

Az antidepresszánsok és a citokróm P450 enzimrendszer

Az újfajta technológiáknak köszönhetően robbanásszerűen megnövekedett a citokróm P450 izoenzimre vonatkozó ismeretünk és ezzel többet tudunk az antidepresszánsok egymással való, valamint az egyéb gyakran használt szerekkel történő, sokszor akár életveszélyes interakcióiról is. Az interakció során a gátlás miatt megemelkedhet a gyógyszerek koncentrációja, így fokozott a veszélye a mellékhatások vagy akár intoxikáció kialakulásának is. Ezekre az interakciókra számos esettanulmány adatai nyújtanak bizonyítékot, valamint több farmakokinetikai vizsgálat támogatja ezeket a megfigyeléseket. Jelenleg a direkt, összehasonlító in vivo vagy in vitro vizsgálatok relatív hiánya miatt általában nem lehet a gyógyszereket gátlási potenciáljuk vagy klinikailag szignifikáns gyógyszerinterakciót okozó potenciáljuk alapján besorolni. A citokróm P450 enzimek szubsztrátjainak és gátlószereinek eddigi ismerete is nagy segítséget nyújt azonban a klinikailag szignifikáns gyógyszerinterakciók kivédésében vagy felhasználásában.

A citokróm P450 enzimrendszer

Az utóbbi pár évben jelentősen megnőtt a hem-tartalmú monooxygenáz enzimekből álló citokróm P450 szupercsaládról szerzett ismeretanyag. 1995 októberére már 481 P450-gént azonosítottak az egész élővilágra vonatkozóan.

A P450 szupercsalád családokra, a családok pedig alcsaládokra tagolódnak, az aminosav-sorrend egyezésének mértéke szerint. A szupercsalád jele a CYP – mely a citokróm P450 rövidítése -, a családokat arab számok, az alcshaládokat nagybetűk, az egyes géneket (vagy enzimeket) pedig arab számok jelölik.

A citokróm P450 rendszer évekkel ezelőtt kapta nevét, amikor felfedezték, hogy enziminduktor hatású gyógyszerek (pl. a fenobarbitál) nagy mennyiségű piros pigment felhalmozódását eredményezik a máj mikroszómáiban. Szén-monoxidhoz kötve a pigmentnek az abszorpciós maximuma 450nm-nél jelentkezett. A citokróm P450 elnevezés (rövidítése CYP) a cyto- (üreges hólyag), a chrom (szín), a pigment (P), valamint a hullámhossz (450) összevonásával keletkezett.

A citokróm P450 enzimek főleg a máj hepatocytáinak endoplazmatikus retikulumában vannak jelen, azonban nagy koncentrációban előfordulnak a vékonybél enterocytákban, valamint kisebb koncentrációban a vesében, tüdőben és az agyban is. Emberben a citokróm P450 izoenzimjei egy több, mint 30 rokon enzimből álló család tagjai, melyek számos különböző típusú gyógyszer, valamint endogén anyag, mint pl. a prosztaglandinok, zsírsavak, szteroidok oxidatív metabolizmusában érintettek. A citokróm P450 rendszer a szervezetbe került idegen anyagok (xenobiotikumok) I. fázisú metabolikus folyamataiban játszik szerepet: olyan oxidációs folyamatokban, melyek a szereket a II. fázisú konjugációs reakciókra készítik elő. Ezen oxidációs folyamatok közé tartozik a hidroxiláció, a demetiláció, a dealkiláció, valamint a gyuru-oxidáció. Ezeknek az enzimeknek a működése éppúgy lehet hasznos, mint akár pusztító a szervezet számára. A toxinokat, karcinogéneket és mutagéneket deaktiváló reakciók életmentőek lehetnek,

míg az amúgy ártalmatlan anyagokat veszélyes szerekké alakítók az elobbiekkal éppen ellentétesen hatnak.

Az antidepresszánsok és az antipszichotikumok nagy része is a citokróm P450 enzimeit által metabolizálódik, vagy valamilyen mértékben gátolja azokat. Néhány gyógyszer több, mint egy izoenzim is metabolizálható. Így amikor egy interaktív szer gátol egy enzimszisztémát, még nem biztos, hogy klinikailag szignifikáns kölcsönhatás jön létre: például a triciklikus antidepresszánsoknál, melyeket a CYP2D6, a CYP1A2 és a CYP3A4 metabolizál. Az egyik izoenzim gátlása vagy genetikai hiánya a másodlagos izoenzim rendszer útján kompenzációt eredményezhet. Ezen kívül egy gyógyszer gátolhatja egy specifikus izoenzim aktivitását akkor is, ha annak nem szubsztrátja azon a kötohelyen.

A gátlás leggyakrabban az enzim kötohelyén lévő kompetitív kötés eredményeként jelenik meg. Ez a kompetitív gátlás reverzibilis folyamat, mely függ a szubsztrát enzimszisztémához való affinitásától, a szubsztrát gátláshoz szükséges koncentrációjától, és az inhibitor felezési idejétől. Az enzim gátlásának kialakulását és megszűnését a gátlószer felezési ideje és a steady state állapot kialakulásához szükséges idő határozza meg. Például a chloramphenicol (CYP2C9), az akut ethanol-fogyasztás és a cimetidin (CYP1A2) egyszeri adagban már 24 órán belül gátolják a gyógyszermetabolizmust, de lehetséges, hogy az amiodarone (CYP2C9) gátló hatása hosszú felezési ideje miatt csak hónapok múlva jelentkezik. A maximális gyógyszerinterakcióhoz szükséges idő attól is függ, hogy mennyi idő kell a gátolt szernek az új steady state állapot eléréséhez. Érdekes, hogy ha a gátlószer felezési ideje rövidebb, mint a gátolt gyógyszeré, kevesebb idő szükséges az alacsonyabb steady state koncentráció visszaállításához a gátlószer leállítása után, mint amennyi idő kell az új steady state koncentráció eléréséhez a gátlószer adásának kezdeténél. Ez azért van így, mert az érintett gyógyszer felezési ideje rövidebb a gátlás megszűnése után.

A gátlás egy másik, kevésbé gyakori mechanizmusa nonkompetitív, amikor egy gyógyszer úgy gátolja egy specifikus izoenzim aktivitását, hogy annak nem szubsztrátja azon a kötohelyen. Ez a gátlási forma hosszabb ideig fennállhat, ha új enzimek szintetizálódnak a gátlószer adásának megszűnése után.

E mellett fontos annak ismerete is, hogy néhány citokróm P450 izoenzim genetikai polimorfizmusának funkcionális expressziója a gyógyszermetabolizmus jelentős változatosságához járul hozzá, így megkülönböztethetünk lassú metabolizáló (poor metabolizer, PM) és gyors metabolizáló (extensiv metaboliser, EM) betegeket. Azoknál az embereknél, akik lassú metabolizálók, nagyobb plazmakoncentrációkat, felezési időket és valószínűleg fokozott farmakológiai választ találunk az adott CYP enzim által metabolizált gyógyszerek normál dózisára. Ezeknél a betegeknél fokozottabb a mellékhatások, illetve a gyógyszerintoxikáció veszélye. Ha a citokróm P450 enzimeket gátló szereket olyan gyógyszerekkel adjuk együtt, melyeket ez az enzim metabolizál, a gyors metabolizálók is lassú metabolizálókká válnak. A metabolizáció lassulásának mértéke függ a gátlószer enzimhez való affinitásától, a gátlószer dózisától és a terápia hosszúságától. Azonban mivel a gyors vagy lassú metabolizáló fenotípusokat nem tudjuk előre megjósolni, ha bármilyen olyan gyógyszert adunk, mely gátolhatja a citokróm P450 izoenzimeket, minden betegre úgy kell kezelni, mintha lassú metabolizálóknak lennének.

A genetika mellett a mikroszomális gyógyszermetabolizmust az életkor, a táplálkozás, a stressz, a máj betegségei, a hormonok, valamint egyéb endogén anyagok is befolyásolják. Bár több mint 30 humán citokróm P450 izoenzimet azonosítottak, a gyógyszermetabolizmusban résztvevő legfontosabbak: **a CYP2D6, a CYP1A2, a CYP2B6, a CYP2C, a CYP2E1 és a CYP3A4.**

A citokróm P450 2D6

A citokróm P450 2D6 a legtöbbet tanulmányozott izoenzim a citokrómok között, mióta a gyógyszermetabolizmusra vonatkozó genetikai polimorfizmusát azonosították (15-20 évvel ezelőtt). A kaukázusi (vagy fehér) populáció 5-10 %-ában, az **afrikai-amerikai** és ázsiai populáció 1-3 %-ában nincs jelen ez az enzim, ami autoszomális recesszíven közvetített defektus eredménye. Ezt a debrisoquin (adrenerg gátló, antihipertenzív szer) és a spartein metabolizmusát vizsgálva fedezték fel (a CYP2D6-ot debrisoquinhidroxiláznak is hívják), melyek szubsztrátjai a CYP2D6-nak. A CYP2D6 genetikai polimorfizmusa következtében a fenti két szer metabolizmusa kétféle lehet; néhány betegnél nem detektálható a CYP2D6 aktivitás, ok lassú metabolizálók.

A citokróm P450 2D6 enzim különböző gyógyszer-családokat metabolizál, többek között az antidepresszánsokat, az antipszichotikumokat, a béta-blokkolókat, az I C típusú antiarrhythmias szereket (propafenon-Rytmonorm), néhány kemoterápiás szert. Mind a codeint, mind a venlafaxint ez az enzim O-demetilálja. A nortriptylint, a desipramint és az imipramint a CYP2D6 hidroxilálja. A CYP2D6 lassú metabolizáció kapcsolatos a triciklikus antidepresszánsok okozta cardiotoxicitással, valamint a neuroleptikumok által kiváltott mellékhatásokkal. Számos különféle gyógyszer gátolhatja a CYP2D6-ot, így a quinidin, a fluphenazin, a haloperidol, a thioridazin, az amitriptylin, a desipramin, a clomipramin, a moclobemide, a yohimbin, a súlycsökkentőként használt fenfluramin. A fluvoxamin kivéve az összes SSRI gátolja in vitro a CYP2D6-ot. A quinidint, mivel nagyon hatékony gátlószere a CYP2D6-nak, az enzim gátlásával kapcsolatos vizsgálatokban referenciaszerként használják.

A CYP2D6 nem máj-specifikus enzim: az agyban is megtalálható. Jelenléte vagy hiánya kórra eltérő mértéku predispozíciót jelenthet Parkinson-kórra, bizonyos rákos megbetegedésekre és Alzheimer-kórra, továbbá szerepet játszhat az egyes személységvonások, valamint a táplálkozási preferenciák kialakításában is.

A citokróm P450 2D6 szubsztrátjai és gátlószerei

A triciklikus antidepresszívumok közül mind az amitriptylin, mind az imipramin és a clomipramin metabolizációjában is részt vesz a CYP2D6, valamint in vitro vizsgálatban a clomipramin gátolja a CYP2D6-ot. A tetraciklikusoknál a maprotilin és a mianserin is szubsztrátja az enzimnek.

Az SSRI antidepresszívumokat illetően esettanulmányok, valamint in vitro farmakokinetikai vizsgálatok azt bizonyították, hogy a citokróm P450 2D6 enzimet gátolja a fluoxetin, a paroxetin, a citalopram és a sertralin. A fluoxetin és a paroxetin egyenértékű gátlószerek, míg a sertralin és a citalopram gátló hatása kevésbé kifejezett, a fluvoxamin pedig szinte mentes a gátló hatástól.

A reverzibilis monoaminoxidáz-A gátló moclobemid gyenge CYP2D6 gátló hatását mutatták ki.

A szelektív noradrenalin és szerotonin visszavétel gátlók közül a venlafaxin metabolizmusában játszik szerepet a CYP2D6, valamint a venlafaxin kis mértékben gátolja a CYP2D6 aktivitását. A mirtazapin metabolizmusában szerepet játszó enzimekről még nem sokat tudunk.

A trazodon is szubsztrátja a CYP2D6 enzimnek.

Az atípusos antidepresszívum, a tianeptin metabolizmusának fő útjában nem vesznek részt a citokróm P450 enzimek. Egy nem specifikus citokróm P450 gátlószert jelenlétében nem történt változás a tianeptin metabolikus profiljában. Nem valószínű, hogy bármiféle interakció lépne föl a tianeptin és a vele együtt szedett gyógyszerek között, legyenek azok akár szubsztrátjai vagy gátlószerei a citokróm P450 enzimeknek. Ilyen interakciót a klinikai gyakorlatban sem figyeltek meg.

Az antidepresszívumok mellett a CYP2D6 szerepet játszik az antiarrhythmias szerek (mexileitin-Mexitil, Ritalmex, propafenon-Rytmonorm), a béta-blokkolók (metoprolol-Betaloc, propranolol-Propranolol, Inderal, Huma-Pronol, Sobetin, timolol-szemcsepp glaucomára), az antipszichotikumok (chlorpromazin, haloperidol, risperidon, thioridazin), az opiátok (codein, dextromethorphan, ethylmorphin), és egyéb szerek, mint pl. a debrisoquin (antihipertenzív szer), és a 4-hydroamphetamin metabolizmusában is.

A citokróm P450 2D6-hoz kapcsolódó gyógyszerinterakciók

A triciklikus antidepresszívumok (TCA) és a szelektív szerotonerg visszavétel gátlók (SSRI) együtt adása az érdeklődés középpontjába került, mivel néhány rezisztens beteg esetében ez a terápia hatékony lehet. A desipramin adása napi 20 mg fluoxetin vagy napi 20 mg paroxetin mellett 3-4-szeres szérumszintű desipramin csúcskoncentrációt eredményezett. Hasonló eredményeket találtak a nortryptilinnel és az imipraminnal kapcsolatban. A gátlás megszűnése a paroxetin megszakítása után egy héttel, a sertralinnel megszakítása után 1-2 héttel, a fluoxetin megszakítása után pedig 5 héttel várható, a fluoxetin és metabolitjainak hosszú felezési ideje miatt.

Általánosan a TCA plazmakoncentráció emelkedés 58-150% volt napi 50 mg sertralinnel, és 110-375% napi 20 mg fluoxetinnel. Ennél magasabb desipramin plazmakoncentrációt figyeltek meg egy farmakokinetikai vizsgálatban, ahol egészséges önkéntesek 39 napig kaptak napi 150 mg sertralint. Mikor a 29. napon és azt megelőzően egyszeri adagban 100 mg desipramint adtak, a desipramin plazmakoncentráció háromszorosára emelkedett a legmagasabb sertralinnel és N-desmethylsertralinnel steady state plazmakoncentrációt elérőknél. Ez a sertralinnel dóziszfüggő hatását valószínűsíti.

Egy másik egészséges önkénteseken végzett vizsgálat 1-3-szoros desipramin plazmakoncentráció-emelkedést írt le napi 20 mg vagy 60 mg fluoxetin, vagy napi 20 mg paroxetin dózis mellett. Egészséges önkénteseknél a desipramin plazmakoncentráció 34% vagy 44%-kal emelkedett napi 50 mg sertralinnel adása után.

Az SSRI-ok és a TCI-ok együttes adásából származó klinikai következményekről csak ritkán számoltak be, bár mindkét szer teljes dózisban történő adása könnyen vezethet toxikus plazmakoncentrációhoz. Egy 25 esetet feldolgozó tanulmány szerint, melyben a betegek fluoxetint és különböző TCA-okat kaptak, a megnövekedett TCA koncentráció nagysága változó, nem korrelál a mellékhatások megjelenésével, és nem jósolható meg előre. Ezeknek a gyógyszerkombinációknak alacsony dózisban történő adása a mellékhatások figyelmes monitorozásával megengedhető, általában nem okoz problémát.

A fluvoxamin, amely a CYP2D6 gyenge, de az IA2, 3A4 és a 2C hatékony inhibitora, növeli az imipramin plazmakoncentrációját. Az imipramint először a CYP1A2 és a CYP3A4 demetilálja, mely valószínűsíti, hogy a CYP2D6 gyenge gátló hatása nem játszik nagy szerepet az imipramin koncentráció növekedésében. Azonban ez a megfigyelés azt mutatja, hogy ha az elsődleges lebomlási útvonal gátolt, akkor a gyógyszerinterakció részben a másodlagos útvonaltól függ.

Beszámoltak a trazodon és a paroxetin közötti interakcióról is. 50 mg trazodont szedő betegnél 20 mg paroxetin bevétele után 24 órán belül szerotonerg szindróma tünetei jelentkeztek. A trazodon egyik metabolitját, az m-chlorophenylpiperazint (m-CPP) a CYP2D6 metabolizálja. Tehát valószínű, hogy a trazodon SSRI-szerrel történő együtt adása gátolja az m-CPP metabolizmusát, melynek klinikai következményei vannak.

Esettanulmányok és farmakokinetikai vizsgálatok beszámoltak az SSRI-k enzimgátló hatása miatt létrejött kölcsönhatásokról a haloperidollal és más antipszichotikumokkal, valamint az 1 c típusú antiarrhythmias szerekkel (propafenon-Rytmonorm). A citokróm P450 2D6 gyenge metabolizálónál magasabb plazma haloperidol szinteket találtak. Nyolc folyamatos haloperidol terápiában részesülő beteget vizsgálva 20%-kal megemelkedett a haloperidol szérumszintje napi 20 mg fluoxetin 7-10 napos adása után. Ezek a megállapítások valószínűvé teszik, hogy a fluoxetin gátolja a haloperidol metabolizmusát. Az 1 c típusú antiarrhythmias szereket szedő betegeknél, akik különben is magas rizikójú betegcsoportba tartoznak, az SSRI-szereket ajánlatos elkerülni. Javasolt az összes olyan beteg farmakodinamikai monitorozása, akik SSRI-t és egy más, a CYP2D6 által metabolizált szert kapnak.

Bár a clarithromycin (Klacid) nem szubsztrátja, sem gátlószere a CYP2D6-nak, egy 53 éves férfibetegnél, aki hosszú távon szedett napi 80 mg fluoxetint, delírium alakult ki. A delírium gyorsan megszűnt a gyógyszerek elhagyásával, és nem tért vissza a fluoxetin visszaadásakor. A szerzők úgy vélték, hogy a delírium fluoxetin-intoxikációnak volt köszönhető, melyet a fluoxetin metabolizmus clarithromycin általi gátlása okozott.

A TCA-k másik potenciális interakciója léphet föl quinidinnel. A quinidin a legpotensebb 2D6 inhibitor. A TCA metabolizmus gátlásával 85%-os csökkenést okozott a desipramin clearance-ében, és 35%-os csökkenést az imipraminében.

A citokróm P450 1A2

A citokróm P450 1A2 izoenzim nagy klinikai érdeklődés övezi, mivel egyrészt nagyszámú gyógyszerinterakció kapcsolódik az általa mediált theophyllin és koffein dealkilációhoz, másrészt a dohányfüstben és a roston sült ételekben (a faszén miatt) található para-amino-hippursav (PAS) indukálja működését. Nem találtak genetikai polimorfizmust ezzel az enzimmel kapcsolatban, de elképzelhető, hogy létezik, mert a koffein metabolizmusának három utas (trimodális) eloszlását figyelték meg: tehát vannak lassú, közepes és gyors metabolizálók.

A CYP 1 A2 enzim felelős még a triciklikus antidepresszívumok demetilálásáért, valamint szerepet játszik az antipszichotikumok (clozapin, haloperidol), a benzodiazepinek (diazepam, chlórdiazepoxid-Elenium, Librium), a tacrin, a phenacetin(-Antineuralgica, Dolor), a warfarin és az omeprazol metabolizációjában.

A citokróm P450 1 A2 inhibitorai között szerepel a fluvoxamin, a cimetidin (H₂ receptor antagonist, gyomorsavsecretio csökkentő), a macrolid antibiotikumok (clarithromycin-Klacid, erythromycin), a quinolon antibiotikumok (ciprofloxacín-Ciprobay, norfloxacín-Nolicin), a ketoconazol(-Nizoral).

Antidepresszívumok, melyek a citokróm P450 1A2 szubsztrátjai és gátlószerei

A CYP1A2 részt vesz a triciklikus antidepresszívumok, így az amitriptilin, imipramin, desipramin, clomipramin demetilációjában, azonban a tetraciklikus szerek metabolizmusában nem vesz részt.

Az SSRI-ok közül a fluvoxamin erős gátlószere a CYP1A2 enzimnek, de a többi SSRI nem befolyásolja az enzim működését, metabolizációjukban sem vesz részt a CYP 1 A2.

A reverzibilis monoaminoxidáz-A gátló moclobemid gátolja a CYP1A2-t.

A többi antidepresszánsról nincs adat a citokróm P450 1 A2 enzimmel kapcsolatban.

A citokróm P450 1A2-höz kapcsolódó gyógyszerinterakciók

Az SSRI-k közül egyedül a fluvoxamin gátolja számottevően a CYP1A2-t. Az egyéb CYP1A2 által metabolizált pszichofarmakonokkal együtt adva akár toxikus klinikai tünetek (pl. tudatzavar, tremor, extrapyramidális tünetek) jelentkezéséig emelheti ezen szerek plazmakoncentrációját. Így vizsgálatok szerint az amitriptilin koncentrációját kétszeresére, a clomipraminét nyolcszorosára, az imipraminét 1,3-5,7-szeresére, a clozapinét 3,2-11,8-szorosára. A desipramin koncentrációban nem találtak változást.

Három haloperidol terápián lévő schizofrén beteg haloperidol szérumkoncentrációját vizsgálták, miután 6 hétig napi 100-300 mg fluvoxamint kaptak. A koncentráció az egyes betegeknél 9 ng/ml-rol 38 ng/ml-re, 19 ng/ml-rol 56 ng/ml-re és 9 ng/ml-rol 16 ng/ml-re nőtt.

Egy másik vizsgálat három clozapin terápián lévő betegnél fluvoxamin adását követően mindhárom esetben emelkedett clozapin koncentrációt talált, mely két esetben meghaladta a 3000 ng/ml-t.

Imipramin vagy desipramin terápián lévő depressziós betegeknek 10 napig napi 100 mg fluvoxamint adtak. Az imipramin plazmaszintje szignifikánsan emelkedett, míg a desipramin koncentráció nem változott. Hasonló eredményre jutottak, amikor egészséges önkénteseknek adtak fluvoxamint 10 napig. 50 mg imipramin egyszeri dózisban való adása után az imipramin felezési ideje 22.8 órától 40.5 órára nőtt, clearance-e pedig 1,02-rol 0,28 liter/óra/kg-ra csökkent. A desipramin kinetikája nem változott. Ezek az adatok az imipramin demetilációjának fluvoxamin általi erős gátlását támasztják alá a CYP1A2-n, és a desipramin hydroxilációjának minimális gátlását a CYP2D6-on.

A fluvoxamin a CYP 1A2 inhibitoraként 2-3-szorosára növeli a theophyllin (Euphyllongobstruktív légúti és tüdőbetegségekben) koncentrációt, amit klinikai tünetek kísérnek.

A fluvoxamin eloállításához 11 beszámoló érkezett a warfarinnal (antikoaguláns) történt interakcióról. A fluvoxamin 65%-kal emeli a warfarin koncentrációt. Az összes betegnél emelkedett prothrombin időt találtak, és néhányuknál vérzéses szövődmény lépett fel. A fluoxetinnel nem volt probléma, de mind a paroxetin, mind a sertralín emelkedett prothrombin időt eredményezett, a paroxetinnél kisebb vérzésekről is beszámoltak. (Valószínűleg azért, mert a warfarint több CYP enzim is bontja, és ezekkel volt interakció.)

Nagyon érdekes, hogy a dohányzás CYP1A2 enzimre kifejtett indukciós hatása miatt a chlórdiazepoxidot és diazepamot szedő dohányzó betegeknél az álmoság kevésbé volt jellemző. Ezt egy széles körű, 2274 nem dohányzó, könnyű dohányos és erős dohányos kórházi betegekre kiterjedő programban vizsgálták, ahol a betegek ezeket a benzodiazepineket kapták. Az eredmény szerint a dohányosoknak nagyobb dózisú benzodiazepinre van szükségük az anxiolitikus vagy szedatív hatás eléréséhez.

A citokróm P450 2B6 enzim

In vitro humán máj-mikroszóma vizsgálatok szerint ez az enzim játsza a foszerepet a bupropionnak legjelentősebb metabolitjává, a hydroxibupropionná történő átalakításában. A tetraciklikus antidepresszáns, a mianserin metabolizmusában is részt vesz. Egy immunoblotting módszerrel történt humán máj-minta vizsgálat során 50 esetből csak 12 esetben (24%) volt kimutatható a CYP450 2B6 enzim, a legmagasabb koncentráció az

össz-citokróm P450 koncentrációnak kevesebb mint 2%-át tette ki.²⁰ Shimada és mtsai hasonló vizsgálati eredményre jutottak: a CYP450 2B6 az össz-citokróm P450 koncentrációnak kevesebb mint 1%-át képezte, továbbá kimutathatatlan volt a japán minta 70%, valamint a kaukázusi (fehér) minta 15%-ában. Jelenleg még nem lehet tudni, hogy ezen eredmények háttérében genetikai polimorfizmus áll-e.

A CYP 2B6 szerepet játszik a daganatellenes szerként használt cyclophosphamide, a halothan gáz, a diazepam és a temazepam demetilációjában.^{23,24,26} Egy 12 citokróm P450 enzimet vizsgáló tanulmány szerint a CYP 2B6-nak volt a legmagasabb a nikotin-metabolizációs rátája, a metabolizmus során a nikotint elektrofil iminium-ionná alakította.²⁷ Egy nemrégiben megjelent tanulmány szerint viszont a nikotin metabolizmusában a legfontosabb szerepet a CYP2A6 enzim tölti be, emellett a CYP2B6 és a CYP2D6 ugyan kisebb, de jelentős szerephez jut.²⁸ A CYP2A6 enzimet a phenobarbital, közvetett bizonyítékok szerint pedig a carbamazepin is indukálja.

A citokróm P450 2C alcsalád

A citokróm P450 2C egy enzim alcsalád, mely magában foglalja a 2C9, a 2C 10, a 2C 19, és más izoenzimeket. Közülük a citokróm P450 2C19, melyet korábban mephenytoinhidroxilázként ismertek, genetikai polimorfizmust mutat. A japánok 18%-a, az **afrikaiamerikaiak** 19%-a, az afrikaiak 8%-a és a kaukázusi (vagy fehér) populáció 3-5%-a gyenge metabolizálója a mephenytoinnak.

A citokróm P450 2C szubsztrátjai és gátlószerei

A CYP2C részt vesz a triciklikus antidepresszívumok, így az amitriptilin, az imipramin és a clomipramin demetilációjában.

A tetraciklikus maprotilin metabolizmusában is felmerül a CYP2C19 szerepe, de ez nem bizonyított. Az SSRI-ok közül csak a citalopram metabolizációjában vesz részt a CYP2C19. Működését viszont gátolja a fluvoxamin, a fluoxetin és a sertralin, amint ezt a CYP2C által metabolizált gyógyszerek együttes adáskor megemelkedett plazmakoncentrációja bizonyítja.

Valószínű, hogy a CYP2C19 részt vesz a moclobemid metabolizmusában is, mivel a metabolizmus mértéke együtt változik az enzim aktivitásával. Emellett a moclobemid CYP2C19 enzimet gátló hatása is igazolódott in vivo.

Az egyéb antidepresszívumokra nincs adat a CYP2C izoenzimekkel kapcsolatban.

A többi gyógyszer közül a CYP2C enzimek szubsztrátja még egy benzodiazepin: a diazepam, a phenytoin (Diphedan, Epanutin), a propranolol, a proton-pumpa gátló omeprazol (Losec), a warfarin, valamint valószínűleg néhány nonszteroid gyulladáscsökkentő.

A chloramphenicol (Chlorocid), a cimetidin (H₂ antagonist) és az isoniazid (TBC-ben) a CYP2C gátlószerei, a phenytoinnal okozott interakciók alapján.

A citokróm P450 2C-hez kapcsolódó gyógyszerinterakciók

Mivel a citokróm P450 2C alcsalád által metabolizált gyógyszerek, mint pl. a phenytoin, a diazepam és a warfarin szérumszintje megemelkedik SSRI terápia hatására, valószínűleg látszik, hogy a CYP2C izoenzim ilyenkor gátlás alá kerülnek.

Egy 26 phenytoin terápián lévő betegre kiterjedő vizsgálatban fluoxetin adása után erosen emelkedett plazmakoncentrációt és phenytoin-toxicitást írtak le. Három betegnél a phenytoin plazmakoncentráció 67-309%-kal emelkedett a fluoxetin kezelés kezdete után 5-13 nappal.

Egy másik vizsgálatban, ahol szintén phenytoint és fluoxetin adtak együtt, és amelyben 23 beteg vett részt, az átlagos phenytoin plazmaszint emelkedés 163% volt. Ez általában két héttel a fluoxetin adásának kezdete után alakult ki, és toxicitást jelző klinikai tünetekkel járt, úgymint ataxia, somnolens állapot, nystagmus.

A fluvoxamin ugyan főleg CYP3A4 és 1A2 inhibitoraként ismert, azonban valószínűleg van némi CYP2C enzimgátló hatása is. A gyártóhoz érkeztek beszámolók phenytoinnal történt gyógyszerinterakciókról, melyekben hányinger, hányás és szédülés szerepelt. A phenytoin szuk terápia ablaka és nonlinearis farmakokinetikája miatt ezeket a kombinációkat kerülni kell, vagy ajánlatos a phenytoin dózisát csökkenteni.

Egészséges önkénteseknél a fluvoxamin és a sertralin szignifikánsan csökkentette a diazepam clearance-ét, amit a vizsgált személyek egy dózisban kaptak. Szintén egészséges önkénteseknél a fluoxetin az együtt adott diazepam clearance-ét gátolta, és megnyújtotta felezési idejét. Ezek a megfigyelések indirekt bizonyítékot nyújtanak a citokróm P450 2C izoenzim fluoxetin, sertralin és fluvoxamin által történő gátlására.

A citokróm P450 2E1 enzim

A CYP P450 2E1 enzim génje a 10. kromoszómán helyezkedik el, genetikai polimorfizmusa igazolt. Ez az enzim felelős az alacsony molekulású szerek: az ethanol, a benzol, a halothan, a theophyllin, az acetaminophen, a chlorzoxazon és a széntetraklorid metabolizációjáért.^{41,48} Bizonyos karcinogének, többek közt az N-nitrózaminok aktivátoraként is működik. A CYP450 2E1 alakítja a benzolt aktív, myelotoxicus metabolittá.⁴²

Az ethanol CYP P450 2E1-enzimre gyakorolt indukciós hatása megdöbbentő: alkoholfogyasztás után vett humán májbiopsziás mintákban az enzim szintjének 5-10-szeres emelkedését találták.⁴³

A disulfiram a CYP P450 2E1 hatásos inhibitora, ennek köszönhetően védő hatást fejt ki bizonyos hepatotoxikus ágensekkel szemben. A disulfiram felhasználásának egyik lehetséges módja az anaestheticumként használt halothan oxidatív metabolizmusának, így a trifluoroacetyl-klorid képződésének gátlása. A trifluoroacetyl-kloridról azt feltételezik, hogy a ritka előfordulású, de gyakran halálos kimenetelű halothan-hepatitis okozója.⁴⁴

A citokróm P450 3A4

A citokróm P450 3A4 izoenzim felelős a legtöbb gyógyszer és endogén anyag metabolizmusáért az emberben. A máj citokróm enzim tartalmának kb. 60%-át, a bél fal enterocyták citokróm tartalmának pedig kb. 70%-át alkotják. **Az agyban is sikerült kimutatni jelenlétét, ahol valószínűleg a neurosteroidok és a pszichotrop gyógyszerek metabolizmusában játszik**

szerepet. Bár eddig még nem találtak bizonyítékot a CYP3A4 izoenzim genetikai polimorfizmusára, expressziójában igen jelentős egyéni különbségek mutatkoznak (harmincszoros különbség a máj, és tizenegyszeres a bél esetében)⁴⁶. A citokróm P450 3A4 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedése alapján valószínű, hogy a fluvoxamin, a fluoxetin, a sertralin és a nefazodon gátolhatja az enzimet.

A citokróm P450 3A4 szubsztrátjai és gátlószerei

A ticsiklikus antidepresszánsok, így az amytriptilin, az imipramin és a clomipramin demetilációjában vesz részt a CYP3A4 enzim.

Az SSRI közül csak a sertralin metabolizációjában vesz részt a CYP3A4, de több SSRI is gátolja működését. Így a fluvoxamin (mérsékelten) és a norfluoxetin (**a fluoxetin kevésbé**), ezeknél kisebb mértékben pedig a sertralin és a paroxetin is inhibitora az enzimnek. A paroxetin gátló hatására azonban nincs in vivo bizonyíték.

A szelektív noradrenalin és szerotonin visszavétel gátló venlafaxin in vitro gyengén gátolja a CYP3A4 enzimet.

A nefazodon szubsztrátja és gátlószere is a citokróm P450 3A4 enzimnek.

Az antidepresszívumokon kívül a CYP3A4 részt vesz többek között a benzodiazepinek (alprazolam, clonazepam (in vitro), diazepam (in vitro), midazolam, temazepam, triazolam), az antikonvulzívumok (carbamazepin, ethosuximid-Petnidan, Suxinutin), antiarrhythmiaszerek (lidocain, quinidin), gombaellenes szerek (ketoconazol-Nizoral, itraconazol-Orungal), antihisztaminok (loratadin-Claritine, Clarinase, terfenadin-Caradonel, Teldane), Ca-csatorna blokkolók (verapamil, nifedipin, nisoldipin-Baymycard, nimodipin-Nimotop S, isradipin-Lomir, felodipin-Plendil, amlodipin-Norvasc, Normodipine), kemoterápiás szerek (doxorubicin, etoposid, paclitaxel-Taxol, tamoxifen, vinblastin, vincristin), ösztrogének, kortikoszteroidok (prednisolon, methylprednisolon), szérumszint csökkentők (lovastatin-Mevacor, fluvastatin-Lescol, pravastatin-Lipostat, simvastatin-Zocor), macrolid antibiotikumok (clarithromycin, erythromycin), kábító fájdalomcsillapítók (alfentanil-Rapifen, fentanil-Fentanyl, Durogesic) és a warfarin metabolizmusában.

A citokróm P450 3A4-hez kapcsolódó gyógyszerinterakciók

In vitro bizonyították a citokróm P450 3A4 fluvoxamin, fluoxetin, sertralin és paroxetin által történő gátlását. A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációjának emelkedését figyelték meg fluvoxamin, fluoxetin, sertralin vagy nefazodon adása mellett. Idáig nem született olyan esettanulmány, mely in vivo bizonyítaná a paroxetin CYP3A4 enzimre kifejtett gátlását.

Amikor hat, carbamazepin terápián lévő epilepsziás betegeknél 10-30 mg paroxetint adtak, az átlag szérumszint carbamazepin koncentráció nem növekedett.

Fenntartó carbamazepin terápián lévő betegeknek és egészséges önkénteseknek 20 mg fluoxetin adása néhány esetben, de nem mindenhol, emelkedett carbamazepin plazmakoncentráció eredményezett. A carbamazepin és a fluvoxamin vagy a sertralin közötti interakciókra esettanulmányokból következtethetünk. Azonban steady state-carbamazepin terápia mellett sem fluvoxammal kapcsolatos kontrollált vizsgálat, sem sertralinnal gyűjtött összesített adatok nem

támogatják ezeket a megfigyeléseket. Mivel a carbamazepin terápiás koncentrációja elég szűk, ezek a lehetséges interakciók további vizsgálatokat és szoros monitorozást tesznek szükségessé.

Alprazolam és fluoxetin vagy fluvoxamin együttes adására vonatkozó farmakokinetikai vizsgálatok megnövekedett plazmakoncentrációt, megnyúlt felezési időt, csökkent alprazolam clearance-t jeleztek. Tíz napig napi 100 mg fluvoxamin adása az alprazolam plazmaszintjének kétszeres emelkedését, és clearance-ének 55%-os csökkenését eredményezte. A nefazodon szintén rontja az alprazolam és a triazolam metabolikus clearance-ét egészséges önkénteseknél. A nefazodon az alprazolam plazmakoncentrációját kétszeresére emelte, és potenciózta az alprazolam indukálta pszichomotoros gátoltságot és szedációt. A nefazodon növelte a triazolam plazmakoncentrációját és felezési idejét. Az alprazolam dózisának 50%-os, a triazolam dózisának 75%-os csökkentése javasolt nefazodon adásakor.

Terfenadint (antihisztamint) szedő beteg fluoxetin terápia mellett szabálytalan szívritmusra, nehézlégzésre és orthostasira panaszkodott, mely a ketoconazolhoz hasonló gyógyszerinterakciót tesz valószínűvé. A terfenazin akár fluvoxammal vagy nefazodonnal való kombinációja kontraindikált a CYP3A4 gátlás következtében kialakuló fatális kamrai aritmia veszélye miatt.

Ezért a citokróm P450 3A4 gátlószereit, különösen a fluvoxamint, a fluoxetint és a nefazodont csak nagy elovigyázatossággal adhatjuk antihisztamint (terfenadin) vagy benzodiazepint (alprazolam, midazolam, triazolam) szedő betegeknek vagy olyanoknak, akik műtét során midazolamot kaphatnak anesztetikumként.

Következtetések

Számos adat bizonyítja, hogy több antidepresszív szer játszik szerepet a citokróm P450 2D6, 1A2, 2B6, 2C és 3A4 izoenzimek által mediált klinikailag jelentős gyógyszerinterakciókban, tehát fontos, hogy ezekkel számoljunk. A gyógyszerinterakció lehetősége fennáll minden citokróm P450 enzim által metabolizált szer és egy olyan másik gyógyszer között, melyet ez az enzim **gátol**?. A CYP2D6 áll a figyelem középpontjában, bár végül lehetséges, hogy a többi izoenzim, különösen a CYP3A4 nagyobb jelentőséggel bír a klinikailag fontos gyógyszerinterakciókban. Ráadásul sok klinikus tévesen gondolja, hogy a CYP2D6 gátlása tükrözi az összes citokróm P450 enzimmel kapcsolatos interaktív potenciált. Ez teljesen hibás elképzelés, amit pl. az is bizonyít, hogy a fluvoxamin a CYP2D6-ot csak gyengén gátolja, de a CYP 1 A2-nek és a CYP3A4 azonban erős inhibitora. Bár a legtöbb antidepresszív szert nem írhatjuk fel a gyógyszerinterakciók figyelembe vétele nélkül, minden egyes gyógyszer interaktív potenciálját külön kell elbírálni. A szűk terápiás ablakkal rendelkező szubsztrátok, mint pl. a triciklikus antidepresszívmok, a theophyllin, a phenytoin, a tolbutamid, a carbamazepin, a terfenadin, az lc típusú antiarrhythmiaszerek vagy az antipszichotikumok esetében nagyon óvatosan kell bánni az olyan antidepresszív szerek adásával, melyeknél ismert, vagy akár csak gyanított, hogy gátolják az adott gyógyszer metabolizmusát. Ha ezeket a szereket röviddel fluoxetin terápia megszüntetése után adjuk, szintén nagyon alapos monitorozás szükséges. A fluoxetin és farmakológiailag aktív metabolitja, a norfluoxetin felezési ideje 4-6, illetve 4-16 nap. A gyógyszerinterakció klinikai következményei elkerülhetők vagy minimalizálhatók az előbb felsorolt gyógyszerek vagy a gátlószert dózisának csökkentésével, a kombinált terápia farmakodinamikai hatásának monitorozásával, és ha lehetséges, a plazmakoncentrációk mérésével. Ilyen esetben kedvező lehet olyan antidepresszív szert használni, melyről tudjuk, hogy nem lép interakcióba az együtt adott egyéb szerekkel (tianeptin!), mivel metabolizációjában nem játszanak szerepet a citokróm P450 enzimek. A CYP450 izoenzimek

szubsztrátjainak és gátlószereinek egyre alaposabb ismerete segít abban, hogy a gyógyszerinterakciókat előre megjósolhassuk. Mindazonáltal nagy szükség van további in vivo vizsgálatokra, valamint a klinikusoktól érkező visszajelzésekre a gyógyszerinterakciókkal kapcsolatban, mivel az in vitro adatok nem mindig egyeznek az in vivo tapasztalatokkal, és mivel több más tényező (életkor, májfunkciók, többféle metabolikus útvonal) is befolyásolja a betegek reagálását.