

FARMAKOLOŠKA OBRAVNAVA KAHEKSIJE PRI BOLNIKIHZ RAKOM: PREGLED INTERAKCIJ

Petra Tavčar

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Večina bolnikov z rakom težko vzdržuje normalno prehranjenost. S prehransko podporo in nekaterimi zdravili lahko izboljšamo njihovo kakovost življenja. Ker je zdravljenje rakave bolezni kompleksno, bolniki pa imajo pogosto pridružene še druge bolezni, praviloma prejemajo celo vrsto zdravil, zaradi česar lahko pride do medsebojnega vplivanja med zdravili (interakcija). V znanstveni literaturi najdemo veliko poročil o interakcijah med zdravilnimi učinkovinami, podatki o interakcijah s posameznimi hranili pa so relativno skopi. Namen prispevka je pregled interakcij zdravil z enteralno in parenteralno prehrano, s farmakonutrienti (hranila, ki delujejo kot zdravila) in klasičnimi zdravili za zdravljenje kaheksije.

Uvod

Skoraj vsi bolniki z rakom imajo bodisi zaradi obolenja samega bodisi zaradi zdravljenja pomanjkljivo prehrano, kar še dodatno poslabša njihovo zdravstveno stanje. Zaradi kaheksije bolniki slabše prenašajo terapijo in poveča se obseg neželenih učinkov zdravljenja. Najboljši način zdravljenja kaheksije pri bolnikih z rakom je ozdravitev same rakave bolezni, saj s tem prekinemo katabolne procese, povzročene s tumorjem. Če ozdravitev ni možna in z normalnim prehranjevanjem bolnik ne vnese dovolj hranil, lahko uporabimo prehransko podporo v obliki oralnega prehranskega dodatka (napitka) ali dohranjevanja po sondi. Za parenteralno prehranjevanje se odločimo, kadar peroralno in enteralno hranjenje ni mogoče, ni zadostno ali je kontraindicirano. Na proces kaheksije lahko vplivamo tudi z več zdravilnimi učinkovinami, z namenom ublažitve simptomov.

Onkološki bolniki imajo pogosto številne zdravstvene probleme, ki zahtevajo terapijo z več zdravili, zaradi česar obstaja velika možnost interakcij. Interakcije so lahko fizikalno-kemijske, farmakokinetične ali farmakodinamične. Fizikalno-kemijske interakcije se nanašajo na nezdružljivost zdravilnih učinkovin v raztopini, bodisi da pride do nastanka oborine, inaktivacije ali razgradnje učinkovine. Farmakokinetične interakcije so tiste, pri katerih eno zdravilo spremeni absorpcijo, porazdelitev, presnovo ali izločanje drugega zdravila. Farmakodinamične interakcije nastanejo, ko pride zaradi vezave dveh učinkovin na skupno receptorsko mesto do oviranja farmakološkega delovanja. Posledice interakcij so

lahko zelo resne in pomembno vplivajo na potek zdravljenja, zato je pomembno, da z izbiro ustreznih kombinacij zmanjšamo možnost njihovega nastanka.

Interakcije z enteralno prehrano

Interakcije med zdravili in enteralno prehrano (oralni prehranski dodatki, pripravki za vnos preko sonde) so zelo podobne interakcijam z normalno hrano. Literatura navaja nekaj primerov interakcij, ki so se pojavile ob uporabi oralnih prehranskih dodatkov.

Enteralna prehrana lahko vsebuje pomembne količine vitamina K_1 , ki zavira učinek varfarina. Interakcija je klinično pomembna, priporočeno je spremljanje koagulacije. Dokazano je, da dnevni odmerek 150 μ g vitamina K_1 povzroči koagulacijske spremembe pri četrtini preiskovancev.

Velika vsebnost proteinov v enteralni hrani zmanjša razpolovni čas teofilina, velika vsebnost ogljikovih hidratov pa razpolovni čas podaljša. Mehanizem interakcije ni poznan. Maščobe in vlaknine nimajo vpliva na farmakokinetiko teofilina.

Divalentni ioni v enteralni prehrani tvorijo s kinolonskimi antibiotiki netopne komplekse, kar zmanjša njihovo absorpcijo iz prebavil. Interakcija je klinično pomembna za ciprofloksacin, levofloksacin in ofloksacin. Priporočeno je, da se enteralna hrana vnese bolniku vsaj dve uri pred vnosom kinolonov ali dve uri po tem.

Plazemske koncentracije amoksicilina po peroralni aplikaciji so nižje za petino ob sočasni uporabi enteralne prehrane z visoko vsebnostjo vlaknin.

Posebno pozorni moramo biti pri vnosu zdravil preko sonde. Čeprav sonde v osnovi niso namenjene dajanju zdravil, je takšna uporaba velikokrat neizogibna. Zdravila se nikoli ne smejo mešati z enteralno hrano zaradi možne neskladnosti in nestabilnosti ene ali druge. Rezultat je lahko zapora sonde ali spremenjena biološka uporabnost zdravila in/ali hranila. Bolniki, ki prejemajo zdravila po sondi, so izpostavljeni številnim napakam v predpisovanju, izdaji in dajanju zdravil ter neželenim dogodkom. Skrbno je treba izbrati farmacevtsko obliko zdravila in način dajanja. Priporočljiva je izbira tekočih farmacevtskih oblik ali trdnih oblik, ki so lahko topne in se smejo raztapljati v vodi. Ko slednje ni možno, je treba trdne oblike streti, kar pomeni zunajlicenčno uporabo zdravila – proizvajalec v tem primeru ne odgovarja za zaplete ali neželene učinke. Zdravil s podaljšanim sproščanjem ne smemo nikoli streti ali raztapljati, saj to interferira z načinom sproščanja in povzroči sprostitev celotnega odmerka naenkrat, kar lahko povzroči toksične krvne koncentracije in neželene učinke. Oblik, ki so odporne proti želodčni kislini, ne smemo streti in dajati po gastični sondi, saj stretje uniči gastrorezistentno oblogo, izpostavi učinkovino kislemu želodčnemu soku in lahko povzroči neučinkovitost zdravila. Tretje citotoksičnih učinkovin ali hormonov je lahko nevarno za zdravstveno osebe.

Primer fizikalno-kemijske interakcije je nastanek netopnih kompleksov med aluminijem iz sukralfata ali antacidov in enteralno prehrano z visoko vseb-

nostjo proteinov. Interakcija je klinično pomembna, lahko privede do zapore sonde, zato je priporočen vsaj enourni zamik vnosa antacida.

Interakcije s parenteralno prehrano

V literaturi najdemo le malo podatkov o farmakokinetičnih in farmakodinamičnih interakcijah s parenteralno prehrano. Maščobne emulzije za parenteralno uporabo na osnovi sojinega olja vsebujejo vitamin K₁, ki lahko vpliva na učinkovitost varfarina. Serumske koncentracije aminofilina se lahko bistveno znižajo, če povečamo vsebnost aminokislin v parenteralni prehrani.

Pri parenteralni prehrani je pomembna tudi stabilnost raztopine oz. emulzije. Ločimo fizikalno, kemijsko in mikrobiološko stabilnost. Do destabilizacije emulzije lahko pride zaradi dodajanja elektrolitov, vitaminov, spremembe pH, svetlobe, temperature in kisika. V vodni fazi se lahko oborita kalcij in fosfat ali razpadejo vitamini, v oljni fazi pa peroksidirajo nenasičene maščobne kisline v trigliceridih in hidrolizirajo fosfolipidi.

Interakcije s farmakonutrienti

Farmakonutrienti so hranila, ki delujejo kot zdravila. Največ interakcij je opisanih za eikozapentanojsko kislino (EPA), ki ima šibko antitrombotično in antihipertenzivno delovanje. Ker lahko podaljša čas krvavitve, je treba spremljati protrombinski čas in prilagoditi odmere antikoagulantov. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi β -blokatorjev zaradi znižanja krvnega tlaka.

Arginin lahko v kombinaciji s spironolaktonom povzroči hiperkalemijo. Arginin namreč povzroči premik kalija iz celic v zunajcelični prostor, spironolakton pa zavira njegovo izločanje preko ledvic. Interakcija je klinično pomembna, poročajo celo o enem smrtnem primeru.

Opravljeni so bili klinični raziskavi o vplivu sočasne uporabe selena in NSAID, selena in zaviralcev COX-2 ter selena in irinotekana, ki niso pokazale pomembnih interakcij.

Interakcije med zdravili in glutaminom, nukleotidi ali hidroksimetilbutiratom niso opisane.

Interakcije z zdravili za zdravljenje kaheksije

Poročila o medsebojnem delovanju zdravil so dobro dokumentirana. Glede na klinično pomembnost je vsaka opisana interakcija uvrščena v eno izmed petih kategorij: A – ni znane interakcije, B – ni potrebno ukrepanje, C – priporoča se spremljanje terapije, D – priporoča se sprememba terapije, X – kontraindicirana kombinacija. V tabeli 1 so navedene samo klinično pomembne interakcije zdravil za zdravljenje kaheksije. Za vsako interakcijo je naveden tudi predpostavljen mehanizem medsebojnega delovanja in vpliv na koncentracijo oziroma učinek prvega ali drugega zdravila.

Tabela 1. Klinično pomembne interakcije zdravil za zdravljenje kaheksije

1. zdravilo	Klinična pomembnost	2. zdravilo
kortikosteroidi (deksametazon, metilprednizolon)	X	aldeslevkin ^{↓2f} , pimekrolimus ^{↑1f} , takrolimus ^{↑1f} , toremifen ^{↓2m} , sorafenib ^{↓2m}
	D	antacidi ^{↓1a} , aprepitant ^{↑1m} , kaspofungin ^{↓2e} , ameriški slamnik ^{↑1f} , dasatinib ^{↓2m} , eksemestan ^{↓2m} , gefitinib ^{↓2m} , leflunomid ^{↑2f} , lenalinomid ^{↑2f} , makrolidni antibiotiki ^{↑1m} , mitotan ^{↓1m} , nedepolarizirajoči mišični relaksansi ^{↑12f} , talidomid ^{↑2f}
	C	amfotericin B ^{↓2f} , antiadiabetiki ^{↓2f} , imidazolski antimikotiki ^{↑1m} , barbiturat ^{↓1m} , nedihidropiridinski blokatorji Ca-kanalčkov ^{↑1m} , ciklosporin ^{↑12e} , NSAID ^{↑12f} , kinoloni ^{↑1?}
progesteroni (megestrol)	D	aminoglutetimid ^{↓1m}
	C	ciklosporin ^{↑2m}
protivnetna zdravila (NSAID, COX-2 inh.)	D	ciklosporin ^{↑12mf} , litij ^{↑2e} , diuretiki ^{↓2f} , metotreksat ^{↑2e} , pemetreksed ^{↑2e} , SSRI ^{↑1+2f} , varfarin ^{↑2f}
	C	ACE-inhibitorji ^{↓2f} , bifosfonati ^{↑2?} , haloperidol ^{↑2?} , kortikosteroidi ^{↑12f} , vankomicin ^{↑2e}
prokinetiki (metoklopramid)	X	droperidol ^{↑12f} , levomepromazin ^{↑12f}
	D	SSRI ^{↑2f} , triciklični antidepresivi ^{↑2f}
	C	ciklosporin ^{↑2a} , posakonazol ^{↓2a} , venlafaksin ^{↑2?}
testosteron	D	ciklosporin ^{↑2?} , varfarin ^{↑2?}
vitamin D	X	aluminijev hidroksid ^{↑2a} , sukralfat ^{↑2a} , analogi vitamina D ^{↑1f}
	D	adsorbenti žolčnih kislin ^{↑1a}
	C	kalcijeve soli ^{↑2f} , glikozidi digita lisa ^{↑2f} , tiazidni diuretiki ^{↑1f}

Legenda:

X – kontraindicirana kombinacija; **D** – priporoča se sprememba terapije; **C** – priporoča se spremljanje terapije; **↓1** – znižana koncentracija / učinek 1. zdravila; **↓2** – znižana koncentracija / učinek 2. zdravila; **↑1** – zvišana koncentracija / učinek 1. zdravila; **↑2** – zvišana koncentracija / učinek 2. zdravila; **a** – spremenjena absorpcija zdravila; **d** – spremenjena distribucija zdravila; **m** – spremenjen metabolizem zdravila; **e** – spremenjena eliminacija zdravila; **f** – spremenjen farmakološki učinek; **?** – neznan mehanizem interakcije.

Zaključek

Sočasno jemanje več zdravil hkrati (polfarmacija) je v onkologiji prej pravilo kot izjema. Vseh interakcij ne moremo predvideti, pa tudi tistim, ki so predvidljive, se ne moremo vedno izogniti, zato je pomembno, da bolnikovo terapijo pozorno spremljamo in ob znakih interakcij ustrezno ukrepamo.

Viri in literatura

1. Baxter K, ed. *Stockley's Drug Interactions*, 8th ed. London: Pharmaceutical Press, 2008.
2. Bachmann KA, ed. *Drug Interactions Handbook*, 2nd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, 2004.
3. Solimando DA, ed. *Drug Information Handbook for Oncology*, 5th ed. Ohio: Lexi-Comp, 2005.
4. Sacks GS. Drug – nutrient considerations in patients receiving parenteral and enteral nutrition. *Pract Gastroenterol* 2004; 28(7): 39-48.
5. Lourenço R. Enteral feeding: drug/nutrient interaction. *Clin Nutr* 2001; 20(2): 187-93.
6. Van den Bemt PMLA, Cusell MBI, Overbeeke PW et al. Quality improvement of oral medication administration in patients with enteral feeding tubes. *Qual Saf Health Care* 2006; 15: 44-7.
7. Rollins CJ. Drug – nutrient interactions in patients receiving enteral nutrition. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of drug – nutrient interactions*. New York: Humana Press, 2010: 367-410.
8. Mirtallo JM. Drug – nutrient interactions in patients receiving parenteral nutrition. In: Boullata JI, Armenti VT, eds. *Handbook of drug – nutrient interactions*. New York: Humana Press, 2010: 411-24.
9. Bushinsky DA, Gennari FJ. Life-threatening hyperkalemia induced by arginine. *Ann Intern Med* 1978; 89: 632.
10. Lexi-Comp Online® Interaction Lookup.
11. Micromedex® 2.0.