

VARNA IN PRAVILNA RABA PERORALNIH ZDRAVIL ZA SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA

Monika Sonc, mag. farm., spec.

Onkološki inštitut Ljubljana

Andreja Eberl, mag. farm.

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Kljub temu, da je bila večina protitumorskih zdravil v začetni fazi razvita za intravensko aplikacijo, je peroralna uporaba prijaznejša do bolnika in omogoča večjo kontinuiteto zdravljenja, nižji so tudi stroški. Možnost slabšega sodelovanja bolnika ali z navodili neskladnega jemanja zdravil se lahko omeji z dobrim informiranjem bolnika o lastnostih zdravila, morebitnih neželenih učinkih, interakcijah in režimu jemanja zdravila. Ker so protitumorska zdravila teratogena, mutagena in reprotoksična, je treba bolnika dobro podučiti o shranjevanju zdravila in načinu jemanja.

Ključne besede: farmakokinetika, farmakodinamika, neželeni učinki, interakcije

Uvod

Sistemsko zdravljenje raka je najmlajši način zdravljenja raka. Največji razmah je doživelo v zadnji tretjini prejšnjega stoletja z razvojem kemoterapevtikov in hormonskih zdravil. Z razvojem protitumorskih zdravil se je bistveno izboljšala ozdravljivost pri nekaterih vrstah raka – levkemijah, limfomih, osteogenih sarkomih in raku mod. V večjem obsegu so v zgodnjih stadijih postali ozdravljivi tudi nekateri pogosti raki: rak dojke, debelega črevesja, jajčnikov, pljuč in prostate. Zelo se je izboljšalo tudi podporno zdravljenje bolnikov. V terapijo so bili uvedeni učinkoviti antiemetiki, rastni dejavniki, izboljšala se je protibolečinska terapija in na pomenu je pridobila prehranska podpora bolnika. Neželeni učinki kemoterapije so se tako zmanjšali in povečala se je kakovost življenja bolnikov z rakom.

V zadnjem času je v ospredju molekularna onkologija, od katere si v prihodnosti obetamo, da bo omogočila individualno, posameznemu tumorju prilagojeno zdravljenje. S pristopi molekularne onkologije in poznavanjem biologije rakave celice je mogoče razpoznavati tarče na malignih celicah in razvijati zdravila, ki so usmerjena

proti identificiranim tarčam. Taka zdravila delujejo na rastne dejavnike na površini celice ali pa na signalne poti znotraj tumorske celice. Med temi zdravili je v zadnjem času vedno več peroralnih zdravil, s katerimi se bolniki zdravijo doma in prihajajo v bolnišnice le na kontrole. Bolnik mora zato imeti popolno informacijo o zdravilu, njegovem delovanju, možnih neželenih učinkih, o možnostih preprečevanja ali vsaj zmanjšanja obsega neželenih učinkov ter o možnih interakcijah z drugimi zdravili, ki jih bolnik jemlje. Našteto bo pomembno vplivalo na njegovo redno, z navodili skladno jemanje zdravil in vzdrževanje terapevtskih koncentracij zdravilnih učinkovin, kar je ključno za učinkovito premagovanje bolezni.

Večina protitumorskih zdravil je bila v začetni fazi razvita za parenteralno aplikacijo. Prednosti iv. aplikacije pred peroralno so: manjša pogostost toksičnih učinkov na gastrointestinalni trakt, večja biološka razpoložljivost in hitrejši farmakodinamični učinki, manjša verjetnost intra- in interindividualnih razlik v izpostavljenosti učinkovini ter možnost spreminjanja hitrosti apliciranja zdravila in po potrebi prekinitve aplikacije. Na drugi strani je peroralna aplikacija zdravil boljša, ker so z intravensko aplikacijo povezane okužbe katetrov in infekcije in je večja verjetnost za nastanek tromboze in možnost ekstrapozicije (Sparreboom et al., 2002). Tudi farmakoeekonomske raziskave dajejo prednost peroralnim terapijam. V raziskavi so Liu in sodelavci ugotovili, da bi približno 90 odstotkov bolnikov raje izbralo peroralno kemoterapijo kot intravensko, predvsem zato, ker aplikacija ne poteka v bolnišničnem okolju in zaradi slabih izkušenj z iv. aplikacijo.

Peroralna zdravila za sistemsko zdravljenje raka

V Sloveniji je registriranih 25 peroralnih učinkovin z delovanjem na novotvorbe. Od tega je osem učinkovin iz skupine zdravil za endokrino zdravljenje in 17 citostatikov, med katerimi je sedem predstavnikov inhibitorjev proteinskih kinaz. Nova zdravila za zdravljenje raka so slovenskim bolnikom hitreje dostopna kot v preteklosti. V zadnjem desetletju opažamo progresivno rast trga onkoloških zdravil v večini evropskih držav in s tem tudi dostopnosti teh zdravil bolnikom (Kos, Obradovič, 2009).

Svetovna zdravstvena organizacija opredeljuje klasifikacijo ATC kot sistem za razvrstitev zdravil. Učinkovine za zdravljenje raka lahko v grobem razdelimo na tri skupine: citostatike, tarčna zdravila in učinkovine, ki delujejo na hormonski sistem. Po klasifikaciji ATC uvrščamo vsa peroralna zdravila za zdravljenje raka v skupini L01 in L02. Preglednica 1 podaja pregled vseh v Sloveniji registriranih učinkovin v peroralnih zdravilih za zdravljenje raka (Baza podatkov o zdravilih, JAZMP, 2010).

Preglednica 1: Pregled v Slovenji registriranih učinkovin v peroralnih zdravilih za zdravljenje raka

L01 – Zdravila z delovanjem na novotvorbe - citostatiki		
L01A – Alkilirajoči citostatiki	L01AA – Analogi dušikovih iperitov	ciklofosfamid, klorambucil
	L01AX – Drugi	temozolomid
L01B - Antimetaboliti	L01BA – Analogi folne kisline	metotreksat
	L01BB – Analogi purinskih baz	fludarabin, merkaptopurin
	L01BC – Analogi pirimidinskih baz	kapecitabin
L01C – Rastlinski alkaloidi	L01CB – Derivati podofilotoksina	etopozid
L01X - Drugi citostatiki	L01XE – Inhibitorji proteinske kinaze	dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, sorafenib, sunitinib
	L01XX- Drugi	topotekan, hidroksisečnina
L02 – Endokrino zdravljenje		
L02A- Hormoni	L02AB – Progesteroni	medroksiprogstron, megestrol
L02B – Hormonski antagonisti	L02BA – Antiestrogeni	tamoksifen
	L02BB – Antiandrogeni	flutamid, bikalutamid
	L02BG - Zaviralci encimov	anastrozol, eksemestan, letrozol

Poraba peroralnih zdravil iz skupine L po klasifikaciji ATC v zadnjih letih hitro narašča predvsem na račun novih tirozinkinaznih inhibitorjev, velik delež predstavljajo tudi hormonska zdravila - tamoksifen, bikaltamid, anastrozol in letrozol.

Prednosti in slabosti peroralne terapije

Zdravljenje s peroralnimi zdravili je bolniku prijaznejše, saj se zdravljenje odvija na domu in bolnik hodi v bolnišnico le na kontrole. Hkrati ta način zdravljenja prinaša s seboj tudi določena tveganja. Bolniki lahko dobijo občutek, da gre za nezapleteno terapijo, ki ne zahteva posebne pozornosti, in je zato vprašljivo sodelovanje bolnika pri zdravljenju. Obstaja nevarnost, da bo bolnik izpuščal posamezne odmerke, zdravilo jemal nepravilno zaradi neobičajnih shem ali pa spregledal neželene učinke ali posledice interakcij zdravil. Opisane nevarnosti tako lahko pripomorejo k zmanjšanju učinkovitosti peroralne terapije.

Bolnikovo doslednost za upoštevanje navodil za jemanje peroralnih protitumorskih zdravil lahko povečamo z raznimi ukrepi, kot so stalno dokumentiranje pravilnega jemanja zdravil (bolnik vodi dnevnik) in temeljito svetovanje in podpora bolniku s strani zdravstvenih delavcev. Bolnik si bo zapomnil informacije, ki jih sliši večkrat. Zdravniki so pogosto zaskrbljeni glede sodelovanja bolnikov pri jemanju peroralnih citostatikov, medtem ko pri hormonski terapiji sodelovanje naj ne bi bilo večji problem. Randomizirane klinične študije s kapecitabinom so pokazale, da je pri peroralni terapiji s citostatiki manj toksičnih učinkov in enak ali celo boljši izid zdravljenja v primerjavi z iv. terapijo (Twelves et al. 2001 in Hoff et al. 2001).

Medsebojno delovanje zdravil

Bolniki z rakom poleg citotoksičnih zdravil v večini primerov uporabljajo še zdravila za lajšanje težav, povezanih z zdravljenjem. Za bolnika pomeni to boljše prenašanje terapije in hitrejše zdravljenje, hkrati pa je s tem povezano tudi večje število težav zaradi medsebojnega delovanja zdravil. Tem učinkovinam se pridružijo še učinkovine za zdravljenje kroničnih bolezni. Posledica interakcij zdravil je lahko bodisi zmanjšan učinek zdravil, lahko pa pride do toksičnega delovanja. Vsekakor niso vse interakcije škodljive, niti niso vse klinično pomembne, vendar lahko nekatere privedejo celo do smrti.

Učinek medsebojnega delovanja zdravil ni odvisen le od zdravilnih učinkovin samih, temveč tudi od zaporedja aplikacij zdravil, časovnih razmikov med aplikacijami, farmacevtskih oblik, načinov aplikacije in odmerka. Vse interakcije se klinično ne izrazijo pri vsakem bolniku, lahko se izrazijo različno intenzivno. Med bolj izpostavljene zaradi spremenjenega delovanja ledvic in jeter uvrščamo otroke in starostnike. Poseben problem predstavljajo učinkovine z ozkim terapevtskim oknom, pri katerih plazemskih koncentracij ne spremljamo rutinsko.

Ločimo fizikalno-kemijske, farmakokinetične in farmakodinamične interakcije. Medtem ko so fizikalno-kemijske interakcije v ospredju pri pripravi parenteralnih zdravil, so farmakokinetične in farmakodinamične pomembnejše pri peroralno zaužitih zdravilih. O farmakokinetičnih interakcijah govorimo, kadar pride do sprememb na nivoju absorpcije, porazdelitve, metabolizma in eliminacije učinkovine (procesi ADME). Pri tem se spremeni koncentracijski profil učinkovine v plazmi. Do sprememb v absorpciji zdravilne učinkovine lahko pride zaradi spremenjenega pH v prebavilih, sprememb v motiliteti črevesja, prekrvavljenosti stene prebavil ali spremenjene črevesne flore. Spremembe porazdelitve učinkovin v telesu so najpogosteje posledica izpodrivanja učinkovin iz vezivnih mest na plazemskih proteinih ali v tkivih. Spremembe v porazdelitvi učinkovine so zlasti pomembne pri učinkovinah z ozkim terapevtskim oknom.

Metabolizem je poglavitna pot odstranjevanja učinkovin iz telesa. Pri večini metaboličnih reakcij prve faze sodelujejo mikrosomalni encimi citokroma P450. Pri metabolizmu zdravilnih učinkovin sodelujejo predvsem tri družine encimov CYP1, CYP2 in CYP3. Za presnovo skoraj polovice zdravilnih učinkovin je odgovorna poddružina CYP3A4, sledi ji CYP2D6 s skoraj četrtino reakcij in CYP2C8/9 s 15 odstotki. Indukcija in inhibicija encimov predstavljata pomemben vzrok interakcij med zdravili in poglavitno vplivata na plazemske koncentracije učinkovin ter posledično na klinični oz. toksični učinek zdravila. Iz naslova metabolizma preko CYP sledijo številne interakcije med zdravili, vendar je pri tem treba upoštevati tudi druge poti metabolizma učinkovin, npr. glukorunidacijo ter vezavo na transportne proteine.

Interakcije med zdravili so pogoste. Več učinkovin kot prejema bolnik, večja je verjetnost, da bo prišlo do klinično relevantnih interakcij med zdravili.

Neželeni učinki

Na pojav neželenih učinkov ne vpliva samo vrsta ali odmerek protitumorskega zdravila, temveč tudi psihofizično stanje bolnika, starost, obseg bolezni, spremljajoče bolezni, delovanje na metabolizem in eliminacijo ključnih organov in medsebojno delovanje s sočasno predpisanimi zdravili.

Po času nastopa delovanja ločimo akutne, subakutne in pozne neželene učinke. Med akutnimi neželenimi učinki sta najpogostejša slabost in bruhanje. Pri subakutnih neželenih učinkih protitumorskih zdravil moramo biti pozorni na vnetja sluznic, splošno utrujenost, drisko/zaprtje, periferne nevtropatije, anoreksijo, kožne reakcije in vplive zdravil na sečila. Pozni zapleti zdravljenja s protitumorskimi zdra-

vili so med drugim alopecija, hiperpigmentacija kože, okvare nohtov in organov, sekundarni malignomi, teratogenost in zmanjšana reproduktivna sposobnost.

Neželeni učinki na gastrointestinalni trakt so zelo pogosti in se pojavljajo pri vseh peroralnih protitumorskih zdravilih v obliki slabosti, bruhanja, driske, zaprtja, izgube teka, spremembe okusa in vnetja. Ukrepati je treba pravilno in pravočasno, da ne pride do dehidracije, elektrolitskih motenj, izgube telesne teže ali sistemskih okužb. Kljub temu, da je za večino peroralnih protitumorskih zdravil značilna nizka stopnja emetogenosti, bolniku svetujemo, da hrano in pijačo uživa v manjših obrokih in bolj pogosto ter da zaužije dovolj tekočine, po potrebi tudi peroralne rehidracijske soli. Pogosto se kot neželeni učinek zdravljenja s protitumorskimi zdravili pojavi tudi vnetje sluznic, zato bolnike že ob izdaji zdravila opozorimo na dobro ustno higieno, uporabo mehkih zobnih ščetk, uporabo adstringensov in blagih antiseptikov. Nekatera zdravila imajo tudi precejšen vpliv na sečila. Izrazito toksično deluje na sečila ciklofosamid, katerega metabolit akrolein povzroča draženje mehurja, pojavi se cistitis. Bolj ogroženi so starejši in dehidrirani bolniki ter bolniki, ki sočasno uporabljajo nefrotoksične antibiotike. Bolnike opozorimo na nujnost vnosa tekočin in pogostega uriniranja.

Večina citostatikov se metabolizira v jetrih, med njimi so številni tudi hepatotoksični, zato bolnika opozorimo na pojav rumene obarvanosti kože ali beločnic.

Veliko skupino peroralnih zdravil za zdravljenje raka predstavljajo hormonska zdravila, katerih neželeni učinki so sicer v primerjavi s citostatiki zanemarljivi, vendar jih ne smemo prezreti, ker lahko bolnikom bistveno poslabšajo kvaliteto življenja. Glavni neželeni učinki so vročinski oblivi, glavoboli, utrujenost, bolečine v mišicah in sklepah, povečana možnost nastanka osteoporoze.

Svetovanje o pravilni uporabi zdravil

Pomembno je, da se bolnik zaveda, da so nekatera protitumorska zdravila teratogena, mutagena, karcinogena ter kakšno tveganje zanj, za njegove bližnje in okolje ta zdravila predstavljajo. Večina bolnikov zdravila jemlje v skladu z navodili, vendar so nekatere raziskave pokazale, da bi bilo smiselno izboljšati razumevanje bolnikov o zahtevah za shranjevanje ter o varni uporabi protitumorskih zdravil (Chen et al. 2009). Bolnike poučimo o pomenu umivanja rok pred uporabo protitumorskih zdravil in po njej ter o pravilnem shranjevanju in uničenju neuporabljenih tablet.

Zaključek

V zadnjem času prihaja na tržišče vedno več peroralnih protitumorskih zdravil s sodobnimi mehanizmi delovanja, ki pomenijo novo upanje v borbi z rakom. Z novimi zdravili se pojavljajo tudi nova vprašanja in problemi, ki jim je treba posvetiti posebno pozornost. Zdravniki, zdravstveni tehniki, farmacevti in drugi zdravstveni delavci morajo prevzeti pobudo in bolnike aktivno usmerjati k odgovornemu jemanju peroralnih zdravil ter jih osveščati o vseh prednostih in slabostih peroralnih zdravil. Dobra komunikacija med bolniki in osebjem lahko izboljša uspeh zdravljenja in prepreči nepotrebne neželene učinke zdravljenja.

Literatura

1. Baza podatkov o zdravilih. Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke. Dostopno na: <http://www.zdravila.net>. (Dostop: 24.1.2010).
2. Chen et al. Patient's perspectives and safe handling of oral anticancer drugs. *J Oncol Pharm Practice*, Vol 15: No 3, 2009.
3. Hoff PM et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2282-92.
4. Kos, Obradovič. Dostopnost novih onkoloških zdravil slovenskim bolnikom. *Farm vest.* 2009; 60: 85-89.
5. Liu G et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997, 15: 110-115.
6. Sparreboom A et al. The use of oral cytotoxic and cytostatic drugs in cancer treatment. *Eur J Cancer* 38 (2002): 18-22.
7. Twelves C et al. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001, 37: 597-604.