

Enzim İnhibisyonu

- Bir enzim veya enzim sisteminin in vivo veya in vitro olarak ekzojen bir substratı metabolize etme kapasitesinin azalması "ksenobiyotik metabolizmasının inhibisyonu" olarak tanımlanmaktadır.
- Bu geniş bir tanım olup, "enzim aktivitesini azaltan veya yok eden" her mekanizmayı içermektedir. Bu nedenle enzim inhibitörü olan kimyasal maddeler, enzim biyosentezini azaltarak; enzim veya kofaktörlerini parçalayarak; enzim konformasyonunda allosterik değişimler yaparak veya enzimle ilgili doku fonksiyonunu bozarak etkilerini gösterirler.

- Protein sentezini etkileyen (azaltan) maddeler, biyotransformasyon reaksiyonlarını inhibe ederler.
- Ksenobiyotikleri biyotransformasyona uğratan enzimleri inhibe eden birçok maddeler vardır: SKF 525-A (2-(dietilamino) etil-2, 2 di-fenilpentanoat), piperonil butoksit, disülfiram, propiltiyourasil, pirazol, 3-aminotriazol gibi bileşiklerin sitokrom P-450 monooksijenaz enzimlerini in vivo ve in vitro olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir.
- SKF 525-A'nın, sıçan ve farelerde hegzobarbitalin etkisini (uyuma süresini) arttırdığı gözlenmiştir. Aynı şekilde insektisit sineijistleri olan piperonil butoksit ve tropital, hayvanlarda narkotiklerin etkisini arttırmaktadır.

- Enzim inhibisyonu ilaç etkileşmelerinde (toksikoloji ve farmakoloji açısından) önem taşır.
- Örneğin insanlarda, monamin oksidaz (MAO) inhibitörleri, bazı adrenerjik aminlerin metabolizmalarını bloke ederler. Bu nedenle, MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte, feniletamin sınıfı ilaçların alınması ile kan basıncında yükselme (hipertansiyon) ve öldürücü serebral hemoraji (beyin kanaması) görülebilir. Tiramin içeren besinlerin (tulum peyniri gibi peynirler, kırmızı şarap, bakla, bira mayası gibi), aynı şekilde MAO inhibitörü ilaçlarla etkileşerek toksik etkilere neden olduğu gösterilmiştir.

- İndüksiyondan farklı olarak inhibisyon ilk dozda başlar. İnhibisyon indüksiyonun tersi değildir.

- İnhibisyonda CYP miktarında azalma olmaz. Varaolan CYP daha az etkili olur. CYP inhibitörlerinin çoğu azot içeren bileşiklerdir. Örn: İmidazoller (ketokonazol, azot içeren antifungal ilaçlar, simetidin), kinolinler (kinin ve kinidin), Piridinler (İndivanir).

- Suicide – intihar tipi inhibitörler: Bazı ilaçlar bir CYP enzimi tarafından aktif metabolitine dönüşür. Bu metabolit kendini yıkan enzimi geri dönüşümsüz olarak inaktive ederek kendi yıkımını yavaşlatır. Bu ilaçlara suicide inhibitor denir. Örn: etinil östradiol, kloramfenikol, sekobarbital.