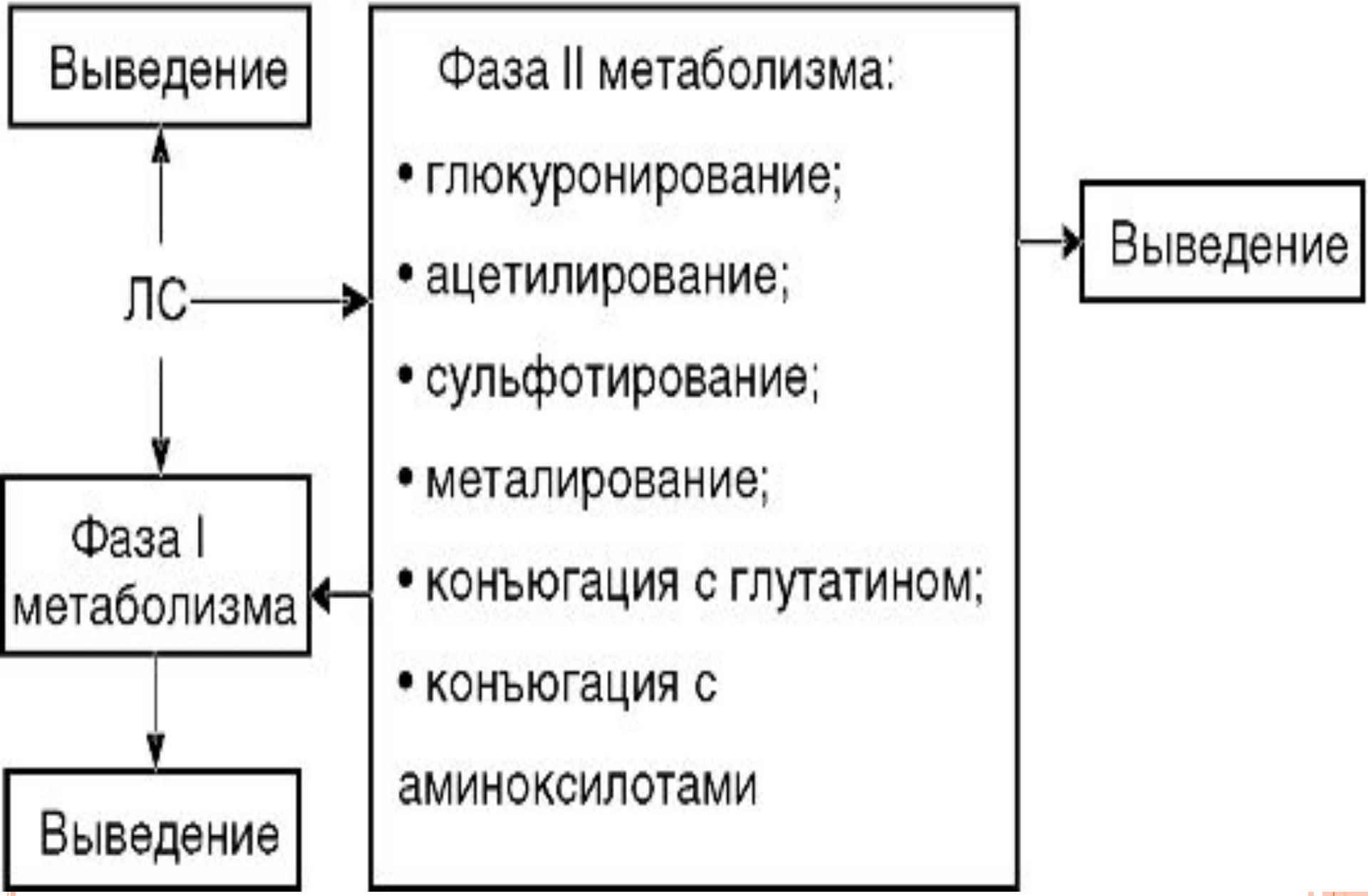
Фазы биотрансформации лекарственных средств

Выполнила: Самбялова. А. Ю.

Группа:401 Б/Х


Выведение
ЛС
Фаза I метаболизма
Выведение
Фаза II метаболизма:
• глюкуронирование;
• ацетилирование;
• сульфотирование;
• металирование;
• конъюгация с глутатином;
• конъюгация с аминоксилотами
Выведение

Направления изменения фармакологической активности ЛС в результате биотрансформации.

- • Фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное (это характерно для большинства ЛС).

- **Фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное вещество .**

Лекарственное средство	Активный метаболит
Азеластин (аллергодил*)	Десметилазеластин
Аллопуринол	Аллоксантин
Альбендазол	Альбендазола сульфоксид
Амитриптилин	Нортриптилин, 10-гидрокси-амитриптилин
Ацетилсалициловая кислота (аспирин*)	Салициловая кислота
Ацетогексамид*	Гидроксигексамид
Верапамил	Норверапамил

- **Неактивное фармакологическое ЛС превращается в организме в фармакологически активное вещество; такие препараты называют «пролекарства»**

Пролекарство	Активный метаболит
Азатиоприн	Меркаптопурин
Валацикловир (валтрекс*)	Ацикловир
Кандесартан цилексетил	Кандесартан
Хвинаприл	Хвинаприлат
Клопидогрел (плавикс*)	2-оксоклопидогрель
Лозартан (лозап*)	EXP-3174
Ловастатин (кардиостатин*)	β-гидроксикислотный метаболит ловастатина
Метилпреднизолона ацепонат (адвантан*)	6-альфа-метилпреднизолон-17-пропионат
Набуметон	6-метокси-2-нафтилуксусная кислота
Озельтамивир	Озельтамивира карбоксилат
Периндоприл	Периндоприлат
Преднизон	Преднизолон
Примидон (гексамидин*)	Фенобарбитал
Рамиприл (хартил*)	Рамиприлат

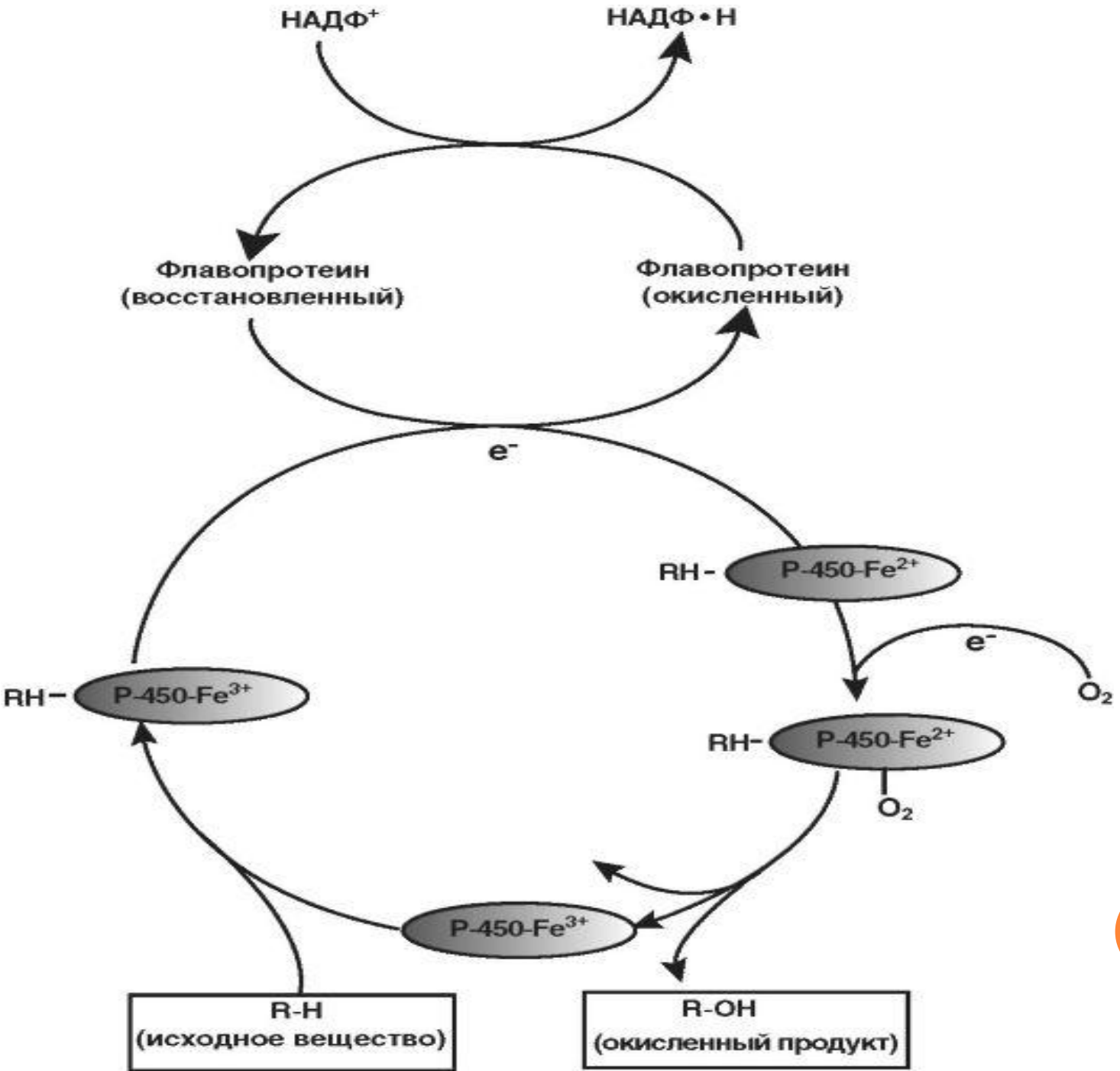
- *Фазы биотрансформации:*
- 1. I фаза несинтетических химических реакций (образование активного радикала);

  2. II фаза синтетических химических реакций (присоединение к активному радикалу эндогенных молекул глюкуроновой кислоты, глицина, сульфата, воды и др. и образование растворимых в воде соединений, которые выводятся с мочой).

Класс реакций	Примеры реакций	Лекарственные вещества-субстраты
Цитохром Р-450-зависимое окисление	Ароматическое гидроксилирование	Пропранолол, фенобарбитал, фенитоин, фенилбутазон, амфетамин, варфарин, эстрадиол, хлорпромазин (аминазин*), лидокаин
	Алифатическое гидроксилирование	Хлорпропамид, ибупрофен, фенилбутазон, дигитоксин, метогекситал, тиопентал натрия, пентазоцин
	Эпоксидация	Алдрин
	Окислительное N-деалкилирование	Морфин, этилморфин, кофеин, теофиллин, кодеин, атропин, имипрамин (имизин*), изопреналин (изадрин*), фентанил
	Окислительное О-деалкилирование	Кодеин
	N-окисление вторичных аминов	Парацетамол (ацетаминофен*), хлорпромазин, имипрамин, морфин
	N-окисление третичных аминов	Никотин
	S-окисление	Циметидин, хлорпромазин
	Дезаминирование	Амфетамин, диазепам, гистамин
	Дегалогенизация	Галотан (фторотан*)
	Десульфирование	Тиопентал натрия, тиоридазин
Цитохром Р-450-независимое окисление	С участием фермента флавинмонооксигеназы	Хлорпромазин, амитриптилин
	С участием ферментов аминооксидаз	Адреналин
	Дегидрогенизация	Этанол
Восстановление	Азо-восстановление	сульфаниламид (стрептоцид)
	Нитро-восстановление	Хлорамфеникол (левомицетин*), клоназепам, нитрозепам*
	Карбонильное восстановление	Метадон*, налоксон, преднизолон
Гидролиз	Эфирный гидролиз	Аспирин, клофибрат*, норадреналин, кокаин, прокаинамид
	Амидный гидролиз	Прокаинамид, лидокаин, индометацин, пилокарпин, изониазид, фентанил

Тип конъюгации	Конъюгируемая эндогенная субстанция	Фермент (трансфераза)	Типы субстратов	Лекарственные препараты
Глюкуронирование	УДФ-глюкуроновая кислота	УДФ-глюкуронилтрансфераза (микросомы)	Фенолы, спирты, гидроксиламины, карбоксикислоты, сульфонамиды	Морфин, налорфин, диазепам, лоразепам, оксазепам, дигитоксин, дигоксин, парацетамол, напроксен, кетопрофен, сульфаниламиды, иринотекан
Ацетилирование	Ацетил-КоА	N-ацетилтрансфераза (цитозоль)	Амины	Сульфаниламиды, изониазид, клоназепам, дапсон, прокаинамид, гидралазин
Конъюгация с глутати-оном	Глутатион	Глутатион-SH-S-трансфераза (цитозоль, микросомы)	Эпоксиды, ареноксиды, гидроксиламины	Этакриновая кислота, парацетамол, тиотепа, циклофосфамид
Метилирование	S-аденозилметионин	Трансметилазы (цитозоль)	Катехоламины, фенолы, амины, гистамин	Допамин (дофамин*), адреналин, норадреналин, добутамин, гистамин, пропилтиоурацил (пропицил*), никотиновая кислота, азатиоприн, меркаптопурин
Сульфатирование	Серная кислота	Сульфотрансфераза (цитозоль)	Ариламины, фенолы катехоламины	Ацетаминофен, морфин, изадрин, салициламид, миноксидил*, допамин, альбутерол*, дегидроэпиандростерон*
Водная конъюгация	Вода	Эпоксидгидролаза (микросомы, цитозоль)	Ареноксиды, алкеноксиды, эпоксиды жирных кислот	Карбамазепин

Лекарственные средства с высоким печёночным клиренсом
Алпренолол[P], амитриптилин, верапамил, гидралазин, дезипрамин[P], дигидроэрготомин[P], дилтиазем, доксорубицин, имипрамин, изопреналин, изосорбида динитрат, кетамин, лабеталол, 6-меркаптопурин, метопролол, морфин, налоксон, налтрексон, неостигмин, никардипин, никотин, нифедипин, нитроглицерин, папаверин, пентазоцин[P], пентоксифиллин, пропранолол, скополамин, тестостерон, хлорпромазин, цитарабин, энкаинид[P], эстрадиол


НАДФ+
НАДФ•Н
Флавопротеин
(восстановленный)
Флавопротеин
(окисленный)
e-
RH-
P-450-Fe2+
e-
O2
RH-
P-450-Fe3+
RH-
P-450-Fe2+
O2
P-450-Fe3+
R-H
(исходное вещество)
R-OH
(окисленный продукт)

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

5-Fluorouracil
"Ebewe" 250mg/5ml
Concentrate for solution
for infusion.
Administration:
Intravenous, intraaterial or
intracavitary.
5 ampoules of 5ml
250mg
Ebewe

Семейство	Локализация гена (локус)	Изофермент	Маркёрный субстрат
UGT1	1q21, 1q22, 1q23	UGT1A2P	–
		UGT1A3	Гексафлуоро-1α-дигидроксивитамин D3
		UGT1A5	–
		UGT1A4	Имипрамин, трифлуоперазин
		UGT1A1	Билирубин, эстрадиол 3-глюкуронид
		UGT1A6	Парацетамол (ацетаминофен*), серотонин, 1-нафтол
		UGT1A9	Пропофол
UGT2	4q13	UGT2B11	–
		UGT2B4	Хенодезоксихолевая кислота
		UGT2B9	–
		UGT2B7	Морфин, зидовудин
		UGT2B15	Оксазепам
		UGT2B10	–
		UGT2B8	Андростандиол
		UGT2A обонятельного эпителия	–

Изофермент	Лекарственные средства, метаболиты, ксенобиотики
UGT1A1	Парацетамол (ацетаминофен*), бропиримин[P], билирубин[P], бупренорфин, гемфиброзил, дезлоратадин, иринотекан, каведилол, налорфин, налтрексон, морфин (3-О-глюкуронирование), ралоксифен, сертралин, троглитазон, эзетимиб, этинилэстрадиол, этопозид
UGT1A3	Амитриптин, бупренорфин, вальпроевая кислота, диклофенак, ибупрофен, имипрамин, кетопрофен, кетотифен (R- и S-энатиомеры), клозапин, клофибрат, морфин, напроксен, питавастатин[P], фенопрофен, флубипрофен[P], ципрофибрат, эзетимиб

Изофермент	Лекарственные средства, метаболиты, ксенобиотики
UGT1A4	Амитриптилин, доксепин, имипрамин, ламотриджин, кетотифен (R- и S-энатиомеры), клозапин, оланзапин, позоканозол, прометазин, ретигабин, тамоксифен, трифлуоперизин℗, хлорпромазин, ципрогептадин, SN-38 (активный метаболит иринотекана)
UGT1A6	Парацетамол, 1-нафтол, буметанид, вальпроевая кислота, диклофенак, ибупрфен, метилдопа, морфин (3-О-глюкуронирование), пропофол, салициловая кислота, SN-38 (активный метаболит иринотекана)
UGT1A7	Микофенольная кислота, SN-38 (активный метаболит иринотекана)
UGT1A8	Морфин (3-О-глюкуронирование), микофеноловая кислота, налоксон, налтрексон, нифлуминовая кислота, пропофол, ралоксифен (4- и 6-глюкуронирование)
UGT1A9	Ацетаминофен (парамцетамол), 4-аминосалициловая кислота, вальпроевая кислота, гемфибразил, дапсон, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, лабеталол, микофеноловая кислота, морфин (3-О-глюкуронирование), напроксен, никотин, нифлуминовая кислота, оксазепам (R-энантиомер), пропофол, пропранолол, ралоксифен (4- и 6-глюкуронирование), толкапон, фенол, флубипрофен℗, фуросемид, этинилэстрадиол
UGT1A10	Иринотекан, микофеноловая кислота, морфин (3-О-глюкуронирование), ралоксифен (4-глюкуронирование), троглитазон℗
UGT2B4	Карведилол
UGT2B7	Бупринорфен, вальпроевая кислота, гемфиброзил, диклофенак, залтопрофен, зидовудин, зомепирак, ибупрофен, индометацин, карведилол, карбамазепин, кетопрофен, клофебрат, кодеин, морфин (3-О- и 6-О-глюкуронирование), налтрексон, налорфин, оксазепам (R- и S-энантиомеры), питавастатин℗, такролимус, тиопрофеновая кислота℗, фенопрофен℗, флубипрофен℗, циклоспорин А, эзетимиб
UGT2B15	Андростандиол1, 3-гидроксирофекоксиб, лоразепам, оксазепам (R- и S-энантиомеры), толкапон, энтакапон, SN-38 (активный метаболит иринотекана)
UGT2B17	Ибупрофен
UGT2B28	17β-эстрадиол, тестостерон

Лекарственные средства, подвергающиеся ацетилированию

Группа лекарственных средств	Примеры лекарственных средств
Сердечно-сосудистые ЛС	Прокаинамид, гидралазин, левосимендан
Сульфаниламиды	Сульфасалазин, сульфаметоксазол, сульфадиазин
Ингибиторы стероидогенеза	Аминоглутетимид
Противотуберкулёзные ЛС	Изониазид, аминосалициловая кислота (ПАСК) пара-аминосалицилат натрия
Бензодиазепины	Нитразепам
Другие ЛС	Кофеин, аминобензойная кислота (ПАБК) пара-аминобензойная кислота

Факторы, влияющие на биотрансформацию:

- *1.* возраст;
- *2.* пол;
- *3.* особенности питания (усиливают метаболизм ЛС приём жирной пищи, алкоголя, кофе, чая; тормозит метаболизм приём низкобелковой пищи);
- *4.* вредные привычки (усиление метаболизма ЛС – алкоголь, курение);
- *5.* одновременный приём других лекарственных препаратов (усиление метаболизма – фенобарбитал, резерпин; торможение - циметидин);
- *6.* функциональное состояние печени;
- *7.* кровоснабжение печени и др.

- **Литература**

- *Кукес В.Г.* Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. - М.: Реафарм, 2004. - С. 113-120.
- *Середенин С.Б.* Лекции по фармакогенетике. - М.: МИА, 2004. -
- С. 303.
- *Diasio R.B., Beavers T.L., Carpenter J.T.* Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase: biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity // J. Clin. Invest. - 1988. - Vol. 81. -
- P. 47-51.
- *Lemoine A., Daniel A., Dennison A., Kiffel L. et al.* FK 506 renal toxicity and lack of detectable cytochrome P-450 3A in the liver graft of a patient undergoing liver transplantation // Hepatology. - 1994. - Vol. 20. - P. 1472-1477.
- *Lewis D.F.V., Dickins M., Eddershaw P.J. et al.* Cytochrome-P450 Substrate Specificities, Substrate structural Templates and Enzyme Active Site Geometries // Drug Metabol. Drug Interact. - 1999. - Vol. 15. - P. 1-51.
- *Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J. et al.* The P450 gene superfamily: recommended nomenclature // DNA. - 1987. - Vol. 6 - P. 1-11.
- *Rau T., Wohileben G., Wuttke H. et al.* CYP2D6 genotype: impact on adverse effects and nonresponse during treatment with antidepressants - a
- pilot study // Clin. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol. 75 - P. 386-393.
- *Saxena R., Shaw G.L., RellingM.V. et al.* Identification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype // Hum. Mol. Genet. - 1994. - Vol. 3. -
- P. 923-926.
- *Stamer U.M., Lehnen K., Hothker F. et al.* Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia // Pain. - 2003. - Vol. 105. - P. 231-238. *WoolfT.F.* Handbook of Drug Metabolism. - 1999. - P. 153-169.