

سیستم سیتوکروم P450 و تداخل های دارویی بالینی مهم

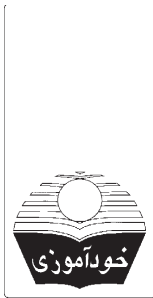
دکتر جمشید سلام زاده، دکتر نغمه حدیدی
دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

مهمی در شناخت و پیشگیری از بروز احتمالی تداخلات دارویی مهم از نظر بالینی دارد. گذشته از بحث القا یا مهار آنزیمی ناشی از دارو، مساله پلی مرفیسم ژنتیکی این سیستم آنزیمی نیز بسیار حائز اهمیت است. از جمله عوامل موثر بر پلی مرفیسم ژنتیکی می توان به: سن، تغذیه، بیماری های کبدی، و فرآیندهای شیمیایی آندوژن اشاره نمود (۱).

CYP-450 مسؤؤل واکنش های فاز (I) متابولیسم داروها می باشد. این مرحله شامل واکنش هایی چون اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و ... می باشد. هدف اصلی از متابولیسم داروها در بدن، تبدیل آن ها به فرم هایی با محلولیت بالاتر در آب و در نتیجه تسریع دفع آن ها از طریق ادرار یا صفرا

سیستم سیتوکروم P-450 (CYP-450) یک سیستم آنزیمی (دارای هم) است که به طور عمده در غشای دو لایه سلول های کبدی قرار گرفته است. گذشته از این، این آنزیم ها با غلظت های بالا در انتروسیت های روده کوچک و در مقادیر کمتر در ارگان هایی چون کلیه ها، شش ها و مغز وجود دارند. به تازگی مطالعات بسیار زیادی روی این سیستم آنزیمی انجام گرفته و حاصل آن دستیابی به حجم وسیعی از اطلاعات در رابطه با نحوه عملکرد این سیستم، و بالا رفتن آگاهی در رابطه با تداخلات جدی دارویی ناشی از دخالت P-450 (القا یا مهار آنزیمی) گردیده است. آگاهی از سوبستراها و مهارکننده ها و القاکننده های ایزوآنزیم های CYP-450 نقش



وسیعی از داروها را بر عهده دارد (۳، ۴). بعضی از ایزوآنزیم‌های موجود در CYP450 دارای پلی مرفیسم ژنتیکی هستند (مانند CYP2D6) که این امر می‌تواند سبب تفاوت‌های بین فردی در متابولیسم داروها گردد. پلی مرفیسم ژنتیکی سبب ایجاد دو زیر گروه از بیماران می‌گردد:

1. Extensive metabolizers: EMS
2. Poor metabolizers: PMS

در کنار پدیده فوق، متابولیسم میکروزومی دارو تحت تاثیر سن، تغذیه، استرس، بیماری‌های کبدی، هورمون‌ها و سایر فرآیندهای شیمیایی اندوژن نیز قرار می‌گیرد.

■ نقش سیستم CYP-450 در تداخلات

دارویی

تداخلات دارویی ناشی از CYP450 ناشی از دو پدیده زیر می‌باشد (۳):

۱- القای آنزیمی و ۲- مهار آنزیمی

□ القای آنزیمی

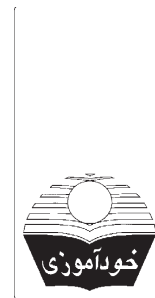
فرآیند القای آنزیمی نخستین بار در سال ۱۹۴۰ شناخته شد. این امر ناشی از افزایش جریان خون کبدی و یا افزایش میزان سنتز CYP450 می‌باشد. در مدل‌های حیوانی، دارویی مانند فنوباربیتال می‌تواند به صورت وابسته به دوز سبب افزایش وزن کبدی گردد. در بیماران نیز که داروهای ضد تشنج مصرف می‌کنند، کبد تقریباً ۵۲ درصد بزرگتر از اندازه طبیعی خود

می‌باشد. یکی از عمده‌ترین راه‌های متابولیسمی، تغییر در گروه‌های عاملی موجود در مولکول دارو از طریق CYP-450 می‌باشد. به لحاظ اهمیت سیستم CYP-450 و نقش آن در متابولیسم داروها مقاله مروری حاضر با هدف نگاهی کاربردی بر ویژگی‌های این سیستم ارائه گردیده است.

■ انواع ایزوآنزیم‌های سیستم CYP-450

برای نشان دادن ایزوآنزیم‌های CYP-450 معمولاً از واژه CYP و به دنبال آن یک عدد، سپس یک حرف لاتین و مجدداً یک عدد استفاده می‌کنند مثل CYP2D6. هر آنزیم از این خانواده تحت عنوان یک ایزوفرم خوانده می‌شود چرا که هر یک از ژن متفاوتی سرچشمه می‌گیرند. البته، شایان ذکر است که شباهت‌های ساختاری این قبیل آنزیم‌ها کمکی به شناسایی ایزوفرم خاص آنزیمی دخیل در متابولیسم دارویی نخواهد کرد (۲).

تاکنون ۱۴ خانواده CYP-450 شناسایی شده است که از این میان تنها ۳ خانواده CYP1، CYP2، CYP3 و نقش مهمی در متابولیسم دارویی ایفا می‌کنند اما ایزوآنزیم‌های مهم موجود در این ۳ خانواده عبارتند از: CYP1A2، CYP2B6، CYP2C9، CYP2D6، CYP2C19، CYP2E1 و CYP3A4. از میان این ایزوآنزیم‌ها CYP3A4 فراوان‌ترین ایزوآنزیم می‌باشد به طوری که ۲۵ درصد از کل CYP450 کبدی را تشکیل می‌دهد. این ایزوآنزیم مسؤلیت متابولیسم حجم



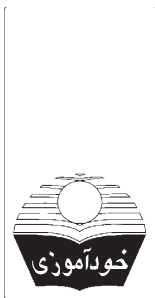
□ مهار آنزیمی

این امر در اغلب موارد ناشی از رقابت برای اتصال به آنزیم می‌باشد. مهار رقابتی بسته به تمایل سوبسترا به آنزیم، غلظت سوبسترای لازم برای مهار و نیمه عمر داروهای مهارکننده متفاوت خواهد بود. شروع و پایان مهار آنزیمی نیز وابسته به نیمه عمر و زمان لازم برای رسیدن به غلظت ثابت (Css) داروهای مهارکننده می‌باشد. به عنوان مثال، کلرامفنیکل (CYP2C9)، مصرف حاد الکل و سایمتیدین (CYP1A2) به صورت تک‌دوز به مدت ۲۴ ساعت سبب مهار متابولیسم می‌گردد ولی مهار متابولیسمی ناشی از آمیودارون (CYP2C9) به دلیل نیمه عمر طولانی آن تا ماه‌ها ادامه خواهد یافت.

زمان لازم برای شروع و خاتمه اثر مهاري وابسته به مدت زمان لازم برای Css داروی مهارکننده هم می‌باشد. به عنوان مثال، در مورد تداخل، سایمتیدین و تیوفیلین، ماکزیم غلظت تیوفیلین بعد از ۲ روز حاصل می‌شود. مثال دیگر فنی‌توبین می‌باشد. نیمه عمر آن وابسته به غلظت بوده و تغییر در Css (غلظت سرمی) آن بعد از چند روز حاصل می‌شود. جالب توجه است که اگر نیمه عمر ترکیب مهارکننده آنزیمی کمتر از دارویی باشد که متابولیسم آن مهار شده، برای رسیدن به سطوح Css پایین‌تر پس از قطع ترکیب مهارکننده، به مدت زمان کمتری احتیاج می‌باشد، چرا که نیمه عمر دارو در این حالت

می‌باشد. ترکیبات القاکننده، همانند مهارکننده‌ها لیپوفیل بوده و مدت زمان تداخل ناشی از آن‌ها بسته به نیمه عمر القاکننده، متفاوت خواهد بود. به عنوان مثال، ریفامپین با نیمه عمر کوتاهی که دارد سبب القای CYP2C9 و CYP3A4 به مدت ۲۴ ساعت می‌گردد. حال آن‌که نیمه عمر طولانی‌تر فنوباربیتال (۵ - ۳ روز) تقریباً به مدت یک هفته سبب القای ایزوآنزیم‌های CYP2C9، CYP1A2 و CYP3A4 می‌گردد. هر دو ترکیب فوق با متابولیسم وارفارین تداخل دارند؛ با این تفاوت که مدت زمان این تداخل در مورد ریفامپین ۴ روز و در مورد فنوباربیتال ۲۲ - ۱۴ روز می‌باشد.

مدت زمان القای آنزیمی در عین حال وابسته به زمان لازم برای واپاشی آنزیم و تولید آنزیم‌های جدید نیز می‌باشد. به بیان دیگر Turn over ۶ تا ۱۰ روزه CYP450 هم می‌تواند به عنوان یکی از عوامل rate-limiting در نظر گرفته شود. از آنجا که ریفامپین سریع‌تر از سیستم CYP450 تخریب می‌شود، مدت زمان تداخل ناشی از آن به Turn over آنزیم وابسته است اما در مورد فنوباربیتال، تجمع و حذف آن یک عامل محدودکننده در شروع و پایان تداخل خواهد بود. القای آنزیمی می‌تواند تحت تاثیر سن و بیماری‌های کبدی نیز قرار گیرد، چرا که توانایی القای متابولیسم دارویی با افزایش سن کاهش می‌یابد. از طرف دیگر، سیروز و هیپاتیت هم سبب کاهش بروز القای آنزیمی می‌گردد (۳).



■ CYP3A4

ایزآنزیم CYP3A4 عمده ترین ایزوآنزیم CYP450 می باشد. CYP3A4، ۶۰ درصد CYP450 کبدی و ۷۰ درصد CYP450 موجود در سلول های دیواره روده را تشکیل می دهد. جدول (۱) نشان دهنده سوپستراها، مهارکننده ها و القاکننده های این ایزوآنزیم می باشد.

شواهدی دال بر پلی مرفیسم ژنتیکی 3A4 وجود ندارد. امروزه CYP3A4 به دلیل بروز آریتمی های قلبی خطرناک ناشی از مهار یا القای آن و تجمع آنتی هیستامین های نسل اول چون ترفنادین، استمیزول و نیز سیزاپراید بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در ادامه به شرح پاره ای از تداخلات جدی ناشی از CYP3A4 پرداخته می شود (۱، ۲).

□ آنتی هیستامین ها

غلظت پلاسمایی بالای ترفنادین و استمیزول سبب بروز آریتمی قلبی Torsade de Pointes و طولانی شدن فاصله QT می گردد. ترفنادین یک پیش دارو است که به دنبال متابولیسم عبور اول کبدی به متابولیت فعالی تحت عنوان foxofenadine تبدیل می شود (یک کربوکسی متابولیت). بنابراین، تعیین و ردیابی سطوح سرمی ترفنادین در بیماران امری غیر منطقی است. خاصیت کاردیوتوکسیک ناشی از ترفنادین می باشد و نه متابولیت فعال آن، به همین دلیل است که تجمع ترفنادین به واسطه

بعد از قطع مصرف ترکیب مهارکننده کوتاه تر خواهد بود.

دسته دوم مهار متابولیسمی که احتمال بروز آن ها به مراتب کمتر از دسته اول است، مهار غیررقابتی می باشد. این امر ناشی از غیر فعال شدن آنزیم با وجود تمایل یکسان دارو و مهارکننده برای اتصال به آنزیم می باشد. این نوع مهار متابولیسمی در صورتی که بعد از قطع مصرف ترکیب مهارکننده، آنزیم های جدید سنتز شوند طولانی تر خواهد بود.

از عوامل مهم دیگر، نسبت استخراج کبدی (یا نسبت خروج کبدی) داروی مورد نظر می باشد. به عنوان یک قاعده کلی، داروهایی که نسبت خروج کبدی شان کمتر است، بیشتر تحت تاثیر قرار می گیرند، در حالی که داروهایی با نسبت خروج کبدی بالا و با متابولیسم عبور اول بالا - در حضور ترکیبات مهارکننده - جذب خوراکی شان دستخوش تغییرات جدی می گردد (۳).

■ اهمیت بالینی انواع ایزوآنزیم های

سیستم CYP450

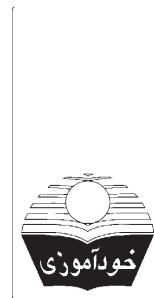
شناسایی سوپستراها، مهارکننده ها و القاکننده های CYP450، می تواند در پیشگیری از بروز تداخلات دارویی و پیش بینی یا توضیح پاسخ بالینی بیمار به رژیم دارویی، کمک مفیدی به پزشکان و داروسازان نماید. از این رو، به بحث و بررسی پیرامون ایزوآنزیم های CYP450 و نقش فارماکولوژیکی بالینی آن ها می پردازیم.



(b) Inhibitors						
1A2	2B8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
amiodarone cimetidine fluroquinolones flvoxamine furafylline interferon- γ methoxsalen ribefradil ticlopidine	thioctepa ticlopidine	cimetidine felbamate fluoxetine flvoxamine indomethacin ketocoazole lansoprazole omeprazole modafinil paroxetine probenicid ticlopidine topiramate	amiodarone fluconazole fluvastatin flvoxamine isoniazid lovastatin paroxetine phenylbutazone probenicid sertraline sulfamethoxazole sulfisphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast	amiodarone bupropion clicocorb chlorazepam cimetidine clomipramine cocaine doxorubicin fluoxetine halofantrine red-haloperidol levomepromazine metoclopramide methadone mibefragil neclobemide paroxetine quinidine ranitidine ritonavir sertraline terbinafine	dithiocarbamate disulfiram	HIV Antivirals: delavirdine indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir amiodarone NOT azithromycin cimetidine ciprofloxacin clarithromycin diethyl- d-thiocarbamate diltiazem erythromycin flucanazole flvoxamine gestodene grapefruit juice triazolone ketoconazole mifepristone nelfazodone norfloxacin norfluooxetine ribefragil verapamil
(c) Inducers						
1A2	2B6	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
broccoli brussel sprouts char-grilled meat insulin methyl cholanthrene modafinil nicotine beta-naphthoflavone omeprazole tobacco	picrobarbital rifampin	carbamazepine fenethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin	rifampin seco-barbital	dexamethasone rifampin	ethanol isoniazid	HIV Antivirals: efavirenz nevirapine barbiturates carbamazepine glucocorticoids Modafinil picrobarbital phenytoin rifampin St. John's wort triazolone progesterone rabeprazole
(d) Genetics						
1A2	2B8	2C19	2C9	2D6	2E1	3A4,5,7
Chromosome 15 n/a n/a	Chromosome 19 Polymorphic 3-4% Caucasians PMS	Chromosome 10 Polymorphic 3-5% Caucasian PMS 15-20% Asian PMS	Chromosome 10 Polymorphic 1-3% Caucasian PMS	Chromosome 22 Polymorphic 5-10% Caucasian PMS	Chromosome 10 n/a n/a	Chromosome 7 n/a n/a

مهار متابولیسم آن سبب بروز آریتمی می‌گردد. استمیزول نیز متحمل متابولیسم عبور اول شده و تبدیل به یک متابولیت کربوکسیله می‌شود. مشابه ترفنادین، ترکیب مادر استمیزول (و نه متابولیت آن) است که می‌تواند سبب بروز آریتمی گردد. از جمله ترکیباتی که در صورت تجویز هم‌زمان با ترفنادین و

استمیزول سبب بروز آریتمی شده‌اند می‌توان به ضدقارچ‌های آزولی و ماکرولیدها اشاره نمود. نتایج مطالعات *invitro* و *invivo* حاکی از آن است که قدرت مهار کتوکونازول و ایتراکونازول به مراتب بیشتر از فلوکونازول می‌باشد. فلوکونازول در دوزهای ۲۰۰mg روزانه سبب تجمع ترفنادین و طولانی شدن QT



ذفازودون، فلووکسامین، فلووکستین، سرتالین، پاروکستین و ولنافاکسین منع مصرف ترکیبات فوق با ترفنادین و استمیزول به جهت پیشگیری از بروز آریتمی امری منطقی است. در صورت لزوم تجویز همزمان یک آنتی‌دپرسانت با یک آنتی‌هیستامین فاقد عارضه خواب‌آوری، پاروکستین، ولنافاکسین و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای به لحاظ اثر مهارى ضعيفشان برترى دارند. ضمناً به جای ترفنادین و استمیزول می‌توان لوراتادین را تجویز نمود.

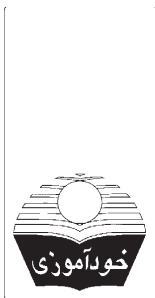
نکته مهم دیگر نیمه عمر طولانی فلووکستین و متابولیت آن یعنی نورفلوکستین می‌باشد (۲-۴ روز، ۱۰-۴ روز). با توجه به این امر یکی از اقدامات مفید جهت به حداقل رساندن تداخل احتمالی ایجاد یک فاصله ۴-۲ هفته‌ای بعد از قطع مصرف فلووکستین و سپس تجویز استمیزول می‌باشد.

آب گریپ‌فورت (به دلیل دارا بودن naringenin و furanocoumarin) مهارکننده ضعیف‌تری در مقایسه با کتوکونازول است اما در مقایسه با سایمتدین قوی‌تر می‌باشد. آب پرتقال به دلیل نداشتن ۶ و ۷-دی‌هیدروکسی برگاموتین فاقد اثر مهارى آنزیمی است که این امر نیز به هنگام تجویز داروهایی که با CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و تجمع آن‌ها عوارض خطرناکی دارند که باید مد نظر قرار گیرند.

نمی‌گردد اما بیمارانی که در حال مصرف دوزهای بالاتر از فلوکونازول هستند و بعضی از عوامل خطر ابتلا به آریتمی بطنی را نیز دارا می‌باشند، می‌تواند سبب طولانی شدن QT گردد. با توجه به موارد مذکور توصیه می‌شود که از مصرف استمیزول همزمان با ترکیبات آزولی ضدقارچی فوق و نیز میکونازول وریدی جدا خودداری شود. در این میان تربینافین به دلیل نداشتن اثر مهارى بر CYP3A4 جایگزین مناسبی خواهد بود. از طرف دیگر، لوراتادین همانند foxofenadine فاقد عارضه کاردیوتوکسیسیته بوده و یک آنتی‌هیستامین فاقد عارضه خواب‌آوری و جایگزین ترفنادین خواهد بود.

در کنار ترکیبات آزولی، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی همچون اریترومايسين با مهار متابوليسم ترفنادين می‌توانند عارضه مشابهی ایجاد کنند، هر چند که شدت این مهار آنزیمی کمتر از ترکیبات آزولی می‌باشد. در میان ماکرولیدها تنها آزیترومایسین است که به دلیل عدم تغییر در متابوليسم ترفنادين می‌تواند یک جایگزین مناسب در بیمارانی باشد که ملزم به مصرف ترفنادین و استمیزول هستند.

مهارکننده‌های انتخابی برداشت مجدد سروتونین (SSRIs) در مقایسه با کتوکونازول مهارکننده‌های ضعیف‌تر CYP3A4 می‌باشند و ترتیب قدرت آن‌ها در مهار آنزیمی به این شرح است:



۵۵۰ msec همراه بود که به دنبال قطع مصرف سیزاپراید (به صورت کاهش ۵ میلی گرمی دوز هر ۶ ساعت) به حالت نرمال بازگشت.

به دنبال این گزارش، موارد دیگری از بروز آریتمی Torsade de pointes و بروز مرگ گزارش گردید که در ۵۰ درصد این موارد بیماران به طور هم زمان در حال مصرف سیزاپراید با یکی از ترکیبات زیر بودند:

کتوکونازول، ایتراکونازول، فلوکونازول، اریترومایسین، کلاریتروماسین و یا مترونیدازول. عوامل خطر دیگر بروز این نوع آریتمی عبارتند از: سابقه بیماری شریان کرونر، آریتمی، اختلالات و نارسایی کلیوی، اختلالات الکترولیتی، مصرف طولانی مدت داروهای آریتمی زا و یا داروهایی که فاصله QT را طولانی می کنند (نظیر آمیودارون و فنوتیازین ها). از دیگر ترکیباتی که مصرف آن ها با سیزاپراید به دلیل ایجاد یک مهار متابولسمی می تواند به گونه مشابه مشکل ساز باشد، می توان به فلوکستین، سرتالین، فلووکسامین و نفازودون اشاره نمود (۱، ۲، ۴).

□ تئوفیلین

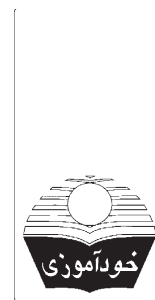
اریترومایسین و کلاریتروماسین (و نه آزیترومایسین) با کاهش متابولیسم تئوفیلین سبب بروز یک تداخل دارویی جدی می گردند. این امر به خصوص در کسانی که دوزهای بالای اریترومایسین را دریافت می کنند، خطرناک تر می باشد و به موازات افزایش طول درمان خطر

ترکیب جدیدی از خانواده کلسیم بلاکرها (CCBs) به نام Mibefradil به بازار دارویی معرفی گردیده اما به دلیل مهار CYP3A4 و CYP2D6 و ایجاد سنکوپ در مصرف کنندگان بتا بلاکرها حذف گردید. این امر باید در مورد ترفنادین و استمیزول هم مورد توجه قرار گیرد. کینین در دوزهای بالاتر از ۴۳۰ mg/day و مهارکننده های پروتئاز (ritonavir, indinavir) نیز به دلیل اثر مهاري بر CYP3A4 با ترفنادین و استمیزول منع مصرف دارند.

راه حل های پیشنهادی جهت تخفیف تداخل فوق، عدم استفاده از استمیزول در دوزهای بالاتر از ۱۰ mg/day، تجویز داروهای جایگزین و احتیاط در تجویز این دارو در بیماران مصرف کننده آنتی آریتمی می باشد (۱، ۲، ۴).

□ سیزاپراید

این حقیقت که سیزاپراید می تواند سبب تاسکیکاردی، تپش قلب و انقباضات اکستراسیستول گردد، نخستین بار پس از بررسی وضعیت ۱۳,۰۰۰ بیمار تحت درمان با این دارو کشف گردید. فرضیات حاکی از فعال سازی رسپتورهای سرتونینی عضله قلب و تاخیر در هدایت دهلیزی بطنی به واسطه شباهت ساختمانی این ترکیب با پروکایین آمید می باشد. نخستین گزارش بروز آریتمی در نتیجه مصرف هم زمان سیزاپراید و اریترومایسین (تنها برای ۲ روز) آن هم با دوز ۴۰ mg سیزاپراید هر ۶ ساعت رخ داد. این تداخل با طولانی شدن فاصله QT تا



بروز این تداخل دوچندان می‌شود (۱، ۲، ۴).

□ R وارفارین

تشدید اثرات هیپوپروترومبیمیک وارفارین و بروز خونریزی به هنگام مصرف هم‌زمان با اریترومايسين گزارش شده است. اهمیت بالای این تداخل به سن، سرعت کلیرانس وارفارین، سایر داروهای مصرفی و قابلیت استفاده از سایر راه‌های متابولیسمی که مهار نشده‌اند بستگی دارد.

امپرازول نیز به دلیل شباهت ساختمانی با سایمتیدین (وجود حلقه ایمیدازول) می‌تواند متابولیسم R-warfarin را مهار کند. البته شدت این تداخل وابسته به دوز می‌باشد. همین امر بیانگر ضرورت پایش پارامترهای انعقادی بیماران (INR) می‌باشد. Lansoprazole از این جهت که فاقد این تداخل است، جایگزین مناسبی برای امپرازول خواهد بود (۱، ۲، ۴).

□ بنزودیازپین‌ها (BZ) و ضد دردهای خواب‌آور

آلفنتانیل، آلپرازولام، میدازولام، تمازپام و تریازولام از جمله سوپستراهای CYP3A4 هستند. بنابراین داروهای نظیر فلوکستین و فلووکسامین می‌توانند سبب تشدید عوارض سایکوموتور این BZها گردند. این نکته در مورد نفازودون نیز صادق است و توصیه می‌شود برای کاهش عوارض سایکوموتور دوز آلپرازولام به میزان ۵۰ درصد و دوز تریازولام به میزان ۶۵ درصد کاهش یابد. در مورد تمازپام

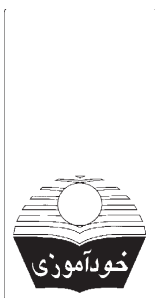
علی‌رغم متابولیزه شدن با CYP3A4 تداخلات جدی‌ای به دنبال مصرف هم‌زمان آن با اریترومايسين و کتوکونازول گزارش نشده است. این امر می‌تواند ناشی از دخالت مسیره‌های جانبی متابولیسمی و نیز کمتر بودن میزان متابولیسم عبور اول آن در مقایسه با سایر ترکیبات اشاره شده باشد. در مورد تریازولام، در صورت ضروری بودن استفاده توأم آن با اریترومايسين دوز مصرفی را باید به میزان ۵۰ درصد کاهش داد و بیمار را به لحاظ احتمال وقوع دپرسیون تنفسی و از دست دادن هوشیاری و سایر نشانه‌های سمیت با تریازولام زیر نظر گرفت.

تجویز آلفنتانیل برای بیمارانی که قبل از عمل جراحی اریترومايسين دریافت کرده‌اند، سبب ایجاد دپرسیون تنفسی می‌گردد.

اگر از جنبه دیگر به تداخلات BZها نگاه کنیم به داروهای می‌رسیم که اثر القایی بر CYP3A4 دارند. ریفامپین می‌تواند اثربخشی بعضی از BZها را به میزان قابل توجهی افزایش دهد. به عنوان مثال، می‌تواند سطح زیر منحنی (AUC) میدازولام را به میزان ۹۶ درصد کاهش دهد. از طرف دیگر، ریفامپین به طریق مشابه با افزایش متابولیسم ترکیبات اوپیویدی می‌تواند سبب بروز علائم سندرم قطع مصرف گردد (۱، ۲، ۴).

□ داروهای قلبی-عروقی

در این میان CCBs و مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز (استاتین‌ها) از جمله



اجتناب کرد و یا برای جلوگیری از بروز رابدومیلوزیس دوز استاتین‌ها را به میزان مناسب کاهش داد و از بیمار خواست تا در صورت احساس دردهای عضلانی، بی‌حسی و ضعف به پزشک مراجعه کند (۱، ۲، ۴).

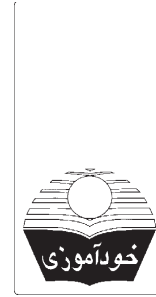
□ کینیدین

این ترکیب مهارکننده CYP2D6 است اما خود توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شود و با داروهایی نظیر سایمتیدین و فنی‌توین تداخل دارد. مترونیدازول نیز به دلیل مهار CYP3A4 می‌تواند تداخل مشابهی با کینیدین ایجاد کند (۱، ۲، ۴).

□ مهارکننده‌های پروتئاز

ساکیناویر، ریتوناویر، ایندیناویر و نلفیناویر مهارکننده‌های CYP3A4 می‌توانند CYP2D6 را هم مهار کنند. امکان تجویز این داروها با داروهایی چون آنتی‌بیوتیک‌ها و ضدویروس‌ها جهت درمان عفونت‌ها بسیار زیاد است. به طور مقایسه‌ای می‌توان گفت ریتوناویر مهارکننده قوی‌تری نسبت به سایر ترکیبات مذکور می‌باشد. ایندیناویر یک مهارکننده ضعیف و برگشت پذیر CYP3A4 می‌باشد. بنابراین تجویز ریتوناویر در مراحل اولیه عفونت HIV قبل از شروع سایر ترکیبات دارویی امری منطقی است و می‌تواند در پیشگیری از تداخلات جدی بسیار مفید باشد. نکته مهم دیگر ضرورت کاهش دوز ایندیناویر به ۶۰۰ mg هر ۸ ساعت در صورت مصرف هم‌زمان آن با کتوکونازول می‌باشد. تاثیر فلوکونازول بر روی

داروهایی هستند که عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند. از این رو، داروهای مهارکننده این سیستم آنزیمی نظیر آب‌گریپ‌فورت باعث افزایش AUC فلویدیپین به میزان ۲۴۰ - ۱۸۵ درصد می‌گردد. این امر در مورد نیفیدیپین و وراپامیل دیده شده است اما دیلتیازم در این میان مستثنی است. این تداخل فارماکوکینتیکی در حضور عوامل دیگر مانند فشار پایین دیاستولی، ضربان قلب بالا و ازودیلاتاسیون ناشی از فلویدیپین و nisoldipine اهمیت بیشتری پیدا می‌کند چرا که مجموعه این عوامل سبب ۵ برابر شدن AUC ترکیبات فوق خواهد گردید. از طرف دیگر، تجویز هم‌زمان فلویدیپین با اریترومايسين و ایتراکونازول با ادم پا و قوزک همراه خواهد بود. مهارکننده‌های HMG-CoA ردوکتاز نیز عمدتاً توسط CYP3A4 متابولیزه می‌شوند و دارای اثرات توکسیک وابسته به دوز روی ماهیچه‌های اسکلتی هستند. این عوارض می‌تواند در محدوده درد عضلانی و میوپاتی تا بروز رابدومیلوزیس‌های جدی متغیر باشد. خطر بروز رابدومیلوزیس در صورت ترکیب درمانی استاتین‌ها با مهارکننده‌های CYP3A4 دوچندان می‌شود. این امر در مورد داروهایی که در متابولیسم توسط CYP3A4 با استاتین‌ها رقابت می‌کنند، نیز دیده می‌شود (سیکلوسپورین). به طور کلی، باید از تجویز هم‌زمان استاتین‌ها با مهارکننده‌های CYP3A4



نتایج حاکی از آن است که تنظیم دوز در بیماران با عملکرد کلیوی طبیعی لازم نیست اما در افرادی که کلیرانس آن‌ها 60 ml/min - 30 و کمتر از 30 ml/min است، باید به ترتیب یک کاهش دوز 50 درصدی و 75 درصدی را در نظر گرفت. به عنوان یک توصیه کلی باید بیمارانی که هم‌زمان ریتوناویر و سایر سوبستراهای CYP3A4 و CYP2D6 را دریافت می‌کنند، به دلیل بالا بودن احتمال بروز عوارض جانبی به دقت زیر نظر گرفت (۱، ۲).

□ سیکلوسپورین

متابولیسیم کبدی و پیری سیستمیک سیکلوسپورین توسط CYP3A4 کبدی و روده عامل مورد توجه در زمینه تداخلات دارویی است. در حقیقت مهار CYP3A4 سبب افزایش فراهمی زیستی و در نتیجه، کاهش نیاز به دوز دریافتی سیکلوسپورین می‌گردد. به عنوان مثال، کتوکونازول میزان نیاز به سیکلوسپورین را 80 - 60 درصد کاهش می‌دهد. القاکننده‌های آنزیمی نیز تاثیر متضادی در غلظت سیکلوسپورین ایجاد می‌کنند. از این رو، در درمان ترکیبی باید بیماران را به لحاظ ظهور علائم سمیت با سیکلوسپورین و میزان پاسخ سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی آن تحت نظر گرفت (۱، ۲، ۴).

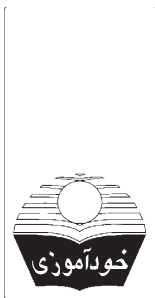
□ القاکننده‌های CYP3A4

به دلیل شیوع سل در ایالات متحده، امروزه ریفامپین و ترکیبات خانواده آن بیش از پیش

مهارکننده‌های پروتئاز ناشناخته است اما مسلماً افزایش غلظت احتمالی ناشی از آن به مراتب کمتر از کتوکونازول خواهد بود. مهارکننده‌های پروتئاز با مهار متابولیسیم و ریفابوتین توسط CYP3A4 سبب افزایش غلظت سرمی آن می‌گردند. به عنوان مثال، ریتوناویر و نلفیناویر به ترتیب سبب افزایش AUC حاصل از ریفابوتین به میزان 3 و $2/7$ برابر می‌گردند که این امر با افزایش خطر بروز uveitis همراه بوده و دلیل منع مصرف این ترکیبات به طور هم‌زمان را توجیه می‌کند. به عنوان مثال، در صورت ضرورت تجویز هم‌زمان باید دوز ریفابوتین را به 50 درصد دوز رایج و استاندارد آن کاهش داد. تداخل مشابه بین ریفابوتین و فلوکونازول نیز پایش عوارض جانبی چشمی و uveitis را ضروری می‌سازد. در مورد اوپیوئیدها و بنزودیازپین‌ها نیز کاهش کلیرانس ضرورت کاهش دوز یا استفاده از ترکیبات جایگزین را توجیه می‌کند.

از دیگر ترکیباتی که مصرف هم‌زمان آن‌ها با ریتوناویر با یک افزایش 3 برابری AUC همراه است، می‌توان به مسددهای کانال کلسیمی (CCBs)، ضد افسردگی‌ها، آنتی‌آریتمی‌ها، کورتیکوستروئیدها، ضد انعقادها اشاره نمود. در مورد این قبیل داروها بایستی به یک کاهش 50 درصدی دوز فکر کرد.

ریتوناویر سبب یک افزایش 77 درصدی در AUC کلاریترومایسین می‌گردد.



مهار آنزیمی در EMS می‌تواند سبب کاهش سرعت و میزان متابولیسم آن‌ها و رسیدن به سطوح معادل PMS گردد. زمانی که دارو توسط 2D6 به متابولیت فعال خود تبدیل می‌شود (نظیر تبدیل کدین به مرفین) این احتمال وجود دارد که به لحاظ کند بودن این فرآیند داروی مورد نظر در PMS‌ها بی‌تأثیر باشد. القای آنزیمی نمی‌تواند سبب تبدیل PMS به EMS گردد. دسته عمده‌ای از داروهای موثر بر CNS و سیستم قلبی - عروقی از سوبستراهای 2D6 هستند و همین امر اهمیت تداخل آن‌ها با ترکیباتی چون ریفامپین و ضد تشنج‌ها را روشن می‌سازد (۱ و ۲).

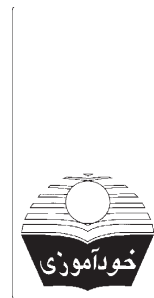
□ داروهای ضد افسردگی و ضد سایکوز

ترکیبات SSRI قادر به مهار 2D6 هستند که در این میان $\text{fluvoxamin} < \text{fluoxetine} < \text{paroxetine}$ به ترتیب دارای این ویژگی هستند. سرترالین خاصیت مهاری کمتری دارد. تجویز TCA‌ها امروزه بسیار مد نظر قرار گرفته و هم‌زمانی تجویز آن‌ها با SSRI در نمونه‌های مقاوم امروز، بسیار رایج شده است. فلوکستین با دوز ۲۰ mg (و پاروکستین با همین دوز) در روز میزان حداکثر سرمی دزیپیرامین را ۴ برابر افزایش می‌دهد. نظیر این امر در مورد ایمی‌پرامین و نورتریپتیلین هم گزارش شده است. اثر مهاری این ترکیبات یک هفته بعد از قطع پاروکستین، یک و دو هفته بعد از قطع سرترالین و تا ۵ هفته بعد از قطع مصرف فلوکستین برطرف می‌گردد.

مورد مصرف قرار می‌گیرند. یکی از مهم‌ترین تداخلات بالینی این القاکننده‌های آنزیمی تداخل در میزان اثربخشی OCP‌ها می‌باشد. چرا که القای CYP3A4 ناشی از ریفامپین باعث کاهش سطوح سرمی استروژن می‌گردد. در کنار ریفابوتین، گلوکوکورتیکوئیدهایی چون دگزامتازون دارای خاصیت القایی آنزیمی 3A4 هستند. در این میان گلوکوکورتیکوئیدهای ضعیف‌تر مثل پردنیزولون حداقل این تداخل را ایجاد می‌کنند (۲).

□ CYP2D6

ایزوآنزیم 2D6 بیشترین میزان مطالعات بر روی CYP450 را به خود اختصاص داده است. ۲۰ سال پیش برای نخستین بار، خاصیت پلی‌مرفیسم ژنتیکی این آنزیم شناخته شد. تجویز دکسترومتورفان و سپس اندازه‌گیری متابولیت O - متیله آن یک روش دقیق و غیر تهاجمی تشخیص فنوتیپ‌های EMS و PMS می‌باشد. ۱۰ - ۵ درصد جمعیت سفیدپوستان و ۳ - ۱ درصد جمعیت آمریکایی - آفریقایی و آسیایی جزء PMS محسوب می‌شوند. داروهایی که متابولیسم آن‌ها به شدت وابسته به CYP2D6 می‌باشند، می‌تواند سبب بروز پاسخ‌های بیشتر و نیز افزایش خطر بروز سمیت در PMS‌ها گردند. به عنوان نمونه، بین کاردیوتوکسیسیته ناشی از ترکیبات ضد افسردگی سه حلقه‌ای (TCA) و نیز عوارض جانبی ناشی از نورولپتیک‌ها و PMS ارتباط مستقیم وجود دارد.



طولانی بودن این مدت به دلیل نیمه عمر بالاتر متابولیت فلوکستین می‌باشد.

به طور کلی SSRI و TCA در مهار 2D6 از ترتیب زیر پیروی می‌کنند:

پاروکستین، فلوکستین، فلووکسامین، نفازدون، ونلافاکسین و آمی‌تریپتیلین

هرچند سرتالین در این میان یک مهارکننده ضعیف در نظر گرفته می‌شود اما دوزهای بالاتر از ۵۰ mg آن می‌تواند سبب بروز اثرات و عوارض ناشی از مهار آنزیمی گردد. اهمیت تداخل ناشی از مهار آنزیمی TCA توسط SSRI یا سایمتیدین به تفاوت در فعالیت‌های آنزیمی افراد مختلف و نیز تا حدی به مصرف همزمان سایر ترکیبات مهارکننده آنزیمی بستگی دارد.

تداخل‌های ثانویه ناشی از مهار آنزیمی 2D6 (SSRI) - چه در مطالعات فارماکوکینتیکی و چه در مطالعات بالینی - مربوط به تداخل میان propafenone ، flecainide ، هالوپریدول و سایر ضد سایکوزهاست. پنجره درمانی باریک و نیز بالا بودن خطر در بیمارانی که داروهای آنتی‌آریتمی کلاس IC را دریافت می‌کنند، منع مصرف آن‌ها با SSRIs را توجیه می‌کند. موارد نادری از ایجاد هذیان در کسانی که فلوکستین و کلاریترومایسین مصرف می‌کنند گزارش شده است. به نظر می‌رسد که هذیان از نشانه‌های سمیت فلوکستین به واسطه اثر مهار آنزیمی کلاریترومایسین باشد.

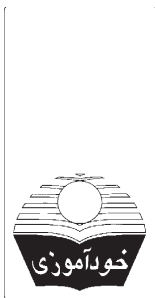
کینیدین یک مهارکننده قوی 2D6 است (تا

امروز قوی‌ترین مهارکننده 2D6 می‌باشد) و باعث کاهش متابولیسم TCA می‌شود (به عنوان مثال، یک کاهش ۸۵ درصدی در کلیرانس desipaminre و یا ۳۵ درصدی ایمپیرامین).

Mibefradil نیز که یک CCBs است به گونه مشابه سبب افزایش سطوح سری TCAها می‌باشد. از این رو، باید کاهش دوز TCA را به هنگام مصرف همزمان با ترکیبات فوق مد نظر قرار داد (۱، ۴).

□ ضد دردهای مخدر

بسیاری از اوپیوئیدها نظیر مپریدین، متادون و مرفین توسط 2D6 متابولیزه می‌شوند. از این رو، مهار یا القای آنزیمی آن‌ها با تداخلات جدی همراه است. ریفامپین ۹۰۰-۶۰۰ mg در روز سبب تشدید علائم سندرم قطع در بیمارانی مسلولی که دوز نگهدارنده متادون را دریافت می‌کنند می‌گردد. ریفامپین ۳۵۰ mg در روز هم نتیجه مشابهی ایجاد می‌کند. القاکننده‌های آنزیمی نظیر فنی‌توین نیز با کاهش ۵۰ درصدی غلظت سرمی متادون سبب بروز سندرم قطع می‌شوند (فنوباربتال و کاربامازپین نیز همین‌طور). در این راستا، پایش فارماکودینامیکی و بالینی بیمارانی بهترین ابزار جهت پیشگیری از بروز تداخل فوق می‌باشد. مهارکننده‌های آنزیمی مثل سایمتیدین نیز تداخلات جدی با اوپیوئیدها دارند. کدیین یک پیش‌دارو است که تحت متابولیسم ۱۰ درصد آن به متابولیت O-دمتیله یعنی مرفین تبدیل می‌شود. این دمتیلاسیون در افراد PMS به دنبال دریافت مهارکننده 2D6



تنوفیلین ایجاد نمی‌کند.

سایمتیدین نیز یک مهارکننده 1A2 می‌باشد و اضافه شدن آن به رژیم درمانی حاوی تنوفیلین‌ها و فلوکینولون سبب یک اثر افزایشی در متابولیسم تنوفیلین می‌گردد. ایزونیاژید نیز ظرف مدت ۷ روز می‌تواند کلیرانس تنوفیلین را کاهش دهد. این امر در PMS با دو برابر شدن غلظت سرمی تنوفیلین همراه خواهد بود. OCP‌ها نیز یک کاهش ۳۰ درصدی در کلیرانس تنوفیلین ایجاد می‌کنند که - چه در آغاز و چه به هنگام قطع مصرف آن‌ها - باید مد نظر قرار گیرد.

آب گریپ فروت هیچ تغییری در متابولیسم تنوفیلین توسط 1A2 ایجاد نمی‌کند (۱، ۲).

□ R- وارفارین

هر چند ایزومر R - وارفارین فعالیت فارماکولوژی بسیار محدودی دارد اما متابولیسم آن سبب بروز تداخلات جدی می‌گردد. R - وارفارین توسط 3A4 و 1A2 متابولیزه می‌شود. گزارش‌های بسیاری به خاطر تداخل بین وارفارین و کینولون‌ها (ظرف ۲ روز تا ۱۶ روز بعد از آغاز مصرف کینولون‌ها وجود دارد. این تداخل با هموراژی همراه است. در این مورد یا باید ارزیابی INR به صورت پیگیر صورت گیرد و یا از کینولون‌هایی چون لومفلوکساسین، لووفلوکساسین و یا اسپارفلوکساسین استفاده گردد. فلووکسامین با مهار آنزیمی سبب افزایش ۶۵ درصدی غلظت وارفارین و نتیجتاً افزایش زمان PT و بروز

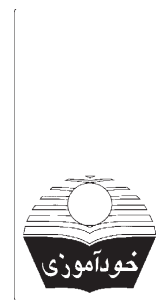
مختل می‌شود، حال آن‌که در افراد EMS صرفاً یک کاهش دمتیلاسیون را داریم. ترکیب درمانی فوق به لحاظ کاهش اثرات کدیین منع مصرف دارد (۱).

■ CYP1A2

□ تنوفیلین

مواجهه با هیدروکربن‌های چندحلقه‌ای آروماتیک، نظیر آنچه در غذاهای کباب شده وجود دارد و نیز دود سیگار سبب القای 1A2 می‌گردد. 1A2 تنها ایزوآنزیم CYP450 می‌باشد که تحت تاثیر تنباکو قرار می‌گیرد. سیگار می‌تواند میزان فعالیت 1A2 را تا ۳ برابر افزایش دهد. بخشی از تنوفیلین توسط 1A2 متابولیزه می‌شود. حال می‌توان دلیل بالا بودن دوز مصرفی تنوفیلین در سیگاری‌ها را در مقایسه با افراد غیرسیگاری توجیه نمود (۱، ۲).

بعضی از آنتی‌بیوتیک‌های کینولونی سبب مهار متابولیسم تنوفیلین می‌شوند هر چند که شدت این اثر مهارتی در افراد مختلف متفاوت است اما باید مد نظر قرار گیرد. تداخل میان انوکساسین یا سیپروفلوکساسین با تنوفیلین (به خصوص در بیماران که غلظت پلاسمایی تنوفیلین در آن‌ها در حد فوقانی سطح طبیعی است) بسیار جدی است. نقطه مقابل، نورفلوکساسین و اوفلوکساسین هستند که تنها تاثیر کمی بر غلظت تنوفیلین ایجاد می‌کنند. لومفلوکساسین هیچ تغییری در فارماکوکینتیک



خونریزی خواهد شد. پاروکستین و سرتالین نیز می‌تواند PT را افزایش دهد اما فلوکستین فاقد چنین تداخلی است (۱، ۲).

□ CYP2E1

این ایزوآنزیم توسط الکل و ایزونیاژید القا می‌شود. بخشی از متابولیسم استامینوفن توسط این آنزیم صورت می‌گیرد و در نهایت محصول متابولیسم استامینوفن طی روند کونژوگاسیون با گلوکاتایون دتوکسیفیه می‌گردد. افراد الکلی بیش از سایرین در معرض خطر سمیت کبدی ناشی از استامینوفن هستند چرا که اتانول با القای 2E1 سبب افزایش متابولیت حد واسط استامینوفن - p - acetyl - N (benzoquinone imine) NAPQI گردیده و در عین حال، به دلیل کاهش غلظت گلوکاتایون در این بیماران خطر سمیت بالا می‌رود. سایمتیدین تمایل متوسطی برای مهار 2E1 از خود نشان می‌دهد و هیچ مهار متابولیسمی مهمی در مورد استامینوفن ایجاد نمی‌کند (۱، ۲).

■ CYP2C9

□ S-وارفارین

وارفارین به صورت مخلوط راسمیک از دو ایزومر R و S تهیه می‌شود اما فعالیت فارماکولوژیکی غالب تنها به واسطه ایزومر S آن صورت می‌پذیرد. عمده متابولیسم S-warfarin توسط CYP2C9 انجام می‌گیرد. بنابراین، مهار این آنزیم با تداخلات دارویی مهمی همراه خواهد

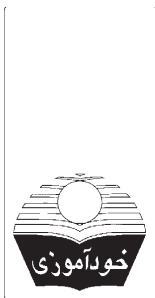
بود. فلوکونازول، مترونیدازول، میکونازول و آمیودارون مثال‌هایی چند از داروهایی هستند که به شدت سبب مهار متابولیسم ایزومر S-وارفارین گردیده و زمان PT را افزایش می‌دهند. جالب آن‌که سایمتیدین به عنوان یک مهارکننده بسیار ضعیف 2C9 شناخته شده و تنها تاثیر بسیار اندکی در غلظت وارفارین ایجاد می‌کند.

□ فنی تویین

فنی تویین به طور عمده توسط 2C9 متابولیزه می‌شود. هر چند که 2C19 نقش کوچکی در متابولیسم آن بازی می‌کند. سایمتیدین یک مهارکننده ضعیف 2C9 می‌باشد اما دوزهای بالاتر از ۱۲۰۰ mg سایمتیدین در بیمارانی که در حد فوقانی محدوده درمانی فنی تویین قرار دارند، سبب بروز تداخلات دارویی جدی می‌گردد. در بیمارانی که متابولیسم غیر خطی فنی تویین در غلظت‌های نسبتاً پایین خونی وجود دارد، خطر تداخل با سایمتیدین افزایش می‌یابد. البته، تشخیص این گونه بیماران بسیار مشکل است. (۱ و ۲)

□ CYP2C19

همانند 2D9، ایزوآنزیم 2C19 نیز دارای پلی‌مرفیسم ژنتیکی می‌باشد. این آنزیم در ۲۰ درصد ژاپنی‌ها و ۳ درصد سفیدپوستان (Caucasians) وجود ندارد. داروهایی که توسط 2C19 متابولیزه می‌شوند عبارتند از: اومپرازول، Lansoprazole و دیازپام. البته شواهد بالینی ناشی از بروز عوارض جانبی در



در متابولیسم یک داروی خاص چندان متداول نیست اما با به کارگیری آن‌ها در آینده نزدیک می‌توان اهمیت بالینی بعضی نقص‌های آنزیمی در برنامه دارویی بیماران را مشخص نمود و افرادی که بیشتر از سایرین در معرض تداخلات دارویی هستند را شناسایی کرد.

منابع

1. Landrum ME. Updates: clinically significant cytochrome p-450 drug interactions. *Pharmacotherapy*. 1998; 18: 84-112.
2. Cupp MJ, Tracy TS. Cytochromep450: New Nomenclature and dinical Implications. *Am Fam Physicians*. 1998; 57: 107-116.
3. National Organisation of Health. Pharmacy updates, Nov/Dec [online]. 2001 [cited 2004 Dec 27] available from: www.cc.nih.gov/phar
4. Dipiro JT, Talbert RL. *Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach*. 5th; 2002.
5. Shimada T. *J Pharmacol Exp. Ther.* 1994; 270 (1): 414 Available from: www.fda.gov/cder/drug/drugreaction/CERT/Educational Module 1/sld028.htm
6. P-450 Drug Interaction Table [online]. 2004 [cited 2005 Jan 1]; Available from: www.medicine.iupui.edu/flockhart/clinlist

افرادی که فاقد 2C19 هستند بسیار کم می‌باشد (۱، ۲).

■ نتیجه‌گیری

جدول (۱) به طور خلاصه مجموعه سوبستراها و القاکننده‌ها و مهارکننده‌های آنزیم‌های CYP را نشان می‌دهد (۶).

بدیهی است که با شناسایی سوبستراها، القاکننده‌ها و مهارکننده‌های اختصاصی ایزوآنزیم‌های CYP450 می‌توان بسیاری از تداخلات دارویی را پیش‌بینی و از بروز آن‌ها جلوگیری نمود. باید توجه داشت که تداخلات همواره به عنوان یک عامل مضر مطرح نبوده و در بسیاری موارد می‌توان با آگاهی از آن‌ها در جهت بهینه‌سازی روند دارو-درمانی بیمار سود جست. به عنوان مثال، تجویز همزمان کتوکونازول و ریتوناویر با کاهش نیاز به ریتوناویر و کاهش هزینه‌های درمان همراه خواهد بود (۳). آشنایی پزشکان و داروسازان با نقش سیتوکروم P450 در متابولیسم‌های دارویی راهنمایی مفید برای آن‌ها بوده و می‌تواند در پیگیری وضعیت بیمار نقش موثری داشته باشد.

در حال حاضر بیماران از نظر نوع ژنوتیپ و فنوتیپ مورد بررسی قرار نمی‌گیرند و پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی 2D9, 2C19, 2C9 مورد شناسایی یا غربالگری نمی‌باشند. هر چند امروزه آزمون‌های مربوط به نقش ایزوآزیم‌های CYP450