

# Presnova zdravil za raka in interakcije z drugimi zdravili

Monika Sonc  
Igor Virant  
Tanja Čufer  
Tina Globokar

**FARMAKODINAMIKA** = "Kaj zdravilo naredi v telesu"

Mehanizem delovanja zdravila - učinek zdravila

**FARMAKOKINETIKA** = "Kaj telo naredi z zdravilom"

**A** - absorpcija (prehod zdravila v krvni sistem); biorazpoložljivost zdravila = koliko zdravila se resorbira iz GIT, kože, ...

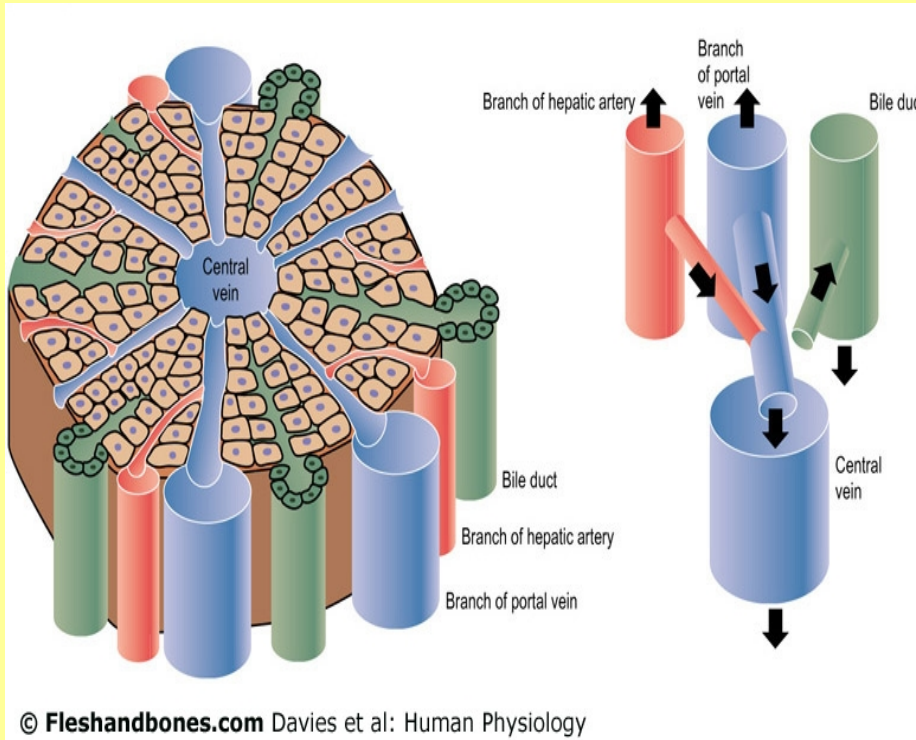
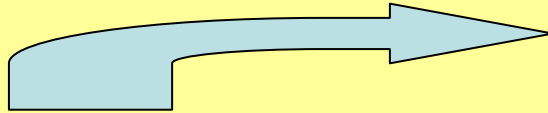
**D** - distribucija (porazdelitev): kako se zdravilo porazdeli po telesu; volumen distribucije = tkiva in prostori za zadrževanje zdravila (maščobno tkivo, tretji prostor, plazemske beljakovine, kosti..)

**M** - metabolizem (presnova): kako se zdravilo spremeni v telesu, večinoma presnova poteka v jetrih. Pri večini zdravil je posledica presnova v neaktivne metabolite, pri nekaterih pa pride do aktivacije.

**E** - eliminacija (izločanje) : izločanje zdravila iz telesa, večina zdravil se v obliki presnovkov izloči preko jeter in ledvic, pomembna razpolovna doba zdravila.

# PRESNOVA ZDRAVIL

## Hepatocit



*Jetrni lobul*



Mitochondrij

Endoplazmatski  
retikulum

## CITOKROM P450 - CYP

- Družine - CYP1, CYP2, CYP3...
- Poddružine - CYP1A, CYP2D...

Večina citostatikov se v jetrih preko CYP presnovi v neaktivno, vodotopno obliko.

Pri nekaterih pa pride do procesev, katerih rezultat je nastanek aktivne protitumorske učinkovine.

Primer:

➤ kapecitabin (Xeloda) → v jetrih: 5'-DFCR → v jetrih in tumorskem tkivu: 5'-DFUR → nadaljna katalitska aktivacija z encimi v tumorskih tkivih: 5-FU

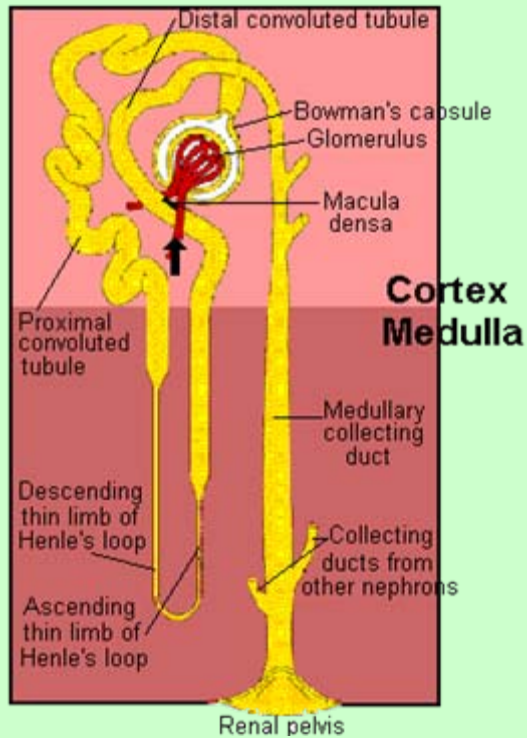
➤ ciklofosfamid (Endoxan): neaktiven 'in vitro' → aktiven in 'vivo'. V jetrih → fosforamid mustard

# Citokrom P450

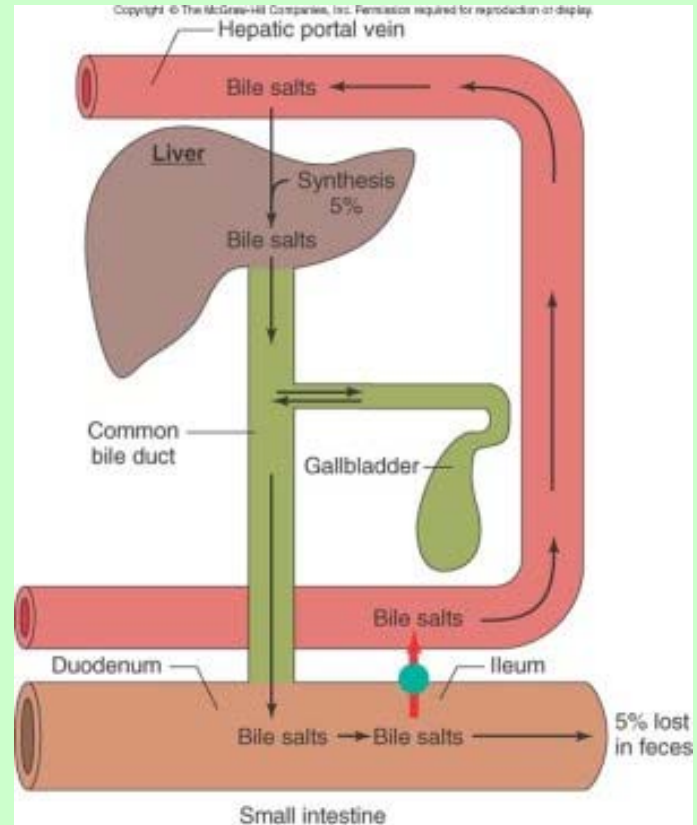
- SUBSTRAT - snovi, ki se presnavljajo preko CYP - **MEDSEBOJNO TEKMOVANJE ZA CYP!**
  - ZDRAVILA PROTI RAKU: ifosfamid, ciklofosfamid, kapecitabin, docetaxel, imatinib mesilat, erlotinib, gefitinib
  - NSAID, ETANOL
  - INHIBITORJI PROTONSKE ČRPALKE (omeprazol...),
  - ANTIEPILEPTIKI (fenobarbiton),
  - ANTIKOAGULANTI (varfarin), STATINI (atorvastatin...), BLOKERJI Ca KANALČKOV
  - ANTIBIOTIKI (klaritromicin...)
- INHIBITORJI - ODMEREK CITOSTATIKOV BI MORALI **ZNIŽATI!**  
amiodaron, ketokonazol, omeprazol, haloperidol, klaritromicin, eritromicin, diltiazem, disulfiram, verapamil, sok grenivke
- INDUKTORJI - ODMEREK CITOSTATIKA BI MORALI **POVIŠATI!**  
tobak, fenobarbiton, rifampin, etanol, karbamazepin, kortikosteroidi (dolgotrajna terapija), šentjanževka.

# IZLOČANJE CITOSTATIKA

*LEDVICA*



*JETRA - ŽOLČ*



ZDRAVILO	LEDVICE	ŽOLČ
METOTREKSAT	80-90%	10%
KAPECITABIN	95,5%	
DOCETAXEL	6%	75%
IRINOTEKAN	22%	33%
GEMCITABIN	92%	1%
CISPLATIN, KARBOPLATIN	100%	
CIKLOFOSFAMID	večina	
EPIRUBICIN, DOXORUBICIN	11%	35%
IFOSFAMID	100%	
5-FU	7-20% (60-80% PLJUČA)	
ETOPOZID	56%	44%
PACLITAXEL		večina
IRESSA		večina
GLEEVEC	5%	85%
TARCEVA	9%	91%
AVASTIN	NI PREUČENO, NI PODATKOV O IZLOČANJU !	
HERCEPTIN		
ERBITUX		
MABTERA		

# INTERAKCIJE

- **Pozitivne ali koristne**
  - Boljši terapevtski učinek, manjša toksičnost
- **Negativne ali neželene**
  - Večja toksičnost, manjši učinek



# Farmakodinamične interakcije

- Sinegizem: kombinacija dveh ali več učinkovin ima za posledico aditivno delovanje, ki pa je več kot le seštevek
- Antagonizem: učinkovini sta si po delovanju nasprotujoči, delovanje zdravil sje zmanjšano

# Farmakokinetične interakcije

- Absorpcija: pH v želodcu, motiliteta preb. trakta, vpliv hrane...
- Distribucija: izpodrivanje s plazemskih beljakovin
- Metabolizem: indukcija, inhibicija jetrnih encimov
- Eliminacija: tekmovanje za isti mehanizem izločanja preko ledvic ali z žolčem, pH urina, nefrotoksičnost učinkovin...

# Farmaceutvske interakcije

... so posledica fizikalne ali kemične nekompatibilnosti učinkovin, pomožnih snovi ali drugih materialov (sprememba barve, nastanek oborine, inaktivacija učinkovine, nastanek toksičnih produktov...)

# PRIMER BOLNICE 1

*67-letna bolnica z metastatskim rakom dojke*

*Druge bolezni: dolgoletna fibrilacija atrijev*

Predhodno zdravljenje: Marivarin, dobro urejena (dnevna doza 2 tbl = 6 mg/d, INR v intervalu od 2-3)

Kemoterapija:

1. ciklus Xeloda: brez neželenih učinkov

2. ciklus : 4 dan jemanja Xelode po koži opazi hematome, purpure in ekhimoze; INR: 8,56

Terapija krvavitve: aplikacija vitamina K, prekinitev Xelode in Marivarina.

4. dan po krvavitvi: INR 2,5

# Primer bolnice 2

54 letna bolnica z rakom dojk

- Oktober 2003: UZ ugotovljen in citološko potrjen karcinom leve dojke.  
Zdravljenje: 1. MRM levo  
2. Dopolnilna kemoterapija FEC100  
3. Obsevanje leve mamarne regije in scl
- Januar 2005: prvi razsoj v mehka tkiva in visceralne organe  
Zdravljenje: Docetaxel, 9 ciklusov.  
Učinek: delni odgovor  
Neželeni učinki: utrujenost, bolečine v mišicah, nevrotoksičnost, spremembe kože, alopecija, otekanje okončin.
- Oktober 2005: ponoven progres bolezni: mehka tkiva, visceralni organi  
Predvideno zdravljenje: cisplatin + gemcitabin

# Primer bolnice 2

## 1.ciklus:

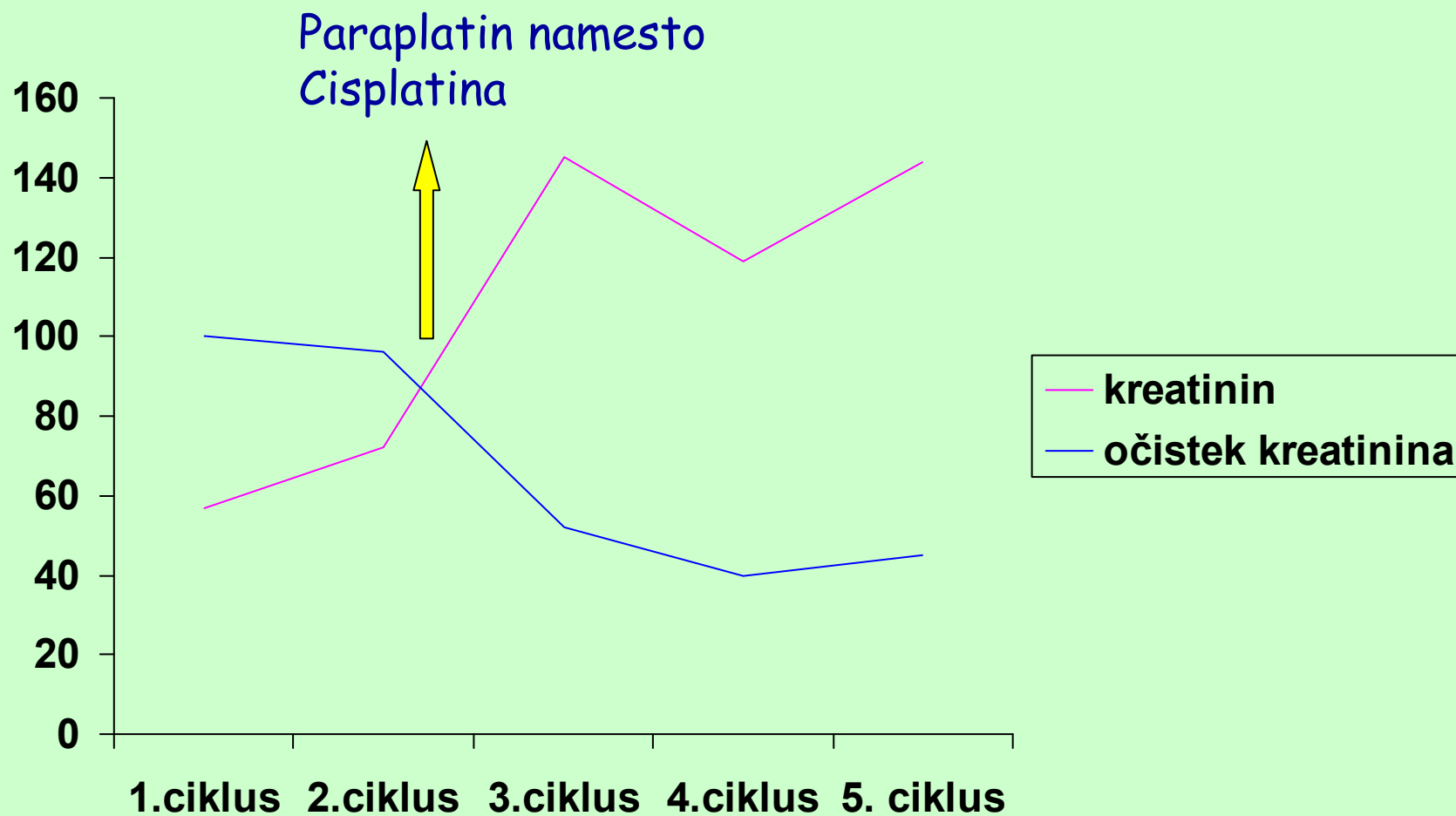
- Ledvična funkcija (pred in po 1. ciklu): KREATININ: 57  $\mu\text{mol/l}$ ; ECC: 100 ml/min
- KT: CISPLATIN: 75mg/m<sup>2</sup>, GEMCITABIN 1000 mg/m<sup>2</sup>; 5HT3 + kortikosteroid
- Bilanca tekočin (prvih 24 ur): VNOS: per os 2600ml, iv 2100ml; DIUREZA: 4900ml (primerno)
- Neželeni učinki: blaga kasna slabost G1

## 2. ciklus:

- Ledvična funkcija (pred 2.ciklom) : KREATININ: 72  $\mu\text{mol/l}$ , ECC: 96 ml/min
- Odmerek: CISPLATIN: 100 mg/m<sup>2</sup>, GEMCITABIN 1000 mg/m<sup>2</sup>; 5HT3 + kortikosteroid
- Bilanca tekočin (prvih 24 ur): VNOS: 2200ml, iv 2600ml; DIUREZA: 3000ml
- Neželeni učinki: **huda kasna slabost in bruhanje G 3**

➤ *Ledvična funkcija 2 tedna po KT: KREATININ: 145  $\mu\text{mol/l}$ , ECC: 52 ml/min*

# Krivulji - nivo kreatinina in očistek kreatinina (ECC) ob predvideni KT z cisplatinom in gemcitabinom



# Farmakovigilanca

Varnost zdravila = razmerje med želenimi  
in neželenimi učinki

