

Vybrané interakcie liečiv v onkológii

MUDr. Ján Rajec, PhD.^{1,2}, MUDr. Veronika Ballová³

¹ II. onkologická klinika LF UK a NOÚ, Bratislava

² Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

³ Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie NOÚ, Bratislava

Kombinácie liečiv s cieľom zvýšenia efektivity farmakoterapie sú štandardne využívané v liečbe väčšiny malignít. S počtom použitých liečiv stúpa riziko interakcií, s možným negatívnym dopadom na pacienta. Zvlášť ohrození sú starší polymorbídni pacienti s poruchou eliminačných orgánov a často prítomnou polypragmáziou. Významnú úlohu zohráva aj individuálna predispozícia pacienta. Rizikové sú liečivá s úzkou terapeutickou šírkou a vysokým interakčným potenciálom. Najčastejšie sa v klinickej praxi stretávame s farmakokinetickými interakciami na úrovni biotransformácie hepatálnym cytochrómom P-450. Článok sa zaoberá všeobecnými charakteristikami liekových interakcií so zameraním sa na vybrané potenciálne klinicky významné interakcie liečiv používaných v onkologickej praxi.

Kľúčové slová: interakcie, rozdelenie, vybrané interakcie cytostatík a biologických liečiv.

Selected drug interactions in oncology

Combinations of drugs to increase the efficacy of the pharmacotherapy are commonly used in the treatment of most malignancies. With the number of used drugs raises the risk of interactions, with possible negative impact on patient. Older polymorbid patients with elimination organ damage and frequently present polypragmasy are at especially high risk. An important role also plays the individual predisposition of each patient. Risky are drugs with the small therapeutic window and high interaction potential. In clinical practice, we most often face the pharmacokinetic interactions at level of liver biotransformation by cytochrome P-450. The following article deals with the general characteristics of drug interactions with focus on selected potentially clinically relevant interactions of drugs used in oncological practice.

Key words: interactions, classification, selected interactions of cytostatics and biological drugs.

Onkológia (Bratisl.), 2011; roč. 6 (5): 296–299

Úvod

Kombinácie viacerých liečiv sa často využívajú v klinickej praxi za účelom zvýšenia efektivity farmakoterapie. Vzájomným spolupôsobením liečiv na rôznych úrovniach môžu vzniknúť interakcie, ktoré kvantitatívne alebo kvalitatívne menia celkovú výslednú odpoveď na terapiu. Väčšinou má lieková interakcia negatívny dopad na pacienta, čoho výsledkom môže byť na jednej strane zlyhanie farmakoterapie, častejšie však ide o zvýraznenie nežiaducich účinkov (NÚ) liečiva s potenciálne závažným vplyvom na morbiditu alebo i mortalitu. Pozitívny efekt interakcií sa bežne využíva vo viacerých medicínskych odboroch, keď synergizmus, prípadne potenciovanie súbežne podávaných liečiv vedie k zvýšeniu terapeutického účinku. Príkladom sú kombinácie antiinfekčných liečiv (napr. aminoglykozidy a betalaktámy, liečba tuberkulózy, HIV atď.), antihypertenzív a napokon štandardné cytostatické schémy v liečbe väčšiny malignít.

Riziko poliekového poškodenia ako výsledku negatívneho dopadu interakcie je v rutinnej klinickej praxi podhodnotený problém. Príčinou môže byť nedostatočná vedomosť lekára o riziku potenciálne závažnej interakcie, ako aj nedostatok údajov o interakciách z predregistračných klinických štúdií. Známe sú príklady deregistrácie viacerých nádejných a efektívnych liečiv, už etablovaných v bežnej klinickej praxi, kde predĺženie QT intervalu iniciovalo vznik fatálnych dysrytmii (napr. kalciový blokátor

mibefradil, H1 antihistaminiká astemizol a terfenadín, prokinetikum cisaprid). Nakoľko je problematické stanovenie kauzality interakcie ako príčiny nežiaducej reakcie, presnejšie údaje o reálnom výskyte interakcií nemáme k dispozícii. Treba však povedať, že klinicko-farmakologický predpoklad liekovej interakcie neznamena, že sa interakcia u daného jedinca musí prejaviť. O riziku interakcie rozhodujú viaceré faktory. Ide o individuálnu predispozíciu pacienta (geneticky determinovaný polymorfizmus metabolizmu – tzv. pomalí metabolizéri), prítomnosť viacerých komorbidít s následnou polypragmáziou, pacienti vyššieho veku s poruchou eliminačných orgánov, praktizovanie samoliečiteľstva a nonkompliancia.

Znáмым je vzťah medzi počtom použitých liečiv a odhadovaným rizikom nežiaducej reakcie (tabuľka 1). Onkologickí pacienti patria do skupiny s vysokým rizikom pre vznik liekových interakcií. Nezriedka užívajú viaceré lieky súčasne – jednak kombinácie rôznych cytostatík a hormonálne lieky v rámci liečby samotného ochorenia, ako aj lieky v rámci podpornej liečby (antiemetiká, analgetiká, antibiotiká, antimykotiká, rastové faktory, sedatíva, antidepresíva) a v neposlednej rade množstvo alternatívnych liekov a výživových doplnkov. Asi 60 % pacientov s nádorovými ochore-

niami je starších ako 65 rokov, keď významne narastá prítomnosť komorbidít, s tým súvisiaca polypragmázia a teda aj riziko liekových interakcií.

Na druhej strane zohráva významnú úlohu molekula samotného liečiva. Najrizikovejšie sú liečivá s úzkou terapeutickou šírkou a vysokým interakčným potenciálom (z cytostatík napr. metotrexát, okrem toho imunosupresíva, aminoglykozidové a glykopeptidové antibiotiká, warfarín, digoxín atď.). Z vyššie uvedených faktov vyplýva aj náročnosť prevencie vzniku závažnej liekovej interakcie. V prípade možnosti a dostupnosti podobne efektívnej alternatívy je vhodné sa vyhnúť rizikovej kombinácii. V opačnom prípade treba popri dôslednom klinickom monitorovaní pacienta zväziť úpravu dávkovania, u niektorých liečiv štandardne využívame monitorovanie hladín (imunosupresíva, aminoglykozidové a glykopeptidové antibiotiká, metotrexát atď.).

Mechanizmy vzniku a rozdelenie interakcií

Z hľadiska významnosti rozdelujeme interakcie na klinicky významné a nevýznamné. Z praktického hľadiska sú podstatné klinicky významné interakcie, ktoré môžu viesť k zlyhaniu terapie alebo spôsobiť

Tabuľka 1. Vzťah medzi počtom liekov a frekvenciou nežiaducej reakcie.

Počet liekov	1 – 5	5 – 10	10 – 15	16 – 20
% nežiaducich reakcií	4 %	10 %	28 %	54 %

závažné NÚ. Z celkového počtu potenciálnych interakcií sa odhaduje, že okolo 10 – 12 % je bez klinickej významnosti a 1 – 2 % sú život ohrožujúce.

Na základe mechanizmu vzniku rozoznávame tri druhy interakcií (tabuľka 2). Farmaceutické interakcie vznikajú pri parenterálnom podávaní inkompatibilných liečiv miešaním v infúzných roztokoch. Príkladom farmakodynamického interakcie je zesilnenie myelosupresívneho účinku pri kombinácii cytostatik alebo trombofilný stav pri kombinácii dexametazónu s talidomidom. Najčastejšie a klinicky najzávažnejšie sú však interakcie farmakokinetické, a to predovšetkým na úrovni I. fázy hepatálneho metabolizmu liečiv. Väčšina liečiv podlieha v pečeni oxidačnému procesu biotransformácie, a to prostredníctvom izoformiem mikrozomálneho enzymatického systému cytochrómu P-450 (CYP). Izoforma CYP 3A4 metabolizuje viac ako 50 % používaných liečiv, ďalšie klinicky významné sú izoformy CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 a CYP2C19. Viaceré z nich podliehajú genetickému polymorfizmu (najmenej CYP3A4), keď na základe aktivity enzýmu rozoznávame tzv. rýchlych alebo pomalých metabolizérov. Výsledkom je individuálna predispozícia pacienta na vznik závažných NÚ, nedostatočného efektu liečby ako aj vznik liekovej interakcie. Liečivo môže vystupovať ako substrát jednej, prípadne viacerých izoformiem súčasne, prípadne modifikovať aktivitu CYP.

Rozoznávame induktory CYP-450, ktoré zvýšením aktivity enzýmu urýchľujú metabolizmus daného substrátu. Výsledkom je pokles plazmatických hladín liečiva, zníženie účinku a riziko nedostatočného efektu liečby s potrebou zvýšenia dávky. Častejšie sa však stretávame s inhibíciou CYP-450, keď naopak dochádza k spomaleniu metabolizmu substrátu s následným zvýšením hladín liečiva a rizikom závažnej toxicity s potrebou redukcie dávok. Najpotentnejšie induktory alebo inhibítory dvoch najčastejších CYP-450 uvádza tabuľka 3. Liečivá ovplyvňujúce aktivitu cytochrómu často rovnako vplyvajú aj na aktivitu P-glykoproteínu (P-gp). Ide o dôležitý membránový efluxný transportný systém participujúci na procesoch absorpcie, distribúcie ako i eliminácie, s výsledným vplyvom na koncentráciu liečiva v plazme. Zvlášť vysoko je exprimovaný v membráne črevných enterocytov. Je kódovaný MDR-1 génom (tzv. *multidrug resistance gene*). Jeho zvýšená aktivita v nádorovej bunke zodpovedá za jeden z možných mechanizmov rezistencie tumoru na viaceré cytostatiká súčasne. II. fázu hepatálneho metabolizmu predstavujú konjugáčnej reakcie katalyzované izoformami uridindifosfátglukuronyltransferázy (UGT). Modifikácia aktivity UGT môže podobne ako u CYP-450 determinovať terapeutickú odpoveď pacienta na podávané liečivo.

Cytostatiká

Typickým príkladom klinicky významnej interakcie je kombinácia antivirotika brivudínu s cytostati-

Tabuľka 2. Rozdelenie interakcií na základe mechanizmu vzniku.

Farmaceutické	Fyzikálno-chemické inkompatibility (infúzne roztoky, parenterálne podávané liečivá)
Farmakokinetické	Úroveň absorpcie, distribúcie, metabolizmu, eliminácie
Farmakodynamické	Úroveň mechanizmu pôsobenia, receptorov

Tabuľka 3. Silné induktory a inhibítory CYP3A4 a 2D6.

CYP3A4:	Inhibítory	Induktory
	azolové antimykotiká* makrolidy – erytromycín, klaritromycín, telitromycín metronidazol BKK – verapamil, diltiazem inhibítory HIV proteáz grapefruitový džús nefazodón*	rífampicín AE – fenytoín, karbamazepín, fenobarbital dexametazón ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum)
CYP2D6:	Inhibítory	Induktory
	AD – SSRI* (okrem fluvoxamínu) AD – bupropion, duloxetín	neznáme

Vysvetlivky: azoly – ketokonazol, itraconazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol; AE – antiepileptiká AD – anti-depresíva; SSRI – selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu SSRI* – citalopram, escitalopram, paroxetín, sertralín; BKK – blokátory kalciového kanála nefazodón* – antidepressívum, u nás neregistrované.*

kami zo skupiny 5-fluoropyrimidínov (5-fluorouracil, kapecitabín, tegafur). Indikáciou brivudínu (liek Zovudex tbl.) je liečba akútnej infekcie herpes zoster u imunokompetentných dospelých pacientov. Hlavný metabolit brivudínu, bromovinyluracil, ireverzibilne inhibuje kľúčový degradačný enzým 5-fluoropyrimidínov, dihydropyrimidindehydrogenázu (DPD). Výrazné spomalenie metabolizmu vedie k prejavom závažnej toxicity cytostatika. Vzhľadom na to sa musí prísne dodržať najmenej 4-týždňový odstup podávania uvedených cytostatik od poslednej dávky brivudínu. Uvedená interakcia je príkladom nebezpečnej farmakokinetickej interakcie, kde virostatikum brivudín inhibíciou dôležitého enzýmu spomaľuje metabolizmus 5-fluoropyrimidínov, a tak významne zvyšuje toxicitu cytostatika, pričom v uvedenom prípade inhibičný efekt pretrváva aj po vylúčení inhibítora (brivudínu).

Iným príkladom tohto typu interakcie je súčasné podávanie 6-merkaptopurínu (6-MP) a alopurinolu pri liečbe akútnej lymfoblastickej leukémie. Alopurinol je silným inhibitorom degradačného enzýmu xantinoxidázy, ktorý umožňuje premenu 6-MP na inaktívny metabolit. Výsledkom je zvýšenie plazmatickej hladiny 6-MP a jeho spomalený metabolizmus, čo je príčinou závažnej hematologickej toxicity 6-MP pri súbežnom podávaní uvedených liečiv. S cieľom vyhnúť sa závažnej hematologickej toxicite sa odporúča nepodávať počas liečby 6-MP alopurinol. Ak je to nutné, dávku 6-MP je potrebné redukovať na 1/4 až 1/3 vypočítanej dávky.

Príkladom farmakokinetickej interakcie, kde naopak podávanie určitého lieku vedie k zvýšenému metabolizmu, a teda k zníženiu účinnosti cytostatika, je súčasné podávanie niektorých antiepileptík s určitými cytostatikami. Antiepileptiká ako karbamazepín, fenytoín či fenobarbital sú známe svojím vysokým interakčným potenciálom vzhľadom na to, že patria

medzi silné induktory cytochrómu P450. Súčasné podávanie uvedených antiepileptík s etopozidom, vinka alkaloidmi, taxánmi, irinotekánom, metotrexátom a niektorými inými cytostatikami môže byť príčinou zníženej účinnosti cytostatik v dôsledku ich zrýchleného metabolizmu.

Dôležitým typom farmakokinetickej interakcie so závažnými klinickými následkami je vplyv súčasne podávaných liečiv na vylučovanie cytostatik obličkami. Klinicky významným príkladom je interakcia niektorých liečiv s vylučovaním metotrexátu (MTX) obličkami. Metotrexát sa v nízkych dávkach používa ako imunosupresívum v reumatológii, v stredných a vysokých dávkach v liečbe lymfómov, akútnych lymfoblastických leukémií a osteosarkómov ako i ďalších malignít. Samotný MTX môže indukovať nefrotoxicitu, a tým následne nepriaznivo ovplyvniť svoju vlastnú renálnu elimináciu. Súčasné podávanie určitých liečiv s MTX môže kompetitívnu inhibíciou aktívnej renálnej tubulárnej sekrécie MTX a jeho metabolitu 7-hydroxymetotrexátu zvýšiť jeho plazmatickú hladinu a významne spomaliť jeho vylučovanie. Pretrvávanie vyšších plazmatických hladín MTX môže indukovať závažnú nefropatiu až s rozvojom akútnej renálnej insuficiencie, ťažkú mukozitídu so závažným poškodením sliznic celého tráviaceho traktu, významnú hematologickú toxicitu, nezriedka s rozvojom ťažkej sepsy. Uvedená toxicita môže skončiť fatálne. Medzi liečivá, ktoré inhibujú elimináciu metotrexátu patria: nesteroidné antiflogistiká, sulfónamidy, inhibítory protónovej pumpy, penicilínové antibiotiká, chinolóny, aminoglykozidy, amfotericín-B a iné nefrotoxicke liečivá. S cieľom znížiť riziko narušenia eliminácie obličkami sa odporúča v deň podania MTX až do jeho úplného vylúčenia podávať len liečivá, ktoré sú životne dôležité, vyhnúť sa podaniu kontrastnej látky, zabezpečiť odporúčanú hydratáciu a alkalizáciu moču. Väčšina

Tabuľka 4. Inhibítory tyrozínkináz a ich vplyv na aktivitu CYP-P450.

Liečivo	Substrát	Inhibitor	Induktor
sunitinib	CYP3A4	0	0
sorafenib	CYP3A4	CYP2C9, CYP2B6, P-gp	0
imatinib	CYP3A4	CYP3A4, CYP2D6	0
dasatinib	CYP3A4	CYP3A4	0
nilotinib	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1	0
gefitinib	CYP3A4, CYP2D6, P-gp	CYP2D6	0
erlotinib	CYP3A4, CYP1A2, P-gp	CYP3A4	0
everolimus	CYP3A4, P-gp	CYP3A4, 2D6, P-gp	0
temsirolimus, sirolimus*	CYP3A4	P-gp	0

Vysvetlivky: P-gp – P-glykoproteín; sirolimus – aktívny metabolit temsirolimu; UGT – UDP-glukuronyltransferáza.

liečiv zvyšuje toxicitu metotrexátu, ak sa podáva konkomitantne. Príkladom liečiva, ktoré naopak znižuje cytotoxický efekt MTX je asparagináza v dôsledku jej inhibičného efektu na bunkový cyklus. Preto pri súčasnom podávaní MTX a asparaginázy (podľa protokolov pre liečbu ALL) je dôležité poradiť, v akom sa uvedené cytostatiká podajú. Ako prvý sa podáva MTX a podanie asparaginázy nasleduje až na ďalší deň.

V literatúre sa ďalej uvádza aj možná negatívna interakcia kyseliny tioktovej (alfa-lipoovej) s cisplatinou. Kyselina tioktová sa používa ako súčasť symptomatickej terapie toxickej (chemoterapiou indukovanej) polyneuropatie. Predklinické experimentálne práce preukázali možný preventívny účinok kyseliny tioktovej na ototoxicitu a nefrotoxicitu indukovanú cisplatinou. Pripisuje sa to najmä jej antioxidantnému účinku chrániacemu bunky pred cytotoxickým poškodením, čím sa však potenciálne môže znížiť aj vlastná protinádorová účinnosť cytostatika. Aj keď uvedený predpoklad farmakodynamickej interakcie nie je podložený relevantnými klinickými údajmi, túto nemožno vylúčiť. Vzhľadom na to sa kombinácia kyseliny tioktovej s cisplatinou neodporúča.

Imunosupresíva

Medzi najznámejšie a najčastejšie používané imunosupresíva patria inhibítory kalcineurínu, cyklosporín a takrolimus. Používajú sa u pacientov po alogénnej transplantácii kostnej drene, po orgánových transplantáciách, a tiež pri liečbe autoimunitných ochorení. Patria medzi liečivá s vysokým interakčným potenciálom a úzkou terapeutickou šírkou. Väčšina farmakokinetických interakcií inhibítorov kalcineurínu je podmienená vplyvom konkomitantne podávaných liekov na aktivitu CYP3A4, čo vedie k zvýšeniu alebo zníženiu ich plazmatickej hladiny. Zníženie plazmatickej hladiny imunosupresív je spojené s rizikom rejeckie štepu, zvýšenie hladín je spojené s rizikom nežiaducich účinkov (nefrotoxicita, hypertenzia, neurotoxicita, infekcie). Medzi inhibítory CYP 3A4 potenciálne zvyšujúce hladiny cyklosporínu a takrolimu v sére patria: klaritromycín, erytromycín (azitromycín inhibuje

CYP3A4 minimálne), azolové antymykotiká, kalciové blokátory, atorvastatín, simvastatín, losartan a z potravín je známy grapefruitový džús (pozri aj tabuľku 3). Súčasné podávanie acykloviru a bisfosfonátov vedie tiež k zvýšeniu plazmatických hladín cyklosporínu, avšak mechanizmus tejto interakcie nie je celkom jasný. Vzhľadom na veľké množstvo známych liekových interakcií, a tiež na prítomnú polypragmáciu u transplantovaných pacientov, je počas liečby inhibítormi kalcineurínu nevyhnutné pravidelné stanovovanie ich plazmatických hladín a úprava dávky podľa aktuálnej hladiny. Pri akejkolvek zmene v sprievodnej medicíne by mala byť v priebehu niekoľkých dní stanovená aktuálna hladina imunosupresíva v sére.

Antiemetiká

Z antiemetík bežne používaných v onkologickej praxi má najväčší interakčný potenciál aprepitant. Liečivo pôsobí ako selektívny antagonist neurokinínových 1 receptorov (NK-1) pre substanciu P v mozgu. Podáva sa štandardne v prevencii zvracania pri použití vysokoemetogénnych chemoterapeutických režimov. Aprepitant je substrát CYP3A4. Počas liečby pôsobí ako stredne silný inhibítor CYP3A4, čo môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín, a tým i toxicity konkomitantne podávaných substrátov uvedeného izoenzymu (napr. warfarín, dexametazón, atď.). Naopak, po ukončení liečby vykazuje stredne silnú indukčnú aktivitu na CYP3A4 a CYP2C9, ktorá v priebehu dvoch týždňov postupne odznie.

Liečivá na cielenú terapiu

Inhibítory tyrozínkináz (TKI) sú dnes základom liečby viacerých malignít. Väčšina z nich sa metabolizuje v pečeni izoformou CYP3A4, niektoré sú z časti substrátmi aj iných izoform ako aj P-gp transportéra. Okrem toho samotné liečivá vykazujú rôznu mieru in vitro preukázanej inhibičnej aktivity na CYP-450, prípadne P-gp (tabuľka 4). Dáta z klinických štúdií ohľadom klinického významu interakcií TKI sú obmedzené. V prípade, že nie je možné sa vyhnúť kombinácii TKI so silným inhibítorom, prípadne induktorom

CYP3A4, treba pacienta dôkladne monitorovať a v prípade potreby upraviť dávkovanie liečiva. V rámci celej skupiny sa dasatinib a lapatinib zdajú zvlášť citlivé na inhibíciu cytochrómu. V kombinácii so silným inhibítorom CYP3A4 sa zaznamenal 3-5 násobný nárast v ich priemernej AUC (*area under the curve* – plocha pod krivkou koncentrácie liečiva v čase). Ukazuje sa, že sorafenib je najmenej citlivý na zmeny aktivity CYP-450. Pravdepodobne je to podmienené jeho parciálnym metabolizovaním cestou glukuronidácie. Na druhej strane inhibícia CYP3A4 jednotlivými TKI môže viesť k zvýšenej expozícii organizmu a toxicite jeho substrátov. Príkladom sú atorvastatín a simvastatín a možné zvýšené riziko statínom indukovanej myopatie, prípadne cyklosporín A a riziko nefrotoxicity. Inhibícia CYP2D6 (imatinib, gefitinib, nilotinib, everolimus – inhibítor mTOR kinázy) môže potencovať účinky substrátov, akými sú viaceré antidepresíva, antipsychotiká, opioidy (tramadol, kodeín, oxykodón), betablokátory (metoprolol a karvedilol), prípadne antidysrhythmiká (propafenón). Inhibíciu efluxnej pumpy P-glykoproteínu (sorafenib, everolimus, temsirolimus) môže dochádzať ku kumulácii jej substrátov, akým je napr. digoxín. U nilotinibu sa in vitro preukázala silná inhibičná aktivita enzýmu UDP-glukuronyltransferázy typu 1A1 s rizikom kumulácie jej substrátov. Jedným zo substrátov UGT1A1 je hlavný aktívny metabolit irinotekánu, SN-38, ktorý sa pravdepodobne podieľa na typickej gastrointestinálnej toxicite cytostatika.

Príkladom farmakodynamickej interakcie s potenciálne negatívnym dopadom je podávanie erythropoetínu (EPO) pacientom s karcinómom prsníka liečených trastuzumabom. Trastuzumab je humanizovaná monoklonová protilátka proti extracelulárnej doméne HER2 (ErbB2) receptora epidermálneho rastového faktora, štandardne využívaná v kombinácii s chemoterapiou u pacientok s včasným ako i pokročilým karcinómom prsníka a prítomnou HER2 overexpresiou. Výsledkom blokady HER2 sprostredkovanou signálnej cesty je inhibícia proliferácie nádorových buniek v G1 fáze a indukcia apoptózy. Časť antineoplastického účinku trastuzumabu sa pripisuje aktivácii imunitného ADCC mechanizmu (protilátkou sprostredkovaná cytotoxicita). Aj keď všetky mechanizmy pôsobenia trastuzumabu nie sú presne známe, dôležitú úlohu pravdepodobne zohráva inhibícia regulácie sprostredkovaná proteínkinázami MAP (mitogénom aktivovaná proteínkináza), PI3 (fosfatidylinositol 3-kináza) a Akt (MAPK, PI3K/Akt cesty aktivácie). Erythropoetín je cytokín stimulujúci erythropoézu prostrednívom väzby na erythropoetínový receptor (EpoR) prítomný na erytroidných prekursorových bunkách kostnej drene. Aktivácia EpoR vedie k stimulácii Jak2 tyrozínkinázy a následne k aktivácii Jak2, PI3/Akt a Erk signálnych ciest, výsledkom čoho je proliferácia a diferenciácia erytroidných prekursorových buniek. Expressia EpoR sa

však dokázala aj na bunkách viacerých tumorov, kde stimulácia EPO môže aktivovať proliferáciu malígnych buniek s následným možným negatívnym vplyvom na prežívanie pacientov. Autori Liang a kol. preukázali 80 % expresiu EpoR u pacientok s karcinómom prsníka, bez korelácie s HER2 pozitívnosťou alebo negatívnosťou. Väčšina HER2 pozitívnych tumorov prsníka teda exprimuje aj EpoR. Experimentálnymi in vitro štúdiami sa potvrdila aktivácia už spomínaných PI3K/Akt a Erk signálnych ciest po naviazaní sa EPO na erythropoetínový receptor buniek HER2 pozitívneho karcinómu prsníka, čím sa antagonizovalo inhibičné pôsobenie trastuzumabu na uvedené spoločné signálne dráhy. Výsledkom interakcie bola zvýšená proliferácia ako i prežívanie HER2 pozitívnych nádorových buniek. Uvedený experiment sa potvrdil aj na zvieracom modeli karcinómu prsníka. Ide teda o potenciálne závažnú farmodynamickú interakciu, kde antagonizmus na úrovni mechanizmu pôsobenia trastuzumabu pri súčasnom podávaní EPO môže negatívne ovplyvniť prognózu pacientiek s HER2 pozitívnym karcinómom prsníka. Uvedený predpoklad potvrdila retrospektívna analýza súboru pacientok s metastatickým karcinómom prsníka liečených trastuzumabom (\pm chemoterapiou), kde sa v podskupine súčasne liečenej EPO zaznamenal negatívny vplyv na interval bez progresie ako aj celkové prežívanie.

Tamoxifén

Tamoxifén patrí do skupiny liečiv nazývaných SERM (selektívne modulátory estrogénových receptorov). Agonizmus, prípadne antagonizmus tamoxifénu na úrovni estrogénových receptorov sa uplatňuje na základe cieľového miesta účinku. Jeho antiestrogénová aktivita sa využíva v liečbe hormonálne pozitívneho karcinómu prsníka. Predpokladá sa, že za mechanizmus protinádorového účinku tamoxifénu zodpovedajú jeho aktívne metabolity endoxifén a 4-hydroxytamoxifén, vznikajúce biotransformáciou liečiva CYP2D6 v pečeni. Uvedená izoforma cytochrómu na rozdiel od CYP3A4 vykazuje genetický polymorfizmus. Na základe genotypizácie alel CYP2D6 rozoznávame 3 typy metabolizérov: extenzívnych, intermediárnych a pomalých. Retrospektívna analýza zahŕňala súbor 1 325 pacientok (z toho 95,4 % postmenopauzálnych) s karcinómom prsníka liečených adjuvantne tamoxifénom (klinické štádiá I – III, bez podania chemoterapie). Pacientky boli klasifikované na základe stanovenia genotypovej varianty CYP2D6 na extenzívne ($n = 609$), intermediárne ($n = 637$) a pomalé metabolizéry ($n = 79$). V porovnaní s extenzívnymi metabolizérkami sa v ďalších dvoch skupinách pozorovalo signifikantne vyššie riziko relapsu základného ochorenia (HR 1,4, resp. 1,9; 95 % CI). Rozdiely v celkovom prežívaní však v rámci jednotlivých skupín neboli štatisticky signifikantné (HR 1,15; 95 % CI). Vzhľadom na nedostatok validných perspektívnych dát sa v súčasnosti neodporúča rutinne

testovanie CYP2D6 genotypu pri rozhodovaní o zahájení liečby tamoxifénom. Intenzívne diskutovanou je aj otázka klinickej významnosti farmakokinetickej interakcie tamoxifénu s inhibítormi CYP2D6, keď dokázateľne nižšie hladiny aktívneho metabolitu endoxifénu môžu byť asociované s rizikom zníženej účinnosti terapie. Rôzna forma depresie sa vyskytuje u približne 25 % pacientok s diagnózou karcinómu prsníka, pričom asi u polovice sa začne psychotropná liečba. Vzhľadom na relatívnu bezpečnosť ako i dostupnosť (bez preskripčného obmedzenia) sa v dnešnej dobe preferujú ako antidepresíva prvej voľby liečivá zo skupiny SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu). Nakoľko ide o silné inhibítory CYP2D6, je opodstatnená obava s interferenciou s efektívnosťou tamoxifénu. Retrospektívna (prípady kontrolovaná) štúdia u pacientok s karcinómom prsníka (klinické štádiá I – III, 184 prípadov rekurencie vs. 184 kontrol bez rekurencie) liečených adjuvantne tamoxifénom nepreukázala významný rozdiel v riziku rekurencie v podskupine pacientok užívajúcich citalopram, prípadne iné liečivo zo skupiny SSRI.

Na druhej strane Kanadská populačná kohortová štúdia u 2 430 pacientok s karcinómom prsníka liečených tamoxifénom hodnotila vplyv súbežnej liečby paroxetínom zo skupiny SSRI na riziko úmrtia na karcinóm prsníka. Užívanie paroxetínu počas liečby tamoxifénom bolo asociované so signifikantne vyšším rizikom úmrtia na karcinóm prsníka. Vzhľadom na vyššie uvedené, aj keď kontroverzné a validitou limitované dáta, nie je vylúčená klinická významnosť farmakokinetickej interakcie tamoxifénu so silnými inhibítormi CYP2D6 (pozri tabuľku 3). Odporúča sa preto radšej vyhnúť súbežnému podávaniu antidepresív zo skupiny SSRI (s výnimkou fluvoxamínu), ako aj niektorým novším duálnym antidepresívami (bupropion, duloxetín) u pacientok liečených tamoxifénom.

Záver

Riziko liekových interakcií sa v rutinej klinickej praxi z viacerých dôvodov nevenuje dostatočná pozornosť. Jedným z problémov je aj nedostatok údajov z predregistračných klinických štúdií. Z praktického hľadiska treba venovať pozornosť klinicky významným interakciám, ktoré môžu viesť k závažným nežiaducim účinkom, prípadne k zlyhaniu aplikovanej terapie. Zvýšenú opatrnosť treba venovať najmä rizikovým liečivám s úzkou terapeutickou šírkou. Prevenciou polievkového poškodenia je štandardné využívanie terapeutického monitorovania hladín liečiv s následnou úpravou dávkovania, pri nedostupnosti je to dôsledné klinické monitorovanie pacienta v prípade nevyhnutnosti použitia rizikovej kombinácie. V neposlednom rade môže vedomosť lekára o riziku závažnej interakcie s následnými adekvátnymi opatreniami prispieť k zvýšeniu bezpečnosti a efektivity podávanej liečby.

Literatúra:

1. Kriška M, a kol. Memorix klinickej farmakológie a liekov. SAP Bratislava, 2006, 610 s.
2. Tatro DS. Drug interactions facts. Volters Kluwer comp. St. Luis, 2002, 1499 s.
3. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet, 2000, 38: 41-57.
4. Magulová L, Božeková L, Kriška M, a kol. Interakcie liečiv v klinickej praxi. SAP Bratislava, 2004, 333 s.
5. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. Eur J Clin Pharmacol, 1992, 43: 329-339.
6. Poplack DG, Balis FM, Zimm S. The pharmacology of orally administered chemotherapy. A reappraisal. Cancer 1986, 58: 473-480.
7. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs – Clinical considerations. Clin Pharmacokin 1996, 31: 470-493.
8. De Miguel D, García-Suárez, Martín J, et al. Severe acute renal failure following high-dose methotrexate therapy in adults with hematological malignancies: a significant number result from unrecognized co-administration of several drugs. Nephrol Dial Transplant 2008, 23: 3762-3766.
9. Blower P, de Wit Ronald, Goodin S, et al. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? Clinical Reviews in Oncology/Hematology, 2005, 55: 117-142.
10. Suzuki K, Doki K, Homma M, et al. Co-administration of proton pump inhibitors delays elimination of plasma methotrexate in high-dose methotrexate therapy. Br J Clin Pharmacol 2008, 67: 44-49.
11. Kuypers DR. Immunotherapy in elderly transplant recipients: a guide to clinically significant drug interactions. Drugs Aging, 2009, 26: 715-737.
12. Lill J, Bauer LA, Horn JR, et al. Cyclosporine- Drug Interactions and the Influence of Patient age. American Journal of Health-System Pharmacy, 2000, 57.
13. Groner B, Hynes NE. Unfavorable Drug Interactions in Targeted Breast Cancer Therapy. Cancer Cell 18, 2010, 401-402.
14. Lang K, Esteva FJ, Albarracín C, et al. Cancer Cell 18, 2010, 423-435.
15. Haouala A, Widmer N, Montemurro M, et al. Cardiovascular drug interactions with tyrosine kinase inhibitors. Cardiovascular Medicine, 2010, 13: 147-154.
16. Tanaka C, Yin OQ, Sethuraman V, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87: 197-203.
17. Lash TL, Cronin-Fenton D, Ahern TP, et al. Breast cancer recurrence risk related to concurrent use of SSRI antidepressants and tamoxifen. Acta Oncol, 2010, 49: 305-312.
18. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, et al. Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. Br J Cancer, 2008, 99: 616-621.
19. Higgins MJ, Rae JM, Flockhart DA, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen: who should undergo CYP2D6 genetic testing? J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7: 203-213.
20. Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between CYP2D6 polymorphism and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. JAMA, 2009, 302: 1429-1436.
21. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. BMJ, 2010, 340: 693.
22. Sýkora J. Interakcie cytostatík. FARM OBZOR, 2008, 12: 294-320.

MUDr. Ján Rajec, PhD.

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ,
Bratislava
jan.rajec@fmed.uniba.sk

