

## Interakcje leków związane z transporterem OATP

### *Drug interactions associated with OATP transporter*

**Magdalena Firlej**

Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek

### Streszczenie

Organizm ludzki, aby prawidłowo funkcjonować, musi stale transportować przez bariery biologiczne różnorodne substancje, zarówno ksenobiotyki, jak i związki endogenne. Obok białek ABC (ang. *ATP-binding cassette*) istotną rolę w transporcie wielu leków odgrywa rodzina białek SLC (ang. *solute carrier*). Bardzo liczną grupę wchodzącą w skład tych ostatnich stanowią polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transport polypeptide*). Ekspresja transporterów OATP w takich narządach jak wątroba, nerki, jelito, czy bariera krew- mózg sprawia, że mają one znaczący wpływ na absorpcję, dystrybucję oraz eliminację wielu leków. Ponadto transportery te zaangażowane są w liczne, klinicznie istotne interakcje. Zmiana aktywności białek OATP, a w szczególności OATP1B1, OATP1A2, OATP1B3 oraz OATP2B1 może wywierać znaczący wpływ na parametry farmakokinetyczne, a w konsekwencji skuteczność niektórych leków. Niniejszy artykuł stanowi przegląd wybranych interakcji zachodzących z udziałem transporterów OATP. (*Farm Współ 2016; 9: 73-77*)

*Słowa kluczowe: polipeptydy transportujące aniony organiczne, transporter OATP, interakcje leków, farmakokinetyka*

### Summary

To function properly, human body constantly transports various substances, both xenobiotics and endogenous components, through the biological barriers. Apart from ABC (ATP-binding cassette) proteins, also SLC (solute carrier) family plays an important role in the transport of many drugs. A very large group of SLC are organic anion transporting polypeptides (OATPs). Expression of OATP transporters in organs such as liver, kidney, intestine or blood brain barrier causes that they have significant influence on absorption, distribution and elimination of many drugs. Furthermore, these transporters are involved in many clinically relevant interactions. Change of activity of OATP proteins, especially OATP1B1, OATP1A2, OATP1B3 and OATP2B1 may have a significant influence on the pharmacokinetics parameters and consequently the efficacy of some drugs. This article is an overview of selected interactions associated with OATP transporters. (*Farm Współ 2016; 9: 73-77*)

*Keywords: organic anion transporting polypeptides, OATP transporter, drug interactions, pharmacokinetics*

Interakcje leków definiowane są jako wzajemny wpływ dwóch lub więcej równocześnie przyjmowanych leków, wskutek czego zmienia się końcowy efekt działania niektórych z nich. W zależności od mechanizmu tego zjawiska wyróżniamy interakcje w fazie farmaceutycznej (niezgodności recepturowe), interakcje farmakodynamiczne oraz interakcje farmakoki-

netyczne [1]. Przykładem tych ostatnich są interakcje zachodzące na poziomie białek transportujących [2].

Organizm ludzki, aby prawidłowo funkcjonować, musi nieustannie transportować przez bariery biologiczne rozmaite substancje, zarówno ksenobiotyki, jak i związki endogenne [3]. Na szczególną uwagę zasługuje kierowany transport leków przez błony biologiczne,

zbudowane ze spolaryzowanych komórek, nazywany transportem wektorowym. Ten typ transportu odgrywa zasadniczą rolę w wydalaniu leków z żółcią i moczem, jak również w ich jelitowej absorpcji. Za transport wektorowy odpowiedzialne są dwie rodziny białek: transportery ABC (ang. *ATP-binding cassette*) oraz SLC (ang. *solute carrier*) [3,4]. Liczną grupę wchodzącą w skład tych ostatnich stanowią polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transport polypeptide*) [5].

Podobnie jak inne białka z rodziny SLC, przenośniki OATP umiejscowione są na naczyniowym biegunie hepatocytów, jednakże wielu przedstawicieli tej grupy zlokalizowanych jest także w innych tkankach [5], co przedstawiono w tabeli 1. Ekspresja białek OATP w licznych narządach, tj. wątroba, jelito cienkie, nerki, spłot naczyniówkowy, czy bariera krew-mózg, determinuje ich znaczącą rolę w absorpcji, dystrybucji oraz eliminacji ksenobiotyków [6].

Tabela I. Geny kodujące ważniejsze polipeptydy transportujące aniony organiczne oraz miejsca występowania OATP w organizmie [3,7]

Table I. The genes encoding one of the most important organic anion transporting polypeptides and the locations of OATPs in human body [3,7]

Nazwa genu	Nazwa białka	Miejsce występowania
SLCO1A2	OATP1A2	wątroba, nerki, mózg, jelito
SLCO1B1	OATP1B1	wątroba
SLCO1B3	OATP1B3	
SLCO2B1	OATP2B1	wątroba, jelito, serce, nerki, łożysko, płuca

Grupa białek OATP charakteryzuje się szerokim wachlarzem substratów, do których zaliczane są przede wszystkim anionowe cząsteczki o amfipatycznych właściwościach oraz dużej masie cząsteczkowej wynoszącej ponad 450 kD. Należą do nich m.in. steroidy, sole żółciowe, barwniki organiczne, anionowe oligopeptydy

Tabela II. Przykłady leków będących substratami lub inhibitorami białek OATP [3,7,12]

Table II. Examples of drugs which are substrates or inhibitors of OATPs [3,7,12]

OATP	Substrat	Inhibitor
OATP1B1	benzylpenicylina, enalapril, hormony tarczycy, glibenklamid, feksofenadyna, metotreksat, olmesartan, ryfampicyna, statyny (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna), sulfasalazyna, walsartan	17β- estradiol, atazanawir, cyklosporyna A, diklofenak, glibenklamid, karbamazepina, ketokonazol, makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna), repaglinid, ryfampicyna, ryfamycyna, sildenafil, spironolakton, sartany (telmisartan, walsartan), statyny (atorwastatyna, lowastatyna, prawastatyna, simwastatyna)
OATP1A2	digoksyna, erytromycyna, feksofenadyna, imatynib, lewofloksacyna, metotreksat, rokuronium, sakwinawir, statyny (pitawastatyna, rosuwastatyna), tyroksyna	hesperydyna, naryngenina, ryfampicyna, ryfamycyna, soki owocowe (grejfrutowy, jabłkowy, pomarańczowy), werapamil
OATP1B3	digoksyna, docetaksel, enalapril, erytromycyna, feksofenadyna, fluwastatyna, imatynib, metotreksat, paklitaksel, sartany (telmisartan, walsartan)	atazanawir, cyklosporyna A, makrolidy, (erytromycyna, klarytromycyna, roksytromycyna), rymafpicyna, ryfamycyna
OATP2B1	benzylpenicylina, glibenklamid, feksofenadyna, siarczan 3-estronu, sulfasalazyna, statyny (atorwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna), ritonawir, telmisartan	atazanawir, cyklosporyna A, erlotynib, gemfibrozyl, glibenklamid, statyny (atorwastatyna, fluwastatyna, pitawastatyna, rosuwastatyna), telmisartan

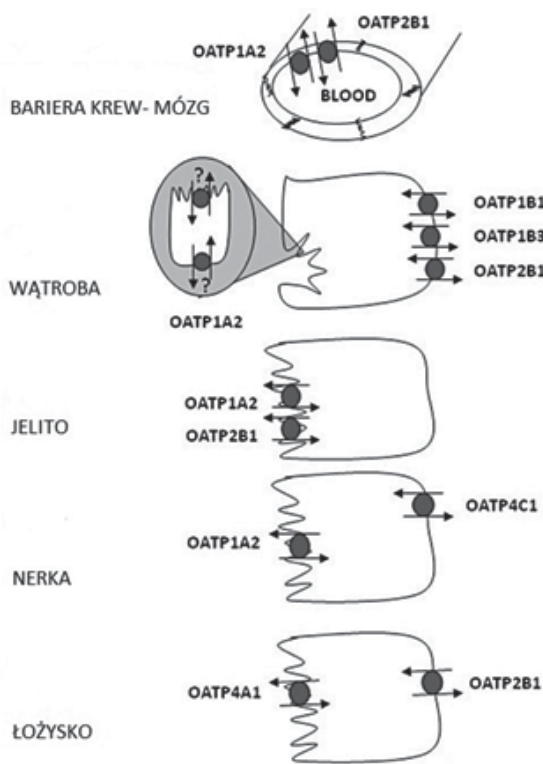
i hormony tarczycy [5,6]. Ponadto wiele z powszechnie wykorzystywanych w praktyce klinicznej leków zostało zidentyfikowanych jako substraty oraz inhibitory dla tych transporterów [7], co zostało przedstawione w tabeli 2.

Przenośniki OATP, obok białek ABC, odgrywają ogromne znaczenie w transporcie różnorodnych substancji, w tym wielu istotnych z klinicznego punktu widzenia leków [5,7]. Transportery OATP występujące w bazolateralnej błonie hepatocytów ułatwiają wchłanianie leków z krwi do komórek wątroby. Zważając na fakt, iż enzymy metabolizujące leki znajdują się wewnątrz hepatocytów, wychwyt wątrobowy za pośrednictwem przenośników OATP, jest warunkiem niezbędnym do biotransformacji leków [10]. Inhibicja transporterów OATP występujących w hepatocytach może prowadzić do zwiększenia biodostępności doustnie przyjmowanych leków na skutek ograniczenia efektu pierwszego przejścia w wątrobie [6]. Niektóre z białek OATP zlokalizowane są również

na rąbku szczoteczkowym enterocytów, w świetle jelita cienkiego, gdzie odpowiadają za transport leków i pobudzają ich absorpcję. Wobec tego inhibicja białek OATP umiejscowionych w jelitach może powodować zmniejszenie wchłaniania, a w konsekwencji redukcję stężenia leku we krwi. Z kolei białka OATP ulegające ekspresji w nerkach mogą odpowiadać zarówno za resorpcję, jak i eliminację ksenobiotyków wraz z moczem [9]. Ponadto przenośniki zlokalizowane w barierze krew- mózg wywierają wpływ na dystrybucję leków w OUN [11].

Modulacja aktywności OATP może prowadzić do wzrostu lub spadku wchłaniania niektórych leków, zatem znajomość potencjalnych interakcji zachodzących na tej płaszczyźnie jest niezwykle istotna w celu prowadzenia skutecznej farmakoterapii [12,13].

Wiele interakcji między lekami, które nie znajdują wyjaśnienia na etapie metabolizmu enzymatycznego, zachodzi z udziałem białek transportowych [14]. Jeden z przykładów stanowi interakcja pomiędzy cyklosporyną a statynami będącymi substratami transportera OATP1B1. Cyklosporyna w wyniku inhibicji OATP1B1 w wątrobie powoduje 4-20-krotny wzrost wartości AUC jednocześnie przyjmowanych statyn, tj. simwastatyna, lowastatyna, atorwastatyna, fluwastatyna, prawastatyna, rosuwastatyna oraz pitawastatyna [11]. Interakcja ta może skutkować ciężkimi działaniami niepożądanymi, wśród których wymienia się miopatię oraz rabdomiolizę [10]. Podczas jednoczesnego stosowania tych leków należy zmniejszyć dawkę statyn. Natomiast w przypadku pojawienia się objawów miopatii oraz u osób z niewydolnością nerek będącą następstwem rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych, należy tymczasowo przerwać podawanie statyn lub całkowicie je odstawić [15]. Wzrost dostępności biologicznej statyn (rosuwastatyny, prawastatyny, simwastatyny oraz ceriwasatyny) obserwuje się również w wyniku łącznego stosowania z gemfibrozylem, który podobnie jak cyklosporyna należy do leków hamujących OATP1B1 [2]. Cyklosporyna wpływa także na farmakokinetykę innego substratu białka OATP1B1, jakim jest repaglinid. Kajosaari i wsp. przeprowadzili badanie, w którym 12 zdrowym ochotnikom podawano 100 mg cyklosporyny przed przyjęciem 0,25 mg repaglinidu. Cyklosporyna spowodowała znaczny wzrost  $C_{max}$  leku przeciwcukrzycowego w osoczu w wyniku zahamowania aktywności CYP3A4 oraz OATP1B1 pośredniczącego w jego wychwycie wątrobowym. Interakcja ta może skutkować zwiększeniem



Rycina 1. Ekspresja białek OATP w różnych tkankach [9]

Figure 1. Expression of OATPs in various tissues [9]

hipoglikemizującego działania repaglinidu, a co za tym idzie wzrostem ryzyka niedocukrzenia [16]. Poza hamowaniem aktywności OATP1B1, cyklosporyna jest również inhibitorem OATP1B3, zatem może wchodzić w interakcje także z lekami stanowiącymi substraty dla tego przENOŚnika, tj. digoksyna, docetaksel, paklitaksel, erytromycyna, czy enalapril [7]. Kolejnym przykładem interakcji, zachodzącej z udziałem transportera OATP, jest wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę bozentanu. Van Giersbergen i wsp. dowiedli, że ryfampicyna powoduje znaczący wzrost stężenia bozentanu we krwi w wyniku hamującego działania na OATP1B1 oraz OATP1B3 w wątrobie [17].

Poza interakcjami typu lek-lek, duże znaczenie odgrywa także zmiana efektu działania leku powodowana przez równocześnie przyjmowaną żywność [2]. Niektóre soki owocowe, tj. grejpfrutowy, pomarańczowy, czy jabłkowy zawierają składniki (m.in. naryngeninę, hesperydynę i kwercetynę) wykazujące zdolność do inhibicji białek OATP. Prowadzi to do zmniejszonego wchłaniania z przewodu pokarmowego niektórych leków przeciwalergicznych, antybiotyków, czy  $\beta$ -adrenolityków. Efekt działania soków owocowych na transportery OATP utrzymuje się prawdopodobnie do 4 godzin, a ich wpływ uznaje się za istotny przy objętości minimum 200 ml. Wobec tego w celu uniknięcia interakcji zaleca się zachowanie co najmniej 4-godzinnego odstępu czasu pomiędzy przyjęciem leku, a spożyciem wyżej wymienionych napojów [18,19].

Badania przeprowadzone przez George i wsp. wykazały, że jednoczesne przyjmowanie soku grejpfrutowego, pomarańczowego lub jabłkowego (łącznie 1200 ml w ciągu 3 h) z feksofenadyną (2 x 60 mg) powoduje znaczny spadek  $C_{max}$  i AUC leku, przy jednoczesnym braku zmian w wartości  $t_{max}$ . Eksperyment ten dowiódł, że wymienione soki są silnymi inhibitorami OATP1A2, co powoduje zahamowanie wychwytu feksofenadyny w jelitach, a tym samym zmniejszenie jej dostępności biologicznej [20]. Do leków transportowanych przez OATP1A2 należy także lewotyroksyna. Jednoczesne przyjmowanie L-tyroksyny i soku grejpfrutowego lub pomarańczowego może prowadzić do spadku stężenia leku w stanie stacjonarnym, a w konsekwencji do niedostatecznego leczenia [21]. Interesujące wyniki otrzymał zespół pod kierownictwem Misaka w badaniu wpływu zielonej herbaty na parametry farmakokinetyczne nadololu. Wykazano, że spożywanie 700 ml zielonej herbaty, dwa razy dziennie, w ciągu 2 tygodni,

powoduje spadek  $C_{max}$  oraz AUC nadololu odpowiednio o 85,3% i 85,0%, co skutkuje wyraźnym zmniejszeniem efektu hipotensyjnego leku. Mechanizm tej interakcji polega najprawdopodobniej na hamowaniu aktywności OATP1A2 przez katechiny zawarte w zielonej herbacie [22]. Wykazano także zmniejszoną biodostępność dla niektórych  $\beta$ -adrenolityków podawanych doustnie, będących substratami OATP1A2, tj. acebutolol, celiprolol, talinolol w połączeniu z sokiem grejpfrutowym oraz dla atenololu i celiprololu po jednoczesnym przyjęciu z sokiem pomarańczowym [21]. Z kolei Tapaninen i wsp. dokonali analizy wpływu soków owocowych na parametry farmakokinetyczne aliskirenu. Dowiedziono, że sok pomarańczowy oraz jabłkowy powodują wyraźny spadek  $C_{max}$  oraz AUC aliskirenu, przy jednoczesnym braku wpływu na  $t_{0,5}$  oraz Cl leku. U podstaw tej interakcji leży najprawdopodobniej hamowanie jelitowego wchłaniania aliskirenu przy udziale OATP2B1. Wobec tego badacze zalecają unikania łącznego stosowania tego leku z sokami owocowymi [23].

Tabela III. Zmiany w absorpcji wybranych leków powodowane przez 200-600 ml soku grejpfrutowego, pomarańczowego lub jabłkowego [18]

Table III. The changes in absorption of selected drugs caused by 200-600 ml grapefruit, orange or apple juice [18]

Lek	Spadek absorpcji
atenolol	40%
aliskiren	około 60%
ciprofloksacyna	około 20%
feksofenadyna	około 40%
lewofloksacyna	7%
lewotyroksyna	11%

Podsumowując, aktywność białek OATP, a w szczególności OATP1B1, OATP1A2, OATP1B3 oraz OATP2B1 wywiera istotny wpływ na parametry farmakokinetyczne niektórych leków. Wobec tego osobnicza zmienność genów kodujących OATP oraz hamowanie ich aktywności może pociągać za sobą klinicznie istotne konsekwencje [7]. Pomimo iż niektóre białka z rodziny OATP zostały do tej pory bardzo szczegółowo scharakteryzowane, wiele pytań dotyczących omawianych transporterów wciąż pozostaje bez

odpowiedzi. Dokładne zrozumienie molekularnych podstaw szerokiej specyficzności substratowej tych białek oraz szczegółowe określenie roli poszczególnych przenośników OATP w farmakologii wymaga dalszych badań [6].

#### Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Firlej  
 Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej  
 Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji  
 Uniwersytet Medyczny w Poznaniu  
 ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań  
 ☎ (+48 22) 627 39 86  
 ✉ firlejmagdalena@interia.pl

#### Piśmiennictwo

1. Janiec W. Farmakodynamika. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa: Wydawnictwo PZWL; 2008.
2. Wiela-Hejeńska A, Grześkowiak E, Jaźwińska- Tarnawska E i wsp. Farmacja kliniczna. Wrocław: MedPharm Polska; 2014.
3. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK i wsp. Farmakologia i Toksykologia Mutschlera. Wrocław: MedPharm Polska; 2016.
4. Buczek W. Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana. Lublin: Wydawnictwo Czelej; 2010.
5. Kaczmarek M, Kurzawski M, Drożdż M. Transportery leków. Probl Tel Monitorowanej. 2008;19(1):49-58.
6. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. Pflugers Arch. 2004;447(5):653-65.
7. Kalliokoski A, Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol. 2009;158(3):693-705.
8. Zielińska- Psuja B, Sapota A, Casarett & Doull Podstawy Toksykologii. Wrocław: MedPharm Polska; 2014.
9. Roth M, Obaidat A, Hagenbuch B. OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. Br J Pharmacol. 2012;165(5):1260-87.
10. Fahrmayr C, Fromm MF, König J. Hepatic OATP and OCT uptake transporters: their role for drug-drug interactions and pharmacogenetic aspects. Drug Metab Rev. 2010;42(3):380-401.
11. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. Pharmacogenomics. 2007;8(7):787-802.
12. Karlgren M, Vildhede A, Norinder U i wsp. Classification of inhibitors of hepatic organic anion transporting polypeptides (OATPs): influence of protein expression on drug-drug interactions. J Med Chem. 2012;55(10):4740-63.
13. Regulska K, Stanisz B, Regulski M, Gieremek P. Molekularne podstawy interakcji międzylekowych w terapii nowotworów jelita grubego. Postepy Hig Med Dosw (online). 2014;68:209-26.
14. Müller F, Fromm MF. Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions. Pharmacogenomics. 2011;12(7):1017-37.
15. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandimmun Neoral.
16. Kajosaari LI, Niemi M, Neuvonen M i wsp. Cyclosporine markedly raises the plasma concentrations of repaglinide. Clin Pharmacol Ther. 2005;78(4):388-99.
17. van Giersbergen PL, Treiber A, Schneiter R i wsp. Inhibitory and inductive effects of rifampin on the pharmacokinetics of bosentan in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2007;81(3):414-9.
18. <http://pharmacistsletter.therapeuticresearch.com/pl/ArticlePDF.aspx?cs=&s=PL&DocumentFileID=91843&DetailID=290101&SegmentID=5166>
19. Andrade C, Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. J Clin Psychiatry. 2014;75(11).
20. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF i wsp. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. Clin Pharmacol Ther. 2002;71(1):11-20.
21. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(5):645-55.
22. Misaka S, Yatabe J, Müller F i wsp. Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. Clin Pharmacol Ther. 2014;95(4):432-8.
23. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Orange and apple juice greatly reduce the plasma concentrations of the OATP2B1 substrate aliskiren. Br J Clin Pharmacol. 2011;71(5):718-26.