. Уменьшение уровня провоспалительных цитокинов при введении моноклональных антител к цитокинам или их рецепторам, наоборот, может вызвать восстановление активности печеночных ферментов, которая снижается на фоне инфекции или воспаления. Это может сопровождаться снижением эффективности ЛС, являющихся субстратами CYP450, за счет их ускоренного метаболизма и снижения концентрации. В статье представлен обзор исследований CYP450-опосредованных взаимодействий между моноклональными антителами, модулирующими активность цитокинов, и другими ЛС.

Ключевые слова. *Моноклональные антитела, малые молекулы, лекарственное взаимодействие, цитохром P450, провоспалительные цитокины, модуляторы цитокинов.*

В настоящее время генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), к которым относятся терапевтические моноклональные антитела (МАТ), используют для лечения различных заболеваний в онкологии, ревматологии, трансплантологии, гастроэнтерологии, дерматологии и других областях медицины. МАТ к различным цитокинам, или антицитокиновые препараты, которые рассматриваются в данной статье, наиболее широко применяют у паци-

ентов с ревматическими заболеваниями, в том числе ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, системными васкулитами и др. Применение МАТ позволяет добиться значительного улучшения состояния у больных с системными аутоиммунными заболеваниями, которые не отвечают на стандартную иммуносупрессивную терапию [1]. МАТ обычно назначают пациентам, резистентным к лечению базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), хотя в некоторых случаях они используются и в качестве препаратов первой линии. В целом МАТ по безопасности по крайней мере не уступают стандартным БПВП [2].

Применение антицитокиновых препаратов позволило существенно повысить эффективность терапии различных аутоиммунных заболеваний. Во многих случаях они позволяют преодолеть терапевтическую резистентность и улучшить не только ближайший, но и отдаленный прогноз при многих системных аутоиммунных заболеваниях [3,4]. Внедрение в клиническую практику МАТ стало крупнейшим достижением в лечении иммуновоспалительных ревматических заболеваний в начале XXI века, а создание новых антицитокиновых препаратов имеет важное значение для прогресса ревматологии и многих других разделов современной медицины [5].

Терапевтические МАТ – это иммуноглобулины класса G, который получают биотехнологическим (генно-инженерным) путем. Фармакокинетические свойства МАТ отличаются от свойств лекарственных средств (ЛС), полученных химическим путем – малых молекул. МАТ выпускаются только в инъекционных формах для подкожного и внутривенного введения. Пероральное введение МАТ невозможно в связи с большой

Для цитирования:
Емельянова Л.И., Колбин А.С. Цитохром P450-опосредованные взаимодействия моноклональных антител и малых молекул. Клин фармакол тер 2019;28(4):43-49. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-43-49.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

ТАБЛИЦА 1. Возможное взаимодействие МАТ с другими ЛС

МАТ	ЛС	Влияние на CYP450	Эффект	Ссылки
Базилксимаб	Циклоспорин	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации циклоспорина	[40]
	Такролимус	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации такролимуса на 63%	[41]
Муромомаб	Циклоспорин	Ингибирование CYP3A	↑ концентрации циклоспорина	[45]
Тоцилизумаб	Омепразол	Повышение экспрессии CYP2C19	↓ концентрации омепразола на 28%,	[50]
	Симвастатин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации симвастатина на 57%	
Сарилумаб	Симвастатин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации симвастатина на 45%, ↓ концентрации симвастатиновой кислоты на 36%	[53]
АдалIMUMАб	Дулоксетин	Возможное повышение экспрессии CYP2D6 и/или CYP1A2	↓ концентрации дулоксетина	[55]
Брентуксимаб ведотин	Рифампицин	Повышение экспрессии CYP3A4	↓ концентрации ММАЕ на 46%	[68]
	Кетоконазол	Ингибирование CYP3A4	↑ концентрации ММАЕ на 34%	

Примечание: МАТ — моноклональное антитело; CYP — цитохром P450; ММАЕ - монометил ауристатин E.

молекулярной массой (более 150 тысяч дальтон), гидрофильностью и деградацией в желудочно-кишечном тракте. Из-за большого размера молекул распределение в тканях медленное, а объем распределения обычно низкий. В отличие от малых молекул, метаболизм которых осуществляется в основном системой цитохрома P450 (цитохром P450-зависимой монооксигеназой), МАТ подвергаются внутриклеточному катаболизму до олигопептидов и аминокислот посредством фагоцитоза или мишень-опосредованных механизмов. Для большинства МАТ (кроме мышинных) характерен длительный период полувыведения (в среднем 2-3 недели) [6,7].

В связи с принципиальными различиями между малыми молекулами и МАТ, разными путями метаболизма и элиминации взаимодействия между ними представлялись маловероятными. Поэтому первоначально проблеме возможных взаимодействий МАТ и малых молекул уделялось мало внимания. Кроме того, проведение исследований в этой области представляет собой сложную задачу, что связано с четвертичной структурой и нестабильностью крупных белковых молекул, а также с особенностями фармакокинетики МАТ.

Однако в последние годы взгляд на проблему взаимодействий МАТ с малыми молекулами начал постепенно меняться. Это связано с выходом на рынок большого количества МАТ, а также с расширением показаний к назначению ранее зарегистрированных препаратов. Соответственно, многие пациенты, страдающие хроническими заболеваниями, вынуждены принимать различные ЛС совместно с МАТ. Эта проблема особенно актуальна у пациентов пожилого и старческого возраста, у которых полипрагмазия наблюдается наиболее часто.

Все чаще стали появляться сообщения о случаях взаимодействий между МАТ и малыми молекулами. Тем не менее, в российских инструкциях по применению некоторых МАТ по-прежнему указывается, что *“поскольку препарат является иммуноглобулином, не ожидается каких-либо метаболических взаимодействий с одновременно применяемыми другими лекарственными препаратами”* [8]. Подобные фразы могут ввести в

заблуждение врачей, назначающих МАТ совместно с другими ЛС, а межлекарственные взаимодействия могут привести к развитию токсичности или к снижению эффективности терапии.

Взаимодействия между МАТ и малыми молекулами могут происходить на фармакодинамическом уровне посредством воздействия на рецепторы, лиганды и клетки-мишени, а также на фармакокинетическом уровне посредством влияния одних ЛС на процессы всасывания, распределения, метаболизма и элиминации других ЛС. Несмотря на отсутствие метаболизма системой цитохрома P450, МАТ, тем не менее, могут влиять на активность ферментов этой системы.

В статье представлен обзор исследований взаимодействий МАТ с малыми молекулами на уровне метаболизма в системе цитохрома P450. Сводная информация о подобном взаимодействии представлена в табл. 1.

Влияние воспаления на активность системы цитохрома P450

Модуляцию экспрессии изоферментов CYP450 могут провоцировать различные ксенобиотики, попадающие в организм, включая ЛС, пищевые продукты и др. Взаимодействие между ними может сопровождаться увеличением риска токсичности ЛС либо снижением эффективности терапии. Изменение активности изоферментов CYP450 может быть вызвано не только ксенобиотиками. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воспаление при инфекциях, онкологических и аутоиммунных заболеваниях, обширных повреждениях и травмах может влиять на активность системы цитохрома P450 [9-15].

Впервые такой случай был описан в 1978 году. К. Chang и соавт. выявили увеличение концентрации теофиллина в плазме у детей с бронхиальной астмой во время инфекций верхних дыхательных путей, вызванных вирусом гриппа А и аденовирусом, и предположили, что вирусная инфекция способна вызывать изменение метаболизма ЛС [16]. Похожий случай был зафиксирован двумя годами позже во время эпидемии гриппа в Сизтле (США): снижение клиренса теофиллина во время гриппа у 11 детей с бронхиальной астмой

осложнилось нежелательными эффектами препарата, которые потребовали госпитализации. У 3 детей наблюдались головные боли, у 8 — тошнота и рвота, у 2 — судороги [17]. На основании опытов *in vitro* на культуре гепатоцитов мыши было высказано предположение, что эндогенные интерфероны, вырабатываемые в ответ на присутствие в организме вируса гриппа, сыграли основную роль в снижении активности печеночных ферментов, ответственных за метаболизм теофиллина [18].

Еще одним примером взаимодействия между болезнью и ЛС может служить исследование Р. Маю и соавт., которые изучали фармакокинетику и фармакодинамику верапамила у пациентов с ревматоидным артритом. У обследованных пациентов концентрации верапамила в плазме были значительно выше, чем у здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. При этом у пациентов с ревматоидным артритом было зафиксировано 7-кратное увеличение сывороточного содержания интерлейкина (ИЛ)-6 [19].

Z. Abdel-Razzak и соавт. исследовали действие 5 цитокинов, в том числе ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α и интерферона (ИФН)- γ , на экспрессию изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2C, CYP2E1, CYP3A) на культуре гепатоцитов человека. Результаты исследования показали, что ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α в наибольшей степени ингибировали ферменты цитохрома P450. После 3-дневного применения данных цитокинов степень подавления мРНК и активности ферментов составила более 40%. ИФН- γ вызывал снижение уровней мРНК CYP1A2 и CYP2E1, но не влиял на CYP3A. ИЛ-4 напротив, увеличивал активность CYP2E1 в 5 раз, в связи с чем авторы исследования предположили, что в процесс воздействия цитокинов на активность ферментов цитохрома P450 могут быть вовлечены различные регуляторные механизмы [20].

В исследовании К. Slaviego и соавт. было показано, что у пациентов с онкологическими заболеваниями на поздних стадиях значительное снижение активности CYP3A4 ассоциировано с повышенными плазменными концентрациями воспалительных медиаторов, особенно ИЛ-6, а также С-реактивного белка (СРБ). CYP3A4 является изоферментом, участвующим в метаболизме большинства цитотоксических ЛС — паклитаксела, доцетаксела, иринотекана, топотекана, винкристина, винбластина и винорелбина, а также циклофосамида, эпопозиды и тамоксифена. Таким образом, у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих указанные препараты, имеется повышенный риск токсичности химиотерапии [13]. Данные об ингибировании активности CYP3A4 под действием ИЛ-6 у онкологических пациентов были получены и другими авторами [11,21].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью также было выявлено увеличение концентраций ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке [22,23], которое сопровождалось снижением метаболизма ЛС, являющихся субстратами CYP2C19 и CYP1A2 [24].

Предполагается, что влияние воспалительных и инфекционных процессов на метаболизм ЛС происходит по следующему механизму: воспаление стимулирует высвобождение цитокинов из моноцитов, макрофагов и стромальных клеток, что приводит к модуляции активности факторов транскрипции в печени. Эти изменения в конечном итоге ведут к ингибированию большинства генов CYP450. Высвобождение цитокинов также вызывает активацию NO-синтазы с образованием оксида азота (NO), который непосредственно ингибирует экспрессию ферментов CYP450 и/или подавляет функции белков цитохрома P450 посредством их дестабилизации [11,20,25].

Эти данные позволяют предположить, что МАТ к цитокинам также способны изменять работу системы цитохрома P450.

Влияние цитокинов и МАТ к цитокинам на активность системы CYP450

Интерлейкин-1. ИЛ-1 является цитокином, продуцируемым макрофагами, моноцитами и дендритными клетками в ответ на микробную инвазию, воспаление и повреждение тканей [26]. В исследовании на культуре гепатоцитов человека было продемонстрировано геноспецифическое действие воспалительных цитокинов на уровень мРНК CYP2C, CYP2B6 и CYP3A4 изоферментов цитохрома P450. ИЛ-1 подавлял экспрессию CYP2C8 и CYP3A4 примерно на 75% и 95%, соответственно, не оказывая влияния на экспрессию изоферментов CYP2B6, 2C9, 2C18 и 2C19 [27].

Интерлейкин-2. ИЛ-2 играет важную роль в запуске иммунного ответа, связываясь с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов и стимулируя их пролиферацию и дальнейший синтез ИЛ-2. Взаимодействие ИЛ-2 со специфическими рецепторами приводит также к активации естественных киллеров, лизирующих опухолевые клетки [28-31]. Ингибирующее действие ИЛ-2 на цитохром P450 было показано на культуре гепатоцитов крыс [32]. Подавление активности цитохрома P450 было также зафиксировано у пациентов, получающих терапию ИЛ-2. Назначение пациентам с колоректальным раком и метастазами в печени высоких доз ИЛ-2 приводило к снижению активности CYP1A2, CYP2C, CYP2E1 и CYP3A4 на 37%, 45%, 60% и 39%, соответственно, по сравнению с контрольной группой. В целом активность цитохрома P450 снизилась на 32% [33]. Считается, что ИЛ-2 может подавлять активность ферментов CYP450, непосредственно связываясь с рецепторами ИЛ-2 на гепатоцитах, а также косвенно, посредством воздействия на клетки Купфера [34].

Интерлейкин-6. ИЛ-6 — это цитокин, продуцируемый макрофагами и другими типами клеток при воспалении или инфекции в ответ на различные факторы, такие как ИЛ-1 и ФНО- α [26,35]. Влияние этого цитокина на активность ферментов CYP450 установлено в нескольких исследованиях. Была выявлена связь между повышенными концентрациями ИЛ-6 в плазме и ингибированием активности CYP1A2 и CYP2C19, в то время

как ИЛ-6 не оказывал влияния на активность CYP2D6 и CYP2E1 [24]. Кроме того, наблюдалась ассоциация между повышенными концентрациями ИЛ-6 и ингибированием CYP3A-зависимого метаболизма циклоsporина, выражавшаяся в трехкратном увеличении концентрации этого препарата у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга [36]. В исследованиях *in vitro* на культуре гепатоцитов человека ИЛ-6 снижал активность изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 [37].

ИЛ-6, в отличие от ИЛ-1 и ИЛ-2, не используют в терапевтических целях. Однако приведенные данные имеют важное клиническое значение при назначении ЛС пациентам с повышенным уровнем ИЛ-6. Например, у пациентов с ревматоидным артритом повышен риск развития миопатии за счет снижения скорости выведения симвастатина, являющегося субстратом CYP3A4. Миопатия, вызванная симвастатином, имеет дозозависимый характер, что обосновывает применение препарата в меньшей дозе у таких пациентов с целью снижения риска развития поражения мышц. Кроме того, пациентов целесообразно информировать о симптомах миопатии, таких как мышечная боль и слабость, и рекомендовать сообщать о них лечащему врачу. Изменения фармакокинетики ЛС у пациентов с повышенным уровнем ИЛ-6 могут наблюдаться и при применении других субстратов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, и CYP3A4.

Фактор некроза опухоли. ФНО- α является мощным провоспалительным цитокином, продуцируемым активированными макрофагами и лимфоцитами. R. Fuge и соавт. выявили отрицательную корреляцию между концентрациями ФНО- α в плазме и активностью CYP2C19 у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Эти данные могут объяснить усиление фармакологического ответа и развитие нежелательных явлений при лечении ЛС, являющимися субстратами CYP2C19, у данных пациентов [24]. A. Glassman и соавт. наблюдали тяжелую ортостатическую гипотензию у 7 из 15 пациентов с застойной сердечной недостаточностью, получавших имипрамин – субстрат CYP2C19, в связи с чем последний был отменен [38].

Модуляторы ИЛ-2. Базиликсимаб – МАТ, взаимодействующее с рецепторами ИЛ-2 на поверхности активированных Т-лимфоцитов и блокирующее связывание ИЛ-2 и пролиферацию Т-клеток [39]. J. Strehlau и соавт. в ретроспективном исследовании в группе детей, получавших базиликсимаб, отметили значительное повышение концентрации в крови циклоsporина (более 300 нг/мл) в раннем посттрансплантационном периоде по сравнению с таковой у реципиентов почечного трансплантата, которые принимали циклоsporин без базиликсимаба. У 3 из 24 детей, получавших базиликсимаб, наблюдалось повышение активности печеночных ферментов, а у 2 детей при биопсии почек был выявлен острый тубулярный некроз, связанный с токсичностью циклоsporина. Авторы предположили, что повышение концентрации циклоsporина является следствием ИЛ-

2-рецептор-опосредованного изменения активности системы цитохрома P450, вызванного базиликсимабом. По мнению авторов, начальная доза циклоsporина у детей с пересаженной почкой, получающих базиликсимаб, должна быть уменьшена до 400 мг/м² или менее (вместо 500 мг/м²), чтобы избежать нежелательной токсичности циклоsporина [40].

В другом исследовании у взрослых пациентов, получавших базиликсимаб в дозе 20 мг, концентрация такролимуса была на 63% выше, чем у пациентов контрольной группы, которым базиликсимаб не назначали. На третий день после начала терапии у половины пациентов группы базиликсимаба была зарегистрирована супратерапевтическая концентрация такролимуса (более 20 нг/мл), которая ассоциировалась с развитием острого тубулярного некроза, подтвержденного при биопсии почки [41].

Механизм данных лекарственных взаимодействий не установлен. Полагают, что базиликсимаб, связываясь с ИЛ-2-рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, вытесняет ИЛ-2 из комплекса с рецепторами. Высвободившийся ИЛ-2 начинает взаимодействовать со специфическими рецепторами в клетках печени и кишечника, влияя на активность CYP3A4 [42,43]. Сходный механизм может объяснять взаимодействие муромомаба и циклоsporина.

Муромомаб – первое МАТ, которое было одобрено в 1985 году для профилактики отторжения почечного трансплантата. Препарат связывается с CD3 антигеном на поверхности Т-лимфоцитов [44]. В группе пациентов, получавших муромомаб в комбинации с циклоsporином 4 мг/кг два раза в день, концентрация последнего на 5-й день от начала терапии была значительно выше, чем в группе пациентов, получавших антилимфоцитарный иммуноглобулин в комбинации с циклоsporином (265 и 136 нг/мл, соответственно) [45].

Ранее было установлено, что введение муромомаба сопровождается высвобождением из Т-лимфоцитов цитокинов, таких как ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-6, ФНО- α и ИФН- γ [46,47]. Было высказано предположение, что взаимодействие муромомаба и циклоsporина является результатом цитокин-опосредованного ингибирования изоферментов цитохрома P450. Учитывая возможность подобного межлекарственного взаимодействия при назначении комбинированной терапии, титрование дозы циклоsporина в раннем посттрансплантационном периоде имеет важное значение для предупреждения развития нежелательных явлений [45].

Модуляторы ИЛ-6. Тоцилизумаб – МАТ, которое связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 [35]. Применяется для лечения ревматоидного артрита и гигантоклеточного артериита. Исследования *in vitro* показали, что тоцилизумаб может влиять на экспрессию многих ферментов CYP, включая CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 [48]. Тоцилизумаб блокирует действие ИЛ-6 и нормализует экспрессию данных изоферментов, что может послужить причиной недостаточной эффектив-

ности ЛС, которые являются их субстратами [49]. Так, у пациентов с ревматоидным артритом концентрация симвастатина, субстрата СYP3A4, через одну неделю после однократного введения тоцилизумаба (10 мг/кг) снижалась на 57%, а концентрация омепразола, субстрата СYP2C19, – на 28%, в то время как концентрация декстрометорфана, субстрата СYP2D6, не изменялась. При этом, низкие концентрации симвастатина сохранялись более 5 недель после отмены тоцилизумаба [50,51].

Таким образом, при лечении тоцилизумабом совместно с ЛС, которые метаболизируются под действием указанных изоферментов, для достижения терапевтического эффекта может потребоваться увеличение дозы ЛС.

Сарилумаб – еще один ингибитор ИЛ-6, который был зарегистрирован в Российской Федерации в 2018 году для лечения ревматоидного артрита. Как и тоцилизумаб, он специфически связывается как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 [52]. Через неделю после однократного подкожного введения сарилумаба в дозе 200 мг экспозиция симвастатина и симвастатиновой кислоты в крови уменьшилась на 45% и 36%, соответственно [53]. Сарилумаб, вероятно, может влиять и на концентрацию других субстратов СYP3A4.

Ингибиторы фактора некроза опухоли. Адалимумаб – селективный блокатор ФНО- α , который применяется для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний [54]. J. Wu и соавт. описали возможное взаимодействие адалимумаба с дулоксетином и/или прегабалином. Женщине с сахарным диабетом 1 типа и периферической нейропатией, получавшей дулоксетин 60 мг в день и прегабалин 200 мг три раза в день, был назначен адалимумаб для лечения псориаза и псориатического артрита. После третьей и четвертой инъекций адалимумаба было отмечено появление болей в нижних конечностях, которые исчезли после удвоения дозы дулоксетина [55]. Дулоксетин метаболизируется системой цитохрома P450, в частности изоферментами СYP2D6 и СYP1A2 [56]. Можно предположить, что адалимумаб может увеличивать клиренс любого ЛС, которое метаболизируется данными ферментами, за счет устранения ингибирующего эффекта ФНО- α на экспрессию изоферментов СYP450 [57].

Инфликсимаб представляет собой МАТ, которое связывается с растворимой и трансмембранной формой ФНО- α [58]. В 2002 году Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) было получено сообщение (№3970925) о возможном межлекарственном взаимодействии инфликсимаба: у 27-летней курящей женщины, принимавшей контрацептивный препарат Лоэстрин (этинилэстрадиол + норэтистерон) в течение около 8-9 мес, была зарегистрирована беременность после четырех инфузий инфликсимаба в дозе 5 мг/кг. Пациентка в прошлом принимала также месалазин [59]. Наступление беременности после назначения инфликсимаба могло быть результатом снижения эффективности

контрацептивного действия препарата в связи с увеличением активности ферментов цитохрома P450.

Информация о межлекарственном взаимодействии в листовках-вкладышах, зарегистрированных FDA

До 2007 года в инструкциях по применению терапевтических МАТ не содержалось информации о межлекарственных взаимодействиях на уровне цитохрома P450. Рилонацепт, антагонист ИЛ-1 рецепторов, стал первым модулятором цитокинов, в листовке-вкладыше к которому была указана информация о возможных взаимодействиях, опосредованных СYP [60]. Несмотря на отсутствие данных о межлекарственных взаимодействиях некоторых модуляторов цитокинов с малыми молекулами, возможность таких взаимодействий не исключается FDA. Например, в инструкциях по применению канакинумаба и рилонацепта (ингибиторов ИЛ-1), секукинумаба (ингибитора ИЛ-17A), устекинумаба (анти-ИЛ12/23), ингибиторов ФНО- α инфликсимаба, адалимумаба и голимумаба, одобренных FDA, содержится следующая информация: *“Ферменты СYP450 могут подавляться повышенными уровнями цитокинов, например, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН, при хроническом воспалении. Следовательно, можно ожидать, что ЛС, которые ингибируют активность цитокинов, могут вызвать нормализацию активности ферментов СYP450. Данный эффект может иметь клиническое значение при применении субстратов СYP450 с узким терапевтическим индексом, дозу которых подбирают индивидуально, например, варфарина, циклоспорина, теофиллина. У пациентов, получающих данные ЛС, должен осуществляться терапевтический мониторинг эффекта или концентрации препарата с коррекцией дозы ЛС при необходимости”* [61].

В инструкциях по применению ингибиторов ИЛ-6, таких как тоцилизумаб, сарилумаб и силтуксимаб, содержится дополнительная информация о необходимости соблюдения осторожности при назначении ЛС, являющихся субстратами СYP3A4, снижение эффективности которых является крайне нежелательным (аторвастатин, симвастатин, ловастатин, блокаторы кальциевых каналов, оральные контрацептивы и др.). При этом подчеркивается, что эффект модуляторов ИЛ-6 на активность ферментов СYP450 может сохраняться в течение нескольких недель после прекращения терапии ГИБП [62].

Не все МАТ, модулирующие активность цитокинов, способны влиять на изоферменты СYP450. В качестве примера можно привести деносумаб, предназначенный для лечения остеопороза. Деносумаб – это МАТ, которое связывается с RANKL (рецептор активатора ядерного фактора каппа В) на поверхности остеокластов и блокирует его активность. RANKL был классифицирован как цитокин [63-65]. G. Jang и соавт. не наблюдали какого-либо эффекта деносумаба на метаболизм мидазолама, субстрата СYP3A4, у женщин с постменопаузальным остеопорозом [66].

Влияние малых молекул на метаболизм МАТ системой цитохрома P450

МАТ не имеют общих путей метаболизма с малыми молекулами и, следовательно, напрямую не конкурируют с химическими ЛС за эти пути. Однако, МАТ могут оказывать не прямое действие на печеночный метаболизм малых молекул. В то же время предположение, что малые молекулы могут влиять на метаболизм МАТ системой цитохрома P450, кажется маловероятным. Тем не менее, один подобный случай был описан при применении брентуксимаба ведотина, который предназначен для лечения CD30+ ходжкинской лимфомы. Препарат представляет собой конъюгат МАТ и противоопухолевого агента, который связывается с CD30 на поверхности опухолевой клетки. Посредством эндцитоза образующийся комплекс проникает в клетку и транспортируется в лизосомы, где в результате протеолитического расщепления высвобождается активный компонент — монометил ауристатин Е (ММАЕ), разрушающий сеть микротрубочек и угнетающий клеточный цикл. Антитело катаболизируется как белок, а метаболит ММАЕ является субстратом CYP3A4 и CYP2D6, т.е. подвергается метаболизму подобно малым молекулам [67]. Концентрация ММАЕ может изменяться при совместном назначении с индукторами или ингибиторами цитохрома P450. В исследовании Т. Нап и соавт. при совместном назначении брентуксимаба ведотина с рифампицином, индуцирующим цитохром P450, концентрация ММАЕ снизилась на 46%, а при совместном назначении брентуксимаба ведотина с кетоконазолом, являющимся ингибитором цитохрома P450, концентрация ММАЕ увеличилась на 34% [68].

Заключение

Долгое время проблема взаимодействий между МАТ и малыми молекулами недооценивалась и оставалась малоизученной, что частично связано со сложностью проведения исследований в данной области. В настоящее время в научной литературе имеется ограниченное количество данных о подобном взаимодействии. Тем не менее, сегодня признается, что влияние МАТ на изоферменты цитохрома P450 имеет клиническое значение при одновременном применении субстратов CYP450 с узким терапевтическим индексом, дозы которых необходимо подбирать индивидуально. При лечении ингибиторами ИЛ-6 следует соблюдать осторожность при совместном назначении субстратов CYP3A4, снижение эффективности которых является крайне нежелательным. Таким образом, при применении МАТ, модулирующих активность цитокинов, необходимо учитывать риск потенциальных взаимодействий с другими ЛС и тщательно контролировать состояние пациентов, получающих комбинированную терапию.

Конфликт интересов: нет.

1. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревма-

2. тических заболеваниях — опыт многопрофильного терапевтического стационара. Научно-практическая ревматология 2013;51(2):138–44. [Mukhin NA, Novikov PI, Moiseev SV. Evaluation of the short-term efficacy and safety of biological agents in different rheumatic diseases: a multidisciplinary therapeutic hospital's experience. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya 2013;51(2):138–44. (In Russ.)].
2. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Безопасность применения генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите. Современная ревматология 2010;1(10):46–58. [Chichasova NV, Nasonov EL. Safety of using genetic engineering biological agents in rheumatoid arthritis. Sovremennaya revmatologiya 2010;1(10):46–58. (In Russ.)].
3. Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Инновационные методы лечения системных аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН 2015;70(2):165–8. [Mazurov VI, Trofimov EA. Innovative methods of some systemic autoimmune diseases treatment. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk 2015;70(2):165–8. (In Russ.)].
4. Маслянский А.Л., Мазуров В.И., Зоткин Е.Г. и соавт. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний. Медицинская иммунология 2007;9(1): 15–34. [Masliansky AL, Mazurov VI, Zotkin EG, et al. Anti-B-cell therapy of autoimmune diseases. Meditsinskaya Immunologiya 2007;9(1):15–34. (In Russ.)].
5. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология 2017;55(6):590–9. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya 2017;55(6): 590–9 (In Russ.)].
6. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. Clin Pharmacokinet 2010;49(8):493–507.
7. Mallick P, Taneja G, Moorthy B, et al. Regulation of drug-metabolizing enzymes in infectious and inflammatory disease: implications for biologics—small molecule drug interactions. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017;13(6):605–16.
8. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Базликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8005359-fb9f-4550-8ac2-a939be3f12bf&=&
9. Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology. Am J Ther 2005; 12:254–61.
10. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. Drug Metab Rev 1997;29:1129–88.
11. Morgan ET, Goralski KB, Piquette-Miller M, et al. Regulation of drug metabolizing enzymes and transporters in infection, inflammation, and cancer. Drug Metab Dispos 2008;36:205–16.
12. Morgan ET. Impact of infectious and inflammatory disease on cytochrome P450-mediated drug metabolism and pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2009;85: 434–8.
13. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognized source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. Lancet Oncol 2003;4:224–32.
14. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. Curr Drug Metab 2004;5:235–43.
15. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2006;46: 123–49.
16. Chang KC, Bell TD, Lauer BA, et al. Altered theophylline pharmacokinetics during acute respiratory viral illness. Lancet 1978;1:1132–3.
17. Kraemer MJ, Furukawa CT, Kouj JR, et al. Altered theophylline clearance during an influenza B outbreak. Pediatrics 1982;69:476–80.
18. Renton KW, Deloria LB, Mannering GJ. Effects of polyribonucleosinic acid polyribocytidylic acid and a mouse interferon preparation on cytochrome P-450-dependent monooxygenase systems in cultures of primary mouse hepatocytes. Mol Pharmacol 1978;14:672–81.
19. Mayo PR, Skeith K, Russell AS, et al. Decreased dromotropic response to verapamil despite pronounced increased drug concentration in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol 2000;50:605–13.
20. Abdel-Razzak Z, Loyer P, Fautrel A, et al. Cytokines downregulate expression of major cytochrome P-450 enzymes in adult human hepatocytes in primary culture. Mol Pharmacol 1993;44:707–15.
21. Kacevska M, Robertson GR, Clarke SJ, et al. Inflammation and CYP3A4-mediated drug metabolism in advanced cancer: Impact and implications for chemotherapeutic drug dosing. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2008;4:137–49.
22. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1994;105:897–904.
23. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). J Amer Coll Cardiol 1996; 27:1201–6.
24. Frye RF, Schneider VM, Frye CS, et al. Plasma levels of TNF-alpha and IL-6 are inversely related to cytochrome P450-dependent drug metabolism in patients with congestive heart failure. J Card Fail 2002;8:315–9.
25. Monshouwer M, Witkamp RF, Nijmeijer SM, et al. Suppression of cytochrome P450- and UDP glucuronosyl transferase-dependent enzyme activities by pro-inflammatory cytokines and possible role of nitric oxide in primary cultures of pig hepatocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1996;137:237–44.
26. Lee J-I, Zhang L, Men AY, et al. CYP-mediated therapeutic protein-drug interactions. Clin Pharmacokinet 2010;49(5):295–310.
27. Aitken AE, Morgan ET. Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4mRNA levels in human hepatocytes. Drug

- Metab Dispos 2007;35:1687-93.
28. Waldmann TA. The IL-2/IL-2 receptor system: A target for rational immune intervention. *Immunol Today* 1993;14:264-70.
 29. Nelson BH, Lord JD, Greenberg PD. Cytoplasmic domains of the interleukin-2 receptor b and g chains mediate the signal for T cell proliferation. *Nature* 1994;239:333-6.
 30. Grimm EA, Robb RB, Roth JA, et al. Lymphokine-activated killer cell phenomenon. *J Exp Med* 1983;158:1356-61.
 31. Trinchieri G. Biology of natural killer cells. *Adv Immunol* 1989;147:187-376.
 32. Tinel M, Robin MA, Doostzadeh J, et al. The interleukin-2 receptor down-regulates the expression of cytochrome P450 in cultured rat hepatocytes. *Gastroenterology* 1995;109:1589-99.
 33. Elkahwaji J, Robin MA, Berson A, et al. Decrease in hepatic cytochrome P450 after interleukin-2 immunotherapy. *Biochem Pharmacol* 1999;57:951-4.
 34. Sunman JA, Hawke RL, LeCluyse EL, et al. Kupffer cell-mediated IL-2 suppression of CYP3A activity in human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos* 2004;32:359-63.
 35. Sheppard M, Laskou F, Stapleton PP, et al. Tocilizumab (Actemra). *Human Vaccines Immunother* 2017;13(9):1972-88.
 36. Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:649-60.
 37. European Medicines Agency. RoActemra 20 mg/mL concentrate for solution for infusion: summary of product characteristics. Accessed June 4, 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_en.pdf.
 38. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EG, et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. *JAMA* 1983;250:1997-2001.
 39. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Базиликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d8005359-1b9f-4550-8ac2-a939be3f12bf&t=.
 40. Strehlau J, Pape L, Offner G, et al. Interleukin-2 receptor antibody-induced alterations of cyclosporin dose requirements in paediatric transplant recipients. *Lancet* 2000;356:1327-8.
 41. Sifontis NM, Benedetti E, Vasquez EM. Clinically significant drug interaction between basiliximab and tacrolimus in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1730-2.
 42. Cavaco M, Goncalves J. Interactions between therapeutic proteins and small molecules: the shared role of perpetrators and victims. *Clin Pharmacol Ther* 2017;102(4):649-61.
 43. Kenny JR, Liu MM, Chow AT, et al. Therapeutic protein drug-drug interactions: navigating the knowledge gaps – highlights from the 2012 AAPS NBC Roundtable and IQ Consortium/FDA Workshop. *AAPS Journal* 2013;15(4):933-40.
 44. Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. *J Transplant Coord* 1996;6(3):109-19.
 45. Vasquez EM, Pollak R. OKT3 therapy increases cyclosporine blood levels. *Clin Transplant* 1997;11:38-41.
 46. Chatenoud L, Ferran C, Reuter A, et al. Systemic reaction to the anti-T-cell monoclonal antibody OKT3 in relation to serum levels of tumor necrosis factor and interferon-gamma. *N Engl J Med* 1989;320:1420-1.
 47. Abramowicz D, Schandene L, Goldman M, et al. Release of tumor necrosis factor, interleukin-2, and gamma-interferon in serum after injection of OKT3 monoclonal antibody in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1989;47:606-8.
 48. Actemra (tocilizumab): package insert. South San Francisco (CA): Genentech Inc., 2010 Jan 10. Accessed June 4, 2019. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/1252761b1.pdf.
 49. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, et al. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010;49(8):493-507.
 50. Zhang X, Achmitt S, Grange S, et al. Disease-drug interaction studies of tocilizumab with cytochrome P450 substrates in vitro and in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:S59.
 51. Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(5):735-40.
 52. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сарилумаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5b781c69-9631-4661-87a4-3b3bd96a20d9&t=.
 53. Lee EB, Daskalakis N, Xu C, et al. Disease-drug interaction of sarilumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet* 2016;56(6):607-15.
 54. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адалимумаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=68a0249c-70f6-49e0-a53d-56335a74bcf7&t=.
 55. Wu JJ, Fleming KF. Interaction between adalimumab with concurrent pregabalin and duloxetine administration in a psoriasis patient with diabetic peripheral neuropathy. *Cutis* 2011;87(5):249-50.
 56. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, et al. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2011;50(5):281-94.
 57. Gupta R, Wu J, Levin E, et al. Possible drug-drug interaction between adalimumab and duloxetine and/or pregabalin in a psoriasis patient. *J Drugs Dermatol* 2013;12(10):1089.
 58. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Инфликсимаб. Ссылка активна на 04.06.2019. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f1b16a28-e345-4d12-90c1-e1c69d856b4c&t=.
 59. Remicade (infliximab): FDA approved drug products. Accessed June 4, 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=103772>.
 60. Arcalyst (rilonacet injection for subcutaneous use): package insert. Tarrytown (NJ): Regeneron Pharmaceuticals. Accessed June 4, 2019. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/1252491b1.pdf.
 61. Drug information from Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Accessed June 5, 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
 62. Drug information from Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Accessed June 5, 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
 63. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-9.
 64. Wong BR, Rho J, Arron J, et al. TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 1997;272:25190-4.
 65. Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
 66. Jang G, Kaufman A, Lee E, et al. A clinical therapeutic protein drug-drug interaction study: coadministration of denosumab and midazolam in postmenopausal women with osteoporosis. *Pharmacol Res Perspectives*. 2014;2(2):e00033.
 67. Garnock-Jones K. Brentuximab vedotin: A review of its use in patients with Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma following previous treatment failure. *Drugs* 2013;73(4):371-81.
 68. Han TH, Gopal AK, Ramchandren R, et al. CYP3A-mediated drug-drug interaction potential and excretion of brentuximab vedotin, an antibody-drug conjugate, in patients with CD30-positive hematologic malignancies. *J Clin Pharmacol* 2013;53(8):866-77.

Cytochrome P450-mediated interactions of monoclonal antibodies and small-molecules drugs

L.I. Emelianova, A.S. Kolbin

Pavlov First St Petersburg State Medical University,
St Petersburg, Russia

Immunologically active proteins such as interferons, interleukins (IL-1, IL-6, IL-10), various ligands (e.g., tumor necrosis factor alpha) which are produced in mammals in response to infectious or inflammatory processes can inhibit the activity of CYP450 enzymes. This interaction can result in an increase of CYP450-substrates levels and toxic effects of treatment. The use of cytokines as biological drugs also can affect the pharmacokinetics of co-administered medications. On the other hand, a decrease in the cytokines levels induced by monoclonal antibodies can restore liver enzyme activity that may be inhibited during infection or inflammation. This effect can lead to reduced effectiveness of the co-administered drugs that are CYP450 substrates due to the acceleration of drugs metabolism and decrease in their concentration. The article reviews the recent studies of CYP450-mediated interactions between monoclonal antibodies targeting various cytokines and small molecule drugs.

Keywords. *Monoclonal antibodies, small molecule drugs, drug-drug interaction, cytochrome P450, pro-inflammatory cytokines, cytokine modulators.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: L.I. Emelianova. Pavlov First St Petersburg State Medical University. Lev Tolstoy str., 6-8, St Petersburg, 197022, Russia. milena1811@yandex.ru.

To cite: Emelyanova LI, Kolbin AS. Cytochrome P450-mediated interactions of monoclonal antibodies and small-molecules drugs. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(4):43-49. DOI 10.32756/0869-5490-2019-4-43-49.