

LÉKOVÉ INTERAKCE V LÉČBĚ ZHOUBNÉHO NOVOTVARU BRONCHŮ A PLIC

Příznaky nemoci bývají zpočátku nespecifické – např. suchý, dráždivý kašel –, nebo mohou zcela chybět. Později se přidává vykašlávání krve (asi třetina pacientů), tupá bolest na hrudníku, dechová slabost, obtíže s polykáním, chrapot, časté záněty plic, celková únava či úbytek na váze.

Příčinou deregulace buněčné proliferace je mutace DNA. Ta závisí na faktorech vnitřních (genetika) a vnějších (expozice noxám). Vnější faktory dělíme na fyzikální (vysokoenergetické záření), chemické (mutagenní a karcinogenní látky, ale také dlouhodobá hormonální stimulace některých tkání) a biologické (některé viry). Všechny mechanismy vedoucí ke vzniku onemocnění nejsou dosud známy, ale drtivá většina karcinomů plic je dávana do souvislosti s kouřením, neboť nitrosaminy a polycyklické aromatické uhlovodíky obsažené v cigaretovém kouři jsou silné karcinogeny.

V České republice je karcinom plic třetí nejčastější příčinou úmrtí po kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocněních. Z onkologických onemocnění je karcinom plic na prvním místě jak v počtu nových případů, tak v počtu úmrtí. Je přibližně třikrát častější u mužů, ale poslední dobou má poměr nemocných mužů a žen klesající trend.

90 % pacientů s karcinomem plic jsou kuřáci.

Nádory plic se obecně dělí na malobuněčné a nemalobuněčné – liší se rozměrem a vzhledem maligních buněk pod mikroskopem, způsobem vývoje a také reakcí na léčbu.

Malobuněčný karcinom je nejagresivnější typ, tvoří asi pětinu případů. Vyznačuje se rychlým růstem a častým metastazováním. Léčbou volby je kombinovaná chemoterapie; chirurgické řešení a radioterapie bývají obtížné, neboť v čase stanovení diagnózy již bývají četné metastázy. Na chemoterapii bývají malobuněčné karcinomy zpočátku velmi senzitivní, později se však vyvine rezistence.

Nemalobuněčné karcinomy rostou pomaleji a také tolik nemetastazují, bývají však málo citlivé k chemoterapii a radioterapii.

FARMAKOTERAPIE

Chemoterapie je léčba nádoru cytostatiky – obvykle v kombinaci. Má výhodu, že ničí nádorové buňky v celém organismu, tedy i metastázy. Nejčastěji se volí kombinace platinového cytostatika (cisplatina, karboplatina) a další vhodné cy-

PharmDr. Martin Šíma
Oddělení klinické farmacie
FN Na Bulovce, Praha

Karcinom plic je onemocnění způsobené zhoubným nádorem bronchů a plic, s nekontrolovatelným růstem buněk, který bývá doprovázen devastací okolních tkání a zakládáním metastáz.

tostatické látky (paklitaxel, docetaxel, vinorelbin, gemcitabin, pemetrexed).

K terapii karcinomu plic je k dispozici i tzv. cílená léčba:

* monoklonární protilátka bevacizumab (Avasatin) vyvazuje z plazmy růstový faktor cévního endotelu a tím v konečném důsledku blokuje tvorbu cévního řečiště nádoru;

* léčiva ze skupiny malých molekul (tzv. small drugs) užívaných perorálně, erlotinib a gefitinib, jsou inhibitory receptoru pro epidermální růstový faktor.

S erlotinibem (preparát Tarceva) se ve své praxi při výdeji na recept může setkat každý farmaceut (na rozdíl od ostatních zástupců ze skupiny tzv. cílené léčby, které jsou určeny k výdeji na žádanky).

Erlotinib je určen k perorálnímu užívání a je k dispozici ve formě tablet o síle 100 a 150 mg. Je to účinná látka vykazující řadu interakcí, takže expedující lékárník má možnost správnou dispensací ovlivnit úspěch pacientovy léčby.

V léčbě karcinomu plic je erlotinib schválen u pacientů v indikaci lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic, u nichž selhala nejméně jedna předchozí chemoterapie. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou kožní vyrážka (75 %) a gastrointestinální diskomfort, zejména průjem (54 %).

Doporučená denní dávka je 150 mg, z důvodů nežádoucích účinků je možné její snížení.

Biologická dostupnost nalačno je 60 %, při podání s jídlem téměř 100 %. Přesto se doporučuje podání nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle (tedy nalačno), neboť **dávkování, účinnost a rizika nežádoucích účinků jsou dimenzovány právě na 60% biologickou dostupnost**. Biotransformace probíhá v játrech, především prostřednictvím izoenzymu CYP3A4, méně CYP1A2 a CYP1A1.

LÉKOVÉ INTERAKCE

• **Silné induktory CYP3A4**, např. dexame-thason, fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, třezalka mohou účinek erlotinibu snižovat.

• **Silné inhibitory CYP3A4**, např. verapamil, diltiazem, grapefruitová šťáva, ketokonazol, it-rakonazol, klarithromycin, norfluoxetin, ritonavir mohou naopak zvyšovat jeho toxicitu.

• Totéž, snad jen v o něco menší míře, platí pro **inhibitory CYP1A2** – ciprofloxacin, flutamid, fluvoxamin, a **induktory CYP 1A2** – kouření. U kuřáků jsou plazmatické koncentrace erlotinibu výrazně sníženy.

• Dále by se erlotinib neměl kombinovat s **inhibitory protonové pumpy, antagonisty H₂-receptorů či antacidy**, jelikož při pH vyšším než 5 se snižuje jeho rozpustnost. Pokud je užívání těchto léků během terapie erlotinibem nezbytné, doporučuje se velmi individuální přístup.

• Při terapii erlotinibem bylo také pozorováno zvýšení hodnot INR a krvácivé stavy, včetně krvácení do gastrointestinálního traktu, často v souvislosti s podáváním **warfarinu**.

• Erlotinib je středně silným inhibitorem CYP3A4 a CYP2C8, proto může zvyšovat účinek **substrátů CYP3A4** (imunosupresiva, azolová antimykotika, některé makrolidy, statiny, blokátory kalciových kanálů, amiodaron, warfarin atd.).

• **Erlotinib také silně inhibuje UGT1A1** (uridin difosfát glukonyltransferáza), enzym katalyzující konjugaci reakce (glukuronidace), nezbytné pro exkreci řady látek, např. bilirubinu či řady léčiv – obvykle lipofilních látek se skupinou -OH, -COOH, -NH₂ v molekule.

ZÁVĚR

Erlotinib je účinná látka s velkým potenciálem lékových interakcí. Špatná volba léčiva do nastaveného lékového režimu může vést k zesílení nežádoucích a toxických reakcí nebo ke snížení účinku.

Literatura

1. SPC, Tarceva. Micro-verze AISLP. stav k 1. 7. 2010.
2. Vokurka M, Hugo J. *Velký lékařský slovník*. 4. vydání. 2004.
3. Zatloukal P, Petruželka L. *Karcinom plic*. Praha: Grada publishing, 2001.
4. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacology study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19:3267–79.
5. www.lpr.cz – Liga proti rakovině.
6. www.uzis.cz – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
7. www.sukl.cz – Státní ústav pro kontrolu léčiv.



Garant rubriky: Mgr. Jana Gregorová