

FARMAKOLOGIJA PROTITUMORSKIH ZDRAVIL V SISTEMSKI TERAPIJI ZDRAVLJENJA RAKA S POUDARKOM NA FARMAKOKINETIKI, FARMAKODINAMIKI IN INTERAKCIJAH

Monika Sonc

Povzetek

Sistemsko zdravljenje raka pogosto vključuje kombinacije več zdravil, tako zdravljenje lahko spremljajo različni neželeni učinki. Če lahko neželene učinke zdravil predvidimo, jih lahko učinkovito zdravimo s podpornimi zdravili. Zato je zelo pomembna seznanitev s celotno farmakoterapijo slehernega bolnika in poznavanje farmakologije zdravil. Za optimizacijo zdravljenja s citostatiki je bistvenega pomena poznavanje farmakokinetike in farmakodinamike. Na mehanizme in kinetiko procesov prehoda zdravilnih učinkovin skozi organizem vplivajo kompleksni odnosi med zdravilno učinkovino, farmacevtsko obliko, načinom aplikacije in organizmom. Lastnosti zdravila (sproščanje, absorpcija, distribucija, metabolizem in eliminacija) vplivajo na učinkovitost in varnost zdravljenja. Z vidika uspešnosti zdravljenja so pomembne različne skupine interakcij med zdravili (farmakokinetične, farmakodinamične in farmacevtske), zato je treba z ustrezno izbiro kombinacije zdravil zmanjšati verjetnost pojava interakcij, pozorno spremljati klinične znake morebitnih interakcij ter ustrezno ukrepati.

Ključne besede: *farmakokinetika, farmakodinamika, interakcije zdravil, neželeni učinki*

Uvod

Protitumorske učinkovine v grobem lahko razdelimo na kemoterapevtike (citostatike), bioterapevtike in antiendokrine učinkovine. Zgodovinsko je razvoj protitumorskih učinkovin šel v smeri od relativno 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 protitumorskih učinkovin, ampak tudi terapevtskih pristopov. Zato lahko v prihodnosti pričakujemo veliko novih učinkovin s ciljanim delovanjem in s precej manj neželenih učinkov. Učinkovitost in varnost zdravil je odvisna od farmakodinamike (kaj zdravilo naredi v organizmu) in farmakokinetike (kaj organizem naredi z zdravilom) zdravila. Na oboje vplivajo lastnosti zdravila, lastnosti organizma in tudi medsebojno delovanje zdravil.

Kemoterapevtiki

Alkilirajoči citostatiki

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

Najpomembnejši farmakološki učinki alkilirajočih citostatikov so, da porušijo osnovni mehanizem celične proliferacije preko sinteze DNA in celične delitve. Ta lastnost, da motijo integriteto in funkcijo DNA v celicah, ki se hitro delijo, je osnova za njihovo terapevtsko aplikacijo, kot tudi za večino njihovih toksičnih učinkov. Alkilirajoči citostatiki niso fazno specifični - čeprav manj, so toksični tudi za nedeleče celice.

Antimetaboliti

Analogi folne kisline

Folna kislina je predstavnik skupine vitaminov kompleksa B. 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.

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 zavrtta izgradnja nukleinskih kislin in s tem proliferacija celic. Metotreksat je specifičen za fazo S celičnega cikla - faza izgradnje DNA.

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 šele v jetrih in tumorskih celicah pretvori v aktivni 5-FU.

Purinski analogi

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

Taksani in vinca alkaloidi

Paklitaksel in docetaksel sta predstavnika skupine taksanov. Ti dve učinkovini zavirata razgradnjo mikrotubulov in tako zaustavita delitev celice. Te učinkovine so specifične za fazo M celičnega cikla.

Epipodofilotoksini

Etopozid in tenipozid tvorita terciarne komplekse z DNA in topoizomerazo II. Posledično se prekineta obe verigi DNA. Encim ostane vezan na prosti konec prekinjene DNA verige, tako pride do kopičenja prekinjenih DNA verig, kar vodi v celično smrt. Na etopozid in tenipozid so najbolj občutljive celice v G2 in fazi S celičnega cikla.

Kamptotekini

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

Protitumorski antibiotiki

Antraciklini podobno kot etopozid zavirajo topoisomerozo II. Poleg tega delujejo tudi preko interkalacije (vrinjenja) 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 tvorjenju radikalov, sicer pa podobno kot antraciklini povzročata prekinitve DNA preko inhibicije topoisomeroze II. Bleomicin povzroča poškodbe DNA preko interakcije z O₂ in Fe²⁺ ioni. Nastajajo prosti radikali, ki fragmentirajo DNA. Celice v fazi G2 izkazujejo kromosomske aberacije, translokacije in prekinitve kromatid.

Anti-endokrine učinkovine

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 endometrijo. Zaradi teh značilnosti to skupino učinkovin imenujemo tudi selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev. Sem uvrščamo še raloxifen (na endometrijo deluje antiestrogeno), droloksifen in toremifen. Fulvestrant je steroidni antiestrogen brez delnih agonističnih učinkov. Ob antiestrogenem delovanju zavira tudi izraženost estrogenskih receptorjev na tumorskih celicah.

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. Aminoglutetimid, 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.

Analogi gonadotropin sproščujočega hormona

Goserelin, triprorelin, 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 močno zavre sproščanje gonadotropinov in spolnih hormonov. Delujejo kot kastracija z zdravili.

Antiandrogeni

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

Progestini

Megestrol acetat in medroksiprogesteron sta steroidna analoga progesterona. Uporabljajo se pri napredovalem karcinomu dojke, natančen mehanizem delovanja ni znan, vsekakor pa zavrejo rast hormonsko odvisnega raka dojke. Ker vplivajo na porast telesne teže, jih lahko uporabljamo za zdravljenje z rakom povezane kaheksije.

Bioterapevtiki

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

Monoklonska protitelesa

Trastuzumab je rekombinantno humanizirano protitelo, usmerjeno proti humanemu epidermalnemu rastnemu faktorju 2 (HER2). Prekomerno izražanje HER2 so opazili pri 20-30 % bolnic s primarnim rakom dojke.

Cetuximab je himerno monoklonsko protitelo IgG1, 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 ciklusa, angiogenezi, celični migraciji in celični invaziji oz. metastaziranju.

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 vaskularizacijo tumorja in tako zavre rast tumorja.

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 ne-Hodgkinovih limfomih (NHL). Vezava rituksimaba na antigen CD20 na limfocitih B povzroči celično smrt z apoptozo.

Male molekule

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

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 rasti in/ali smrt celice.

Citokini

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

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

Farmakokinetika protitumorskih 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 štiri osnovni procesi: absorpcija, distribucija, metabolizem 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.

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, 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 farmakodinamiko), je zelo pomembno, saj imajo mnoge protitumorske učinkovine majhen 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.

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 nima vpliva, pri nekaterih pa ima vpliv le vrsta hrane.

Delež učinkovine, ki se absorbira in doseže centralni 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 od 10-50 % etopozida, kar značilno spremeni tako učinkovitost kot toksičnost zdravila pri posameznem bolniku. Absorpcija 5-fluorouracila po peroralni aplikaciji je zelo nizka in variabilna, 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 vseeno priporočajo, da se kapecitabin zaužije v 30 minutah po obroku, saj so bile tako zasnovane študije.

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.

Mnoge novejši biološki protitumorski učinkovine (npr. inhibitorji tirozin kinaz) so na voljo v peroralni obliki. Peroralna aplikacija je precej enostavnejša in praktična kot parenteralna, predvsem pri kronični, dnevni aplikaciji. Biološka uporabnost gefitiniba je 60-%, hrana pa ne vpliva na absorpcijo.

Distribucija

Učinkovine se po absorpciji porazdelijo po telesu. Vzorec porazdelitve kaže nekatere fiziološke faktorje in pa same fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine. Za oceno porazdelitve nam je v pomoč volumen porazdelitve, ki je značilen za posamezno učinkovino. Volumen porazdelitve je navidezni volumen, v katerem bi se učinkovina porazdelila, če bi imela (glede na apliciran odmerk) 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. Metotrexat se v veliki meri nabira v t.i. tretjih prostorih, kot sta pleuralna tekočina in ascites, iz katerih se le počasi izloča, kar povzroči njegovo večjo toksičnost. Ker je vezava učinkovin na plazemske proteine relativno neselektivna, mnoge substance tekmujejo za vezavna mesta. Tako je npr. 50 % plazemskega metotreksata vezanega na beljakovine, medtem ko se ciklofosamid in ifosamid skoraj ne vežeta na proteine v plazmi. Klorambucil, etopozid, antraciklini, taksani in vinca alkaloidi pa so učinkovine, ki se v veliki meri vežejo na plazemske beljakovine. Koncentracija prostega etopozida je veliko večja, če je pri bolniku zvišan serumski bilirubin, kar povzroči večjo toksičnost zdravila.

Metabolizem

Metabolizem ali biotransformacija večine učinkovin poteka v jetrih, nekatere pa tudi v celicah na mestu delovanja, saj ima vsako tkivo svoje metabolne aktivnosti. Načeloma potekajo reakcije biotransformacije v dveh fazah. V prvi fazi potekajo reakcije funkcijskosti, v drugi fazi pa reakcije biosinteze. Večina učinkovin se preko teh dveh faz reakcij deaktivira in postanejo bolj topne in se kot take lažje izločijo. Vendar je v nekaterih primerih stvar tudi obrnjena. Pri biotransformaciji metotreksata nastaja 7-hidroksimetotreksat, 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 s pomočjo jetrnega citokrom P450 pretvori v aktivno substanco. V jetrih so številni encimi sistema citokroma P450, preko katerih se presnavlja velika večina zdravil, ne samo protitumorskih. Ob sočasnem jemanju več zdravil prav zaradi kompeticije za presnovo preko teh encimov prihaja do ojačenega ali oslabiljenega delovanja posameznih zdravil.

Eliminacija

Metabolizirane učinkovine se iz telesa izločajo z urinom ali z žolčem. Pri tem procesu imajo ključno vlogo jetra in ledvice. Jetra so organ, kot je bilo že omenjeno, ki 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 protitumorskih 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 metabolizira, ali njegova zasedenost z metabolizmom drugega zdravila.

Številne protitumorske učinkovine (cisplatin, karboplatin, metotreksat, bleomicin, topotekan, etopozid) se primarno izločajo preko ledvic. Variabilnost v delovanju ledvic lahko določimo s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) ali z očistkom kreatinina (kreatinin klirens). Edina protitumorska učinkovina, ki se izloča samo z glomerulno filtracijo, je karboplatin, zato lahko koncentracijo tega zdravila v plazmi zelo lepo odmerimo glede na kreatinin klirens.

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 ima za posledico 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 na voljo antidot samo za metotreksat. Za vse ostale protitumorske učinkovine pa je potrebno skrbno odmerjanje zdravil in izvajanje vseh postopkov podporne oskrbe bolnika, kot je primerna hidracija.

Posebni skupini glede upočasnjenega metabolizma in izločanja učinkovin sta starostniki in otroci. Starost je povezana z velikim številom sprememb v fizioloških funkcijah, ki se s staranjem poslabšujejo, pri otrocih pa še niso popolno razvite. Pri starejših so lahko manjši volumen jeter, zmanjšan pretok in manjša encimska aktivnost vzroki za povišane koncentracije zdravil, ki se presnavljajo v jetrih. Majhni otroci še nimajo normalno razvite funkcije ledvic. GFR pri otrocih doseže normalne odrasle vrednosti pri starosti 6-12 mesecev.

Starost vpliva tudi na absorpcijo in distribucijo učinkovin. Vzroki so upočasnjena peristaltika črevesja, zvišan pH v želodcu, zmanjšano izločanje prebavnih encimov, zmanjšan pretok krvi in nizka telesna teža. Zmanjšanje serumskih albuminov lahko vpliva na distribucijo učinkovin, ki se v veliki meri vežejo 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.

Interakcije

V znanstveni literaturi najdemo veliko poročil o interakcijah med protitumorskimi učinkovinami in zdravili, ki jih sočasno uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z rakom. Z odkrivanjem novih učinkovin pa lahko pričakujemo, da bo število teh poročil v prihodnosti še naraščalo. 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 boleznim 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 določenih kombinacij. Zato delimo interakcije zdravil na pozitivne (koristne) in negativne (neželene). Pozitivne interakcije imajo kombinacije zdravil, ki jih uporabljamo, da bi povečali protitumorski učinek (govorimo o sinergističnem delovanju) ali zmanjšali toksičnost, zato veljajo za želenne interakcije. O neželeni ali negativni interakciji govorimo, kadar protitumorska učinkovina ali katero drugo zdravilo zmanjša protitumorski učinek zdravila ali pa pomembno poveča njegovo toksičnost.

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

Farmakokinetične interakcije

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

Zmanjšanje absorpcije

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

Vezava na plazemske beljakovine

Manjša vezava na beljakovine v plazmi je lahko posledica pomanjkljive prehrane ali bolezenskih procesov, lahko pa je tudi posledica jemanja zdravil, ki imajo škodljiv učinek na jetrno funkcijo. 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, pa 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 jetrne funkcije.

Presnova učinkovin

Pomembnejše farmakokinetične interakcije zdravil so tiste, ki vplivajo na presnovo učinkovin v jetrih. Za nekatere citostatike, npr. ciklofosamid, ifosfamid, busulfan, epipodofilotoksin, vinca-alkaloidi, irinotekan, taksani, in hormonske učinkovine (tamoksifen, toremifen) je znano, da se presnavljajo prek izoencima citokrom P450. V literaturi so opisane številne, klinično pomembne interakcije, pri katerih sodeluje sistem citokrom P450. Številna protitumorska, kot tudi druga zdravila so substrat za različne encime sistema citokrom P450. Zasedenost teh encimov z enim zdravilom spremeni, ojača ali zmanjša metabolizem drugega. Ker imajo zlasti citostatiki zelo ozko terapevtsko okno, se lahko značilno spremeni učinkovitost in varnost zdravila. Preko sistema P450 se metabolizirajo varfarin, številna protiglivična zdravila, antikonvulzivi, kortikosteroidi in še druga zdravila, ki jih pogosto prejemajo rakavi bolniki. Ta zdravila značilno spremenijo farmakokinetiko številnih citostatikov, kot tudi hormonskih in bioloških zdravil.

Indukcija jetrnih encimov

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

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, doxorubicin, lomustin in vinca alkaloidi.

Druge učinkovine, ki so znani substrati za citokrom P450, so statini, varfarin in blokatorji beta. Znani zapleti, kadar bolnik hkrati prejema imatinib in prej naštetá zdravila, so zato rabdomioliza, podaljšan čas krvavitve in srčni blok. Sočasna uporaba kapecitabina in varfarina poveča nevarnost krvavitev.

Izločanje z žolčem

Izločanje z žolčem je glavna pot izločanja antraciklinov, vinca alkaloidov in paklitaksela. V literaturi navajajo večjo pogostnost nevtropenije, stomatitisa ali kardiomiopatije pri bolnicah, ki so prejemale 24-urno infuzijo paklitaksela, ki ji je sledila 48-urna infuzija doxorubicina, kot pri tistih, ki so infuzije prejele v obratnem zaporedju. Razlog za to je tekmovanje paklitaksela in doksorubicina za isti mehanizem izločanja z žolčem, ki za 30 % zmanjša očistek doxorubicina. To zaporedje je pomembno tudi pri 3-urni infuziji paklitaksela in bolusom doksorubicina in epirubicina.

Izločanje preko ledvic

Približno ena tretjina vseh protitumorskih učinkovin se do 30 % ali več izloča skozi ledvice v obliki aktivnih ali toksičnih spojin. Med najpomembnejšimi je metotrexat, ki se v več kot 80 % izloča nespremenjen skozi ledvice. Že zelo majhno zmanjšanje ledvične funkcije ima močan vpliv na ledvični očistek metotreksata. Preko ledvic se izloča tudi karboplatin, njegovo izločanje je v celoti odvisno samo od glomerulne filtracije (kreatinin klirensa). Tudi cisplatin se v veliki meri izloča preko ledvic, dodatno pa je za ledvica zelo toksičen.

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.

Sinergizem

Znano je, da levkovorin poveča aktivnost 5-fluorouracila prek stabilizacije terciarnega kompleksa fluorouracila-timidilat sintaza.

Antagonizem

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

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 na srce pri kombiniranem zdravljenju 4-krat večje.

Farmacevtske interakcije

Farmacevtske interakcije se nanašajo na nekompatibilnost zdravil, katerih kombinacijo vsebuje raztopina ali jih mešamo med infuzijo. Določeno zdravilo lahko spremeni fizikalne ali kemične lastnosti drugega zdravila.

Do fizikalne nekompatibilnosti pride, kadar se zaradi mešanja zdravil spremeni videz neke raztopine (usedanje, motnost ali sprememba barve). Kemična nekompatibilnost pa nastane, kadar se zaradi inaktivacije ali razgradnje zmanjša učinkovitost zdravila. Če npr. v infuzijsko vrečko s cisplatinom dodamo mesno, ta inaktivira cisplatin. Kemično nekompatibilna sta tudi oksaliplatin in fiziološka raztopina. Nekompatibilne so lahko tudi pomožne snovi in pripomočki, s katerimi zdravila apliciramo, raztopine paklitaksela nikoli ne smemo dajati v sistemih, ki vsebujejo PVC, ker pomožna substanca v zdravilu kremofor s PVC-jem 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 napredovanega ali metastatskega karcinoma dojke, in sicer kot monoterapija ali v kombinaciji z drugimi citostatiki.

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 nalaganje fibrina na obstoječi strdek, zavira naraščanje strdka, preprečuje emboliziranje svežih delov strdka in preprečuje razvoj potrombotičnega sindroma. Največji antikoagulacijski učinek varfarina nastopi šele po 72-96 urah po začetku terapije in traja še 4-5 dni po prenehanju jemanja. Presnavlja se v jetrih preko sistema citokrom P450. Kapecitabin in/ali njegovi metaboliti zavira eden od izoenzimov CYP2C9 sistema citokrom P450. Znano je, da sočasna enkratna administracija 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 zasevkov na zmanjšano funkcijo jeter in s tem metabolizem varfarina.

Razpredelnica 1: Klinično pomembne interakcije varfarina in protitumorskih učinkovin (7)

Protitumorska učinkovina	učinek varfarina	učinek varfarina	Ni učinka	Možen mehanizem interakcije			
				Indukcija/zaviranje izoenzimov 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			

Cisplatin

Cisplatin je kompleks, ki vsebuje platino in ima protumorne lastnosti. Križne povezave v DNK so verjetno poglavitni mehanizem delovanja tega zdravila. Cisplatin sam se ne veže na beljakovine

plazme, tako kot se druga zdravila, ampak se na beljakovine veže platina. Ti kompleksi se izločajo počasi z razpolovno dobo 5 dni ali več. Izloča se pretežno preko ledvic. Glavni neželen učinek cisplatina, ki omejuje velikost odmerka, je prav toksičnost za ledvice. Znano je, da se toksičnost pojavi pri 28 do 36 % bolnikov, ki prejmejo enkratni odmerek 50 mg/m². Največkrat nastane drugi teden po dajanju zdravila in se kaže kot zvišane vrednosti sečnine, kreatinina in sečne kisline v serumu oziroma zmanjšanju očistka kreatinina. Zmanjšanje ledvične funkcije 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 s platinolom 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, značilno zmanjšamo nefrotoksičnost platinola.

Pri bolnikih, ki prejmejo platinol, se moramo izogibati sočasni uporabi zdravil z nefrotoksičnim delovanjem, npr. aminoglikozidni antibiotiki (gentamicin in tobramicin). Tudi furosemid lahko okrepi nefrotoksično delovanje cisplatina.

Zaključek

Protitumorske učinkovine, predvsem citostatiki so zdravila z ozkim terapevtskim oknom, meja med učinkovitim in hudo toksičnim odmerkom je zelo ozka. Zato moramo ta zdravila odmerjati zelo previdno, upoštevaje bolnikovo starost, telesno površino, splošno stanje, stanje zmogljivosti in delovanje organov. Na farmakologijo zdravila vplivata tudi način aplikacije zdravila in podporna oskrba bolnika. Dodatno farmakokinetiko in farmakodinamiko kateregakoli 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.

Literatura

1. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M: Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized?, *Critical reviews in oncology/hematology* 55, 2005, 117-142
2. Delafuente JC: Understanding drug interactions in elderly patients, *Critical reviews in oncology/hematology* 48, 2003, 133-143
3. DeVita VT, Jr, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 7th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005
4. Hardman JG, Limbird LE: *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*, 9th ed, New York: Mc-Graw-Hill Health Professions Division, 1996
5. Lam MSH, Ignoffo RJ: A guide to clinically relevant drug interactions in oncology, *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, Volume 9, Numbers 2-3, 1 September 2003, pp. 45-85(41)
6. *Micromedex® Healthcare Series*: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (2006).
7. Shelens JHM, McLeod HL, Nowel DR: *Cancer Clinical Oncology*, Oxford: Oxford University Press, 2005
8. Stockley IH: *Drug interactions* 5th ed. London: Pharmaceutical press, 2001
9. 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
10. www.zdravila.net