

# Farmakologija protitumornih učinkovin s poudarkom na interakcijah

I. Virant, M. Sonc, T. Čufer

## 1 UVOD

Protitumorne učinkovine lahko v grobem razdelimo na kemoterapevtike (citostatike), bioterapevtike in antiendokrine učinkovine. Zgodovinsko je šel razvoj protitumornih učinkovin od razmeroma neselektivnih in toksičnih substanc (npr. alkilirajoči citostatiki) do zelo specifičnih bioterapevtikov (npr. monoklonska protitelesa). Velik napredek v razumevanju in nova dognanja o biologiji in biokemiji tumorskih celic odpirajo nove možnosti razvoja ne le protitumornih učinkovin, ampak tudi terapevtskih pristopov. Zato lahko v prihodnosti pričakujemo veliko novih učinkovin s ciljanim delovanjem in s precej manj neželenimi učinki. Učinkovitost in varnost zdravil je odvisna od farmakodinamike (kaj zdravilo naredi v organizmu) in farmakokinetike (kaj organizem naredi z zdravilom). Na oboje vplivajo lastnosti zdravila, lastnosti organizma in tudi medsebojno delovanje zdravil.

### 1.1 KEMOTERAPEVTIKI

#### 1.1.1 Alkilirajoči citostatiki

V to skupino spada večina »starejših« učinkovin, kot so dušikovi iperiti (mekloretamin, ciklofosfamid, ifosfamid, klorambucil, melfalan), alkil sulfonati (busulfan), nitrozne sečnine (karmustin, lomustin) in triazeni (dakarbazin). V to skupino bi lahko glede na mehanizem delovanja uvrstili tudi platinove spojine (cisplatin, karboplatin, oksalipaltin) in prokarbazin.

Najpomembnejši farmakološki učinek alkilirajočih citostatikov je, da prek sinteze DNA in celične delitve poruši osnovni mehanizem celične proliferacije. Ta lastnost, da motijo integriteto in funkcijo DNA v celicah, ki se hitro delijo, je podlaga za njihovo terapevtsko aplikacijo in tudi za večino njihovih toksičnih učinkov. Alkilirajoči citostatiki niso fazno specifični – čeprav manj, so toksični tudi za nedeljive celice. (1)

#### 1.1.2 Antimetaboliti

Analogi folne kisline

Folna kislina je predstavnik skupine vitaminov B-kompleksa. V celici (v obliki tetrahidrofolne kisline) deluje kot kofaktor encimov in donor metilne skupine pri sintezi pirimidinov (timidilata) in purinov – osnovnih gradnikov DNA in RNA. (1)

Metotreksat in pemetreksed sta inhibitorja encima dihidrofolat reduktaze (DHFR) in drugih od folatov odvisnih encimov. Dihidrofolna kislina, ki nastaja pri sintezi timidina, se ne more pretvoriti v aktivno tetrahidrofolno

kislino, kar privede do pomanjkanja timidina. Tako je zavirata izgradnja nukleinskih kislin, s tem pa tudi proliferacija celic. Metotreksat je specifičen za S-fazo celičnega cikla – fazo izgradnje DNA. (1)

Pirimidinski analogi

Predstavniki te skupine so 5-fluorouracil, kapecitabin, citarabin, gemcitabin in drugi. 5-fluorouracil uvrščamo v podskupino fluoropirimidinov, ki zavirajo timidilat sintazo. V povezavi s fiziološkim tetrahidrofolatom zadrži encim v inhibiranem stanju. Kapecitabin se v aktivni 5-FU pretvori šele v jetrih in tumorskih celicah. (1)

Purinski analogi

Ta skupina učinkovin (tiogvanin, 6-merkaptopurin, fludarabin) zavira sintezo purinov, fosforilirani metaboliti se vgrajujejo v DNA in motijo replikacijo, transkripcijo, verjetno pa tudi popraviljanje DNA. (1)

#### 1.1.3 Taksani in vinca alkaloidi

Paklitaksel in docetaksel sta predstavnika skupine taksanov. Ti dve učinkovini zavirata razgradnjo mikrotubulov in tako ustavita delitev celice. Vinkristin in vinblastin pa zavreta izgradnjo mikrotubulov. Te učinkovine so specifične za M-fazo celičnega cikla. (1, 2)

#### 1.1.4 Epipodofilotoksini

Etopozid in tenipozid tvorita terciarne komplekse z DNA in topoizomerozo II, kar povzroči prekinitev obeh verig DNA. Encim ostane vezan na prosti konec prekinjene verige DNA, s čimer pride do kopičenja prekinjenih verig DNA, kar vodi v celično smrt. Za etopozid in tenipozid so najboljčutljiveše celice v G2- in S-fazi celičnega cikla. (1)

#### 1.1.5 Kamptotekini

Predstavniki te skupine inhibitorjev topoizomeraze I sta irinotekan in topotekan. Učinkovini stabilizirata kompleks DNA-topoizomeraza I in tako preprečita ponovno zlepljenje DNA. (2)

#### 1.1.6 Antibiotiki

Antraciklini podobno kot etopozid zavirajo topoizomerozo II. Poleg tega delujejo tudi prek interkalacije (vrinjanja) med baze DNA ali poškodbe DNA, povzročene s prostimi radikali. Sem spadajo doksorubicin, epirubicin, daunorubicin in idarubicin. Mitoksantron je strukturno podoben antraciklinom, ima manj izraženo težnjo po tvorbi

radikalov, sicer pa podobno kot antraciklini povzročajo prekinitev DNA prek zaviranja topoizomerase II. (1)

Bleomicin povzroča poškodbe DNA prek interakcije z ioni  $O_2$  in  $Fe^{2+}$ . Nastajajo prosti radikali in fragmentirajo DNA. Celice v fazi G2 izkazujejo kromosomske aberacije, translokacije in prekinitev kromatid. (1)

## 1.2 ANTIENDOKRINE UČINKOVINE

### 1.2.1 Antiestrogeni

Najbolj znan predstavnik je tamoksifen, ki je antagonist estrogenskih receptorjev. Z inhibicijo estrogenskih receptorjev v tumorskih celicah tamoksifen zavira vezavo endogenega liganda estradiola. Tamoksifen je tudi delni agonist estrogenskih receptorjev in deluje estrogeno na krvne lipide, kosti in endometrij. Zaradi teh značilnosti to skupino učinkovin imenujemo tudi selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev. Sem uvrščamo še raloksifen (na endometrij deluje antiestrogeno), droloksifen in toremifen. Fulvestrant je steroidni antiestrogen brez delnih agonističnih učinkov. Ob antiestrogenem delovanju zavira tudi izraženost estrogenskih receptorjev na tumorskih celicah. (2)

### 1.2.2 Inhibitorji aromataze

Aromataza je encim, ki pretvarja androgene (androstendion, testosteron) v estrogene (estron in estradiol). Inhibitorji aromataze zavirajo aromatizacijo – to je zadnji korak v sintezi estrogenov v perifernih tkivih. V pomenopavzi se največ ženskih spolnih hormonov tvori prav v perifernih tkivih, zato so ta zdravila učinkovita le v pomenopavzi. Aminoglutimid, letrozol in anastrozol so predstavniki nesteroidnih inhibitorjev aromataze. Ti zavirajo encim reverzibilno, medtem ko eksemestan in formestan zavirata encim ireverzibilno in sta po svoji strukturi steroida. (2)

### 1.2.3 Analogi gonadotropin sproščujočega hormona

Goserelin, triprorelin in buserelin so sintetični analogi LHRH, ki v hipofizi spodbujajo sproščanje gonadotropinov, ti pa vplivajo na sproščanje testosterona pri moških in estradiola pri ženskah. Prehodno se poveča koncentracija testosterona in estradiola, skozi daljši čas pa se močno zavre sproščanje gonadotropinov in spolnih hormonov. Delujejo kot kastracija z zdravili. (2)

### 1.2.4 Antiandrogeni

Steroidni predstavnik je ciproteron, ki zavira tudi izločanje gonadotropinov iz hipofize, s čimer povzroči padec plazemskih androgenov, kar povzroča impotenco. Bicalutamid, flutamid in nilutamid so nesteroidni inhibitorji androgenih receptorjev in ne vplivajo na plazemske koncentracije androgenov. (2)

### 1.2.5 Progestini

Megestrol acetat in medroksiprogesteron sta steroidna analoga progesterona. Progestini se uporabljajo pri napredovalem karcinomu dojke; natančen mehanizem njihovega delovanja ni znan, vsekakor pa zavrejo rast hormonsko odvisnega raka dojke. Ker vplivajo na povečanje

telesne teže, jih lahko uporabljamo za zdravljenje z rakom povezane kaheksije. (2)

## 1.3 BIOTERAPEVTIKI

Med bioterapevtike prištevamo monoklonska protitelesa, male molekule in citokine. Lahko jih imenujemo tudi biomodulatorji.

### 1.3.1 Monoklonska protitelesa

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano protitelo, usmerjeno proti humanemu epidermalnemu rastnemu faktorju 2 (HER2). Prekomerno izražanje HER2 so opazili pri 20–30 % primarnega raka dojke. (3)

Cetuximab je himerno monoklonsko protitelo  $IgG_1$ , ki je usmerjeno proti epidermalnemu rastnemu faktorju (HER1). Poti za prenos signalov prek receptorjev za epidermalne rastne faktorje, tako HER2 kot HER1, sodelujejo pri nadzoru preživetja celice, napredovanju celičnega cikla, angiogenezi, celični migraciji in celični invaziji oz. metastaziranju. (3)

Bevacizumab je prav tako monoklonsko protitelo, ki se veže na vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF – vascular endothelial growthfactor) in s tem zavira vezavo VEGF na njegova receptorja na površini endotelijskih celic. Ker preprečuje biološko delovanje VEGF, zmanjša ožiljenje tumorja in tako zavre tumorjevo rast. (3)

Rituksimab je imunoglobulin, ki se veže specifično na transmembranski antigen, CD20, neglikozilirani fosfoprotein, nameščen na pre-B in dozorelih limfocitih B. Antigen je izražen pri več kot 95 % vseh B-celičnih nehodgkinovih limfomov (NHL). Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt z apoptozo. (3)

### 1.3.2 Male molekule

Male molekule so razvite tako, da v celici zavrejo nekatere encimske poti, potrebne za delovanje signalnih poti, ki spodbujajo nekontrolirano rast, razmnoževanje in zasevanje rakavih celic. Prednost malih molekul je velika biorazpoložljivost (resorpcija iz prebavil), kar pomeni, da so v obliki tablet. Imatinib mesilat je mala molekula, ki deluje kot inhibitor prenosa signala prek tirozin kinaz (npr. c-kit). (4)

Gefitinib in erlotinib sta zaviralca tirozinske kinaze receptorja za epidermalni rastni dejavnik tipa 1 (EGFR, prav tako poznan kot HER1). EGFR se izraža na celični površini normalnih in rakavih celic. Zaviranje fosforilacije EGFR povzroči zastoj in/ali smrt celice. (3)

### 1.3.3 Citokini

Interferon alfa deluje imunostimulatorno prek aktivacije celic, ki so vpletene v imunska dogajanja makrofagov, T-limfocitov in naravnih celic ubijalk (NK). Pomembno vlogo ima pri virusnih infekcijah. (1, 3)

Interleukin 2 (IL-2) inducira proliferacijo in diferenciacijo T-celic pomagalk in citotoksičnih T-celic. Poleg tega pa inducira proliferacijo B-celic, spodbuja aktivnost makrofagov in poveča toksičnost naravnih celic ubijalk. (1)

## 2 FARMAKOKINETIKA PROTITUMORNIH UČINKOVIN

Farmakokinetika je veda, ki se ukvarja z usodo zdravila od trenutka administracije oz. aplikacije, pa vse dokler se popolnoma ne izloči iz telesa. Farmakokinetiko opredeljujejo štirje temeljni procesi: absorpcija, distribucija, presnova in eliminacija zdravila. Farmakokinetične podatke pridobivamo že od razvoja učinkovine in zbrane informacije v vsaki stopnji razvoja vplivajo na načrtovanje naslednjih stopenj vse do formulacije farmacevtske oblike in načina aplikacije. (2)

Farmakokinetične značilnosti učinkovin opišemo s farmakokinetičnimi parametri, kot so razpolovni čas, očistek, volumen distribucije, čas do maksimalne koncentracije, maksimalna koncentracija, površina pod krivuljo ali AUC (graf: koncentracija zdravila v odvisnosti od časa), biološka uporabnost in drugi. Ti parametri pa seveda niso odvisni samo od narave učinkovine, ampak tudi od posameznika, ki je učinkovini izpostavljen. Razumevanje mehanizmov, ki vplivajo na farmakokinetiko (in s tem tudi na farmakodinamiko), je zelo pomembno, saj imajo mnoge protitumorne učinkovine nizek terapevtski indeks, to je razmerje med smrtnim in še učinkovitim odmerkom, posamezniki pa se med seboj lahko precej razlikujemo tako v smislu farmakokinetike kot tudi farmakodinamike. (2)

### 2.1 Absorpcija

Na obseg in hitrost absorpcije učinkovin poleg same formulacije vpliva tudi zaužita hrana. Vendar pri tem ni splošnega pravila – na absorpcijo nekaterih učinkovin hrana ne vpliva, pri nekaterih pa vpliva le vrsta hrane.

Delež učinkovine, ki se absorbira in doseže osrednji krvni obtok v primerjavi z apliciranim odmerkom, imenujemo biološka uporabnost oz. biorazpoložljivost. Večina citostatikov ima zelo slabo biološko uporabnost, zato so na voljo samo v parenteralnih oblikah. Tudi če imamo peroralne oblike, je biološka razpoložljivost citostatikov pogosto zelo različna; tako je znano, da se pri različnih ljudeh resorbira 10–50 % etopozida, kar značilno spremeni tako učinkovitost kot toksičnost zdravila pri posameznem bolniku. Absorpcija 5-fluorouracila po peroralni aplikaciji je zelo majhna in spremenljiva, zato ga apliciramo parenteralno. Novost pa predstavlja kapecitabin, ki je prodrug 5-FU, razvit za peroralno aplikacijo. Absolutno biološko uporabnost kapecitabina ocenjujejo na 40–45 %. Zanimivo je, da hrana močno zmanjša absorpcijo, vendar kljub temu priporočajo, da se kapecitabin zaužije v 30 minutah po obroku, saj so bile tako zasnovane študije. (2, 3)

Večina hormonskih zdravil se dobro resorbira in so na voljo v peroralni obliki, fulvestrant in LHRH-agonisti pa so na voljo v obliki parenteralno apliciranih pripravkov s počasnim sproščanjem aktivne substance. (2)

Mnoge novejšje biološke protitumorne učinkovine (npr. inhibitorji tirozin kinaz) so na voljo v peroralni obliki. Taka aplikacija je precej preprostejša in bolj praktična kot parenteralna, predvsem pri kronični, dnevni aplikaciji. Biološka uporabnost gefitiniba je 60 %, hrana pa ne vpliva na absorpcijo.

### 2.2 Distribucija

Učinkovine se po absorpciji porazdelijo po telesu. Vzorec porazdelitve odraža nekatere fiziološke dejavnike in fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine. Pri oceni porazdelitve nam pomaga prostornina porazdelitve, značilna za posamezno učinkovino. To je navidezna prostornina, v kateri bi se učinkovina porazdelila, če bi imela (glede na aplicirani odmerek) tako koncentracijo, kot jo izmerimo v plazmi. Prostori telesa, kamor se porazdeljuje učinkovina, so potencialni rezervoar za zdravila. Tak rezervoar so lahko plazemski proteini ali celični rezervoarji, npr. maščobno tkivo, kosti ali transcelični rezervoar. Metotreksat se v veliki meri nabira v t. i. tretjih prostorih, kot sta plevralna tekočina in ascites, iz katerih se le počasi izloča, zaradi česar je bolj toksičen. Ker je vezava učinkovin na plazemske proteine razmeroma neselektivna, mnoge substance tekmujejo za vezavna mesta. Tako je npr. 50 % plazemskega metotreksata vezanega na beljakovine, medtem ko se ciklofosamid in ifosamid na proteine v plazmi skoraj ne vežeta. Klorambucil, etopozid, antraciklini, taksani in vinca alkaloidi pa so učinkovine, ki se vežejo predvsem na plazemske beljakovine. Koncentracija prostega etopozida je veliko večja, kadar je pri bolniku povečan serumski bilirubin, kar povzroči večjo toksičnost zdravila. (2)

### 2.3 Presnova

Presnova ali biotransformacija večine učinkovin poteka v jetrih, nekatere pa tudi v celicah na mestu delovanja, saj ima vsako tkivo svojo presnovno aktivnost. Načeloma potekajo reakcije biotransformacije v dveh fazah: v prvi potekajo reakcije funkcionalizacije, v drugi pa reakcije biosinteze. Večina učinkovin se prek teh dveh faz reakcij deaktivira in postanejo bolj topne in kot take se lažje izločijo. Vendar je v nekaterih primerih stvar tudi obrnjena. Pri biotransformaciji metotreksata nastaja 7-hidroksi metotreksat, ki pa je slabše topen v vodi, še posebno v kislem. Ker lahko ta metabolit kristalizira v tubulih ledvic, je treba urin naalkaliti. Metotreksat je sicer v maligni celici podvržen aktivaciji s poliglutamacijo. Ciklofosamid se šele z jetrnim citokromom P450 pretvori v aktivno substanco. V jetrih so številni encimi sistema citokroma P450, prek katerih se presnavlja velika večina zdravil, ne samo protitumorskih. Ob sočasnem jemanju več zdravil prav zaradi tekmovanja za presnovo prek teh encimov prihaja do ojačanega ali oslabiljenega delovanja posameznih zdravil. (1)

### 2.4 Eliminacija

Učinkovine se iz telesa metabolizirane izločajo z urinom ali z žolčem. Pri tem procesu imajo ključno vlogo jetra in ledvice. Jetra, kot je bilo že omenjeno, inaktivirajo v vodi netopna zdravila, t. i. ksenobiotike, in jih pretvorijo v bolj vodotopne produkte, ki se lažje izločajo z urinom. Večina citostatikov je ksenobiotikov. Pri okvari ledvic ali jeter je izločanje učinkovin upočasnjeno. Zaradi povišanih plazemskih koncentracij učinkovin lahko pride do povečane toksičnosti. V primeru protitumornih učinkovin, ki imajo ozko terapevtsko okno, kot so vsi citostatiki, je že

manjše povišanje plazemske koncentracije nad terapevtsko lahko povezano z resnimi zapleti. Poleg okvare jeter je lahko vzrok za zmanjšan očistek zdravila tudi neizražanje encima, s katerim se učinkovina presnavlja, ali njegova zasedenost s presnovo drugega zdravila. (2)

Številne protitumorne učinkovine (cisplatin, karboplatin, metotreksat, bleomicin, topotekan, etopozid) se primarno izločajo prek ledvic. Spremenljivost v delovanju ledvic lahko določimo s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ali z očištkom kreatinina (kreatinin klirens). Edina protitumorska učinkovina, ki se izloča samo z glomerulno filtracijo, je karboplatin, zato lahko njegovo koncentracijo v plazmi zelo lepo odmerimo glede na očistek kreatinina.

Čeprav zdravila s tako ozkim terapevtskim oknom, kot ga imajo citostatiki, odmerjamo glede na telesno površino, ob upoštevanju delovanja jeter in ledvic, so koncentracije aktivne učinkovine v plazmi pri posamezniku zelo različne. To povzroči različno stopnjo učinkovitosti in neželenih učinkov zdravil pri posameznem bolniku. Koncentracijo učinkovin v krvi lahko merimo, vendar je to smiselno samo pri zdravilih, za katere imamo protizdravilo (antidot), ki ga v primeru prevelike koncentracije ustrezno odmerimo. Med citostatiki imamo protizdravilo na voljo samo za metotreksat. Za vse druge protitumorske učinkovine pa je potrebno skrbno odmerjanje zdravil in izvajanje vseh postopkov podporne oskrbe bolnika, kot je primerna hidracija.

Posebni skupini glede upočasnjene presnove in izločanja učinkovin so starostniki in otroci. Starost je povezana s številnimi spremembami v fiziološkem delovanju, ki se s staranjem poslabšuje, pri otrocih pa še ni popolnoma razvito. Pri starejših so manjša prostornina jeter, zmanjšan pretok in manjša encimska aktivnost lahko vzroki za povišane koncentracije zdravil, ki se presnavljajo v jetrih. Majhni otroci še nimajo normalno razvitega delovanja ledvic. GFR pri otrocih doseže normalne odrasle vrednosti pri starosti 6–12 mesecev. (5, 6)

Starost vpliva tudi na absorpcijo in distribucijo učinkovin. Vzroki so upočasnjena peristaltika črevesja, povečan pH v želodcu, zmanjšano izločanje prebavnih encimov, zmanjšan pretok krvi in majhna telesna teža. Zmanjšanje serumskih albuminov lahko vpliva na distribucijo učinkovin, ki se vežejo predvsem na beljakovine, npr. paklitaksel in etopozid. Poleg vsega naštetega pa so starejši nagnjeni k številnim kroničnim boleznim, zaradi katerih prejemajo še številna druga zdravila, kar poveča možnosti interakcij in spremenjene presnove zdravil. (6)

### 3 INTERAKCIJE

V znanstveni literaturi najdemo veliko poročil o interakcijah med protitumornimi učinkovinami in zdravili, ki jih sočasno uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z rakom. Z odkrivanjem novih učinkovin pa lahko pričakujemo, da bo teh poročil v prihodnosti še več. V onkologiji je pogostnost interakcij zdravil zaradi sočasne uporabe številnih zdravil in kompleksnih režimov zdravljenja s citostatiki predvidoma večja od števila prijavljenih primerov. Poleg tega je veliko bolnikov z rakom starejših, starost pa je zaradi kroničnih

bolezni in fizioloških sprememb, ki vplivajo na farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravil, znan dejavnik tveganja za neželene interakcije zdravil. Interakcije so v onkologiji pogosto tudi zaželene (zaradi boljšega terapevtskega učinka zdravljenja) in z njimi utemeljujejo koristnost nekaterih kombinacij. Zato delimo interakcije zdravil na pozitivne (koristne) in negativne (neželene). Med pozitivne spadajo kombinacije zdravil, ki jih uporabljamo, da bi povečali protitumorni učinek (govorimo o sinergističnem delovanju) ali zmanjšali toksičnost, zato veljajo za želene interakcije. O neželeni ali negativni interakciji govorimo, kadar protitumorna učinkovina ali katero drugo zdravilo zmanjša protitumorni učinek zdravila ali pa pomembno poveča njegovo toksičnost. (1, 5, 6, 7)

Interakcije zdravil, s katerimi se srečujemo, razdelimo na farmakokinetične, farmakodinamične in farmacevtske. (7)

#### Farmakokinetične interakcije

Farmakokinetične interakcije so tiste, pri katerih zdravilo spremeni absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje drugega zdravila. Zaradi takih interakcij se ob nespremenjenem odmerjanju pogosto lahko spremeni serumska koncentracija zdravila, kar ima lahko neugodne klinične posledice. Zaradi interindividualnih razlik je farmakokinetični profil številnih protitumornih učinkovin zapleten, vplivajo pa lahko tudi na terapevtsko učinkovitost in profil toksičnosti. (7, 8)

#### Zmanjšanje absorpcije

Na zmanjšano absorpcijo peroralnega digoksina vpliva uporaba velikih odmerkov ciklofosfamida in karmustina. V tem primeru bi bilo treba presoditi zamenjavo z intravensko obliko digoksina, da bi se izognili slabi absorpciji zdravilne učinkovine iz črevesa. Podobno lahko peroralna uporaba širokospektralnih antibiotikov spremeni črevesno floro, s čimer zmanjša absorpcijo peroralne oblike metotreksata iz črevesa. (8)

#### Vezava na plazemske beljakovine

Manjša vezava na beljakovine v plazmi je lahko posledica pomanjkljive prehrane ali bolezenskih procesov, lahko pa je tudi jemanja zdravil, ki škodljivo učinkujejo na jetrno delovanje. Čeprav je med citostatiki kar nekaj učinkovin, ki se močno vežejo na plazemske beljakovine, in bi lahko pričakovali interakcije z zdravili, ki tekmujejo za vezavna mesta, o klinično pomembnih interakcijah ni veliko poročil. V nasprotju s tem pa sočasna uporaba varfarina in bikalutamida zmanjša vezavo varfarina na plazemske beljakovine, zaradi česar se lahko zveča zaviralni učinek varfarina na strjevanje krvi. Asparaginaza lahko posredno spremeni vezavo učinkovin na beljakovine tako, da zavira sintezo beljakovin v jetrih in povzroči še druge presnovne spremembe jetrnega delovanja. (7, 8)

#### Presnova učinkovin

Pomembnejše farmakokinetične interakcije zdravil so tiste, ki vplivajo na presnovo učinkovin v jetrih. Za nekatere citostatike, npr. ciklofosamid, ifosamid, busulfan,

epipodofilotoksin, vinca-alkaloide, irinotekan, taksane in hormonske učinkovine (tamoksifen, toremifen), je znano, da se presnavljajo prek izoencima citokrom P450. V literaturi opisujejo številne klinično pomembne interakcije, pri katerih sodeluje sistem citokrom P450. (7, 8). Številna protitumorska in druga zdravila so substrat za različne encime tega sistema. Zasedenost teh encimov z enim zdravilom spremeni, ojača ali zmanjša presnovo drugega. Ker imajo zlasti citostatiki zelo ozko terapevtsko okno, se lahko značilno spremenita učinkovitost in varnost zdravila. Prek sistema P450 se presnavljajo varfarin, številna protiglivna zdravila, antikonvulzivi, kortikosteroidi in še druga zdravila, ki jih pogosto prejemajo rakavi bolniki. Ta zdravila značilno spremenijo farmakokinetiko številnih citostatikov ter tudi hormonskih in bioloških zdravil.

#### Indukcija jetrnih encimov

Znani induktorji encimov so antikonvulzivi, npr. fenitoin in fenobarbital, ki povečata očistek irinotekana (in aktivnih metabolitov), etopozida, vinkristina in paklitaksela. V teh primerih je treba odmerek protitumornih učinkovin ustrezno povečati. Med pomembnimi induktorji jetrnih encimov sta tudi dolgotrajno dajanje glukokortikoidov (deksametazon, metilprednizolon) in precej razširjena uporaba pripravkov iz šentjanževke. (7, 8)

#### Inhibicija jetrnih encimov

Odmerek irinotekana bi morali zmanjšati pri sočasni uporabi ketokonazola, ki je močan inhibitor jetrnih encimov. Poleg ketokonazola so močni inhibitorji izoencimov sistema citokrom P450 tudi itrakonazol, flukonazol, eritromicin, pa tudi same antitumorske učinkovine, kot so imatinib, anastrozol in letrozol, doksorubicin, lomustin in vinca alkaloidi. (7, 8, 9)

Druge učinkovine, ki so znani substrati za citokrom P450, so statini, varfarin in blokatorji beta. Znani zapleti, kadar bolnik hkrati prejema imatinib in prej naštetih zdravila, so zato rabiomioliza, podaljšana krvavitev in srčni blok. Sočasna uporaba kapecitabina in varfarina poveča nevarnost krvavitve. (7)

#### Izločanje z žolčem

Izločanje z žolčem je glavna pot izločanja antraciklinov, vinca alkaloidov in paklitaksela. V literaturi navajajo, da so imele bolnice, ki so najprej prejemale 24-urno infuzijo paklitaksela, potem pa 48-urno infuzijo doksorubicina, pogosteje nevtropenijo, stomatitis ali kardiomiopatijo kot tiste, ki so infuziji prejele v obratnem zaporedju. Razlog za to je tekmovanje paklitaksela in doksorubicina za isti mehanizem izločanja z žolčem, ki za 30 % zmanjša očistek doksorubicina. To zaporedje je pomembno tudi pri 3-urni infuziji paklitaksela ter bolusa doksorubicina in epirubicina. (7)

#### Izločanje skozi ledvice

Približno ena tretjina vseh protitumornih učinkovin se do 30 % ali več v obliki aktivnih ali toksičnih spojin izloča skozi ledvice. Med najpomembnejšimi je metotreksat, ki se

v več kot 80 % nespremenjen izloča skozi ledvice. Že zelo majhno zmanjšanje ledvičnega delovanja močno vpliva na ledvični očistek metotreksata. Skozi ledvice se izloča tudi karboplatin, njegovo izločanje pa je v celoti odvisno samo od glomerulne filtracije (očistka kreatinina). Tudi cisplatin se v veliki meri izloča skozi ledvice, je pa zanje zelo toksičen in jih še okvarja. (7, 9)

#### Farmakodinamične interakcije

Farmakodinamične interakcije nastanejo, ko pride zaradi vezave dveh ali več učinkovin na skupno receptorsko mesto do oviranja farmakološkega delovanja, ne pa do vpliva na farmakokinetiko posameznih učinkovin. Učinek farmakodinamičnih interakcij je lahko aditiven, sinergističen ali antagonističen. (7)

#### Sinergizem

Znano je, da levkovorin poveča aktivnost 5-fluoro uracila prek stabilizacije terciarnega kompleksa fluorouracila-timidilat sintaza. (7)

#### Antagonizem

Nasprotno temu je dajanje glukokortikoidov z interleukinom-2 primer za antagonistično interakcijo. Domnevajo, da glukokortikoidi zavirajo nastajanje IL-1, kar zavira sproščanje IL-2 in TNF. (7)

#### Aditivno delovanje

Primer za aditivno toksičnost pri zdravljenju onkoloških bolnikov je sočasna uporaba trastuzumaba in doksorubicina. V primerjavi z monoterapijo s trastuzumabom pri bolnicah z metastatskim karcinomom dojke je tveganje toksičnih učinkov za srce pri kombiniranem zdravljenju štirikrat večje. (7)

#### Farmaceutske interakcije

Farmaceutske interakcije se nanašajo na nezdružljivost zdravil, katerih kombinacijo vsebuje raztopina ali jih mešamo med infuzijo. Neko zdravilo lahko spremeni fizikalne ali kemične lastnosti drugega zdravila. (7)

Do fizikalne nezdružljivosti pride, kadar se zaradi mešanja zdravil spremeni videz neke raztopine (usedanje, motnost ali sprememba barve). Kemična nezdružljivost pa nastane, kadar se zaradi inaktivacije ali razgradnje zmanjša učinkovitost zdravila. Če npr. v infuzijsko vrečko s cisplatinom dodamo mesno, ta inaktivira cisplatin. Kemično nezdružljiva sta tudi oksaliplatin in fiziološka raztopina. (7) Nezdružljive so lahko tudi pomožne snovi in pripomočki, s katerimi zdravila apliciramo; raztopine paklitaksela nikoli ne smemo dajati v sistemih, ki vsebujejo PVC, ker pomožna snov v zdravilu kremofor s PVC tvori škodljivo snov.

#### Primeri specifične interakcije in izločanja zdravil v onkologiji

##### Kapecitabin/varfarin

Kapecitabin (Xeloda®) je zdravilo, ki je indicirano za zdravljenje metastatske oblike kolorektalnega raka in

lokalno napredovalnega ali metastatskega karcinoma dojke, in sicer kot monoterapija ali v kombinaciji z docetakselom po predhodno neuspešni kemoterapiji.

Kapecitabin se šele v jetrih in tumorskih celicah pretvori v aktivno zdravilo 5-fluorouracil. Varfarin (Marivarin®) je kumarinski peroralni antikoagulant, ki se uporablja za zdravljenje in preprečevanje ponovitev venske tromboze, pljučne embolije in sistemskih tromboemboličnih zapletov. Varfarin je antikoagulant, ki preprečuje nalaganja fibrina na strdek, zavira večanje strdka, preprečuje emboliziranje njegovih svežih delov in preprečuje razvoj potrombotičnega sindroma. Največji antikoagulacijski učinek varfarina nastopi šele 72–96 ur po začetku terapije in traja še 4–5 dni po prenehanju jemanja. Prek sistema citokrom P450 se presnavlja v jetrih. Kapecitabin in/ali njegovi metaboliti zavirajo enega od izoencimov CYP2C9 sistema citokrom P450. Znano je, da sočasno enkratno dajanje varfarina med terapijo s kapecitabinom zveča plazemske koncentracije varfarina za 57 % in zmanjša njegov očistek za 37 % (91 % porast INR). Pri sočasni terapiji s kapecitabinom in varfarinom moramo zato odmerek slednjega zmanjšati. Upoštevati moramo tudi dodaten vpliv morebitnih jetrnih

**Razpredelnica 1:** Klinično pomembne interakcije varfarina in protitumornih učinkovin. (7)

Protitumorna učinkovina	↓ učinek varfarina	↑ učinek varfarina	Ni učinka	Možen mehanizem interakcije			
				Indukcija/zaviranje izoencimov CYP P450			Izpodrivanje z vezavnih mest na beljakovinah
				2C9	3A4	Nespec.	
aminoglutetimid	+			+	+		
anastrozol			+				
bikalutamid		+				+	
etopozid		+				+	
kapecitabin		+		+			
5-FU		+		+			
ifosfamid		+			+		
imatinib		+			+		
tamoksifen		+			+		
merkaptopurin	+			Mehanizem ni znan			

zasevkov na zmanjšano delovanje jeter in s tem na presnovo varfarina. (3, 7, 10)

### Cisplatin

Cisplatin je kompleks, ki vsebuje platino, in ima protumorne lastnosti. Križne povezave v DNK so verjetno poglavni mehanizem delovanja tega zdravila. Cisplatin sam se ne veže na beljakovine plazme tako kot druga zdravila, ampak se na beljakovine veže platina. Ti kompleksi se izločajo počasi, z razpolovno dobo 5 dni ali več. Izloča se pretežno skozi ledvice. Glavni neželeni učinek, ki omejuje velikost odmerka, je prav toksičnost za ledvice. Znano je, da se pojavi pri 28 do 36 % bolnikov, ki so prejeli enkratni odmerek 50 mg/m<sup>2</sup>. Največkrat nastane drugi teden po dajanju zdravila in se kaže kot povečane vrednosti sečnine, kreatinina in sečne kisline v

serumu oziroma kot zmanjšanje očistka kreatinina. Zmanjšanje ledvičnega delovanja je verjetno posledica poškodbe ledvičnih tubulov. Le redko je okvara tako huda, da je potrebna dializa. Znano je, da so okvare ledvic s platinolom bistveno redkejše, če je bolnik pred začetkom zdravljenja dobro hidriran in če je prve ure in dni po aplikaciji zdravila zagotovljena zadostna diureza. Prvih šest ur mora bolnik izločiti vsaj 150 ml urina na uro, nato pa 2500 ml na dan. S primerno hidracijo in manitolom, ki zagotavlja takšne diureze, pomembno zmanjšamo nefrotoksičnost platinola.

Pri bolnikih, ki prejemajo platinol, se moramo izogibati sočasni uporabi zdravil z nefrotoksičnim delovanjem, npr. aminoglikozidnim antibiotikom (gentamicin in tobramicin). Tudi furosemid lahko okrepi nefrotoksično delovanje cisplatina. (3, 5, 9)

### 4 SKLEP

Protitumorne učinkovine so zdravila z ozkim terapevtskim oknom, meja med učinkovitim in hudo toksičnim odmerkom pa je zelo ozka. Zato moramo ta zdravila odmerjati zelo previdno, upoštevajoč bolnikovo starost, telesno površino, splošno stanje, stanje zmogljivosti in delovanje organov. Vedeti je treba, da na farmakologijo zdravila vplivata tudi način dajanja zdravila in podporna oskrba bolnika. Dodatno farmakokinetiko in farmakodinamiko katerega koli zdravila spremeni sočasno jemanje drugih zdravil. Vseh interakcij se ne da predvideti in tistim, ki so predvidljive, se tudi ne da vedno izogniti. Pa vendar moramo imeti pred očmi, da so posledice interakcij lahko zelo resne in pomembno vplivajo na potek in izid zdravljenja. Zato je pomembno, da z izbiro ustreznih kombinacij zdravil zmanjšamo verjetnost interakcij in pozorno spremljamo znake morebitnih interakcij ter ustrezno ukrepamo. (8)

### 5 Viri

1. Hardman JG, Limbird LE: Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 9<sup>th</sup> ed, New York: McGraw-Hill Health Professions Division, 1996.
2. Shelens JHM, McLeod HL, Nowel DR. Cancer Clinical Oncology, Oxford: Oxford University Press, 2005.
3. www.zdravila.net
4. DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7<sup>th</sup> Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
5. Delafuente JC. Understanding drug interactions in elderly patients, Critical reviews in oncology/hematology 48, 2003, 133–143.
6. Tranchand B, Laporte S, Glehen O, Freyer G. Pharmacology of cytotoxic agents: a helpful tool for building dose adjustment

- guidelines in the elderly; Critical Reviews in Oncology/Hematology 48 (2003) 199–214.
7. Lam MSH, Ignoffo RJ; Volume 9, Numbers 2–3, 1 September 2003, pp. 45–85(41).
8. Blower P, de Wit R, Goodin S, Apro M: Drug-drug interactions in oology: Why are they important and can they be minimized? Critical reviews in oncology/hematology 55, 2005, 117–142.
9. Stockley IH: Drug interactions 5<sup>th</sup> ed. London: Pharmaceutical press, 2001
10. Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (2006).
- 