

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА РАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧАСТИЕМ ИЗОФЕРМЕНТОВ ЦИТОХРОМА P-450

А. А. Филимонова¹, А. У. Зиганшин², Л. Е. Зиганшина¹

Проведены анализ и систематизация субстратов семейств цитохрома P-450, в результате которых выделены и сведены в базу данных группы субстратов с разделением на классы в соответствии с химической структурой лекарственных средств. Для каждого субстрата описан тип реакции окисления и образующийся в результате этой реакции метаболит с учетом фармакокинетических параметров Михаэлиса-Мэнтена. Каждый изофермент предпочтительно метаболизирует определенные субстраты в зависимости от наличия способных к окислению активных групп или участков, а также в зависимости от стереоселективности лекарственных средств. Направление реакции зависит от специфического взаимодействия активных группировок субстрата с изоферментом цитохрома P-450.

Одним из основных фармакокинетических процессов, определяющих индивидуальный фармакологический ответ, является метаболизм лекарственных средств. Изучение различных факторов, влияющих на метаболизм лекарственных средств, помогает повысить клиническую эффективность и безопасность проводимой терапии. Фенотипирование и генотипирование позволяют прогнозировать ответ на введение лекарственного средства, а, значит, повысить эффективность лечения и устранить нежелательные лекарственные реакции. В настоящее время важен поиск закономерностей превращения лекарственного средства в организме человека, так как происходит, с одной стороны, увеличение количества новых, неизученных лекарственных субстратов, а, с другой — с каждым годом открывается все большее количество ферментов, участвующих в превращении лекарственных средств. Настоящая работа является попыткой приблизиться к пониманию закономерностей взаимодействия лекарственных средств с изоферментами системы цитохрома P-450 (CYP-450).

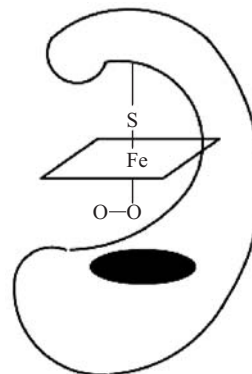
Каталитическая селективность является одним из наиболее важных моментов, связанных с изоферментами CYP-450, особенно в контексте реакций с новыми субстратами, такими как лекарственные средства, пестициды. Какие факторы действительно определяют каталитическую специфичность? В каких случаях субстрат будет метаболизироваться и каковы будут каталитические характеристики реакции? Ответы на эти вопросы могут основываться на структурах лекарственных средств и каталитических механизмах реакций.

Изоферменты CYP450 составляют основную группу энзимов, участвующих в окислении лекарств и других химических веществ. По химическому строению

все изоферменты CYP450 — гемопротейны. Они имеют уникальный активный центр — железо-протопорфириновый комплекс. Комплекс состоит из трех ковалентно-связанных частей — атома железа, порфиринового макроцикла и осевых лигандов, соединенные напрямую с железом. Сам комплекс является плоской молекулой и соединяется с основной частью цитохрома — глобулярным белком — одной или двумя ковалентными связями через осевые лиганды. Существует большое количество экспериментальных доказательств того, что спектроскопические свойства и функции цитохрома напрямую связаны с данным порфириновым комплексом [8] (рисунок).

Этапы реакции с участием монооксигеназы цитохрома P-450.

На первом этапе происходит прикрепление субстрата к CYP450, после чего комплекс “P-450-лекарственное вещество” восстанавливается NADPH. Затем молекулярный кислород (O₂) связывается восстановленным комплексом “P-450-лекарственное вещество”, вследствие этого кислород переводится в активированное состояние. Один атом кислорода объединяется с субстратом препарата, а другой идет на образование молекулы воды. Заключительным этапом является диссоциация ферментного комплекса с образованием свободного окисленного лекарственного метаболита [20].



Активный участок цитохрома P-450.

¹ Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии (зав. — проф. Л. Е. Зиганшина) Казанской государственной медицинской академии, Казань, 420012, ул. Муштары, 11.

² Кафедра фармакологии фармацевтического факультета (зав. — проф. А. У. Зиганшин) Казанского государственного медицинского университета, Казань, 420012, ул. Бутлерова, 49.

Субстраты изоферментов СУР450 в зависимости от их химического строения

Изофермент СУР450	Класс, группа соединений	Субстраты — лекарственные препараты и их метаболиты
1A2	ароматические первичные амины	мексилетин [31]
		такрин [49]
	ароматические вторичные амины	флувоксамин [23, 31]
		пропранолол [49]
	ароматические третичные амины	амитриптилин [32, 49, 57]
		циклобензаприн [18]
	ароматические амиды	имипрамин [49, 47]
		оланзапин [14]
		верапамил [51]
		клозапин [18, 49]
ацетанилид [54]		
лидокаин [41]		
мелатонин [47]		
азотсодержащие ароматические гетероциклы	фенацетин [49, 54]	
	ропивакаин [19, 23]	
	антипирин [34]	
	кофеин [1, 18, 34, 47, 54]	
феноксазины	теофиллин [49, 54]	
	тизанидин [19]	
стеролы (стерины)	этоксирезорифин [35, 54]	
	метоксирезорифин [54]	
2D6	ароматические первичные амины	этинилэстрадиол [56]
		флувоксамин [31, 32]
	ароматические вторичные амины	мексилетин [31]
		атомоксетин [7]
		буфуралол [54]
		флуоксетин [32, 49]
		метопролол [49, 54]
	ароматические третичные амины	пропранолол [23, 49]
		R-568 [36]
		амитриптилин [32, 49, 57]
ароматически азотсодержащие гетероциклы	дезипрамин [54]	
	дилтиазем [49, 37]	
	лоратадин [3]	
	метадон [12, 26, 49]	
	кодеин [49, 54]	
бензодиоксолы	дебризохин [34, 54]	
	декстрометорфан [34, 36, 54]	
пиперидины, ароматические кетоны	спартеин [24]	
	пароксетин [32]	
2E1	карбоновые кислоты	галоперидол [49]
		лауровая кислота [54]
	фенолы	салицилат [9]
		ацетаминофен [44]
	галогениды	4-нитрофенол [9, 54]
		энфлуран [25]
		галотан [25]
		изофлуран [25]
		метоксифлуран [25]
		севофлуран [25]
ароматические азотсодержащие гетероциклы	кофеин [13]	
	хлорзоксазон [34, 54]	
	теофиллин [49, 54]	
2B6	вторичные амины	бупропион [54]
	третичные амины	метадон [12, 26, 49]
	фосфорорганические соединения	циклофосфамид [8]

Изофермент CYP450	Класс, группа соединений	Субстраты — лекарственные препараты и их метаболиты			
2C19	ароматические азотсодержащие гетероциклы	изофосфамид [8] S-мефенитоин [48, 54]			
	вторичные амины	атомоксетин [7] сертралин [49, 57]			
	третичные амины	кломипрамин [49, 59] имипрамин [47, 49] амитриптилин [32, 49, 57]			
	амиды	моклобемид [49, 59] нелфинавир [55]			
	имиды сульфоксиды	прогуанил [49, 57] омепразол [28, 59] лансопразол [28, 58] пантопразол [28, 58]			
2C9	ароматические азотсодержащие гетероциклы	диазепам [49, 59] R-фенитоин [49, 59] S-мефенитоин [48, 54]			
	ароматические карбоновые кислоты	диклофенак [29, 39, 40, 54] флурбипрофен [49, 54] флувастатин [15] напроксен [49]			
	кислородсодержащие гетероциклы	S-ибупрофен [17, 30] фенпрокумон [49, 57] R-аценокумарол [29, 52] S-варфарин [29, 50, 54] целекоксиб [29, 39, 40]			
		сульфамиды	гликлазид [29, 39, 40] глимепирид [29, 39, 40] глипизид [29, 39, 40] глибурид [29, 39, 40] толбутамид [29, 39, 40] торсемид [29, 39, 40]		
			ароматические азотсодержащие гетероциклы	антипирин [1, 49] лорноксикам [21] лозартан [15, 29, 49] мелоксикам [21] R-мефенитоин [48] носиглитазон [43] S-, R-фенитоин [29, 49] силденафил [22] S-мефенитоин [48, 54] натеглинид [29, 40]	
				α -аминокислоты	
				3A4	третичные амины
	сульфамины сульфоны сульфоксиды	ампренавир [42] дапсон [26, 34] лансопразол [28] омепразол [28, 59] пантопразол [28, 59]			
		ароматические азотсодержащие гетероциклы			алфентанил [11, 27, 49] алпразолам [34, 49]

Изофермент CYP450	Класс, группа соединений	Субстраты — лекарственные препараты и их метаболиты
		антипирин [34] аторвастатин [11, 54] буспирон [11, 49] кофеин [13] карбамазепин [3, 49] церивастатин [4, 11] декстрометорфан [34, 36, 54] диазепам [11, 49] домперидон [49] фелодипин [5, 54] иматиниб [16] индинавир [42, 57] летрозол [49] мидазолам [34, 49, 54] нефазодон [3, 11] нифедипин [34, 49, 54, 59] пимозид [11, 49] хинидин [27] хинин [10] репаглинид [39] силденафил [22] теофиллин [49, 54] тразодон [11, 49] триазолам [49, 34] цизаприд [49] циклоспорин [34, 49, 54] лидокаин [41] нелфинавир [55] ропивакаин [23] саквинавир [42] прогуанил [10, 49] натеглинид [29, 40] циклофосфамид [8] изофосфамид [8] этопозид [11, 49] ловастатин [11, 49] S,R-варфарин [29, 50, 54] симвастатин [49, 54] сиролимус [6] такролимус [33] будесонид [33] кортизол [34, 49] этинилэстрадиол [56] метилпреднизолон [11] преднизолон [11] тестостерон [49, 54] тирилазад [11]
	амиды	
	имидазы	
	α -аминокислоты	
	фосфорорганические соединения	
	кислородсодержащие гетероциклы	
	эфир	
	стероиды	

Изоферменты CYP450 играют важную роль в окислении многочисленных соединений, как эндогенных (стероиды, желчные кислоты, жирные кислоты, простагландины, лейкотриены, биогенные амины), так и экзогенных (лекарства, яды, продукты промышленного загрязнения, пестициды, канцерогены, мутагены). Последние называют ксенобиотиками.

Результатом окисления лекарственного вещества является его деактивация, но не всегда. В некоторых случаях вещества в процессе метаболизма приобретают активность. Изоферменты CYP450 представляют интерес в связи с химической токсикологией и карциногенезом из-за способности превращать прокарциногены в активные формы, которые наносят биологический ущерб. Однако, такое действие может быть также

обусловлено побочными продуктами реакций — кетонами, альдегидами и т.д.

Все реакции метаболизма лекарственных средств можно разделить на две группы — реакции метаболизма I фазы и реакции метаболизма II фазы. Изоферменты цитохрома P-450 катализируют несинтетические реакции, которые происходят в I фазу. При этом практически всегда клинически значимые лекарственные взаимодействия реализуются на уровне ферментов, участвующих в реакциях метаболизма I фазы. Реакции окисления, катализируемые цитохромом P-450, весьма разнообразны. Одна из наиболее широко распространенных реакций окисления ксенобиотиков — реакция окислительного деалкилирования, которая сопровождается окислением алкильной группы, присоединенной к атомам азота, кислорода и серы. Второе место по распространенности принадлежит реакциям гидроксирования циклических соединений, которые включают гидроксирование ароматических, предельных и гетероциклических углеводов. CYP450 может также катализировать реакции гидроксирования алифатических соединений, N-окисления, окислительного дезаминирования, реакции восстановления азо- и нитросоединений. Реакции окисления природных соединений включают ω -окисление насыщенных жирных кислот, гидроксирование стероидных гормонов, желчных кислот и холестерина, перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот. I фаза в большинстве случаев определяет скорость и направление метаболизма лекарственных средств.

Изоферменты цитохрома P-450 располагаются в основном в печени, а некоторые из них находятся первоначально только в печени (1A2). Другие представлены в печени и некоторых внепеченочных тканях (3A4). Наряду с печенью и надпочечниками, монооксигеназные системы, содержащие P-450, обнаружены в почках, легких, некоторых отделах мозга, коже, слизистой оболочке носа, кишечника и в других тканях.

Каталитическую активность изофермента по отношению к лекарственному субстрату характеризуют фармакокинетическими константами, которые определяют по уравнению Михаэлиса-Мэнтена. Константа Михаэлиса-Мэнтена (K_m) равна концентрации субстрата, обеспечивающей половину максимальной скорости фермента. Низкие значения K_m означают, что фермент прочно связывает субстрат, и его небольшие концентрации достаточны для насыщения фермента и достижения его максимальной каталитической эффективности. V_{max} — максимальная скорость реакции, достигающаяся в том случае, когда все молекулы фермента связаны с субстратом [53].

Целью работы было выявление известных субстратов, рассмотрение реакций метаболизма по I фазе с участием основных изоферментов цитохрома P-450 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 3A4 с учетом фармакокинетических параметров (K_m , V_{max})

и выявление имеющихся закономерностей превращений лекарственных веществ.

На основании анализа литературы нами составлена база данных (www.evidence-update.ru), содержащая информацию о субстратах реакций с участием изоферментов CYP450, с разделением на классы в соответствии с химической структурой лекарственных субстратов. Для каждого субстрата описан тип реакции окисления и образующийся в результате этой реакции метаболит. Для одного субстрата возможно несколько путей окисления и, соответственно, образование нескольких метаболитов. Проанализировав имеющиеся данные, можно представить следующие группы результатов:

I. Очевидны определенные закономерности в метаболизме каждым изоферментом цитохрома P-450 конкретных классов химических веществ, что подтверждается данными литературы (таблица). Так, изофермент цитохрома P-450 1A2, экспрессированный в печени, легких [2], окисляет N-ацетамиды: фенацетин, ацетанилид, лидокаин, ропивакаин, мелатонин. Этот изофермент метаболизирует также ксантины — кофеин и теофиллин, которые могут быть биотрансформированы и при участии изоферментов 3A4 и 2E1.

CYP2D6, обнаруживаемый в печени [2], метаболизирует восстановленные изохинолины, морфины: декстрометорфан, дебризохин, кодеин.

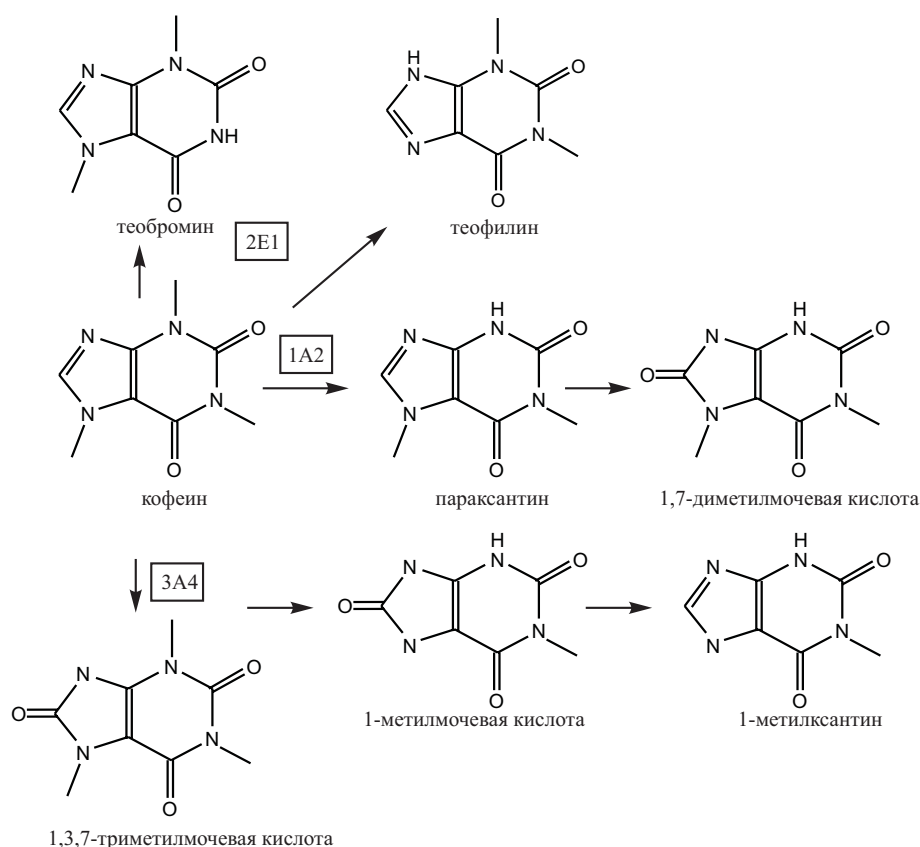
Местом экспрессии CYP2E1 является печень, а также другие ткани [2]. Особенностью этого изофермента является преимущественное окисление маленьких молекул, таких как фенолы, карбокислоты, галогенсодержащие вещества.

Изофермент цитохрома P-450 2B6, расположенный в основном в печени и в небольшом количестве в других тканях [2], метаболизирует совместно с изоферментом CYP3A4 фосфорорганические соединения.

Для CYP2C19 преимущественным местом экспрессии является печень [2]. Среди различных веществ, окисляемых им, можно выделить группу сульфоксидов, содержащих метилпиридиновую структуру: омепразол, лансопризол, пантопризол. Эти же лекарства могут быть метаболизированы CYP3A4, однако с использованием другого механизма окисления.

Изофермент CYP450 2C9, обнаруживаемый в печени [2], метаболизирует сульфонамиды: толбутамид, глипизид, глибурид, гликлазид, глимепирид, торсемид, целекоксиб и сходные с ними по строению ароматические N-сульфоны — лорноксикам, мелоксикам, силденафил. Еще один класс окисляемых CYP2C9 веществ — ароматические карбокислоты: диклофенак, ибупрофен, напроксен, флувастанин, флурбипрофен. Среди метаболизируемых этим изоферментом веществ можно выделить группу кислородсодержащих гетероциклов: варфарин, аценокумарол, фенпрокумон.

Самый обширный по числу метаболизируемых субстратов изофермент цитохрома P-450 3A4. Он окисляет до 70 % всех лекарственных средств. Это разнооб-



разные по структуре и функциональному значению вещества. Среди них можно выделить трициклические структуры — бензодиазепины: мидазолам, триазолам, алпразолам, класс стероидов: кортизол, тестостерон, будесонид, тирилазад, преднизолон, метилпреднизолон, этинилэстрадиол. СУР3А4 экспрессируется в разных тканях, но в основном — в печени [2].

II. Метаболизм большинства веществ в разных изоферментах идет по разным путям. Так, кофеин метаболизируется с участием трех различных изоферментов [13]:

- цитохром 1А2 метаболизирует кофеин по пути N3-деметилирования с образованием параксантина (K_m 380 μ M; V_{max} 0,039 nmol/mg protein/min);

- цитохром 2Е1 метаболизирует кофеин по пути N1-деметилирования и N7-деметилирования с образованием теобромина (K_m 470 μ M; V_{max} 0,045 nmol/mg protein/min) и теофиллина (K_m 690 μ M; V_{max} 0,05 nmol/mg protein/min) соответственно;

- цитохром 3А4 метаболизирует кофеин по пути 8-гидроксилирования с образованием 1,3,7-триметилмочевой кислоты (K_m 640 μ M; V_{max} 0,19 nmol/mg protein/min).

Как известно, процентное соотношение параксантина, теобромина и теофиллина составляет 78 ± 11 , $14 \pm 7,9$ и $8 \pm 3,6$ % соответственно. Оставшаяся часть кофеина превращается в 1,3,7-триметилмочевую кислоту [13]. Этот практический вывод можно обосновать и с позиций рассмотрения кинетических параметров

реакций превращения кофеина в разных изоферментах. Как уже упомянуто, чем ниже значение K_m , тем предпочтительнее субстрат для данного фермента. Следовательно, очевиден наиболее предпочтительный путь метаболизма кофеина — N3-деметилирование с образованием параксантина (K_m 380 μ M). Следующей по значимости является реакция N1-деметилирования с образованием теобромина (K_m 470 μ M). Наименее предпочтительными являются пути N7-деметилирования и 8-гидроксилирования с образованием теофиллина (K_m 690 μ M) и 1,3,7-триметилмочевой кислоты (K_m 640 μ M) соответственно.

III. Окисление лекарственного средства начинается с его активной группировки. От этого, по-видимому, зависит тип происходящей реакции и характер образующихся продуктов.

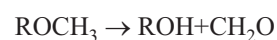
1) N-деалкилирование



По этой реакции метаболизируются имипрамин, диазепам, кодеин, эритромицин, морфин, тамоксифен, теофиллин.

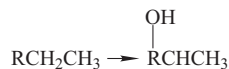
В этой реакции происходит деалкилирование третичной аминогруппы, причем R может быть $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-C_4H_9$.

2) O-деалкилирование



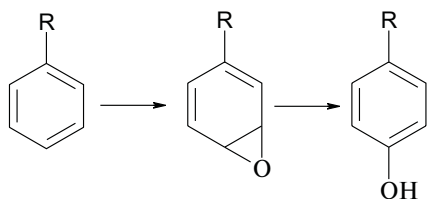
По этому типу происходит окисление кодеина, индометацина, декстрометорфана.

3) Алифатическое гидроксילирование



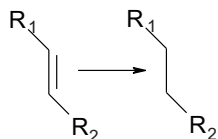
Данный тип превращений характерен для толбутамида, ибупрофена, фенобарбитала, циклоспорина, мидазолама.

4) Ароматическое гидроксילирование



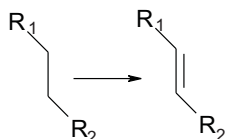
Затрагивает, как правило, бензольные кольца, расположенные по краю молекулы. Ароматическое гидроксילирование идет, в основном, по положению 4- или p-. Этот тип реакции характерен для фенитоина, фенобарбитала, пропранолола, фенилбутазона, этинил эстрадиола.

5) Гидрирование



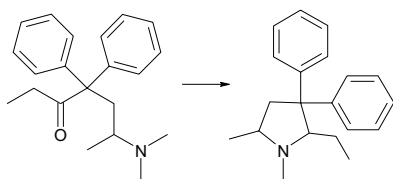
По этой реакции метаболизируются галоперидол, кодеин, кортизол.

6) Дегидрирование



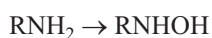
Данная реакция характерна для фелодипина, натеглинида, нифедипина, тестостерона.

7) Циклизация

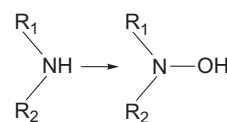


По такому пути окисляются метадон, прогунил, карбамазепин, симвастатин.

8) N-окисление

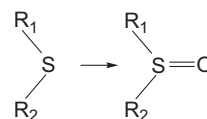


Характерно для хлорфенирамина, дапсона.



Этот вариант N-окисления затрагивает гуанетидин, квинидин, ацетаминофен.

9) S-окисление



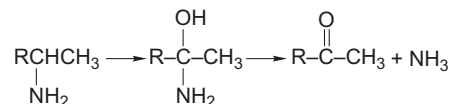
S-окислению подвергаются омепразол, циметидин, хлорпромазин, тиоридазин.

10) Карбоксилирование



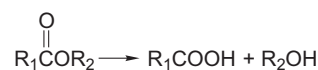
По этому пути метаболизируются лозартан, толбутамид, терфенадин

11) Деаминирование

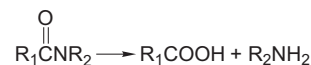


Деаминирование характерно для диазепам, амфетамина.

12) Гидролиз



По такому типу метаболизируются прокаин, клофибрат.



Этот вариант гидролиза характерен для лидокаина, прокаинамида, индометацина.

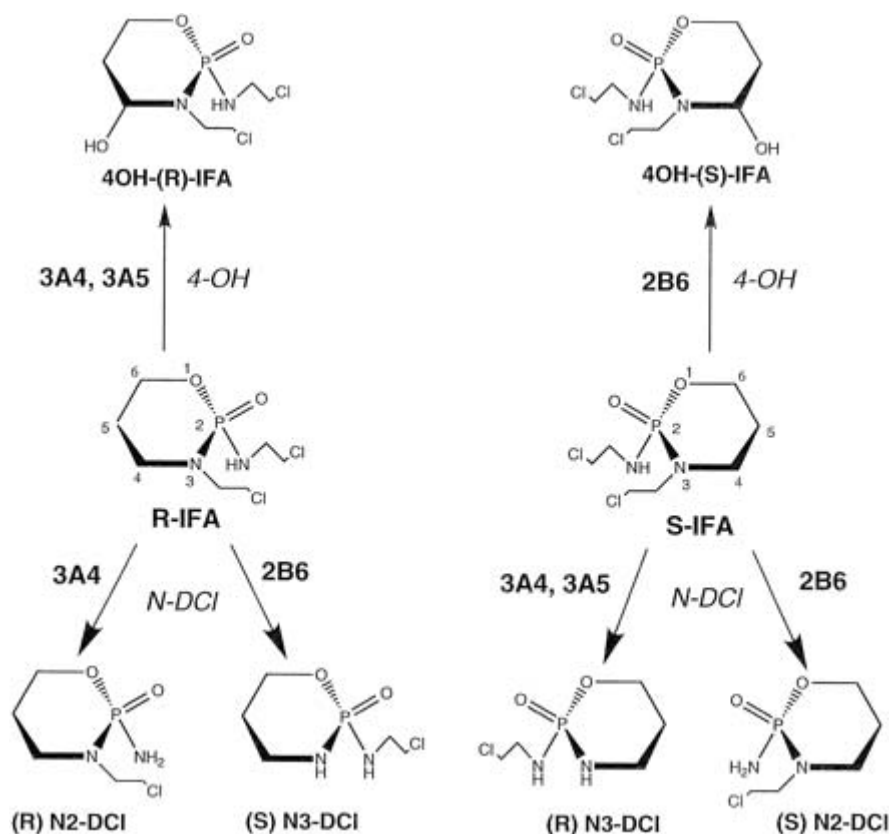
IV. Еще одной важной особенностью является стереоселективное взаимодействие цитохромов с субстратами.

CYP2C9 метаболизирует в основном S-варфарин [50, 54], S-аценокумарол [52], S-ибупрофен [17, 30], S,R-мефенитоин [48], S,R-фенитоин [49]; CYP2B6 метаболизирует S-мефенитоин [48, 54]; CYP2C19 метаболизирует R-фенитоин [49, 58], S-мефенитоин [34, 48, 54, 58]; CYP3A4 — S,R-варфарин [38].

CYP2C19 катализирует метаболизм S-омепразола преимущественно по пути 5-O-деметилирования, тогда как R-омепразол метаболизируется тем же изоферментом по пути 5-гидроксирования [34, 35, 54, 58].

Сульфоокисление этих оптических изомеров катализирует CYP3A4 [35].

В реакции 4-гидроксирования CYP3A4 преимущественно метаболизирует R-изофосфамид, а CYP2B6 S-изофосфамид. CYP3A4 в основном образует R(N₂)-дехлорэтил-изофосфамид и R(N₃)-дехлорэтил-изофосфамид (полученные из R-изофосфамида и



S-изофосфамида, соответственно), тогда как CYP2B6 формирует S(N₃)-дехлорэтил-изофосфамид и S(N₂)-дехлорэтил-изофосфамид [46].

Направление и скорость метаболизма лекарственных средств в I фазе определяется стерическим (стереоспецифическим) взаимодействием субстрата (лекарственного средства) с изоферментом цитохрома P-450 и химической структурой субстрата.

В молекуле субстрата наиболее важно наличие активных групп или участков, способных к окислению. Наиболее активными группами (участками), при прочих равных условиях, являются:

- алициклическая третичная аминная группа; в данном случае будет иметь место реакция окислительного N-деалкилирования;

- арилалкильная (арилалифатическая) простая эфирная группа; в этом случае субстрат будет взаимодействовать с изоферментов в виде реакции окислительного O-деалкилирования.

Важная роль принадлежит реакциям гидроксирования предельных углеводов — реакция алифатического гидроксирования и реакция ароматического гидроксирования, протекает, как правило, по ароматическим кольцам, расположенным по краю молекулы в пара-положении или в орто-положении, если имеется нуклеофильный заместитель.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Кулес, *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*, Реафарм, Москва (2004).
2. Р. Х. Райс, Л. Ф. Гуляева, *Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций*, Новосибирск (2003).
3. D. R. Abernethy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, № 69, 96 – 103 (2001).
4. J. T. Backman, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72(6), 686 – 687 (2002).
5. D. G. Bailey, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 73(6), 529 – 537 (2003).
6. Y. Böttiger, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 69(1), 32 – 40 (2001).
7. S. A. Chalon, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 73(3), 178 – 191 (2003).
8. G. W. Chang, P. C. A. Kam, *Anaesthesia*, № 54, 42 (1999).
9. X. P. Chen, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 73(3), 264 – 271 (2003).
10. M. Christensen, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 73(6), 517 – 528 (2003).
11. C. L. Cummins, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72(5), 474 – 489 (2001).
12. O. Dale, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72(5), 536 – 545 (2001).
13. W. A. Daniel and M. Kot, *Pol. J. Pharmacol.*, № 53, 351 – 357 (2001).
14. M. S. Faber, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(2), 178 – 184 (2004).
15. T. L. Fisher, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 72(3), 238 – 246 (2002).
16. R. F. Frye, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(4), 323 – 329 (2004).
17. E. Garcia-Martin, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(2), 119 – 127 (2004).
18. J. C. Gorski, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 75(1), 89 – 100 (2004).
19. M. T. Granfors, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(6), 598 – 606 (2004).
20. F. P. Guengerich, *Enzymes Systems That Metabolise Drugs And Other Xenobiotics*, Vanderbilt University School of Medicine, USA (2001).
21. I. Iida and A. Miyata, *Drug. Metab. Dispos.*, № 32, 7 – 9 (2004).
22. A. Jetter, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 71(1), 21 – 29 (2002).
23. M. J. Jokinen, *Clin. Pharmacol. Ther.*, № 70, 344 – 350 (2001).
24. U. Jörgens, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 74(2), 164 – 168 (2003).

25. E. D. Kharasch and K. E. Thummel, *Anesthesiology*, № 79, 795 – 807 (1993).
26. E. D. Kharash, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(3), 250 – 269 (2004).
27. E. D. Kharasch, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(5), 452 – 466 (2004).
28. K. A. Kim, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(1), 90 – 99 (2002).
29. J. Kirchheiner, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**(4), 288 (2002).
30. J. Kirchheiner, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(1), 62 – 75 (2002).
31. M. Kusumoto and K. Ueno, *Clin. Pharmacol. Ther.*, № 69, 104 – 107 (2001).
32. K. Laine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, № 70, 327 – 335 (2001).
33. L. M. Mancinelli, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**(1), 24 – 31 (2001).
34. A. L. Masica, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(4), 341 – 349 (2004).
35. C. M. Masimirembwa and C. Otter, *Drug. Metab. Dispos.*, № 27, 1117 – 1122 (1999).
36. L. McConnachie, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**(4), 282 – 97 (2004).
37. E. Molden, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(3), 333 – 342 (2002).
38. J. S. Ngui, Q. Chen, *Drug. Metab. Dispos.*, № 29, 877 – 886 (2001).
39. M. Niemi, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**(5), 439 – 445 (2001).
40. M. Niemi, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**(1), 25 – 31 (2003).
41. R. Orlando, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**(1), 80 – 88 (2004).
42. M. F. Paine, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(5), 524 – 535 (2001).
43. J. J. Park, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**(3), 157 – 62 (2004).
44. J. M. Park, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**(6), 545 – 553 (2003).
45. K. Raaska, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(4), 362 – 369 (2002).
46. P. Roy and O. Tretyakov, *Drug. Metab. Dispos.*, № 27, 1309 – 1318 (1999).
47. J. Saruwatari, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **72**(2), 200 – 208 (2002).
48. U. S. H. Simonsson, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **74**(1), 32 – 43 (2004).
49. S. C. Sweetman (ed.), *Martindale, The Complete Drug Reference*, The Pharmaceutical Press, London (2005).
50. H. Takahashi, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**(3), 253 – 263 (2003).
51. C. Tannergren, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**(4), 298 – 309 (2004).
52. V. L. Thijssen, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**(3), 293 – 294 (2001).
53. I. Tinoco, K. Sauer, *Physical chemistry: principles and applications in biological sciences*, 4th ed., Prentice Hall, New Jersey (2002).
54. G. T. Tucker, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**(2), 103 – 114 (2001).
55. P. P. Van Heeswijk, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **76**(6), 589 – 590 (2004).
56. B. Wang and R. I. Sanchez, *Drug. Metab. Dispos.*, № 32, 1209 – 1212 (2004).
57. Z. Wang, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**(6), 414 – 420 (2002).
58. K. S. Yu, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **69**(4), 266 – 273 (2001).
59. K. S. Yu, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **70**(3), 228 – 236 (2001).

Поступила 28.11.06

FEATURES OF THE METABOLISM OF VARIOUS DRUGS INVOLVING CYTOCHROME P-450 ISOENZYMES

A. A. Filimonova, A. U. Ziganshin, and L. E. Ziganshina

¹ Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy, ul. Mushtari 11, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;

² Department of Pharmacology, Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, Tatarstan, 420012, Russia;

Substrates of cytochrome P450 isoenzymes have been analyzed and systematized, and a database is created in which the substrates are classified in accordance with the chemical structure of drugs. Each substrate is characterized by the oxidation reaction and the resulting metabolites, with allowance for the Michaelis – Menten pharmacokinetic parameters. Each isoenzyme metabolises certain preferred substrates, depending on the presence of active structural groups or moieties susceptible to oxidation and on the stereoselectivity of drugs. The reaction direction also depends on the specific interactions between the active groups of a substrate and the given isoenzyme.