УДК: 616-008.9:616-085

ЦИТОХРОМ Р - 450 И МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

ЦИТОХРОМ Р - 450 ВА ТРАМАДОЛ МЕТАБОЛИЗМИ

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

CYTOCHROME P - 450 AND THE METABOLISM OF TRAMADOL

Khayredinova I.I, Ashurov Z.Sh.

Ташкентская медицинская академия

Наркотик моддаларни суиистеъмол қилиш ва унга боғлиқликнинг ривожланишига мослашиш учун асос, индивидуал, генетик жиҳатдан аниқланган хусусиятлар ҳисобланади. Мақолада цитохром Р - 450нинг трамадол биотранформациясида таъсири, шунингдек, цитохромнинг полиморфизми клиник симптомларга таьсири кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: *психофаол моддалар, метаболизм, цитохром Р - 450 изозимлари, трамадол.*

The basis of predisposition to psychoactive substance abuse and dependence development is individual, genetically determined characteristics. Was studied the influence of cytochrome P - 450 in the biotransformation of tramadol, as well as the polymorphism of cytochromes which may affect to clinical symptoms.

Key words: *psychoactive substance, metabolism, isozymes of cytochrome P - 450, tramadol.*

Анализ литературы, посвященной вопросам биологических основ зависимости от психоактивных веществ (ПАВ), выполненных зарубежными и отечественными исследователями (Л.А. Турсунходжаева, Н.И. Ходжаева, М.Л. Аграновский, У.И. Кучкоров, Ж.Т. Рустамова, З.Ш. Ашуров, Ф.А. Шигакова), выявил множество факторов, свидетельствующих о том, что в общей популяции населения имеется категория лиц с врожденной склонностью к злоупотреблению алкоголем или наркотиками. Как правило, это лица с отягощенной наследственностью, которые входят в группу высокого риска. В связи с этим особое значение приобретает поиск генетических «маркеров» – предикторов зависимости для выявления лиц с биологической наследственной предрасположенностью к злоупотреблению психоактивными веществами и, как следствие, с высоким биологическим риском развития зависимости от ПАВ.

Многие авторы говорят о существовании генетической предрасположенности к зависимости от ПАВ, что является одной из важнейших задач молекулярной генетики наркологических заболеваний. Кроме того, запросом сегодняшнего дня является оптимизация и персонификация фармакотерапии. А.И. Арчаков и соавт. [2] отмечают, что различия в скорости метаболизма лекарственных средств у разных людей часто оказываются причиной неадекватного фармакологического ответа на введение лекарств, поэтому развитие персонифицированной медицины невозможно без изучения метаболизма лекарственных препаратов и ответной реакции организма на препарат. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций. Персональный подбор лекарств и доз достигается методами генотипирования и фенотипирования, с помощью которых становится возможным определение индивидуальных особенностей пациента [1].

Цитохром Р-450-зависимые монооксигеназы. Как известно, основная роль в метаболизме ксенобиотиков принадлежит ферментам суперсемейства цитохромов Р-450, которые представляют собой гем-содержащие монооксигеназы и входят в состав микросомальной монооксигеназной системы. Система локализована на мембранах эндоплазматического ретикулума и включает, кроме цитохрома Р-450, NADPH-цитохром-Р-450-редуктазу и цитохром b5 [8]. Цитохром Р-450-зависимые монооксигеназы взаимодействуют с химическими веществами, попавшими в клетку, превращают их в полярные, более растворимые соединения. Для высокомолекулярных, гидрофобных молекул эти реакции – единственные, способные перевести их из гидрофобной мембранной фазы клетки в ее водную фазу и, таким образом, вовлечь в дальнейшие превращения. Биологический смысл функционирования цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ (1-й фазы биотрансформации) состоит в придании липофильным соединениям реактивных свойств, что позволяет им вступать в реакции конъюгации. Реакции конъюгации составляют 2-ю фазу биотрансформации липофильных ксенобиотиков, которые в 1-й фазе при участии цитохром Р-450-зависимых монооксигеназ приобрели реактивные группы. В ходе этих реакций происходит связывание продуктов реакции с эндогенными конъюгирующими агентами, приводящее к изменению их физико-химических свойств и ограничивающее дальнейшие превращения продуктов метаболизма в организме. Как правило, конъюгаты быстро экскретируются [9].

Функциональное сопряжение между фазами. В реакции конъюгации ксенобиотики могут вступать не только после биотрансформации в цитохром Р-450-зависимых реакциях, но и напрямую, и затем подвергаться или не подвергаться Р-450-зависимому окислению. Таким образом, возникает функциональное сопряжение 1-й и 2-й фаз биотрансформации ксенобиотиков. Принципиально важно, что результатом этих превращений может быть как уменьшение, так и усиление токсичности исходной молекулы [3]. Выделяют следующие комбинации взаимодействия фаз биотрансформации: 1. Токсичный ксенобиотик последовательно трансформируется в менее токсичный продукт как на стадии взаимодействия с цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами, так и в реакциях конъюгации. 2. Ксенобиотик трансформируется в цитохром Р-450-зависимых реакциях в менее токсичный метаболит, но его токсичность возрастает в результате конъюгации. 3. Ксенобиотик трансформируется в цитохром Р-450-зависимых реакциях в более реактивный метаболит, но его токсичность снижается в результате конъюгации. 4. Токсичность ксенобиотика возрастает и при взаимодействии с цитохром Р-450-зависимыми монооксигеназами, и в реакциях конъюгации [9].

Изоферменты цитохрома Р-450. Суперсемейство генов, кодирующих различные изоформы цитохрома Р-450, представлено генами, расположенными в различных хромосомах. Согласно современной номенклатуре, название гена состоит из префикса CYP (Cytochrome P-450) и номера (римская или арабская цифра), обозначающего семейство (совпадение аминокислотной последовательности кодируемых белков около 40%). Затем следует буква, обозначающая подсемейство (55% и более гомология), и арабская цифра, соответствующая той или иной изоформе, например, CYP1A1 [19].

В связи с тем, что активность изоформ оценивается по каталитической активности в отношении того или иного модельного субстрата, используются такие названия, как аминопирин-N-деметилаза (N-деметилаза аминопирина), р-гидроксилаза анилина, бензпиренгидроксилаза. Изоферменты цитохрома Р-450 – представители разных семейств и подсемейств – отличаются субстратной специфичностью и регуляторами активности (ингибиторами и индукторами), однако некоторые из них могут иметь перекрестную субстратную специфичность одинаковых ингибиторов и индукторов.

В настоящее время у человека идентифицировано 58 форм цитохрома Р-450, 12 из которых участвуют в метаболизме ксенобиотиков. Причём в метаболизме лекарственных средств в основном принимают участие изоферменты семейств I, II и III; в частности, изоферменты CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 катализируют около 90% реакций гидроксилирования лекарственных соединений [7,26]. Роль основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации лекарственных средств показана на рис. 1.

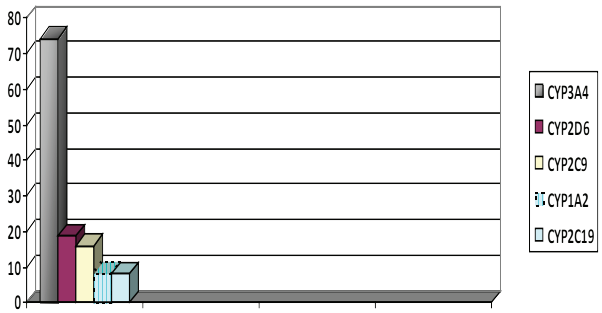

Рис. 1. Роль основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации лекарственных средств [5].

Активность монооксигеназной системы в отношении того или иного лекарственного препарата определяется, главным образом, концентрацией и функциональной способностью, то есть активностью специфичных для него изоформ цитохрома Р-450. Другие компоненты монооксигеназной системы NADPH-зависимая редуктаза и цитохром b5, как правило, не являются лимитирующими факторами в монооксигеназных реакциях. Поэтому индивидуальные особенности метаболизма лекарственных соединений определяются персональным профилем – концентрацией и активностью цитохромов Р-450 [2].

Индивидуальная активность изоферментов при отсутствии ингибиторов или индукторов стабильна в течение жизни. На активность цитохромов Р-450 оказывает влияние множество факторов – курение, алкоголь, возраст, генетика, питание, болезни. Эти факторы отвечают за формирование индивидуальных особенностей работы ферментов Р-450 и определяют эффекты лекарственного взаимодействия у конкретного пациента.

Полиморфизм генов. Генетическая изменчивость (полиморфизм) цитохромов может влиять на реакцию пациента на наркотики. Метаболизм лекарственного средства с помощью ферментов CYP450 проявляет генетическую изменчивость (полиморфизм), которая влияет на реакцию пациента на конкретный препарат.

Полиморфизм Р-450 был впервые изучен на гене, кодирующем структуру фермента CYP2C19 [12]. При изучении метаболизма и клинической эффективности противосудорожного препарата S-мефенитоина было установлено, что они зависят от полиморфизма гена CYP2C19, выражающегося в том, что вследствие мутации и замены всего одного нуклеотида в 5м экзоне гена CYP2C19, при синтезе гидроксилазы CYP2C19, она оказывается короче на 20 аминокислот и становится функционально неактивной. В зависимости от состояния этого гена было выделено 3 группы пациентов: гомозиготы, гетерозиготы и лица с мутантным генотипом [12].

Конкретный ген кодирует каждый фермент CYP450. Каждый человек наследует один генетиче-

ский аллель от каждого родителя. Аллели называются «дикого типа» или «вариант» с диким типом, наиболее часто встречающиеся в общей популяции. «Обширный» (то есть, нормальный) метаболизатор получил две копии аллеля дикого типа. Полиморфизм происходит, когда вариант аллеля заменяет один или оба аллеля дикого типа. Вариант аллеля обычно кодирует фермент CYP450, который уменьшенной или отсутствием активности. Лица с двумя копиями варианта аллеля проявляют «плохой» метаболизм, в то время как те, с одним дикого типа и один вариант аллеля снизили активность фермента. И, наконец, некоторые люди наследуют множественные копии аллеля дикого типа, что приводит к активности избытка фермента. Этот фенотип называется «сверхбыстрый».

Разница в ответ на наркотики у лиц, различного этнического происхождения также может быть вызвана генетическими изменениями ферментов, транспортеров наркотиков и рецепторов наркотиков [25].

Тестирование генотипа может выявлять лиц, обладающих слабым метаболизмом или являющихся нечувствительными к лекарствам, метаболизирующимся CYP450. Генетические изменения в CYP450 следует учитывать, когда пациенты проявляют необычную чувствительность или устойчивость к воздействию лекарств в обычных дозах [4].

Исследования выявили связь между неблагоприятными последствиями и вариант CYP450 аллели. Пациентам следует тщательно следить за развитием побочных эффектов препарата или терапевтических неудачах, когда ингибитором или индуктором CYP450 является добавленный ЛП. К сильной токсичности могут привести ЛП, являющиеся ингибиторами CYP450: атипичные антипсихотические препараты, бензодиазепины, циклоспорин (Sandimmune), статины, или варфарин (Coumadin). Всегда следует соблюдать осторожность при добавлении следующих веществ к лекарственным препаратам, которые пациенты принимают: амиодарон (кордарон), противосудорожные препараты, антидепрессанты, противотуберкулезные ЛП, грейпфрутовый сок, макролид и ketolide антибиотики, nondihydropine, кальция антагонисты или ингибиторы протеазы.

Многие лекарственные взаимодействия являются результатом изменения метаболизма CYP450. Препараты взаимодействуют с системой CYP450 несколькими способами. Препарат может быть усвоен только одним CYP450 (например, метопролол путем CYP2D6) или несколькими ферментами (например, варфарин (кумадин) с помощью CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4). Препараты, вызывающие метаболические лекарственные взаимодействия, называются ингибиторами либо индукторами. Ингибиторы блокируют метаболическую активность одного или нескольких ферментов CYP450. Степень, в которой ингибитор воздействует на метаболизм лекарственного препарата, зависит от таких факторов, как доза и способность ингибитора связываться с ферментом. Например, сертралин (Zoloft) в дозе 50 мг считается умеренным ингибитором CYP2D6, но если дозу увеличивают до 200 мг, он становится сильным ингибитором, при этом ингибирующие эффекты обычно возникают сразу.

Метаболизм трамадола. Трамадол подвергается метаболизму в печени с помощью изоферментов цитохрома P450 CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4, подвергаясь О- и N-деметилированию до пяти различных метаболитов. Среди этих метаболитов наиболее значимым является О-дезметилтрамадол, так как он имеет в 200 раз большее мю-сродство, чем (+) - трамадол и, кроме того, имеет период полувыведения 9 часов, по сравнению с 6 часами у трамадола [10,14,17,22,24,26].

Поскольку CYP450-опосредованная фаза I реакции медленнее, чем реакции конъюгации фазы II, они становятся ограничивающими скорость в общем метаболическом отношении субстратных препаратов CYP. Метаболизм I фазы трамадола, показанный на рис. 2, катализируется CYP2D6 и CYP3A4, с реакцией О-деметилирования с активным метаболитом M1, катализируемым CYP2D6. Примерно 80% трамадола метаболизируется CYP2D6, легко насыщенным, низкомощным высокоаффинным ферментом, который составляет всего от 1 до 5% от содержания CYP печени. Поскольку метаболизирующая способность пациентов с печеночной недостаточностью может быть значительно снижена, может произойти токсичность в рекомендуемой дозе, но это еще не изучено у пациентов с заболеванием печени [11]. Хотя препарат метаболизируется в печени, неизменный трамадол и его метаболиты в основном выводятся из организма с мочой [15]. При почечной недостаточности снижается клиренс и происходит двукратное увеличение периода полураспада трамадола и метаболита M1 [15,21]. Поскольку при диализе удаляется только 7% вводимой дозы, пациенты могут получают свою обычную дозу трамадола.

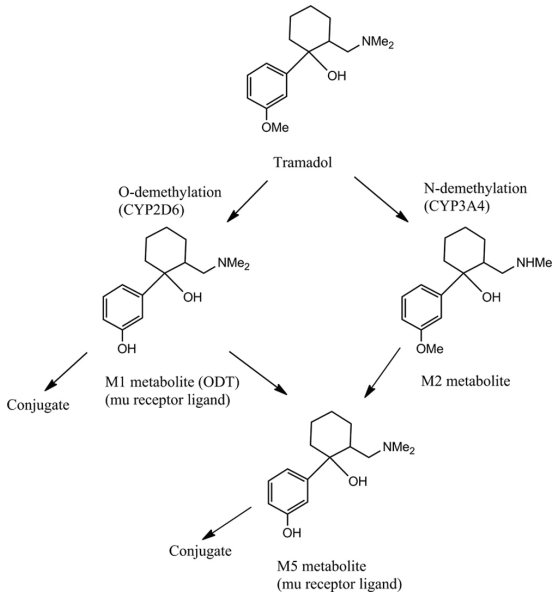

Рис. 2. Метаболизм трамадола.

N-деметилирование в неактивный метаболит, N-десметилтрамадол (M2), катализируется CYP2B6 и CYP3A4. CYP3A4 отвечает за метаболизм 50% всех лекарств, хотя он проявляет полиморфизм и подвержен индукции и ингибированию с помощью других

субстратов, сообщалось о нескольких значительных взаимодействиях лекарственных средств между трамадолом и субстратами CYP3A4 [13,21,18].

Трамадол биоактивен к М1, основному метаболиту опиоидов, CYP2D6, и существует значительная изменчивость в эффективности и количестве ферментов CYP2D6 среди индивидуумов. Большая фенотипическая вариация влияет на скорость метаболизма и скорость накопления или элиминации. Особенность данного изофермента – его высокая межвидовая и внутривидовая вариабельность активности, причиной которой заключается в генетическом полиморфизме. Такой полиморфизм может приводить к 30-40-кратной разнице в клиренсе препаратов, что приводит к выходу концентрации из терапевтического окна как по нижней, так и по верхней границе [6].

Как следствие, такие различия в активности CYP2D6 могут вызвать не только серьёзные НЛР (например, при антидепрессантной терапии), но и может наблюдаться отсутствие фармакологического эффекта (например, отсутствие анальгетического эффекта опиоидных препаратов).

Влияние активности группы CYP2D6 на активность опиоидного анальгетика и профиль побочных эффектов трамадола было продемонстрировано в исследовании фармакокинетики J. Kirchheiner и соавт. [17]. Дупликация гена CYP2D6 оценивалась после пероральной дозы трамадола в дозе 100 мг. Было установлено, что биодоступность активного метаболита М1 составляет около 3% от вводимой дозы у медленных метаболизаторов. Примечательно, что в группе «медленных» метаболизаторов выявлены самые высокие концентрации исходного соединения трамадола. Напротив, биодоступность метаболита М1 составляла 63% в «распространённых» и 86% в «сверхактивных». В соответствии с этими фармакокинетическими различиями «сверхактивные» проявляли более сильный опиоидный ответ, включая повышенную толерантность к боли, больший миоз и более высокую частоту тошноты по сравнению с «распространёнными».

Фармакогенетическое тестирование трамадола исторически использовалось для объяснения неэффективности или токсичности. Цель персонализированной медицины достигается с увеличением доступности коммерческих наборов для тестирования фармакогенетики. Ферменты, метаболизирующие наркотики, представляют собой основную задачу для исследований и испытаний, а также доступны панели для анализа метаболизма психотрофных и опиоидных препаратов.

Тестирование выявило заметные расовые, этнические и региональные закономерности в распространенности генетических полиморфизмов CYP. Фенотип «медленные» метаболизаторы чаще встречается среди афроамериканцев, в кавказских популяциях их на 6-10% меньше, наименьший процент – среди азиатских популяций (от 1 до 2%). Напротив, «сверхактивные» сосредоточены в Египте, Иране, Саудовской Аравии и на северо-востоке Африки, где чаще наблюдаются трагические опиоидные анальгетические эффекты, наркомания, тошнота и угнетение дыхания [16,20,23].

Выводы

1. Клинико-синдромологическая структура зависимости от ПАВ, которые выступают в качестве сверхсложного «мозаичного» фенотипа (фенотипа зависимости), определяемого многовариантным взаимодействием генов. Можно предположить значительную генотипическую гетерогенность предрасположенности к зависимости от ПАВ, что обусловливает необходимость расширения поиска от одного двух генов-кандидатов к целостной системе генетических детерминант.

2. Значительная фенотипическая (клиническая) гетерогенность болезней зависимости от ПАВ в сочетании с генетической гетерогенностью диктует необходимость функционального подхода к поиску генов-кандидатов, вовлеченных в этиопатогенез зависимости. Идентификации генов позволят осуществлять раннюю профилактику с включением общих социально-психологических и воспитательно-образовательных программ для всего населения и специальных программ для лиц с предрасположенностью к развитию наркологических заболеваний.

Литература

1. Абдрашитов Р.Х., Гильдеева Г.Н., Раменская Г.В., Смирнов В.В. Обзор существующих методик оценки активности CYP2D6 с применением экзогенных и эндогенных маркеров // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2015. – №1. – С. 4-11.

2. Арчаков А.И., Лисица А.В., Петушкова Н.А., Карузина И.И. Цитохромы Р-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина // Клин. медицина. – 2008. – №2. – С. 4-8.

3. Вавилин В.А., Макарова Г.П., Талайченко В.В. Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме. – Новосибирск, 2008. – 148 с.

4. Исаков В.А. Фармакогенетический анализ метаболизма и клинической эффективности ингибиторов протонного насоса // Клин. фармакол. и терапия. – 2003. – Т. 12, №1. – С. 32-37.

5. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – 21 с.

6. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Ших Е.В. Изучение биотрансформации лекарственных средств – путь к повышению эффективности и безопасности фармакотерапии // Врач. – 2007. – №1. – С. 6-8.

7. Кукес В.Г., Грачев С.И., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонифицированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – Изд. 2-е. – 50 с.

8. Москалева Н.Е., Згода В.Г. Современные методы анализа цитохромов Р-450 // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, №6. – С. 617-634.

9. Черняк Ю.И., Колесников С.И., Черняк Е.В. Цитохром Р-450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. – Иркутск: ИГУ, 2014. – Изд. 2-е. – 47 с.

10. Armstrong S.C., Wynn G.H., Sandson N.B. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics // Psychosomatics. – 2009. – Vol. 50. – P. 169-176.

11. Bosilkovska M., Walder B., Besson M. et al. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications // Drugs. – 2012. – Vol. 72. – P. 1645-1669.

12. De Marais S., Wilkinson G., Blaisdell J. et al. The major genetic defect responsible for the polymorphism of Smephenytoin metabolism in humans // J. Biol. Chem. – 1994.

–Vol. 269. – P. 15419-15422.
13. Huang S.-S., Jou S.-H., Chiu N.-Y. Catatonia associated with coadministration of tramadol and meperidine // J. Formos. Med. Assoc. – 2007. – Vol. 106. – P. 323-326.
14. Hui-Chen L., Yang Y., Na W. et al. Pharmacokinetics of the enantiomers of trans-tramadol and its active metabolite, trans-O-demethyltramadol, in healthy male and female Chinese volunteers// Chirality. – 2004. – Vol. 16. –P. 112-118.
15. King S., Forbes K., Hanks G.W. et al. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project // Palliat. Med. – 2011. – Vol. 25. – P. 525-552.
16. Kirchheiner J., Schmidt H., Tzvetkov M. et al. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication // Pharmacogenomics J. – 2007. – Vol. 7. – P. 257-265.
17. Kirchheiner J., Keulen J.T., Bauer S. et al. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol // J. Clin. Psychopharmacol. – 2008. – Vol. 28. – P. 78-83.
18. Kovács G., Péter L. Complex hallucination (visual-auditory) during coadministration of tramadol and clarithromycin // Neuropsychopharmacol. Hung. – 2010. – Vol. 12. – P. 309-312.
19. Nebert D.W., Russell D.W. Clinical importance of the cytochrome P450 // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1155-1162.
20. Mehrpour O. Addiction and seizure ability of tramadol in high-risk patients // Indian J. Anaesth. – 2013. – Vol. 57. – P. 86-87.
21. Skinner-Robertson S., Fradette C., Bouchard S. et al. Pharmacokinetics of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers following administration of extended-release tablets to elderly and young subjects // Drug. Aging. – 2015. –Vol. 32. – P. 1029-1043.
22. Stamer U.M., Musshoff F., Kobilay M. et al. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes // Clin. Pharmacol. Ther. – 2007. – Vol. 82. – P. 41-47.
23. Stamer U.M., Stüber F., Muders T., Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication // Anesth. Analg. – 2008. –Vol. 107. – P. 926-929.
24. Stamer U.M., Lee E.H., Rauers N.I. et al. CYP2D6- and CYP3A-dependent enantioselective plasma concentrations of ondansetron in postanesthesia care // Anesth. Analg. – 2011. – Vol. 113. – P. 48-54.
25. Weber W. Populations and genetic polymorphisms // Mol. Diagn. – 1999. – Vol. 4, №4. – P. 299-307.
26. Zanger U.M., Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation // Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 138. – P. 103-141.

ЦИТОХРОМ Р- 450 И МЕТАБОЛИЗМ ТРАМАДОЛА

Хайрединова И.И., Ашуров З.Ш.

Основой предрасположенности к злоупотреблению психоактивными веществами и развитию зависимости являются индивидуальные, генетически детерминированные характеристики. Рассмотрено влияние цитохрома Р-450 в биотрансформации трамадола, а также полиморфизм цитохромов, который может повлиять на клиническую симптоматику.

Ключевые слова: *психоактивные вещества, метаболизм, изоферменты цитохрома Р-450, трамадол.*