

SİTOKROM P450 ENZİMLERİ ve PSİKOTROP İLAÇLAR

Dr.Nesrin Karamustafaloğlu*, Dr.H.Erdem Karaman**, Dr.Nihat Alpay***

ÖZET

Sitokrom P450 enzimlerinin ilaç metabolizmasındaki öneminin fark edilmesi çok yenilerde olmuştur. Sitokrom P450 enzimlerinin çeşitliliği, özgül metabolizmaları ve bireyler arası farklılık göstermesi hakkındaki bilgiler hızla artmıştır. Bu yazıda sitokrom P450 sistemleriyle ilgili genel bilgiler verilmiş ve klinik psikofarmakolojiyle ilgileri dikkate alınarak P450 2D6, 1A2, 2C, 3A4 ve 2E1 sitokrom enzimleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Sitokrom P450 enzimleri, psikotrop ilaçlar.
Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 7:(1-4)(11 - 16), 1997.

SUMMARY

CYTOCHROME P450 ENZYMES AND PSYCHOTROPIC DRUGS

The discovery of the importance of cytochrome P450 enzymes in drug metabolism has been very recently. The information about the diversity, specificity and interindividual variation of cytochrome P450 enzymes is increasing rapidly. In this article, general information about cytochrome P450 system has been given and cytochrome enzymes P450 2D6, 1A2, 2C, 3A4 and 2E1 has been overviewed considering their clinical psychopharmacology.

Key words: Cytochrome P450 enzymes, psychotropic drugs.
Bull. Clin. Psychopharmacol., 7:(1-4)(11 - 16), 1997.

*Psikiyatri Uzmanı, **Psikiyatri Asistanı, ***Psikiyatri Klinik Şefi
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

ilaç metabolizmasıyla ilgili çalışmalar uzun zamandan beri devam etmekte birlikte son 5-10 yıl içerisinde bu konuda olağanüstü gelişmeler olmuştur. Sitokrom P450 enzimleri oksidasyon ve redüksiyona uğrayabilme, organik moleküllere oksijen ve elektron taşıyabilme ve bağlanabilme kapasiteleri olan izoenzimlerin oluşturduğu geniş bir gruptur(1). Sitokrom P450 enzimleri steroidlere, yağ asitlerine, vitaminlere ve yabancı maddelere oksijen taşıyabilir. Bu enzimler ışığı 450 nm. frekansında emdikleri için sitokrom P450 olarak isimlendirilmişlerdir ve bunlar hepatositlerde en yüksek konsantrasyonda bulunmakla birlikte başka dokularda da görülebilirler. Tiplerine göre hücrenin mitokondrisinde veya endoplazmik retikulumunda bulunabilirler(2).

P450 sistemleriyle ilgili olarak, belirli bir ilacın metabolizmasında yer alan spesifik izoenzimlerin belirlenmesi çok önemlidir. Belirli P450 izoenzimlerinin standardizasyonunun yapılması için araştırma ilaçları kullanılmıştır. Örneğin; mefenitoin 2C19 ve kafein 1A2 için araştırma ilacı olarak kullanılmıştır. Bunun yanısıra debrisoquine(3) ve spartein 2D6, bir kas gevşetici olan klorzoksazon ise 2E1 için araştırma ilacı olarak kullanılmıştır. İnsanlarda en az 30 çeşit P450 enzimi belirlenmiş olup bazen örtüşen özellikleri olsa da özgüdürlük ve hepsi birbirinden farklıdır.

İzoenzim protein molekülleri, peptid zincirlerinin aminoasit diziliminde en az %40 benzerliğiyle belirlenmiş 10 kadar aile mevcuttur. Örneğin; 2D6'daki 2, 1A2'deki 1 aileyi göstermektedir. Aynı alt

aile grubunda tüm enzimler en azından %55 oranında aminoasit dizilim benzerliğine sahiptirler. 2D6'daki D harfi 1A2'deki A harfi alt aileyi göstermektedir. Son sayı ise alt aile içindeki belirli enzim için kodlanan geni belirtmektedir. Örneğin; 2D6'daki 6, 1A2'deki 2 bu enzimler için kodlanan geni göstermektedir(2).

Desimipramin gibi trisikliklerin doz aralığının bireylere göre değişkenlik gösterdiği, plazma moniterizasyonu yapılabilmesiyle farkedilen bir özelliktir. Benzer dozda trisiklik alan hastalarda plazma dozu olarak bireysel farklılıklar birbirinin 50 katı olabilir. İlaç klirensi temel olarak metabolizma tarafından belirlenir. İlaçları metabolize eden bu enzimlerin bulunması nöropsikofarmakoloji için büyük bir katkıdır(4).

ilaçların birbirleriyle karşılıklı etkileşimlerini görmek amacıyla P450 enzimlerinin özelliklerini bilmek çok önemlidir. P450 enzimi tarafından metabolize edilen herhangi bir ilaçla, bu enzimi inhibe eden başka bir ilaç arasında ilaç etkileşim potansiyeli mevcuttur. P450 enzim düzeyleri şahıslar arasında da farklılık gösterebilmektedir. Bazı enzimler bir kişide diğerine göre 30 kat daha aktif olabilmektedir. Bunun yanı sıra bazı enzimler bazı kişilerde hiç bulunmamaktadır. Her bir enzimin beyaz, sarı veya siyah ırktaki görülme oranları da birbirinden farklı olabilmektedir.

P450 enzimlerinden P450 2D6, 2C19, 1A2, 3A3, 3A4 ve 2E1 psikotrop ilaçlarla en yakından ilgili olduğundan aşağıda tek tek ele alınacaklardır.

P450 2D6

Sitokrom P450 izoenzimleri arasında psikiyatrik ilaçları en yakından ilgilendiren izoenzim P450 2D6'dır. Bir çok ilaç bu izoenzim tarafından metabolize edilmektedir.

Bu enzim beyinde de hepatic enzimin benzeri olarak tesbit edilmiş olup dopamin taşınmasıyla bağlantılı gibi gözükmektedir. Karaciğer tarafından belirlenen 2D6 miktarı anksiyete ve sosyal adaptasyon, yiyecek tercihi ve kötüye kullanılan maddeler üzerinde etkili olabilmektedir(3,5). Beyinde bu enzim karaciğerdeki düzeyinin %0.25'i oranında bulunsa bile, beyindeki ilaç konsantrasyonu üzerinde anlamlı bir etkisi mevcuttur. Bu özellik bazı psikotrop ajanların farklı cevaplar göstermelerinde hepatic metabolizmanın yanısıra merkezi metabolizmanın da etkili olabileceğini düşündürmektedir(1).

P450 2D6 ilaç konsantrasyonu belirleyici rolünün yanısıra dopaminerjik faaliyet için de faydalı bir belirteçtir. Zayıf 2D6 metabolize edenlerde, antipsikotik plazma düzeylerinde olan artışla açıklanamayacak düzeyde ekstrapiramidal sistem bulguları görülmektedir(1).

Zayıf metabolize eden bireylerde ilaçların biyoyeterliliği ve plazma konsantrasyonları daha yüksek olmakta, ilaçların yarı ömrü uzamakta ve bu

sistemle metabolize olan ilaçların standart dozlarına olan farmakolojik yanıt abartılı olabilmektedir.

Bu enzimle metabolize olan ilaçlarla, bu P450 enzimi inhibe eden ilaç birlikte verildiğinde kolay metabolize eden kişiler, birlikte metabolize ediciye dönüşmektedir. Kolay metabolize edicilikten zayıf metabolize ediciye dönüşüm inhibitör ajanın enzim üzerine olan etkisi, inhibitörün dozu ve tedavinin süresiyle bağlantılıdır.

Tablo 1 de P450 2D6'nın metabolize ettiği psikotrop ilaçlar, Tablo 2 de de P450 2D6'nın kuvvetli inhibitörleri görülmektedir.

Amitriptilin, klomipramin, desimipramin ve imipramin bu enzim tarafından hidroksile edilmektedir (6). Fluvoksamin dışındaki tüm SSRI'leri P450 2D6'nın güçlü inhibitörleridir(7). Kinidin ise P450 2D6'nın en güçlü inhibitörüdür. SSRI'leriyle trisiklikler kombine edildiğinde trisiklik antidepresan serum konsantrasyonlarında belirgin bir artış saptanmaktadır (8). Bunun yanısıra paroksetin 20 mg., trazodon 50mg. Kombinasyonu sonucu serotonerjik sendrom olduğu bildirilmiştir(6).

Kodeinin morfine dönüşümü P450 2D6 ile bağlantılıdır. Bu değişim oldukça önemlidir. Çünkü kodein analjezik etkisini birincil olarak morfin yolu ile

Sarı ve siyah ırkta beyaz ırka göre zayıf metabolize ediciler daha fazla bulunmuştur. Beyaz ırkın %5-

10'unda ise bu enzimin bulunmadığı tesbit edilmiştir.

P450 2C

2C9,2C10ve 2C19 enzim alt ailelerini içerir. İmipramin,klomipramin ve amitriptilin bu enzim yoluyla demetilize olmaktadır. Sitalopram, fenitoin, moklobemid ve diazepam bu enzim tarafından metabolize edilmektedir. SSRI'leri ile birlikte diazepam veya fenitoin kullanıldığında diazepam ve fenitoin düzeylerinde artış görülebilmektedir(6).

Warfarin de P450 2C tarafından metabolize edilmektedir(6). SSRI'leri ile birlikte warfarin kullanıldığında protrombin zamanının uzayabileceği ve kanamalara yol açabileceğinden hasta dikkatle izlenmelidir(10).

Sitokrom P450 C enzimleri de genetik polimorfizm gösterebilmektedir.

P450 1A2

Takrinin hidroksilasyonundan sorumludur.Bunun yanısıra asetaminofen, fenasetin, kafein ve teofilinin metabolizmasında rol oynar(1). Klozapinin de bu enzim yoluyla metabolize olduğu düşünülmektedir(6). Fluvoksamin ise bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür(2) ve bu özelliği ile diğer SSRI'lerinden farklılık göstermektedir.

Haloperidol ve klozapin gibi antipsikotikler fluvoksamin ile birlikte kullanıldığında bu antipsikotiklerin serum konsantrasyonlarında artış olduğu bildirilmiştir(11,12).

100 mg. Fluvoksamin, idame tedavisinde imipramin kullanan hastalarda imipramin plazma düzeyini

anamlı bir şekilde artırırken, desimipraminin konsantras-yonlarında değişiklik yaratmamaktadır. Bu bulgu imipraminin demetilizasyonunun fluvoksamin tarafından belirgin şekilde inhibe edildiğini düşündürmektedir (6).

Bu enzim için de zayıf metabolize edicilerin oranı %12 hızlı metabolize edicilerin oranı %40 bulunmuştur. Sarı ırkla beyaz ırk arasında metabolize edici özellikler açısından farklılıklar mevcuttur. Bunun yanısıra sigara kullanımı, kömürde pişmiş gıdalar ve lahana yenmesi bu enzimi indüksiyona uğratmaktadır(13).

P450 3A4

P4503A4,karbamazepin,alprazolam,midazolam ve triazolamin metabolizmasını sağlamaktadır (14). Ketakonazol(15) ile bu enzimin inhibe olması terfenadin düzeyini çok arttırmakta ve yüksek düzeyde metabolize olmamış terfenadin QT uzaması ve ventriküler aritmilere yol açabilmektedir(16). Fluoksetin,terfenadin birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Simetidin ve greyfurt suyu bu enzimi güçlü olarak inhibe etmektedir.

P450 3A4 enzimi karaciğerdeki invitro karaciğer örneklerinin %60'ını oluşturmaktadır. Bu enzim psikotrop ilaçların yanısıra terfenadin, astemizol, kalsiyum kanal blokerleri, siklosporin, eritromisin, steroidler, kodein, kinidin ve lidokain gibi önemli farmakolojik ajanları da metabolize etmektedir.

Bu enzimin genetik polimorfizm gösterebileceğiyle ilgili halen mevcut bir bilgi yoktur.

P450 2E1

Fenol ve etanol gibi küçük moleküllerin metabolizmasından sorumludur.Ayrıca izofluran enfluran gibi anesteziik maddeler P450 2E1 ile metabolize olmaktadır.Bu enzim disulfiram tarafından inhibe edilir ve alkol tarafından indüksiyona

uğramaktadır(1). Artmış lipid peroksidasyonu yoluyla P450 2E1'in alkolün ortaya çıkardığı karaciğer hastalıklarıyla ilişkili olabileceği bazı yazarlar tarafından öne sürülmüştür(17).

SONUÇ

Psikotrop ilaçların metabolizmasında P450 enzimlerinin öneminin fark edilmesi psikiyatride yeni bir çığır açmıştır. Psikotrop ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkan bireyler arası ilaç etkinliği ve yan etkilerin farklılığını açıklamada yeni bilgiler sağlanmıştır(18).

İlaç etkileşimlerinin psikotrop ilaçlar ve diğer kullanılan ilaçların seviyesini açıklamadaki rolü belirlenmiştir. Dar tedavi aralığı olan trisiklik antidepressanlar,

karbamazepin ve antipsikotikler gibi ilaçların diğer ilaçlarla etkileşimleri göz önüne alınarak bu ilaçların dikkatle uygulanması gerekir.Bunun yanısıra P450 enzimleriyle metabolize olan herhangi bir ajanla bu enzimi inhibe eden başka bir ajan arasında ilaç etkileşimi potansiyeli olabileceği unutulmamalıdır. Klinik olarak anlamlı olabilecek ilaç etkileşiminde genetik polimorfizmi de gözden kaçırılmamalıdır.

TABLO-1 :P450 Enzimleri tarafından oksidatif metabolize edilen ajanlar

<u>P4502D6</u>	<u>P450 2C</u>	<u>P450 3A4</u>	<u>P4501A2</u>
Amitriptilin	Amitriptilin	Amitriptilin	Amitriptilin
Dezimipramin	Diazepam	Alprazolam	Fenasetin
Dekstrometorfan	Fenitoin	Deksametazon	Fluvoksamin
Fluoksetin	Heksobarbital	Dekstrometorfan	Haloperidol
Haloperidol	İmipramin	Eritromisin	İmipramin
İmipramin	Klomipramin	İmipramin	Kafein
Klomipramin	Moklobemid	Karbamazepin	Klomipramin
Kodein	Omeprazol	Kinidin	Klozapin
Maprotilin	Sitalopram	Klomipramin	Takrin
Mianserin	Tolbutamid	Lidokain	Teofilin
Nortriptilin	Warfarin	Midazolam	Verapamil
Paroksetin		Nefazodon	
Perfenazin	<u>P450 2E1</u>	Sertralin	
Propranolol	Aseton	Terfenadin	
Remoksiprid	Anilin	Triazolam	
Risperidon	Enfluran	Verapamil	
Tiyoridazin	Etanol	Vinblastin	
Trazodon	Fenol		
Venlafaksin	İzofluran		

TABLO-2 :P450 Enzimlerinin güçlü inhibitörleri

<u>P450 2D6</u>	<u>P450 2C</u>
Desimipramin	Fluoksetin
Desmetilsertralin	Noretindron
Diltiazem	Omeprazol
Flufenazin	
Fluoksetin	<u>P450 1A2</u>
Haloperidol	Fluvoksamin
Kinidin	Teofilin
Klorpromazin	
Levopromazin	<u>P450 3A4</u>
Lobelin	Eritromisin
Moklobemid	Fluoksetin
Norfluoksetin	Flukanazol
Paroksetin	Greyfurt suyu
Perfenazin	Ketokonazol
Sertralin	Nefazodon
	Sertralin
	Simetidin

KAYNAKLAR

1. Pollock BG.Recent developments in drug metolism of relevance to psychiatrists.Harvard Rev Psychiatry 1994;2:204-213
2. Preskorn SH.Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors.1st ed. Professional Communications, inc.:1996.
3. LLerena A,Edman G,Cobaleda J,Benitez J,Schalling D,Bertilsson L.Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity:suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of cytochrome P4502D6.Acta Psychiatr Scand 1993;87:23-28
4. Pollock BG,Perel JM. Tricyclic antidepressants: contemporary issues for therapeutic practice. Can J Psychiatry 1989;34:609-617
5. Britto MR,McKean HE,Bruckner GG,Wedlund PJ.Polymophisms in oxidative drug metabolism: relationship to food preference.Br J Clin Pharmacol 1991;32:235-237
6. Nemeroff CB, DeVana CL, Pollock BG. Newer antidepressants and the cytochrome P450 system.Am J Psychiatry 1996;153:311-320
7. Crewe HK,Lennard MS,Tucker GT,Woods FR,Haddock RE.The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P450 2d6(CYP2D6)activity in human liver microsomes.Br J Clin Pharmacol 1992;34:262-265
8. Vaughan DA:Interaction of fluoxetine with tricyclic antidepressants(letter).Am J Psychiatry 1988;145:1478
9. Tyndale RF,Kalow W,Inaba T.Oxidation of reduced haloperidol to haloperidol:involvement of human P450IID6(sparteine/debrisoquine monooxygenase).Br J Clin Pharmacol 1991; 31:655-660
10. Bannister SJ,Houser VP,Hulse JD,Kisicki JC,Rasmussen JGC.Evaluation of the potential for interactions of

- paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin and digoxin. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:102-106
11. Hiemke C, Weigmann H, Hartter S, Dahmen N, Wetzel H, Muller H. Elevated levels of clozapine in serum after addition of fluvoxamine. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:279-281
 12. Daniel DG, Randolph C, Jaskiw G, Handel S, Williams T, Abi-Dargham A, Shoaf S, Egan M, Elkashef A, Liboff S, Linnoila M. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:340-343
 13. Guengerich FP. Human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci* 1992;50:1471-1478
 14. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Court MH, Duan SX, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine: comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:125-131
 15. Honig PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena LR. Terfenadine-ketoconazole interaction. *JAMA* 1993;269:1513-1518
 16. Woosley RL, Chen Y, Freiman JP, Gillis RA. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 1993;269:1532-1536
 17. Ingelman-Sundberg M, Johansson I, Yin H, Terelius Y, Eliasson E, Clot P, et al. Ethanol-inducible cytochrome P450 2E1: genetic polymorphism, regulation, and possible role in the etiology of alcohol-induced liver disease. *Alcohol* 1993;10:447-452
 18. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Cytochromes in psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:1-4