

mgr inż. Agnieszka Basińska-Ziobroń

Zakład Farmakokinetyki i Metabolizmu Leków

Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja Polskiej Akademii Nauk

Promotor: **prof. dr hab. Władysława Anna Daniel**

Tytuł pracy doktorskiej:

Interakcje lewomepromazyny, neuroleptyku o szerokim spektrum działania klinicznego, z ludzkim wątrobowym cytochromem P450

STRESZCZENIE

Lewomepromazyna, pochodna fenotiazyny z łańcuchem alifatycznym, jest lekiem stosowanym przede wszystkim w terapii schizofrenii z objawami pobudzenia i obniżonego nastroju, a także w chorobach psychicznych przebiegających z pobudzeniem ruchowym i psychoruchowym. Ponadto, w opiece paliatywnej wykorzystywane jest jej silne działanie przeciwbólowe oraz przeciwwymiotne. Ze względu na relatywnie szerokie spektrum działania i słabsze efekty uboczne w porównaniu do innych fenotiazyn, lewomepromazyna jest w dalszym ciągu szeroko stosowanym lekiem, zarówno w kraju, jak i na świecie. Pomimo tego, że lewomepromazyna stosowana jest w terapii od dawna, jej metabolizm w wątrobie człowieka nie został do końca przebadany. Jak dotąd, nie zostały wykonane badania mające na celu wykazanie, które izoenzymy cytochromu P450 (CYP) odpowiadają za jego metabolizm, a także czy lek ten wpływa na aktywność i ekspresję izoenzymów CYP. Ze względu na profil działania farmakologicznego i psychotropowego lewomepromazyna jest często łączona z lekami przeciwdepresyjnymi w terapii złożonych chorób psychicznych, a także z lekami z innych grup farmakologicznych, co niesie ze sobą ryzyko wystąpienia niekorzystnych interakcji farmakokinetycznych.

Celem niniejszej pracy było: określenie udziału izoenzymów cytochromu P450 w procesach 5-sulfoksydacji i N-demetylacji lewomepromazyny, zbadanie bezpośredniego wpływu lewomepromazyny na aktywność głównych izoenzymów ludzkiego cytochromu P450 oraz zbadanie zdolności lewomepromazyny do indukowania głównych izoenzymów ludzkiego cytochromu P450. Badania zostały wykonane *in vitro* z wykorzystaniem kilku różnych modeli eksperymentalnych: ludzkich mikrosomów wątrobowych, rekombinowanych ludzkich

izoenzymów CYP (cDNA-expressed human CYP isoforms) oraz hodowli ludzkich hepatocytów.

Uzyskane wyniki badań wskazują, że głównym izoenzymem cytochromu P450, zaangażowanym w procesy 5-sulfoksydacji i N-demetylacji lewomepromazyny jest izoenzym CYP3A4. Stwierdzono również niewielki udział izoenzymu CYP1A2 w katalizowaniu obydwu procesów. Wykazano także, że lewomepromazyna bezpośrednio silnie hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 oraz umiarkowanie obniża aktywność izoenzymów CYP3A4 oraz CYP1A2. Obserwowane *in vitro* hamowanie izoenzymów CYP może także zachodzić *in vivo*, ponieważ wyznaczone wartości K_i są niższe lub bliskie spodziewanemu stężeniu lewomepromazyny w wątrobie człowieka. Lewomepromazyna w wysokim stężeniu indukuje ekspresję genu *CYP3A4* oraz zwiększa aktywność izoenzymu CYP3A4 w hepatocytach wątroby ludzkiej. Poprzez indukcję izoenzymu CYP3A4 lewomepromazyna może przyspieszać swój własny metabolizm, jak i metabolizm innych leków będących substratami dla izoenzymu CYP3A4.

Wyniki przeprowadzonych badań są uzupełnieniem dotychczasowej wiedzy na temat interakcji lewomepromazyny z cytochromem P450 w wątrobie człowieka. Stanowią podstawę do przeprowadzenia dalszych, klinicznych obserwacji *in vivo*, których celem będzie optymalizacja dawkowania lewomepromazyny i jednocześnie przyjmowanych z nią leków u pacjentów poddawanych politerapii złożonych schorzeń psychicznych. Ponadto, uzyskane wyniki pozwolą również na wybranie dla pacjentów optymalnej politerapii, czyli odpowiedniego połączenia leków, w którym przyjmowane jednocześnie leki nie będą metabolizowane przez ten sam izoenzym CYP, a dzięki temu unikanie niebezpiecznych interakcji farmakologicznych pomiędzy lewomepromazyną a innymi lekami, metabolizowanymi przez izoenzymy CYP2D6, CYP1A2 oraz CYP3A4 lub które wpływają na aktywność izoenzymu CYP3A4.

ABSTRACT

Levomepromazine belongs to the group of phenothiazine neuroleptics of an aliphatic-type. Pharmacological profile and clinical effects of levomepromazine make it still useful in the therapy of different psychiatric and non-psychiatric states. The main therapeutic indications for the use of levomepromazine in psychiatry are schizophrenia and schizoaffective disorders. Noticeably, it can be effective in the management of treatment-resistant schizophrenia. Another

advantage of levomepromazine is its wide application to the control of symptoms in palliative care. Levomepromazine is frequently combined with antidepressants in the therapy of psychotic and drug-resistant depressions, depressions in schizophrenia and schizoaffective disorders. In spite of the wide and long-time use of levomepromazine, its metabolism and interactions with cytochrome P450 isoenzymes have not been fully investigated so far. Because of its pharmacological and psychotropic profile, levomepromazine is often combined with antidepressant drugs in the therapy of complex psychiatric disorders or with drugs belonging to other pharmacological groups, which may lead to undesired pharmacokinetic interactions.

The aim of this dissertation was to: estimate the contribution of human CYP isoforms to levomepromazine 5-sulfoxidation and N-demethylation, to examine the inhibitory effect of levomepromazine on the main human liver CYP isoenzymes and to ascertain whether levomepromazine may induce cytochrome P450 isoenzymes in human liver. The study was performed *in vitro* using the following complementary experimental models: human liver microsomes, cDNA-expressed human CYP isoforms (Supersomes) and human hepatocytes.

The obtained results indicate that CYP3A4 is the main enzyme responsible for levomepromazine 5-sulfoxidation and N-demethylation at a therapeutic concentration of the drug. Moreover, CYP1A2 contributes to the 5-sulfoxidation of levomepromazine to a lower degree. Levomepromazine directly, potently inhibited CYP2D6 activity and moderately diminished the activity of CYP1A2 and CYP3A4. The inhibition of CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by levomepromazine demonstrated *in vitro* should also be observed *in vivo* since the calculated K_i values are below or close to the presumed concentration range for levomepromazine in the liver *in vivo*. Therefore, pharmacokinetic interactions involving levomepromazine and CYP2D6, CYP1A2 or CYP3A4 substrates are likely to occur in patients during their coadministration. At the high concentration, levomepromazine may induce the expression of the *CYP3A4* gene and increase the CYP3A4 isoenzyme activity in human liver hepatocytes. By the induction of CYP3A4 levomepromazine may enhance its own metabolism or the metabolism of other drugs which are substrates of the CYP3A4 isoenzyme.

The obtained results supplement the current knowledge on the interaction of levomepromazine with cytochrome P450 in human liver. They constitute the basis for further clinical observations *in vivo* aimed at estimation appropriate dosage of levomepromazine and co-administered drug in the polytherapy of complex psychiatric disorders and in palliative care, choosing optimal polytherapy (i.e. appropriate drug combinations in which levomepromazine and co-administered drug are metabolized by different CYP isoforms) and avoiding undesirable drug interactions.