

# Inhibitorji citokromov

## Cytochrome inhibitors

Rok Frlan in Marija Sollner Dolenc

**Povzetek:** Citokromi so membransko vezane monooksigenaze, ki katalizirajo reakcijo oksidacije različnih endogenih snovi in v telo vnešenih ksenobiotikov. Različne snovi lahko inhibirajo ali inducirajo aktivnost posameznih izoform citokromov in posledično spremenijo farmakokinetični profil učinkovin, ki jih vnesemo v telo poleg modulatorja omenjene izoforme. Posledica so zmanjšan učinek ali celo neželeni in toksični učinki apliciranih učinkovin. Inhibitorje citokromov lahko razdelimo glede na mehanizem delovanja v kompetitivne, kompleksirajoče inhibitorje ter samorileške substrate. Tudi mnogi pripravki rastlinskega izvora inhibirajo delovanje citokromov, zato lahko ob sočasnem jemanju zdravil in nekaterih rastlinskih pripravkov pride do spremenjenega farmakokinetičnega profila zdravilnih učinkovin.

**Ključne besede:** Inhibitorji, citokromi, CYP450, modulatorji, rastlinski pripravki

**Abstract:** Most of the cytochromes can be modulated with different chemicals that can induce or inhibit cytochrome activity and can interfere with the normal pharmacokinetic profile of a co-administered drug. Co-administered drugs can exhibit side effects, life threatening toxic effects or, on the other hand, diminished effect. Inhibitors can be divided on the basis of their mechanism of action into competitive, complex forming and mechanism-based inhibitors. Many natural products can have inhibitory effect on cytochromes. Therefore, changes in their pharmacokinetic profile can be observed when some of the natural products are co-administered with therapeutic drugs.

**Keywords:** Inhibitors, cytochromes, CYP450, modulators, herbal preparations

## 1 Uvod

Ljudje smo vsakodnevno izpostavljeni različnim snovem (ksenobiotikom) iz okolja, ki lahko predstavljajo nevarnost za človeški organizem. Večino ksenobiotikov biotransformacijski encimi pretvorijo v manj lipofilne snovi, ki se zato hitreje izločijo iz telesa. Oksidacija je verjetno najbolj pogosta reakcija biotransformacije ksenobiotikov, ki jo katalizirajo membransko vezane monooksigenaze - citokromi P450 (CYP450). CYP450 aktivirajo molekularni kisik za oksidacijo različnih endogenih snovi in ksenobiotikov, ki bi se v odsotnosti omenjenih encimov počasneje odstranjevali iz organizma, kar bi lahko vodilo v njihovo povečano zadrževanje v telesu in toksičnost. CYP450 katalizirajo več kot 40 različnih tipov reakcij in so značilni za nekatere bakterije, glive, rastline, žuželke in sesalce.

Mnogi ksenobiotiki, ki jih vnašamo v telo, vplivajo na aktivnost CYP450 bodisi kot induktorji njihove sinteze ali/in kot inhibitorji njihove aktivnosti. Tako indukcija kot inhibicija imata pomemben vpliv v farmakoterapiji, saj lahko posredno ali neposredno vplivata na zmanjšano ali povečano plazemsko koncentracijo sočasno apliciranih zdravilnih učinkovin. V mnogih primerih so posledice takšnih sprememb v aktivnosti CYP450 klinično nepomembne, v nekaterih primerih pa lahko pride do zmanjšane učinkovitosti, povečanega izražanja stranskih učinkov ali toksičnosti zdravilnih učinkovin, ki je lahko tudi življenjsko ogrožujoča (1). Ker je tematika induktorjev in inhibitorjev CYP450 zelo obširna, bomo v nadaljevanju prispevka predstavili samo inhibitorje CYP450, medtem ko bomo induktorje opisali v eni izmed naslednjih števil.

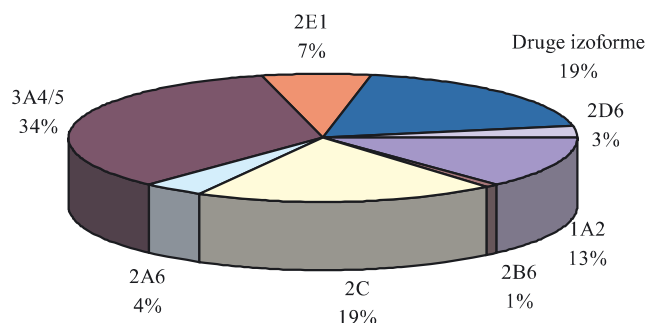
## 2 Nomenklatura in polimorfizem citokromov

Trenutno je znanih več kot 40 različnih izoform CYP450, ta številka pa se lahko, glede na zadnja odkritja v genomu, v prihodnjih letih poveča vsaj za deset. Izoforme CYP450 poimenujemo tako, da je za oznako CYP z arabsko številko označena družina, naslednja črka pomeni poddružino, arabska številka za njo pa označuje gen za to izoformo (CYP3A4) (2). Encimi CYP450 so razdeljeni v družine in poddružine glede na homologijo v aminokislinskem zaporedju. V isto družino spadajo vsi encimi, ki imajo več kot 40-odstotno homologijo v aminokislinskem zaporedju, v isto poddružino pa spadajo vsi citokromi ene družine, ki imajo več kot 55-odstotno homologijo sekvenc aminokislin. Glede na navedeno delitev poznamo vsaj 17 izoform, od katerih je več kot polovica (devet) udeleženih v biotransformaciji holesterola in steroidnih hormonov. Le družine od CYP1 do CYP4 so udeležene v biotransformaciji ksenobiotikov (1).

Izoforme CYP450 izkazujejo genetski polimorfizem, ki je zelo pomemben, saj deli populacijo v dva fenotipa - v hitre in počasne metabolizatorje. Vzrok take delitve je v tem, da različne izoforme, tudi če spadajo v isto poddružino, metabolizirajo zdravilne učinkovine z različno hitrostjo - ene hitreje in druge počasneje (3). Pri hitrih metabolizatorjih zato včasih ne uspemo doseči terapevtskih plazemskih koncentracij učinkovin, medtem ko lahko pri počasnih metabolizatorjih včasih dosežemo celo toksične koncentracije. Genetski polimorfizem je poleg tega tudi odgovoren za različne interakcije med zdravilnimi učinkovinami, pojav različnih stranskih učinkov in nastanek kancerogenih produktov (4). CYP450, za katere

je značilen fenotipski in/ali genotipski polimorfizem so CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1. Tudi za CYP3A4 je značilna visoka variabilnost, vendar pri tej izoformi še niso dokazali genetskega polimorfizma (1).

CYP450 izkazujejo, kot večina encimov, visoko regio in stereoselektivnost, poleg tega pa, za razliko od drugih encimov, izkazujejo substrati CYP450 veliko strukturno raznolikost. Razlog leži prav v velikem številu različnih izoform, ki so razporejene v različne družine in poddružine. Tako lahko za vsako od isoform rečemo, da morajo njeni substrati ustrezati določenim strukturnim karakteristikam (5). Zastopanost posameznih izoform v jetrih prikazuje slika 1.



Slika 1: Prisotnost izoform citokromov v jetrih (1)

Figure 1: Distribution of CYP450 isoforms in the liver (1)

Iz slike 1 je razvidno, da je najpomembnejša družina citokromov CYP3, saj predstavlja največji delež glede na zastopanost in delež substratov v biotransformaciji.

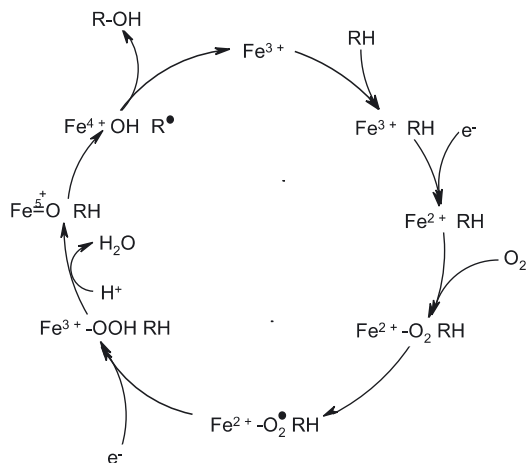
Večina spojin se v procesu biotransformacije pretvorijo v manj toksične spojine. Nekatere spojine pa se v procesu biotransformacije vseeno presnovijo v visoko elektrofilne produkte, ki so sposobni tvoriti kovalentne adukte z DNA. Tvorba epoksidov iz policikličnih aromatskih ogljikovodikov in metabolizem do nitrozaminov sta primera metabolizma s CYP1A, kjer prav tako nastanejo visoko reaktivni produkti (1).

### 3 Biokemične lastnosti citokromov

V evkariontskih celicah se CYP450 nahajajo kot membransko vezani hemoproteini, ki so zgrajeni iz dveh proteinskih komponent: iz hemskega proteina citokroma P450 in flavoproteina NADPH-CYP450 reduktaze, ki vsebuje kofaktorja flavin mononukleotid (FMN) in flavin dinukleotid (FDN). CYP450 je mesto vezave substrata in kisika ter njegove aktivacije, reduktaza pa skrbi za prenos elektronov iz NADPH na CYP450. Tretja komponenta je fosfolipid fosfatidilholin, ki pospeši prenos elektronov iz flavoprotein NADPH-CYP450 reduktaze na CYP450 (1).

Mehanizem reakcije, ki jo katalizira CYP450, še do danes ni v celoti pojasnjen. Predlagani mehanizem, ki je v veljavi, je predstavljen na

sliki 2. Gre za večstopenjski reakcijski mehanizem, kjer se substrat najprej reverzibilno veže v aktivno mesto CYP450 in se nato preko večih intermediatov oksidira. Reakcijski cikel se lahko s pomočjo ksenobiotikov ustavi na stopnji kompleksa superoksid-železo, kar vodi v nastanek reaktivnih kisikovih vrst (2).



Slika 2: Predpostavljen katalitski mehanizem oksidacije s citokromom P450. RH = substrat (2)

Figure 2: Proposed mechanism of substrate oxidation by cytochrome P450. RH = substrate (2)

## 4 Inhibitorji citokromov

Ekspresija CYP450 je regulirana z vrsto faktorjev, med drugim tudi z učinkovinami, s snovmi v hrani in z ostalimi ksenobiotiki. Tudi nekatere zdravilne učinkovine spremenijo delovanje CYP450 in tako spremenijo farmakokinetični profil ostalih zdravilnih učinkovin, ki so aplicirane poleg omenjene zdravilne učinkovine. Interakcije med zdravilnimi učinkovinami lahko razdelimo v dve skupini: v tiste, pri katerih je kapaciteta presnovne poti povečana (induktorji) in v tiste, pri katerih je zmanjšana (inhibitorji). Aplikacija dveh zdravilnih učinkovin, od katerih je ena inhibitor izoforme CYP450, s katero se presnovi druga aplicirana učinkovina, poveča plazemsko koncentracijo slednje, medtem ko aplikacija induktora zmanjša plazemsko koncentracijo druge učinkovine (6, 7, 8).

CYP450 so potencialna tarča inhibitorjev, kar vodi v farmakokinetične interakcije, ki so lahko tudi klinično signifikantne in življenjsko ogrožujoče. Glede na mehanizem delovanja v grobem ločimo tri tipe inhibitorjev (2):

- Kompetitivni inhibitorji (npr. antimikotiki)

Tekmovanje za aktivno mesto med dvema učinkovinama je najpogostejši tip inhibicije. Ko zmanjka kompetitivnega inhibitorja je inhibicija končana in encimska aktivnost se obnovi. Inhibicija je takojšnja, že s prvim odmerkom učinkovine.

- Nekompetitivni kompleksirajoči inhibitorji (npr. makrolidni antibiotiki)

Po metabolični pretvorbi nastanejo spojine, ki tvorijo z aktivnim mestom CYP450 intermediate, ki so zelo stabilni (ireverzibilni).

- Samomorilski substrati (npr. etinilestradiol)

Učinkovina se med procesom oksidacije pretvori v aktivni intermediat, ki alkilira aktivno mesto istega ali drugega encima.

Zadnji dve obliki inhibicije sta ireverzibilni in trajata dlje kot kompetitivni tip inhibicije, kar pomeni, da se morajo po prenehanju aplikacije inhibitorja encimi na novo sintetizirati.

Največji efekt inhibicije je opazen pri CYP3A4, saj ta izoforma metabolizira največji delež učinkovin. Poleg tega je CYP3A4 pomemben za metabolizem endogenih snovi - testosterona, androstendiona in progesterona (9).

Posamezni tipi inhibitorjev glede na mehanizem delovanja in njihovi predstavniki so prikazani v preglednici 1, medtem ko so inhibitorji po posameznih izoformah prikazani v preglednici 2.

Med kompleksirajoče inhibitorje spadajo mnoge zdravilne učinkovine, najbolj značilni so metilendioksibenzeni, alkilamini in hidrazini, ki tvorijo po presnovni aktivaciji stabilne komplekse s prostetično skupino CYP450. Značilnost primarnih aminov je, da se

Preglednica 1: Predstavniki inhibitorjev citokromov razvrščenih glede na mehanizem delovanja (1, 2, 10, 11)

Table 1: Cytochrome inhibitors representatives divided on the basis of their mechanism of action (1, 2, 10, 11)

| Kompetitivni inhibitorji | Kompleksirajoči inhibitorji              | Samomorilski inhibitorji |
|--------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| antimikotiki             | makrolidni antibiotiki                   | kloramfenikol            |
| ciklosporin              | nevroleptiki                             | ciklofosamid             |
| metirapon                | triciklični antidepresivi                | etinilestradiol          |
| indinavir                | selektivni zaviralci privzema serotonina | desogestrel              |
| nikotinska kislina       | lidokain                                 | gestoden                 |
| nikotinamid              | izoniazid                                | noretisteron             |
| fluorokinoloni           |                                          | paroksetin               |
| makrolidni antibiotiki   |                                          |                          |

Preglednica 2: Prikaz inhibitorjev (učinkovin) različnih izoform citokromov (11, 15, 16, 17)

Table 2: Drugs that are inhibitors of various cytochrome isoforms (11, 15, 16, 17)

| Izoencim     | Inhibitor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CYP1A1       | ketokonazol                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CYP1A2       | cimetidin, fluorokinoloni (ciprofloksacin, enoksacin, levofloksacin, ofloksacin), fluvoksamin, tiklopidin, mikonazol, eritromicin, klaritromicin, kofein, izoniazid, lansoprazol, lidokain, fenacetin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CYP2A6       | 8-metoksipsoralen, pilokarpin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| CYP2B6       | tiotepa, mikonazol 8-metoksipsoralen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| CYP2C8       | trimetoprim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| CYP2C9       | sulfametoksazol, NSAID (diklofenak), amiodaron, izoniazid, tiklopidin, azoli (ketokonazol, flukonazol), itraconazol, cimetidin, sulfonamidi, varfarin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CYP2C19      | TCA (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin), antidepresivi (fluoksetin, fluvoksamin), azoli (mikonazol, ketokonazol), inhibitorji H <sup>+</sup> črpalke (lansoprazol, omeprazol), tiklopidin, kloramfenikol, felbamat, flurbiprofen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| CYP2D6       | amiodaron, kinidin, cimetidin, H <sub>1</sub> -antagonisti (klorfeniramin, difenhidramin), SSRI (fluoksetin, paroksetin, amitriptilin) citalopram, desmetilcitalopram, inhibitorji MAO (sertralin), nevroleptiki (haloperidol, tioridazin), metadon, ritonavir, TCA (amitriptilin, nortriptilin, imipramin, desipramin, klomipramin), ranitidine, celekoksib, mikonazol, β-antagonisti (acebutolol, betaksalol), amiodaron, nevroleptiki (klorpromazin, haloperidol), citalopram, flekainid, propafenon, flufenazil, fluvastatin                                                            |
| CYP2E1       | disulfiram                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CYP3A4, 5, 7 | HIV protivirusne učinkovine (delavirdin, indinavir, nelfinavir, ritonavir, sekvinavir), amiodaron, cimetidin, makrolidi (klaritromicin, eritromicin), diltiazem, fluvoksamin, grenivkin sok, itraconazol, imidazoli (ketokonazol, klotrimazol, flukonazol, itraconazol), nefazodon, troleandomicin, zaviralci kalcijevih kanalčkov (verapamil, nifedipin, felodipin), kloramfenikol, inhibitorji HMG-CoA reduktaze (atorvastatin, fluvastatin), kanabinoidi, klemastin, TCA (klomipramin, desipramin), ciklosporin, glibenklamid, ifosfamid, midazolam, propoksifen, rivastatin, tamoksifen |

*N*-hidroksilirajo in nato *N*-oksidirajo do nitrozo funkcionalne skupine, ki kelira železo v hemu in stabilizira fero obliko (12). Pri aminih, ki so substituirani z alkiino skupino, pride ponavadi do dealkiliranja in nato do nadaljnje pretvorbe v nitrozo spojino (2, 13).

Samorilski inhibitorji imajo ponavadi funkcionalne skupine, ki se oksidirajo do reaktivnih produktov. Sem spadajo predvsem učinkovine z nenasičenimi C-C vezmi, obročni sistemi s furanom, kloramfenikol, spironolakton in nekatere spojine z dušikom (2). Reaktivni intermediati, ki nastanejo z biotransformacijo, alkilirajo prostetično hemsko skupino ali proteinski del CYP450 (14).

## 4.1 Rastlinski inhibitorji

Pripravke iz rastlin mnogokrat uporabljamo v kombinaciji z zdravilnimi učinkovinami, kar lahko vodi v možne farmakokinetične ali farmakodinamične interakcije. V klinični praksi poznamo mnogo poročil o interakcijah med rastlinskimi pripravki in zdravilnimi učinkovinami, katerih posledica je bil spremenjen učinek in/ali stranski učinki. Ugotovimo lahko spremenjeno absorpcijo, presnovo, porazdelitev in izločanje učinkovin. Spremenjena plazemska koncentracija učinkovin je lahko posledica indukcije ali inhibicije predvsem CYP450 v jetrih (16).

Preventiva pred kancerogenimi snovmi postaja v današnjih časih vse pomembnejša. Med potencialnimi kemopreventivnimi snovmi so tudi naravnimi fenoli, med katere spadajo enostavni fenoli, fenolne kisline, derivati hidroksicimne kisline in najpomembnejši - **flavonoidi**, ki so antioksidanti s protikancerogenim delovanjem. Flavonoide najdemo v sadju, zelenjavi, oreščkih, pijačah iz sadja, kot sta zeleni čaj in vino pa tudi v nekaterih zdravilnih rastlinah, npr. *Ginkgo biloba*. Hrana, bogata s flavonoidi, ščiti pred različnimi oblikami raka predvsem z antioksidativnim delovanjem in preko inhibicije CYP1A1 ter CYP2E1, ki sta odgovorna za biotransformacijo nekaterih prokancerogenov (benzo[a]pireni) v kancerogene. Mehanizem inhibicije še ni poznan, domnevajo pa, da nekateri flavonoidi vplivajo na redukcijsko aktivnost CYP450 in blokirajo prenos elektronov. Najbolj raziskan flavonoid je kvarcetin (slika 3), ki se nahaja v visokih koncentracijah v sadju, zelenjavi, čaju in vinu. Flavonoidi imajo lahko dvojno delovanje in so lahko inhibitorji ali induktorji CYP 450 ter, odvisno od strukture, modulirajo encime druge faze. Znano je, da so flavonoidi s hidroksi substituenti inhibitorji, brez hidroksi substituentov pa induktorji CYP450 (18, 19).

Poleg flavonoidov so v rastlinah pogosto prisotni tudi **furanokumarini**. Le-ti se v manjših količinah nahajajo v družinah *Umbelliferae*, *Rutaceae*, *Moraceae* in *Leguminosae* in ravno tako kot flavonoidi inhibirajo ali inducirajo CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A5, CYP2A6, CYP2B1, CYP6B1/3, CYP6B4 ali CYP6D1. Zaradi različne porazdelitve inhibitornih furanokumarinov po družinah imajo različne vrste rastlin različne učinke. Poročajo pa, da je inhibicija neizrazitejša pri furanokumarinih iz soka grenivk. Že enkratna izpostavitve standardnim odmerkom grenivkega soka inhibira intestinalni CYP3A4 za 3 dni. Pri ljudeh je interakcija soka grenivke z zdravilnimi učinkovinami posledica reverzibilne in ireverzibilne inhibicije intestinalnega CYP3A4 z geraniloksi derivati furanokumarinov, predvsem z 6', 7'-dihidroksibergamotinom (DHB), bergamotinom (slika 3) in z dimeroma furanokumarinov, GF-I-1 in GF-I-4. Furanokumarini so substrati za CYP450, nastali epoksidni

derivati furanokumarinov (epoksidi) pa se ireverzibilno vežejo z apoproteinom. Ker učinek soka traja več kot 24 ur, pogosto uživanje značilno poveča AUC in  $c_{max}$  številnih učinkovin. Inhibicijo izoforme CYP3A4 lahko pričakujemo ob uživanju soka grenivke skupaj z ciklosporinom, imidazolom, midazolamom, triazolamom, verapamilom, sekvinavirom, triazolamom, metadonom ter kalcijevimi antagonisti. Posledice so bile številni stranski učinki (20, 21).

Furanokumarin **8-metoksipsoralen** (slika 3), ki se nahaja v peteršilju in pastinjaku, je tudi inhibitor CYP450 in se uporablja v terapiji psoriaze, vitiliga in v kombinaciji z UV obsevanjem. Je močan ireverzibilni inhibitor CYP2A6 in CYP2B1 pri glodalcih in pri ljudeh (16).

**Izotiocianati**, ki se sprostijo po encimski aktivaciji, se nahajajo v zelju, cvetači in brokoliju v obliki glukozinolatov. Izotiocianati kompetitivno in ireverzibilno inhibirajo CYP1A1, CYP1A2, CYP2A1 in CYP2B1, ki so odgovorni za aktivacijo prokancerogenov. Aktivirajo se lahko do izocianatov ali aldehydov, ki so reaktivni in reagirajo s hemom. Feniletilizotiocianat (slika 3) zato zavira pljučno kancerogenezo, ki jo povzročajo nitrozamini iz tobačnega dima (ni znano, da že tobak vsebuje N-nitrozamine, ti nastajajo pri gorenju/tlenju), benzilizotiocianat (slika 3) pa učinkovito zavira nastajanje pljučnih tumorjev, povzročenih z benzo[a]pirenom. Opisani učinki niso samo posledica zaviranja CYP450 temveč tudi aktivacije encimov 2. faze (16).

Česen (*Allium sativum*) je pogosto uporabljena začimba in zdravilo. **Organožveplove spojine**, ki se tvorijo encimatsko po poškodbi celic, so glavna aktivna sestavina česna. Ekstrakti česna inhibirajo različne izoforme CYP450, medtem ko so pri študijah na podganah in miših največkrat opazili indukcijo encimov. Najbolje raziskana učinkovina iz česna je **dialilsulfid** (odgovoren za značilen vonj in okus česna, slika 3), ki ga CYP2E1 oksidira do dialilsulfoksida in naprej do dialilsulfona. Vse te spojine se oksidirajo na eni izmed terminalnih dvojnih vezeh do monoalilepoksida, ki se kovalentno veže na hem ali apoprotein. Inhibicija CYP2E1 učinkovito inhibira metabolizem paracetamola, tetraklormetana, tioacetamida, benzopirena, in N-nitrozodimetilamina do kancerogenih metabolitov ter posledično preprečuje mnoge oblike raka (pljučnega adenoma, raka požiralnika, raka kolona hepatocelularnega karcinoma itd.) (16, 22)

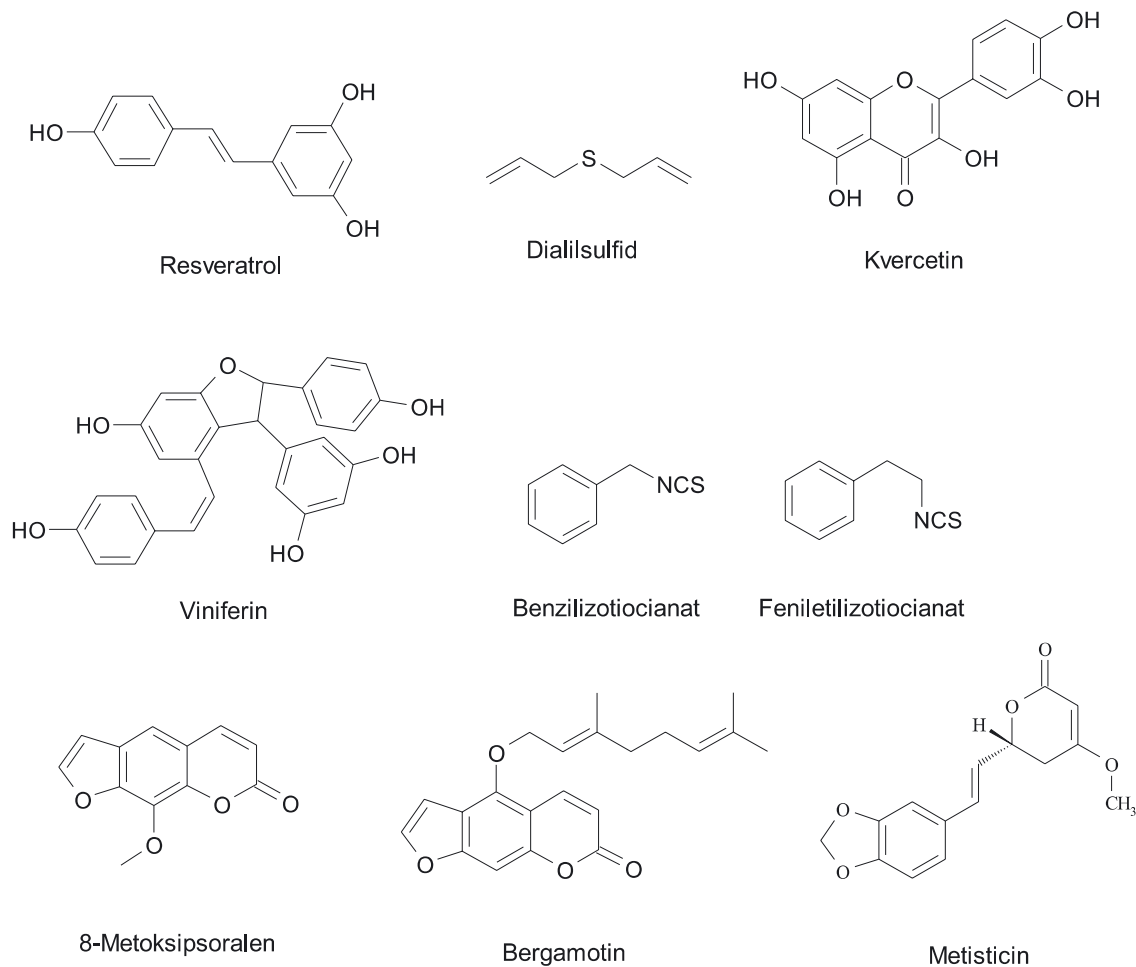
Znano je, da **rdeče vino** inhibira CYP3A4 in podvoji AUC ter  $c_{max}$  cisaprida, ki je substrat CYP3A4. Učinek pripisujejo resveratrolu (slika 3) in njegovemu dimeru,  $\epsilon$ -viniferinu (slika 3), polifenolnemu derivatu, ki ga najdemo v rdečem vinu, grozdju in arašidih in se sintetizira kot odgovor na infekcijo s plesnijo (16, 23).

Za **ginkolne kisline** iz ginka (*Ginkgo biloba*) so v *in vitro* poskusih dokazali, da inhibirajo CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4, hkrati pa je bil v poskusih na živalih dokazan tudi inducirajoči učinek na nekatere izoforme. Zaenkrat še ni jasno, če je učinek ginka tudi klinično signifikanten, čeprav v literaturi poročajo o nekaterih stranskih učinkih (spontane krvavitve), za katere še ne vemo, če so posledica inhibicije CYP450 (24).

**Kava kava** (*Piper methysticum*) je rastlina iz področja Polinezije, Malezije in Mikronezije, ki se učinkovito uporablja za zdravljenje anksioznosti in nespečnosti. Inkubacija ekstraktov kave z jetrnimi

mikrosomi inhibira CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 4A9/11, kar pripisujejo glavnima učinkovinama metisticinu (slika 3) in dihidrometisticinu, ki spadata med kavalaktone in imata v svoji strukturi metilendioksibenzensko strukturo. Zaradi resnih stranskih učinkov je bila uporaba droge prepovedana v Švici in Nemčiji (19, 20).

Zgoraj naštetе spojine, ki se nahajajo v rastlinah, so samo najpomembnejše od tovrstnih spojin, ki inhibirajo CYP450. V literaturi smo našli številna poročila inhibicije CYP450, vendar naštevanje teh primerov zaradi nejasnega delovanja ali majhnega vpliva na CYP450 presega obseg tega članka.



Slika 3: Glavne učinkovine v rastlinah, ki so odgovorne za inhibitorni učinek

Figure 3: Main substances present in herbs, which are responsible for the inhibitory effect

## 5 Sklep

Mnogi ksenobiotiki lahko inhibirajo delovanje CYP450 in tako vstopajo v interakcije s sočasno vnešenimi zdravilnimi učinkovinami, endogenimi snovmi ali s potencialnimi karcenogenimi snovmi. Za uspešno izvajanje terapije je poznavanje interakcij med učinkovinami zelo pomembno, saj je istočasna aplikacija dveh različnih zdravil v vsakodnevni klinični praksi povsem običajen pojav. Inhibitorje in induktorje CYP450 s svojim delovanjem povečajo možnost neželenih ali toksičnih učinkov oziroma zvečajo ali zmanjšajo terapevtski učinek.

Presnovo zdravilnih učinkovin lahko modilirajo tudi sestavine zdravilnih rastlin in vsakdanje prehrane, česar se še vedno premalo zavedamo. Med laično populacijo namreč še vedno prevladuje prepričanje, da so rastlinski pripravki varni in brez neželenih učinkov, kar je seveda daleč od resnice. Leta 1999 () je bil objavljen podatek, da v ZDA kar 18 odstotkov odrasle populacije poleg zdravil na recept jemlje rastlinske ali vitaminske pripravke, kar lahko bistveno vpliva na potek terapije. Poznavanje interakcij zdravilnih učinkovin z drugimi učinkovinami, snovmi iz zdravilnih rastlin ali sestavinami prehrane postaja tako vse pomembnejše za ustrezno terapijo pacienta.

## 6 Literatura

- Hasler AJ, Estabrook R, Murray M, Pikuleva I, Waterman M, Capdevila J, Holla V, Helvig V, Falck JR, Farrell G, Kaminsky LS, Spivack SD, Boitier E, Beaune P. Human Cytochromes. *Mol Aspects Med* 1999; 20: 1-137.
- Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery. 5<sup>th</sup> Ed. Vol. 1. Principles and practice., M. E. Wolff ed., New York: John Wiley & Sons, Inc., 1995: 135-144.
- Hu Y, Oscarson M, Johansson I, Yue QY, Dahl ML, Tabone M, Arinco S, Albano E, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of human CYP2E: Characterisation of two variant alleles. *Mol Pharmacol* 1997; 51: 370-376.
- Mamiya K, Iairi I, Shimamoto J. The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenitoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: Studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia* 1998; 39: 1317-1323.
- Porter TD, Coon MJ. Cytochrome P450: multiplicity of isoforms, substrates and catalytic and regulatory mechanisms. *J Biol Chem* 1991; 266: 13469-13472.
- Morgan ET. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 207-212.
- <http://medicine.iupui.edu/flockhart>.
- <http://www.anaesthetist.com/physiol/basics/metabol/cyp/cyp.htm>.
- Usmani KA, Rose RL, Hodgson E. Inhibition and activation of the human liver microsomal and human cytochrome P450 3A4 metabolism of testosterone by deployment-related chemicals. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 384-391.
- Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., L. L. Brunton, J.S. Lazo, K. L. Parker eds., New York : McGraw-Hill, Medical Publishing Division, 2006: 71-91.
- [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
- Shinn AF. Clinical relevance of cimetidine drug interactions. *Drug Saf* 1992; 7: 245-267.
- Murray M, Hetnarski K, Wilkinson CF. Selective inhibitory interactions of alkoxymethylenedioxybenzenes towards monooxygenase activity in rat hepatic microsomes. *Xenobiotics* 1985; 15: 369-367.
- Roberts ES, Hopkins NE, Foroozesh M, Alworth WL, Halpert JR, Hollenberg PF. Inactivation of cytochrome P450s 2B1, 2B4, 2B6 and 2B11 by arylalkynes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1242-1248.
- Park JY, Kim K.A, Kim SL. Cloramphenicol Is a Potent Inhibitor of Cytochrome P450 Isoforms CYP2C19 and CYP3A4 in Human Liver Microsomes. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3464-3469.
- Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJD. Herbal bioactivation: The good, the bad and the ugly. *Life Sciences* 2004; 74: 935-968.
- Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, Wilson JW, Romkes M. *In vivo* modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 401-411.
- Schwarz D, Kisselev P, Roots I. CYP1A1 genotype-selective inhibition of benzo[a]pyrene activation by quercetin. *Eur J Cancer* 2005; 41: 151-158.
- Galati G, O'Brien P. Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolic significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 287-303.
- Guo LQ, Yamazoe Y. Inhibition of cytochrome P450 by furanocoumarins in grapefruit juice and herbal medicines. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 129-136.
- Ho PC, Saville DJ. Inhibition of human CYP3A4 activity by grapefruit flavonoids furanocoumarins and related compounds. *J Pharm Pharmacol Sci* 2001; 4, 217-227.
- Yang CS, Chhabra SK, Hong JY, Smith TJ. Mechanisms of Inhibition of Chemical Toxicity and Carcinogenesis by Dialyl Sulfide (DAS) and Related Compounds from Garlic. *J Nutr* 2001; 131: 1041S-1045S.
- Piver B, Berthou F, Dreano Y, Daniele L. Differential inhibition of human cytochrome P450 enzymes by  $\epsilon$ -viniferin, the dimer of resveratrol: a comparison with resveratrol and polyphenols from alcoholized beverages. *Life Sci* 2003; 73: 1199-1213.
- Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs* 2001; 61:2163-2175.
- Smolinske SC. Dietary supplement-drug interactions. *J Am Med Womens Assoc* 1999; 54: 191-195.