

42. KINÁZOVÉ INHIBITORY A JEJICH NEJBĚŽNĚJŠÍ FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE

Inhibice kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, ovlivní transkripci nebo translaci genů a tím může zastavit buněčný růst, proliferaci nebo metabolismus buňky. Účinnost kinázových inhibitorů je ovlivněna několika faktory. Signální dráhy v buňkách jsou velmi komplexní a vyřazení jednoho proteinu může vést k využívání alternativní signální dráhy. Některé molekuly ovšem inhibicí hned několika proteinů působí na více místech a omezují využívání alternativních drah. Cílový protein také může být mutován takovým způsobem, že na něj molekula léčiva nepůsobí. K takovému vzniku rezistence může dojít i v průběhu léčby anebo při relapsu.

Molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně může poskytnout informaci o tom, jaké signální dráhy nádorová buňka využívá, jsou-li v kinázách přítomny konkrétní mutace a jaká léčba by tak mohla být účinná. V celé řadě případů je toto vyšetření podmínkou úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (toto je uvedeno v předchozích kapitolách u jednotlivých diagnóz). V případě vzácných nádorů nebo nádorů neznámého origa může molekulárně genetické vyšetření pomoci indikovat účinnou léčbu.

Přehled v Česku registrovaných inhibitorů kinázových receptorů a jejich cílových struktur uvádí následující tabulka.

Farmakokinetické interakce kinázových inhibitorů

K farmakokinetickým interakcím dochází obecně na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo vylučování léčiv. Tyto interakce mohou být závažné, protože v některých případech může dojít až k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace a tím k zvýšení frekvence a/nebo tíže nežádoucích účinků. Naopak při kombinaci s induktorem biotransformačních enzymů nebo efluxních transportérů dochází ke snížení plazmatické koncentrace a potažmo i terapeutického účinku daného substrátu (kinázového inhibitoru).

Nejčtenější jsou interakce na úrovni cytochromu P450 (CYP). Všechna léčiva mohou být substráty, induktory a inhibitory izoform CYP. Jedno léčivo může být v určitých poměrech metabolizováno současně několika izoformami a pro každou z nich může být tato molekula nezávisle na sobě jako substrát, inhibitor nebo induktor (např. omeprazol je substrátem CYP2C19 a CYP3A4 a současně inhibitorem CYP2C19, verapamil je substrátem CYP2C9 a zároveň inhibitorem CYP3A4 apod.). V tabuce 2 jsou uvedeny enzymy, které metabolizují jednotlivé kinázové inhibitory.

V případě indukce vlivem opakovaného podání jednoho léčiva (např. karbamazepin, rifampicin, typické induktory viz níže v tab. 3) dojde k přechodnému zvýšení exprese enzymu. Tím jsou substráty metabolizovány rychleji a výsledné plazmatické koncentrace jsou následkem toho nižší (sunitinib + dexametazon/rifampicin/třezalka tečkovaná). To se pak může projevit nižší intenzitou efektu a/nebo selháním terapie.

Tabulka 3: Typické induktory enzymů cytochromu P450³⁻⁵

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4,5,7
karbamazepin	artemisinin	karbamazepin	efavirenz	ethanol	karbamazepin
polyaromatické uhlovodíky (PAH)	karbamazepin	nevirapin	rifampicin	izoniazid	efavirenz
rifampicin	efavirenz	fenobarbital	ritonavir		nevirapin
cigaretový kouř (PAH)	nevirapin	rifampicin	třezalka tečkovaná		fenobarbital
	fenobarbital	třezalka tečkovaná			fenytoin
	fenytoin				pioglitazon
	rifampicin				rifabutin
					rifampicin
					třezalka tečkovaná

Zatímco k indukci dojde obvykle až při opakovaném podání, v řádu přinejmenším několika dnů, v případě inhibice může dojít k interakci okamžitě, i vlivem jednorázového předchozího či současného podání inhibitoru. Důsledky jsou opačné než v případě indukce – vlivem inhibitoru (např. fluoxetin, klaritromycin tab. 4) dochází ke zpomalení biotransformace, zvýšení plazmatické koncentrace a plochy pod koncentrační křivkou (AUC), což může mít důsledek jednak ve zvýšeném účinku, ale také zvýšené frekvenci a/nebo intenzitě nežádoucích účinků.

Výše uvedené platí v případě, že podáváme aktivní formu léčiva, tedy nikoli proléčivo (pro-drug). U proléčiv naopak dochází k opačným efektům: inhibitory biotransformace sníží koncentrace aktivní formy a tím mohou snížit i velikost efektu, naopak induktory mohou zrychlit aktivaci léčiva a tím zvýšit plazmatické koncentrace a potažmo velikost efektu a toxicitu. V případě, že podáváme aktivní formu léčiva, a ta má navíc i podobně aktivní metabolit (např. sunitinib), je situace složitější a zasluhuje si komplexní posouzení případného ovlivnění všech hlavních biotransformačních drah mateřské látky i aktivního metabolitu.

Tabulka 4: Typické inhibitory enzymů cytochromu P450³⁻⁵

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	gemfibrozil	amiodaron	esomeprazol	bupropion	indinavir
efavirenz	thiotepa	montelukast	efavirenz	felbamát	fluoxetin	nelfinavir
fluorochinolony	tiklopidin		flukonazol	fluoxetin	paroxetin	ritonavir
fluvoxamin	vorikonazol		isoniazid	fluvoxamin	chinidin	klaritromycin
tiklopidin			metronidazol	isoniazid	duloxetin	itrakonazol
			paroxetin	ketokonazol	amiodaron	ketokonazol
			sulfametoxazol	lansoprazol	aripiprazol	nefazodon
			vorikonazol	omeprazol	difenhydramin	erytromycin
				p.o. kontraceptiva (estrogeny)	chlorfeniramin	grapefruitová šťáva
				pantoprazol	klomipramin	verapamil
				tiklopidin	doxepin	diltiazem
				vorikonazol	haloperidol	amiodaron
					methadon	azitromycin
					ritonavir	fluvoxamin
					terbinafin	vorikonazol

Vliv kinázových inhibitorů na jiná léčiva (farmakokinetické interakce)

Nezanedbatelný je také potenciální vliv kinázových inhibitorů na metabolismus jiných léčiv. Mnohé kinázové inhibitory jsou i klinicky významnými inhibitory biotransformačních enzymů a transportních proteinů. Tato inhibice pak může vyústit v toxicitu nebo četné nežádoucí účinky především u léčiv s úzkým terapeutickým oknem. Přehled kinázových inhibitorů jako inhibitorů enzymů CYP a transportních proteinů BCRP a PgP uvádí tabulka 5.

Tabulka 5: Kinázové inhibitory jako inhibitory enzymů cytochromu P450 a transportních proteinů PgP a BCRP; dle: 3-5

CYP/ léčivo	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	PgP	BCRP
abemaciclib									
afatinib									
alectinib									
axitinib									
bortezomib									
bosutinib									
cabozantinib									
carfilzomib									
crizotinib									
dabrafenib									
dasatinib									
erlotinib									
everolimus									
gefitinib									
ibrutinib									
idelalisib									
imatinib									
lapatinib									
larotrectinib									
lenvatinib									
nilotinib									
nintedanib									
osimertinib									
palbociklib									
pazopanib									
ponatinib									
regorafenib									
ribociklib									
ruxolitinib									
sonidegib									
sorafenib									
sunitinib									
temsirolimus									
trametinib									
vandetanib									
vemurafenib									
vismodegib									

Kinázové inhibitory jako induktory enzymů CYP

Crizotinib a vemurafenib indukují CYP3A4, osimertinib a palbociklib indukují CYP1A2. Metabolická aktivita těchto enzymů je tím zvýšena a koncentrace substrátů a odpovídající plochy pod koncentrační křivkou (= expozice léčivem) nižší, což se může projevit nedostatečným účinkem. Enzymová indukce má význam opět zejména u léčiv s úzkým terapeutickým oknem..

Vztah expozice a účinku, terapeutické referenční rozmezí

U řady zmíněných léčiv je dobře znám vztah mezi účinkem, potažmo toxicitou a plazmatickou koncentrací. Jako měřítka efektu se používá nejčastěji TTF, OS a PFS. Měřítkem expozice je pak plocha pod koncentrační křivkou (AUC), která je často extrapolovaná z údolní koncentrace léčiva (tj. minimální koncentrace před podáním opakované dávky léčiva). Častěji se proto přistupuje právě k monitoringu této hladiny (tzv. trough level, Ctrough).

Přínejmenším u některých kinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib) je pro terapeutické monitorování plazmatických hladin dostatečná evidence. Byly publikovány studie sledující proveditelnost a benefit intervenčního TDM, na jehož základě docházelo k úpravě dávky u pacientů se solidními nádory.⁶

Literatura:

1. *Dynamed. Dynamed. 03-2017 ed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - 2018; 2019.*
2. *InfoPharm. AISLP; 2020.*
3. *FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers; 2020.*
4. *Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. Cell Mol Life Sci. May 2001;58(5-6):737-47.*
5. *Flockhart D. CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE; 2020.*
6. *Lankheet NA, Kloth JS, Gadellaa-van Hooijdonk CG, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. Br J Cancer. Vol 110. England; 2014:2441-9.*