

Induktorji citokromov P450

Induction of cytochrome P450

Rok Frlan, Marija Sollner Dolenc

Povzetek: Oksidacija je ena najpomembnejših reakcij v metabolizmu ksenobiotikov. V oksido-reduktivne procese je v I. fazi metaboličnih pretvorb vključen citokromski encimski sistem, ki kot svoje substrate prepozna tako endogene, kot tudi eksogene snovi. Vsako povečanje koncentracije posamezne izoforme citokromov ali pa njeno zmanjšanje zato bistveno prispevata k metabolizmu endogeno prisotnih snovi ter ksenobiotikov ter tako tudi zdravilnih učinkovin. Poznavanje vpliva samih ksenobiotikov na avtoindukcijo in indukcijo posameznih izoform citokromov je zato zelo pomembno. V prispevku so prikazani najpomembnejši induktorji posameznih izoform citokromov, mehanizmi, kako indukcija poteka ter pomembnost poznavanja tovrstnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami.

Ključne besede: citokromi, induktorji citokromov, interakcije med učinkovinami, biotransformacija

Abstract: Oxidation is the most important process in the biotransformation of xenobiotics. Cytochromes catalyze some of these oxido-reductive processes in the I. phase of metabolic transformations of endogenous and exogenous substances. Any increase or decrease in the concentration of cytochrome isoforms therefore has a major impact on the metabolism of endogenous substances, xenobiotics and drugs. The understanding that xenobiotics can have influence on autoinduction and induction of specific cytochrome isoforms is therefore crucial. The article discusses the most important inducers of each cytochrome isoform, the mechanism of induction and the importance of knowledge for drug interactions.

Keywords: Cytochromes, cytochrome inducers, drug interactions, biotransformation

1 Uvod

Ljudje smo v procesu evolucije razvili zelo zapleten sistem za izrabo ali odstranjevanje tujih kemičnih snovi (ksenobiotikov) iz telesa, saj le-te predstavljajo v odvisnosti od vnesenega odmerka tudi potencialno nevarnost za človeški organizem. V telo vnesene zdravilne učinkovine, lahko hlapna topila, cigaretni dim, etanol, toksini rastlinskega izvora in pesticidi v hrani so ksenobiotiki, ki so lahko organizmu nevarni. Metabolizem oziroma biotransformacija je mehanizem odstranjevanja ksenobiotikov iz telesa, ki vključuje reakcije prve faze (oksidacije, redukcije, hidrolize) in reakcije druge faze, kjer se že obstoječe funkcionalne skupine ali na novo tvorjene v reakcijah prve faze konjugirajo z različnimi polarnimi molekulami (ocetna kislina, žveplova(VI) kislina, glukuronska kislina, glicin idr.). Reakcije prve in druge faze največkrat potekajo vzporedno. Večina biotransformacijskih produktov je manj toksičnih od spojne, vnesene v telo. Nekateri med njimi pa se vseeno pretvorijo v bolj reaktivne produkte, ki lahko reagirajo s pomembnimi makromolekulami, kot so DNA in/ali proteini in tako vplivajo na celične funkcije (1).

2 Citokromi

Oksidacija je verjetno najbolj pogosta reakcija biotransformacije ksenobiotikov. Reakcije oksidacije katalizirajo tudi monooksigenaze, ki se nahajajo na endoplazmatskem retikulumu ali na notranji membrani mitohondrijev jeter in prebavnega trakta, v manjših količinah pa tudi v skoraj vseh drugih ekstrahepatičnih tkivih (predvsem pljuča, ledvice in možgani) in jih imenujemo citokromi P450 (CYP450) (2). Približno 90 % pretvorb prve faze

biotransformacije katalizirajo ravno citokromi (3). CYP450 aktivirajo molekularni kisik za oksidacijo različnih endogenih snovi (steroidi, maščobne kisline, prostaglandini, žolčne kisline) in ksenobiotikov (zdravilne učinkovine, insekticidi, kancerogeni, rastlinski toksini, onesnažila idr.). Katalizirajo več kot 40 različnih tipov reakcij in so prisotni v večini živih organizmov (4).

O biokemičnih lastnostih, izoformah in polimorfizmi citokromov smo podrobneje pisali v eni od prejšnjih števil Farmacevtskega vestnika (5).

3 Pomen induktorjev citokromov

Znano je, da lahko mnoge zdravilne učinkovine in ostali ksenobiotiki preko spremenjenega delovanja citokromov pomembno vplivajo na farmakokinetični profil učinkovin. Modulatorje citokromov lahko razdelimo na inhibitorje in induktorje. Inhibitorji zmanjšajo presnovo učinkovine z neposredno inhibicijo izoforme citokromov, s katero se omenjena učinkovina metabolizira, medtem ko induktorji posredno povečajo metabolizem učinkovine z vplivom na večjo sintezo oziroma zmanjšano razgradnjo encimov (6). Modulacija delovanja encimskih sistemov predstavlja pomemben faktor v interpretaciji učinkov kronične toksičnosti, mutageneze, karcinogeneze in različnih interakcij med zdravilnimi učinkovinami. Interakcije med zdravilnimi učinkovinami niso samo zdravstveni problem, ampak predstavljajo tudi veliko finančno izgubo za farmacevtske družbe. V izogib temu FDA pri registraciji novih učinkovin zahteva identifikacijo specifične presnovne poti in opis vpliva nove učinkovine na presnovne encime.

Mnoge farmacevtske družbe zato vključijo *in vitro* testiranja možnih interakcij v telesu že v zgodnjih fazah razvoja zdravilnih učinkovin (7).

Fenomen indukcije te družine encimov je evolucijsko zelo pomemben, saj mnoge spojine pospešijo lasten metabolizem (zaradi indukcije encimov), kar naj bi bilo evolucijsko pogojeno z odstranjevanjem endogenih in eksogenih snovi iz telesa (8). Značilnost vseh citokromov je namreč nizka bazalna ekspresija v primeru odsotnosti substrata in visok nivo ekspresije po vstopu substrata v telo. Predvsem za izoforme CYP1A, CYP2B, CYP2C/H, CYP3A in CYP4A je značilna visoka inducibilnost ob prisotnosti substratov. Kljub temu pa avtoindukcija lastnega metabolizma ni značilna za vse učinkovine. Fenitoin, npr., inducira CYP3A4, vendar se metabolizira z izoformama CYP2C9/10 (9). Posledica indukcije je zato velikokrat zmanjšana jakost delovanja induktorja ali ostalih zdravilnih učinkovin oziroma njihova neaktivnost. Obstajajo pa tudi mnoge izjeme, saj imajo lahko metaboliti večjo jakost delovanja ali so bolj toksični od izhodne spojine (8). Indukcija mnogokrat pospeši pretvorbo prokancerogenov v kancerogene, npr. pri policikličnih aromatih v cigaretne dimu, halogeniranih ogljikovodikih, insekticidih itd. (10). Škodljivi učinki indukcije se kažejo tudi preko povečanega nastajanja reaktivnih kisikovih zvrsti zaradi napak v encimskem ciklusu, kar lahko vpliva na signalne poti v celici in na ostale celične funkcije. Pogostnost nastajanja prej omenjenih snovi se razlikuje med posameznimi izoformami citokromov, najpogostejše je v te procese vpletena izoforma CYP2E1 (11).

Induktorji citokromov povečujejo tudi oksidativno pretvorbo endogenih snovi, npr. hidroksiliranje androgenov, estrogenov, glukokortikoidov, vitamina D in bilirubina. Tako kajenje pri ženskah pred menopavzo povzroča hitrejši metabolizem estrogenov zaradi indukcije izoforme CYP1A1, kar povezujejo s povečanim tveganjem za osteoporozo v zgodnji menopavzi. Iz istega razloga se lahko zmanjša učinkovitost hormonske nadomestne terapije pri kadilkah v menopavzi (12, 13).

Začetek in konec indukcije sta odvisna predvsem od razpolovnega časa učinkovin. Fenobarbital ima razpolovni čas 53-118 ur in šele po enem tednu pride do zadostne akumulacije učinkovine za indukcijo encimskega sistema, medtem ko rifampin inducira encim v 1-3 dneh. Sproščeni citokromi so aktivni 2-12 dni, kar pomeni, da je pri fenobarbitalu stopnja, ki določa konec indukcije, kumulacija in eliminacija fenobarbitala, medtem ko je pri rifampinu ta faktor življenjska doba encima (14).

Induktorji pa ne vplivajo samo na regulacijo metabolizma ksenobiotikov in endogenih snovi, temveč povzročajo vrsto drugih učinkov, kot so povečana oziroma zmanjšana transkripcija številnih genov in proliferacija gladkega endoplazmatskega retikuluma. Številni preostali učinki indukcije so prikazani na sliki 1 (15, 16).

Značilno je, da se učinkovine, ki so induktorji citokromov, navadno predpisujejo v visokih odmerkih 500-1000 mg/dan in da je povečana koncentracija posameznih izoform premosorazmerna velikosti odmerka (17). Induktorji za razliko od inhibitorjev ne vplivajo neposredno na citokrome temveč posredno preko vezave na znotrajcelične receptorje. Nastali kompleksi ksenobiotik-receptor se nato v jedru vežejo na specifične dele DNA, kar povzroči povečano transkripcijo mRNA za določeno izoformo citokroma (18). Ker je

vezava na receptor reverzibilna, se povečana ekspresija za posamezno izoformo vrne na homeostazni nivo po prenehanju jemanja agonistov za prej omenjene receptorje (14).

Poznamo več različnih receptorjev za indukcijo različnih vrst citokromov, ki so predstavljeni v preglednici 1. V njej so navedeni tudi endogeni in eksogeni ligandi, ki te receptorje aktivirajo. Večina receptorjev je specifičnih za posamezno izoformo, čeprav obstajajo tudi izjeme (HNF-4 – Hepatic nuclear factor-4). Najbolj znani receptorji so AhR (Aryl hydrocarbon receptor), CAR (Constitutive androstane receptor) in PXR (Pregnane X receptor) (19), ki jih bomo podrobneje predstavili v nadaljevanju.



Slika 1.: Učinki indukcije citokromskega encimskega sistema.

Figure 1: Effects of cytochrome enzymatic system induction.

Največji nabor informacij glede mehanizma indukcije citokromov je značilen za CYP1A, kjer indukcija poteka preko vezave na AhR. Induktor se po vstopu v celico veže na AhR, ki je normalno prisoten v citosolu kot heterodimerni kompleks s proteinom Hsp90. Po vezavi liganda se Hsp90 sprosti, kompleks AhR-ligand pa difundira v jedro, kjer se veže na promotor za CYP1A1/2 (8). Najbolj znani induktorji, ki delujejo preko vezave na AhR, so hetero- in policiklični aromatski ogljikovodiki (PAH) v cigaretne dimu in prepečenem mesu, nekatere snovi v rastlinah iz družine *Brassicaceae* (brokoli, zelje, brstični ohrovt) ter tudi dioksin. Posledica indukcije je povečanje količine izoform CYP1A1 in CYP1A2 v pljučih, jetrih, tankem črevesu in placenti (23). PAH iz cigaretne dima tudi do 3-kratno povečajo količino izoforme CYP1A2, kar vodi do povečanega očistka nekaterih substratov CYP1/2, npr. teofilina, antidepressivov (amitriptilin, klomipramin, fluvoksamin), nevroleptikov (klorpromazin in haloperidol) ter nekaterih anksiolitikov (diazepam in klordiazepoksid). PAH v prepečenem mesu povečajo lastno pretvorbo v kancerogene produkte, kar lahko vodi v večje tveganje za nastanek rakavih obolenj,

Preglednica : Jedrni receptorji v regulaciji ekspresije CYP (9, 16, 18-22).

Table 1: Nuclear receptors in CYP expression regulation (9, 16, 18-22).

CYP	Receptor	Endogeni ligand	Eksogeni ligandi
1	AhR	Bilirubin	Nekatere snovi v tobaku, križnicah in prepečenem mesu, klotrimazol, omeprazol, PAH, fenitoin, psoralen
2A	HNF-4	Ni znan	Karbamazepin, barbiturati
2B	CAR	Androstani (estrogen, progesteron, žolčne kisline)	Barbiturati, mefenitoin, fenitoin, rifampin
2C	RAR	Retinojska kislina	Retinoidi, fenitoin, rifampin, barbiturati, troglitazon, pioglitazon in roziglitazon
2D	HNF-4	Ni znan	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon, etanol, rifampin, ritonavir, hiperforin (šentjanževka)
2E	Ni znan	endogeni ketoni, maščobne kisline, retinol	Etanol, izoniazid, piridin, aceton
3A	PXR, GR	Pregnani, progesteron, glukokortikoidi, žolčne kisline	Rifampicin, deksametazon, tokoferol, paklitaksel, hiperforin, indinavir, rifampin, karbamazepin, fenitoin, rifabutin, rifampin, toglitazon, barbiturati, klotrimazol, eritromicin, glukokortikoidi, grizeofulvin, lanzoprazol, omeprazol, fenitoin, pioglitazon in roziglitazon
4	PPAR	Maščobne kisline	Klofibrat

predvsem kolorektalnega raka. Podoben učinek imajo PAH v cigaretnem dimu, kjer se iz istega vzroka poveča možnost za nastanek raka na pljučih (23).

CAR je receptor, ki je vezan v heterodimer z retinojskim X receptorjem (RXR) v citoplazmi. Fenobarbital in rifampicin aktivirata CAR in s tem inducirata svoj lastni metabolizem. Po vezavi liganda se kompleks translocira v jedro, kjer aktivira ciljne gene.

PXR je receptor, ki se v nasprotju s CAR nahaja v jedru in ima nizko bazalno aktivnost ter je, ravno tako kot CAR, visoko induciran s fenobarbitalom in drugimi derivati barbiturne kisline. Predvsem je izražen v jetrih in tankem črevesu, deloma pa tudi v pljučih in ledvicah (24). Nanj se vežejo strukturno nesorodni induktorji CYP3A4 (makrolidni antibiotiki, inhibitorji proteaz, statini, antimikotiki, nekateri naravni steroidi, sintezni glukokortikoidi, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antidiabetične učinkovine, nekatere protitumorne učinkovine, fenobarbital in sorodne spojine). Ker se dobra tretjina učinkovin metabolizira prav s to izoformo, ima indukcija le-te velik vpliv na farmakoterapijo. Poleg tega PXR po vsej verjetnosti uravnava homeostazo steroidov, saj so njegovi endogeni ligandi C21 steroidi, kortikosteroidi in estrogen.

Receptorji CAR in PXR pa nimajo pomena samo pri regulaciji CYP450, ampak tudi pri regulaciji ekspresije encimov druge faze metaboličnih pretvorb (UDP-glukuroniltransferaza, dehidroepiandrosteron sulfo-transferaza, hidroksisteroid sulfotransferaza, glutatation S-transferaza), zato imajo mnogi induktorji citokromov učinek tudi na encime faze II (9).

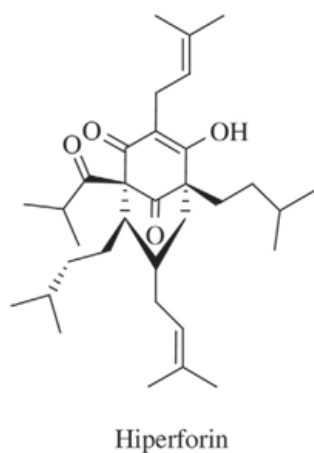
Indukcija **CYP2E1** poteka preko stabilizacije ali povečane sinteze mRNA. Značilno je, da so ligandi majhne molekule, kot so endogeni ketoni, maščobne kisline, retinol, industrijska topila (bromobenzen, viniliden klorid), zdravilne učinkovine (enfluran, izoniazid, fenilbutazon, paracetamol), etanol ter kokain (25). CYP2E1 aktivira nekatere pogosto uporabljene učinkovine do toksičnih metabolitov (npr. paracetamol). Etanol je substrat in induktor CYP2E1, kar pomeni, da inducira svoj lastni metabolizem. Alkoholiki zato kažejo povečano CYP2E1 aktivnost. To je tudi vzrok, zakaj se biotransformacija nekaterih učinkovin (fenobarbitala, tolbutamida, fenitoina), ki se metabolizirajo s to izoformo, lahko močno poveča pri alkoholikih. Vendar pa etanol deluje tudi kot inhibitor celotnega mikrosomskega sistema, kar je opazno predvsem pri akutnih zastrupitvah z etanolom. Glavni mehanizem inhibicije naj bi bilo tekmovanje za vezavo v aktivno mesto CYP450, deloma pa prihaja tudi do povečanega nastajanja NADH ob oksidaciji etanola, ki nato inhibira cikel citronske kisline in posledično do zmanjšanja koncentracije nekaterih intermediatov potrebnih za sintezo citosolnega NADPH. Zaradi inhibicije CYP2E1 in sinergističnega delovanja v CŽS se lahko učinek zdravilnih učinkovin z delovanjem na CŽS (fenobarbital) pri akutnih zastrupitvah z etanolom močno poveča. Spremembe v metabolizmu učinkovin pri alkoholikih so lahko tudi posledica drugih faktorjev, npr. podhranjenosti, in dodatkov v alkoholnih pijačah. Pri alkoholikih je zato prilagajanje terapije bolj problematično kot pri nealkoholikih. Tudi pri zdravljenih alkoholikih se lahko povprečni terapevtski odmerki nekaterih učinkovin močno razlikujejo od povprečnih terapevtskih odmerkov nealkoholikov. Znano je, da so lahko razpolovni časi varfarina, tolbutamida in difenilhidantoina tudi po nekaj tednih še

vedno zmanjšani do 50%. Ker biotransformacija preko CYP2E1 sprošča veliko reaktivnih kisikovih zvrsti, lahko indukcija vodi v oksidativni stres in posledično v hepatotoksičnost in/ali kancerogenezo (26).

Kot vidimo, ima lahko indukcija citokromskega sistema škodljiv vpliv na človeško telo ali na zdravljenje z določenimi učinkovinami, vendar v vseh primerih seveda ni tako. Tako se rifampicin in fenobarbital že zelo dolgo uporabljata za zdravljenje neonatalne holestaze in Cushingovega sindroma, vendar je bil mehanizem delovanja razkrit šele pred kratkim. Preko vezave na PXR receptorje namreč povečata biotransformacijo žolčnih kislin in imata zato hepatoprotektivno vlogo. Podoben učinek ima tudi ursodeoksiholna kislina, ki se ravno tako veže na PXR receptorje (9).

3.1 Šentjanževka (*Hypericum perforatum*)

Pripravki iz šentjanževke *in vivo* značilno spremenijo farmakokinetiko številnih zdravilnih učinkovin. Spremenjene plazemske koncentracije nekaterih učinkovin (indinavira, ciklosporina, digoksina, amitriptilina, varfarina, metadona, takrolimusa, peroralnih kontraceptivov) so lahko posledica indukcije intestinalnega glikoproteina P ali/in intestinalnega ter hepatičnih citokromov CYP2B6 in CYP3A4. Šentjanževka ima večji efekt na učinkovine z bolj izraženim efektom prvega prehoda. Za indukcijo naj bi bil odgovoren predvsem hiperforin (slika 2). Novejše študije kažejo na to, da se hiperforin veže na hPXR in je eden najmočnejših agonistov tega receptorja (9). Indukcija postane klinično značilna šele po daljšem času (2 tedna) uživanja pripravkov iz šentjanževke. Šentjanževka vsebuje tudi mnoge druge induktorje in inhibitorje citokromskega sistema, kar je lahko odvisno od vrste in tkiva, odmerka, poti vnosa, vira droge in dolgotrajnosti zdravljenja (27). Ker se hiperforin veže na hPXR in inducira CYP3A4, lahko rečemo, da so pri vseh učinkovinah, ki so substrati za CYP3A4, možne interakcije z učinkovinami iz pripravkov šentjanževke.



Slika 2: Kemijska struktura hiperforina

Figure 2: Chemical structure of hyperforin.

3.2 Flavonoidi in indukcija citokromov

Nekateri flavonoidi v rastlinah lahko zaradi indukcije citokromov povečajo pretvorbo prokancerogenov v kancerogene. Mnogi metaboliti flavonoidov se lahko celo kovalentno vežejo na DNA, medtem ko se drugi vežejo na AhR in zato dostikrat inducirajo CYP1A1 in CYP1A2, kar je povezano s prokarcinogenim delovanjem. Pri nižjih koncentracijah delujejo flavonoidi kot antagonisti AhR pri višjih pa kot agonisti. Inhibicija z vezavo na AhR je zelo pomembna za kvercetin in kampferol, ki inhibirata ekspresijo CYP1A1 (28). Galangin, kvercetin in diosmin so tipični predstavniki induktorjev CYP1A1, medtem ko je tangeretin induktor CYP1A2 (29). Opisali smo le dve skupini spojin, ki se nahajata v različnih rastlinah in ki jih uporabljamo bodisi v zdravilne ali prehranske namene. Seveda pa obstaja še vrsta kemijsko različnih naravnih spojin, ki se nahajajo v naši vsakdanji prehrani ali zdravilnih pripravkih in ki jih uvrščamo med induktorje citokromov. Literatura najpogosteje omenja še naslednje spojine: β -ionon (v krompirju, čajevcu, eteričnih oljih številnih rastlin) safrol (muškatni orešček), evkaliptol (*Eucalyptus globulus*) (30) itd. Mogoče bi izpostavili bolj poznani evkaliptol, ki se med drugim uporablja kot ojačevalec okusa v hrani, v parfumi, ustnih vodah in v kozmetičnih pripravkih.

4 Zaključek

Sistem citokromov je udeležen v odstranjevanju različnih ksenobiotikov iz telesa. Mnoge snovi so sposobne vplivati na delovanje citokromov in zato lahko vstopajo v interakcije z zdravilnimi učinkovinami, ksenobiotiki ali s potencialnimi kancerogenimi snovmi. Za uspešno izvajanje terapije je poznavanje takšnih interakcij med učinkovinami zelo pomembno. Mnoge snovi so sposobne inhibirati ali inducirati citokrome in s tem povečajo možnost neželenih ali celo toksičnih učinkov oziroma zmanjšajo terapevtski učinek. Na metabolizem zdravilnih učinkovin lahko vplivajo tudi sestavine zdravilnih rastlin, česar se še vedno premalo zavedamo. Isto velja tudi za sestavine vsakdanje prehrane, zato postaja upoštevanje pacientovih prehranskih navad vsebolj pomembno za uspešno zdravljenje. Poznavanje interakcij zdravilnih učinkovin z drugimi učinkovinami, pripravki zdravilnih rastlin ali sestavinami prehrane je zato za zdravnika in farmacevta pomemben segment pri izvajanju zdravljenja.

5 Literatura

1. Foye's principles of medicinal chemistry, 5th ed., Williams, D. A.; Lemke, T. L. eds., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2002, 174-233.
2. Wong JM, Harper PA, Meyer LIA. Ethnic variability in the allelic distribution of human aryl hydrocarbon receptor codon 554 and assessment of variant receptor function *in vitro*. Pharmacogenetics 2001; 11(1): 66-67.
3. Lewis DVF, Dickins M. Substrate SARs in human P450s. Drug Discovery Today 2002; 7(17): 918-925.
4. Hasler JH, Estabrook R, Murray M et al. Human Cytochromes. Mol Aspects Med 1999; 20 (1-2): 1-137.
5. Frlan R, Sollner-Dolenc M. Inhibitorji citokromov. Farm Vestn 2006; 57(2): 140-145.

6. Mayhew BS, Jones DR, Hall SD. An *in vitro* model for predicting *in vivo* inhibition of cytochrome P450 3A4 by metabolic intermediate complex formation. *Drug Metab Dispos* 2000; 26(9): 1031-1037.
7. Guidance for industry. Drug metabolism/drug interaction studies in the drug development process: Studies *in Vitro*. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
<http://www.fda.org/cder/guidance/clin3.pdf>
8. Delescluse C, Lemaire G, De Sousa G, Rahmani R. Is CYP1A1 induction always related to AHR signaling pathway? *Toxicology* 2000; 153(1-3): 73-82.
9. Handschin C, Meyer UA. Induction of drug metabolism: the role of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 2003; 55(4): 649-637.
10. Martucci CP, Fishman J. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther* 1993; 57(2-3): 237-257.
11. Morgan ET. Regulation of cytochrome P450 by inflammatory mediators: why and how? *Drug Metab Dispos* 2001; 29(3): 207-212.
12. Kurahashi N, Sata F, Kasai S, et al. Maternal genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 and the risk of hypospadias. *Mol Hum Reprod* 2005; 11(2): 93-98.
13. Akhter MP, Lund AD, Gairola CG. Bone biomechanical property deterioration due to tobacco smoke exposure. *Calcif Tissue Int* 2005; 77(5): 319-326.
14. Dossing M, Pilsgaard H, Rasmussen B, Poulsen HE. Time course of phenobarbital and cimetidine mediated changes in hepatic drug metabolism. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(2): 215-222.
15. Okey AB. Enzyme induction in the cytochrome P-450 system. *Pharmacol Ther* 1990; 45(2): 241-298.
16. Waxman DJ, Azaroff L. Phenobarbital induction of cytochrome P-450 gene expression. *Biochem J* 1992; 281(Pt 3): 577-592.
17. Smith DA. Induction and drug development. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11(3): 185-189.
18. Lewis DFV, Jacobs MN, Dickens M, Lake BG. Quantitative structure-activity relationships for inducers of cytochromes P450 and nuclear receptor ligands, involved in P450 regulation with the CYP1, CYP2, CYP3 in CYP4 families. *Toxicology* 2002; 176(1-2): 51-57.
19. Niemi M, Backman JT, Neuvonen PJ. Effects of trimethoprim and rifampin on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2C8 substrate rosiglitazone. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(3): 239-249.
20. Branch RA, Adedoyin A, Frye RF, et al. *In vivo* modulation of CYP enzymes by quinidine and rifampin. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(4): 401-411.
21. Baker GB, Fang J, Sinha S, et al. Metabolic drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants. *Neurosci Biobehav Rev* 1998; 22(2): 325-333.
22. Sahi J, Black CB, Hamilton GA, et al. Comparative effects of thiazolidinediones on *in vitro* P450 enzyme induction and inhibition. *Drug Metab Dispos* 2003; 31(4): 439-446.
23. Marchand LL, Hankin JH, Pierce LM, et al. Well-done red meat, metabolic phenotypes and colorectal cancer in Hawaii. *Mutat Res* 2002; 506-507: 205-214.
24. LeCluyse EL. Pregnane X receptor: molecular basis for species differences in CYP3A induction by xenobiotics. *Chem Biol Interact* 2001; 134(3): 283-289.
25. Chien JY, Thummel KE, Slattery JT. Pharmacokinetic consequences of induction of CYP2E1 by ligand stabilization. *Drug Metab Dispos* 1997; 25(10): 1165-1175.
26. Lieber CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 36(3-4): 511-529.
27. Zhou S, Pan S.-Q, Huang M, Lee EJD. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. *J Psychopharmacol* 2004; 18(2): 262-276.
28. Hodek P, Trefil P, Stiborova M. Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450. *Chem Biol Interact* 2002; 139(1): 1-21.
29. 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(3): 287-303.
30. a) Ronis MJ, Rowlands JC, Hakkak R, Badger TM. Inducibility of hepatic CYP1A enzymes by 3-methylcholanthrene and isosafrole differs in male rats fed diets containing casein, soy protein isolate or whey from conception to adulthood. *J Nutr* 2001; 131(4): 1180-1188. b) Murray M, Reidy GF. Selectivity in the inhibition of mammalian cytochromes P-450 by chemical agents. *Pharmacol Rev* 1990; 42(2): 85-101.