

С.О. Шалімов  
С.О. Сівкович  
І.В. Шепеленко

Інститут онкології  
АМН України, Київ, Україна

## ДЕЯКІ ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ НОВОУТВОРЕННЯ

**Ключові слова:** злоякісні новоутворення, медикаментозна терапія, механізми взаємодії препаратів.

**Резюме.** У статті представлені сучасні дані про основні фундаментальні фармакологічні, фармакодинамічні та патофізіологічні механізми медикаментозної, головним чином поєднаної, терапії при лікуванні хворих онкологічного профілю.

На сучасному етапі розвитку онкологічної науки та практики сумісне призначення кількох лікарських засобів досить часто виявляється необхідним у зв'язку з наявністю множинної патології та множинних симптомів, а також необхідності додаткового лікування і/або профілактики побічних ефектів й ускладнень протиракової терапії, що підвищує сумарний ризик виникнення несприятливих реакцій [1]. Цей ризик значно зростає із збільшенням кількості препаратів, що їх одночасно приймає хворий.

Виключно вузька грань безпеки більшості протипухлинних лікарських засобів призводить до того, що звичайна терапевтична тактика може перетворитися на загрозу для життя хворого, особливо за умов необхідності призначення обов'язкового додаткового лікування, а також, що ще гірше, коли застосовують безконтрольний підхід за принципом: лікувати усіма препаратами.

Злоякісне новоутворення розвивається протягом доволі тривалого періоду, в який виникають численні взаємодії «пухлина — пацієнт», що, як правило, встановлюють біохімічну, ендокринологічну й імунологічну рівновагу на деякий термін. Проте останній триває до того моменту, коли пухлина досягає своєї «критичної точки», і цей баланс порушується. Саме тому при клінічній маніфестації пухлини відзначають, як правило, її швидкий ріст та руйнівний потенціал, який уже не можуть ефективно контролювати захисні механізми організму.

Хірургічне та променеве лікування позитивно впливає на стан взаємодії «пухлина — пацієнт», медикаментозна терапія має унікальний вплив на цей тандем [2]. Ефекти хіміотерапії визначаються фармакокінетичною взаємодією між організмом хворого та лікарським засобом і/або фармакодинамічними взаємодіями між препаратом і пухлиною. Чутливість пухлини та токсичність препарату є головними чинниками, що зумовлюють клінічний курс, терапевтичну відповідь, а також результат.

Потенціал деструкції пухлини та токсичність лікарського засобу, як правило, корелюють з дозою препарату [3]. Оптимальним дозуванням є таке,

при якому досягають максимальної терапевтичної дії при мінімальній токсичності. Це правило необхідно застосовувати з урахуванням домінуючих терапевтичних властивостей препарату та індивідуальної переносимості токсичних реакцій пацієнтом [4, 5].

Саме тому на ефекти застосування антинеопластичних препаратів з виключно вузькою межею безпеки безпосередньо впливає велика кількість часто непередбачених чинників, що може призвести й до фатального кінця, зумовленого недостатнім або надлишковим лікуванням. Запобігання розвитку токсичних реакцій є однією з першочергових задач при застосуванні протиракових препаратів [6, 7].

Серед ряду потенційних факторів ризику, пов'язаних із лікуванням пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, одне з перших місць належить конкурентній взаємодії багатьох лікарських засобів [1].

Вік хворого є єдиним непрямим фактором розвитку небажаних лікарських реакцій [8]. Кількість побічних ефектів, безумовно, збільшується з віком хворого. Особам старшого віку дуже часто призначають багато лікарських засобів від різних захворювань чи симптомів їх основних хвороб, що потребують специфічного лікування, а також з метою мінімізації побічних ефектів інших (фармакологічних) препаратів. Поєднане використання 6–12 препаратів зумовлює ризик розвитку побічних ефектів, а конкурентне застосування 13 або більше лікарських засобів підвищує його у 10 разів. Це можна спостерігати у пацієнтів терапевтичного профілю навіть частіше, ніж у хворих онкологічного профілю, у останніх призначення комплексу препаратів, імовірно, ще сильніше підвищує їх токсичність [9, 10].

Непомірне зростання токсичних реакцій пов'язане, швидше за все, з розвитком великої кількості специфічних реакцій, зумовлених не тільки спільними ефектами всіх препаратів, але й головним чином значним посиленням їх впливу як на організм хворого, так і на його основне захворювання.

Ефективність терапії хворих онкологічного профілю залежить від правильного досягнення препа-

ратом клітин-мішеней у адекватний час, у відповідній концентрації та дії протягом строго відведеного часу [11].

З впевненістю можна стверджувати, що пероральний шлях призначення є найбільш зручним, але разом з тим найбільш негативним щодо взаємного впливу при лікуванні кількома препаратами. На всмоктування з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) суттєво впливають такі фактори, як моторика, рН середовища, кишкова флора і токсичні ураження слизової оболонки [2, 4].

Так, наприклад, психотропні препарати і опіоїдні анальгетики часто викликають констипацію. Тривале знаходження препарату в кишечнику підвищує його всмоктування та вміст в організмі. Реабсорбція активних метаболітів, що виводяться з жовчю, також зростає у зв'язку із зниженням моторики, що зумовлює подовження періоду напіввиведення препарату з плазми крові. Навпаки, шлунково-кишковий рН, необхідний для оптимального всмоктування, може змінюватися конкурентними антацидами або  $H_2$ -блокаторами гістаміну до порога повного блокування їх всмоктування [12, 13]. Інший приклад — антибіотики. Вони зумовлюють діарею за рахунок подразнення ШКТ. У результаті прискорення проходження кишкового вмісту знижується всмоктування з ШКТ. До того ж, це стосується не тільки первинної абсорбції, але й реабсорбції активних метаболітів, які виводяться з жовчю, що може зумовити зменшення загального періоду напіввиведення усіх лікарських засобів. Токсичні ураження слизової оболонки також приводять до подібних ефектів [13].

На додаток до цих механізмів деякі препарати мають схильність до утворення сполук, що не всмоктуються, шляхом створення хелатів або внаслідок участі в іонообмінних реакціях.

Біохімічні перетворення препаратів (біотрансформація) у печінці лежать в основі медикаментозної терапії [1]. Більшість лікарських засобів повинні зв'язатися зі своїми молекулами-мішенями для здійснення системних ефектів, проте вони не можуть досягти останніх до тих пір, поки не пройдуть через біліпідний шар клітинних мембран. Це значить, що препарат повинен бути/стати розчинним у ліпідах. Ось чому препарати, що перетворюються в активні жиророзчинні форми або активні жиророзчинні метаболіти, повинні зворотно трансформуватися у водорозчинні для подальшого виведення. У цих трансформаційних процесах відіграють головну роль мікосомальні ферменти. Дозування препарату, метаболізм якого вірогідно стимульований продукцією ферментів, необхідно відповідним чином скоригувати й знову уточнити за умови припинення одночасного прийому ферментіндукуючого препарату.

Шлях введення лікарських засобів значно впливає на процеси біотрансформації. Перше проходження через печінку відіграє основну роль для пре-

паратів, які застосовують перорально, тоді як при внутрішньовенному введенні даний ефект нівелюється.

Таким чином активні лікарські засоби, що застосовують внутрішньовенно, можуть розподілятися з кров'ю по організму без втрати своєї ефективності. І навпаки, у препаратів, що активуються при проходженні через печінку, виразно знижується ефективність, оскільки неактивні форми розподіляються по всьому організму та їх значна кількість виділяється нирками ще до активації у печінці.

Зв'язування з молекулами-переносниками — це ще одна важлива кінетична детермінанта, оскільки лише вільний, інакше кажучи, незв'язаний препарат може поширюватися у тканинах [6]. Конкурентна терапія із застосуванням лікарських засобів із дуже високим рівнем білкового зв'язування може зумовити те, що препарат не поступить до специфічних місць його зв'язування, що в свою чергу спричиняє підвищення його концентрації у плазмі крові, більше поширення у тканинах, і нарешті, прискорення його елімінації нирками. Так, наприклад, короткочасно підвищені концентрації препарату в тканині та зменшений період напіввиведення найвірогідніше є наслідками такої поєднаної терапії.

Швидкість внутрішньовенного введення препарату є детермінантою зв'язування з молекулами-переносниками. Так, швидке внутрішньовенне введення препарату приводить до того, що спочатку відносно велика кількість вільного лікарського засобу потрапляє безпосередньо у тканини ще до того, як розпочався процес зв'язування з відповідними молекулами-переносниками. З іншого боку, при повільній внутрішньовенній інфузії, що триває довгий час, концентрація вільного препарату у сироватці крові значно нижча. Це зумовлено тим, що значно більша кількість препарату може зв'язатися зі своїми молекулами-переносниками при інфузії з постійною швидкістю, ніж при однократній болюсній ін'єкції.

Взаємодія з іншими препаратами з високим рівнем білкового зв'язування суттєво зменшується при внутрішньовенному введенні порівняно з повільною внутрішньовенною інфузією [3].

Ниркова екскреція також відіграє важливу роль у взаємодії лікарських засобів. На екскрецію та реабсорбцію препаратів впливають конкурентна екскреція лужних або кислих сполук через зміщення рівноваги дисоціації між різними препаратами, що не залежить від рН крові.

Незалежно від білкового зв'язування активний транспорт специфічних препаратів і пасивний транспорт слабких кислот чи слабких лужних основ може бути порушеними. Незважаючи на те, що останній ефект має невеликий клінічний ефект *per se*, він включається у різні механізми, які мають великий клінічний вплив, визначаючи ефективність і токсичність медикаментозної терапії.

Деякі взаємодії препаратів не можливо пояснити простими механізмами, що стосуються лише процесів ресорбції чи елімінації.

Фармакодинамічні взаємодії можуть виникати у результаті впливу на транспортні механізми та поширення в тканинах, внаслідок конкуренції за зв'язування з рецепторами, а також у результаті впливу на регуляторні механізми, що приводить до змін функціонального стану на рівні організму. Механізми клітинного захвату та внутрішньоклітинного ефекту є ключовою ланкою у розвитку швидкої антинеопластичної дії. Навіть комбінація різних антинеопластичних препаратів може внаслідок конкуренції за місця зв'язування з рецепторами зумовити майже цілковиту втрату ефективності, тобто звести нанівець спробу досягнення синергічних або адитивних ефектів [1].

Добре вивченими є наступні механізми взаємодії лікарських засобів.

Ефекти препаратів базуються на пригніченні метаболічних процесів (антагоністи), стимуляції метаболічних процесів (агоністи) або модуляції. Отже, наслідками взаємодії препаратів можуть бути надлишково адитивні, синергічні (потенціюючі) ефекти, адитивні ефекти, або (що відбувається дуже часто) антагоністичні ефекти. Комбінація препаратів із стимулюючими властивостями не завжди є доцільною, оскільки стимулятори характеризуються високою специфічністю і відповідно мають максимальний специфічний ефект. У схеми протиракової хіміотерапії зазвичай включають препарати з інгібіторними властивостями. Останнім часом поєднання антинеопластичних препаратів з модуляторами набуло поширення при розробці схем комбінованої терапії, що знижує загальний токсичний ефект.

Наслідки такої комбінації препаратів є доволі неоднозначні. В умовах, коли постійно збільшується кількість препаратів, що застосовують конкурентно, все складніше ідентифікувати позитивну та негативну взаємодію та включити ці дані до розроблених терапевтичних схем [15].

Деякі патофізіологічні особливості злоякісного захворювання суттєво впливають на тактику медикаментозного лікування. Вони, включаючи розміри пухлини, можуть ускладнити взаємодію препаратів. Залежно від розміру пухлини чи метастазів цей вплив може бути збільшений, що зумовлено варіабельністю васкуляризації [16]. Так, постачання крові у пухлинні клітини у тканинах головним чином відбувається через портальну вену, а мікрометастази розміром більше 3 мм у діаметрі більшою мірою залежать від артеріальної васкуляризації, у той час як макрометастази мають артеріальне кровопостачання лише у своїй центральній частині (якщо взагалі його мають), а постачання крові у край відбувається в основному через портальну систему.

Механізми активного транспорту препаратів у пухлинні клітини визначають біологічними фізико-хімічними чинниками.

Конвекція залежить від гідравлічних сил (судинний та інтерстиціальний тиск), а дифузія визначається головним чином градієнтом концентрації між судинним компартментом та інтерстиціальною тканиною. Обидва типи процесів включаються у транссудинний рух препарату й обидва залежать від розміру та площі пухлини. Некротична центральна ділянка пухлини (або метастазів) з низьким чи відсутнім судинним руслом суттєво відрізняється від сильно васкуляризованих країв. Отже, розташування препарату після його внутрішньовенної ін'єкції по краях великих метастазів є позитивним ефектом, оскільки відносно низький інтерстиціальний тиск забезпечує адекватне проникнення препарату в тканину, що створює відповідно його високу концентрацію у тканині [17, 18]. Проникнення препарату у слабо васкуляризовану центральну ділянку пухлини відбувається завдяки типово повільному процесу дифузії, а конвекція є більш стрімким процесом і створює значно вищі концентрації препарату у здоровій тканині, де антинеопластичний ефект взагалі неможливий або непотрібний, а до того ще й шкідливий.

Таким чином взаємодія лікарських засобів при лікуванні хворих на злоякісні новоутворення зумовлена не лише препаратами *per se*, але й специфічно фармакокінетичними та/або фармакодинамічними наслідками шляху чи способу введення цих препаратів.

При дослідженні взаємозв'язків та вивчення механізмів взаємодії препаратів постійно виникає ряд проблем, зумовлених недостатністю чітких даних щодо позитивних і негативних взаємодій між окремими лікарськими засобами [15]. Однак недостатність відомостей не повинна перетворитися на помилкове твердження щодо відсутності таких взаємодій взагалі. Отже, при розробці нових схем і тактик медикаментозного лікування хворих на злоякісні новоутворення необхідно завжди брати до уваги можливість негативної взаємодії препаратів, що призводить до неефективності лікування.

## ЛІТЕРАТУРА

1. **Beijnen JH, Schellens JH.** Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; **5** (8): 489–96.
2. **Aisner J.** Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64** (Suppl 5): S4–7.
3. **Lyman GH.** Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology (Williston Park)* 2006; **20** (Suppl 9): 16–25.
4. **Goodin S.** Oral chemotherapeutic agents: understanding mechanisms of action and drug interactions. *Am J Health Syst Pharm* 2007; **64** (Suppl 5): S15–24.
5. **Daly AK.** Individualized drug therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2007; **10** (1): 29–36.
6. **Kummar S, Gutierrez M, Doroshow JH, Murgo AJ.** Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol* 2006; **62** (1): 15–6.

7. **Yeh ET.** Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006; **57**: 485–98.
8. **Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al.** International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients — an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; **25** (14): 1832–43.
9. **Extermann M, Hurria A.** Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; **25** (14): 1824–31.
10. **Coyle N, Layman-Goldstein M.** Pharmacologic management of adult cancer pain. *Oncology (Williston Park)* 2007; (Suppl 2): 10–22.
11. **Sansom OJ, Maddison K, Clarke AR.** Mechanisms of disease: methyl-binding domain proteins as potential therapeutic targets in cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; **4** (5): 305–15.
12. **Goldberg GR, Morrison RS.** Pain management in hospitalized cancer patients: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; **25** (13): 1792–801.
13. **Behl D, Jatoi A.** Pharmacological options for advanced cancer patients with loss of appetite and weight. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8** (6): 1085–90.
14. **Barry E, Alvarez JA, Scully RE, et al.** Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007; **8** (8): 1039–58.

15. **de Vos FY, Willemse PH, de Vries EG, Gietema JA.** Endothelial cell effects of cytotoxics: balance between desired and unwanted effects. *Cancer Treat Rev* 2004; **30** (6): 495–513.
16. **Sivakumar B, Harry LE, Paleolog EM.** Modulating angiogenesis: more vs less. *JAMA* 2004; **292** (8): 972–7.
17. **Perez L, Danishefsky SJ.** Chemistry and biology in search of antimetastatic agents. *ACS Chem Biol* 2007; **2** (3): 159–62.
18. **Eccles SA, Welch DR.** Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet* 2007; **369** (9574): 1742–57.

## **SOME FUNDAMENTAL MECHANISMS OF DRUG THERAPY OF PATIENTS WITH MALIGNANT DISEASES**

*S.O. Shalimov, S.O. Sivkovich, I.V. Shepelenko*

**Summary.** *Contemporary data about fundamental pharmacological, pharmacodynamical and pathophysiological mechanisms of drug therapy, mainly combined, in treatment of patients with malignant diseases are presented in the article.*

---

**Key Words:** malignant diseases, drug therapy, mechanisms of drug interaction.