

# Доклиническое изучение влияния лекарственных средств на активность цитохрома P450 и прогнозирование субстратной принадлежности как способ прогнозирования безопасности применения комбинированной терапии

Е. В. ФОМИН<sup>1</sup>, И. Х. БАЙЧОРОВ<sup>2</sup>, Е. В. ШИХ<sup>3</sup>, Ж. М. СИЗОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ Научный Центр Экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва

## Preclinical Investigation of Pharmaceuticals Impact Against Cytochrome P450 Activity and Prognosis of Substrate Affinity as Means for Providing Substrate Therapy Safety

E. V. FOMIN, I. H. BAYCHOROV, E. V. SHIH, ZH. M. SIZOVA

Scientific Centre for Examination of Medicinal Product, Moscow

Municipal Polyclinic No. 2, Moscow

I. M. Sechenov 1<sup>st</sup> Moscow State Medical University, Moscow

Антидепрессанты трициклической группы, не влияющие на активность P450 3A4, являются максимально безопасными при сочетании с лекарственными средствами других групп, применяемых для лечения коморбидных состояний. Одним из наиболее широко применяемых в клинической практике является препарат Азафен. В проведённом электрохимическом исследовании *in vitro* показано, что пипофезин (азафен) не является субстратом, индуктором и/или ингибитором изоферментов цитохрома P450 CYP3A4. Компьютерное моделирование, проведённое с использованием программы Gусar, а так же данные литературы говорят о субстратной принадлежности пипофезина к CYP1A2.

**Ключевые слова:** взаимодействие лекарственных средств, пипофезин, метаболизм, субстраты, индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома P450 3A4; P450 1A2, электрохимический метод.

Tricyclic antidepressants, not influencing the P450 3A4 activity, are safe in combination with drugs of other groups used in the treatment of comorbid patients. Azaphen is one of the agents most widely used in the clinical practice. The *in vitro* electrochemical analysis showed that pipofezin (azaphen) was not a substrate, inductor, and/or inhibitor of cytochrome P450 CYP3A4 isoenzymes. The Gусar programme computer modelling and the literature data demonstrated the substrate affinity of pipofezin to CYP1A2.

**Keywords:** drug interactions, pipofezin, metabolism, substrates, inducers and inhibitors of cytochrome isoenzymes P450 3A4; P450 1A2, electrochemical method.

## Введение

Назначение комплексной терапии с учетом данных по метаболизму лекарственных препаратов как перспективный путь повышения безопасности фармакотерапии. При назначении комбинированной терапии у коморбидных пациентов необходимо учитывать пути метаболизма лекарственных препаратов, что позволит заранее спрогнозировать нежелательные взаимодействия и повысить безопасность проводимой комплексной терапии.

Одной из основных современных тенденций в медицине при назначении комплексной фар-

макотерапии является минимизация побочных эффектов. Это достигается путём персонализации пациента и «его» болезни. Персонализированная медицина — это методология медикаментозного лечения заболеваний на основе знания биологических особенностей человека. Инструментами персонализированной медицины являются генетическое тестирование (фармакогенетика и фармакотранскриптомика) и определение биомаркёров (фармакопротеомика и фармакометаболика). Фармакометаболика — изучение активности ферментов биотрансформации и транспортёров [1].

В табл. 1 приведены основные ферменты метаболизма лекарственных препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний, и ле-

© Коллектив авторов, 2013

Адрес для корреспонденции: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8. НЦЭСМП

**Таблица 1. Основной фермент метаболизма лекарственных препаратов, применяемых для лечения депрессивных состояний и лекарственные препараты других групп, изменяющие их активность**

Фермент	Субстрат	Ингибитор	Индуктор
CYP1A2	<i>Антидепрессанты:</i> амитриптилин*, кломипрамин*, дулоксетин, флувоксамин, имипрамин*, мirtазапин. <i>Нейролептики:</i> клозапин, галоперидол, оланзапин. <i>Разные препараты:</i> кофеин, R-варфарин.	Ципрофлоксацин Флувоксамин	Карбамазепин Фентоин Рифампицин Курение
CYP2C19	<i>Антидепрессанты:</i> амитриптилин*, циталопрам, кломипрамин*, эсциталопрам, имипрамин*. <i>Разные препараты:</i> диазепам, омепразол, фентоин, пропанолол.	Флувоксамин Омепразол	Барбитураты Карбамазепин Фентоин Рифампицин
CYP2D6	<i>Нейролептики:</i> арипипразол, клозапин, галоперидол, оланзапин, перфеназин, рисперидон <i>Бета-блокаторы:</i> метопролол, пропанолол. <i>Разные препараты:</i> атомоксетин, кодеин.	Дулоксетин Флуоксетин Пароксетин	Не известны
CYP3A4	<i>Антидепрессанты:</i> амитриптилин*, циталопрам, кломипрамин*, эсциталопрам, имипрамин*, мirtазапин, сертралин, венлафаксин. <i>Нейролептики:</i> арипипразол, клозапин, галоперидол, кветиапин, рисперидон, зипрасидон <i>Бензодиазепины:</i> алпразолам, клоназепам, диазепам, мirtазолам. <i>Блокаторы кальциевых каналов:</i> дилтиазем, нифедипин, верапамил <i>Иммуносупрессоры:</i> циклоспорин. <i>Разные препараты:</i> амиодарон, карбамазепин, кларитромицин, эритромицин.	Эритромицин Кетоконазол	Барбитураты Карбамазепин Фентоин Рифампицин

**Примечание.** \* — деметилирование; \*\* — гидроксильрование.

карственные препараты других групп, изменяющие их активность.

Совершенствование схем психофармакотерапии депрессий с максимально оптимизирующим подбором лекарственных средств приобретает всё большую актуальность. Нежелательные реакции при комбинации психотропных средств с лекарственными препаратами других групп у коморбидных больных, особенно старших возрастных групп, — а именно такие чаще обращаются к врачам первичного звена, — как правило, возникают чаще и проявляются интенсивнее, чем у более молодых пациентов [2, 3].

Большинство лекарственных препаратов, применяемых для лечения соматических заболеваний, метаболизируются изоферментом CYP3A4. Для исключения возможного взаимодействия на уровне этого изофермента цитохрома целесообразно выбрать в качестве антидепрессанта у пациентов, принимающих другую лекарственную терапию, лекарственные средства, которые метаболизируются другим изоферментом цитохрома P-450.

**Азафен как один из наиболее безопасных препаратов для лечения депрессивных состояний у коморбидных пациентов.** Одним из наиболее широко применяемых антидепрессантов в амбулаторной практике и в стационарах является отечественный препарат Азафен. Азафен (пипофезин) — антидепрессант трициклической группы, обладает отчётливым антисеротонинергическим действием; холинолитическая активность практически отсутствует. Азафен относит-

ся к «малым» антидепрессантам и сочетает в себе умеренный тимоаналептический и седативный (транквилизирующий) эффекты. Использование азафена может быть предпочтительно при состояниях, протекающих со снижением настроения в сочетании с астенической и другой невротической симптоматикой, что делает его интересным для использования в общетерапевтической амбулаторной практике, где депрессии часто носят невротический характер [4].

Нами проанализировано 152 случая применения препарата азафен у больных, страдающих депрессией и принимающих лекарственные препараты по поводу различных заболеваний внутренних органов. Выявлено 540 комбинаций лекарственных средств. Комбинация азафена с лекарственными средствами — субстратами CYP3A4 встречалась наиболее часто — в 326 случаях (60,1%); ингибиторами CYP3A4 — в 34 случаях (6,4%); с индукторами CYP3A4 — в 15 случаях (2,7%); с лекарственными средствами — субстратами CYP2D6 — в 89 случаях (16,5%); субстратами CYP2C9 — в 56 случаях (10,4%); с субстратами CYP1A2 — в 3 случаях (0,5%); с ингибиторами CYP2D19 — в 12 случаях (2,2%), ингибиторами CYP2D6 — в 5 случаях (0,9%) (рис. 1).

В связи с широким применением азафена в составе комплексной терапии коморбидных пациентов, совместно с ФГБУ НИИ Биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича было проведено экспериментальное электрохимическое изучение влияния пипофезина на активность системы цитохрома CYP3A4.

## Материал и методы

Электрохимические исследования проводили совместно с ФГБУ НИИ Биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (лаборатория биоэлектрохимии, проф. Шумянцева В. В.). Использовали потенциостат/гальваностат PGSTAT12 AUTOLAB («Eco Chemie», Нидерланды), снабжённый программным обеспечением GPES. Все измерения проводили при комнатной температуре. Электрохимические исследования цитохрома P450 3A4 проводили в 0,1 М калий-фосфатном буфере, содержащем 0,05 М NaCl, pH 7,4. В работе использовали трёхконтактные электроды, полученные методом трафаретной печати (ООО НПП «ЭЛКОМ», Россия); с графитовыми рабочим и вспомогательным электродами (графит фирмы Achison), и хлорсеребряным электродом сравнения. Диаметр рабочего электрода 2 мм. Все потенциалы приведены относительно хлорсеребряного Ag/AgCl электрода сравнения.

Цикловольтамперограммы (CV) регистрировали при скорости развёртки от 10 до 100 мВ/с. Параметры, используемые при исследовании квадратно-волновой вольтамперометрии (КВВА, восстановление, аэробные условия): начальный потенциал +100 мВ, конечный потенциал — 600 мВ, шаг потенциала 5 мВ, амплитуда 20 мВ, частота 10 Гц.

**Реагенты.** В работе использовали следующие реактивы: дидецилдиметиламмоний бромид (DDAB),  $\text{HAuCl}_4 \times 3\text{H}_2\text{O}$ , боргидрид натрия — фирмы Sigma-Aldrich, диклофенак и итраконазол («Новартис АГ»), азафен (Макиз-Фарма, Москва).

В электрохимических экспериментах использовали свежеприготовленные растворы 10 мМ диклофенака в дистиллированной воде, и 10 мМ итраконазол в диметилсульфоксиде, 10 мМ азафен в дистиллированной воде.

Коллоидный раствор золота, стабилизированный DDAB в хлороформе, был охарактеризован спектрально:  $\lambda_{\text{max}} = 520$  нм.

Рекомбинантный P450 3A4 (165 М) был любезно предоставлен С. А. Усановым (Институт биоорганической химии, Минск, Республика Беларусь). Концентрацию цитохрома P450 3A4 определяли по образованию комплекса восстановленной формы с оксидом углерода, используя коэффициент экстинкции  $\epsilon_{450} = 91 \text{ мМ}^{-1} \text{ см}^{-1}$ .

**Приготовление электродов.** На поверхность рабочего графитового электрода наносили 2 мкл 5 мМ коллоидного раствора золота в 0,1 М DDAB в хлороформе, после испарения хлороформа (10 мин) нанесли 1 мкл цитохрома P450 3A4. Электроды оставляли на 12 часов при +4°C во влажной камере, предотвращающей полное высыхание электродов.

**Азафен** ( $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$ ) — навеска 3 мг/мл воды — исходный (10 М раствор); добавление 1 мкл (в пробе 10 мкМ); добавление 10 мкл (в пробе 100 мкМ).

Для исследования влияния лекарственных препаратов на активность цитохрома P450 3A4 были проведены эксперименты в системах электрод/цитохром P450 3A4 [5–7]. Электрохимические подходы перспективны для исследования фермент-субстратных взаимодействий вследствие высокой чувствительности. Особенностью электрохимических сенсоров на основе цитохромов P450 является использование наноструктурированных электродов для повышения чувствительности анализа.

Для исследования электроаналитических характеристик используют вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой и дифференциальной импульсной вольтамперометрии). Субстраты соответствующих форм цитохромов P450 вызывают существенное повышение каталитического тока при контролируемом напряжении, а ингибиторы не изменяют или снижают максимальные амплитуды токов [8].

Наночастицы золота, стабилизированные синтетическим мембраноподобным веществом бромидом дидецилдиметиламмония (DDAB), обеспечивают эффективный электронный транспорт между графитовым электродом и гемом цито-

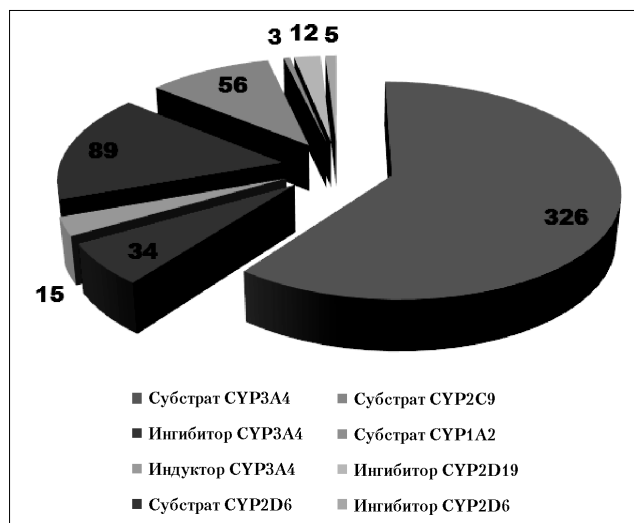


Рис. 1. Анализ частоты встречаемости комбинаций азафена с другими лекарственными средствами с точки зрения их метаболизма

хромов P450. Мембрана синтетического липида с коллоидным золотом DDAB/Au содержит достаточное количество воды для поддержания структуры гемопroteинов и обеспечивает фиксацию ферментов на графитовом печатном электроде. Ранее было показано [9], что DDAB/Au/P450 2B4, DDAB/Au/P450 1A2, DDAB/Au/P450 51b1 электроды имеют стабильные электрохимические параметры, что позволяет использовать такие химически модифицированные электроды в качестве сенсоров при исследовании субстратов и (или) ингибиторов этих форм цитохромов P450. Цитохром P450 3A4 является наиболее функционально значимым среди цитохромов P450, т.к. метаболизирует 225 субстратов, из которых 191 вещество является лекарствами, а из 97 ингибиторов этой формы — 87 соединений являются лекарствами. Цитохром P450 3A4 участвует в метаболизме 34% применяемых лекарственных препаратов [10–13].

При модификации поверхности печатных графитовых электродов 0,1 М DDAB/Au в хлороформе с последующим включением в мембраноподобную матрицу цитохрома P450 3A4 наблюдается прямой безмедиаторный перенос электронов между электродом и гемом. DDAB/Au/P450 3A4 электроды электроактивны при нанесении пикомолярных количеств фермента на электрод. По данным цикловольтамперометрии электроактивны 10–15% молекул цитохрома P450 3A4, что составляет 16–20 пмол/электрод.

## Результаты и обсуждение

Для исследования электроаналитических характеристик использовали вольтамперные отклики электродов, регистрируемые с помощью цикловольтамперометрии и вольтамперометрического анализа (квадратно-волновой вольтамперометрии КВВА). На рисунках 2 и 3 представлены цикловольтамперограммы и квадратно-волновые вольтамперограммы DDAB/Au/P450 3A4 электрода до, и после прибавления азафена (100 мкМ). Как следует из полученных экспериментальных данных, азафен не провоцирует увеличение каталитического тока цитохрома P450 3A4, что доказывает отсутствие субстратных свойств этого препарата по отношению к цитохрому P450 3A4

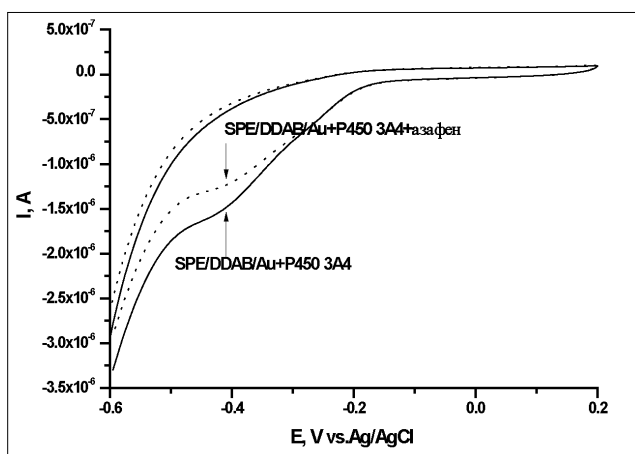


Рис. 2. Циклические вольтамперограммы электродов DDAB/Au/P450 3A4 (-) и DDAB/Au/P450 3A4 + 100 мкМ азафен.

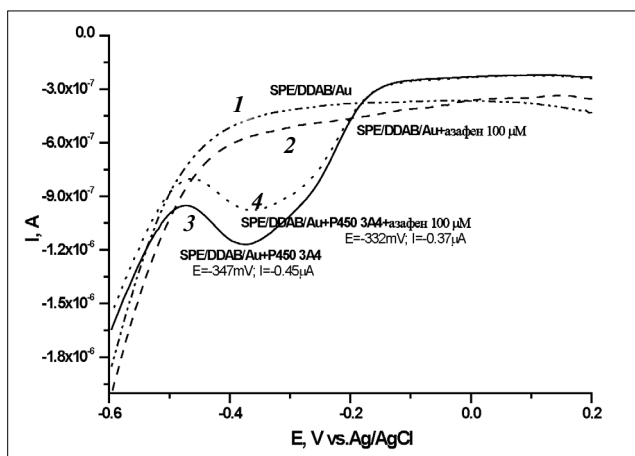


Рис. 3. Квадратно-волновые вольтамперограммы электродов:

1 – DDAB/Au; 2 – DDAB/Au + 10 мкл азафена (в пробе 100 мкМ); 3 – DDAB/Au/3A4 (пик на -347 мВ, высота пика  $-4,53 \times 10^{-7}$  (-0.45 мкА); 4 – DDAB/Au/3A4 + 10 мкл азафена (в пробе 100 мкМ) пик на -332 мВ, высота пика  $-3,71 \times 10^{-7}$  (-0.37 мкА).

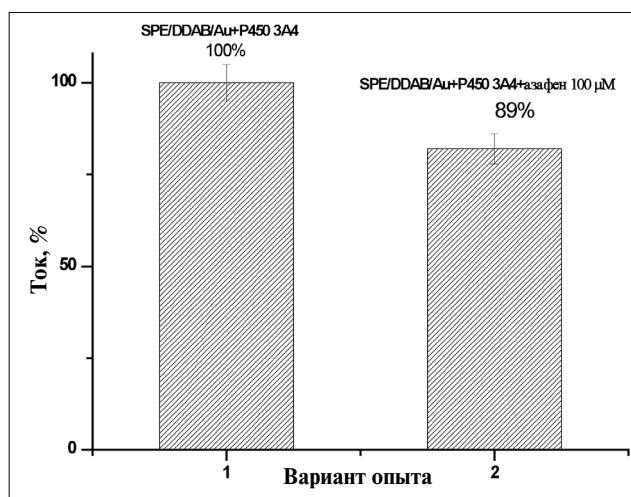


Рис. 4. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: DDAB/Au/P450 3A4 (1), DDAB/Au/P450 3A4+азафен (100 мкМ) (см. табл. 2). Значения амплитуд токов КВВА были скорректированы по базовой линии.

1 – 2 мкл DDAB/Au/1 мкл 3A4 пик на -347 мВ, высота пика  $-4,53 \times 10^{-7}$  (-0.45 мкА); 2 – 2 мкл DDAB/Au/1 мкл 3A4 + 10 мкл азафена (в пробе 100 мкМ) пик на -332 мВ, высота пика  $-3,71 \times 10^{-7}$  (-0.37 мкА).

(табл. 2). Азафен не дает восстановительных пиков в исследуемой области потенциалов (рис. 2) при использовании DDAB/Au электродов без цитохрома P450.

Максимальные амплитуды токов КВВА, скорректированные по базовой линии, для ферментативных электродов без азафена и в присутствии азафена приведены на рис. 4.

Подсчитано среднее значение катодного пика в присутствии азафена:  $89 \pm 7\%$ , (RSD = 7%, n=6). Азафен в концентрации 10–100 мкМ не дает увеличение катодного восстановительного пика цитохрома P450 3A4, что свидетельствует об отсутствии субстратных свойств этого лекарственного препарата.

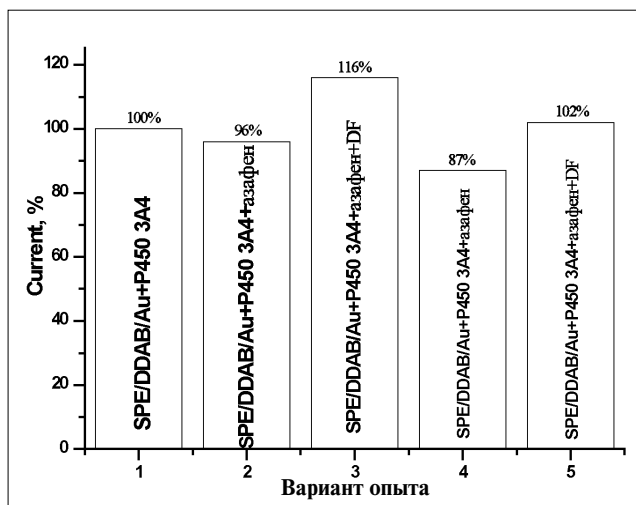
Было исследовано влияние лекарственного противовоспалительного препарата диклофена-

Таблица 2. Высота катодного пика квадратно-волновых вольтамперограмм для электродов DDAB/Au/P450 3A4 и для электродов в присутствии 100 мкМ азафена

Система	Значение тока (мкА)	Значение тока (%)
3A4	-0,453	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0, 371	82
3A4	-0,457	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,437	96
3A4	-0,633	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,554	87
3A4	-0,491	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,441	90
3A4	-0,491	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,449	91
3A4	-0,412	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,385	93

**Таблица 3. Высота катодного пика квадратно-волновых вольтамперограмм для электродов DDAB/Au/P450 3A4 и для электродов в присутствии 100 мкМ азафена, и азафена и диклофенака**

Система	Значение тока (µА)	Значение тока (%)
3A4	-0,457	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,437	96
3A4+ Азафен +Диклофенак (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,531	116
3A4	-0,633	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,554	87
3A4+ Азафен +Диклофенак (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,646	102
3A4	-0,491	100
3A4+Азафен (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,441	90
3A4+ Азафен +Диклофенак (исх.10 мМ) в пробе 100 мкМ	-0,650	132



**Рис. 5. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: DDAB/Au/P450 3A4 (1), DDAB/Au/P450 3A4 + азафен (100 мкМ) (2, 4), DDAB/Au/P450 3A4 + азафен (100 мкМ), затем 100 мкМ диклофенак (3, 5) (см. табл. 3).**

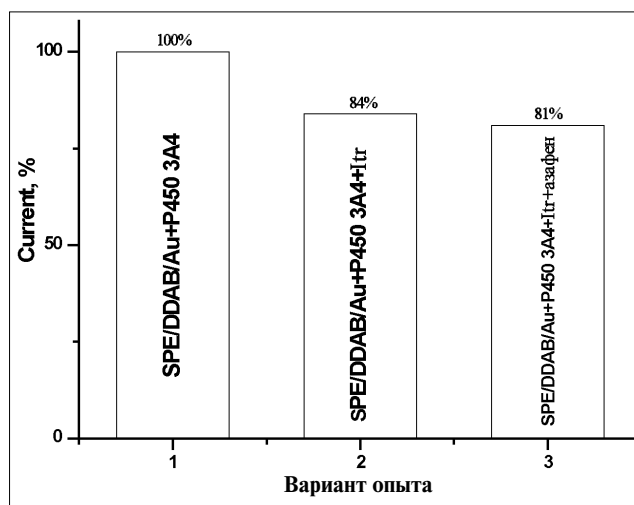
Значения амплитуд токов КВВА были скорректированы по базовой линии. 2 µl DDAB/Au/1 µl 3A4 + 10 µl азафена исх. 10 мкМ (в пробе 100 µМ) + 10 µl DF исх. 10 мкМ (в пробе 100 мкМ).

ка на цитохром P40 3A4 в присутствии азафена (табл. 3 и рис. 5). Азафен не ингибирует цитохром P450 3A4, так как диклофенак в системе цитохром P450 3A4/азафен четко увеличивает каталитический ток цитохрома P450 3A4, т. е. проявляет субстратные свойства.

Противогрибковый препарат итраконазол проявляет ингибирующие свойства по отношению к цитохрому P450 3A4 и в присутствии азафена, т. е. азафен не влияет на ингибирующую активность итраконазола (рис. 6).

Таким образом, в проведенном нами электрохимическом исследовании *in vitro* показано, что пипофезин (азафен) не является субстратом, индуктором и/или ингибитором изоферментов цитохрома P450 CYP3A4.

**Прогнозирование субстратной принадлежности пипофезина по результатам компьютерного моделирования.** Компьютерное моделирование прове-



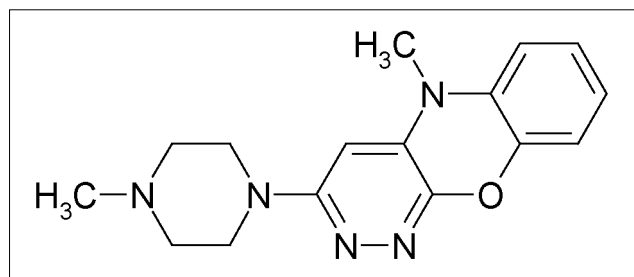
**Рис. 6. Интенсивность пиков квадратно-волновых вольтамперограмм в аэробных условиях электродов: DDAB/Au/P450 3A4 (1), DDAB/Au/P450 3A4 + итраконазол (10 мкМ) (2), DDAB/Au/P450 3A4 + итраконазол, затем азафен (100 мкМ), (3).**

дено совместно с ФГБУ НИИ Биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича (лаборатория структурно-функционального конструирования лекарств, проф. Поройков В. В.).

Структурная формула Азафена обнаружена в системе ChemIdPlus [14].

Структурная формула преобразована — удалено две молекулы соляной кислоты (рис. 7).

В дальнейшем для поиска информации в базах данных и для осуществления прогноза использовалась именно эта структурная формула. Нами был осуществлён поиск в имеющихся ис-



**Рис. 7. Преобразованная структурная формула азафена**



точниках информации. Были рассмотрены базы биотрансформаций и базы, описывающие взаимодействие веществ с цитохромами P450.

В базе данных, описывающей взаимодействие веществ с цитохромами P450, не было обнаружено записей, относящихся к молекуле Азафена.

С использованием программы GUSAR 2010.1 и созданных ранее компьютерных моделей для предсказания взаимодействия молекул с изоформами CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 был осуществлён компьютерный прогноз принадлежности Азафена к субстратам или ингибиторам указанных выше изоформ. В результате прогноза предсказана принадлежность Азафена к субстратам CYP1A2.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В. Г., Фисенко В. П., Стародубцев А. К., Раменская Г. В., Сычев Д. А., Андреев Д. А., Рейхарт Д. В. Метаболизм лекарственных препаратов / Под ред. В. Г. Кукеса, В. П. Фисенко М.: 2004.
2. Смуглевич А. Б. Депрессии в общей медицине. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2001.
3. Сыркин А. Л., Медведев В. Э., Троснова А. П. и др. Терапия депрессивных расстройств в кардиологической практике. Психич расстр в общ мед 2007; 2: 28—31.
4. Зотов П. Б., Уманский М. С. Депрессия в общей медицинской практике (клиника, диагностика, лекарственная терапия). Методическое пособие для врачей. М.: 2006; 35.
5. Шумянцева В. В., Супрун Е. В., Булко Т. В., Добрынина О. В., Арчаков А. И. Сенсорные системы медицинского назначения на основе гемопротеинов и наноконструктивных материалов. Биомед хим 2010; 56: 55—71.
6. Makhova A. A., Shumyantseva V. V., Shich E. V., Bulko T. V., Kukes V. G., Sizova O. S., Ramenskaya G. V., Usanov S. A., Archakov A. I. Electroanalysis of cytochrome P450 3A4 catalytic properties with nanostructured electrodes: the influence of vitamin B group on diclofenac metabolism, DOI 10.1007/s12668-011-0007-4. BioNanoScience 2011; 1: 46—52.
7. Шумянцева В. В., Ших Е. В., Махова А. А., Булко Т. В., Кукес В. Г., Сизова О. С., Раменская Г. В., Усанов С. А., Арчаков А. И. Влияние витаминов группы В на монооксигеназную активность цитохрома P450 3A4: фармакокинетические исследования и электроанализ каталитических свойств. Биомед хим 2011; 57: 3: 343—354.
8. Шумянцева В. В., Булко Т. В., Кузнецова Г. П., Саменкова Н. Ф., Арчаков А. И. Анализ вольтамперных характеристик электродов с иммобилизованными цитохромами p450 для поиска субстратов и ингибиторов. Биохимия 2009; 74: 542—549.
9. Shumyantseva V. V., Bulko T. V., Archakov A. I. J Inorg Biochem 2005; 99: 1051—1063.
10. Archakov A. I., Bachmanova G. I. Cytochrome P450 and Active Oxygen, Taylor and Francis, London. 1990.
11. R. Ortiz de Montellano. (1995) Cytochrome P450. Plenum press, New York, Second Edition.
12. Lewis D. F. V. (2001) Guide to Cytochrome P450. Structure and function. London and New York.
13. <http://cpd.ibmh.msk.su> (База данных по цитохрому P450).
14. <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>: NAME: Azaphen, RN: 24853-80-3.

## Заключение

Электрохимическое исследование *in vitro* продемонстрировало, что пипофезин не является субстратом, индуктором и/или ингибитором изофермента 3A4 цитохрома P450. Компьютерное моделирование, проведённое с использованием программы Gusar, прогнозирует субстратную принадлежность пипофезина к CYP1A2. Назначение Азафена (пипофезина) в качестве антидепрессанта у пациентов с коморбидными заболеваниями при лечении которых используются лекарственные средства, метаболизирующиеся другими изоферментами цитохрома, не является прогностически опасным с точки зрения взаимодействия на уровне метаболизма.