

Biotransformacije odabranih analgetika

Barbarić, Monika; Sunara, Ivana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2012, 68, 323 - 342**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljeni verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:383210>

Rights / Prava: [In copyright](#) / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Biotransformacije odabranih analgetika

MONIKA BARBARIĆ, IVANA SUNARA

Zavod za Farmaceutsku kemiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta
Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

UVOD

Cijelog svog života ljudi su izloženi mnogobrojnim lijekovima i raznim drugim stranim spojevima – ksenobioticima koji mogu imati loš utjecaj na zdravlje. Većina se tih ksenobiotika metabolizira putem enzima u jetri i tkivima izvan jetre te eliminira u većini slučajeva u obliku vodotopljivih metabolita. U nekim slučajevima, osobito za vrijeme oksidacijskog metabolizma, neki ksenobiotici se prevode u reaktivne elektrofilne metabolite koji mogu reagirati s nukleofilnim skupinama biopolimera, kao što su proteini i nukleinske kiseline, što može djelovati toksično na stanicu, uzrokovati mutaciju i stvaranje tumora. Zbog toga, uvid u biotransformaciju ksenobiotika postaje neosporan preduvjet za procjenu sigurnosti lijeka i određivanje rizika primjene određenih lijekova i kemikalija (1).

Već više od 50 godina poznato je da lijekovi nisu kemijski stabilni spojevi koji uzrokuju željeni terapeutski učinak nakon čega se izlučuju iz tijela. Proučavanjem metabolizma lijeka mogu se predvidjeti posljedice međusobnog djelovanja lijeka na lijek, hrane na lijek, biljnog pripravka na lijek, te objasniti neočekivana reakcija pacijenta na režim primjene lijeka, posebno u dugoročnoj terapiji i uslijed primjene više lijekova istovremeno. Poznavanje kemijski značajnih skupina unutar molekule lijeka, koje se mijenjaju tijekom metaboličkih reakcija, može pomoći u predviđanju i objašnjavanju štetnih učinaka lijeka. Enzimi koji su uključeni u metabolizam lijekova sudjeluju i u metabolizmu endogenih supstanci. Zbog toga, inhibicija i indukcija tih enzima ksenobioticima može imati utjecaj na rast i razvoj tkiva, hematopoezu, kalcifikaciju, metabolizam lipida i dr. (2).

Uključivanje farmakogenomskega ispitivanja, koje se temelje na prepostavci da genetičke varijacije između individua pridonose podložnosti za bolest ili utječu na toksičnost ili djelovanje lijekova, u određivanje režima primjene lijeka može utjecati na način odabira pravog lijeka za određenog pacijenta (3). Odabir lijeka na osnovu individualnog genetskog profila pacijenta mogao bi eliminirati nepredvidive reakcije na terapiju zbog genetskog polimorfizma koji utječe na metabolizam lijeka.

ANALGETICI

Tvari koje se u terapijskim dozama koriste za ublažavanje ili uklanjanje boli nazivaju se analgetici. Suzbijanje boli najčešći je razlog dolaska bolesnika liječniku, a izdavanje lijekova protiv boli i upale, na recept, te još više u slobodnoj prodaji, važan je segment ljekarničke skrbi. Zbog potencijalne toksičnosti i nuspojava koje prate tu skupinu lijekova, savjetovanjem pacijenata o odabiru odgovarajućeg lijeka farmaceut može pridonijeti racionalnoj i sigurnoj upotrebi analgetika (4).

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo, udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (5). Kako bol nije bolest nego simptom, dugoročno ublažavanje boli ovisi o liječenju osnovnog uzroka. Lijekovi protiv boli dijele se, s obzirom na farmakološka svojstva, u dvije osnovne skupine. Neopijatni analgetici i nesteroidni antireumatici – NSAR, kemijski su heterogene supstancije, no njihovo djelovanje temelji se na zajedničkom mehanizmu djelovanja, a to je inhibicija sinteze prostaglandina djelovanjem na enzim ciklooksigenazu (COX-1 i COX-2). Opiodni analgetici analgetski učinak postižu vezivanjem na specifične opioidne receptore u središnjem živčanom sustavu (SŽS) gdje sprječavaju prijenos bolnih impulsa. Lijekovi protiv boli koji se najčešće upotrebljavaju svrstani su prema ATK (anatomsko-terapijsko-kemijskoj) klasifikaciji u dvije skupine :

M (pripravci s učinkom na koštano-mišićni sustav)

M01 – pripravci s protuupalnim i antireumatskim učinkom

M02 – lokalni pripravci protiv boli u zglobovima i mišićima te

N (pripravci s učinkom na živčani sustav)

N02- analgetici: N02A – opijatni analgetici i N02B – ostali analgetici i antipiretici (6).

Između neopiodnih analgetika koji se danas primjenjuju: paracetamola, acetilsalicilne kiseline, metamizola, naproksena, diklofenaka, indometacina, ibuprofena, ketoprofena, flurbiprofena, meloksikama, piroksikama, etorikoksiba, celokoksiba i nimesulida ne postoje zнатне razlike u glavnim farmakološkim svojstvima. Iznimka su paracetamol i metamizol, za koji se općenito smatra da imaju slabo protuupalno djelovanje ili su bez takvog djelovanja (7).

Skupini opioidnih ili jakih analgetika pripadaju morfin, polusintetski i sintetski opioidi: oksikodon, fentanil, pentazocin, buprenorfín, tramadol i metadon. Vežu se na specifične opioidne receptore u SŽS-u, gdje sprječavaju prijenos bolnih impulsa i na taj način smanjuju i kvalitativno mijenjaju percepciju boli. Tijekom primjene razvija se tolerancija, zbog čega se doza mora povećavati, a uslijed dugotrajne primjene uzrokuju ovisnost. Zbog toga opioidni analgetici nisu pogodni za dugotrajnu terapiju (8).

Metabolizam

Metabolizam lijekova obuhvaća apsorpciju, distribuciju, brojne reakcije biotransformacije te eliminaciju pod zajedničkim nazivom ADME (eng. *Administration-*

Distribution-Metabolism-Excretion) (9). Tijekom reakcija biotransformacija mijenja se struktura lijeka čime se mijenjaju i fizikalno-kemijska i biološka svojstva. Uloga biotransformacije je detoksifikacija i brža eliminacija lijeka, međutim u nekim slučajevima toksičnost lijeka se povećava, jer nastaju toksični intermedijeri i metaboliti. Reakcijama biotransformacije u većini slučajeva lijek se prevodi iz oblika koji se lakše apsorbira (lipofilniji oblik) u oblik koji se lakše izlučuje iz organizma (hidrofilniji oblik). Obično se ne događaju jednostavne i jednoznačne reakcije, već je metabolizam sačinjen od niza složenih reakcija koje su često međusobno konkurentne ili se događaju u slijedu. Ukoliko ne bi došlo do biotransformacije, ksenobiotik lipofilnih svojstava bi se sporo izlučivao iz organizma te uslijed značajnog porasta koncentracije može ispoljavati toksične učinke ili u nekim slučajevima, uzrokovati smrt.

Podjela reakcija biotransformacije na reakcije I. i reakcije II. faze pripada u povijesni pregled, iako se terminologija i danas koristi u znanstvenim krugovima. Richard Tecwyn Williams (1909.–1979.) definirao je da I. faza obuhvaća oksidaciju, redukciju i hidrolizu (2, 10). Navodene reakcije prema mehanizmu reakcije nikako ne bi spadale u istu skupinu, npr. hidroliza je po mehanizmu sličnija reakciji II. faze konjugacije s glutationom (GSH), jer se radi o nukleofilnom napadu (voda ili GSH) na elektrofilni ksenobiotik (11). U enzimski kataliziranim reakcijama oksido-redukcije i hidrolize uvodi se nova funkcionalna grupa u molekulu supstrata; postojeća funkcionalna grupa se mijenja ili se stvara nova funkcionalna grupa koja podliježe dalnjim reakcijama konjugacije čineći time ksenobiotik polarnijim i samim time spremnijim za izlučivanje (9). Proizvodi tih reakcija su hidrofilniji od početnog supstrata, ali promjena ne mora biti velika. Reakcije se događaju u gotovo svim organima i tkivima, a ovisno o supstratu najčešće se odvijaju u jetri (najviše), bubrežima, probavnom traktu, SŽS-u, plućima, nadbubrežnoj žljezdi, sastojcima krvi i dr. Više od 70 % različitih ksenobiotika lipofilnih svojstava, uključujući lijekove, metabolizira se oksidativnim procesima. Gotovo 90 % svih oksidativnih reakcija katalizirane su enzimima citokrom P450 (CYP). Ostali enzimi koji kataliziraju oksido-reduksijske reakcije su dehidrogenaze, aldehid-oksidaze, ksantin-oksidaz, peroksidaze, flavin adenin dinukleotid-ovisne monooksigenaze (FMO) i drugi (9).

Reakcije koje su svrstane u II. fazu nazivaju se reakcije konjugacije i u njima sudjeluju lijekovi ili njihovi metaboliti koji nastaju reakcijama I. faze. Međutim, pogrešno je sugerirati da I. faza metabolizma nužno prethodi II. fazi. Procesi konjugacije uključuju SN₂ reakciju nukleozidnih elektrofilnih kofaktora kao što su acetilkoenzim A (acetil-CoA), 3'-fosfoadenozin-5'-fosfatosulfat (PAPS), uridin 5'-difosfo-α-D-glukuronska kiselina (UDPGA) ili S-adenozil metionin (SAM) sa supstratima koji u strukturi imaju nukleofilnu funkcionalnu skupinu: -OH, -COOH, -NH₂, -SH. Reakcije su katalizirane enzimima koji se nazivaju transferaze: N-acetiltransferaze (NAT), metiltransferaze (MT), uridin-difosfo-glukuronil transferaze (UDP-glukuronil transferaza, UGT), sulfotransferaze (SULT). Konjugacija aminokiselina (glicin, taurin, glutaminska kiselina i dr.) s organskim kiselinama poput salicilne kiseline

također je prema dogovoru označena kao II. faza metabolizma, ali se mehanistički razlikuje. Stvaranje aminokiselinskih konjugata zahtijeva prethodnu aktivaciju karboksilne kisline s adenosin-trifosfatom (ATP) uz nastajanje anhidrida koji se dalje reakcijom s CoA prevodi u odgovarajući stabilniji acil-CoA tioester koji je elektrofil i reagira s nukleofilnom amino skupinom aminokiseline. Reakcija je katalizirana *N*-acil-transferazom. Konjugacije s glutationom katalizirane su glutation-S-transferazom (GST) i svrstavaju se u II. fazu iako se po mehanizmu izdvajaju (nukleofilni napad GSH na elektrofilni supstrat) (11).

Tijekom godina, postalo je jasno da reakcije konjugacije nisu izričito reakcije detoksifikacije, odnosno da one mogu aktivirati, tj. povećati toksičnost i reaktivnost raznih ksenobiotika kao što su npr.: O-acetilacija aromatskih hidroksilamina, konjugacija s glutationom haloalkana poput etilendibromida, S-sulfatacija hidroksimetil policikličkih aromatskih ugljikovodika, morfin 6-glukuronidacija i kiselinska glukuronidacija karboksilnih kiselina. Prijenos konjugata preko stanične membrane ponekad se naziva i III. faza metabolizma iako se ne mijenja kemijski oblik metabolita. Također, konjugirani metaboliti mogu dalje podlijegati reakcijama biotransformacije, npr. konjugat s glutationom dalje se metabolizira u merkaptturnu kiselinu (11).

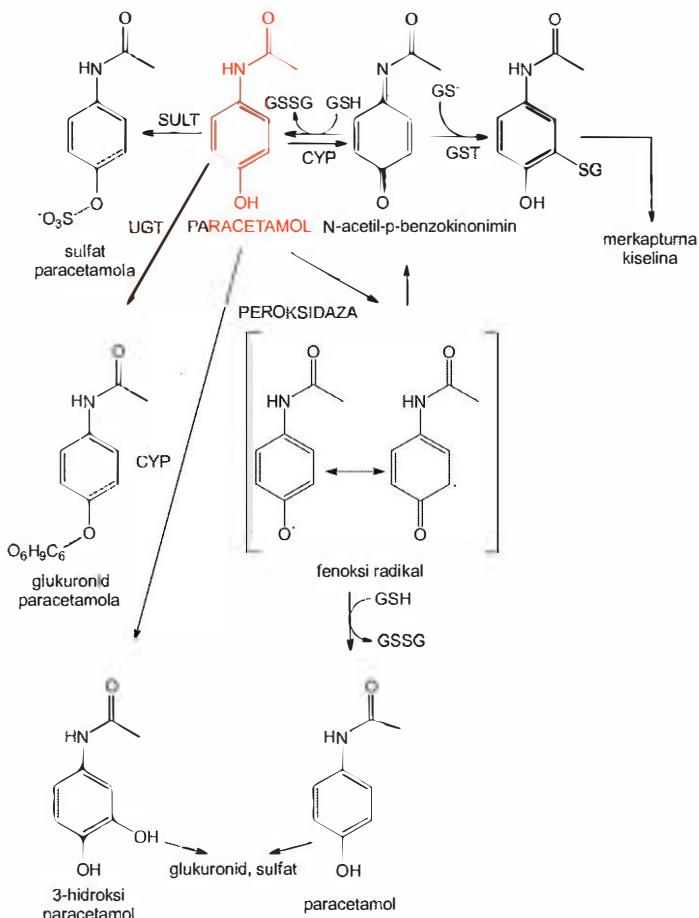
Reakcije biotransformacije odabranih analgetika

Paracetamol

Paracetamol se značajno metabolizira; samo 2–5 % terapijske doze se izlučuje urinom nepromijenjeno. Najvažniji metaboliti paracetamola nastaju reakcijama sulfatacije i glukuronidacije. Manji dio metabolizira se oksidativnim reakcijama kataliziranim najviše enzimom CYP2E1 uz CYP1A2 i CYP3A4 u hepatotoksični i nefrotoksični metabolit N-acetyl-p-benzokinonimin koji se djelotvorno inaktivira konjugacijom s glutationom te se izlučuje u urinu u obliku merkapturne kiseline ili se redukcijom s glutationom prevodi ponovno u paracetamol dok se glutation prevodi u oksidirani oblik (GSSG) (slika 1.). Toksične reakcije paracetamola u bubregu mogu biti posljedica oksidacije djelovanjem peroksidaze u fenoksi radikale u medulama bubrega te njihovom dalnjom oksidacijom u N-acetyl-p-benzokinonimin. Fenoksi radikalni detoksificiraju se konjugacijom s glutationom. Velike doze paracetamola dovode do akutne nekroze jetre kao rezultat iscrpljenja rezervi glutationa i kovalentnog vezanja reaktivnog metabolita na proteine stanica. Metabolizam paracetamola je ovisan o dozi i godinama. U zdravim mladih osoba vrijeme poluživota nakon terapijske doze je oko 2 h. Najzastupljeniji metabolit je glukuronid paracetamola (približno 55 %). U novorođenčadi i male djece smanjen je kapacitet konjugacije s glutationom, vrijeme poluživota je produženo, a dominantni metabolit je sulfat paracetamola (9, 12).

Acetilsalicilna kiselina

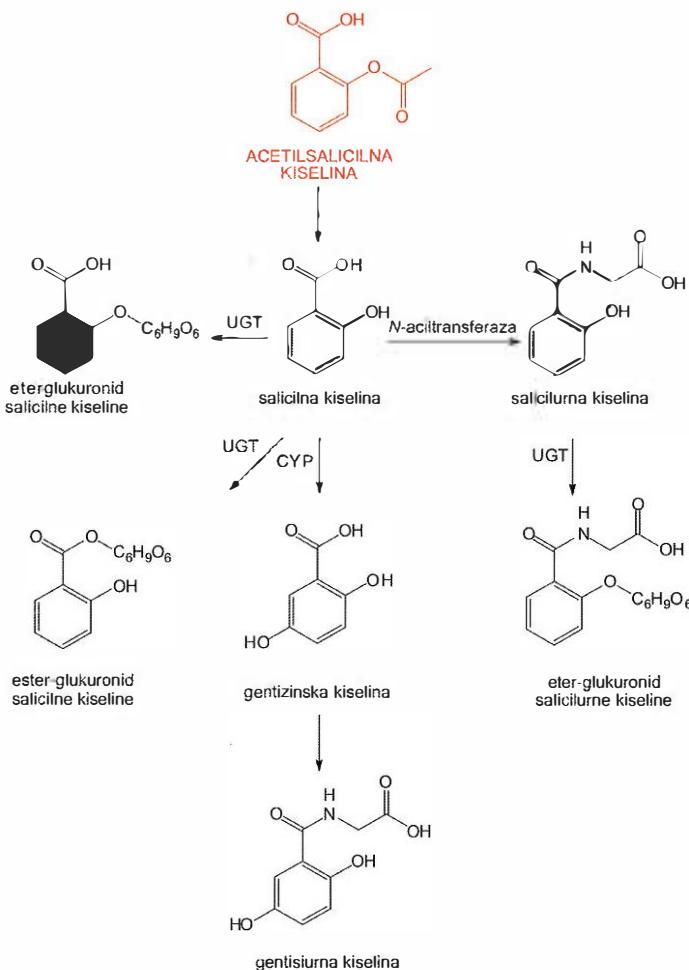
Nakon oralne primjene acetilsalicilna kiselina se brzo apsorbira i oko 10 % doze izlučuje se nepromijenjeno u urinu. Ostatak se hidrolizom pretvara u salicilnu kiselinu,

**Slika 1.** Reakcije biotransformacije paracetamola (9)

koja se većinom metabolizira u jetri reakcijom hidroksilacije u gentizijsku kiselinsku uz enzime citokrom P450. Glavni metabolit salicilurna kiselina nastaje reakcijom konjugacije salicilne kiseline s glicinom uz enzim *N*-aciltransferazu. Salicilna kiselina podliježe i reakciji glukuronidacije uz UGT1A6 pri čemu nastaju ester i eter-glukuronidi. Gentisiurna kiselina, konjugat gentizijske kiseline s glicinom, uočena je u urinu kod doza iznad 600 mg. Također, pri povišenim dozama acetilsalicilne kiseline u maloj količini prisutan je i eter-glukuronid salicilurne kiseline koji nastaje glukuronidacijom salicilurne kiseline (slika 2.) (13, 14, 15).

Naproksen

Naproksen se nakon oralne primjene gotovo u potpunosti apsorbira i izlučuje gotovo isključivo u urinu u obliku metabolita, a samo mali dio se izlučuje nepromijenjen. Reakcijom demetilacije uz enzime citokrom P450 nastaje 6-*O*-desmetil

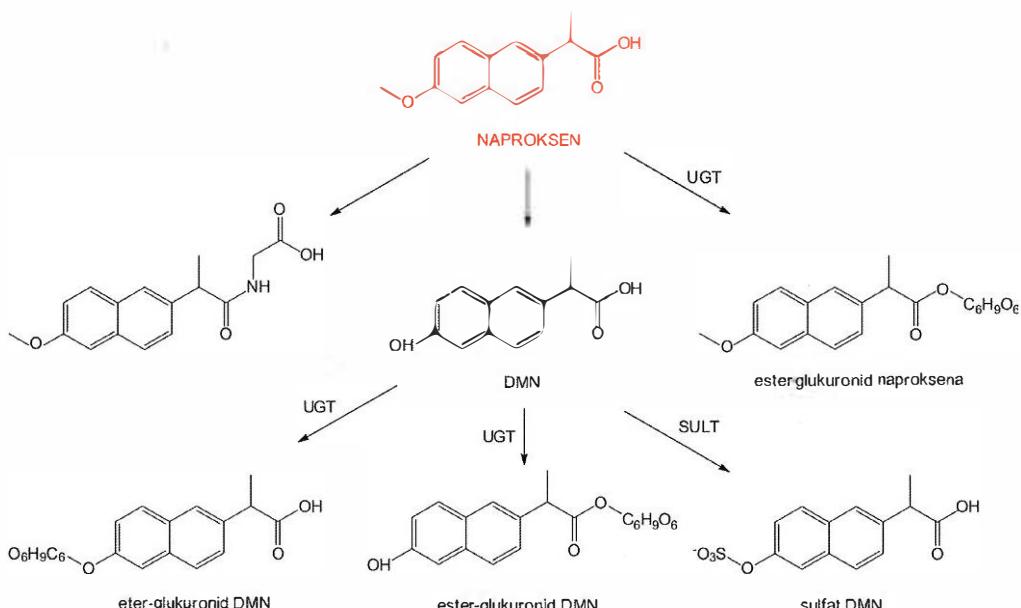


Slika 2. Reakcije biotransformacije acetilsalicilne kiseline (13)

naproksen (DMN). Naproksen podliježe i reakciji konjugacije s glicinom uz *N*-aciltransferazu, a prisutne su i reakcije glukuronidacije naproksena i njegova metabolita DMN te reakcije sulfatacije DMN uz odgovarajuće enzime, pri čemu nastaju ester-glukuronid naproksena, eter i ester-glukuronid DMN i sulfat DMN (slika 3.) (16, 17).

Diklofenak

Diklofenak se brzo i potpuno apsorbira nakon oralne primjene. Reakcijama hidroksilacije uz CYP2C9 hidroksilira se u 3'-hidroksi diklofenak, 4'-hidroksi diklofenak, 5-hidroksi diklofenak i 4',5-dihidroksi diklofenak. Novijim studijama nađena su još dva metabolita: *N*,5-dihidroksi diklofenak i 3'-hidroksi-4'-metoksi diklofenak



Slika 3. Reakcije biotransformacije naproksena (17)

koji nastaje metilacijom hidroksiliranog metabolita. U jetri reakcijom glukuronidacije katalizirajućim učinkom UGT2B7 nastaje ester-glukuronid diklofenaka koji je potencijalno hepatotoksičan (slika 4.) (1, 18, 19, 20).

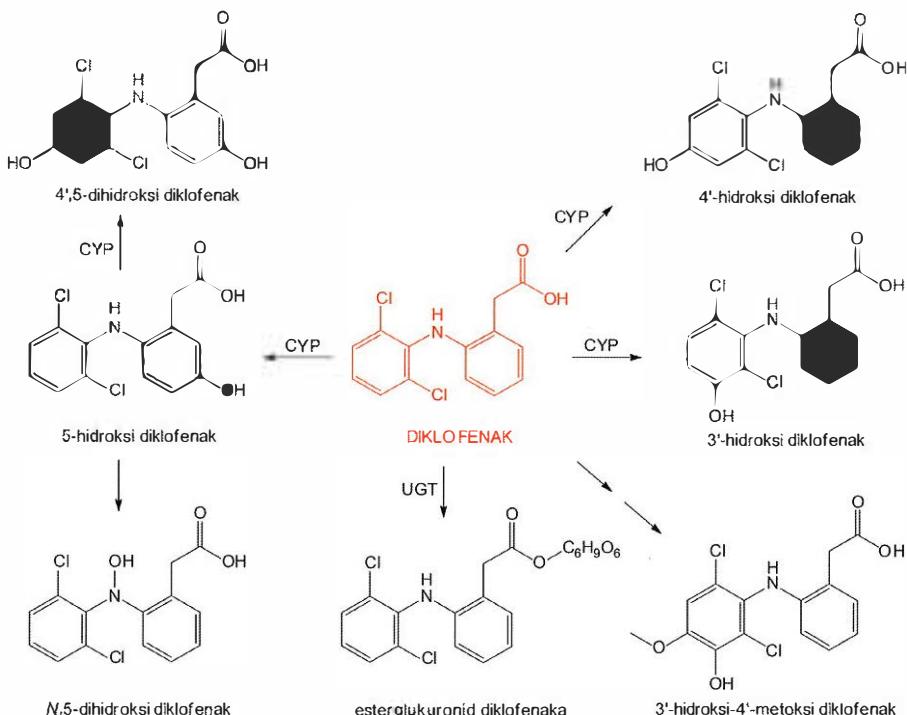
Dva tipa kemijski reaktivnih metabolita – kinonimini i arenoksidi nastaju oksidacijom uz enzime citokrom P450 i smatraju se odgovornim za moguća oštećenja jetre uzrokovana diklofenakom. Detoksificiraju se konjugacijom s glutationom (21, 22).

Indometacin

Nakon oralne primjene indometacin se brzo apsorbira. Glavni metabolit indometacina je 5-*O*-desmetil indometacin koji nastaje *O*-demetilacijom uz CYP2C9 i dalje, kao i sam indometacin, podliježe reakciji hidrolize pri čemu nastaje *N*-desklorobenzoil indometacin, odnosno 5-*O*-desmetil-*N*-desklorobenzoil indometacin. Indometacin ili njegov metabolit dalje su podložni reakciji glukuronidacije. Za nuspojave indometacina, uključujući agranulocitozu odgovoran je reaktivni kinonimin koji nastaje iz *O*-desmetil-*N*-desklorobenzoil indometacina (slika 5.) (1, 5, 23, 24).

Ibuprofen

Ibuprofen se nakon oralne primjene brzo apsorbira. Približno 75 % doze nakon oralne primjene izlučuje se u urinu sljedećih 24 sata u obliku nepromijjenjenog ibuprofena i metabolita hidroksilacije katalizirane enzimima citokrom P450: 1, 2, i

**Slika 4.** Reakcije biotransformacije diklofenaka (19, 20)

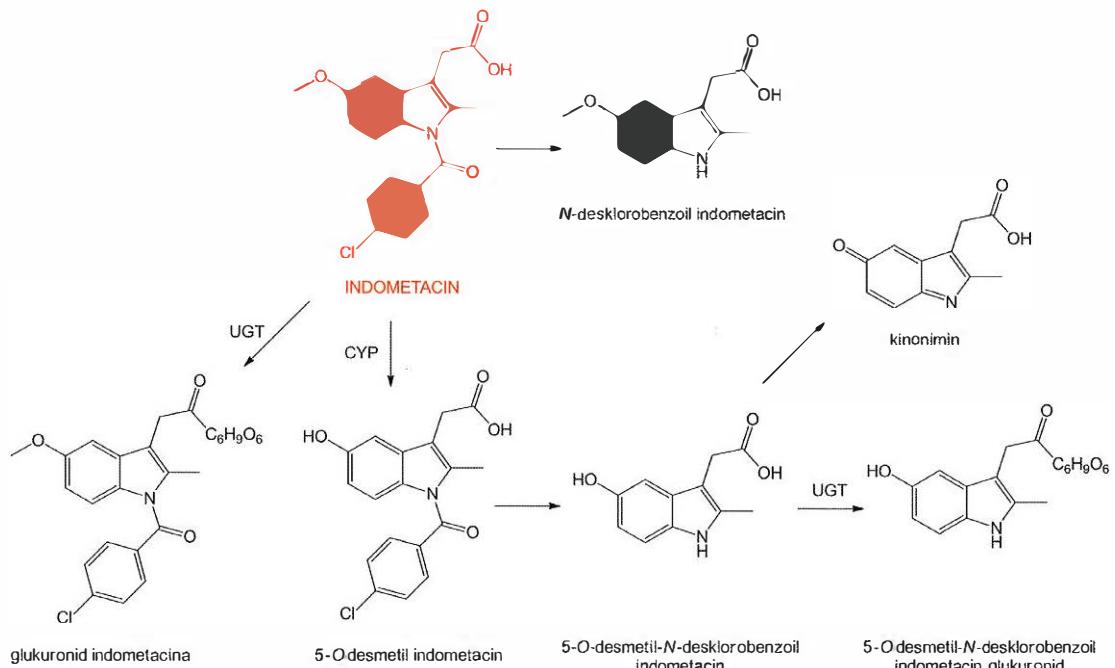
3-hidroksi ibuprofena, karboksi ibuprofena. Ibuprofen i metaboliti nastali hidroksilacijom: 2-hidroksi i karboksi ibuprofen izlučuju se i u obliku glukuronida (slika 6.) (9, 25, 26).

Meloksikam

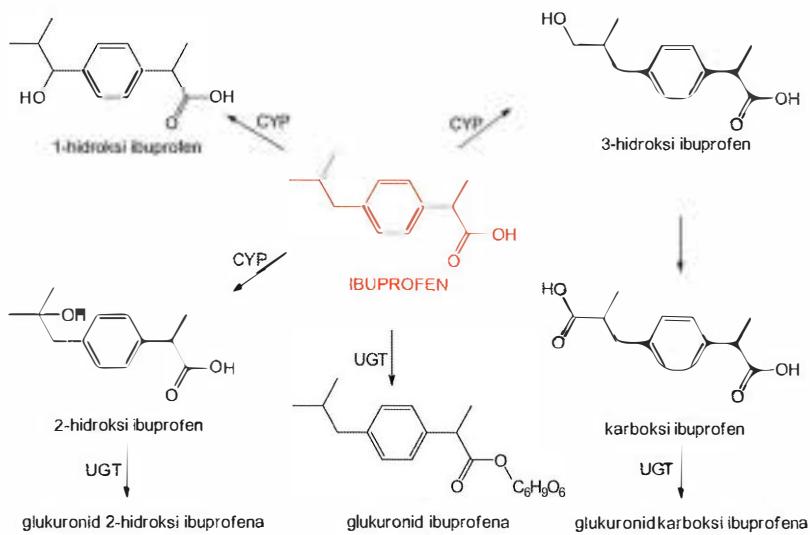
Meloksikam se metabolizira u jetri u 4 inaktivna metabolita oksidacijom metilne skupine ili cijepanjem benzotiazinskog prstena (slika 7.). Reakcije kataliziraju enzimi citokrom P450, a glavnu ulogu imaju CYP2C9 i CYP3A4. Nastali metaboliti izlučuju se u urinu i fecesu (28).

Piroksikam

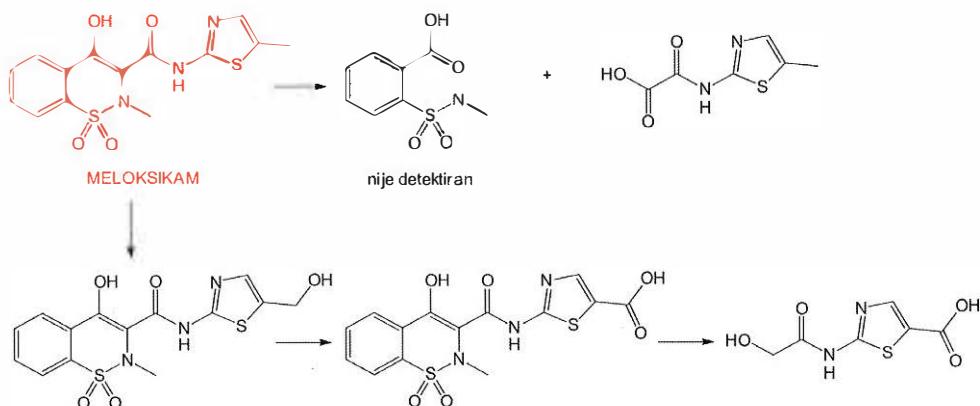
Piroksikam podlježe značajnom metabolizmu i manje od 5 % se izluči nepromjenjeno. Glavni metabolički put je hidroksilacija piridinskog prstena uz CYP2C9 i zatim glukuronidacija. Drugi metaboliti su manje značajni. Prisutna je i hidroksilacija aromatskog prstena koja se može dogoditi na dva mesta, a ciklizacijom i dehidratacijom nastaje tetraciclički metabolit, glavni metabolit u psa. Hidrolizom piroksikama i dekarboksilacijom nastalog metabolita može nastati spoj iz kojeg dalnjim reakcijama može nastati saharin (slika 8.). Svi metaboliti gube protuupalni učinak (1).



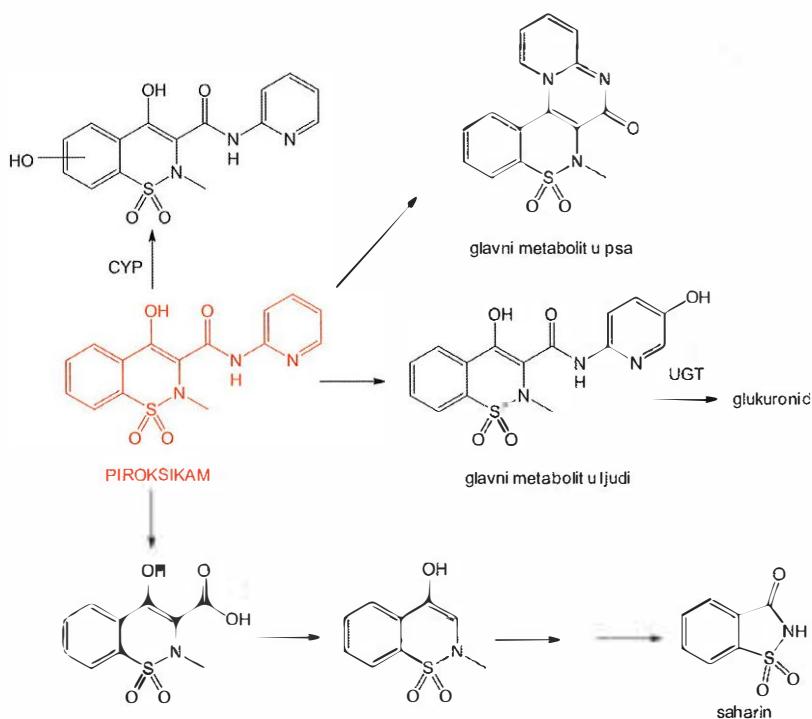
Slika 5. Reakcije biotransformacije indometacina (1)



Slika 6. Reakcije biotransformacije ibuprofena (27)



Slika 7. Reakcije biotransformacije meloksikama (28)

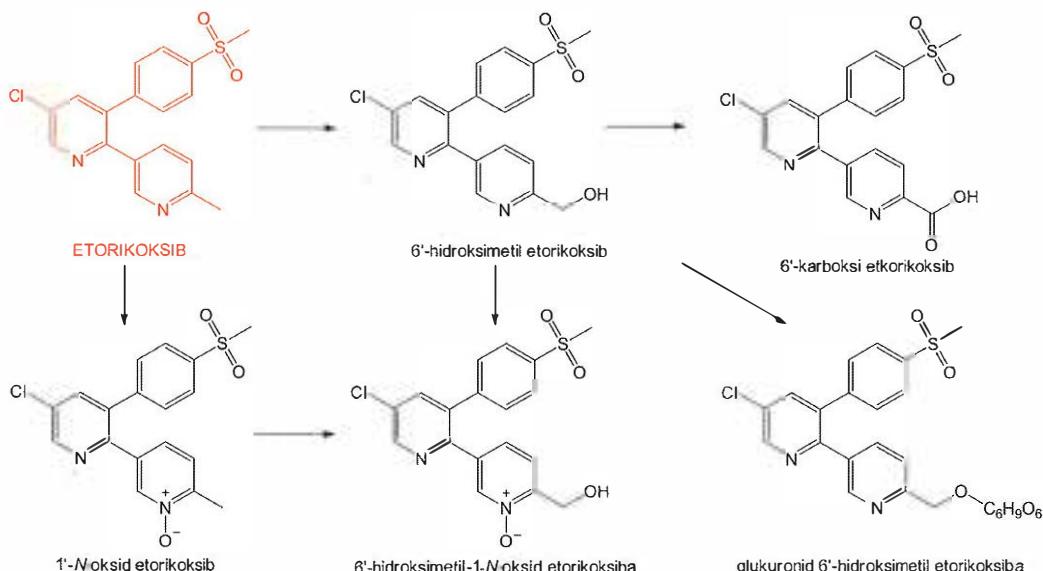


Slika 8. Reakcije biotansformacije piroksikama (1)

Etorikoksib

Etorikoksib se nakon oralne primjene dobro apsorbira i metabolizira gotovo u potpunosti. Samo mala količina (<1 %) se izlučuje nepromijenjena. Metabolit nastao

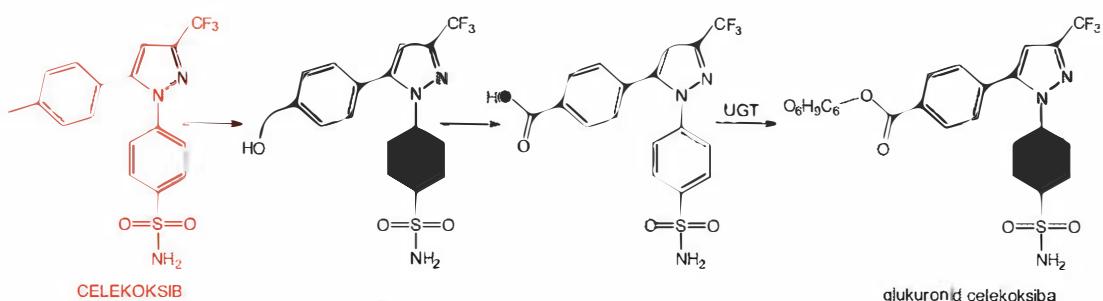
hidroksilacijom 6'-hidroksimetil etorikoksib dalje se oksidira u najzastupljeniji metabolit 6'-karboksi etorikoksib. *N*-oksidacijom ibuprofena i 6'-hidroksimetil etorikoksiba nastaju odgovarajući *N*-oksiidi, a reakcijom glukuronidacije 6'-hidroksimetil etorikoksiba nastaje glukuronid 6'-hidroksimetil etorikoksiba (slika 9.) (29, 30).



Slika 9. Reakcije biotransformacije etorikoksiba (29)

Celekoksib

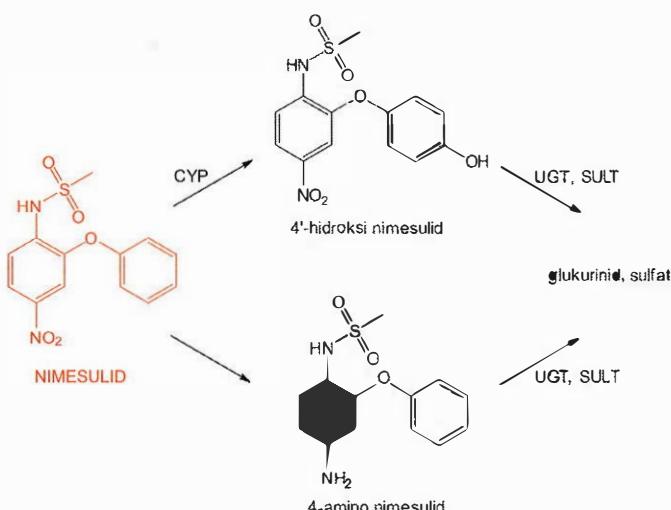
Celekoksib se nakon oralne primjene dobro apsorbira i podliježe opsežnom metabolizmu, a manje od 3 % celekoksiba se izlučuje nepromijenjeno. Izlučuje se putem urina i feca, a fecesom gotovo dva puta više nego urinom. Glavni metabolički put celekoksiba je oksidacija metilne skupine te daljnja oksidacija u odgovarajuću karboksilnu kiselinsku koja se dalje prevodi u glukuronid (slika 10.) (31, 32).



Slika 10. Reakcije biotransformacije celekoksiba (32)

Nimesulid

Glavni metabolit nimesulida koji nastaje hidroksilacijom benzenskog prstena je 4'-hidroksi nimesulid. Ovaj metabolit dalje podlježe reakciji konjugacije sa sulfatom ili glukuroniskom kiselinom uz odgovarajuće enzime sulfotransferazu i UDP-glukuronizil transferazu. Jednako bitan metabolički put nimesulida je redukcija nitro skupine kojom mogu nastati potencijalno štetni spojevi: supeoksid anion i *N*-hidrokso metaboliti (slika 11.) (33, 34).



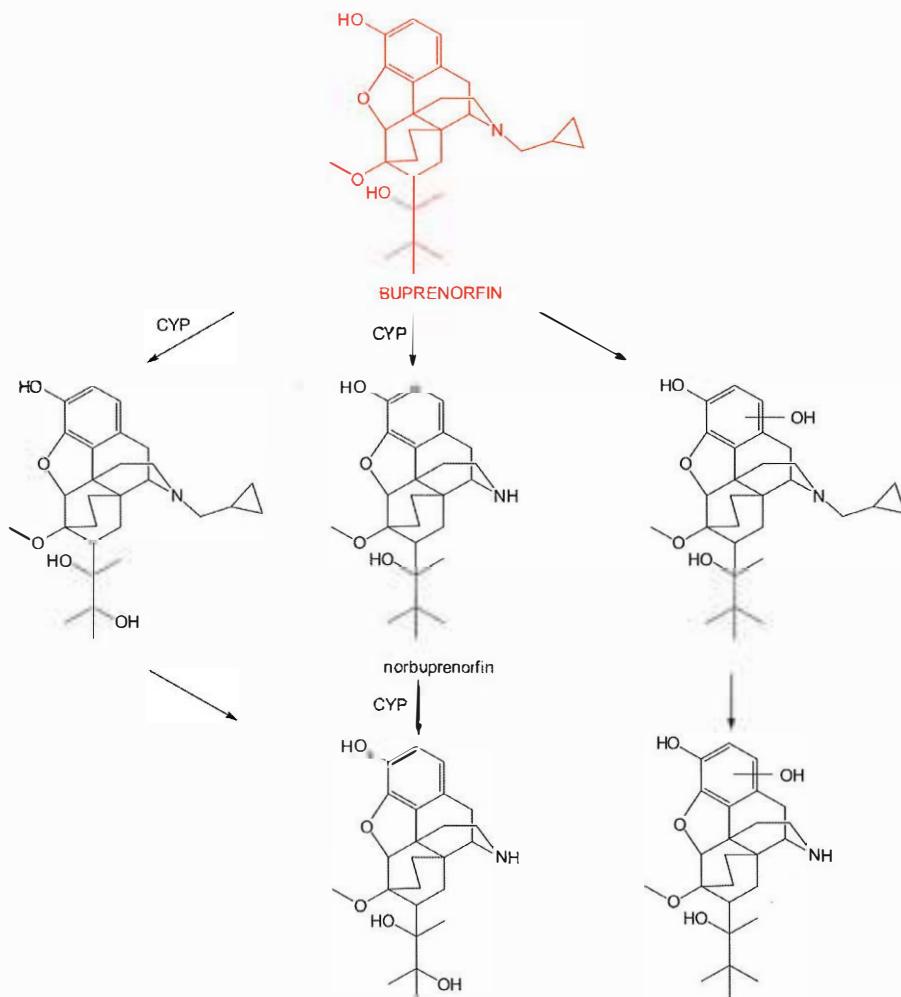
Slika 11. Reakcije biotransformacije nimesulida (33)

Buprenorfin

Buprenorfin se opsežno metabolizira *N*-demetilacijom uz CYP3A4 u norbuprenorfin koji je aktivni metabolit. Izlučivanje je putem fecesa, a manji dio se izlučuje urinom u obliku konjugiranog norbuprenorfina. Istraživanjem *in vitro* u mikrosomima jetre čovjeka uočeni su i drugi metaboliti koji nastaju reakcijama hidroksilacija i *N*-demetilacijom (slika 12.). Buprenorfin, norbuprenorfin i njihovi metaboliti dalje podlježu reakciji glukuronidacije (35, 36, 37).

Tramadol

Dva glavna metabolita tramadola, koji nastaju u jetri reakcijama *O*-demetilacije katalizirane s CYP2D6 i *N*-demetilacije, su *O*-desmetil tramadol i *N*-desmetil tramadol. *O*-desmetil tramadol ima veći afinitet za opioidne receptore od samog tramadola. Navedeni metaboliti se dalje metaboliziraju do *N,N*-didesmetil tramadola, *N,N,O*-tridesmetil tramadola i *N,O*-didesmetil tramadola (slika 13.). Oko 30 % tramadola nakon oralne primjene izlučuje se nepromijenjeno, hidroksilirani metaboliti

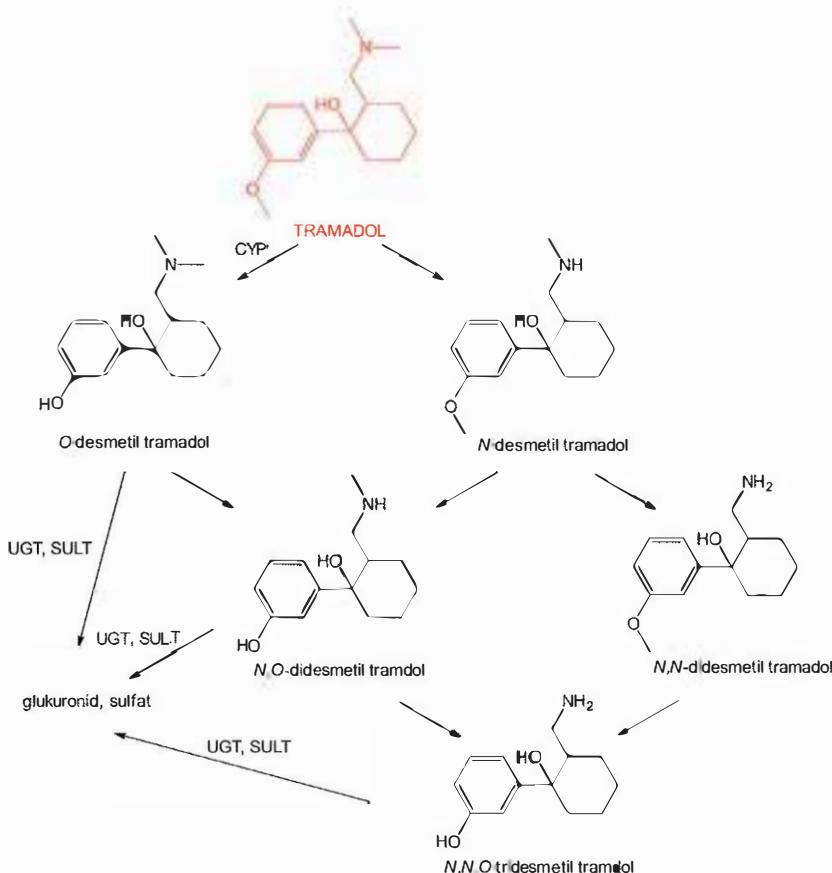


Slika 12. Reakcije *N*-demetilacije i hidroksilacije buprenorfina (36)

prisutni su u različitim količinama u urinu a pronađeni su i konjugati glukuronidi i sulfati nekih metabolita (38).

Morfin

Približno 90 % morfina se metabolizira, pri čemu reakcije glukuronidacije imaju najveći značaj i odvijaju se katalitičkim učinkom UGT2B7. Metabolizam se prvenstveno odvija u jetri, iako se mali dio morfina može metabolizirati i u bubrežima i u mozgu. Dva glavna metabolita morfina su 3-glukuronid morfin (45–55 %) i 6-glukuronid morfin (10–15 %). Drugi metaboliti prisutni u manjoj količini su: 3,6-di-glukuronid morfin, 3-sulfat morfin, 6-sulfat morfin, normorfin, 3-glukuronid normorfin i 6-glukuronid normorfin. 6-glukuronid morfin i normorfin se vežu na

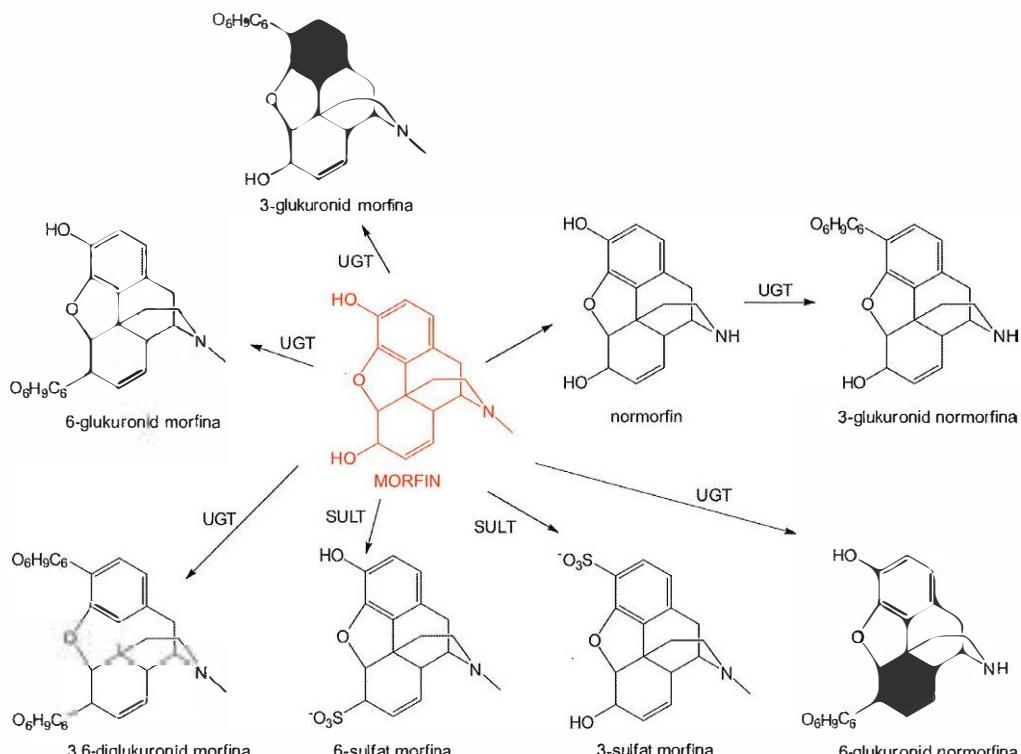


Slika 13. Reakcije biotransformacije tramadola (38)

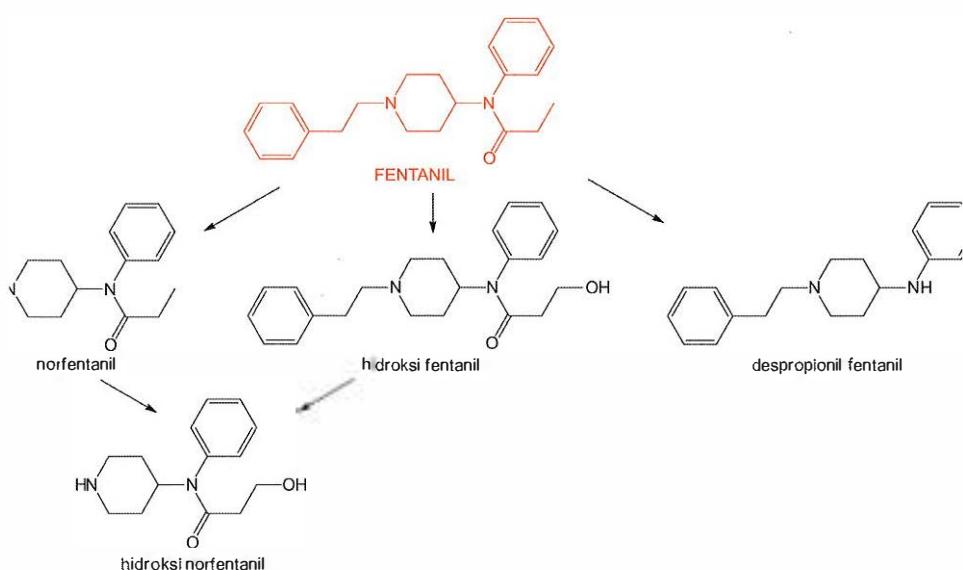
opioidne receptore i posjeduju analgetski učinak, ali samo 6-glukuronid morfin se u plazmi nalazi u klinički značajnoj koncentraciji (slika 14.) (39, 40, 41).

Fentanil

Fentanil se intezivno i brzo metabolizira, većim dijelom u jetri, a njegovi metaboliti se izlučuju urinom i fesesom. Manje od 8 % doze se izlučuje nepromijenjeno, od čega 6 % urinom. Najvažniji metabolit, norfentanil, nastaje reakcijom *N*-dealkilacije kataliziranom CYP3A4. Norfentanil je netoksičan i inaktivni metabolit. Manje od 1 % hidrolizira se u despropionil fentanil i hidroksilira u hidroksi fentanil (slika 15.). Hidroksi norfentanil može nastati hidroksilacijom norfentanila i/ili *N*-dealkilacijom hidroksi fentanila (39, 43).



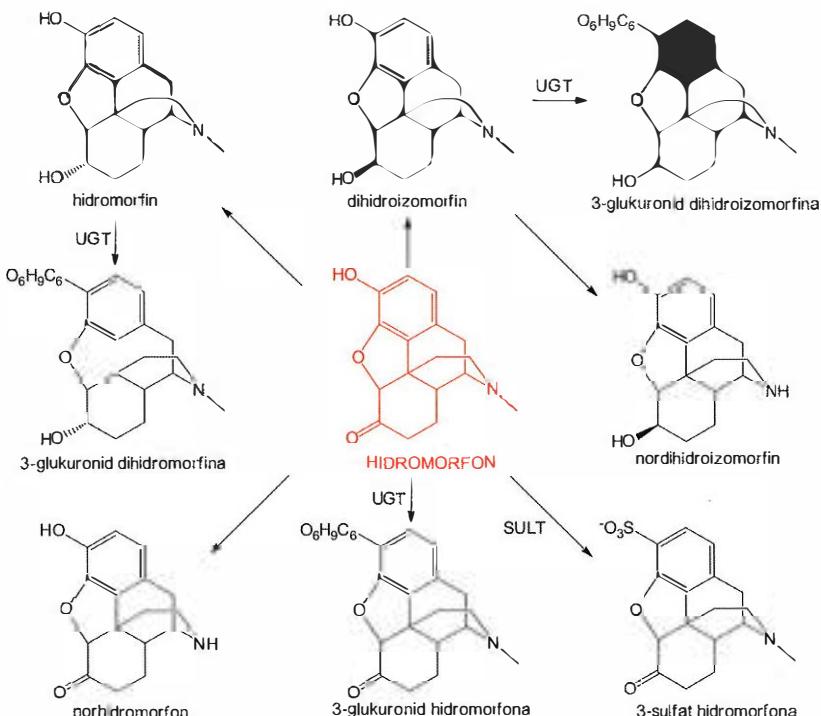
Slika 14. Reakcije biotransformacije morfina (42)



Slika 15. Reakcije biotransformacije fentanila (43)

Hidromorfon

Najvažniji metabolit hidromorfona, 3-glukuronid hidromorfon, nastaje reakcijom glukuronidacije koja je katalizirana s UGT2B7. Ispitivanjem metabolita hidromorfona u urinu pacijenata oboljelih od raka, osim 3-glukuronid hidromorfona, pronađeni su i drugi metaboliti: dihidromorfin, dihidroizomorfin, 3-glukuronid dihidromorfin koji nastaje glukuronidacijom dihidromorfina i 3-glukuronid dihidroizomorfin koji nastaje glukuronidacijom dihidroizomorfina. Ovom studijom po prvi puta uvjetno su identificirana tri nova metabolita: 3-sulfat hidromorfon, norhidromorfon i nordihidrizomorfin (slika 16.) (39, 44).



Slika 16. Reakcije biotransformacije hidromorfona (43)

S A Ž E T A K

Već više od 50 godina poznato je da lijekovi nisu kemijski stabilni spojevi koji uzrokuju terapeutski učinak nakon čega se izlučuju iz tijela. Poznavanjem metabolizma lijeka mogu se predvidjeti i izbjegći posljedice međusobnog djelovanja lijeka na lijek, hrane na lijek, biljnog pripravka na lijek, te objasniti neočekivane reakcije pacijenta na primjenu lijeka, posebno u dugoročnoj terapiji i uslijed primjene više lijekova istodobno.

Metabolizam lijekova obuhvaća apsorpciju, distribuciju, brojne reakcije biotransformacije te eliminaciju pod zajedničkim nazivom ADME (eng. *Administration-Distribution-Metabolism-Excretion*). Tijekom reakcija biotransformacija mijenja se struktura lijeka čime se mijenjaju i fizikalno-kemijska i biološka svojstva. Uloga biotransformacije je detoksifikacija i brža eliminacija lijeka, međutim u nekim slučajevima toksičnost lijeka se povećava, jer nastaju toksični intermedijeri i metaboliti. Reakcijama biotransformacije analgetika, osim inaktivnih metabolita, nastaju i aktivni metaboliti, a u nekim slučajevima i toksični metaboliti koji su odgovorni za štetne učinke vezane uz primjenu lijeka. Mechanizmi nekih reakcija biotransformacije analgetika još nisu u potpunosti razjašnjeni i prisutnost određenog metabolita u žući, fucusu ili urinu počiva na pretpostavkama, stoga je metabolizam nekih analgetika još uvijek predmet ispitivanja.

Biotransformations of selected analgesics

by M. Barbarić and I. Sunara

Abstract

It has been known for more than 50 years that drugs are not chemically stable compounds providing the desired therapeutic effect and then being excreted from the body. Studies of drug metabolism can predict the consequences of interactions of drug to drug, food to drug, and herbal medicine to drug, and explain the unexpected patients' responses to the drug regimen, especially in long-term therapy and treatment with multiple drugs simultaneously. Drug metabolism includes absorption, distribution, biotransformation, and elimination reactions under the name ADME (Administration, Distribution, Metabolism, Excretion).

Drug structure changes during the biotransformation reactions, thereby changing its physicochemical and biological properties. The role of biotransformation is detoxification and faster elimination of the drug, but in some cases toxicity is increased due to formation of toxic intermediates and metabolites. Besides inactive metabolites, biotransformation reactions of analgesics, substances used in therapeutic doses to relieve or eliminate pain, produce also active metabolites, and in some cases toxic metabolites responsible for adverse drug effects. Mechanisms of some biotransformation reactions of analgesics are not yet fully understood and the presence of certain metabolites in the bile, faeces or urine is based on assumptions, so the metabolisms of some analgesics are still investigated. (University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry)

Zahvala – Autorice se najljepše zahvaljuju prof. dr. sc. Slobodanu Rendiću na korekcijama i korisnim savjetima.

1. Lemke TL, Williams DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6.cd. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins / Wolters Kluwer business, 2008.
2. Williams, RT. Detoxication Mechanisms: The Metabolism of Drugs and Allied Organic Compounds. London: Chapman and Hall, 1949.
3. http://www.bib.irb.hr/datoteka/318261.SPOL_I_MENTALNO_ZDRAVLJE_1.ppt, datum pristupa 10.2.2012.
4. http://www.hfd-fg.hr/dalmatinska_udruga/analgetici_i_antireumatici_u_ljekarnickoj_praksi.htm, datum pristupa 10.2.2012.
5. Sweetman SC, Blake PS, McGlashan JM, Neathercoat GC, Parsons AV. Martindale: The Complete Drug Reference, 35. ed. London: Pharmaceutical Press, 2006.
6. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj, 54. ed. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu, 2011.
7. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija, 5. ed. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga, 2006.
8. Zorc B. Opioidni analgetici. Kem. Ind. 2004; 53: 209–216.
9. Rendić S, Medić-Šarić M. Metabolizam lijekova i drugih ksenobiotika, Zagreb: Medicinska naklada, 2012. Udžbenik u tisku.
10. Williams RT. Detoxication Mechanisms: The Metabolism and Detoxication of Drugs, Toxic Substances, and Other Organic Compounds. 2ed. London: Chapman and Hall, 1959.
11. Josephy PD, Guengerich FP, Miners JO. Phase I and Phase II drug metabolism: Terminology that we should phase out? Drug Metab. Rev. 2005; 37: 575–580.
12. Prescott LF. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. Br. J. Clin. Pharmac. 1980; 10: 291–298.
13. Agúndez JAG, Martínez C, Pérez-Sala D, Carballo M, Torres MJ, García-Martín E. Pharmacogenomics in Aspirin Intolerance. Curr. Drug Metab. 2009; 10: 998–1008.
14. Patel DK, Hesse A, Ogunbona A, Notarianni LJ, Bennett PN. Metabolism of Aspirin after Therapeutic and Toxic Doses. Hum Exp. Toxicol. 1990; 9: 131–136.
15. Hutt AJ, Caldwell J, Smith RL. The metabolism of aspirin in man: a population study. Xenobiotica. 1986; 16: 239–249.
16. Aresta A, Palmisano F, Zambonin CG. Determination of naproxen in human urine by solid-phase microextraction coupled to liquid chromatography. J. Pharm. Biomed. Anal. 2005; 39: 643–647.
17. Sidelmann UG, Björnsdóttir I, Shockcor JP, Hansen SH, Lindon JC, Nicholson JK. Directly coupled HPLC-NMR and HPLC-MS approaches for the rapid characterisation of drug metabolites in urine: application to the human metabolism of naproxen. J. Pharm. Biomed. Anal. 2001; 24: 569–579
18. Leeuwen JS, Vredenburg G, Dragovic S, Tjong TFJ, Vos JC, Vermullen NPE. Metabolism related toxicity of diclofenac in yeast as model system. Toxicol. Lett. 2011; 162–168.
19. Grillo MP, Knutson CG, Sanders PE, Waldon DJ, Hua F, Ware JA. Studies on the chemical reactivity of diclofenac acyl glucuronide with glutathione: identification of diclofenac-s-acyl-glutarhione in rat bile. Drug Metab. Dispos. 2003; 31: 1327–1336.
20. Bort R, Mace K, Boobis A, Gomez-Lecgon MJ, Pfeifer A, Castell J. Hepatic Metabolism of Diclofenac: Role of Human CYP in the Minor Oxidative Pathways, Biochem. Pharmacol. 1999; 58: 787–796.
21. Testa B, Krämer SD. Biochemistry of Drug Metabolism: Conjugations, Consequences of Metabolism, Influencing factor. Zürich: Wiley-Vch, 2010.

22. Tang W, Stearns RA, Bandiera SM, Zhang Y, Raab C, Braun MP, Dean DC, Pang J, Leung KH, Doss GA, Strauss JR, Kwei GY, Rushmore TH, Chiu SHL, Baillie TA. Studies on Cytochrome P-450-Mediated Bioactivation of Diclofenac in Rats and in Human Hepatocytes: Identification of Glurahione Conjugated Metabolites. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27: 365–372.
23. Ju C, Uerrecht JP. Oxidation of a Metabolite of Indomethacin (Desmethylchlorobenzoylindomethacin) to Reactive Intermediates by Activated Neutrophils, Hypochlorous Acid, and the Myeloperoxidase System. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 676–680.
24. Nakajima M, Inoue T, Shimada N, Tokudome S, Yamamoto T, Kuroiwa. Cytochrome P450 2C9 Catalyzes IndomethacinO-Demethylation in Human Liver Microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 1998; 26: 261–266.
25. Tan SC, Parel K, Jackson SHD, Swift CG. Stereoselectivity of ibuprofen metabolism and pharmacokinetics following the administration of the racemate to healthy volunteers. *Xenobiotica.* 2002; 32: 683–697.
26. Hamman MA, Thompson GA, Hall SD. Regioselective and Stereoselective Metabolism of Ibuprofen by Human Cytochrome P450 2C. *Biochem. Pharmacol.* 1997; 54: 33–41.
27. Loo RL, Coen M, Ebbels T, Cloarec O, Maibaum E, Bictash M, Yap I, Elliott P, Stammer J, Nicholson JK, Holmes E. Metabolic Profiling and Population Screening of Analgesic Usage in NMR-Spectroscopy-based Large-scale Epidemiologic Studies. *Anal Chem.* 2009; 81: 5119–5129.
28. Davies NM, Skjeldt NM. Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam A Cyclo-Oxygenase-2 Preferential Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 36: 115–126.
29. Rodrigues AD, Halpin RA, Geer LA, Cui D, Woolf EJ, Matthews CZ, Gorresdiener KM, Larson PJ, Lasseter KC, Agrawal NGB. Absorption, Metabolism, and Excretion of Etoricoxib, a Potent and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor, in Healthy Male Volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 2003; 31: 224–232.
30. Kassahun K, McIntosh IS, Shou M, Walsh DJ, Rodeheffer C, Slaughter DE, Geer LA, Halpin RA, Agrawal N, Rodrigues AD. Role of Human Liver Cytochrome P4503A in the Metabolism of Etoricoxib, a Novel Cyclooxygenase-2 Selective Inhibitor. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29: 813–820.
31. Tang C, Shou M, Mei Q, Rushmore TH, Rodrigues AD. Major Role of Human Liver Microsomal Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) in the Oxidative Metabolism of Celecoxib, a Novel Cyclooxygenase-II Inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293: 453–459.
32. Paulson SK, Engel L, Reitz B, Boltena S, Burton EG, Maziasz TJ, Yan B, Schoenhard GL. Evidence for Polymorphism in the Canine Metabolism of the Cyclooxygenase 2 Inhibitor, Celecoxib. *Drug Metab. Dispos.* 1999; 27: 1133–1142.
33. Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-Induced Hepatotoxicity Focus on Nimesulide. *Drug Safety.* 2002; 25: 633–648.
34. Bernareggi A. Clinical pharmacokinetics and metabolism of nimesulide. *Inflammopharmacology.* 2001; 9: 81–89.
35. Kacinko SL, Shakleya DM, Huestis MA. Validation and Application of a Method for the Determination of Buprenorphine, Norbuprenorphine, and Their Glucuronide Conjugates in Human Meconium. *Anal. Chem.* 2008; 80: 246–252.
36. Chang Y, Moody DE, McCance-Katz EF. Novel metabolites of buprenorphine detected in human liver microsomes and human urine. *Drug Metab. Dispos.* 2006; 34: 440–448.

37. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab. Dispos.* 2005; 33: 689–695.
38. Subrahmanyam V, Renwick AB, Walters DG, Young PJ, Price RJ, Tonelli AP, Lake BG. Identification of Cytochrome P-450 Isoforms Responsible for *cis*-Tramadol Metabolism in Human Liver Microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29: 1146–1155.
39. Smith HS. Opioid metabolism. *Mayo Clin. Proc.* 2009; 84: 613–624.
40. Lötsch J. Opioid metabolites. *J. Pain Sympt. Manage.* 2005; 29: 10–24.
41. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta anaesthesiol Scand.* 1997; 41: 116–122.
42. Lotsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 10–24.
43. Labroo RB, Paine MF, Thummel KE, Kharasch ED. Fentanyl Metabolism by Human Hepatic and Intestinal Cytochrome P450 3A4: Implications for Interindividual Variability in Disposition, Efficacy, and Drug Interactions. *Drug Metab. Dispos.* 1997; 25: 1072–1080.
44. Zheng M, McErlean KM, Ong MC. Hydromorphone metabolites: isolation and identification from pooled urine samples of a cancer patient. *Xenobiotica.* 2002; 32: 427–439.

Primljeno 28. veljače 2012.