

Hamowanie glukuronidacji przez inhibitory kinazy tyrozynowej przyczyną interakcji międzylekowych

Inhibition of glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors as a reason of drug-drug interactions

Joanna Porażka

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

Glukuronidacja jest procesem II fazy metabolizmu leków odpowiadającym za biotransformację dużej części substancji leczniczych. Inhibitory tej reakcji zaburzą metabolizm, co może skutkować jego przesunięciem w kierunku innego szlaku metabolicznego. Hamujący wpływ na UDP-glukuronylotransferazy wykazują m.in. stosowane w terapii przeciwnowotworowej inhibitory kinaz tyrozynowych. Liczne leki przyjmowane przez pacjentów onkologicznych oraz towarzyszące chorobie wyniszczenie organizmu czynią tą grupę chorych szczególnie narażoną na wystąpienie interakcji międzylekowych. W artykule został opisany wpływ wybranych inhibitorów kinazy tyrozynowej na glukuronidację innych leków. (*Farm Współ 2016; 9: 1-4*)

Słowa kluczowe: hamowanie glukuronidacji, inhibitory kinazy tyrozynowej, interakcje

Summary

Glucuronidation is a reaction of phase II drugs metabolism, responsible for biotransformation of major widely used medications. Its inhibitors disorder metabolism what may results in promotion another metabolic way. Inhibition of UDP-glucuronyltransferases is exerts by tyrosine kinase inhibitors used in anticancer therapy. A lot of drugs is administered to oncological patients and that make them under high risk of drug-drug interactions. In this article influence of tyrosine kinase inhibitors on other medications' glucuronidation process was reviewed. (*Farm Współ 2016; 9: 1-4*)

Keywords: inhibition of glucuronidation, tyrosine kinase inhibitors, interactions

Wstęp

Biotransformacja jest jednym z procesów opisujących losy leków w organizmie, a poznanie jej przebiegu jest konieczne do uzyskania kompletnego profilu farmakokinetycznego substancji leczniczej, będącego istotnym elementem badań klinicznych. Biotransformację dzieli się na reakcje I fazy – są to głównie reakcje katalizowane przez enzymy z rodziny CYP450, oraz reakcje II fazy – głównie reakcje koniugacji. Celem pierwszej fazy metabolizmu jest zmniejszenie polarności substancji leczniczej, podczas gdy metabolity powstające w drugiej fazie charakteryzują się większą rozpuszczalnością niż związki macierzyste, co wiąże się z ich

ułatwioną eliminacją. Jedną z najważniejszych reakcji II fazy metabolizmu jest katalizowana przez UDP-glukuronylotransferazy (UGT) – glukuronidacja, której podlega aż 40-70% leków. W większości przypadków powstałe koniugaty nie mają aktywności biologicznej, są jednak wyjątki jak na przykład morfina czy kodeina. Zmiany w wydajności procesu glukuronidacji mogą prowadzić do zwiększenia toksyczności lub wręcz przeciwnie do braku efektów terapeutycznych leków podlegających tej reakcji. W związku z tym istotne wydaje się być poznanie jej możliwych modyfikacji w różnych sytuacjach klinicznych tj.: choroby współistniejące, zmienność osobnicza czy interakcje międzylekowe [1,2].

Dotychczas przeprowadzone badania potwierdzają, że jedną z grup leków wchodzącą w interakcje metaboliczne, a w szczególności oddziaływujące na proces tworzenia koniugatów z kwasem glukuronowym, są inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. TKI – tyrosine kinase inhibitors) stosowane w leczeniu nowotworów. Pacjenci onkologiczni stanowią grupę, w której ze względu na przyjmowanie wielu substancji leczniczych (m.in. kombinacje leków przeciwnowotworowych z różnych grup oraz licznych opioidowych i nieopiodowych leków przeciwbólowych, często w wysokich dawkach) istnieje wysokie ryzyko wystąpienia niebezpiecznych interakcji międzylekowych.

W niniejszym artykule przedstawione zostaną zagadnienia dotyczące wpływu inhibitorów kinazy tyrozynowej na wydajność procesu glukuronidacji oraz interakcji metabolicznych między TKI a lekami przyjmowanymi przez pacjentów w trakcie terapii przeciwnowotworowej.

Gefitynib

Głównym wskazaniem do zastosowania gefitynibu jest niedrobnokomórkowy rak płuc, jednak stosuje się go z powodzeniem również w leczeniu innych nowotworów złośliwych z aktywną mutacją EGFR (ang. *anti-epidermal growth factor receptor*), tj. nowotwory płuc czy jelita grubego i odbytu [3,4]. W terapii raka jelita grubego najczęściej stosowanym lekiem jest irynotekan, którego aktywny metabolit (SN-38) wykazuje 100-1000 razy większą cytotoksyczności niż lek macierzysty. Głównym szlakiem metabolicznym SN-38 jest glukuronidacja, prowadząca do powstania nieaktywnego koniugatu (SN-38G). Największy udział w sprzęganiu metabolitu irynotekanu bierze udział izoenzym UDP-glukuronylotransferaza 1A1 (UGT1A1) [5]. Liczne doniesienia potwierdzają duże znaczenie polimorfizmu genu kodującego ten izoenzym. U osób z mutacją UGT1A1*28, zaobserwowano niższy stopień glukuronidacji SN-38, co zwiększało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [6].

II faza badań klinicznych gefitynibu wykazała wzrost efektów toksycznych u pacjentów z rakiem jelita grubego, u których oprócz standardowej chemioterapii składającej się z 5-fluorouracylu, pięciowodnego folianu wapnia i irynotekanu dołączono również gefitynib [7]. Podobną sytuację zaobserwowano również w doświadczeniu przeprowadzonym 3 lata później. Ze względu na potwierdzony brak interakcji między gefitynibem i 5-fluorouracylem, najbardziej prawdopo-

dobna wydawała się być interakcja zachodząca między badanym lekiem a irinotekaniem [8].

Badania *in vitro* przeprowadzone w 2009 roku przez Liu i wsp. wykazały, że gefitynib kometycyjnje hamuje nie tylko izoformy UGT1A1, ale również UGT1A7, UGT1A9 oraz UGT2B7, co może mieć szczególnie istotne znaczenie dla leków metabolizowanych wyłącznie przez jeden izoenzym [9].

Kolejne doświadczenie również potwierdza inhibicję UGT1A1 przez gefitynib. Na podstawie danych z badań *in vitro* stwierdza się ryzyko wzrostu AUC SN-38 o 149%, gdy gefitynib zostanie podany w dawce 700 mg/dobę. Nie potwierdzono zwiększonej ekspozycji na SN-38 przy mniejszych dawkach gefitynibu [10].

Chociaż ta interakcja wydaje się być niebezpieczna, to może ona zastać wykorzystana klinicznie. Furman i wsp. zaobserwowali znaczący wzrost biodostępności doustnego irinotekanu podanego z gefitynibem. Stężenia SN-38 po podaniu doustnego irynotekanu łącznie z gefitynibem były porównywalne z tymi osiąganymi wyłącznie po podaniu formy dożylniej, a zastosowanie tej kombinacji leków uznano za dobrze tolerowane i bezpieczne [11].

Erlotynib

Li i wsp. poza gefitynibem sprawdzili również jak na aktywność UDP-glukuronylotransferazy wpływa erlotynib. Na podstawie badań *in vitro* oszacowano, że podanie erlotynibu w dawce 100 mg/dobę bądź wyższej może skutkować ok. 30 % wzrostem AUC leków metabolizowanych głównie przez UGT1A1, w związku z inhibicją izoenzymu przez erlotynib. Ryzyko wystąpienia interakcji międzylekowej jest znacznie wyższe niż w przypadku gefitynibu [10].

Podobnie jak dla gefitynibu istnieje duże prawdopodobieństwo interakcji erlotynibu z irynotekaniem. Erlotynib wykazuje niekompetycyjną i wprost proporcjonalną do dawki inhibicję glukuronylotransferazy. Upośledzona glukuronidacja, a co za tym idzie zwiększone stężenie SN-38 może objawiać się takimi działaniami niepożądanym irynotekanu jak biegunka, nudności czy neutropenia, w wyniku znacznego wzrostu stężenia SN-38 [12].

Nilotynib

Główny metabolit irynotekanu został także wykorzystany w badaniu oceniającym wpływ nilotynibu na proces glukuronidacji zachodzący w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby. Potwierdzono niekompe-

tycyjną inhibicją izoenzymu UGT1A1, a na podstawie wartości stałej szybkości inhibicji (K_i) oszacowano, że wartości pola powierzchni pod krzywą (AUC) leków metabolizowanych przy udziale tego enzymu mogą być ponad dwukrotnie wyższe, gdy leki te są podawane razem z nilotynibem [13].

Inne badanie wykazało, że nilotynib jest selektywnym inhibitorem izoenzymu UGT1A1. Ten fakt wyklucza m.in. interakcję nilotynibu z paracetamolem, który ulega biotransformacji przede wszystkim przy udziale izoenzymu UGT1A6, a na którego aktywność nie ma wpływu nilotynib [14].

Imatynib

Podczas badań klinicznych imatynibu odnotowano przypadki zgonów z powodu ostrej niewydolności wątroby, a do tej pory u 0,5% chorych z przewlekłą białaczką szpikową konieczne było przerwanie leczenia właśnie z powodu hepatotoksyczności leku [15]. Od dawna znany jest również toksyczny wpływ paracetamolu na wątrobę. Acetaminofen w 60% jest metabolizowany poprzez glukuronidację do nieaktywnych metabolitów, a tylko niewielka jego część ulega przemianie do hepatotoksycznej N-acetylo-p-benzochinoiminy. Jednak istnieje ryzyko, że zahamowanie procesu glukuronidacji może spowodować przesunięcie metabolizmu w kierunku utleniania przez CYP450, co będzie skutkowało nadmierną

produkcją toksycznego metabolitu [16]. W związku z tym właśnie połączenie tych dwóch leków uznano za prawdopodobną przyczynę ostrej niewydolności wątroby u 51-letniej kobiety z przewlekłą białaczką szpikową (CML, ang. *chronic myeloid leukemia*) leczonej metanosulfonianem imatynibu w dawce 400 mg/dobę, przyjmującej jednocześnie acetaminofen (500-1000 mg/dobę) [15].

Chociaż badania *in vitro* potwierdzają hamujący wpływ imatynibu na O-glukuronidację paracetamolu, to doświadczenie przeprowadzone wśród 12 pacjentów z CML wykazało, że podanie doustnego paracetamolu (1000 mg/dobę) pacjentom leczonym imatynibem w dawce 400 mg/dobę jest bezpieczne i nie ma konieczności modyfikacji dawki żadnego z leków [17].

Warto jednak zauważyć, że badania *in vivo* zostały przeprowadzone wśród Koreańczyków, a analiza metabolizmu acetaminofenu wykazała znaczące różnice metabolizmie paracetamolu u przedstawicieli różnych ras, zaobserwowano m.in. przesunięcie metabolizmu leku w kierunku sulfatacji u Chińczyków w porównaniu z rasą Kaukaską [18].

Podsumowanie

Inhibitory kinaz tyrozynowych to grupa leków, która wchodzi w liczne interakcje. Badania *in vitro* oraz *in vivo*, potwierdzają hamujący wpływ TKI na UDP-glukurylotransferazy. Jak pokazują staty-

Tabela I. Hamowanie glukuronidacji leków przez TKI

Table I. Inhibition of drugs glukuronidation by TKI

TKI	typ inhibicji	hamowany izoenzym	Min. dawka TKI, przy której zachodzi interakcja	zmiana parametrów PK drugiego leku
gefitynib[10]	kompetycyjny nieselektywny	UGT1A1 UGT1A7 UGT1A9 UGT2B7	700 mg/dobę	149 % wzrost AUC SN-38
erlotynib[10]	niekompetycyjny nieselektywny	UGT1A1 UGT1A3 UGT2B7 UGT1A9	100 mg/dobę	30 % AUC leków metabolizowanych przez UGT1A1
nilotynib[13]	niekompetycyjny selektywny	UGT1A1		dwukrotny wzrost AUC leków metabolizowanych przez UGT1A1
imatynib[17]	mieszany	UGT1A1 UGT1A9 UGT2B15	400 mg 2 razy na dobę	51 % wzrost AUC paracetamolu
sorafenib[19]	mieszany nieselektywny	UGT1A1 UGT1A9	400 mg 2 razy na dobę	Znacząco obniżony klirens SN-38

styki, reakcji glukuronidacji ulega 1 na 10 z dwustu najczęściej przepisywanych leków, a jej inhibicja może być przyczyną wielu istotnych klinicznie interakcji metabolicznych. Szczególny przypadek stanowią leki, których glukuronidy wykazują aktywność farmakologiczną jak na przykład morfina, której główny metabolit (morfino-3-glukuronid) działa antagoni- styczne do leku macierzystego, w przeciwieństwie do morfino-6-glukuronidu, którego działanie przeciw- bólowe jest silniejsze niż morfiny. Podobną zależność zaobserwowano także dla kodeiny i jej glukuronidów. Oznacza to, że hamowanie glukuronidacji może mieć

wpływ zarówno na bezpieczeństwo, jak i efektywność farmakoterapii [20].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Joanna Porażka

Studenckie Koło Naukowe Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ joanna.porazka@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Jancovaa P, Anzenbacherb P, Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010;154(2):103-6.
2. Medejko B, Mazerska Z. UDP-glukuronylotransferazy w metabolizmie detoksykacyjnym i aktywacyjnym związków endogennych oraz ksenobiotyków. Postępy Biochemii. 2011;57(1):49-62.
3. Karta charakterystyki gefitynibu European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/docs/pl - PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf data wejścia 08.05.2016.
4. Meder J. Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego; 2011.
5. Xie R, Mathijssen RHJ, Sparreboom A i wsp. Pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites: A population analysis. J Clin Oncol. 2002;20:3293-3301.
6. Toffoli G, Cecchin E, Corona G i wsp. The Role of UGT1A1*28 Polymorphism in the Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. 2006;24(19):3061-8.
7. Veronese ML, Sun W, Giantonio B i wsp. A phase II trial of gefitinib with 5-fluorouracil, leucovorin, and irinotecan in patients with colorectal cancer. Br J Cancer. 2005;92:1846-9.
8. Santoro A, Comandone A, Rimassa L i wsp. A phase II randomized multicenter trial of gefitinib plus FOLFIRI and FOLFIRI alone in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2008;19:1888-93.
9. Liu Y, Ramirez J, House L i wsp. Comparison of the drug-drug interactions potential of erlotinib and gefitinib via inhibition of UDP-glucuronosyltransferases. Drug Metab Dispos. 2010;38(1):32-9.
10. Li W, Yafei Xing Y, Yong Liu Y. Inhibition of SN-38 glucuronidation by gefitinib and its metabolite. Cancer Chemother Pharmacol. 2015;75:1253-60.
11. Furman WL, Navid F, Daw NC. Tyrosine Kinase Inhibitor Enhances the Bioavailability of Oral Irinotecan in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors. J Clin Oncol. 2009;27:4599-604.
12. Liu Y, Ramirez J, House L i wsp. The UGT1A1*28 Polymorphism Correlates with Erlotinib's Effect on SN-38 Glucuronidation. Eur J Cancer 2010;46(11):2097-103.
13. Fujita K, Sugiyama M, Akiyama Y. The small-molecule tyrosine kinase inhibitor nilotinib is a potent noncompetitive inhibitor of the SN-38 glucuronidation by human UGT1A1. Cancer Chemother Pharmacol. 2011;67:237-41.
14. Limei A, Liangliang Zhu, Lu Yang i wsp. Selectivity for inhibition of nilotinib on the catalytic activity of human UDP-glucuronosyltransferases. Xenobiotica. 2014;44(4):320-5.
15. Ridruejo E, Cacchione R, Villamil AG i wsp. Imatinib-induced fatal acute liver failure. World J Gastroenterol. 2007;13(48):6608-11.
16. Ward B, Aleksander-Williams J. Paracetamol revisited: A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. Acute Pain. 1999;2(3):139-49.
17. Liu Y, Ramirez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. Br J Clin Pharmacol. 2011;71:917-20.
18. Critchley JA, Critchley LA, Anderson PJ i wsp. Differences in the single oral-dose pharmacokinetics and urinary excretion of paracetamol and its conjugates between Hong Kong Chinese and Caucasian subjects. J Clin Pharm Ther. 2005;30:179-84.
19. Thomas-Schoemann A, Blanchet B, Bardin C. Drug interactions with solid tumour-targeted therapies. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;89(1):179-96.
20. Fisher MB, Paine MF, Strelevitz TJ, Wrighton SA. Morphine Glucuronosyltransferase Activity in Human Liver Microsomes is Inhibited by a Variety of Drugs that are Co-administered with Morphine. Drug Metabol Rev. 2001;33(3&4):273-97.