

42. NEJBĚŽNĚJŠÍ FARMAKOKINETICKÉ INTERAKCE CÍLENÉ LÉČBY

Inhibicí kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, se ovlivní transkripce nebo translace genů a tím se může zastavit buněčný růst, proliferace 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.

Kapitola se věnuje problematice farmakokinetických interakcí cílených léčiv, tzv. malých molekul, z nichž mnohé jsou metabolizovány dominantně jednou formou cytochromu P450 (CYP), popř. jsou inhibitory forem CYP. Z toho plyne nezanedbatelné riziko farmakokinetických interakcí, ať už směrem k metabolismu těchto léčiv, z nichž mnohá mají nepříliš široké terapeutické rozmezí anebo opačným směrem, kdy cílená léčba může zásadně změnit koncentrace souběžné medikace. Vedle cytochromu P450 často dochází k farmakokinetickým interakcím i na transportních proteinech jako jsou P-glykoprotein (P-gp, ABCB1), MRP1 (ABCC1), BCRP (ABCG2) nebo konjugačních enzymech, především na úrovni uridin glukuronyltransferázy (UGT). Interakce farmakodynamické, ke kterým také často dochází (např. sumace nebo potenciace orgánové toxicity, ovlivnění QT intervalu apod.), jsou příliš heterogenní na to, aby je bylo možno přehledně prezentovat; je tedy třeba je posuzovat a řešit individuálně, popř. ve spolupráci s klinickým farmaceutem/farmakologem.

Přehled v Česku registrovaných léčiv skupiny tzv. cílené terapie malými molekulami a jejich cílových struktur uvádí následující tabulka.

Farmakokinetické interakce

K farmakokinetickým interakcím dochází obecně na úrovni absorpce, distribuce, biotransformace nebo vylučování léčiv. Tyto interakce mohou být velmi závažné, protože v některých případech může dojít až k několikanásobnému zvýšení plazmatické koncentrace (nebo snížení, dle typu konkrétní interakce) a tím i k nežádoucím účinkům nebo selhání léčby – a to jak kinázovými inhibitory, tak i ostatní souběžně podávané medikace.

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, diltiazem je substrátem CYP2C9 a zároveň inhibitorem CYP3A4 apod.). V tabulce 2 jsou uvedeny enzymy a transportéry, které metabolizují a transportují jednotlivé látky.

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 plazmatické koncentrace jsou pak nižší (např. 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, ketokonazol, tab. 4 níže) dochází ke zpomalení biotransformace, zvýšení plazmatické koncentrace a plochy pod koncentrační křivkou (AUC), což může mít důsledek jednak ve zvýšeném účinku, ale také zvýšení frekvence a/nebo intenzity nežádoucích účinků jak cílené protinádorové léčby, tak i ostatní souběžně podávané medikace (klaritromycin, ritonavir a sunitinib).

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 molekulu a ta má navíc i podobně aktivní metabolit (např. sunitinib), je situace složitější a zasluhuje si komplexní posouzení případného ovlivnění všech hlavních biotransformačních drah.

Tabulka 4: Typické inhibitory enzymů cytochromu P450³⁻⁵

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	gemfibrozil	amiodaron	cimetidin	bupropion	cimetidin	indinavir
efavirenz	thiotepa	montelukast	efavirenz	esomeprazol	dacomitinib	esomeprazol	nelfinavir
fluorochinolony	tiklopidin		flukonazol	felbamát	fluoxetin	felbamát	ritonavir
fluvoxamin	vorikonazol		isoniazid	fluoxetin	chinidin	fluoxetin	klaritromycin
tiklopidin			metronidazol	fluvoxamin	paroxetin	fluvoxamin	itrakonazol
			paroxetin	isoniazid	tipranavir	isoniazid	ketokonazol
			sulfametoxazol	ketokonazol		ketokonazol	nefazodon
			vorikonazol	lansoprazol		lansoprazol	erytromycin
			konopí	omeprazol		omeprazol	grapefruitová šťáva
				p.o. kontraceptiva (estrogeny)		p.o. kontraceptiva (estrogeny)	verapamil
				pantoprazol		pantoprazol	diltiazem
				tiklopidin		tiklopidin	amiodaron
				vorikonazol		vorikonazol	azitromycin
				konopí		konopí	fluvoxamin
						terbinafin	vorikonazol
							konopí

Tabulka 5: Příklady induktorů a inhibitorů P-gp (upraveno dle¹)

Inhibitory P-gp		Induktory P-gp
chinidin, chinin	ranolazin	fosfenytoin
ketokonazol	ritonavir	třezalka tečkovaná
lapatinib	rolapitant	apalutamid
ledipasvir	selperkatinib	fenytoin
mifepriston*	simeprevir	karbamazepin
neratinib	sotagliflozin	lorlatinib
nirmatrelvir	sotorasib ^Δ	rifampin (rifampicin)
ombitasvir	tamoxifen ^Δ	zelený čaj (<i>Camellia sinensis</i>)
osimertinib	tepotinib	
paritaprevir	ticagrelor ^Δ	
pirtobrutinib	tucatinib	
velpatasvir	vemurafenib	
posakonazol	verapamil	
propafenon		

Inhibitory P-gp mohou **zvýšit** sérové koncentrace léčiv, která jsou jejichmi substráty zatímco induktory efluxu léčiv P-gp-mohou **snížit** sérové koncentrace substrátů.

Léčiva, která jsou substráty efluxní pumpy jsou např. apixaban, kolchicin, cyklosporin, vinblastin, dabigatran, digoxin, edoxaban, rivaroxaban, takrolimus a risperidon.

Míra účinku na koncentraci substrátu P-gp v plazmě se může měnit podle dávky a načasování perorálně podaného inhibitoru nebo induktoru P-gp.

* Mifepriston je významným inhibitorem P-gp při chronickém použití, nikoli při jednorázovém použití.

^Δ Menší klinický účinek a/nebo zdroje informací jsou omezeny na účinky in vitro (tj. klinický účinek není znám).

Vliv cílené léčby (malých molekul) na jiná léčiva

Nezanedbatelný je také potenciální vliv malých molekul na metabolismus jiných léčiv, protože mnohé kinázové inhibitory jsou 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 léčiv (cílené léčby, malé molekuly) jako inhibitorů enzymů CYP a transportních proteinů BCRP a PgP uvádí Tabulka 6.

Tabulka 6: Cílená léčiva a jejich potenciál ovlivnit aktivitu enzymů cytochromu P450 a transportních proteinů PgP a BCRP; ^{1, 3-7}
Tmavá barva – středně silný / silný inhibitor, světlá barva slabý inhibitor

CYP/léčivo	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	PgP	BCRP
abemaciclib									
afatinib									
alectinib									
alpelisib		potenciální induktor*		potenciální induktor*			potenciální induktor*		
avapritinib							potenciální induktor**		
axitinib									
binimetinib	potenciální induktor*								
brigatinib				potenciální induktor*			induktor	potenciální induktor*	
cabozantinib									
ceritinib									
cobimetinib									
crizotinib									
dabrafenib									
dasatinib									
encorafenib									
entrectinib									
erlotinib									
everolimus									
fruquintinib									
gefitinib									
idelalisib									
imatinib									
ivosidenib			induktor	induktor	induktor		induktor		
kapmatinib									
lapatinib									
larotrectinib									
lenvatinib									
lorlatinib		slabý induktor		slabý induktor			induktor	induktor	
neratinib									
nintedanib									
niraparib									
olaparib								*	
osimertinib									
palbociclib									
pazopanib									
pemigatinib									
pralsetinib			*	*			*	*	*
regorafenib									
repotrectinib							induktor		
ribociclib									
selperkatinib									
selumetinib									
sonidegib									
sorafenib									
sotorasib		*	*				induktor	*	
sunitinib									
temsirolimus									
tepotinib									
trametinib									
tucatinib									
vandetanib									
vemurafenib									
vismodegib									

* kontroverzní dostupná data, nejasná klinická interpretace o možném účinku na substráty, předběžná opatrnost u léčiv s úzkým ter. rozmezím a dominantní cestou metabolisme uvedeným enzymem

** in vitro prokázána přímá inhibice (projeví se okamžitě) a současně schopnost indukce, která se může projevit při dlouhodobé léčbě; kontroverzní závěry in vitro studií

Vztah expozice a účinku, terapeutické referenční rozmezí

U většiny 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). V případě dobře známé farmakokinetiky konkrétního léčiva lze v některých případech také extrapolovat Ctrough z hladiny odebrané v jiný čas, nejlépe však alespoň 3 hodiny po podání.

Přínejmenším u některých kinázových inhibitorů (např. imatinib, sunitinib, pazopanib) je dostatečná evidence pro vhodnost terapeutického monitorování plazmatických hladin. Byly publikovány studie sledující proveditelnost a benefit intervenčního TDM, na jehož základě docházelo k úpravě dávky u pacientů se solidními nádory.⁷

Literatura:

1. UpToDate: UpToDate, Waltham, MA.; 2024.
2. InfoPharm. AISLP; 2024.
3. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci.* May 2001;58(5-6):737-47.
4. Flockhart D. CYTOCHROME P450 DRUG-INTERACTION TABLE; 2008.
5. Nelson DR. Human P450 table; 2003.
6. EMA-European Medicines Agency; SmPC přípravků
7. 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.* 2014; 110; 2441-2449.