



Autorky: PharmDr. Katarína Tóthová, Mgr. Diana Tárnoková,
PharmDr. Hajnalka Komjáthy, PhD.
nemocničná lekárka Nemocnice AGEL Komárno

Interakcie medzi cytostatikami a výživovými doplnkami

Starostlivosť o onkologického pacienta musí byť komplexná. Pacient s nádorovým ochorením podstupuje náročnú liečbu, ktorá sa prejaví množstvom nežiaducich účinkov. Farmaceut ako člen multidisciplinárneho tímu, svojimi odbornými vedomosťami môže prispieť k podpornej liečbe pacienta, aby utrpel čo najmenej nežiaducich účinkov počas chemoterapie alebo rádioterapie. Má možnosť sledovať interakcie cytostatík s liekmi aj s výživovými doplnkami ako člen multidisciplinárneho tímu, nielen počas hospitalizácie ale aj v ambulantnej starostlivosti, vo verejnej lekární. Dôležitou súčasťou farmaceutickej starostlivosti o onkologických pacientov je posúdenie a hodnotenie interakcií medzi cytostatikami a výživovými doplnkami.

► Výživové doplnky sú potraviny na doplnenie prirodzenej stravy, ktoré sú koncentrovanými zdrojmi živín, ako sú vitamíny a minerálne látky alebo iných látok s výživovým alebo fyziologickým účinkom, jednotlivé alebo v kombinácii. Vo všeobecnosti ich pacienti užívajú na zlepšenie alebo na udržanie celkového zdravia. Onkologickí pacienti ich užívajú na zníženie vedľajších účinkov a orgánovej toxicity, na podporu imunity, na prevenciu vzniku ďalšieho nádoru alebo na prevenciu recidívy nádoru.

► Onkologickí pacienti užívajú výživové doplnky a tradičné rastlinné lieky oveľa častejšie než zdravá populácia. Problém nastane vtedy, ak pacient nehlási užívanie výživových doplnkov alebo rastlinných liekov svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Tieto produkty môžu totiž negatívne ovplyvniť účinok cytostatickej liečby, môžu znížiť alebo naopak zvýšiť účinok cytostatík. Životný štýl ako fajčenie, konzumovanie kávy alebo čaju tiež mnohokrát ovplyvňuje účinok terapie.

► Existuje niekoľko dôvodov, prečo sú interakcie medzi výživovými doplnkami, rastlin-

nými liekmi a cytostatikami nežiaduce. Po prvé, väčšina cytostatík má úzke terapeutické okno, takže akákoľvek zmena v tomto strmom vzťahu medzi dávkou a účinkom môže viesť k toxickým prejavom. Po druhé, plazmatické koncentrácie niektorých cytostatík sa ukázali ako zlý prediktor bezpečnosti a účinnosti. Farmakokinetický profil cytostatík v dávkovacích schémach ukazuje široké interindividuálne rozdiely v reakciách na chemoterapiu. Je teda pravdepodobné, že malá zmena v koncentrácií cytostatík po delikátne stanovenom účinnom a bezpečnom dávkovaní bude nielen kontraproduktívna, ale povedie k zlyhaniu alebo toxicite terapie. Po tretie, niektoré cytostatiká, ako napríklad ifosfamid a cyklofosfamid, sú proliečivá, ktorých účinnosť závisí od účinnej biotransformácie enzýmami cytochrómu P450. Pretože väčšina interakcií medzi liečivami a výživovými doplnkami je výsledkom inhibičného/indukčného účinku na tieto metabolické enzýmy, dôsledkom toho sa môžu stať tieto liečivá neúčinnými alebo toxickými.

► Najčastejšie a klinicky najzávažnejšie sú farmakokinetické interakcie a to predovšetkým na úrovni I. fázy hepatálneho metabolismu liečiv. Väčšina liečiv podlieha v pečeni oxidačnému procesu biotransformácie, a to prostredníctvom izoforiem mikrozomálneho enzymatického systému cytochrómu P-450. Izoforma CYP3A4 (napr. v prípade liekov anastrozol, cyklofosfamid, cisplatina, doxorubicín, docetaxel, etopozid, fulvestrant, irinotekan, paklitaxel, topotekan, vinkristín, vinblastín), metabolizuje viac ako 50 % používaných liečiv, ďalšie klinicky významné sú izoformy CYP2D6, (doxorubicín, tamoxifén, vinblastín, vinorelbín), CYP1A2 (bortezomib, etopozid, bendamustín, dakarbazín, exemestán), CYP2C9 (ifosfamid, tamoxifén) a CYP2C19 (bortezomib, talidomid). Silným inhibítorom CYP3A4 je napr. grapefruitový džús, medzi silné induktory CYP3A patrí ľubovník bodkovaný. Príklad farmakokinetickej interakcie irinotekánu a ľubovníka bodkovaného je znázornený na obrázku č. 1.

► Farmakodynamické interakcie sú menej časté. Príkladom negatívnej farmakodyna-

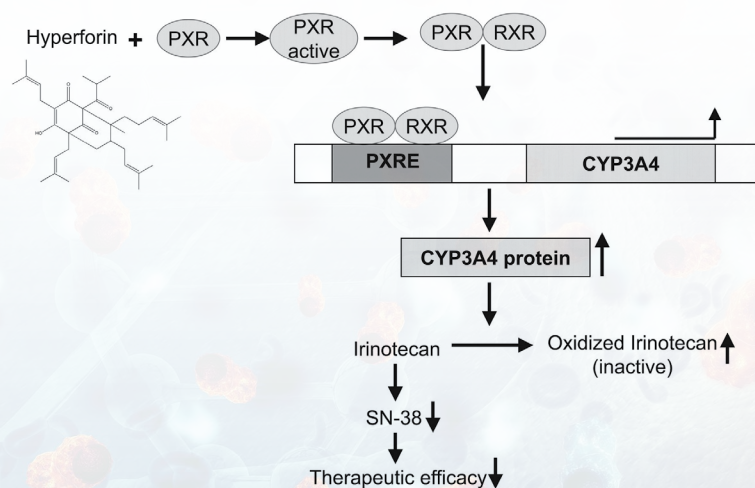
mickej interakcie je podanie prokarbazínu s potravou obsahujúcou tyramín, dôsledkom čoho je riziko vzniku hypertenznej krízy. Farmakodynamické interakcie môžu vznikáť aj v prípade užívania prípravkov obsahujúcich

ploštičnik strapcovitý (*Cimicifuga racemosa*) počas chemoterapie s cisplatinou, docetaxelom alebo doxorubicínom, dôsledkom čoho vzniká potenciácia cytostatického účinku. **► V praxi sa u onkologického pacienta naj-**

častejšie stretávame s užívaním flavonoidov, vitamínu C, cesnaku, ľubovníku bodkovaného. Popis najčastejších farmakokinetických a farmakodynamických interakcií obsahuje tabuľka č. 1.

▼ **Tabuľka č. 1:** Najčastejšie farmakokinetické a farmakodynamické interakcie u onkologického pacienta.

Výživový doplnok	Liek	Farmakokinetická interakcia	Farmakodynamická interakcia	Následok interakcie	Odporúčanie pre prax
cesnak	docetaxel	CYP3A4		↓ plazmatická hladina lieku	nepodávať spolu!
	erlotinib	CYP1A2		↓ plazmatická hladina lieku ↓ AUC	prestať s fajčením počas terapie
fajčenie	irinotekán	UGTs, pečenevé enzýmy		↓ sérovej konc. aktívnych metabolitov irinotekánu	nefajčiť/prispôbiť dávkovanie
	ondansetrón	CYP1A2		↓ plazmatická hladina lieku	nefajčiť
flavonoidy rôzneho pôvodu	etopozid	CYP3A4		↑ absorpcia lieku – AUC o 50 %	vyhýbať sa použitiu výživových doplnkov s obsahom flavonoidov počas terapie
	tamoxifén	CYP3A4	flavonoidy pôsobia synergicky na estrogénové receptory	↑ plazmatická hladina lieku ↑ cytotoxický účinok	nepodávať spolu!
graprefruitový džús a citrusové plody	etopozid	absorpcia		↑ plazmatická hladina cytostatika ↓ AUC o 26,2 %	užívanie s 2 hodinovým odstupom
	ondasterón	CYP3A4		↑ plazmatická hladina	
kofeín	dexametazón		podanie vysokých dávok kofeínu ovplyvní hladinu kortikoidov	↑ plazmatická hladina lieku a NÚL hypokaliémia	chronické konzumovanie neovplyvní hladinu kortikoidu ale vyhýbať sa konzumovaniu tým ktorí nepijú kávu denne
	erlotinib	CYP1A2		↑ plazmatická hladina lieku ↓ množstvo metabolitov ↑ NÚL	obmedziť konzumovanie kofeínu počas liečby
	ondansetrón	CYP1A2		↑ plazmatická hladina lieku, ↓ množstvo metabolitov	obmedziť príjem kofeínu
ľubovník bodkovaný	aprepitant	CYP3A4			
	etopozid	CYP3A4		↑ metabolizmus etopozidu na neaktívne metabolity	nepodávať spolu!
	imatinib	CYP3A4		↓ plazmatická hladina lieku	nepodávať spolu!
	irinotekán	CYP3A4		↓ plazmatická hladina lieku ↓ AUC o 42 %	nepodávať spolu!
	tamoxifén	CYP2C9		↓ plazmatická hladina lieku	nepodávať spolu!
ploštičnik hrozňatý	cisplatina		neznámy mechanizmus	↓ cytotoxicitu lieku	neužívať počas terapie
	docetaxel		neznámy mechanizmus	potenciácia cytostatického účinku	neužívať počas terapie
	doxorubicín		neznámy mechanizmus	potenciácia cytostatického účinku	neužívať počas terapie
sójové izoflavonoidy	paklitaxel	P-glykoproteín		↑ systematická expozícia cytostatika ↑ toxicita ↓ rezistenciu na liek	neužívať počas liečby prípravky s obsahom sóje
	tamoxifén	CYP1A2		môže ↑ aj ↓ preventívny účinok v závislosti od zložiek rastlín	neužívať počas liečby prípravky s obsahom sóje
tryptofán	ondansetrón		aditívne serotonergné pôsobenie	vznik serotoninového syndrómu	nepodávať spolu
vitamín C	bortezomib		chemická inkompatibilita	↓ účinok	počas liečby sa nesmú užívať
	bortezomib		chemická inkompatibilita	↓ účinok	počas liečby sa nesmú užívať
zelený čaj	irinotekán		neznámy mechanizmus	↑ hladina lieku a ↓ hladina metabolitov	počas liečby sa nesmie konzumovať zelený čaj



◀ **Obrázok č. 1:** Účinok hyperforínu na liečbu irinotekanom. Hyperforín, aktívna zložka ľubovníka bodkovaného, sa viaže a aktivuje receptor tehotenského X (PXR). Po aktivácii tvorí PXR heterodimér s receptorom 9-cis kyseliny retinovej (RXR) a tento komplex sa viaže na prvky xenobiotickej odozvy (PXRE) v géne cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4). Transkripcia génu je zvýšená a tvorí sa viac CYP3A4, čím sa zvyšuje metabolizmus irinotekanu na neaktívny oxidovaný irinotekán metabolit. (<https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1634/theoncologist.11-7-742>)

Literatúra

Tóthová, K., Vicenová, A., Tárnoková, D.: Interakcie cytostatik s prírodnými liečivami a s výživovými doplnkami. I. Komárňanská onkologická konferencia, poster
 Czigle Sz., Tóth, J.: Fytofarmaká a potraviny – klinický významné interakcie. Raabe Slensko, 2016.
 Williamson, E., Driver S., Baxter K.: Stockley's Herbal Medicines Interactions, Second edition, Pharmaceutical Press 2013