ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER
Otrzymano/Submitted: 15.12.2025 • Zaakceptowano/Accepted: 13.01.2026

© Akademia Medycyny

Udział cytochromów P450 z rodzin 2 i 3 w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Involvement of family 2 and 3 of cytochromes P450 in the metabolism of analgesic and anti-inflammatory drugs

Hanna Sobierajska, Aleksandra Wojciechowska, Hanna Szaefer
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, https://ror.org/02zbb2597, Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej

Streszczenie

Cytochromy P450 (CYP450) należą do enzymatycznych białek hemowych występujących we wszystkich organizmach żywych. Ich główną funkcją jest katalizowanie reakcji monooksygenacji, zarówno związków endogennych, jak i egzogennych, w tym także większości leków. Wśród 57 izoform cytochromów P450, obecnych u człowieka, izoformy należące do rodzin CYP1, CYP2 i CYP3 odpowiadają za metabolizm około 80% stosowanych leków. W obrębie rodziny CYP2 szczególne znaczenie mają izoformy CYP2D6, CYP2C9 i CYP2E1, które biorą udział w m. in. metabolizmie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), takich jak diklofenak, ibuprofen, naproksen, opioidowych leków przeciwbólowych oraz paracetamolu. Z kolei w rodzinie CYP3, izoforma CYP3A4 odgrywa kluczową rolę w biotransformacji metadonu, fentanylu, oksykodonu, czy etorykoksybu. Reakcje katalizowane przez te izoenzymy prowadzą do dezaktywacji związków czynnych i eliminacji ich hydrofilnych metabolitów z ustroju. W niektórych przypadkach mogą jednak prowadzić do aktywacji proleków, bądź tworzenia bardziej toksycznych metabolitów. W artykule omówiono rolę cytochromów z rodzin CYP2 i CYP3 w metabolizmie leków przeciwbólowych i NLPZ. *(Farm Współ 2025; 18: 326-334) doi: 10.53139/FW.20251841*

Słowa kluczowe: metabolizm ksenobiotyków, cytochromy P450, leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne

Summary

Cytochromes P450 (CYP450) are enzymatic heme proteins found in all living organisms. Their main function is to catalyze monooxygenation reaction of both endogenous and exogenous compounds, including most of drugs. Among the 57 human CYP450, isoforms belonging to the CYP1, CYP2 and CYP3 families account for the metabolism of about 80% of drugs. Within the CYP2 family, CYP2D6, CYP2C9 and CYP2E1 isoforms are of particular importance and are involved in drugs metabolism including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) such as, diclofenac, ibuprofen, naproxen, opioid analgetics and paracetamol. An important role is played by the CYP3A subfamily, particularly CYP3A4 responsible for the metabolism of methadone, fentanyl, oxycodone, and etoricoxib. Reactions catalyzed by these isoenzymes lead to deactivation of active compounds and the elimination of hydrophilic metabolites from the organism. In some cases, however, they may lead to the activation of prodrugs or the formation of more toxic metabolites. This article discusses the role of CYP2 and 3 families in the metabolism of analgesic and NSAID. *(Farm Współ 2025; 18: 326-334) doi: 10.53139/FW.20251841*

Keywords: xenobiotic metabolism, cytochromes P450, analgesic drugs, anti-inflammatory non-steroidal drugs

Wprowadzenie

Głównym celem procesu biotransformacji leków, podobnie jak innych ksenobiotyków, jest przekształcenie ich w związki hydrofilowe, które mogą być łatwiej usunięte z organizmu, głównie z moczem lub żółcią [1]. Metabolizm leków w organizmie przebiega dwuetapowo. W fazie I, z udziałem enzymów z rodziny cytochromów P450, do cząsteczek leków

ORCID: Hanna Sobierajska 0009-0009-3004-2483, Aleksandra Wojciechowska 0009-0000-8886-2892, Hanna Szaefer 0000-0001-5875-3425

wprowadzane są grupy reaktywne lub polarne (np. –OH, –COOH), głównie w wyniku oksydacji, redukcji lub hydrolizy. Zmodyfikowane leki są następnie sprzęgane ze związkami polarnymi w reakcjach fazy II. Proces ten katalizują enzymy z grupy transferaz, takie jak urydyno-difosfo-glukuronylo transferaza (UGT), S-transferaza glutationowa (GST) czy sulfotransferazy [2].

Cytochromy P450 to nadrodzina monooksygenaz zawierających ugrupowanie hemowe jako grupę prostetyczną. Odpowiadają nie tylko za metabolizm ksenobiotyków, ale także za biosyntezę wielu związków endogennych, w tym hormonów steroidowych.

Na podstawie homologii sekwencji aminokwasowych, cytochromy P450, zostały przyporządkowane do rodzin (około 40% homologii) i podrodzin (>55% homologii). U człowieka zidentyfikowano 57 genów kodujących enzymy CYP450 oraz ponad 58 pseudogenów sklasyfikowanych w 18 rodzinach i 43 podrodzinach [3]. Wśród 57 izoform CYP450 obecnych u ludzi, za metabolizm około 80% leków odpowiadają izoformy z rodzin CYP1, CYP2 i CYP3, w tym m.in. CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 i CYP3A5 [2]. Szczególne znaczenie w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych odgrywają cytochromy z rodzin CYP2 i CYP3.

W artykule omówiono rolę cytochromów z rodzin CYP2 i CYP3 w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), będących substratami dla tych izoform.

Rodzina CYP2 w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych

CYP2 to największa rodzina P450 odgrywająca kluczową rolę w metabolizmie wielu leków, toksyn i związków endogennych w organizmie człowieka [4]. Wszystkie izoformy z rodziny CYP2 ulegają ekspresji w wątrobie. Największy udział w metabolizmie leków przeciwbólowych i NLPZ mają CYP2C9 i CYP2D6 [5].

CYP2C9

CYP2C9 jest enzymem występującym głównie w wątrobie. Odpowiedzialny jest za metabolizm takich NLPZ, jak m.in.: ibuprofen, indometacyna, naproksen, nimesulid, diklofenak, czy celekoksyb [6].

Ibuprofen jest powszechnie stosowanym lekiem z grupy NLPZ w celu złagodzenia bólu, zmniejszenia stanu zapalnego i obniżenia gorączki [7]. Ibuprofen jest nieselektywnym inhibitorem cyklooksygenazy 1 i 2 (COX-1 i COX-2). Ulega przekształceniu do pochodnych hydroksylowych oraz karboksylowych. CYP2C9 katalizuje hydroksylację ibuprofenu do 2-hydroksyibuprofenu i 3-hydroksyibuprofenu. 3-hydroksyibuprofen preferencyjnie ulega dalszemu utlenieniu przez dehydrogenazy do karboksyibuprofenu, który stanowi główny ilościowo metabolit ibuprofenu. Metabolity te mogą następnie ulegać sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Najistotniejsze ilościowo metabolity ibuprofenu to karboksyibuprofen (około 37% dawki) oraz 2-hydroksyibuprofen (około 25% dawki) [8].

Kolejnym NLPZ podlegającym demetylacji przy udziale CYP2C9 w około 50% jest **indometacyna**, będąca inhibitorem syntezy prostaglandyn. Główny metabolit O-desmetyloindometacyna (DMI), podobnie jak metabolity ibuprofenu, ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym [9, 10].

Innym, stosowanym często NLPZ, ulegającym reakcji demetylacji przez CYP2C9 (w około 50%) jest **naproksen.** Naproksen ulega w wątrobie O-demetylacji katalizowanej głównie przez CYP2C9 do 6-O-desmetylonaproksenu**,** który jest metabolitem nieaktywnym. Następnie metabolit ten, a także częściowo niezmieniony naproksen, ulegają sprzęganiu z kwasem glukuronowym. Powstałe sprzężone metabolity są wydalane głównie z moczem. W proces ten są zaangażowane także inne izoenzymy cytochromu P450: CYP2C8 i CYP1A2 [10].

Często stosowanym NLPZ jest również **nimesulid**, selektywny inhibitor COX-2, wykazujący silne działanie przeciwzapalne oraz przeciwbólowe. Głównym i farmakologicznie aktywnym metabolitem nimesulidu, powstającym z udziałem CYP2C9 jest 4-amino-2-fenoksy-metanosulfonanilid (M1). M1 ulega następnie utlenianiu głównie za pośrednictwem CYP2C19, prowadząc do powstania reaktywnych metabolitów, m.in. diiminochinonu (M2) [11].

Innym NLPZ o silnym działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym jest **diklofenak**. Głównym produktem hydroksylacji diklofenaku powstającym przy udziale CYP2C9 jest 4'-hydroksy-diklofenak. Pod wpływem CYP2C9 powstają także metabolity drugorzędne: 3'-hydroksy--diklofenak i 3'-hydroksy-4'-metoksy-diklofenak. Natomiast powstawanie 5-hydroksy-diklofenaku jest katalizowane przez kilka izoenzymów CYP: CYP3A4, CYP2C8, CYP2C18, CYP2C19 i CYP2B6 [12].

NLPZ o działaniu przeciwbólowym i przeciwzapalnym będącym inhibitorem COX-2 jest **celekoksyb.** Głównym procesem metabolicznym celekoksybu jest metylohydroksylacja katalizowana w znacznym stopniu (około 70-90%) przez CYP2C9. Mniejszą rolę w tym procesie przypisuje się CYP3A4 (poniżej 25%), a także CYP2C8 oraz CYP2D6 [10].

Do leków indukujących aktywność izoenzymu CYP2C9 należą m.in. np. barbiturany, fenytoina, karbamazepina oraz ryfampicyna [13]. Natomiast do leków hamujących aktywność izoenzymu CYP2C9 zalicza się m.in. amiodaron, flukonazol czy leki przeciwzakrzepowe, np. klopidogrel [14].

Szczegóły dotyczące ważniejszych induktorów i inhibitorów mających wpływ na metabolizm leków przeciwbólowych i NLPZ przedstawiono w tabeli I.

Należy zwrócić szczególną uwagę, aby podczas terapii lekami przeciwzakrzepowymi unikać jednoczesnego stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zwłaszcza w dawkach maksymalnych z uwagi na wzrost ryzyka krwawień. Ponadto, w sytuacji konieczności jednoczesnego stosowania NLPZ i leków przeciwzakrzepowych powinno przyjmować się również inhibitory pompy protonowej (IPP) [15,16].

CYP2D6

CYP2D6 odgrywa szczególnie ważną rolę w metabolizmie opioidów, takich jak m.in.: kodeiny, tramadolu i oksykodonu oraz niektórych NLPZ, np. diklofenaku.

Kodeina nie jest obecnie stosowana jako standardowy lek przeciwbólowy, jednak w połączeniu z innymi substancjami, takimi jak paracetamol, może wzmacniać ich działanie przeciwbólowe.

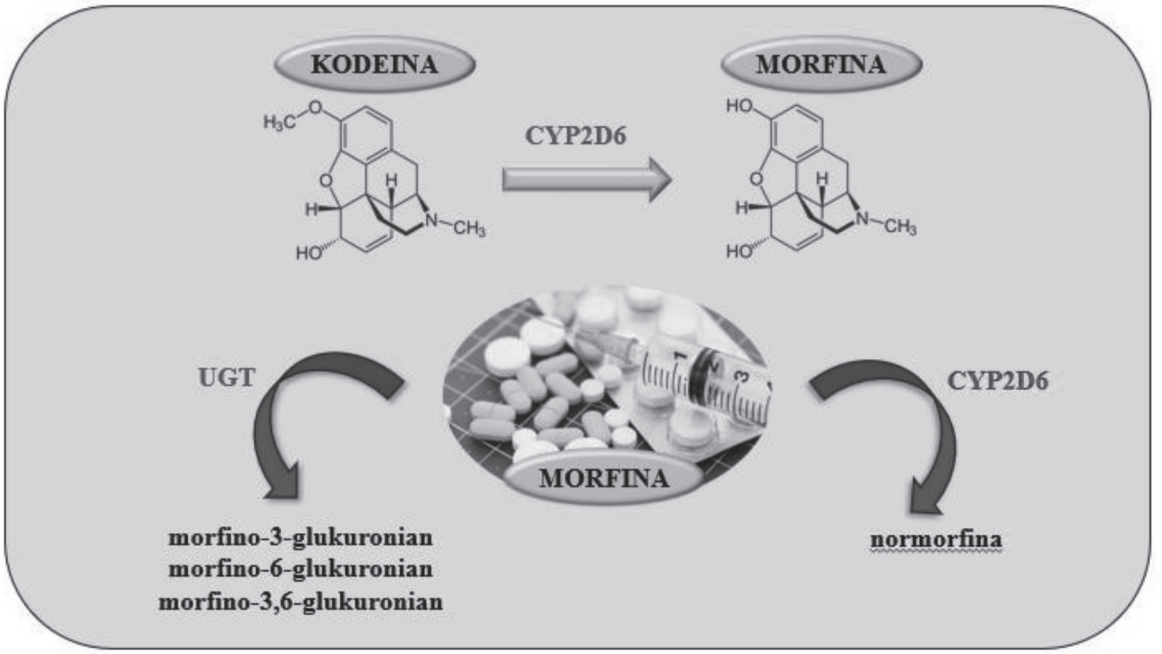
Kodeina przy udziale CYP2D6 przekształcana jest m.in. do aktywnego metabolitu o działaniu analgetycznym, tj. morfiny (rycina 1).

W wyniku reakcji demetylacji morfiny, katalizowanej przez izoenzym CYP2D6 powstaje normorfina, która stanowi około 4-5% wszystkich metabolitów morfiny. Wykazuje działanie opioidowe podobne do morfiny, chociaż jej właściwości analgetyczne są słabsze.

Tabela I. Najistotniejsze inhibitory/induktory dla NLPZ i leków przeciwbólowych metabolizowanych przez CYP
Table I. The most important inhibitors/inducers for NSAIDs and analgesics metabolized by CYP

Enzym (CYP)	Substraty	Istotne inhibitory (siła działania)	Istotne induktory (siła działania)	Przykłady klinicznie istotnych interakcji
CYP2C9	ibuprofen, diklofenak, celekoksyb, naproksen (częściowo)	flukonazol (umiarkowany), amiodaron (umiarkowany), trimetoprim /sulfametoksazol (umiarkowany)	ryfampicyna (silny), fenytoina (silny), fenobarbital (silny), ziele dziurawca (umiarkowany)	wzrost stężeń NLPZ – krwawienie z przewodu pokarmowego / nefrotoksyczność; indukcja CYP2C9 – spadek skuteczności przeciwbólowej
CYP2C8	współudział m.in. przy ibuprofenie	gemfibrozyl (silny)	ryfampicyna (silny), fenytoina (silny)	wzrost CYP2C8 – nasilone działania niepożądane (zależnie od leku)
CYP2C19	nimesulid, etorykoksyb, diklofenak	IPP (np. omeprazol) – umiarkowane	ryfampicyna (silny)	zwykle problem dotyczy leków towarzyszących (np. osłona IPP), nie samego NLPZ
CYP2D6	kodeina (prolek), tramadol (prolek)	fluoksetyna (silny), paroksetyna (silny), chinidyna (silny), bupropion (silny/umiarkowany)	klinicznie „czystych" induktorów 2D6 zwykle się nie eksponuje	inhibitor CYP2D6 + prolek – brak aktywacji, brak analgezji
CYP2E1	paracetamol	disulfiram (silny)	alkohol (przewlekła indukcja)	paracetamol + alkohol – wzrost NAPQI – hepatotoksyczność
CYP 3A4/5/7	tramadol (częściowo), oksykodon (częściowo), fentanyl (częściowo)	ketokonazol / itrakonazol (silne), klarytromycyna (silny), erytromycyna (umiarkowany), rytonawir (silny)	ryfampicyna (silny), karbamazepina (silny), fenytoina (silny), dziurawiec (umiarkowany)	Inhibitor + opioid – sedacja / depresja oddechu; induktor – brak analgezji / objawy odstawienne

· Silny inhibitor — powoduje ≥5-krotne ↑AUC substratu lub ≥80% ↓metabolizmu
· Umiarkowany inhibitor — ↑AUC ok. 2–5× lub ↓ metabolizm 50–80%
· Induktor — zwiększa enzymatyczną aktywność – szybciej eliminuje substraty (np. ↓ ich AUC o ≥ 80% przy silnym induktorze)



Rycina 1. Metabolizm kodeiny [na podstawie 17,18]
Figure 1. Metabolism of codeine [based on 17,18]

Normorfina może być dalej metabolizowana w reakcjach II fazy, głównie przez enzym UGT, prowadząc do powstania glukuronidów normorfiny.

Zarówno morfina, jak i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, natomiast około 10% może być usuwane z organizmu z żółcią i kałem [19].

CYP2E1

Izoenzym CYP2E1 uczestniczy m.in. w metabolizmie często stosowanego analgetyku, jakim jest **paracetamol**, którego metabolizm zachodzi głównie w wątrobie. Paracetamol stosowany w dawkach terapeutycznych ulega głównie sprzęganiu z kwasem glukuronowym lub siarkowym (u dzieci do około 18-miesiąca życia), prowadząc do utworzenia rozpuszczalnych w wodzie metabolitów, łatwo wydalanych przez nerki.

Długotrwałe stosowanie paracetamolu prowadzi do indukcji enzymu CYP2E1, który uczestniczy w jego metabolizmie poprzez reakcję N-hydroksylacji. W jej wyniku powstaje toksyczny metabolit pośredni N-acetylo-p-benzochinonoimina (NAPQI). Związek ten może powodować uszkodzenia białek komórek wątrobowych, co aktywuje odpowiedź układu immunologicznego. Odpowiada to za potencjalnie hepatotoksyczne działanie paracetamolu. W warunkach fizjologicznych i przy zachowaniu dawek terapeutycznych NAPQI ulega sprzęganiu w reakcji II fazy, głównie z glutationem [20,21].

Barbiturany i karbamazepina jako induktory enzymu CYP2E1, nasilają biotransformację paracetamolu do toksycznego metabolitu – NAPQI, co zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby. Natomiast opioidowe leki przeciwbólowe spowalniają perystaltykę jelit i opróżnianie żołądka, co może opóźniać wchłanianie paracetamolu z przewodu pokarmowego [22].

Rodzina CYP3 w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych

Enzymy z rodziny CYP3 występują głównie w wątrobie i odgrywają kluczową rolę w metabolizmie wielu leków, hormonów i witamin. Szczególnie ważną rolę w metabolizmie leków odgrywa podrodzina CYP3A (głównie izoformy CYP3A4 i CYP3A5), która odpowiada za metabolizm około 30-50% leków i występuje w największym stężeniu spośród wszystkich enzymów cytochromu P450 w organizmie człowieka

[23]. W przeciwieństwie do izoform CYP450 z rodziny CYP2, przedstawiciele rodziny CYP3 cechują się szeroką specyficznością substratową – metabolizują liczne związki, w tym statyny, benzodiazepiny oraz leki immunosupresyjne [24].

CYP3A4

CYP3A4 jest jednym z kluczowych enzymów należących do podrodziny CYP3A. Występuje przede wszystkim w wątrobie, a także w jelitach, nerkach i płucach, gdzie odgrywa kluczową rolę w metabolizmie wielu leków, m.in. antybiotyków, leków przeciwwirusowych, leków na nadciśnienie, statyn oraz leków przeciwnowotworowych [23].

CYP3A4 jest głównym enzymem metabolizującym **fentanyl** – silny opioidowy lek przeciwbólowy, którego metabolizm zachodzi przede wszystkim w wątrobie. Głównym metabolitem fentanylu jest norfentanyl – nieaktywny metabolit, który powstaje w wyniku N-dealkilacji i hydroksylacji katalizowanej przez CYP3A4. Około 75% fentanylu wydalane jest z moczem, głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, mniej niż 10% wydalane jest w postaci niezmienionej substancji czynnej [25,26].

Jednoczesne stosowanie fentanylu wraz z lekami hamującymi aktywność CYP3A4 np. klarytromycyną, ketonazolem, czy metadonem wymaga zachowania ostrożności, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia fentanylu w osoczu i nasilenia jego toksyczności. Szczególnie niebezpieczne jest połączenie fentanylu z klarytromycyną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia depresji oddechowej. Ponadto fentanyl stosowany z lekami nasennymi i uspokajającymi nasila ich depresyjny wpływ na OUN [15].

Kolejnym lekiem metabolizowanym przez CYP3A4 jest **buprenorfina** silny opioidowy lek przeciwbólowy, szeroko stosowany m.in. w leczeniu bólu nowotworowego. Jest agonistą receptorów opioidowych μ i antagonistą receptorów κ. Wykazuje 25-40-krotnie silniejszy efekt przeciwbólowy niż morfina [27]. Buprenorfina w wyniku N-dealkilacji przekształcana jest do aktywnego metabolitu – norbuprenorfiny. Proces ten zachodzi przede wszystkim z udziałem CYP3A4 (w około 30%), natomiast w mniejszym stopniu uczestniczą w nim enzymy CYP2C8 i CYP3A7. Norbuprenorfina wykazuje słabsze właściwości analgetyczne niż buprenorfina. Inne metabolity, takie jak hydroksybuprenorfina i hydroksynorbuprenorfina – wykazują znikome działanie farmakologiczne. W kolejnym etapie metabolizmu buprenorfina i norbuprenorfina podlegają glukuronidacji, zachodzącej z udziałem izoform enzymów UGT: 1A1, 1A3 oraz 2B7. W wyniku glukuronidacji przy udziale UGT1A1 powstaje 3-glukuronid buprenorfiny (mniej aktywny farmakologicznie niż buprenorfina), który jest wydalany z żółcią. Następnie, na drodze dekoniugacji, buprenorfina może być ponownie uwolniona i wydalana z kałem w postaci wolnej buprenorfiny lub norbuprenorfiny. Koniugaty jedynie w 10-30% wydalane są z moczem [28,29]. Buprenorfina stosowana z innymi opioidami zwiększa ryzyko wystąpienia depresji OUN. Należy unikać stosowania buprenorfiny z zolpidemem, który hamuje jej metabolizm, co może prowadzić do nasilenia efektu farmakologicznego buprenorfiny i zwiększenia ryzyka działań niepożądanych [15].

Do grupy NLPZ, metabolizowanych głównie przez CYP3A4 należy **etorykoksyb,** selektywny inhibitor COX-2, stosowany głównie w leczeniu przewlekłych artropatii oraz bólów mięśniowo-szkieletowych. Wykazano, że CYP3A4 jest odpowiedzialny za znaczną część (40-90%) metabolizmu etorykoksybu. Choć w proces ten zaangażowane są także inne izoformy cytochromu P450 – takie jak CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 i CYP2C19 – to etorykoksyb wykazuje jedynie niewielki wpływ hamujący na aktywność CYP3A4, co sugeruje ograniczone ryzyko interakcji lekowych [30].

Innym NLPZ metabolizowanym przez CYP3A4 w około 40% jest **meloksykam.** W wyniku tej reakcji powstaje 5-hydroksymetylomeloksykam, który ulega utlenieniu (w około 70%) do 5'-karboksymeloksykamu [10].

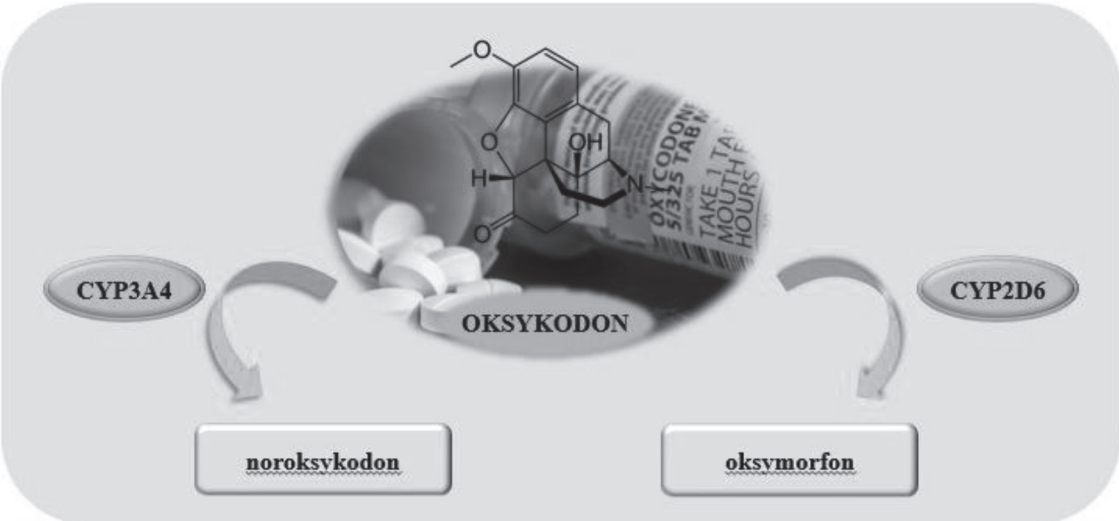
Przykłady leków metabolizowanych zarówno przez CYP2, jak i CYP3

CYP2D6 i CYP3A4 w biotransformacji oksykodonu

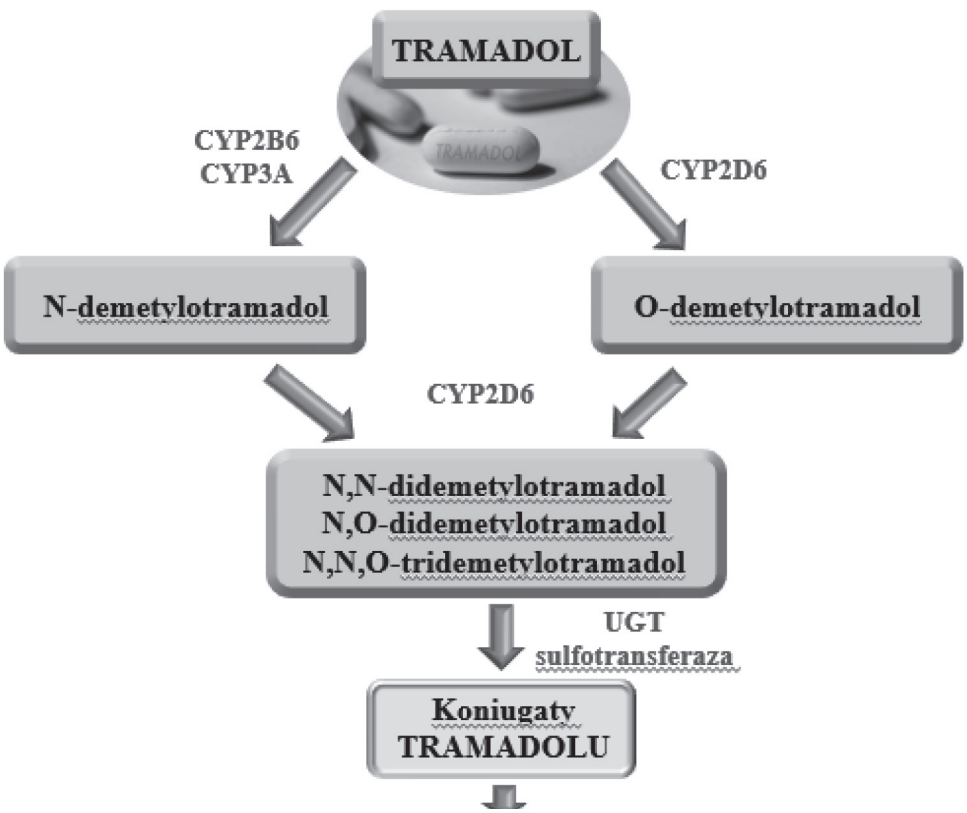
Przykładem leku metabolizowanego przez CYP2D6 i CYP3A4 jest **oksykodon –** silny opioidowy leki przeciwbólowy. Długotrwałe stosowanie oksykodonu może prowadzić do uzależnienia i wystąpienia objawów odstawiennych [31].

Oksykodon jest metabolizowany do dwóch głównych metabolitów: noroksykodonu i oksymorfonu (rycina 2).

Noroksykodon, nieaktywny metabolit oksykodonu, powstaje w ponad 45% na drodze N-demetylacji z udziałem enzymu CYP3A4. Oksymorfon to metabolit stanowiący mniej niż 10% metabolitów oksykodonu,



Rycina 2. Metabolizm oksykodonu [na podstawie 26]
Figure 2. Metabolism of oxycodone [based on 26]



Rycina 3. Metabolizm tramadolu [na podstawie 32]
Figure 3. Metabolism of tramadol [based on 32]

który powstaje przy udziale CYP2D6 i wykazuje silne działanie przeciwbólowe. Oba metabolity podlegają dalszej oksydacji do noroksymorfonu. Oksykodon i jego metabolity wydalane są głównie z moczem [26].

Zahamowanie CYP2D6 i CYP3A4 nie ma znaczenia klinicznego dla metabolizmu oksykodonu.

CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4 i metabolizm tramadolu

W metabolizm **tramadolu,** słabego agonisty opioidowego, zaangażowane są CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4.

Tramadol ulega procesom O-demetylacji, N-demetylacji oraz reakcji sprzęgania tworząc glukuronidy i siarczany (rycina 3).

Podczas reakcji katalizowanej przez CYP2D6 około 80% tramadolu ulega przemianie do O-demetylotramadolu. Natomiast katalizowana przez CYP2B6 oraz CYP3A4 N-demetylacja prowadzi do powstania nieaktywnego produktu N-demetylotramadolu. Zarówno O-demetylotramadol, jak i N-demetylotramadol przekształcane są następnie do wtórnych produktów przemiany: N,N-didemetylotramadolu, N,N,O-tridemetylotramadolu, N,O-didemetylotramadolu. Inaktywacja metabolitów następuje w reakcji koniugacji z kwasem glukuronowym oraz siarkowym, dzięki temu mają charakter polarny i mogą być wydalane przez nerki [32,33].

Należy zwrócić uwagę na jednoczesne stosowanie tramadolu z lekami obniżającymi aktywność CYP2D6 np. metoklopramidem, haloperidolem, czy metadonem. Zmniejszenie aktywności CYP2D6 z jednej strony może powodować zahamowanie powstawania czynnego metabolitu – O-demetylotramadolu, z drugiej natomiast prowadzić do wystąpienia nasilonych objawów niepożądanych z uwagi na zwiększenie stężenia substancji macierzystej we krwi [34].

CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 i CYP3A4 i metabolizm metadonu

Metadon należący do silnych opioidów, metabolizowany jest przede wszystkim w wątrobie głównie przez CYP3A4 (63-74%) i CYP2B6 (12-32%), a w mniejszym stopniu przez CYP2C19 i CYP2D6 [35,36].

Głównym metabolitem metadonu, powstającym w wyniku działania wyżej wymienionych enzymów cytochromu P450 jest 1,5-dimetylo-3,3-difenylo-2-etylideno-pirolidyna (EDDP), która jest farmakologicznie aktywna. Pod wpływem CYP3A4 powstaje również metabolit 2-etylo-5-metylo-3,3-difenylo-1-pirolina (EMDP), ale jego udział w działaniu klinicznym metadonu jest mniej znaczący. Zarówno metadon, jak i jego metabolity są wydalane z organizmu głównie przez nerki. Około 5-10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej [37].

Inhibitory izoenzymów CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19 i CYP3A4, takie jak niektóre leki przeciwdepresyjne (np. fluoksetyna, paroksetyna), przeciwgrzybicze (np. ketokonazol, worykonazol), czy leki przeciwwirusowe (np. rytonawir, efawirenz), mogą zwiększać stężenie metadonu i przedłużać jego działanie. Z drugiej strony, leki indukujące CYP450, takie jak ryfampicyna czy karbamazepina, mogą przyspieszać metabolizm metadonu, potencjalnie zmniejszając jego skuteczność [38-40].

Tabela II podsumowuje udział cytochromów z rodzin 2 i 3 w metabolizmie omówionych w artykule leków przeciwbólowych i NLPZ.

Tabela II. Leki przeciwbólowe i NLPZ metabolizowane przez cytochromy z rodziny 2 i 3

Table II. Analgesics and NSAIDs metabolized by cytochromes from families 2 and 3

CYP	Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Leki przeciwbólowe
CYP2B6	Diklofenak	Tramadol Metadon
CYP2C9	Ibuprofen Indometacyna Naproksen Nimesulid Diklofenak Celekoksyb Etorykoksyb	–
CYP2C19	Nimesulid Etorykoksyb Diklofenak	Metadon
CYP2D6	Etorykoksyb	Kodeina Morfina Tramadol Oksykodon Metadon
CYP2E1	–	Paracetamol
CYP3A4	Celekoksyb Etorykoksyb Meloksykam Diklofenak	Oksykodon Fentanyl Buprenorfina Tramadol Metadon

Podsumowanie

Cytochromy P450 z rodzin CYP2 i CYP3 odgrywają kluczową rolę w metabolizmie leków przeciwbólowych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Katalizowane przez nie reakcje w większości prowadzą do wytworzenia metabolitów ułatwiających ich wydalanie z ustroju. Mogą też prowadzić do aktywacji leku bądź tworzenia toksycznych metabolitów, takich jak np. NAPQI, toksyczny metabolit paracetamolu. Indywidualne różnice w ekspresji izoform CYP450 z rodzin CYP2 i CYP3 mogą istotnie wpływać na odpowiedź farmakologiczną organizmu. Ponadto, szerokie spektrum substratowe większości tych izoform zwiększa ryzyko występowania działań niepożądanych związanych z interakcjami lekowymi.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
Hanna Szaefer
Katedra i Zakład Biochemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań
(+48 61) 641 84 72
hszaefer@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Patel R, Barker J, ElShaer A. Pharmaceutical excipients and drug metabolism: A mini-review. Int J Mol Sci. 2020;21(21):8224.
2. Zhao M, Ma J, Li M, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. Int J Mol Sci. 2021;22(23):12808.
3. Mokhosoev IM, Astakhov DV, Terentiev AA , et al. Human Cytochrome P450 Cancer-Related Metabolic Activities and Gene Polymorphisms: A Review. Cells. 2024;13(23):1958.
4. Tang X, Chen S. Epigenetic regulation of cytochrome P450 enzymes and clinical implication. Curr Drug Metab. 2015;16(2):86-96.
5. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. Pharmacol Ther. 2007;116(3):496-526.
6. Brenner SS, Herrlinger C, Dilger K, et al. Influence of age and cytochrome P450 2C9 genotype on the steady-state disposition of diclofenac and celecoxib. Clin Pharmacokinet. 2003;42(3):283-292.
7. Ha MW, Paek SM. Recent Advances in the Synthesis of Ibuprofen and Naproxen. Molecules. 2021;26(16):4792.
8. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, et al. PharmGKBsummary: ibuprofen pathways. Pharmacogenet Genomics. 2015;25(2):96-106.
9. Shah M, Xu M, Shah P, et al. Effect of CYP2C9 Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Indomethacin During Pregnancy. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2019;44(1):83-9.
10. Czuba E, Klimowicz A, Bielecka-Grzela S, i wsp. Wpływ wybranych izoenzymów cytochromu P-450 na niesteroidowe leki przeciwzapalne. Post Dermatol Alergol. 2009;XXVI(6):529-32.
11. Li F, Chordia MD, Huang T, et al. In vitro nimesulide studies toward understanding idiosyncratic hepatotoxicity: diiminoquinone formation and conjugation. Chem Res Toxicol. 2009;22(1):72-80.
12. Yasar U, Eliasson E, Forslund-Bergengren C, et al. The role of CYP2C9 genotype in the metabolism of diclofenac in vivo and in vitro. Eur J Clin Pharmacol. 2001;57(10):729-35.
13. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, et. al. Induction of human CYP2C9 by rifampicin, hyperforin, and phenobarbital is mediated by the pregnane X receptor. J Pharmacol Exp Ther. 2004;308(2):495-501.
14. Rougee LRA, Mohutsky MA, Bedwell DW, et.al. The Impact of the Hepatocyte-to-Plasma pH Gradient on the Prediction of Hepatic Clearance and Drug-Drug Interactions for CYP2C9 and CYP3A4 Substrates. Drug Metab Dispos. 2017;45(9):1008-18.
15. Woroń J. Interakcje leków przeciwbólowych – dlaczego są ważne dla lekarza POZ i innych specjalistów. Lekarz POZ. 2017;6:411-6.
16. Sasinowski C, Tomaszuk-Kazberuk A. Can NSAIDs and NOACs be used simultaneously? A cardiologist's opinion. Lekarz POZ. 2024;10(4):275-81.
17. Kotlińska-Lemieszek A. Interakcje leków opioidowych – słabe opioidy. Medycyna Paliatywna. 2011;1:11-18.
18. Lotsch J. Opioid metabolites. J Pain Symptom Manage. 2005;29(5 Suppl):S10-24.
19. 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;7(4):257-65.
20. Chun LJ, Tong MJ, Busuttil RW, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. J Clin Gastroenterol. 2009;43(4):342-9.
21. Cichocki M. Specyficzność substratowa CYP. CYP2E1. W: Cichocki M (red.). Biochemiczne i molekularne podstawy biotransformacji ksenobiotyków. Poznań: Wydawnictwo Naukowe UMP; 2015. ss. 40-41.

22. Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A. Leki współczesnej terapii. W: Podlewski JK, Chwalibogowska-Podlewska A (red.). Warszawa: Medical Tribune Polska; 2019. ss. 456-457.
23. Zhang Y, Wang Z, Wang Y, et al. CYP3A4 and CYP3A5: the crucial roles in clinical drug metabolism and the significant implications of genetic polymorphisms. PeerJ. 2024 12:e18636.
24. Klein K, Thomas M, Winter S, et al. PPARA: a novel genetic determinant of CYP3A4 in vitro and in vivo. Clin Pharmacol. 2012;91(6):1044-52.
25. Stanley TH. The fentanyl story. J Pain. 2014;15(12):1215-26.
26. Kotlińska-Lemieszek A. Interakcje leków opioidowych – silne opioidy. Medycyna Paliatywna 2011;2:51-61.
27. Huang P, Kehner GB, Cowan A, et al. Comparison of pharmacological activities of buprenorphine and norbuprenorphine: norbuprenorphine is a potent opioid agonist. J Pharmacol Exp Ther. 2001;297(2):688-95.
28. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):661-80.
29. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. Am J Addict. 2010;19(1):2-3.
30. Takemoto JK, Reynolds JK, Remsberg CM, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of etoricoxib. Clin Pharmacokinet. 2008;47(11):703-20.
31. Umukoro NN, Aruldhas BW, Rossos R, et al. Pharmacogenomics of oxycodone: a narrative literature review. Pharmacogenomics. 2021;22(5):275-90.
32. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. Expert Opin Drug Discov. 2017;12(12):1281-91.
33. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, et al. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. Anesth Analg. 2017;124(1):44-51.
34. Woroń J, Kocot-Kępska M, Mogilski Sz, i wsp. Opioidowe leki przeciwbólowe w farmakoterapii bólu. W: Dobrogowski J, Wordliczek J, Woroń J (red.). Farmakoterapia bólu. Poznań: Termedia; 2014. ss. 61-104.
35. Totah RA, Sheffels P, Roberts T, et al. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. Anesthesiology. 2008;108(3):363-74.
36. Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D, et al. Methadone pharmacokinetics are independent of cytochrome P4503A (CYP3A) activity and gastrointestinal drug transport: insights from methadone interactions with ritonavir/indinavir. Anesthesiology. 2009;110(3):660-72.
37. Dinis-Oliveira RJ. Metabolomics of methadone: clinical and forensic toxicological implications and variability of dose response. Drug Metab Rev. 2016;48(4):568-76.
38. McCance-Katz EF, Mandell TW. Drug interactions of clinical importance with methadone and buprenorphine. Am J Addict. 2010;19(1):2-3.
39. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. Am J Addict. 2010;19(1):4-16.
40. Gruber VA, McCance-Katz EF. Methadone, buprenorphine, and street drug interactions with antiretroviral medications. Curr HIV/AIDS Rep. 2010;7(3):152-60.