

INTERAKCIJE TARČNIH ZDRAVIL Z DRUGIMI ZDRAVILI, HRANO IN PREHRANSKIMI DOPOLNILI

Asist. dr. Lea Knez, mag. farm., spec. klin. farm.

Univerzitetna klinika Golnik

lea.knez@klinika-golnik.si

IZVLEČEK

Polifarmakoterapija je velik problem pri onkoloških bolnikih, ki ob številnih zdravilih za zdravljenje raka in spremljajočih boleznih pogosto jemljejo še pripravke za samozdravljenje. Z naraščanjem števila zdravil narašča tudi tveganje za pojav klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil oz. interakcij, ki lahko ogrozijo varnost in učinkovitost systemskega zdravljenja raka. Ker lahko s pravočasnim ukrepanjem večino interakcij preprečimo, je pomembno, da pregled interakcij opravimo še pred začetkom zdravljenja z novim protitumornim zdravilom. Pri peroralnih tarčnih zdravilih je veliko tveganje za interakcije z drugimi zdravili, hrano in prehranskimi dopolnili, predvsem na nivoju absorpcije in predsistemskega metabolizma. Interakcije med zdravili pa so veliko manj pogoste in tudi manj raziskane pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles. Seveda niso vse interakcije klinično pomembne, niti ne pričakujemo, da se vse interakcije klinično izrazijo, zato moramo vsako interakcijo ustrezno ovrednotiti v luči njenega mehanizma, časa nastopa interakcije in vpliva na potek zdravljenja. Prepoznavna klinično pomembnih interakcij in ustrezno ukrepanje sta sestavni del varnega in učinkovitega zdravljenja s tarčnimi zdravili.

Ključne besede: tarčna zdravila, interakcije med zdravili, inhibitorji, induktorji, onkologija

UVOD

Polifarmakoterapija oz. sočasno jemanje več zdravil hkrati je velik problem pri onkoloških bolnikih (Lees, Chan, 2011). Onkološki bolniki imajo pogos-

to številne spremljajoče bolezni, zaradi katerih redno jemljejo v povprečju pet do šest zdravil, neredko imajo hkrati predpisanih tudi 20 zdravil in več (Hanigan, 2008; Knez, 2014; Riechelmann, 2007). Pogosto onkološki bolniki posegajo tudi po zdravilih, ki so dostopna brez recepta, zdravilih rastlinskega izvora in prehranskih dopolnilih. Podatki iz literature kažejo, da več kot 70 % onkoloških bolnikov med zdravljenjem s kemoterapijo jemlje vsaj en pripravek za samozdravljenje, v povprečju jemljejo dve zdravili brez recepta in eno prehransko dopolnilo ali zdravilo rastlinskega izvora (Gupta, 2005; Hanigan, 2008). Tudi slovenski podatki potrjujejo velik delež uporabe pripravkov za samozdravljenje: 64 % bolnikov s pljučnim rakom je uporabljalo vsaj en pripravek za samozdravljenje (Kavčič, 2014).

Ker sočasno jemanje večjega števila zdravil poveča tveganje za neželene učinke zdravljenja z zdravili, je zelo pomembno, da skrbno preučimo potrebo po predpisovanju vsakega posameznega zdravila. Bolniki z neozdravljivo boleznijo imajo pogosto predpisana številna nepotrebna zdravila (Fede, 2010). Delež bolnikov s terminalnim stadijem raka in vsaj enim nepotrebним zdravilom presega 25 %.

Z naraščanjem celotnega števila zdravil narašča tudi tveganje za pojav klinično pomembnih interakcij, ki lahko ogrozijo varnost in učinkovitost systemskega zdravljenja raka (Lees, Chan, 2011). Zavedati se moramo, da vsaka interakcija, ki zmanjša učinkovitost systemskega zdravljenja raka, predstavlja oviro pri dosegu namena zdravljenja: podaljšati bolnikovo preživetje in/ali izboljšati njegovo kakovost. Ker lahko s pravočasnim ukrepanjem večino interakcij preprečimo, je pomembno, da pregled interakcij opravimo še pred začetkom zdravljenja z novim protitumornim zdravilom. Seveda niso vse interakcije klinično pomembne, niti ne pričakujemo, da se vse interakcije klinično izrazijo, zato moramo vsako interakcijo ustrezno ovrednotiti v luči njenega mehanizma, časa nastopa interakcije in vpliva na potek zdravljenja. Namen tega prispevka je predstaviti teoretične osnove interakcij, ki bodo pomagale pri razumevanju, pojasnjevanju in ustreznem ukrepanju pri bolnikih, ki se zdravijo s tarčnimi zdravili.

Pregled literature

Na delovanje zdravila lahko neposredno (farmakodinamične interakcije) ali posredno, preko spremenjenega profila plazemskih koncentracij (farmakokinetične interakcije), vplivajo druga zdravila, prehranska dopolnila in hrana

sama, kar opisujemo z izrazi medsebojno delovanje zdravil, součinkovanje zdravil ali, morda najpogosteje uporabljen, interakcije med zdravili. Glede na mehanizem interakcije delimo te na farmakodinamične in farmakokinetične.

Farmakodinamične interakcije so posledica podobnega ali nasprotujočega farmakološkega učinka zdravil, brez sprememb v farmakokinetiki posamezne učinkovine (Obreza, 2013). Sinergistično delovanje dveh zdravil pogosto izkoriščamo za doseg boljšega kliničnega odziva, zato je ta interakcija celo zaželena (Scripture, 2006). Nasprotno pa velja, ko imata zdravili enak neželen učinek in se s sočasno uporabo poveča tveganje za njegov pojav. Če zgornje ponazorimo na primeru protitelesa trastuzumab, usmerjenega proti HER2, je interakcija s pertuzumabom, ki ima podoben mehanizem delovanja, želena in se uporablja za doseg boljših kliničnih izidov, medtem ko se moramo sočasni uporabi s kardiotoksičnimi zdravili, npr. antraciklini, izogibati zaradi povečanega tveganja za razvoj srčnega popuščanja (Baxter, 2014). Farmakodinamične interakcije so bolj predvidljive in pri tarčnih zdravilih manj pogoste od ostalih, zato se bomo v nadaljevanju članka osredotočili na farmakokinetične interakcije.

Farmakokinetične interakcije so posledica spremenjene absorpcije, porazdelitve (distribucije), presnove (metabolizma) ali izločanja (eliminacije) uporabljenih učinkovin, kar neizogibno vodi v spremenjen profil plazemskih koncentracij ene ali obeh učinkovin (Obreza, 2013). Farmakokinetične interakcije so toliko bolj pomembne pri peroralnih zdravilih, pri katerih se mora učinkovina najprej absorbirati iz prebavnega trakta in nato preiti metabolizem prvega prehoda v jetrih, preden doseže sistemski krvni obtok. To pomeni, da pri peroralnih tarčnih zdravilih iz skupine malih sinteznih molekul (pogosto poimenovanih kot –nibi) bolj pogosto pride do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij kakor pri parenteralnem vnosu tarčnih zdravil iz skupine monoklonskih protiteles (pogosto poimenovanih kot –mabi), zato so interakcije za ti dve skupini zdravil prikazane ločeno.

Interakcije s peroralnimi tarčnimi zdravili

Upoštevač farmakokinetične lastnosti je veliko število interakcij pri jemanju peroralnih tarčnih zdravil pričakovano.

Da bi učinkovina prišla v sistemski krvni obtok, se mora peroralno zdravilo (običajno tableta ali kapsula) najprej v prebavnem traktu raztopiti, da bi se nato lahko absorbiralo. Že na tem nivoju je učinkovina izpostavljena

številnim interakcijam. Večina peroralnih tarčnih zdravil je topna v nizkem pH in topnost naglo pada z dvigom pH nad 4 (Thomas-Schoemann, 2014; van Erp, 2009). Sočasno jemanje peroralnih tarčnih zdravil **z zdravili, ki dvigujejo pH v želodcu** (antacidi, kot npr. hidrotalcit, H₂-antagonisti, kot npr. ranitidin, ali zaviralci protonske črpalke, kot npr. omeprazol), lahko zmanjša topnost tarčnih zdravil, zmanjša njihovo biološko uporabnost (to je obseg vnešene učinkovine, ki pride v sistemski krvni obtok) in posledično ogrozi njihovo učinkovitost. Ob sočasnem predpisovanju teh zdravil je zato treba v povzetku glavnih značilnosti zdravil (dostopno na spletnih straneh www.cbz.si ali www.ema.europa.eu) ali v podatkovnih bazah o interakcijah med zdravili preveriti pomembnost interakcije za predpisano tarčno zdravilo (npr. pomembno za gefitinib, erlotinib, lapatinib). Če je interakcija pomembna in je obenem treba nadaljevati zdravljenje z zdravili za zmanjšanje izločanja želodčne kisline, je smiselno časovno ločiti jemanje obeh zdravil, in sicer tako, da bolnik najprej vzame tarčno zdravilo in šele dve uri zatem drugo zdravilo. Velja pa opozoriti na novejšje izsledke raziskav, ki kažejo na manjši pomen tovrstnih interakcij. Tako so na primer raziskave na zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali zaviralce protonske črpalke in EGFR zaviralec tirozin kinaze (angl. tyrosine kinase inhibitor; TKI) erlotinib, poročale o pomembnem, 46-% zmanjšanju površine pod krivuljo plazemskih koncentracij (angl. area under the curve; AUC), medtem ko je retrospektivna analiza bolnikov, vključenih v registracijsko študijo BR.21 zdravila erlotinib, pokazala primerljive plazemske koncentracije neodvisno od jemanja zaviralcev protonske črpalke (Hilton, 2013).

Podobno bi pričakovali, da bo velik obrok **hrane**, ki neizogibno zviša želodčni pH, vplival na manjšo topnost in posledično biološko uporabnost peroralnih tarčnih zdravil, vendar se ta vpliv ni izkazal kot klinično pomemben (van Erp, 2009). Pri nekaterih zdravilih se je izkazalo ravno obratno, in sicer sočasno jemanje s hrano, predvsem z obsežnim, mastnim obrokom, lahko poveča biološko uporabnost npr. lapatiniba za več kot 300 %, nilotiniba za več kot 200 % in erlotiniba za več kot 100 %. Zaradi velike variabilnosti biološke uporabnosti v odvisnosti od samega obroka hrane je treba tovrstna zdravila jemati na tešče, z minimalno 1-urnim zamikom od obroka z nizko vsebnostjo maščobe. Iz praktičnih razlogov je zato ta zdravila najlažje jemati zjutraj.

Ko se učinkovina absorbira iz prebavnega trakta, jo pot do sistemskega krvnega obtoka vodi preko jeter, kjer je velika večina peroralnih tarčnih zdra-

vil podvržena obsežni presnovi, večinoma z encimi iz družine **citokromov P450** (CYP) (Thomas-Schoemann, 2014; van Erp, 2009). Redka peroralna tarčna zdravila, ki se ne presnavljajo z jetrnimi CYP (npr. afatinib), so substrati za prenašalne proteine (npr. glikoprotein P ali ABCB1, BCRP ali ABCG2 itd.), ki sodelujejo pri izločanju učinkovine iz telesa. Ker se inhibitorji in induktorji prenašalnih proteinov v veliki meri prekrivajo z inhibitorji in induktorji CYP, so tovrstne interakcije prikazane skupaj.

Interakcije na nivoju metabolizma in prenašalnih proteinov so med najbolj pogostimi in pomembnimi za peroralna tarčna zdravila. Za razumevanje tovrstnih interakcij moramo ločiti med naslednjimi pojmi: substrat, ki ponazarja učinkovine, na katere deluje posamezen encim; zaviralec ali inhibitor, ki ponazarja učinkovine, ki zavirajo delovanje encimov; pospeševalec ali induktor, ki ponazarja učinkovine, ki povečajo izražanje encima (Obreza, 2013). Poznamo različne izooblike encimov CYP (npr. CYP 1A2, 2D6, 3A4 itd.) in tako je lahko posamezna učinkovina substrat, inhibitor ali induktor za samo eno izmed izooblik ali pa je vpliv posamezne izooblike izražen v različni meri. Interakcije med zdravili so pomembne le, če se presnavljajo ali vplivajo na isto izoobliko CYP. Kaj pa lahko pričakujemo, če npr. hkrati predpišemo substrat, npr. erlotinib, in močan inhibitor CYP 3A4, npr. ketokonazol? Ketokonazol bo zaviral delovanje CYP 3A4 in presnovo erlotiniba, posledično se bo razpolovni čas erlotiniba podaljšal in ta se bo počasneje izločal iz telesa. Zaradi tega lahko pričakujemo, da se bo AUC erlotiniba povečal, po podatkih iz literature tudi za dvakrat, in da se bo povečalo tveganje za pojav neželenih učinkov zdravila (Thomas-Schoemann, 2014). Nasprotno pričakujemo ob sočasnem jemanju erlotiniba z močnimi induktorji CYP, npr. rifampicinom, ki pospešijo presnovo erlotiniba, kar se kaže v manjših, polovičnih vrednostih AUC in lahko vodi do neuspešnega zdravljenja. Čas nastopa interakcij, tako z inhibitorji kakor z induktorji, je v največji meri odvisen od razpolovnega časa substrata (večina peroralnih tarčnih zdravil ima dolge razpolovne čase, nad en dan, zato se bo interakcija v polni meri razvila v tednu dni), običajno interakcije z induktorji nastopijo še z nekajdnevno zamudo, saj zahtevajo še sintezo dodatnih encimov (Baxter, 2014).

Ob uvedbi novega peroralnega tarčnega zdravila je treba vedno preveriti, preko katerih izooblik CYP se zdravilo presnavlja (večina peroralnih tarčnih zdravil so substrati za CYP 3A4, nekateri pa se presnavljajo tudi preko drugih izooblik, npr. gefitinib preko CYP 2D6, erlotinib preko CYP 1A1 in 2C8, imatinib preko 2C8, lapatinib preko 2C8 in 2C19 itd.), in ugotoviti, ali

bolnik hkrati prejema druga zdravila, ki vplivajo na isti izoencim. To najhitreje storimo z uporabo podatkovnih zbirk za interakcije med zdravili (npr. Stockley's Drug Interaction, Lexi-Comp, Drugs.com itd). Ker se podatkovne zbirke razlikujejo po številu vključenih zdravil in zajetih interakcij, je terapijo smiselno preveriti v vsaj dveh podatkovnih zbirkah, pridobljene podatke pa je nujno kritično vrednotiti (Vonbach, 2008).

V tem prispevku velja opozoriti še na nekatere manj običajne interakcije. Tako na primer **kajenje** vpliva na farmakokinetiko erlotiniba, in sicer so pri kadilcih plazemske koncentracije manjše in posledično učinkovitost erlotiniba slabša, saj cigaretni dim pospeši delovanje CYP 1A1 in izločanje erlotiniba. Bolnikom, pri katerih uvajamo zdravljenje z erlotinibom, je zato treba odsvetovati kajenje (Peters, 2014). Ne smemo pozabiti, da tudi zdravilne rastline lahko vstopajo v interakcije z zdravili. Med njimi zagotovo prednjači šentjanževka, ki kot induktor CYP privede do manjše izpostavljenosti peroralnim tarčnim zdravilom in posledično do neuspešnega zdravljenja (Baxter, 2014). Bolnikom je treba sočasno uporabo odsvetovati, ker pa je šentjanževka pogosto med sestavinami različnih čajnih mešanic in prehranskih dopolnil, je z bolnikom treba preveriti tudi sestavo slednjih. Znano je, da **sok grenivke** lahko kot inhibitor CYP 3A4 zmanjša obseg presnove in poveča biološko uporabnost večine peroralnih tarčnih zdravil, zato se je uživanju grenivke med zdravljenjem bolje izogniti. Morda pa je manj znano, da lahko podobne interakcije pričakujemo tudi z nekaterimi drugimi agrumi, npr. nekaterimi vrstami pomaranč, in z granatnim jabolkom. Seveda je razsežnost interakcije odvisna od količine zaužitega soka teh živil.

Če smo s šentjanževko in grenivko presegli področje interakcij med samimi zdravili, naj ob tem izpostavimo tudi problematiko pomanjkanja podatkov o **pripravkih za samozdravljenje**, ki niso registrirani kot zdravila, npr. prehranska dopolnila, in sicer ne samo o varnosti in učinkovitosti, temveč, ob odsotnosti rednih kontrol vsebnosti izdelkov, tudi o kakovosti (Kavčič, 2014). Pomanjkanje podatkov o interakcijah s prehranskimi dopolnili je morda lahko še zanemarljivo v luči nepotrjene ali vprašljive sestave posameznega pripravka za samozdravljenje in zato zahteva dobro mero previdnosti pri njihovi uporabi.

Na interakcije z zdravili moramo biti pozorni ob uvedbi vsakega zdravila in ne samo ob uvedbi peroralnega tarčnega zdravila. Med zdravili, ki jih pogosto uvajamo, so zdravila za zdravljenje akutnih stanj, kot npr. antibiotiki

ali antimikotiki (Baxter, 2014). Med antibiotiki, ki so močni inhibitorji CYP, so klaritromicin (inhibira CYP 3A4) in ciprofloksacin (inhibira CYP 1A2), tudi večina antimikotikov iz skupine azolov (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol itd.) so zmerni do močni inhibitorji CYP 3A4. Če je možno, je smiselno poiskati drugo zdravilo, ki ne stopa v interakcije.

V dosedanjem prispevku smo se osredotočali predvsem na interakcije, ki vplivajo na delovanje tarčnega zdravila, seveda pa pogosto lahko tudi tarčna zdravila vplivajo na delovanje ostalih zdravil. Teh interakcij nismo izpostavljali, ker je pogosto možno in lažje spremljati spremenjen učinek teh zdravil (npr. spremljanje krvnega tlaka pri jemanju antihipertenzivov), običajno imamo tudi možnost zamenjave zdravila s terapevtsko primerljivim zdravilom, ki ne stopa v interakcijo. Seveda je predpogoj za to, da interakcijo najprej prepoznamo.

Interakcije s tarčnimi zdravili iz skupine monoklonskih protiteles

Farmakokinetika monoklonskih protiteles se povsem razlikuje od peroralnih tarčnih zdravil: zaradi parenteralnega vnosa procesi na nivoju absorpcije niso pomembni; poglavitno vlogo pri njihovem izločanju imajo zelo zmogljivi procesi celičnega katabolizma, npr. proteoliza, in niso podvrženi interakcijam na nivoju CYP ali prenašalnih proteinov (Seitz, Zhou, 2007). Zaradi tega lahko pričakujemo, da je pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles majhno tveganje za farmakokinetične interakcije. Dodatno, interakcije z monoklonskimi protitelesi so zelo slabo raziskane. Kljub temu, da te raziskave le redko odkrijejo klinično pomembno interakcijo, jih ne smemo vnaprej izključiti. Tako so npr. ugotovili, da paklitaksel zmanjša izločanje trastuzumaba

PREGLED UGOTOVITEV

- Za ustrezno preprečevanje interakcij med zdravili in ukrepanje ob njih je treba razumeti mehanizem interakcij in oceniti njihove posledice pri posameznem bolniku.
- Pri prepoznavi interakcij med zdravili si lahko pomagamo s povzetkom glavnih značilnosti zdravil in podatkovnimi zbirkami o interakcijah med zdravili, pri čemer moramo vse pridobljene informacije kritično ovrednotiti.
- Pri peroralnih tarčnih zdravilih obstaja veliko tveganje za klinično pomembne farmakokinetične interakcije z zdravili, prehranskimi

dopolnili in hrano, zato je nujno vse te vplive ustrezno ovrednotiti ob uvedbi zdravljenja.

- Pri tarčnih zdravilih iz skupine monoklonskih protiteles je majhno tveganje za farmakokinetične interakcije.

SKLEP

Tarčna zdravila v onkologiji uporabljamo z namenom podaljšanja preživetja ali izboljšanja njegove kakovosti, pri čimer lahko nekatere interakcije z zdravili ogrozijo ta namen. Zato moramo tovrstne interakcije najprej prepoznati, nato razumeti in ustrezno ukrepati.

LITERATURA

Baxter K, Preston CL. Stockley's drug interactions. [online] London: Pharmaceutical Press. Dostopano na: <http://medicinescomplete.com> (januar 2014).

Fede A, Miranda M, Antonangelo D, et al. Use of unnecessary medications by patients with advanced cancer: cross-sectional survey. Support Care Cancer 2011; 19: 1313-8.

Hanigan M, Dela Cruz BL, Thompson DM, et al. Use of prescription and non-prescription medications and supplements by cancer patients during chemotherapy; questionnaire validation. J Oncol Pharm Pract 2008; 14: 123-30.

Hilton J. F. in ostali: An evaluation of the possible interaction of gastric suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. Lung Cancer, 2013; 82: 136-142.

Kavčič V. Uporaba pripravkov v samozdravljenju pri bolnikih s pljučnim rakom – opazovalna presečna študija [diplomska naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; 2014

Knez L. Vloga kliničnega farmacevta pri obravnavi onkoloških bolnikov v Univerzitetni kliniki Golnik [specialistična naloga]. Ljubljana: Lekarniška zbornica Slovenije; 2014.

Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical implications and management. Lancet Oncol 2011; 12: 1249-57.

Obreza A, Humar J, eds. Farmacevtski terminološki slovar. El. knjiga. Ljubljana : Založba ZRC; 2013.

Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. Cancer Treat Rev. 2014;40:917-26.

Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Set al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 592-600.

Scripture CD, Figg WDD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2006; 6: 546-558.

Seitz K, Zhou H. Pharmacokinetic drug-drug interaction potentials for therapeutic monoclonal antibodies: reality check. J Clin Pharmacol. 2007;47:1104-18.

Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C, et al. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89:179-96.

van Erp NP, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. Cancer Treat Rev 2009;35:692-706.

Vonbach P, Dubied A, Krähenbühl S, et al. Evaluation of frequently used drug interaction screening programs. Pharm World Sci 2008; 30: 367-74.