

Received: 2012.05.20
Accepted: 2013.11.21
Published: 2014.03.04

Molekularne podstawy interakcji międzylekowych w terapii nowotworów jelita grubego

Molecular fundamentals of drug interactions in the therapy of colorectal cancer

Katarzyna Regulska¹, Beata Stanis², Miłosz Regulski³, Paulina Gieremek¹

¹Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej w Poznaniu

²Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

³Katedra i Zakład Toksykologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Szybki postęp w dziedzinie chemioterapii nowotworów zaowocował wprowadzeniem do codziennej praktyki klinicznej wielu cennych leków o działaniu przeciwnowotworowym, umożliwiając skuteczniejsze leczenie chorych, również poprzez wykorzystanie terapii skojarzonych, których fundamentem jest synergizm działania substancji aktywnych. Prowadzenie wielokierunkowej farmakoterapii stwarza jednak kolejne wyzwania związane z koniecznością umiejętnego łączenia leków tak, aby zmaksymalizować ich skumulowany efekt oraz uniknąć niepożądanych interakcji, mogących negatywnie wpływać na przebieg procesu terapeutycznego. Interakcje w onkologii są poważnym problemem klinicznym, wynikającym przede wszystkim z wąskiego indeksu terapeutycznego leków przeciwnowotworowych, co oznacza, że nawet niewielka zmiana ich farmakokinetyki może spowodować bardzo istotne następstwa w postaci nadmiernego nasilenia toksyczności lub spadku skuteczności terapii. Z tego powodu analiza molekularnych mechanizmów leżących u podłoża rozlicznych interakcji jest niezwykle istotnym aspektem postępowania leczniczego w onkologii. W niniejszym artykule zaprezentowano przegląd odnotowanych w literaturze interakcji międzylekowych w terapii nowotworów jelita grubego, zarówno pozytywnych jak i negatywnych, omówiono ich molekularne mechanizmy oraz uwzględniono podział na interakcje zachodzące w fazie farmakokinetycznej oraz farmakodynamicznej.

Słowa kluczowe:

interakcje • chemioterapia • cytostatyki • nowotwory jelita grubego

Summary

Rapid advances in the field of chemotherapy have resulted in the introduction of numerous antineoplastic drugs into clinical practice, which increased the efficiency of patient management. Also the prevalent use of combination treatment based on drug action synergy contributed to the improved clinical effect associated with cytotoxic drug administration. It seems, however, obvious that the multidirectional pharmacotherapy in oncology requires a thorough knowledge of drugs' pharmaceutical behavior in order to maximize their collective action and prevent the occurrence of unintended drug interactions that could potentially impair treatment effectiveness. In fact, drug interactions constitute a serious problem for current oncology primarily resulting from a narrow therapeutic index specific for the majority of anticancer drugs. This, in turn, indicates that even slight deviations of their pharmacokinetics could cause significant clinical consequences, manifested by alteration of the toxicological profile or reduction of therapeutic efficiency. Hence, the investigation of molecular aspects underlying the mechanisms of various drug interactions seems to be essential for proper and safe patient management. The present article is devoted to the extensive subject of drug interactions occurring in the therapy of colorectal cancer. It presents the

Key words:	available literature data on both positive and negative effects of interactions and it discusses their mechanisms complying with their classification into pharmacokinetic and pharmacodynamic ones. interactions • chemotherapy • cytostatics • colorectal cancer
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1092701
Word count:	5779
Tables:	7
Figures:	3
References:	109

Adres autorki: mgr farm. Katarzyna Regulska, Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Curie-Skłodowskiej, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań; email: katarzyna.regulska@wco.pl

Wykaz skrótów: **5-FdUMP** – monofosforanu 5-fluoro-2'-deoksyurydyny, **5-FdUR** – 5-fluoro-2'-deoksyurudyna, **5-FdUTP** – trifosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny, **5-FU** – 5-fluorouracyl, **5-FUDP** – difosforan 5-fluorouracydyny, **5-FUMP** – monofosforanu 5-fluorouracydyny, **5-FUR** – 5-fluorouracydyna, **5-FUTP** – trifosforan 5-fluorouracydyny, **5'-DFCR** – 5'-deoksy-5-fluorocytidydyna, **5'-DFUR** – 5'-deoksy-5-fluorouracydyna, **ABC** – nazwa nadrodziny białek transporterowych (ATP-binding cassette), **ABCB1** – białko transporterowe z nadrodziny ABC typu B1, **ABCG2** – białko transporterowe z nadrodziny ABC typu G2, **ATP** – adenozyntrifosforan, **AUC** – pole powierzchni pod krzywą (area under curve), **BCRP** – białko oporności lekowej w raku piersi (breast cancer resistance protein), **C_{max}** – stężenie maksymalne, **CAR** – konstytutywny receptor androstano (constitutive androstane receptor), **CCRP** – białko cytoplazmatyczne (cytoplasmic CAR retention protein), **CDHP** – chloro-2,4-dihydroksypiryminy, **CES1,2** – karboksysteraza 1, 2, **CoA** – koaktywator, **CoR** – korepresor, **CYP450** – cytochrom P-450, **CYP3A4** – izoforma 3A4 cytochromu P-450, **CYP2D6** – izoforma 2D6 cytochromu P-450, **DPD** – dehydrogenaza dihydropiryminy, **GST** – S-transferaza glutationowa (glutathione S-transferase), **HSP90** – białka opiekuńcze typu HSP90 (HSP90 chaperon), **LADME** – etapy farmakokinetycznych przemian leków w ustroju, **MRP1,2,3,4,5,8** – białka oporności wielolekowej 1,2,3,4,5,8 (multidrug resistance related proteins), **NADH** – zredukowany dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy, **NADPH** – fosforan zredukowanego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego, **OATP** – polipeptydy transportujące aniony organiczne, **OATP1B1** – polipeptyd transportujący aniony organiczne typu 1B1, **OMP** – orotydyno-5'-monofosforan, **OPRT** – fosforybozylotransferaza orotanowa, **P-gp** – glikoproteina P, **PXR** – receptor pregnanu X (pregnane X receptor), **SN-38** – aktywny metabolit irynotekanu, **SN-38G** – glukuronid aktywnego metabolitu irynotekanu, **SULT** – sulfotransferaza (steroid sulfuryl transferase), **SXR** – receptor steroidów i ksenobiotyków (steroid and xenobiotic receptor), **t_{0,5}** – czas połowicznego rozpadu substancji, **UGT1A1** – UDP glukuronozylotransferaza typu 1A1, **UMP** – urydyno-5'-monofosforan.

WSTĘP

Chemioterapia systemowa jest obecnie podstawową metodą leczenia nowotworów rozsianych oraz metodą uzupełniającą w przebiegu leczenia skojarzonego nowotworów litych [89,90]. Chemioterapię w raku jelita grubego, który pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe zajmuje obecnie drugie miejsce w strukturze obu płci, stosuje się m.in. w ramach leczenia radykalnego po zabiegu chirurgicznym, w radiochemioterapii przedoperacyjnej, a także jako metodę terapii paliatywnej [61,62]. Ogólnie, farmakoterapia każdego pacjenta onkologicznego jest niezwykle skomplikowanym postępowaniem medycznym, co w dużej mierze wynika z właściwości farmakologicznych leków cytostatycznych. Ich cechy, takie jak: nieswoistość, wąski indeks terapeutyczny oraz wysoki potencjał indukcji oporności wpływają na znaczną toksyczność leczenia przeciwnowotworowego oraz ograniczają możliwość stosowania

monoterapii, co z kolei stwarza potrzebę wdrażania procedur wielolekowych, wykorzystujących złożone schematy terapeutyczne [46,78,90]. Dodatkowym utrudnieniem w indywidualizacji oraz w zachowaniu bezpieczeństwa ogólnej farmakoterapii w onkologii jest to, iż oprócz leczenia podstawowego, czyli chemioterapii, obejmuje ona także leczenie wspomagające, mające na celu redukcję działań niepożądanych związanych z chemioterapią, leczenie objawowe, w tym leczenie przeciwbólowe, leczenie chorób współwystępujących, a także często praktykowane przez pacjentów samoleczenie. Nieuchronną konsekwencją tego stanu rzeczy jest zjawisko polipragmazji, którego istotą jest współwystępowanie kilku egzogennych substancji czynnych w jednym organizmie, prowadzące do interakcji, czyli do modyfikacji profilu farmakologicznego i toksykologicznego przynajmniej jednej z nich.

W ogólnym ujęciu o interakcji farmakologicznej mówi się wówczas, gdy skojarzenie dwóch lub więcej leków wywołuje odpowiedź kliniczną inną niż ta, przewidywana na podstawie znajomości skutków monoterapii tymi lekami, przy czym charakter odpowiedzi może być pozytywny lub negatywny. Korzystne interakcje najczęściej wynikają z działania zamierzonego i są konsekwencją synergizmu. Interakcje negatywne natomiast to zjawiska niezamierzone, mające potencjał wywołania poważnych zaburzeń farmakokinetyki oraz farmakodynamiki leków, a ich następstwem mogą być różnorodne nieprawidłowości np.: nadmierne nasilenie lub osłabienie efektu terapeutycznego, zmiana czasu działania leku, pojawienie się nowej, nieobserwowanej w monoterapii aktywności oraz wystąpienie niebezpiecznych powikłań [3,47]. Wagę tego tematu podkreślają wyniki dostępnych badań, szacujące, iż u podłoża 20-30% odnotowywanych działań niepożądanych leków leżą właśnie interakcje międzylekowe [63,97]. Co więcej, 80% działań niepożądanych, wynikających z interakcji jest klinicznie istotna w populacji osób starszych, czyli tych, którzy stanowią główną grupę pacjentów onkologicznych [57,63]. Niestety, w środowisku medycznym problem interakcji wciąż pozostaje niedoceniony. W ramach jednego z badań prospektywnych przeprowadzono analizę farmakoterapii u 98 pacjentów z rakiem okrężnicy i odbytnicy, którzy przeszli chemioterapię irynotekaniem lub oksaliplatyną. Wykazano, że 71 chorych przyjmujących irynotekan stosowało jednocześnie co najmniej jeden lek wchodzący z nim w potencjalną interakcję, w tym: loperamid, deksametazon lub fenytoinę [48]. Oczywiście nie pozostaje to obojętnym wobec kosztów leczenia niepożądanych skutków terapii, co wskazuje, iż znajomość problematyki zwią-

zanej z interakcjami lekowymi przynosi zarówno korzyść terapeutyczną, jak i ekonomiczną. Stąd przedstawione dane będą niezwykle pomocne podczas planowania i późniejszego stosowania właściwych sposobów leczenia.

FARMAKOTERAPIA NOWOTWORÓW JELITA GRUBEGO

Jak już wcześniej wspomniano, chemioterapia w raku jelita grubego stosowana jest m.in. adiuwantowo po lub przed zabiegiem chirurgicznym w leczeniu radykalnym oraz paliatywnie. Wskazaniami do uzupełniającej, pooperacyjnej chemioterapii w raku odbytnicy i okrężnicy są niekorzystne czynniki rokownicze, a jej celem jest zapobieganie nawrotom miejscowym. Chemioterapia paliatywna natomiast ma na celu przedłużenie przeżycia, wydłużenie czasu wolnego od progresji i utrzymanie komfortu życia na jak najwyższym poziomie. Zdecydowana większość schematów lekowych stosowanych w terapii raka jelita grubego w stadium rozsiały oparta jest o różnorodne kombinacje 5-fluorouracylu (5-FU), który uważany jest za najbardziej skuteczny lek w tej chorobie, z innymi lekami przeciwnowotworowymi [61,62]. Oprócz leczenia systemowego, pacjenci z przerzutowym rakiem jelita grubego stosują dodatkowo średnio 6-8 leków w terapii wspomagającej, wśród których najczęściej zażywane są leki wpływające na układ pokarmowy (w tym leki przeciwwymiotne: metoklopramid, topisetron oraz leki przeciwbiegunkowe: loperamid), a także leki wpływające na układ nerwowy (takie jak benzodiazepiny i leki przeciwbólowe) [7,48,64]. Inne leki znajdujące zastosowanie w farmakoterapii nowotworów jelita grubego oraz ich charakterystyka przedstawiono w tabelach 1-3.

Tabela 1. Leki stosowane w terapii raka jelita grubego [2,15,61,62,102]

Nazwa leku	Charakterystyka
5-FU	
Uracyl + Tegafur	
S-1	Antagoniści pirymidyn, pochodne fluoropirymidyny; działają poprzez blokowanie syntetazy tymidylowej, która jest odpowiedzialna za biosyntezę kwasu tymidylowego - składnika DNA.
Kapecytabina	
Raltitrexed, Trimetrexat	Antagoniści kwasu foliowego. Trimetrexat jest inhibitorem dehydrogenazy tetrahydrofolianowej. Raltitrexed działa poprzez hamowanie czynności syntetazy tymidylowej.
Irynotekan	Inhibitor topoizomerazy I. Powoduje uszkodzenie DNA i śmierć komórki.
Oksaliplatyna	Lek alkilujący, pochodna cisplatyny. Uszkadza DNA komórek szybko dzielących się.
Bewacyzumab	Rekombinowane, humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-VEGF; uniemożliwia wiązanie czynnika wzrostu śródbłonna z właściwym receptorem. Hamuje angiogenezę.
Panitumumab	Ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG2 anti-EGFR; inhibitor receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu.
Cetuksymab	Chimeryczne przeciwciało monoklonalne IgG1 anti-EGFR; inhibitor receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu.
Regorafenib	Inhibitor wielokinazowy: blokujący kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), a także kinazy receptorowe należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR).

Tabela 2. Leki stosowane w premedykacji [10,23,90]

Nazwa leku	Charakterystyka
Ondansetron, Tropisetron, Palonosetron	Leki przeciwwymiotne; inhibitory receptorów serotonergiczných 5-HT ₃ .
Aprepitant	Lek przeciwwymiotny; antagonist receptoru neurokininy NK-1.
Deksametazon, Metyloprednizolon	Leki przeciwwymiotne z grupy kortykosteroidów.
Klemastyna	Lek antyhistaminowy I generacji, konkurencyjny antagonist receptoru H ₁ . Stosowany w celu ograniczenia reakcji nadwrażliwości na chemioterapię.
Metoklopramid	Lek przeciwwymiotny; antagonist receptorów dopaminergiczných D ₁ oraz serotoninowych 5-HT ₃ . Stosowany w zapobieganiu wymiotów późnych.
Chloropromazyna	Lek przeciwwymiotny z grupy neuroleptyków; pochodna fenotiazyny.
Lorazepam, Diazepam	Pochodne benzodiazepiny, nasilają hamujące działanie neuronów GABA-ergiczných; stosowane w zaburzeniach lękowych oraz jako prewencja wymiotów.
Haloperidol	Pochodna butylofenonu, działa przeciwpyschotycznie oraz uspokajająco.
Atropina	Lek antycholinergiczny, stosowany jako prewencja działań niepożądanych irynotekanu (zespół cholinergiczny).
Loperamid	Lek przeciwbiegunkowy, stosowany jako prewencja działań niepożądanych 5-FU i irynotekanu.

Tabela 3. Leki stosowane w leczeniu powikłań chemioterapii oraz objawów progresji choroby nowotworowej [10,90]

Powikłania	Leki terapii wspomagającej
Granulocytopenia	amoksycylina, imipenem, meropenem, cefepim, ceftazydim, amfoterycyna B, flukonazol, filgrastim, pegfilgrastim
Trombocytopenia	preparaty uszczelniające naczynia (rutozyd, witamina C), leki antyfibrinolityczne (kwas epsilaminokapronowy, kwas traneksamowy)
Niedokrwistość	erytropoetyna, darbepoetyna, preparaty żelaza, witamina C
Zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego	antybiotyki o szerokim spektrum, leki przeciwgrzybiczne, kortykosteroidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwbólowe, mieszanki alkalizujące do płukania jamy ustnej
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunki)	ciprofloksacyna, loperamid, difenoksyilat, leki przeciwgrzybiczne
Kardiotoksyczność (dot. 5-FU i bewacyzumab)	deksrazoksan, inhibitory konwertazy angiotensyny, β-adrenolityki, antagoniści aldosteronu, sartany
Powikłania zakrzepowo-zatorowe	heparyny drobnocząsteczkowe (enoksyparyna, dalteparyna), warfaryna
Ból	opioidy, niesteroidowe leki przeciwzapalne
Depresja i zaburzenia psychiczne	sertralina, paroksetyna, fluoksetyna, citalopram, imipramina, klomipramina, amitryptylina

MOLEKULARNE PODSTAWY INTERAKCJI W FAZIE FARMAKOKINETYCZNEJ

Każdy lek, wprowadzony do organizmu, przechodzi wiele procesów biochemicznych związanych z uwalnianiem z postaci farmaceutycznej (Liberation), wchłanianiem (Absorption), dystrybucją (Distribution), biotransformacją (Metabolism) i wydalaniem (Elimination) - w skrócie LADME oraz interakcją z efektem. Na każdym z tych etapów możliwa jest zmiana jego

profilu farmakologicznego w wyniku współdziałania z inną, egzogenną substancją, która modyfikuje pracę mechanizmów, determinujących losy leku w ustroju. Ogólnie, najprostsza klasyfikacja wzajemnych oddziaływań międzylekowych uwzględnia podział na interakcje zachodzące w fazie farmakokinetycznej oraz interakcje w fazie farmakodynamicznej, przy czym te pierwsze dotyczą wszystkich wyżej wymienionych etapów LADME. Podstawowe znaczenie mają tu interakcje wynikające z udziału białek transporterowych z nad-

rodziny ABC oraz wątrobowego układu cytochromu P-450 zależne od receptorów jądrowych PXR i CAR [97].

Transportery błonowe

Warunkiem wystąpienia efektu farmakologicznego w terapii systemowej nowotworów jelita grubego jest dostępność leku w miejscu stanowiącym jego punkt uchwytu. Jest to bezpośrednio związane z koniecznością pokonania przez cząsteczki substancji czynnej bariery komórkowej komórek nowotworowych [78]. Co istotne, transport cytotatyków do ich miejsc docelowych uzależniony jest m.in. od aktywności białek przemieszczających należących do nadrodziny ABC (ATP-binding cassette), w obrębie której wyróżnia się siedem podrodziny noszących nazwy kolejnych liter alfabetu od A do G. Najwcześniej poznana - glikoproteina P należy do podrodziny B (ABCB1, P-gp). Białka należące do podrodziny C cechują się natomiast podobieństwem funkcjonalnym do glikoproteiny P i noszą nazwę MRP (multidrug resistance related proteins). Dość istotne znaczenie dla problematyki interakcji międzylekowych ma także białko z podrodziny G - ABCG2, inaczej zwane białkiem oporności lekowej w raku piersi BCRP (breast cancer resistance protein). Dużą ekspresję białek z nadrodziny ABC odnotowano w tkankach odpowiedzialnych za eliminację oraz ochronę krytycznych kompartmentów, w tym: w hepatocytach, kanalikach nerkowych, w różnych odcinkach jelita oraz w komórkach endotelialnych barier: krew-mózg, krew-łożysko, krew-jądra, a także krew-komórki jajowe. Ich dystrybucja w organizmie ma bezpośredni związek z pełnioną przez nie funkcją, polegającą na prewencji przedostawania się substancji toksycznych do krwi. Na poziomie molekularnym, transport za pośrednictwem przemieszczających błonowych odbywa się w kierunku z komórki do przestrzeni międzykomórkowej, wbrew gradientowi stężeń, z wykorzystaniem energii pochodzącej z hydrolizy ATP. Skutkiem tego działania, w terapii nowotworów jelita grubego, jest zmniejszenie wewnątrzkomórkowego stężenia cytotatyku, a opisany mechanizm odpowiedzialny jest za rozwój niekorzystnego zjawiska oporności wielolekowej oraz może mieć wpływ na występowanie interakcji między substancjami leczniczymi. Przyczyną tych ostatnich jest z kolei możliwość egzogennej modulacji aktywności białek transporterowych przez swoiste induktory lub inhibitory, przy czym następnym etapem interakcji z inhibitorem jest spowolnienie tempa wypompowywania leku poza komórkę, podczas gdy indukcja wywołuje efekt odwrotny. Szczególną uwagę należy tutaj zwrócić na glikoproteinę P, którą cechuje mała swoistość substratowa oraz tendencja do pośredniczenia w interakcjach. W organizmie występuje ona konstytutywnie, jednak jej ekspresja może być dodatkowo indukowana przez ksenobiotyki, w tym cytotatyki (irynotekan, 5-FU) lub cytokiny [20,98]. Induktorem genu glikoproteiny P (gen *MDR1*) jest także hipercyna, która zawarta jest w wyciągu z ziela dziurawca, często stosowanego w ramach samoleczenia jako lek antydepresyjny. Przyjmowana jednocześnie z irynotekaniem

powoduje niemal 42% spadek stężenia jego aktywnego metabolitu (SN-38) we krwi [44,72].

Jednak indukcja ekspresji białek z nadrodziny ABC, oprócz wpływu na biodostępność leków, odpowiada także za niekorzystne zjawisko związane z rozwojem oporności na chemioterapię. W rzeczywistości oporność nabyta, zależna od transportu należy do negatywnych czynników rokowniczych i przejawia się obniżeniem stopnia odpowiedzi organizmu na zastosowane leczenie. Przykładowo obecność irynotekanu indukuje ekspresję genu dla białka BCRP powodując nasilenie wyrzutu jego aktywnego metabolitu z komórki [51]. Logicznym, zatem wydaje się skojarzenie leku cytotatycznego z odpowiednim inhibitorem białka transporterowego, który będzie konkurencyjnie blokował miejsca aktywne przemieszczającego, powodując spowolnienie lub zahamowanie aktywnego transportu cytotatyku poza komórkę nowotworową. Taka kombinacja może mieć potencjał znoszenia lub ograniczania rozwoju oporności na leczenie systemowe [20].

Wartym podkreślenia jest jednak to, iż interakcja z egzogennym modulatorem nie w każdym przypadku jest istotna klinicznie. Leki dobrze rozpuszczalne w płynach ustrojowych, wchłaniane do komórki na zasadzie transportu biernego oraz podawane w dużych dawkach szybko powodują osiągnięcie stanu wysycenia przez odpowiednie białko transporterowe i dla takich leków tempo absorpcji znacznie przewyższa szybkość wyrzucania z komórki. W opisanej sytuacji modulacja aktywności białka transporterowego ma niewielkie znaczenie kliniczne. Istotne zwiększenie bądź zmniejszenie biodostępności substratu występuje wówczas, gdy jego cząsteczki mają duże rozmiary oraz niską rozpuszczalność w płynach ustrojowych [20,98].

Udział poszczególnych białek w aktywnym transporcie leków przeciwnowotworowych, stosowanych w terapii raka jelita grubego oraz przykłady odpowiednich inhibitorów ich aktywności wymienione zostały w tabeli 4.

Przyjmując przydatność kliniczną oraz mechanizm działania jako podstawowe kryteria klasyfikacji, znane inhibitory białek MRP zostały podzielone na trzy generacje:

I generacja – związki, które skutecznie hamują usuwanie cytotatyków z komórek *in vitro*, ale do odwrócenia oporności *in vivo* konieczne są ich wysokie stężenia w surowicy, co wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych (np. werapamil, cyklosporyna A) [17,20],

II generacja – związki odwracające oporność *in vitro* i *in vivo*, ale działające również jako inhibitory CYP3A4, co zwiększa ryzyko interakcji z cytotatykami i innymi substratami tego enzymu (np. R-werapamil, deksniguldypina, valsopodar) [17,20,68,75],

III generacja – związki hamujące aktywność białek transporterowych *in vitro* i *in vivo* z zadowalająco wysokim powinowactwem i niewpływające na aktywność CYP3A4 (np. tariquidar, elacridar) [20,66].

Tabela 4. Substraty i modulatory aktywności białek z nadrodziny ABC w terapii nowotworów jelita grubego [1,7,17,20,36,43,50,51,53,59,66-69,75,84,102,109]

Białka z nadrodziny ABC	Substrat	linhibitor
MRP1	Irynotekan i SN-38	Glibenklamid, genisteina, kwercetyna, tetrahydrokukurmina, indometacyna, sulindak, werapamil, R-werapamil, trifluperazyna, antagoniści receptora kannabinoidowego CB1, dofequidar, lapatinib, sunitinib
MRP2	Irynotekan i SN-38G, oksaliplatyna (w niewielkim stopniu)	Genisteina, kwercetyna, probenecid
MRP3	Irynotekan	Etopozyd, winkrystyna, doksorubicyna, probenecid
MRP4 (in vitro)	Irynotekan i SN-38	Indometacyna, antagoniści receptora kannabinoidowego CB1, sulindak, sildenafil
MRP5	5-FU	Probenecyd (słabo), sylденаfil (potencjalnie), difeniloamino-2-karboksylan, 5-nitro-2-(3-fenylpropyloamino)-benzoesan
MRP8	5-FU i inne fluoropirymidyny	Difeniloamino-2-karboksylan, 5-nitro-2-(3-fenylpropyloamino)-benzoesan
P-gp	5-FU, irynotekan	Tetrahydrokukurmina, cyklosporyna A, nitredypina, niguldypina, deksniguldypina, omeprazol, atorwastatyna, simwastatyna, ketokonazol, klotrimazol, itrakonazol, fentanyl, valspodar, elacridar, lapatinib, sunitinib, regorafenib
BCRP	SN-38, metotreksat	Dofequidar, tetrahydrokukurmina, nikardypina, niguldypina, nitrendypina, cyklosporyna A, lapatinib, sunitinib, regorafenib

Modulacja aktywności białek z nadrodziny ABC za pośrednictwem wyżej przedstawionych inhibitorów jest obiecującą strategią i może pomóc w tworzeniu nowych schematów terapeutycznych. Przeprowadzono w tym zakresie liczne badania, przy czym na szczególną uwagę zasługuje idea wykorzystania do tego celu leków z grupy drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sunitynib i lapatinib), które stosowane są w terapii przeciwnowotworowej celowanej molekularnie. Co ciekawe, hipoteza o ich domniemanym wpływie na inhibicję aktywności białek transporterowych wynika z podobieństwa między ich podstawowym mechanizmem działania, polegającym na hamowaniu fosforylacji białek przekaźnikowych przez łączenie się z nimi w miejscach wiążących ATP, a mechanizmem działania znanych inhibitorów aktywności białek transporterowych z nadrodziny ABC. I tak pozytywne wyniki badań z wykorzystaniem ww. cząsteczek uzyskano w próbach na liniach komórkowych oraz na modelach zwierzęcych dla białek MRP1, BCRP i glikoproteiny P [18,19,20].

Kolejne możliwości usprawnienia przebiegu leczenia systemowego za pomocą inhibitorów przenośników błonowych dotyczą zmniejszania toksyczności chemioterapii. Na przykład za toksyczność żołądkowo-jelitową irynotekanu odpowiada mechanizm polegający na wydalaniu jego aktywnego metabolitu (SN-38) oraz glukuronidu (SN-38G) z żółcią z udziałem białek transporterowych MRP2 oraz glikoproteiny P. Z kolei w badaniach przedklinicznych wykazano korzystny wpływ probenecidu na hamowanie aktywności białka MRP2 oraz zależną od cyklosporyny A inhibicję glikoproteiny P, co się może przyczynić do poprawienia profilu toksykologicznego irynotekanu [36,43]. Niestety przykłady te mają jedynie wartość teoretyczną. Inhibicja białek z nadrodziny ABC jak dotąd nie

znalazła wykorzystania w praktyce klinicznej, a potencjalna korzyść płynąca z tego typu interakcji dla pacjentów z nowotworem jelita grubego wciąż nie została poddana odpowiednim badaniom.

Omawiając transport aktywny leków *in vivo*, godnym podkreślenia jest również to, iż w ustroju ludzkim potwierdzono obecność innych białek transporterowych, których działanie jest przeciwstawne do działania białek z nadrodziny ABC i polega na wychwytywaniu cząsteczek leku i wtłaczaniu ich do wnętrza komórki. Do białek tych należą m.in. polipeptydy transportujące aniony organiczne - OATP, które występują w komórkach wątroby i jelita. Co istotne, modulacja ich aktywności może skutkować odpowiednio zwiększeniem lub zmniejszeniem wchłaniania leków. Wykazano np., że za absorpcję wątrobową SN-38 odpowiedzialne jest białko OATP1B1, którego inhibitorem jest cyklosporyna A, co oczywiście sugeruje możliwość wystąpienia interakcji na tej płaszczyźnie [82].

Interakcje leków cytostatycznych na etapie dystrybucji

Po wniknięciu do krwiobiegu, większość substancji leczniczych ulega nieswoistemu, odwracalnemu wiązaniu z albuminami osocza. Skala tego efektu jest zależna od wielu czynników, w tym od właściwości fizykochemicznych substancji, pH czy temperatury środowiska i jest różna dla różnych leków. Cząsteczki substancji czynnej dopóki są związane z białkami osocza lub białkami tkanek nie wykazują aktywności biologicznej i stanowią formę zmagazynowaną, podczas gdy za działanie farmakologiczne jest odpowiedzialna wolna frakcja leku, znajdująca się w pobliżu receptora. Co istotne, zdolność sorpcyjna biał-

łek w stosunku do leków może ulec zmianie w obecności innych substancji, o większym powinowactwie do tworzenia podobnych kompleksów. W takiej sytuacji cząsteczki danego leku są wypierane ze swych połączeń białkowych, a uwolniona frakcja staje się aktywna farmakologicznie, co prowadzi do ogólnego wzrostu siły działania podanej dawki [21,94]. Kliniczny skutek tego typu interakcji jest trudny do przewidzenia, głównie ze względu na złożoność mechanizmu równowagi między dystrybucją leku w organizmie a jego eliminacją. Wypieranie cząsteczek substancji aktywnej z jej kompleksów białkowych powoduje bowiem nie tylko zwiększenie puli cząsteczek leku wolnego, zdolnego do związania z receptorem, ale także indukuje jego eliminację wątrobową lub nerkową [97]. Jednak leki silnie wiążące się z białkami mają potencjał do wchodzenia w interakcje między sobą [21]. Jako przykład mogą posłużyć: warfaryna (stopień wiązania z białkami na poziomie 99%), raltitrexed (stopień wiązania z białkami na poziomie 93%), fenylobutazon (99%), kwas salicylowy (80%), fenytoina (90%) [94], furosemid (95%) [32], ketokonazol (95-99%) [54], SN-38 (95%) [12]. Dlatego podczas układania złożonych schematów wielolekowych ważnym jest, aby uwzględnić zdolność poszczególnych substancji do tworzenia kompleksów białkowych, pamiętając o tym, że nadmierny wzrost wolnej frakcji leku będzie skutkowało nasileniem działania toksycznego zastosowanej dawki, co jest szczególnie istotne w przypadkach cytostatyków, które jak wiadomo, cechują się bardzo wąskim indeksem terapeutycznym [94].

Interakcje na etapie metabolizmu

Większość leków stosowanych w terapii nowotworów jelita grubego wykazuje właściwości lipofilowe, co umożliwia im przenikanie przez białkowo-lipidową błonę cytoplazmatyczną do wnętrza komórki docelowej oraz interakcję z odpowiednim receptorem bądź enzymem. Lipofilowe związki mają jednak tendencję do kumulacji w tkance tłuszczowej, co pod względem toksykologicznym jest zjawiskiem niekorzystnym. Znacznie łatwiej usuwane z organizmu są związki hydrofilowe i z tego właśnie powodu ksenobiotyki po wnikięciu do organizmu podlegają szeroko rozumianej, endogennej biotransformacji, która jest procesem enzymatycznym, mającym na celu przygotowanie substancji egzogennych oraz ich metabolitów do ostatecznej eliminacji poza ustrój. Biotransformacja leków ma wielokierunkowy przebieg i zachodzi dwufazowo, obejmując reakcje rozkładu (I faza) oraz reakcje syntezy (II faza). Do najważniejszych reakcji rozkładu należą: utlenianie, redukcja i hydroliza. Reakcje syntezy natomiast to procesy sprzężania z kwasami: glukuronowym, siarkowym, octowym oraz aminokwasami, a ich produktami są związki o charakterze kwasowym, które w warunkach fizjologicznych występują w postaci zjonizowanej i dzięki temu łatwiej wydalają się z moczem lub żółcią. Złożony charakter mechanizmów biotransformacji wpływa na różnorodność jej efektów końcowych, którymi mogą być: inaktywacja substancji czynnej, aktywacja leku w wyniku utworzenia bardziej reaktywnego metabolitu lub zmiana działania leku. Szczególnie istotną rolę

na tym etapie LADME odgrywają enzymy mikrosomalne wątroby z nadrodziny cytochromów P-450 (CYP450). W rzeczywistości cytochrom P-450 jest najważniejszym elementem układu wieloczynnościowej monooksydazy, który katalizuje procesy utleniania w obecności cząsteczkowego tlenu oraz zredukowanego dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADH), spełniającego funkcję koenzymu. Stanowi on tym samym podstawowe ogniwo I fazy metabolizmu dla zdecydowanej większości leków [10], przy czym główną podrodziną, metabolizującą leki cytostatyczne stosowane w leczeniu raka jelita grubego jest CYP3A [65]. Podobnie jak w przypadku białek transporterowych, aktywność cytochromu P-450 i innych enzymów I fazy uzależniona jest od obecności modulatorów, które mogą zakłócać równowagę katalizowanych przezeń reakcji, powodując poważne następstwa kliniczne związane z nasileniem toksyczności jego substratów bądź ze spadkiem ich siły działania. I tak, wzrost toksyczności leku będącego substratem CYP450 jest najczęściej wynikiem inhibicji powodującej spowolnienie inaktywacji jego aktywnych form. Z kolei inhibicja na etapie aktywacji postaci prekursorowej może powodować opóźnienie efektu terapeutycznego lub zmniejszyć skuteczność leczenia. Indukcja natomiast przyspiesza metabolizm leku oraz osłabia siłę jego działania [10].

Ogólnie, w chemioterapii nowotworów jelita grubego obserwowano wiele istotnych klinicznie interakcji związanych z inhibicją bądź indukcją odpowiednich enzymów I i II fazy metabolizmu leków cytostatycznych. Odpowiednie przykłady przedstawiono w tabeli 5.

Odnotowano m.in. obniżoną skuteczność irynotekanu (o 72%) podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną, która jest induktorem cytochromu CYP3A4 [48,71]. Ponadto jednoczesne podawanie ryfampicyny (induktor CYP3A4) z regorafenibem skutkowało niemal 50% spadkiem jego AUC [102]. Karbamazepina i fenobarbital mogą mieć podobne działanie i dlatego należy unikać jednoczesnego ich stosowania z irynotekaniem bądź regorafenibem, a w razie takiej konieczności należy w sposób ciągły monitorować skuteczność terapii [10,72,102]. Zagadnienie indukcji enzymatycznej zostanie szerzej omówione w następnym rozdziale.

Zjawiskiem znacznie częściej spotykanym w dostępnej literaturze, dotyczącej interakcji leków stosowanych w nowotworach jelita grubego jest inhibicja enzymatyczna związana z I fazą metabolizmu. Dla przykładu inhibitorem wspomnianego już CYP3A4, odpowiedzialnego za inaktywację aktywnych postaci irynotekanu, jest ketokonazol, który powoduje istotny wzrost ekspozycji na aktywny metabolit tego cytostatyku - SN-38 nawet o 109%, przyczyniając się w ten sposób do wzrostu toksyczności terapii [38,52,93]. Inną ważną interakcją związaną z inhibicją enzymatyczną wywołaną przez ketokonazol jest wzrost średniej ekspozycji na regorafenib (ok. 37%) [102].

Podobna sytuacja zdarza się w przypadku jednoczesnego podania pochodnych fluoropirymidyny z analogami nu-

Tabela 5. Udział poszczególnych enzymów w metabolizmie leków stosowanych w terapii nowotworów raka jelita grubego oraz wykaz modulatorów ich aktywności [10,11,12,13,16,17,18,19,24,25,35,36,37,38,39,40,41,45,48,52,55,60,69,70,71,72,73,76,77,81,83,87,88,93,95,99,100,102,106,107,108]

Enzym	Substrat	Inhibitor	Induktor
CYTOCHROM P-450			
CYP2A6	tegafur	letrozol, ketokonazol, klotrymazol, flawonoidy soku z grejpfruta	fenobarbital, ryfampicyna
CYP2D6	opioidy (kodeina, oksykodon, hydrokodon)	ondansetron, ale nie granisetron, terbinafina, cymetydyna, fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna, sertralina, haloperidol, winblastyna, winkrystyna, winorelbina	deksametazon, ryfampicyna
CYP3A4	irynotekan, regorafenib	antybiotyki makrolidowe (erytromycyna, klarytromycyna, ale nie azytromycyna), azolowe leki przeciwgrzybiczne (ketokonazol, itrakonazol, mikonazol), dihydropirydynowe blokery kanałów wapniowych, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluoksamina, paroksetyna), fluorochinoliny (cyprofloksacyna, norfloksacyna), flawonoidy soku z grejpfruta, aprepitant (średnio), ondansetron (ale nie granisetron), wyciąg z nasion ostropestu plamistego,	wyciąg z ziela dziurawca, karbamazepina, barbiturany (fenobarbital, inne), deksametazon, prednizolon, fenytoina, ryfampicyna, aprepitant (słabo), spironolakron, fenyllobutazon, omeprazol
CYP2C9	fenytoina, warfaryna, acenokumarol, glibenklamid, glipizid	fluorouracyl, metronidazol, sulfonamidy, flukonazol, itrakonazol, mikonazol, fluoksetyna, wyciąg z nasion ostropestu plamistego, omeprazol, regorafenib	ryfampicyna
INNE ENZYMY I FAZY			
Karboksysteraza CES1 i CES2	irynotekan, kapecytabina	loperamid, atropina, deksametazon	
Dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD)	5-FU	sorywudyna, interferon α, chloro-2,4-dihydroksypyrimidyna, uracyl i eniluracyl	
ENZYMY II FAZY			
UDP glukuronozylotransferaza (UGT) 1A1	irynotekan	kwas walproinowy, atazanawir, ketokonazol, sorafenib, wyciąg z nasion ostropestu plamistego, indinawir, saquinawir, regorafenib, i jego metabolity M-2 i M-5	ryfampicyna (silnie), fenobarbital (silnie), fenytoina, deksametazon, karbamazepina, wyciąg z ziela dziurawca (słabo), efawirenz (słabo)
UDP glukuronozylotransferaza (UGT) 1A9	regorafenib	kwas mefenamowy, diflunizal, kwasu niflumowy, regorafenib, i jego metabolit M-2	

kleozydów. Opisano interakcję między tegafurem a dostną sorywudyną u pacjentów zakażonych wirusem *Herpes zoster*. Interakcja ta prowadziła do śmierci chorych w wyniku nasilenia objawów zatrucia 5-FU, takich jak: biegunka, leukopenia, zapalenie śluzówek, trombocytopenia. W rzeczywistości wykazano, że sorywudyna pod wpływem flory jelitowej ulega konwersji do (E)-5-(2-bromowinylo)-uracylu, który w obecności NADPH tworzy reaktywną formę przejściową. Ta, z kolei, nieodwracalnie blokuje dehydrogenazę dihydropyrimidynową (DPD), która jest głównym enzymem odpowiadającym za katabolizm

5-FU, wywołując istotny klinicznie wzrost AUC tego leku we krwi (tabela 5) [83]. Ten sam mechanizm odpowiada za nasilenie toksyczności kapecytabiny stosowanej jednocześnie z sorywudyną i jej pochodnymi (np. brywudyną). W związku z powyższym powinno się zachować co najmniej miesięczny odstęp między zakończeniem leczenia sorywudyną a rozpoczęciem chemioterapii lekami z grupy antagonistów pirymidyn [106].

Innym lekiem, prawdopodobnie wpływającym na metabolizm 5-FU jest cymetydyna, która powoduje wzrost

AUC tego cytostatyku. Niestety dokładny mechanizm wymienionej interakcji nie został jak dotąd wyjaśniony. Przepuszczalnie długotrwałe stosowanie cymetydyny powoduje zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę, co wpływa na upośledzenie detoksykacji stosowanych jednocześnie leków [39].

Dość istotne znaczenie dla bezpieczeństwa terapii przeciwnowotworowej ma także wywołana przez pochodne fluoropirymidyny inhibicja izoenzymu CYP2C9, który jest odpowiedzialny za inaktywację metaboliczną takich leków jak warfaryna i fenytoina. I tak, 5-FU podawany z fenytoiną powoduje wzrost AUC tej drugiej oraz nadmierną neurotoksyczność [16]. Analogicznie, w przypadku jednoczesnego stosowania pochodnych fluoropirymidyny z warfaryną obserwuje się znaczny wzrost AUC i wydłużenie $t_{0,5}$ warfaryny, co objawia się wydłużeniem czasu protrombinowego osocza [11]. Z tego względu skojarzenie 5-FU lub kapecytabiny z warfaryną wymaga prowadzenia regularnej kontroli parametrów krzepnięcia oraz odpowiedniej modyfikacji dawki leku przeciwzakrzepowego. Bezpieczniej jest jednak w tej sytuacji wydawać się stosowanie alternatywnych terapii, np. drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny (enoksyparyna, dalteparyna i in.), które nie są substratem dla CYP450 i nie wchodzi dzięki temu w interakcję z 5-FU czy kapecytabiną [35,106].

Przytoczone przykłady pokazują wpływ inhibicji enzymatycznej na wzrost toksyczności leczenia. Wiadomo jednak, że możliwa jest także odwrotna sytuacja, w której po zahamowaniu aktywności enzymu, odpowiedzialnego za endogenną aktywację prekursora do aktywnego metabolitu, dochodzi do spadku skuteczności terapii, a czasami również do rozwoju oporności z powodu przedłużonego utrzymywania się stężeń subterapeutycznych. Na przykład skuteczność hydrokodonu lub oksykodonu, leków stosowanych w terapii bólu nowotworowego, wymaga endogennej aktywacji przez CYP2D6, który katalizuje reakcję ich O-dealkilacji z utworzeniem silnie działającego hydro- lub oksymorfonu. Odpowiedni inhibitor (tabela 5) ma zatem potencjał ingerencji w farmakokinetykę tych leków powodując niedostateczną analgezję [10].

Innym przykładem interakcji inhibicji enzymatycznej, powodującej osłabienie siły działania leku, jest zahamowanie dróg aktywacji 5-FU pod wpływem allopurinolu, który standardowo stosowany jest w leczeniu dny mocznowej oraz kamicy mocznicowej [96]. Aby zrozumieć istotę tego zjawiska należy dokładnie przyjrzeć się poszczególnym etapom metabolizmu 5-FU (ryc. 1). Przemiany te mają charakter dwukierunkowy: pierwsza ścieżka polega na degradacji, katalizowanej przez opisaną już dehydrogenazę dihydropirydynową (DPD), która zlokalizowana jest w ścianie przewodu pokarmowego. W wyniku jej działania aż 80 - 90% dawki leku podanego *per os* ulega rozkładowi do nieaktywnego 5-fluoro-5,6-dihydrouracylu [22]. Jednocześnie jednak zachodzi cykl reakcji biochemicznych z udziałem fosforylaz i transferaz, prowadzących do utworzenia aktywnych metabolitów:

monofosforanu 5-fluoro-2'-deoksyurydyny (5-FdUMP), trifosforanu 5-fluoro-2'-deoksyurydyny (5-FdUTP) i trifosforanu 5-fluorourydyny (5-FUTP). W ramach tej drugiej ścieżki biotransformacji 5-FU opisano trzy szlaki metaboliczne:

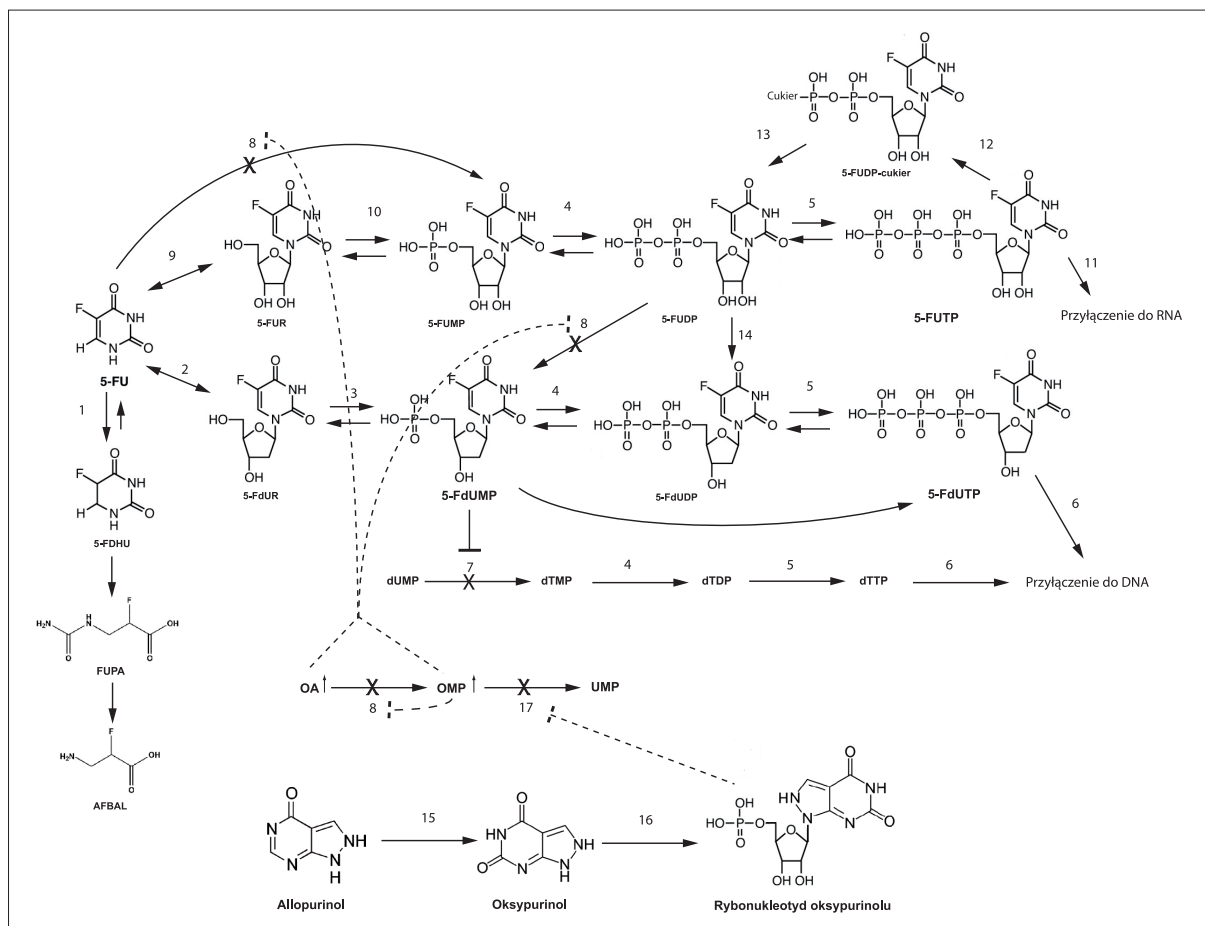
- W pierwszym szlaku 5-FU podlega reakcji katalizowanej przez fosforylazę tymidynową, której produktem jest 5-fluoro-2'-deoksyurudyna (5-FdUR). Związek ten ulega dalszej fosforylacji przez enzym – kinazę tymidynową z utworzeniem monofosforanu 5-fluoro-2'-deoksyurydyny (5-FdUMP).
- Drugi szlak biotransformacji 5-FU do 5-FdUMP obejmuje łańcuch następujących reakcji enzymatycznych: utworzenie 5-fluorourydyny (5-FUR) pod wpływem fosforylasy urydynowej, fosforylacja przez kinazę urydynową z utworzeniem monofosforanu 5-fluorourydyny (5-FUMP) oraz dwufosforanu 5-fluorourydyny (5-FUDP) i w końcu redukcja w wyniku działania reduktazy rybonukleotydowej do 5-FdUMP.
- W trzecim szlaku 5-FdUMP powstaje z 5-FUDP, którego źródłem jest 5-FUMP – produkt katalizy przeprowadzanej przez fosforybozylotransferazę orotanową (OPRT). Co istotne, 5-FUMP i 5-FdUMP mogą dalej przekształcać się w trifosforan 5-fluorourydyny (5-FUTP) [30,85].

Allopurinol natomiast, po podaniu doustnym podlega wątrobowej aktywacji, katalizowanej przez oksydazę ksantynową z utworzeniem oksypurinolu, który dalej przekształcany jest do rybonukleotydu oksypurinolu w reakcji z 5-fosforybozyl-1-pirofosforanem z udziałem enzymu fosforybozylotransferazy. Produkt powyższej reakcji ma właściwości inhibujące w stosunku do enzymu zwanego dekarboksylazą orotydylową (dekarboksylazą OMP), dzięki czemu uniemożliwia przemianę orotydyno-5'-monofosforanu (OMP) do urydino-5'-monofosforanu (UMP). Zwiększony poziom OMP jest, z kolei, sygnałem dla OPRT do wyciszenia aktywności związanej z tworzeniem orotydyno-5'-monofosforanu z kwasu orotowego. Ostatecznie wzrost stężenia kwasu orotowego oraz OMP blokuje dwie drogi aktywacji 5-FU:

1. Z udziałem enzymu OPRT – bezpośrednią przemianę 5-FU do 5-FUMP.
2. Przemianę difosforanu 5-FUDP do 5-FdUMP [8,85].

Zatem w wyniku skojarzenia z allopurinolem następuje spadek wydajności reakcji tworzenia aktywnych metabolitów 5-FU, co jest bezpośrednią przyczyną osłabienia siły działania podanej dawki tego leku.

W kontekście interakcji na etapie bioaktywacji, warto również zwrócić uwagę na lek, który jest postacią prekursorową 5-FU – kapecytabinę. Kapecytabina nie jest substratem DPD i dlatego może być podawana doustnie [61,62]. Wprowadzona do organizmu wchłania się w stanie niezmiennym i po przejściu etapu absorpcji jelitowej ulega aktywacji. W wątrobie metabolizowana jest przez karboksyesterazę CES1 i CES2 do 5'-deoksy-5-fluorocytydyny (5'-DFCR), a następnie pod wpływem deaminazy cytydyny przekształca się w 5'-deoksy-5-fluorourydynę (5'-DFUR). Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję kapecyta-



Ryc. 1. Metabolizm 5-fluorouracylu oraz interakcja z allopurinolem [opracowanie własne]; 1 - dehydrogenaza dihydropyrimidynowa (DPD); 2 - fosforylaza tymidynowa; 3 - kinaza tymidynowa; 4 - kinaza monofosforanu pyrimidyny; 5 - kinaza difosforanu pyrimidyny; 6 - polimeraza DNA; 7 - syntaza tymidylowa (TS); 8 - fosforybozylotransferaza orotanowa (OPRT); 9 - fosforylaza urydynowa; 10 - kinaza urydynowa; 11 - polimeraza RNA; 12 - pirofosforylaza UDP-glukozy (lub N-acetyloglukozaminy); 13 - syntaza glikogenowa; 14 - reduktaza rybonukleotydowa; 15 - oksydaza ksantynowa (XO); 16 - fosforybozylotransferaza hipoksantyny-guaniny (HGPR); 17 - dakarboksylaza orotydylowa (dekarboksylaza OMP); 5-FU - 5-fluorouracyl; 5-FUR - 5-fluorouracyldyna; 5-FUMP - monofosforan 5-fluorouracyldyny; 5-FUDP - difosforan 5-fluorouracyldyny; 5-FUTP - trifosforan 5-fluorouracyldyny; 5-FUDP-cukier - ester 5-FUDP i cukru (np. glukozy); 5-FdUR - 5-fluoro-2'-deoksyurydyna; 5-FdUMP - monofosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny; 5-FdUDP - difosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny; 5-FdUTP - trifosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny; dUMP - monofosforan 2'-deoksytymidyny; dTMP - monofosforan 2'-deoksytymidyny; dTDP - difosforan 2'-deoksytymidyny; dTTP - trifosforan 2'-deoksytymidyny; OA - kwas orotowy; OMP - monofosforan orotydy; UMP - monofosforan urydyny; 5-FDHU - 5-fluoro-5,6-dihydroksyuracyl; FUPA - kwas α -fluoro- β -ureidopropionowy; AFBAL - α -fluoro- β -alanina

biny do 5-FU, fosforylaza tymidylowa, obecny jest w tkankach guza w stężeniu wyższym niż w prawidłowych tkankach gospodarza, co wpływa na jej większą selektywność w stosunku do komórek nowotworowych. Jednak wydajność opisanych reakcji biochemicznych związanych z bioaktywacją kapecytabiny może się zmieniać w obecności odpowiedniego modulatora. Wykazano np., iż silnym inhibitorem CES2 jest lek przeciwbiegunkowy, standardowo stosowany w leczeniu powikłań żołądkowo-jelitowych spowodowanych chemioterapią – loperamid, jednak w dostępnej literaturze nie odnaleziono danych pozwalających ocenić istotność kliniczną tej interakcji. Inne leki, które w badaniach *in vitro* wykazywały zdolność hamowania enzymów CES1 i CES2 to atropina i deksametazon, jednak dopiero w bardzo wysokich stężeniach i dlatego ryzyko

wystąpienia istotnej klinicznie interakcji między nimi a kapecytabiną jest znikome [87,106].

Na etapie reakcji II fazy metabolizmu obserwowano również interakcje z udziałem leków stosowanych w terapii nowotworów jelita grubego. Przykładowo, zależna od kwasu walproinowego inhibicja UDP glukuronylotransferazy 1A1, która odpowiedzialna jest za sprzężanie metabolitów irynotekanu z kwasem glukuronowym (tabela 5), powoduje zahamowanie konwersji SN-38 do glukuronidu SN-38G w 99% wpływając na wzrost AUC aktywnego metabolitu – SN-38 o 270% [37]. Ponadto, dane z badań *in vitro* wskazują, że również regorafenib oraz jego czynne metabolity M-2 i M-5, będąc inhibitorami glukuronidacji zachodzącej za pośrednictwem UGT1A1 lub UGT1A9, mogą spowodować

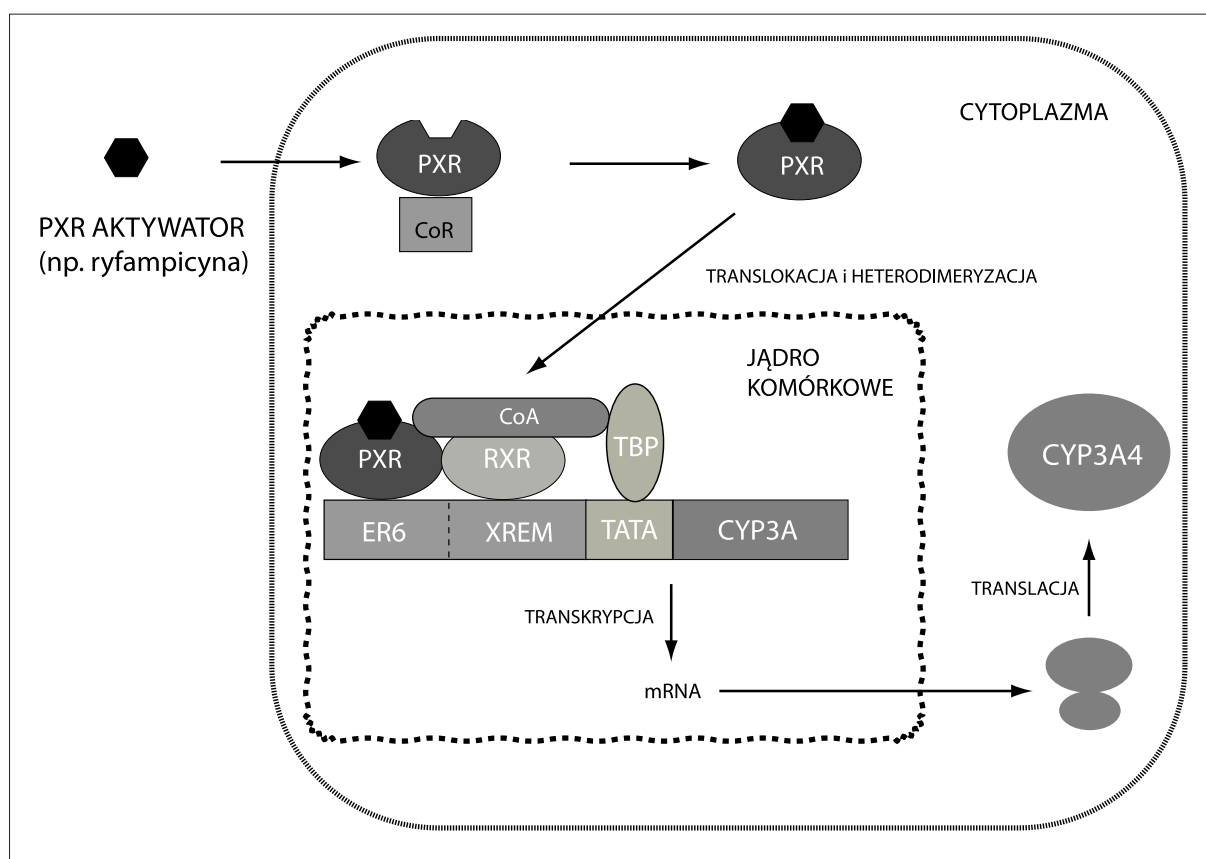
wać 44% wzrost AUC dla SN-38 oraz 28% wzrost AUC dla irynotekanu nawet przy zachowaniu 5-dniowej przerwy pomiędzy podaniem tych dwóch leków [102]. Stymulacja aktywności UGT1A1 wpływała natomiast na wystąpienie interakcji między znanym induktorem tego enzymu – fenobarbitem a irynotekaniem, powodującej spadek AUC zarówno postaci macierzystej cytostatyku jak i SN-38 odpowiednio o 59 i 31% [37].

Warto także nadmienić, iż inny, ważny lek stosowany w terapii nowotworów jelita grubego, oksaliplatyna, po wprowadzeniu do organizmu przechodzi serię spontanicznych i nieenzymatycznych reakcji. Jej istotną cechą jest jednak to, iż nie należy ona do substratów cytochromu P-450 i w związku z tym w literaturze nie odnotowano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych zachodzących z jej udziałem [64].

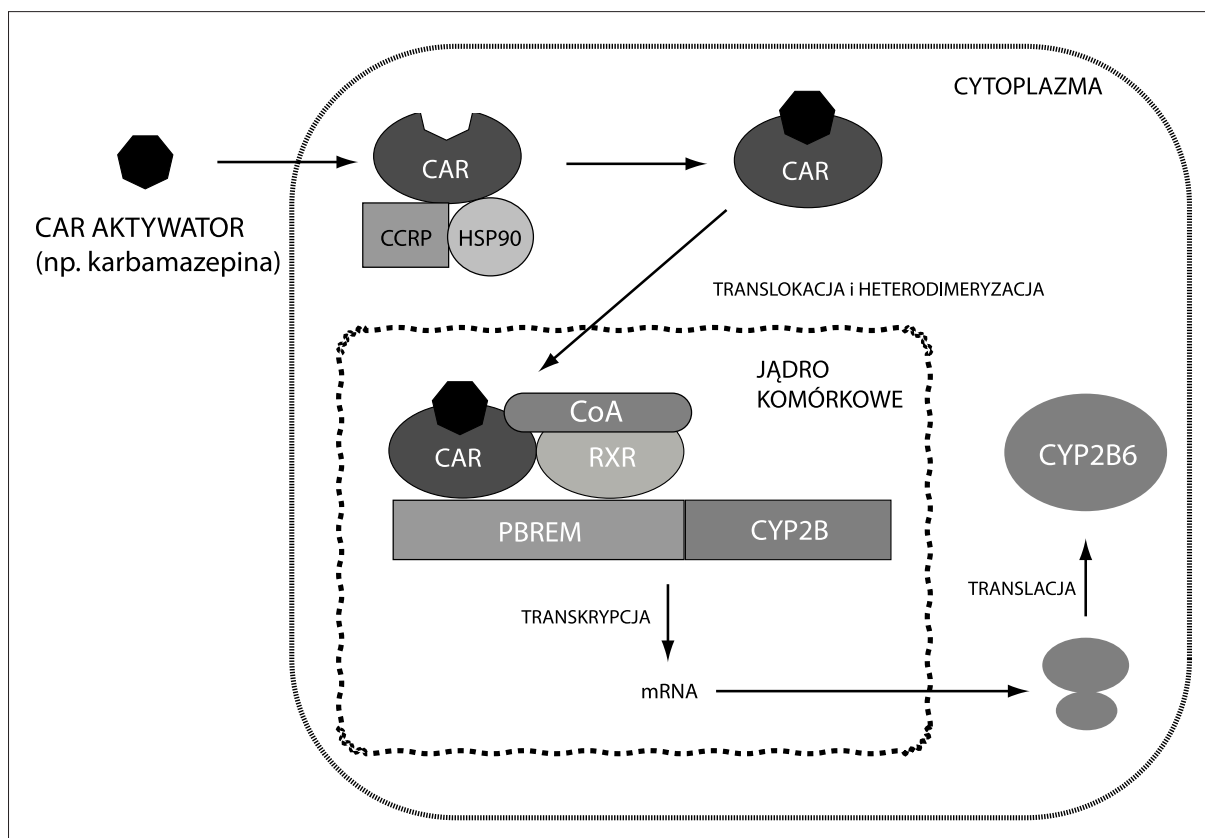
Regulacja aktywności CYP450 i białek ABC. Receptory jądrowe

Izolacja oraz analiza sekwencji genów kodujących enzymy z nadrodziny CYP450 wykazała, iż poziom ich ekspresji podporządkowany jest egzo- oraz endogennej regulacji,

związanej z aktywnością odpowiednich czynników transkrypcyjnych. Czynnikiemami tymi są tzw. receptory jądrowe, które stanowią grupę strukturalnie homologicznych białek występujących pod postacią monomerów, homodimerów bądź heterodimerów. Wśród nich w procesach interakcji pomiędzy lekami podstawową rolę odgrywają: konstytutywny receptor androstanu (CAR – constitutive androstane receptor), receptor pregnanu X (PXR – pregnane X receptor) oraz receptor steroidów i ksenobiotyków (SXR – steroid and xenobiotic receptor). Podstawową cechą wymienionych białek jest mała selektywność w stosunku do liganda oraz wysokie powinowactwo do różnorodnych ksenobiotyków oraz substancji endogennych. Teoria receptorów jądrowych stanowi racjonalne wyjaśnienie zjawisk interakcji międzylekowych, wynikających z indukcji CYP450 [42,105]. Wykazano bowiem, iż receptor PXR jest głównym czynnikiem aktywacji CYP3A4 oraz glikoproteiny P, a w mniejszym stopniu także CYP2B6, CYP2C9, MRP1 i MRP2 oraz enzymów II fazy metabolizmu leków, takich jak SULT (steroid sulfuryl transferase) oraz UGT [49,58,75]. Co więcej, poznane induktory tych białek, w tym: rifampicyna, deksametazon, klotrimazol, paklitaksel czy wyciąg z ziela dziurawca należą jednocześnie do ligandów PXR [10,65], którego aktywacja jest procesem kilkuetapowym, przedstawionym na ryc. 2



Ryc. 2. Schemat aktywacji receptora jądrowego PXR z udziałem ryfamicyny jako induktora CYP3A4 [opracowanie własne]; PXR - receptor pregnanu X; CoR - korepresor; RXR - receptor kwasu 9-cis-retinoidowego; ER6 - odwinięte powtórzenie oddzielone przez 6 nukleotydów (sekwencja DNA znajdująca się w proksymalnej części promotora genu CYP3A); XREM - moduł wzmacnionej odpowiedzi na ksenobiotyk (sekwencja DNA znajdująca się w dystalnej części promotora genu CYP3A); CoA - koaktywator oddziałujący z białkiem TBP; TBP - białko wiążące sekwencję TATA; TATA - sekwencja DNA aktywująca transkrypcję



Ryc. 3. Schemat aktywacji receptora jądrowego CAR z udziałem karbamazepiny jako induktora CYP2B6 [opracowanie własne]; CAR - konstytutywny receptor androstanu; CCRP - białko cytoplazmatyczne; HSP90 - białka opiekuńcze; RXR - receptor kwasu 9-cis-retinoidowego; PBREM - moduł wzmocnionej odpowiedzi na fenobarbital (sekwencja DNA znajdujący w dystalnej części promotora genu CYP2B); CoA - koaktywator

Zgodnie z zaprezentowanym schematem receptor PXR w komórce jest umiejscowiony w części cytoplazmatycznej pod postacią kompleksu z cząsteczką zwaną korepresorem (CoR). W obecności agonisty dochodzi do zmiany jego konformacji, odłączenia korepresora oraz przemieszczenia do jądra komórkowego, w celu utworzenia heterodimeru z receptorem kwasu 9-cisretinoidowego (RXR) oraz przyłączenia cząsteczek zwanych koaktywatorami (CoA). Powstały układ wiąże się ze swoistą sekwencją nukleotydową w obrębie promotora genu warunkującego odpowiedź na ksenobiotyki i w ten sposób inicjuje jego transkrypcję [33,58].

Oprócz PXR w procesie regulacji transkrypcji CYP450 udział bierze również receptor CAR. Jego głównym celem molekularnym są geny CYP2B (przede wszystkim CYP2B6), a w mniejszym stopniu także CYP3A (głównie CYP3A4), CYP2C8 i CYP2C9 [86] oraz geny enzymów II fazy metabolizmu GST (glutathione S-transferase) SULT i UGT [75]. W cytosolu CAR występuje w postaci nieaktywnego biologicznie kompleksu z białkiem cytoplazmatycznym CCRP (cytoplasmic CAR retention protein) oraz białkami opiekuńczymi typu HSP90 (HSP90 chaperon) [56]. Aktywowany w wyniku obecności liganda CAR, uwalnia się z opisanego powyżej układu i przemieszcza się do jądra komórkowego w celu utworzenia heterodi-

meru z RXR oraz dalszej aktywacji transkrypcji odpowiednich genów (ryc. 3) [31].

Interakcje ksenobiotyków z wymienionymi receptorami jądrowymi wzmagają metabolizm oraz transport aktywne wszystkich jednocześnie stosowanych cytostatyków i leków wspomagających terapię, będących substratami odpowiednich izoform CYP450, czy też przenośników błonowych. Przykłady agonistów receptorów CAR i PXR przedstawiono w tabeli 6.

Wydalenie leków z organizmu

Wydalenie jest ostatnim etapem przemian leku w ustroju, zachodzącym głównie drogą nerkową na zasadzie kilku podstawowych mechanizmów, do których należą: bierne wchłanianie zwrotne, dyfuzja jonowa oraz transport aktywny. Parametrem farmakokinetycznym, określającym wydajność powyższych procesów jest klirens nerkowy, który wyraża objętość osocza oczyszczonego z danej substancji w jednostce czasu. Co istotne, wartość klirensu, a więc i szybkość wydalania, zależna jest od kilku czynników, w tym: od współwystępujących zaburzeń czynności nerek, odczynu moczu, właściwości fizykochemicznych leku oraz od jego stopnia związania z białkami. Oprócz tego dość poważne znaczenie dla procesu eliminacji ner-

Tabela 6. Agoniści receptorów jądrowych CAR i PXR wpływający na indukcję CYP450 [9,55]

Receptor	Induktor
PXR	Ryfampicyna, aprepitant, ritonavir, ziele dziurawca, klotrimazol, fenytoina, barbiturany (fenobarbital), paklitaksel, tamoksifen, deksametazon, glutetimid, lowastatyna, mifepriston, nifedypina, spironolakton
CAR	Karbamazepina, efawirenz, fenytoina, fenobarbital

kowej ma również tempo przepływu krwi przez nerki, które częściowo podlega regulacji zależnej od prostaglandyn nerkowych, działających wazodylatacyjnie. Dlatego zahamowanie ich syntezy przez niesteroidowe leki przeciwpalne może spowodować obniżenie klirensu niektórych substancji leczniczych.

Jak już wcześniej wspomniano, parametrem wpływającym na szybkość wydalania jest odczyn moczu. Niekontrolowane zmiany pH mogą zatem zakłócać proces resorpcji kanalikowej, co wynika z zależności między stopniem jonizacji substancji a jej zdolnością do dyfundowania przez błony biologiczne. Wiadomo bowiem, że leki w postaci niejonizowanej lepiej rozpuszczają się w tłuszczach i podlegają procesowi wchłaniania zwrotnego. I tak, leki o charakterze słabych kwasów (pKa 3-7,5, np. oksaliplatyna, kwas folinowy, kwas acetylosalicylowy, sulfonamidy, barbiturany) w moczu o wysokim pH występują w postaci jonów i nie są zdolne do dyfuzji przez błony komórkowe, podczas gdy leki o charakterze słabych zasad (pKa 7,5-10,5, np. irynotekan, 5-FU, kapecytabina, kodeina, morfina, atropina) w tym samym środowisku są wchłaniane zwrotnie z moczu pierwotnego do krwi, co może zwiększyć ich siłę działania [91]. Zatem zmiana odczynu moczu, np. w wyniku alkalizacji przez leki z grupy antacida może spowodować przesunięcie równowagi dysocjacji niektórych substancji leczniczych, przyczyniając się tym samym odpowiednio do nasilenia lub osłabienia ich eliminacji z organizmu. Praktyczne znaczenie tego typu interakcji w większości przypadków jest jednak nieznaczne. Wynika to z tego, że tylko niewielka część leków wydalana jest przez nerki w postaci niezmienionej lub w postaci aktywnych metabolitów. Tym niemniej w przypadku irynotekanu, który w ponad 50% wydalany jest w postaci aktywnego leku, ryzyko istotnych klinicznie zmian jego klirensu w wyniku opisanych zjawisk, należy mieć na względzie [12].

Interakcje międzylekowe na etapie wydalania mogą być także skutkiem konkurencji między substratami tego samego systemu transportu aktywnego w kanalikach nerkowych lub też egzogennej modulacji aktywności odpowiedniego transportera. Istotną rolę odgrywa tu omówiona już wcześniej glikoproteina P, która jest umiejscowiona po stronie luminalnej błony zrębu szczoteczkiwatego proksymalnych kanalików nerkowych, gdzie transportuje cząsteczki leków w kierunku z komórki do filtratu nerkowego. Inhibicja aktywności tego białka przez odpowiedni modulator prowadzi zatem do wzrostu dystrybucji tkankowej oraz zwiększonej ekspozycji na leki, będące jej substratami, podczas gdy indukcja wywołuje działanie odwrotne (tabela 4) [97].

W terapii nowotworów jelita grubego, na etapie wydalania zaobserwowano także interakcję między 5-FU a metronidazolem, szeroko stosowanym w zakażeniach z udziałem pierwotniaków oraz bakteryjnej flory beztlenowej. Stwierdzono, iż metronidazol niekorzystnie działa na indeks terapeutyczny 5-FU przez upośledzenie jego klirensu, co prowadzi do wzrostu stężenia toksycznego 5-FU oraz jego metabolitów bez wpływu na skuteczność terapeutyczną [6].

INTERAKCJE W FAZIE FARMAKODYNAMICZNEJ

W przeciwieństwie do interakcji farmakokinetycznych, interakcje farmakodynamiczne nie są wynikiem zmian biodostępności leku, a zależą od efektu (synergistycznego lub antagonistycznego) wywieranego przez dwie substancje czynne na ten sam efektor lub proces biologiczny. Interakcje zachodzące w fazie farmakodynamicznej są często wykorzystywane w praktyce klinicznej w ramach terapii skojarzonej w standardowej chemioterapii systemowej (tabela 7). Zastosowanie znajduje tutaj synergistyczne działanie dwóch lub więcej leków, prowadzące do wzmocnienia efektu przeciwnowotworowego i poprawienia indeksu terapeutycznego poszczególnych składowych danego schematu [61,62,74].

Jak wynika z tabeli 7, 5-FU w połączeniu z kwasem folinowym wciąż stanowi złoty standard w farmakologicznym leczeniu raka jelita grubego. Aktywny metabolit tego cytostatyku - monofosforan 5-fluoro-2'-deoksyurydyny wywiera swój efekt biologiczny przez nieodwracalne blokowanie syntetazy tymidylowej - enzymu, który katalizuje metylację kwasu deoksyurydylowego do kwasu deoksytymidylowego. Ten ostatni natomiast jest niezbędnym składnikiem DNA, a jego niedobór powoduje zaburzenia procesu replikacji. Donorem grupy metylowej w reakcji między syntetazą tymidylową a 5-dUMP jest kofaktor - N⁵,N¹⁰-metylotetrahydrofolian, którego duże stężenia stabilizują kompleks enzym-inhibitor i pozwalają trwale zablokować tworzenie kwasu deoksytymidylowego [61,62,79]. Powyższą zależność wykorzystano w schemacie 5-FU + LV, w którym jednoczesne podanie tych dwóch leków prowadzi do zwiększenia wewnątrzkomórkowej puli zredukowanych folianów, a przez to do wzmocnienia zdolności wiązania aktywnych metabolitów 5-FU z syntetazą tymidylową [34]. Działanie 5-FU można w podobny sposób spotęgować łącząc go z metotrekساتem [101]. Negatywnym skutkiem opisanej interakcji jest jednak wzrost toksyczności 5-FU, głównie częstości działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego [30]. Innym przykładem interakcji farmakodynamicznej mającej na celu poprawę indeksu terapeutycznego 5-FU jest kojarzenie go z inhibitorami DPD w doustnych postaciach leku. Do in-

Tabela 7. Schematy wielolekowe stosowane w terapii raka jelita grubego [8,61,62]

Nazwa schematu	Leki
5FU + LV	5-FU + kwas folinowy
FOLFOX 4 i FOLFOX 6	5-FU + kwas folinowy + oksaliplatyna
FOLFIRI	5-FU + kwas folinowy (wlew 48 h) + irynotekan
IFL	5-FU + kwas folinowy (bolus) + irynotekan
XELOX	Kapecytabina + oksaliplatyna
XELIRI	Kapecytabina + irynotekan
FOLFOX + bewacyzumab	5-FU + kwas folinowy + oksaliplatyna + bewacyzumab
FOLFIRI + bewacyzumab	5-FU + kwas folinowy + irynotekan + bewacyzumab
FOLFOX + cetuksymab	5-FU + kwas folinowy + oksaliplatyna + cetuksymab
XELOX + cetuksymab	Kapecytabina + oksaliplatyna + cetuksymab
FOLFIRI + cetuksymab	5-FU + kwas folinowy + irynotekan + cetuksymab
Irynotekan + cetuksymab	Irynotekan + cetuksymab

hibitorów DPD należą: chloro-2,4-dihydroksypirymidyna (CDHP), uracyl i eniluracyl (5-etylnuracyl). Ten ostatni 2-4-krotnie poprawia indeks terapeutyczny 5-FU [12]. Dostępnymi preparatami, w których wykorzystano opisaną korzystną interakcję są:

- tegafur + uracyl,
- tegafur + CDHP + oksonian potasu – inhibitor fosforylacji fluorouracylu [2,15,61,62].

W bardziej zaawansowanych stadiach raka jelita grubego, do terapii z wykorzystaniem 5-FU i kwasu folinowego, konieczne jest włączenie kolejnych cytostatyków: irynotekanu (schemat FOLFIRI) lub oksaliplatyny (schemat FOLFOX), co znacznie podnosi skuteczność leczenia [61,62]. Warto podkreślić, iż stosowanie schematów FOLFOX oraz FOLFIRI w ramach leczenia systemowego nowotworów jelita grubego wymaga zachowania odpowiedniej sekwencji podawania poszczególnych leków. Badania dowiodły bowiem, iż podanie irynotekanu przed 5-FU zwiększa tolerancję na irynotekan. Analiza farmakokinetyczna tego zjawiska wykazała zmniejszenie parametrów AUC i c_{max} dla aktywnego metabolitu SN-38, w związku z czym zasugerowano farmakokinetyczny charakter tej interakcji, w którym 5-FU pełniłby funkcję inhibitora enzymu karboksyesterazy. Jednak inne badania nie potwierdziły tej hipotezy pozostawiając mechanizm obserwowanego procesu niewyjaśnionym [29]. Zachowanie właściwej kolejności podawania leków w schemacie FOLFOX (oksalipiatyna przed 5-FU) ma również istotne znaczenie. Jest to spowodowane małą stabilnością preparatów oksaliplatyny w obecności leków i roztworów o odczynie zasadowym, do których należy 5-FU [26].

Innym przykładem korzystnej interakcji w fazie farmakodynamicznej jest kojarzenie cetuksimabu ze schematami

zawierającymi oksaliplatynę (FOLFOX). Takie postępowanie uzasadnione jest zależnym od cetuksimabu nasileniem efektu cytotoksycznego wywieranego przez pochodną platyny, której podstawowe działanie wynika z tworzenia adduktów DNA-platyna. Wiadomo bowiem, iż jednym z czynników odpowiadających za powstanie oporności na oksaliplatynę jest indukcja EGFR, receptora pośredniczącego w aktywacji procesu naprawy DNA przez wycinanie nukleotydu, co prowadzi do usuwania adduktów DNA-oksalipiatyna i znoszenia jej cytotoksycznego działania. Cetuksymab jako inhibitor EGFR skutecznie uwrażliwia komórki nowotworowe na oksaliplatynę oraz zapobiega rozwojowi oporności. Ponadto wykazano, iż działaniem niepożądanym oksaliplatyny jest indukcja zależnych od EGFR szlaków sygnalizacyjnych warunkujących przeżycie komórki, co niekorzystnie wpływa na jej efekt antyproliferacyjny. Zjawisko to dodatkowo potwierdza zasadność kojarzenia cetuksimabu z oksaliplatyną [5]. Istnieją jednak doniesienia o potencjalnym niekorzystnym wpływie opisanego strategii terapeutycznej, szczególnie w nowotworach z mutacją genu KRAS. Podstawą tych przypuszczeń jest domniemany wpływ cetuksimabu na zablokowanie zależnego od EGFR wytwarzania reaktywnych form tlenu przez Nox1, które w warunkach monoterapii wpływa na indukcję cytotoksycznego efektu oksaliplatyny [92].

Korzystne interakcje farmakodynamiczne stanowią również podstawę terapii wspomagającej, której zadaniem jest łagodzenie działań niepożądanych wynikających ze stosowania chemioterapii. Dla przykładu, irynotekan, ze względu na swoją aktywność antyacytylocholinoesterazową w niektórych przypadkach wymaga zastosowania premedykacji atropiną, która jest konkurencyjnym antagonistą receptorów muskarynowych w obrębie układu parasympatycznego. Takie postępowanie pozwala zmniejszyć czę-

stość występowania zespołu cholinergicznego u chorych przyjmujących irynotekan. Ta sama zasada obowiązuje w przypadku podawania leków przeciwwymiotnych, których zadaniem jest zmniejszanie odczucia nudności i wymiotów, stanowiących najczęstsze działanie niepożądane wynikające ze stosowania chemioterapii [23,90].

Prowadzenie farmakoterapii, oprócz umiejętności wykorzystywania pozytywnych interakcji, wymaga także wiedzy pozwalającej uniknąć tych negatywnych. W tym miejscu należy jeszcze raz zwrócić uwagę na antyacetylocholinesterazowe właściwości irynotekanu. Wykazano bowiem, iż cecha ta może się przyczyniać do wydłużenia czasu trwania blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez suksametonium oraz do usuwania blokady nerwowo-mięśniowej po niedepolaryzujących lekach zwiotczających mięśnie [12]. Negatywna interakcja farmakodynamiczna jest także możliwa w przypadku jednoczesnego stosowania 5-FU i klozapiny. Skumulowane działanie tych leków może bowiem wywołać ciężką agranulocytozę i dlatego należy unikać ich jednoczesnego stosowania [30].

Ponadto wiele niepożądanych interakcji w fazie farmakodynamicznej, związanych z nasileniem toksyczności terapii, odnotowano w grupie leków celowanych molekularnie. Na uwagę zasługuje przede wszystkim wzrost częstości występowania objawów hematologicznych przy jednoczesnym stosowaniu cetuksymabu i oksaliplatyny oraz nasilenie działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego podczas łączenia tego pierwszego z pochodnymi fluoropirymidyn [28]. Co więcej, jednoczesne stosowanie bewacuzymabu i sunitynibu może być przyczyną odwracalnej mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej [4], a kojarzenie panitumumabu ze schematem IFL powoduje wzrost częstości występowania ciężkiej biegunki. Ponadto panitumumab w połączeniu z bewacuzymabem oraz chemioterapią opartą na oksaliplatynie i irynotekanie wzmacnia ogólną toksyczność leczenia przeciwnowotworowego, prowadząc do zatorów tętnicy płucnej, zakażeń, zaburzeń równowagi elektrolitowej i odwodnień, które wpływają na skrócenie czasu przeżycia bez progresji i większą liczbę zgonów [104].

POSUMOWANIE

Leczenie radykalne oraz paliatywne w ramach chemioterapii nowotworów jelita grubego, w tym wybór schematu dawkowania dla pacjentów w zaawansowanych stadiach choroby w ramach leczenia podstawowego oraz dobór odpowiedniej strategii leczenia objawowego i uzupełniającego, napotyka wiele trudności. Spowodowane jest to wąskim indeksem terapeutycznym leków dostępnych w tym wskazaniu. Tak jak w przypadku każdej innej choroby, do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego konieczne jest ustalenie dawki optymalnej, będącą najwyższą dawką, która obarczona jest możliwie najniższym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Dużym ułatwieniem w racjonalizacji chemioterapii jest znajomość problematyki interakcji między lekami wymagającymi, ze względu na stan pacjenta, skojarzenia ze sobą. Ponadto teoretyczna wiedza dotycząca molekularnych mechanizmów leżących u podłoża rozlicznych interakcji powinna pozwolić przewidzieć następstwa jednoczesnego stosowania pewnych substancji leczniczych oraz przyczynić się do zminimalizowania ryzyka wystąpienia niezamierzonych modyfikacji ich aktywności. Oczywiście hipotezy dotyczące możliwego rezultatu łączenia ze sobą różnych leków, formułowane na podstawie mechanizmu interakcji nie zawsze okazują się istotne klinicznie. Potwierdzenie znaczenia poszczególnych interakcji wymaga bowiem przeprowadzenia odpowiednich badań klinicznych. Jednak monitorowanie przypadków wątpliwych jest z pewnością korzystną strategią. Należy przy tym pamiętać, że nie same leki syntetyczne, ale również preparaty pochodzenia roślinnego, leki dostępne bez recepty, suplementy diety oraz pożywienie mogą powodować poważne zmiany farmakokinetyki i farmakodynamiki substancji leczniczych oraz zakłócać przebieg terapii. Dlatego w ramach profilaktyki interakcji niezwykle istotna jest edukacja pacjenta, gdyż znaczny odsetek zaistniałych powikłań polekowych jest wynikiem samoleczenia. Podstawowe znaczenie ma unikanie stosowania preparatów zawierających wyciąg z dziurawca oraz spożywania soku grejpfrutowego, ponieważ są to środki powszechnie dostępne, a niewiedza o ich potencjalnym działaniu modulującym aktywność cytostatyków może być przyczyną poważnych następstw natury klinicznej.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Advani R., Fisher G.A., Lum B.L., Hausdorff J., Halsey J., Litchman M., Sikic B.L.: A phase I trial of doxorubicin, paclitaxel and valspodar (PSC833), a modulator of multidrug resistance. *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 1221-1229
- [2] Akasu T., Moriya Y., Ohashi Y., Yoshida S., Shirao K., Kodaira S.: Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for pathological stage III rectal cancer after mesorectal excision with selective lateral pelvic lymphadenectomy: a multicenter randomized controlled trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2006; 36: 237-244
- [3] Anastasio G.D., Cornell K.O., Menscer D.: Drug interactions: keeping it straight. *Clin. Pharm.*, 1997; 56: 883-894
- [4] Avastin 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego, Roche Registration Limited
- [5] Balin-Gauthier D., Delord J.P., Pillaire M.J., Rochemaix P., Hoffman J.S., Bugat R., Cazaux C., Canal P., Allal B.C.: Cetuximab potentiates oxaliplatin cytotoxic effect through a defect in NER and DNA replication initiation. *Br. J. Cancer*, 2008; 98: 120-128
- [6] Bardakji Z., Jolivet J., Langelier Y., Besner J.G., Ayoub J.: 5-Fluorouracil-metronidazole combination therapy in metastatic colorectal cancer. Clinical, pharmacokinetic and in vitro cytotoxicity studies. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1986; 18: 140-144
- [7] Beijnen J.H., Schellens J.H.: Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol.*, 2004; 5: 489-496
- [8] Bhagavan N.V.: Protein and amino acid metabolism in medical biochemistry, fourth edition, eds.: Hayhurst J. Academic Press, London 2002, 331-363

- [9] Bharate S.S., Bharateb S.B., Bajaj A.N.: Interactions and incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J. Excipients Food Chem.*, 2010; 1: 3-26
- [10] Blower P., de Wit R., Goodin S., Aapro M.: Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2005; 55: 117-142
- [11] Brown M.C.: An adverse interaction between warfarin and 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Chemotherapy*, 1999; 45: 392-395
- [12] Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego, Pfizer Enterprises SARL, data zatwierdzenia: 13.06.2008
- [13] Chen J., Raymond K.: Roles of rifampicin in drug-drug interactions: underlying molecular mechanisms involving the nuclear pregnane X receptor. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2006; 5: 3
- [14] Clarke S.J., Beale P.J., Rivory L.P.: Clinical and preclinical pharmacokinetics of raltitrexed. *Clin. Pharmacokinet.*, 2000; 39: 429-443
- [15] Cohen S.J., Leichman C.G., Yeslow G., Beard M., Proefrock A., Roedig B., Damle B., Letrent S.P., DeCillis A.P., Meropol N.J.: Phase I and pharmacokinetic study of once daily oral administration of S-1 in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2002; 8: 2116
- [16] Copur M.S., Ledakis P., Bolton M., Morse A.K., Werner T., Norvell M., Muhvic J., Chu E.: An adverse interaction between warfarin and capecitabine: a case report and review of the literature. *Clin. Colorectal Cancer*, 2001; 1: 182-184
- [17] Dai C.L., Liang Y.J., Chen L.M., Zhang X., Deng W.J., Su X.D., Shi Z., Wu C.P., Ashby C.R.Jr., Akiyama S., Ambudkar S.V., Chen Z.S., Fu L.W.: Sensitization of ABCB1 overexpressing cells to chemotherapeutic agents by FG020326 via binding to ABCB1 and inhibiting its function. *Biochem. Pharmacol.*, 2009; 78: 355-364
- [18] Dai C.L., Liang Y.J., Wang Y.S., Tiwari A.K., Yan Y.Y., Wang F., Chen Z.S., Tong X.Z., Fu L.W.: Sensitization of ABCG2-overexpressing cells to conventional chemotherapeutic agent by sunitinib was associated with inhibiting the function of ABCG2. *Cancer Lett.*, 2009; 279: 74-83
- [19] Dai C.L., Tiwari A.K., Wu C.P., Su X.D., Wang S.R., Liu D.G., Ashby C.R.Jr., Huang Y., Robey R.W., Liang Y.J., Chen L.M., Shi C.J., Ambudkar S.V., Chen Z.S., Fu L.W.: Lapatinib (Tykerb, GW572016) reverses multidrug resistance in cancer cells by inhibiting the activity of ATP-binding cassette subfamily B member 1 and G member 2. *Cancer Res.*, 2008; 68: 7905-7914
- [20] Dębska S., Owecka A., Czernek U., Szydłowska-Pazera K., Habib M., Potemski P.: Transportery błonowe ABCC – budowa, funkcja i znaczenie w mechanizmach wytwarzania oporności wielolekowej w komórkach nowotworów złośliwych. *Postepy Hig. Med. Dośw.*, 2011; 65: 552-561
- [21] DeVane C.L.: Clinical significance of drug binding, protein binding, and binding displacement drug interactions. *Psychopharmacol. Bull.*, 2002; 36: 5-21
- [22] Diasio R.B., Johnson M.R.: Dihydropyrimidine dehydrogenase: its role in 5-fluorouracil clinical toxicity and tumor resistance. *Clin. Cancer Res.*, 1999; 5: 2672-2673
- [23] Dodds H.M., Bishop J.F., Rivory L.P.: More about: Irinotecan-related cholinergic syndrome induced by coadministration of oxaliplatin. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999; 91: 91a-92
- [24] Donato M.T., Viitala P., Rodriguez-Antona C., Lindfors A., Castell J.V., Raunio H., Gómez-Lechón M.J., Pelkonen O.: CYP2A5/CYP2A6 expression in mouse and human hepatocytes treated with various in vivo inducers. *Drug Metab. Dispos.*, 2000; 28: 1321-1326
- [25] Draper A.J., Madan A., Parkinson A.: Inhibition of coumarin 7-hydroxylase activity in human liver microsomes. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1997; 341: 47-61
- [26] Eloxatin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego, Aventis Pharma Limited, data zatwierdzenia: 27.05.2011
- [27] Epanutin parenteral, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego, Parke-Davis GmbH, Pfizer, data zatwierdzenia: 22.03.2010
- [28] Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego, Merck KGaA
- [29] Falcone A., Di Paolo A., Masi G., Allegrini G., Danesi R., Lencioni M., Pfanner E., Comis S., Del Tacca M., Conte P.: Sequence effect of irinotecan and fluorouracil treatment on pharmacokinetics and toxicity in chemotherapy-naive metastatic colorectal cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 2001; 19: 3456-3462
- [30] Fluorouracyl 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego, Medac GmbH, data zatwierdzenia: 10.12.2008
- [31] Forman B.M., Tzamelis I., Choi H.S., Chen J., Simha D., Seol W., Evans R.M., Moore D.D.: Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR- β . *Nature*, 1998; 395: 612-615
- [32] Furosemidum Polpharma, tabletki. Charakterystyka produktu leczniczego, Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA, data zatwierdzenia: 31.07.2008
- [33] Glass C.K., Rosenfeld M.G.: The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors. *Genes Dev.*, 2000; 14: 121-141
- [34] Grogan L., Sotos G.A., Allegra C.J.: Leucovorin modulation of fluorouracil. *Oncology*, 1993; 7: 63-72
- [35] Gunes A., Coskun U., Boruban C., Gunel N., Babaoglu M.O., Sencan O., Bozkurt A., Rane A., Hassan M., Zengil H., Yasar U.: Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2006; 98: 197-200
- [36] Gupta E., Safa A.R., Wang X., Ratain M.J.: Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporin A. *Cancer Res.*, 1996; 56: 1309-1314
- [37] Gupta E., Wang X., Ramirez J., Ratain M.J.: Modulation of glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan, by valproic acid and phenobarbital. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1997; 39: 440-444
- [38] Haaz M.C., Rivory L., Riché C., Vernillet L., Robert J.: Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: Participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res.*, 1998; 58: 468-472
- [39] Harvey V.J., Slevin M.L., Dilloway M.R., Clark P.L., Johnston A., Lant A.F.: The influence of cimetidine on the pharmacokinetics of 5-fluorouracil. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1984; 18: 421-430
- [40] Herben V.M., Ten Bokkel Huinink W.W., Schellens J.H., Beijnen J.H.: Clinical pharmacokinetics of camptothecin topoisomerase I inhibitors. *Pharm. World Sci.*, 1998; 20: 161-172
- [41] Hicks C., Gulick R.M.: Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin. Infect. Dis.*, 2009; 48: 931-939
- [42] Honkakoski P., Negishi M.: Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochem. J.*, 2000; 347: 321-337
- [43] Horikawa M., Kato Y., Tyson C.A., Sugiyama Y.: The potential for an interaction between MRP2 (ABCC2) and various therapeutic agents: probenecid as a candidate inhibitor of the biliary excretion of irinotecan metabolites. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2002; 17: 23-33
- [44] Hu Z., Yang X., Ho P.C., Chan E., Chan S.Y., Xu C., Li X., Zhu Y.Z., Duan W., Chen X., Huang M., Yang H., Zhou S.: St. John's wort modulates the toxicities and pharmacokinetics of CPT-11 (irinotecan) in rats. *Pharm. Res.*, 2005; 22: 902-914
- [45] Hukkanen J., Jacob P.3rd, Benowitz N.L.: Effect of grapefruit juice on cytochrome P450 2A6 and nicotine renal clearance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2006; 80: 522-530
- [46] Ismael G.F., Rosa D.D., Mano M.S., Awada A.: Novel cytotoxic drugs: old challenges, new solutions. *Cancer Treat. Rev.*, 2008; 34: 81-91
- [47] Jankel C.A., Speedie S.M.: Detecting drug interactions: a review of literature. *Ann. Pharmacoter.*, 1990; 24: 982-989

- [48] Jansman F.G., Idzinga F.S., Smit W.M., de Graaf J.C., Coenen J.L., Sleijfer D.T., Brouwers J.R.: Classification and occurrence of clinically significant drug interactions with irinotecan and oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin. Ther.*, 2005; 27: 327-335
- [49] Kast H.R., Goodwin B., Tarr P.T., Jones S.A., Anisfeld A.M., Stoltz C.M., Tontonoz P., Kliewer S., Willson T.M., Edwards P.A.: Regulation of multidrug resistance-associated protein 2 (ABCC2) by the nuclear receptors pregnane X receptor, farnesoid X-activated receptor, and constitutive androstane receptor. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 2908-2915
- [50] Katayama R., Koike S., Sato S., Sugimoto Y., Tsuruo T., Fujita N.: Dofequidar fumarate sensitizes cancer stem-like side population cells to chemotherapeutic drugs by inhibiting ABCG2/BCRP-mediated drug export. *Cancer Sci.*, 2009; 100: 2060-2068
- [51] Kawabata S., Oka M., Shiozawa K., Tsukamoto K., Nakatomi K., Soda H., Fukuda M., Ikegami Y., Sugahara K., Yamada Y., Kamihira S., Doyle L.A., Ross D.D., Kohno S.: Breast cancer resistance protein directly confers SN-38 resistance of lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001; 280: 1216-1223
- [52] Kehrer D.F., Mathijssen R.H., Verweij J., de Bruijn P., Sparreboom A.: Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 3122-3129
- [53] Kerb R.: Implications of genetic polymorphism in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett.*, 2006; 234: 4-33
- [54] Ketokonazol Polfarmex, tabletki. Charakterystyka produktu leczniczego, Polfarmex SA, data zatwierdzenia: 31.03.2008
- [55] Kliewer S.A., Goodwin B., Willson T.M.: The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism *Endocr. Rev.*, 2002; 23: 687-702
- [56] Kobayashi K., Sueyoshi T., Inoue K., Moore R., Negishi M.: Cytoplasmic accumulation of the nuclear receptor CAR by a tetratricopeptide repeat protein in HepG2 cells. *Mol. Pharmacol.*, 2003; 64: 1069-1075
- [57] Köhler G.I., Bode-Böger S.M., Busse R., Hoopmann M., Welte T., Böger R.H.: Drug-drug interactions in medical patients: effects on in-hospital treatment and relation to multiple drug use. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000; 38: 504-513
- [58] Kopij M., Rapak A.: Rola receptorów jądrowych w procesie śmierci komórek. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 571-581
- [59] Kruijtzter C.M., Beijnen J.H., Rosing H., ten Bokkel Huinink W.W., Schot M., Jewell R.C., Paul E.M., Schellens J.H.: Increased oral bioavailability of topotecan in combination with the breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitor GF120918. *J. Clin. Oncol.*, 2002; 20: 2943-2950
- [60] Kruijtzter C.M., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Improvement of oral drug treatment by temporary inhibition of drug transporters and/or cytochrome P450 in the gastrointestinal tract and liver: an overview. *Oncologist*, 2002; 7: 516-530
- [61] Krzakowski M.: Postępy w zakresie systemowego leczenia raka jelita grubego w stadium zaawansowanym. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2005; 1: 27-39
- [62] Krzakowski M., Bujko K., Drosik K., Jassem J., Krzemieniecki K., Wojtukiewicz M.: Systemowe leczenie raka okrężnicy i raka odbytnicy – uzgodnienia oparte na wynikach klinicznych badań. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 2007; 3: 267-285
- [63] Kuhlmann J., Mück W.: Clinical-pharmacological strategies to assess drug interaction potential during drug development. *Drug Saf.*, 2001; 24: 715-725
- [64] Lam M.S., Ignoffo R.J.: A guide to clinically relevant drug interactions in oncology. *J. Oncol. Pharm. Practice*, 2003; 9: 45-85
- [65] Lamb D.C., Waterman M.R., Kelly S.L., Guengerich F.P.: Cytochromes P450 and drug discovery. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007; 18: 504-512
- [66] Leitner I., Nemeth J., Feurstein T., Abraham A., Matzner P., Lagler H., Erker T., Langer O., Zeitlinger M.: The third-generation P-glycoprotein inhibitor tariquidar may overcome bacterial multidrug resistance by increasing intracellular drug concentration. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011; 66: 834-839
- [67] Lum B.L., Kaubisch S., Yahanda A.M., Adler K.M., Jew L., Ehsan M.N., Brophy N.A., Halsey J., Gosland M.P., Sivic B.I.: Alternation of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *J. Clin. Oncol.*, 1992; 10: 1635-1642
- [68] Ma M.K., McLeod H.L., Westervelt P., Fracasso P.M.: Pharmacokinetic study of infusional valspodar. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002; 42: 412-418
- [69] Marchetti S., Mazzanti R., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Concise review: Clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist*, 2007; 12: 927-941
- [70] Martínez C., Albet C., Agúndez J.A., Herrero E., Carrillo J.A., Márquez M., Benítez J., Ortiz J.A.: Comparative in vitro and in vivo inhibition of cytochrome P450 CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A by H2-receptor antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1999; 65: 369-376
- [71] Mathijssen R.H., Sparreboom A., Dumez H., van Oosterom A.T., de Bruijn E.A.: Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anticancer Drugs*, 2002; 13: 139-140
- [72] Mathijssen R.H., van Alphen R.J., Verweij J., Loos W.J., Nooter K., Stoter G., Sparreboom A.: Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin. Cancer Res.*, 2001; 7: 2182-2194
- [73] Mathijssen R.H., Verweij J., de Bruijn P., Loos W.J., Sparreboom A.: Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2002; 94: 1247-1249
- [74] McLeod H.L.: Clinically relevant drug-drug interactions in oncology. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998; 45: 539-544
- [75] Meijerman I., Beijnen J.H., Schellens J.H.: Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist*, 2006; 11: 742-752
- [76] Mena A., Vázquez P., Castro Á., López S., Bello L., Pedreira J.D.: Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2011; 66: 951-952
- [77] Milano G., Fischel J.L., Etienne M.C., Renée N., Formento P., Thyss A., Gaspard M.H., Thill L., Cupissol D.: Inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase by alpha-interferon: experimental data on human tumor cell lines. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1994; 34: 147-152
- [78] Mitrus I., Szala S.: Chemioterapia – główne przyczyny niepowodzeń. *Nowotwory J. Oncol.*, 2009; 59: 368-376
- [79] Moran R.G., Keyomarsi K.: Biochemical rationale for the synergism of 5-fluorouracil and folinic acid. *NCI Monogr.*, 1987; 5: 159-163
- [80] Morello K.C., Wurz G.T., DeGregorio M.W.: Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003; 42: 361-372
- [81] Nexavar, tabletki powlekane: Charakterystyka produktu leczniczego, Bayer HealthCare AG, data zatwierdzenia: 21.07.2013
- [82] Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I.: Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab. Dispos.*, 2005; 33: 434-439
- [83] Okuda H., Nishiyama T., Ogura K., Nagayama S., Ikeda K., Yamaguchi S., Nakamura Y., Kawaguchi Y., Watabe T.: Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *Drug Metab. Dispos.*, 1997; 25: 270-273
- [84] Pal D., Mitra A.K.: MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2006; 1: 323-339

- [85] Panczyk M., Mirowski M.: Farmakogenetyka – znaczenie w chemioterapii raka jelita grubego. *Nowotwory J. Oncology*, 2008; 58: 62-69
- [86] Pascussi J.M., Gerbal-Chaloin S., Pichard-Garcia L., Daujat M., Fabre J.-M., Maurel P., Vilarem M.J.: Interleukin-6 negatively regulates the expression of pregnane X receptor and constitutively activated receptor in primary human hepatocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000; 274: 707-713
- [87] Quinney S.K., Sanghani S.P., Davis W.I., Hurley T.D., Sun Z., Murry D.J., Bosron W.F.: Hydrolysis of capecitabine to 5'-deoxy-5-fluorocytidine by human carboxylesterases and inhibition by loperamide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2005; 313: 1011-1016
- [88] Raynal C., Pascussi J.M., Leguelinel G., Breuker C., Kantar J., Lallemand B., Poujol S., Bonnans C., Joubert D., Hollande F., Lumbroso S., Broillet J.P., Evrard A.: Pregnane X receptor (PXR) expression in colorectal cancer cells restricts irinotecan chemosensitivity through enhanced SN-38 glucuronidation. *Mol. Cancer*, 2010; 9: 46
- [89] Regulska K., Stanisz B., Regulski M.: Individualization of anticancer therapy; molecular targets of novel drugs in oncology. *Postępy Hig. Med. Dosw.*, 2012; 66: 855-867
- [90] Remesh A.: Toxicities of anticancer drugs and its management. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2012; 1: 2-12
- [91] Şanlı N., Şanlı S., Alsancak G.: Determination of dissociation constants of folic acid (leucovorin), 5-fluorouracil, and irinotecan in hydro-organic media by a spectrophotometric method. *J. Chem. Eng. Data*, 2010; 55: 2695-2699
- [92] Santoro V., Hartley J.A., Hochhause D.: Interaction between cetuximab and chemotherapy in colon cancer. *Cancer Res.*, 2013; 73, Suppl. 1: 5468
- [93] Santos A., Zanetta S., Cresteil T., Deroussent A., Pein F., Raymond E., Vernillet L., Risse M.L., Boige V., Gouyette A., Vassal G.: Metabolism of irinotecan (CPT-11) by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin. Cancer Res.*, 2000; 6: 2012-2020
- [94] Scheife R.T.: Protein binding: what does it mean? *DICP*, 1989; 23: S27-S31
- [95] Schultheis B., Folprecht G., Kuhlmann J., Ehrenberg R., Hacker U.T., Köhne C.H., Kornacker M., Boix O., Lettieri J., Krauss J., Fischer R., Hamann S., Strumberg D., Mross K.B.: Regorafenib in combination with FOLFOX or FOLFIRI as first- or second-line treatment of colorectal cancer: results of a multicenter, phase Ib study. *Ann. Oncol.*, 2013; 24: 1560-1567
- [96] Schwartz P.M., Dunigan J.M., Marsh J.C., Handschumacher R.E.: Allopurinol modification of the toxicity and antitumor activity of 5-fluorouracil. *Cancer Res.*, 1980; 40: 1885-1889
- [97] Scripture C.D., Figg W.D.: Drug interactions in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2006; 6: 546-558
- [98] Seelig A.: A general pattern for substrate recognition by P-glycoprotein. *Eur. J. Biochem.*, 1998; 251: 252-261
- [99] Shin J.G., Kane K., Flockhart D.A.: Potent inhibition of CYP2D6 by haloperidol metabolites: stereoselective inhibition by reduced haloperidol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001; 51: 45-52
- [100] Soars M.G., Petullo D.M., Eckstein J.A., Kasper S.C., Wrighton S.A.: An assessment of UDP-glucuronosyltransferase induction using primary human hepatocytes. *Drug Metab. Dispos.*, 2004; 32: 140-148
- [101] Sobrero A.F., Aschele C., Bertino J.R.: Fluorouracil in colorectal cancer: a tale of two drugs – implications for biochemical modulation. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 368-381
- [102] Stivarga 40 mg tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego, Bayer Pharma AG;
- [103] Szałek E., Korzeniowska K., Szkutnik-Fiedler D., Kamińska A., Grzeškowiak E.: Znaczenie interakcji z lekami roślinnymi w onkologii. *Farmacja Współczesna*, 2010; 3: 39-43
- [104] Vectibix 20 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka produktu leczniczego, Amgen Europe B.V.
- [105] Waxman D.J.: P450 gene induction by structurally diverse xenobiotics: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1999; 369: 11-23
- [106] Xeloda, tabletki powlekane. Charakterystyka produktu leczniczego, Roche Registration Limited, data zatwierdzenia: 17.06.2011
- [107] Xu Y., Villalona-Calero M.A.: Irinotecan: mechanisms of tumor resistance and novel strategies for modulating its activity. *Ann. Oncol.*, 2002; 13: 1841-1851
- [108] Yu G.P., Jiang Q.L., Fan Z.P., Zhao J., Wei Q., Sun J., Meng F.Y., Liu Q.F.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia with Gilbert's syndrome. *J. Hematol. Oncol.*, 2011; 4: 9
- [109] Zeng H., Chen Z.S., Belinsky M.G., Rea P.A., Kruh G.D.: Transport of methotrexate (MTX) and folates by multidrug resistance protein (MRP) 3 and MRP1: effect of polyglutamylation on MTX transport. *Cancer Res.*, 2001; 61: 7225-7232

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.