

**Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we
Wrocławiu**

Wydział Farmaceutyczny
Studium Kształcenia Podyplomowego

Praca specjalizacyjna z zakresu farmacji klinicznej

**Interakcje leków przeciwnowotworowych w praktyce
klinicznej**

Autor:

mgr. farm. Paweł Gadziński

Kierownik specjalizacji:

specjalista farmacji klinicznej

mgr. farm. Jakub Zublewicz

Wrocław 2025

Spis treści

1. Wstęp	3
2. Interakcje typu lek-lek (DDI).....	4
2.1. Interakcje w fazie farmaceutycznej	4
2.2. Interakcje farmakodynamiczne	6
2.3. Interakcje farmakokinetyczne	10
2.3.1. Interakcje farmakokinetyczne na etapie wchłaniania.....	10
2.3.2. Interakcje farmakokinetyczne na etapie dystrybucji.....	12
2.3.3. Interakcje farmakokinetyczne na etapie metabolizmu.....	12
2.3.4. Interakcje farmakokinetyczne na etapie eliminacji	17
3. Interakcje typu lek-jedzenie (DFI) i suplementy.....	18
4. Interakcje typu lek-zioła (DHI).....	19
5. Podsumowanie.....	22
6. Piśmiennictwo.....	23

1.Wstęp

W dobie intensywnego rozwoju terapii onkologicznych oraz rosnącej liczby pacjentów leczonych z powodu nowotworów, zagadnienie interakcji lekowych nabiera szczególnego znaczenia. Leczenie onkologiczne często opiera się na skomplikowanych schematach wielolekowych, obejmujących nie tylko leki przeciwnowotworowe, ale również szeroki wachlarz preparatów wspomagających, takich jak leki przeciwwymiotne, przeciwbólowe, przeciwzakrzepowe czy antybiotyki. W efekcie zwiększa się ryzyko wystąpienia interakcji farmakologicznych, które mogą prowadzić zarówno do zmniejszenia skuteczności terapii, jak i do nasilenia działań niepożądanych.

Pacjenci onkologiczni są szczególnie narażeni na występowanie interakcji lekowych, m.in. z powodu chorób współistniejących, częstych hospitalizacji, a także stosowania terapii wspierających, które zwiększają ryzyko pojawienia się zjawiska polipragmazji. Według badań Uniwersyteckiego Szpitala w Jenie pacjenci onkologiczni przyjmowali średnio 10,4 aktywne substancje farmaceutyczne, z czego leki przeciwnowotworowe stanowiły jedynie 2,4 leku na osobę [1]. Interakcja typu lek-lek (DDI, ang. *Drug-Drug Interaction*) jest zjawiskiem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu podanych jednocześnie leków, w wyniku którego efekt ich działania może ulec nasileniu, osłabieniu lub całkowitej zmianie [3]. Podobny wpływ mogą wywierać także składniki pokarmowe i preparaty ziołowe – wówczas mówimy odpowiednio o interakcji typu lek-jedzenie (DFI, *Drug-Food Interaction*) oraz lek-zioła (DHI, *Drug-Herb Interaction*).

Ogromna liczba innowacyjnych leków stosowanych w onkologii i hematologii wymusza opracowanie nowych, bezpiecznych strategii terapeutycznych, których celem jest minimalizowanie ryzyka wystąpienia niepożądanych i nieprzewidzianych efektów farmakologicznych. Pomocne w przewidywaniu takich zjawisk są badania naukowe, bazy danych oraz modele sztucznej inteligencji, które – analizując budowę molekularną i mechanizmy działania leków – pozwalają identyfikować potencjalnie niekorzystne połączenia. Szacuje się, że klinicznie istotne niepożądane interakcje lek-lek występują u 12–63% pacjentów, w zależności od zastosowanej metodologii i systemów klasyfikacyjnych [15]. Niekiedy interakcja lekowa może być zjawiskiem pożądanym, jak w przypadku zastosowania cyklosporyny w celu zwiększenia biodostępności doustnie podanego paklitakselu, jednak w większości przypadków prowadzi ona do działań niekorzystnych.

Interakcje lekowe można podzielić na trzy główne typy: farmakodynamiczne, farmakokinetyczne oraz farmaceutyczne. Najczęściej spotykane są interakcje farmakodynamiczne, które stanowią około 41,35%, następnie farmakokinetyczne – 40,01%, a pozostałe 18,34% to interakcje o mechanizmie nieokreślonym [2].

Celem niniejszej pracy jest omówienie mechanizmów interakcji lekowych występujących w terapii onkologicznej, przedstawienie najważniejszych przykładów oraz podkreślenie znaczenia świadomego monitorowania i prewencji tych interakcji w praktyce klinicznej.

2. Interakcje typu lek-lek (DDI)

2.1. Interakcje w fazie farmaceutycznej

Interakcje w fazie farmaceutycznej to niezgodności fizyczne lub chemiczne, które występują poza organizmem chorego, podczas przygotowywania i przechowywania leków [3]. Przykładem niepożądanego interakcji w tej fazie jest cisplatyna, która w roztworach o niskim stężeniu NaCl oraz w 5% glukozie szybko ulega hydrolizie, natomiast pozostaje stabilna w 0,9% roztworze chlorku sodu, ponieważ obecność jonów chlorkowych przesuwają równowagę hydrolizy i chroni lek przed rozkładem [12]. Z kolei oksaliplatyna ulega degradacji w obecności jonów chlorkowych i dlatego musi być przygotowywana wyłącznie w 5% roztworze glukozy [10]. Mitomycyna C degradowuje się do nieczynnego metabolitu w 5% roztworze dekstrozy, dlatego najlepiej stosować rozpuszczalniki o neutralnym pH [4].

Łączenie niektórych leków prowadzi do wytrącania się osadu. Cytarabina podawana razem z metotreksatem w tym samym worku infuzyjnym powoduje powstawanie kryształów [13]. Dokсорubicyna w kontakcie z heparyną tworzy osad, w wyniku czego obie substancje tracą aktywność [22]. Cisplatyna reaguje z męsą, tworząc nieaktywny kompleks. Połączenie fluorouracylu z etopozydem również skutkuje powstawaniem osadu [4].

Niektóre leki tracą stabilność z powodu interakcji z materiałem zestawów infuzyjnych. Etopozyd adsorbuje się na powierzchni PVC, co zmniejsza skuteczną dawkę leku – dlatego zaleca się stosowanie zestawów szklanych lub wykonanych z polipropylenu [16]. Podobny problem dotyczy paklitakselu, który dodatkowo uwalnia z PVC szkodliwy DEHP [8].

Stabilność cytostatyków może być również uzależniona od pH lub obecności innych leków. Fluorouracyl jest niestabilny w środowisku o pH poniżej 8 i nie należy go łączyć z preparatami zakwaszającymi roztwór [17]. Mitomycyna C ulega szybkiemu rozkładowi w roztworach zasadowych, dlatego wymaga środowiska neutralnego lub lekko kwaśnego [18]. W roztworach zawierających paklitaksel (0,3–1,2 mg/mL) i cisplatynę (0,2 mg/mL) w 0,9% NaCl dochodzi do utraty cisplatyny: 5–8% w ciągu 4 godzin i aż ~20% po 24 godzinach przy wyższych stężeniach paklitakselu w temperaturze 23–32 °C. Sam paklitaksel wykazywał mikrokryształową precypitację po 3 dniach w niektórych stężeniach, a we wszystkich przypadkach po 5 dniach [6][9]. Karboplatyna z paklitakselem jest stabilna w niskiej temperaturze przez około tydzień, natomiast w temperaturze pokojowej już po trzech dniach dochodzi do rozkładu około 10–12% karboplatyny [19].

Niektóre cytostatyki są wrażliwe na światło. Dakarbazyna szybko degradowuje się pod wpływem promieniowania i wymaga stosowania osłon zestawu infuzyjnego [20]. Metotreksat w dużych stężeniach również może ulegać fotodegradacji i w takich przypadkach powinien być chroniony przed światłem [21].

Nie wszystkie interakcje farmaceutyczne są niepożądane, ponieważ część z nich znajduje praktyczne zastosowanie terapeutyczne. Cisplatyna rozcieńczana w 0,9% roztworze NaCl jest stabilizowana przez obecność jonów chlorkowych, co zapobiega jej rozkładowi [11]. Z kolei w przypadku przygotowywania roztworu blinatumomabu niezbędne jest zastosowanie specjalnego roztworu stabilizującego, dodawanego do worka infuzyjnego. To właśnie jego obecność zapobiega denaturacji i agregacji białka, stabilizując strukturę cząsteczki.

Blinatumomab podczas długotrwałej infuzji (24–48 h) wymaga zastosowania specjalnego roztworu stabilizującego [88]. Temsirolimus jest lekiem przeciwnowotworowym o bardzo niskiej rozpuszczalności w wodzie, dlatego w procesie przygotowania do podania niezbędne jest użycie specjalnego rozpuszczalnika oraz roztworu rozcieńczającego. Rozpuszczalnik zapewnia stabilność i prawidłowe rozproszenie substancji czynnej, co zwiększa bezpieczeństwo podania [89].

Interakcje w fazie farmaceutycznej mają kluczowe znaczenie dla skuteczności i bezpieczeństwa terapii onkologicznej. Mogą one prowadzić do niepożądanych efektów, takich jak hydroliza, degradacja, precypitacja, adsorpcja na powierzchniach materiałów czy fotodegradacja, które skutkują utratą aktywności leków i zwiększają ryzyko powikłań u pacjenta. Jednocześnie część z tych zjawisk może być wykorzystana w praktyce jako interakcje korzystne – zapewniające stabilność, jednorodność i bezpieczeństwo stosowania preparatów. Świadomość zarówno negatywnych, jak i pozytywnych interakcji w fazie farmaceutycznej pozwala farmaceutom odpowiednio dobierać warunki przygotowania leków, minimalizować ryzyko niezgodności oraz aktywnie wspierać skuteczność terapii przeciwnowotworowej.

Tabela 1 Podsumowanie interakcji w fazie farmaceutycznej.

Lek / kombinacja	Rodzaj niezgodności	Mechanizm / efekt	Zalecenie praktyczne
Cisplatyna + <0,9% NaCl / 5% glukoza	Rozpuszczalnik (niestabilność)	Hydroliza cisplatyny spowodowana niskim stężeniem jonów Cl^-	Stosować 0,9% NaCl
Cisplatyna + mesna	Kompleksacja	Powstaje nieaktywny kompleks	Nie łączyć
Cisplatyna + paklitaksel (0,9% NaCl)	Interakcja lek–lek	W mieszaninie tych substancji zachodzi do rozkładu 20% cisplatyny w 24h. Paclitaxel ulega mikrokryształkowej precypitacji w ciągu 5 dni	Nie podawać razem, przygotować oddzielnie
Cytarabina + metotreksat	Precypitacja	Kryształy w worku infuzyjnym	Nie łączyć w jednym worku
Doksorubicyna + heparyna	Precypitacja	Tworzenie osadu, utrata aktywności	Unikać ko-infuzji
Dakarbazyne	Fotolabilność	Rozpad pod światłem	Osłona aluminiowa zestawu
Etopozyd + PVC	Adsorpcja	Utrata dawki	Używać zestawów polipropylenowych lub szklanych
5-FU + etopozyd	Precypitacja	Osad	Nie łączyć
5-FU (pH < 8)	Rozkład pH	Niestabilność	Nie mieszać z lekami zakwaszającymi
Karboplatyna + paklitaksel	Interakcja lek–lek	Stabilna w 4°C (7 dni), niestabilna w temp. pokojowej	Przechowywać w chłodni
Mitomycyna C (zasadowe pH)	Rozkład pH	Szybka degradacja	Stosować neutralne/lekko kwaśne roztwory
Mitomycyna C + 5% dekstroza	Rozkład	Degradacja do nieaktywnego metabolitu	Stosować roztwory 0,9% NaCl
Metotreksat (wysokie stężenia)	Fotolabilność	Degradacja pod światłem	Chronić przed światłem
Oksaliplatyna + NaCl	Rozpuszczalnik (niestabilność)	Degradacja przez jony Cl^-	Stosować 5% glukozę
Paklitaksel + PVC	Adsorpcja + uwalnianie DEHP	Utrata dawki, toksyczność DEHP	Używać zestawów PP/szklanych, filtr

2.2. Interakcje farmakodynamiczne

Interakcje farmakodynamiczne występują wtedy, gdy dwa leki oddziałują na siebie w taki sposób, że efekt terapeutyczny lub toksyczny jednego z nich ulega osłabieniu (antagonizm), nasileniu (synergizm) albo sumowaniu (efekt addytywny). Synergizm pozwala na redukcję dawek, co ogranicza działania niepożądane przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności leczenia. Klasycznymi przykładami są schemat MOPP, obejmujący chlormetynę, winkrystynę, prokarbazynę i prednizon, stosowany w leczeniu chłoniaka Hodgkina, oraz schemat BEP, składający się z bleomycyny, etopozydu i cisplatyny, wykorzystywany w terapii raka jądra. Terapia skojarzona przynosi wiele korzyści, ponieważ redukuje ryzyko wystąpienia oporności, umożliwia stosowanie mniejszych dawek leków, a tym samym ogranicza toksyczność i nasilenie działań niepożądanych [37].

Najczęściej obserwowaną interakcją pomiędzy lekami przeciwnowotworowymi jest skojarzenie paklitakselu z karboplatiną. Analogi platyny nasilają działanie mielosupresyjne paklitakselu, a terapia ta jest powszechnie stosowana w leczeniu wielu guzów litych. Mechanizm opiera się głównie na interakcjach zależnych od cyklu komórkowego, które mają charakter antagonistyczny. Zjawisko to występuje wówczas, gdy karboplatyna podawana jest przed paklitakselem lub oba leki stosuje się równocześnie. Badania wykazały, że wstępne lub równoczesne podanie karboplatyny hamuje degradację I-kappa B-alfa oraz fosforylację bcl-2 indukowaną przez paklitaksel. Ponadto dowiedziono, że cytotoksyczne działanie paklitakselu – polegające na zatrzymaniu komórek w mitozie i indukowaniu apoptozy – może być istotnie osłabione przez podanie karboplatyny. Świadczy to o tym, że interakcje między tymi lekami są zależne od schematu podawania. Najkorzystniejszą strategią jest sekwencyjne zastosowanie paklitakselu, a następnie karboplatyny [38][39].

Kolejnym przykładem interakcji farmakodynamicznej jest skojarzenie antracyklin (np. doksorubicyny) z lekami anti-HER2 (trastuzumab). Antracykliny powodują uszkodzenie kardiomiocytów m.in. przez stres oksydacyjny i uszkodzenia DNA, a hamowanie szlaku ERBB/NRG-1 przez trastuzumab dodatkowo upośledza mechanizmy naprawcze i rezerwę kardioprotekcyjną. Klinicznie przekłada się to na istotnie wyższe ryzyko niewydolności serca i spadku LVEF przy jednoczesnym lub blisko sekwencyjnym stosowaniu (ryzyko większe niż przy samych antracyklinach). W praktyce unika się jednoczesnego podawania, monitoruje funkcję serca i rozważa alternatywy (np. schematy bez antracyklin)[23][24].

Inhibitory angiogenezy (anty-VEGF) zwiększają addytywnie ryzyko naczyniowe i gojenia. Leki takie jak bevacizumab i inne inhibitory osi VEGF zwiększają ciśnienie tętnicze, ryzyko białkomoczu, krwawień, zakrzepicy oraz zaburzeń gojenia ran. To są farmakodynamiczne skutki hamowania VEGF (kluczowego dla homeostazy śródbłonna i angiogenezy naprawczej). W konsekwencji łączenie ich z innymi lekami zwiększającymi krwawienia lub upośledzającymi gojenie (np. intensywna chemioterapia, NLPZ, antykoagulanty) wymaga szczególnej ostrożności, planowania zabiegów chirurgicznych z odpowiednim „oknem” odstawienia oraz monitorowania ciśnienia i białkomoczu [25].

Talidomid nasila działanie uspokajające benzodiazepin, opioidów, alkoholu i leków nasennych, dlatego pacjenci powinni zostać uprzedzeni o ryzyku nadmiernej senności podczas łączenia tych substancji. Ponadto stosowanie talidomidu razem z deksametazonem

lub doksorubicyną wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zakrzepicy żyłnej, dlatego zaleca się profilaktyczne podawanie warfaryny bądź heparyn drobnocząsteczkowych. Identyczne działanie obserwuje się również w przypadku lenalidomidu [35][36].

Stosowanie glikokortykosteroidów w momencie rozpoczynania terapii inhibitorami punktów kontrolnych (PD-1, np. niwolumab, pembrolizumab; PD-L1, np. atezolizumab, durwalumab; CTLA-4, np. ipilimumab) może wiązać się z gorszymi wynikami leczenia – niższym odsetkiem odpowiedzi (ORR) oraz krótszym całkowitym przeżyciem (OS). Wynika to z faktu, że steroidy tłumią te same szlaki odpowiedzi immunologicznej, które są aktywowane przez inhibitory punktów kontrolnych. Dane literaturowe są częściowo heterogeniczne – część analiz wskazuje, że efekt zależy od dawki, wskazania do stosowania steroidów oraz czasu ich podania. W praktyce klinicznej zaleca się jednak unikanie glikokortykosteroidów na początku leczenia preparatami z grupy ICI, jeśli nie są one bezwzględnie konieczne, a w przypadku terapii działań niepożądanych związanych z pobudzeniem układu odpornościowego – stosowanie najmniejszej skutecznej dawki i jak najszybsze jej redukcję [26][28].

Kolejnym ważnym klinicznie przykładem jest połączenie cyklofosfamidu z antracyklinami, takimi jak epirubicyna czy doksorubicyna. W tym przypadku obserwuje się nasilenie działania kardi toksycznego, co wymaga regularnej kontroli czynności serca u pacjentów. Toksyczność ta może mieć charakter addytywny lub synergistyczny. Ryzyko można częściowo ograniczyć, stosując cyklofosfamid w formie wlewu ciągłego, podając go dwa razy dziennie albo sięgając po liposomalne formy antracyklin. Mechanizm uszkodzeń serca indukowanych przez antracykliny jest złożony i wieloczynnikowy, jednak kluczowe znaczenie ma dawka skumulowana oraz stres oksydacyjny prowadzący do uszkodzeń mięśnia sercowego [55]. Dodatkowo ryzyko zwiększają inne leki kardi toksyczne, choroby serca, podeszły wiek pacjenta czy terapie skojarzone. Szacuje się, że kardi toksyczność może wystąpić u 20–50% leczonych i często objawia się jako przewlekła niewydolność serca, rozwijająca się miesiące lub nawet lata po zakończeniu terapii [40].

W literaturze można również znaleźć klasyfikacje interakcji farmakodynamicznych w zależności od układu narządowego, którego dotyczą. Opisywano m.in. interakcje w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, przewodu pokarmowego, a także wpływ na wydłużenie odstępu QTc czy inne mechanizmy. Różnice w wynikach poszczególnych analiz wynikają często z zastosowania odmiennych źródeł i narzędzi badawczych [41].

Pozytywne interakcje farmakodynamiczne odgrywają istotną rolę w onkologii, ponieważ umożliwiają zwiększenie skuteczności leczenia przy jednoczesnym ograniczeniu toksyczności. Odpowiednia modyfikacja postaci leku lub zastosowanie dodatkowych substancji pomocniczych może wpływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę cytostatyków w taki sposób, że poprawia ich profil bezpieczeństwa bez zmniejszenia działania przeciwnowotworowego. Przykładem jest dodatek Cremophoru EL, który zmniejsza akumulację cisplatyny w leukocytach, nie wpływając jednocześnie na jej wychwyt przez komórki nowotworowe. Efekt ten poprawia indeks terapeutyczny i umożliwia wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami [7][5].

Gemcytabina jest jednym z najlepiej przebadanych leków stosowanych w terapiach skojarzonych niedrobnokomórkowego raka płuca. Jej przewagą jest brak dodatkowej toksyczności przy łączeniu z innymi cytostatykami oraz odmienny mechanizm działania w

porównaniu do standardowych schematów leczenia [14]. Najlepsze wyniki uzyskano w przypadku połączeń gemcytabiny z cisplatyną, windezyną i pemetreksedem. Za efekt synergistyczny odpowiadają m.in. zmiany w gospodarce nukleotydami, metabolizmie leków oraz w zdolności komórek nowotworowych do naprawy DNA. Analizy prowadzone na liniach komórkowych pozbawionych różnych szlaków naprawy DNA wykazały, że efekt ten zanika w przypadku niedoborów mechanizmów naprawy przez wycinanie nukleotydów (NER) i rekombinacji homologicznej (HR) [31].

Topotekan, należący do analogów kamptotecyny, także charakteryzuje się korzystnym synergizmem z kilkoma lekami przeciwnowotworowymi. Najsilniejszy efekt obserwuje się w połączeniu z cisplatyną, następnie z doksorubicyną, etopozydem, paklitaksellem i cytarabiną [32]. Z punktu widzenia praktyki klinicznej szczególne znaczenie ma połączenie topotekanu z cisplatyną. Mechanizm tego zjawiska można tłumaczyć zaburzeniami procesów naprawy DNA spowodowanymi hamowaniem topoizomerazy I, co upośledza zdolność komórek nowotworowych do naprawy uszkodzeń wywołanych przez cisplatynę [33].

Kolejny istotny przykład stanowi połączenie fluorouracylu z leucoworyną, które u chorych na raka jelita grubego przynosi wyższy odsetek odpowiedzi niż stosowanie samego 5-FU. Mechanizm tego synergizmu polega na stabilizacji kompleksu tworzonego przez tymidylan syntazę i metabolit 5-FU (5-fluoro-2-deoksyurydino-monofosforan). Leucoworyna zwiększa stężenie wewnątrzkomórkowe N5,N10-metylenotetrahydrofolianu, co dodatkowo utrzuca ten kompleks i nasila blokadę enzymu. Dlatego zestawienie tych dwóch leków stało się standardem w leczeniu raka jelita grubego [34].

Tabela 2 Podsumowanie interakcji w fazie farmakodynamicznej

Kombinacja leków	Mechanizm interakcji	Efekt kliniczny	Zalecenia praktyczne
Paklitaksel + Karboplatyna	Antagonizm zależny od cyklu komórkowego; karboplatyna hamuje degradację I-kappa B-alfa i fosforylację bcl-2 indukowaną przez paklitaksel	Nasilona mielosupresja, osłabienie efektu cytotoksycznego paklitakselu	Optymalne podanie sekwencyjne: paklitaksel → karboplatyna
Gemcytabina + Cisplatyna/Windezyna/Pemetreksed	Synergizm – zmiany w metabolizmie nukleotydów, metabolizmie leków i naprawie DNA	Zwiększona skuteczność w NSCLC	Schematy skojarzone rekomendowane; brak dodatkowej toksyczności
Antracykliny (np. doksorubicyna) + Trastuzumab	Antracykliny → stres oksydacyjny i uszkodzenia DNA; trastuzumab → hamowanie szlaku ERBB/NRG-1 i osłabienie	Wysokie ryzyko niewydolności serca i spadku LVEF	Unikać jednoczesnego stosowania; monitorować serce; rozważyć schematy bez antracyklin

	kardioprotekcji		
Topotekan + Cisplatyna/Doksorubicyna/Etopozyd/Paklitaksel/Cytarabina	Hamowanie topoizomerazy I zaburza naprawę DNA uszkodzonego przez inne leki	Silny efekt synergistyczny, szczególnie z cisplatyną	Szczególnie zalecane połączenie topotekan + cisplatyna
Fluorouracyl (5-FU) + Leucovoryna	Stabilizacja kompleksu TS–FdUMP–folian → silniejsza blokada syntazy tymidylanowej	Wyższy odsetek odpowiedzi w raku jelita grubego	Standard leczenia raka jelita grubego
Inhibitory VEGF (np. bewacyzumab) + inne leki zwiększające ryzyko krwawień	Hamowanie VEGF → nadciśnienie, białkomocz, upośledzenie angiogenezy naprawczej	Większe ryzyko krwawień, zakrzepów, zaburzeń gojenia ran	Ostrożność przy łączeniu z NLPZ/antykoagulantami; planować zabiegi chirurgiczne z odpowiednim odstępem
Talidomid + benzodiazepiny/opioidy/alkohol/leki nasenne	Nasilenie działania uspokajającego	Nadmierna senność, sedacja	Ostrzeżenie pacjentów; monitorowanie
Talidomid/Lenalidomid + Deksametazon/Doksorubicyna	Synergizm prozakrzepowy	Wysokie ryzyko zakrzepicy żyłnej	Profilaktyka przeciwzakrzepowa (warfaryna/LMWH)
ICI (np. niwolumab, pembrolizumab, atezolizumab) + GKS	GKS tłumią te same szlaki odpornościowe co inhibitory punktów kontrolnych	Niższy ORR, krótsze OS	Unikać GKS na początku leczenia ICI; w razie konieczności stosować najmniejszą skuteczną dawkę
Cyklofosfamid + Antracykliny	Addytywna/synergistyczna kardiotoksyczność (stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA)	Ryzyko niewydolności serca (20–50%), szczególnie po latach	Monitorować serce, rozważać liposomalne formy antracyklin, ciągły wlew cyklofosfamidu

2.3. Interakcje farmakokinetyczne

Interakcje farmakokinetyczne leków przeciwnowotworowych wynikają z podstawowych procesów farmakokinetycznych: wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu i eliminacji. W tych mechanizmach często uczestniczą enzymy metabolizujące leki oraz transportery lekowe.

2.3.1. Interakcje farmakokinetyczne na etapie wchłaniania

Doustna biodostępność merkaptopuryny znacząco wzrasta podczas jednoczesnego stosowania z allopurinolem. Allopurinol hamuje enzym oksydazę ksantynową w jelicie i wątrobie, który przekształca merkaptopurynę w nieaktywny kwas tiourynowy. W wyniku tego szlak kataboliczny ulega zahamowaniu, co zwiększa dostępność merkaptopuryny do przemian anabolicznych prowadzących do powstania cytotoksycznych metabolitów, przede wszystkim tioguaniny. Ta interakcja może powodować poważne działania niepożądane, takie jak supresja szpiku kostnego czy uszkodzenie wątroby, czasami z fatalnym skutkiem. W sytuacji, gdy połączenie leków jest konieczne, zaleca się redukcję dawki merkaptopuryny do 25–33% standardowej wartości. Podobna interakcja występuje również w przypadku azatiopryny [42][44].

Wpływ innych leków lub substancji niemedycznych na wchłanianie leków przeciwnowotworowych jest szczególnie istotny w przypadku preparatów podawanych doustnie. Spożycie posiłku może zwiększać lub zmniejszać wchłanianie tych leków. Przykładowo capecytabina powinna być przyjmowana w ciągu 30 minut po posiłku, ponieważ bezpieczeństwo jej stosowania na pusty żołądek nie zostało ustalone. Farmaceuci wydający te leki powinni poinformować pacjentów o wpływie pożywienia oraz innych leków na działanie terapii [43].

Stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego wpływa ostatecznie na rozpuszczalność oraz biodostępność leków przeciwnowotworowych. Na przykład wiele doustnych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) wykazuje wrażliwość na zmiany pH żołądka. Dasatinib (Sprycel) jest przykładem leku, którego rozpuszczalność zmniejsza się wraz ze wzrostem pH żołądka [61].

Tabela 3 Wpływ leków zmieniających pH żołądka na AUC Dasatinibu [54]

TKI	Lek hamujący wydzielanie kwasu	Sposób podania	Zmiana AUC
Dasatinib	Famotydyna 40 mg	10 godzin przed podaniem dasatinibu	↓ 61%
Dasatinib	Famotydyna 40 mg	2 godziny po podaniu dasatinibu	Brak istotnej różnicy
Dasatinib	Al(OH) ₃ , Mg(OH) ₂ , simetikon 30 mL	2 godziny przed dasatinibem	Brak istotnej różnicy
Dasatinib	Al(OH) ₃ 30 mL	Wraz z dasatinibem	↓ 55%
Dasatinib	Omeprazol 40 mg/dzień	–	↓ 43%

Wpływ leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego na wchłanianie TKI (tabela 4) można ograniczyć, stosując blokery H₂ w odpowiednich odstępach czasowych względem przyjęcia leku. Alternatywnie można tymczasowo obniżyć pH żołądka za pomocą napojów o działaniu zakwaszającym, np. napoju typu cola [62]. Wpływ pożywienia na wchłanianie doustnych leków przeciwnowotworowych różni się w zależności od stosowanego preparatu. W przypadku kapecytabiny spożycie posiłku zmniejsza jej wchłanianie, dlatego zaleca się przyjmowanie leku z wodą w ciągu 30 minut po posiłku, aby zapewnić optymalną biodostępność. Natomiast lapatinib wykazuje zwiększoną wchłanianiałość na pusty żołądek, dlatego najlepiej przyjmować go godzinę przed lub godzinę po posiłku, co pozwala uzyskać odpowiednie stężenie terapeutyczne we krwi [30][63].

Tabela 4 Wpływ leków hamujących wydzielanie kwasu na wchłanianie TKI [54].

Inhibitor kinazy tyrozynowej	Lek hamujący wydzielanie kwasu	Zmiana AUC
Axitinib	Rabeprazol 20 mg/dzień	↓ 15%
Erlotinib	Omeprazol 40 mg/dzień	↓ 46%
Imatinib	Omeprazol 40 mg/dzień	Brak zmiany
Lapatinib	Esomeprazol 40 mg/dzień	↓ 27%
Nilotinib	Esomeprazol 40 mg/dzień	↓ 34%

Rozwój doustnej chemioterapii jest utrudniony przez ograniczoną i zmienną biodostępność leków podawanych drogą doustną. Badania wykazały, że główną przeszkodą w efektywnym wchłanianiu są transportery lekowe oraz izoenzymy CYP, takie jak CYP3A4 i CYP3A5, obecne w nabłonku jelitowym. Transportery te, w tym P-gp, BCRP i MRP2, odgrywają rolę w oporności wielolekowej nowotworów, ale są również obecne w zdrowych tkankach barierowych, np. w jelicie, śródbłonku bariery krew–mózg i łożysku, chroniąc tkanki przed toksynami. Badania na myszach wykazały, że brak P-gp zwiększa biodostępność doustną paklitakselu sześciokrotnie w porównaniu z myszami typu dzikiego [46][47]. Hamowanie funkcji P-gp przez inhibitory, takie jak walspodar, elacridar czy cyklosporyna, zwiększa biodostępność paklitakselu i pozwala osiągnąć stężenia terapeutyczne przy podawaniu doustnym [48][51]. Podobne strategie stosuje się w przypadku topotekanu i doksetakselu, gdzie ograniczona biodostępność wynika z transportu przez BCRP lub metabolizmu CYP3A4. Badania kliniczne wykazały, że jednoczesne podawanie elacridaru z topotekaniem zwiększa biodostępność leku z 40% do 97%, jednocześnie zmniejszając zmienność między pacjentami [52][53]. Ponadto większość leków przeciwnowotworowych działa drażniąco na błonę śluzową przewodu pokarmowego, co może zaburzać wchłanianie innych leków podawanych doustnie [45].

W jednym opisie klinicznym pacjent otrzymujący niską dawkę metotreksatu (15 mg domięśniowo raz w tygodniu) w połączeniu z pantoprazolem (20 mg dziennie doustnie) zgłosił silne bóle mięśni i kości [68]. Po zamianie pantoprazolu na ranitydynę objawy ustąpiły, jednak po ponownym podaniu pantoprazolu powróciły. Choć stężenie metotreksatu w osoczu pozostało bez zmian, poziom 7-hydroksymetotreksatu wzrósł o około 70% podczas stosowania pantoprazolu. Mechanizm tego efektu nie jest w pełni poznany, jednak

badania sugerują, że benzimidazole, takie jak pantoprazol, mogą zakłócać transport metotreksatu poprzez białka BCRP i MRP2.

2.3.2. Interakcje farmakokinetyczne na etapie dystrybucji

Charakterystyka leku, taka jak wysoki poziom wiązania z białkami (albumina, glikoproteina kwasowa $\alpha 1$, lipoproteiny, immunoglobuliny oraz eryocyty, >90%), wąski indeks terapeutyczny, wysoki wskaźnik wychwytu wątrobowego oraz postać dożylna, zwiększa ryzyko zmiany dystrybucji. Leki silnie związane z białkami, np. fenytoina, mogą zostać wypchnięte przez inne substancje o większym powinowactwie do białka, co zwiększa stężenie aktywnej frakcji leku [57]. Frakcja wolna jest biologicznie aktywna i zdolna do przenikania do tkanek docelowych. Przesunięcie leków z miejsc wiązania może zwiększać ich dostępność, ale jednocześnie przyspiesza eliminację metaboliczną i nerkową [56]. Potencjalne interakcje farmakokinetyczne mogą dotyczyć np. leków mocno wiążących się z białkami, takich jak paklitaksel czy etopozyd, w połączeniu z innymi lekami białkowo wiążącymi, np. warfaryną [37]. Zbliżony efekt może wystąpić w przypadku leków transportowanych przez białka transportowe komórkowe, takie jak P-gp [59]. Interakcje na etapie dystrybucji można wykorzystać do celowego uwięzienia leku przeciwnowotworowego w nośnikach, tak jak w przypadku doksorubicyny w postaci liposomalnej, zwłaszcza liposomów pegylowanych, które charakteryzują się znacznie mniejszą kardiotoxycznością, co poprawia bezpieczeństwo terapii [4].

Niektóre leki, mimo wysokiego stopnia wiązania z białkami osocza, wykazują niewielką podatność na klinicznie istotne interakcje. Przykładem są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), które silnie wiążą się z białkami, lecz dostępne dowody wskazują, że rzadko dochodzi do przesunięcia ich z miejsc wiązania przez inne leki [60].

2.3.3. Interakcje farmakokinetyczne na etapie metabolizmu

Większość leków przeciwnowotworowych ulega metabolizmowi wątrobowemu, w wyniku którego powstają produkty mniej rozpuszczalne w tłuszczach. Metabolizm może przebiegać w ramach reakcji fazy I, obejmującej utlenianie, redukcję lub hydrolizę, albo fazy II, w której produkty ulegają sprzęganiu. System enzymów CYP450 odpowiada głównie za oksydacyjny metabolizm fazy I. Funkcjonowanie tych enzymów może być modulowane przez inne leki, w szczególności kortykosteroidy i leki przeciwdrgawkowe. Spośród około 100 izoenzymów największe znaczenie mają CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 i CYP2C9 [36]. W przypadku leków podawanych doustnie istotną rolę odgrywa również izoforma CYP3A obecna w ścianie jelita [71].

Do leków częściowo metabolizowanych przez CYP3A4 należą oksazafosforyny, takie jak cyklofosfamid [73] i ifosfamid, a także taksany – paklitaksel i doksetaksel. Łączenie ich z innymi substratami, induktorami lub inhibitorami CYP3A4 może modyfikować działanie tych leków. Cyklofosfamid jest prolekiem wymagającym aktywacji – pierwszym etapem jest hydroksylacja katalizowana przez różne izoenzymy CYP, w tym CYP2B6 i CYP3A4, prowadząca do powstania 4-hydroksycyklofosfamidu. W badaniach farmakokinetycznych wykazano interakcję pomiędzy cyklofosfamidem a tiotepą, często łączonymi w terapii wysokodawkowej. Podanie obu leków jednocześnie powodowało spadek stężenia maksymalnego i pola pod krzywą (AUC) 4-hydroksycyklofosfamidu w porównaniu z

samym cyklofosfamidem [72].

Cyklofosfamid jest odwracalnym inhibitorem CYP3A4, dlatego należy zachować ostrożność podczas jego stosowania z innymi lekami metabolizowanymi przez ten enzym [35]. Niektóre leki przeciwgrzybicze, takie jak worykonazol, posakonazol i ketokonazol, są silnymi inhibitorami CYP3A4, co prowadzi do licznych interakcji z większością TKI (inhibitorów kinaz tyrozynowych), np. lapatynib, sorafenib, nilotynib, dasatynib, imatinib, sunitynib i erlotynib. Ponadto niektóre TKI, takie jak ibrutynib (Imbruvica) czy ewerolimus (Afinitor), mogą być szczególnie podatne na te interakcje, co może istotnie zmieniać ich stężenia w organizmie i profil działania. Niektóre doustne inhibitory kinaz tyrozynowych mogą wykazywać zwiększoną toksyczność, gdy są podawane jednocześnie z silnymi inhibitorami enzymu CYP3A4, natomiast rifampicyna i inne silne induktory CYP3A4 mogą znacząco zmniejszać aktywność wielu TKI. Z tego powodu przed rozpoczęciem terapii TKI zaleca się dokładną ocenę potencjalnych interakcji lekowych [54].

Tamoksyfen, będący selektywnym modulatorem receptora estrogenowego, wykazuje zarówno słabe działanie estrogenowe, jak i antyestrogenowe, zależnie od rodzaju tkanki. Jest intensywnie metabolizowany przez enzymy CYP450 do aktywnych metabolitów, z których najważniejsze to endoksyfen i 4-hydroksytamoksyfen. Wiele badań wykazało, że u kobiet z upośledzonym metabolizmem CYP2D6 stężenie endoksyfenu jest niższe, co wiąże się z wyższym ryzykiem nawrotu raka piersi. W związku z tym leki hamujące CYP2D6 mogą osłabiać skuteczność tamoksyfenu [83].

Sekwencja podawania leków również może wpływać na ich interakcje. W badaniu I fazy, w którym oceniano różne kolejności podawania paklitakselu i cisplatyny, stwierdzono silniejsze działanie mielosupresyjne, gdy paklitaksel podawano po cisplatynie. Zjawisko to tłumaczono 25% spadkiem klirensu paklitakselu w tej konfiguracji, prawdopodobnie wskutek wpływu cisplatyny na metabolizm taksanu przez enzymy CYP [75].

Kolejnym istotnym mechanizmem jest indukcja enzymów CYP, np. przez kortykosteroidy czy leki przeciwpadaczkowe [76]. Zjawisko to może modyfikować farmakokinetykę niektórych cytostatyków (np. epipodofilotoksyn czy topotekanu). Wykazano np., że podanie deksametazonu przed zastosowaniem trabektedyny u szczurów zmniejszało hepatotoksyczność tego leku (spadek aktywności enzymów wątrobowych i zmian histopatologicznych), przy zachowaniu działania przeciwnowotworowego. Co ciekawe, działanie ochronne występowało tylko przy wcześniejszym podaniu deksametazonu (24 h przed cytostatykiem), a nie przy jednoczesnej aplikacji [77][78].

Warto wspomnieć o autoindukcji, czyli zjawisku, w którym lek nasila własny metabolizm poprzez indukcję odpowiednich enzymów (np. cyklofosfamid czy tiotepa). W efekcie w czasie terapii może dojść do stopniowego zwiększenia klirensu leku. Jednak równoczesne podanie cyklofosfamidu z tiotepą komplikuje sytuację – tiotepa jednocześnie hamuje konwersję cyklofosfamidu do aktywnej postaci, co czyni tę interakcję złożoną farmakologicznie [72][79].

Szczególną uwagę należy zwrócić na interakcje cytostatyków z lekami przeciwzakrzepowymi. Opisywano przypadki zaburzeń krzepnięcia (m.in. wzrost INR) u pacjentów przyjmujących warfarynę jednocześnie z fluorouracyłem, kapecytabiną, paklitakselem, ifosfamidem z mesną czy etopozydem z karboplatiną. Nawet profilaktyczne dawki warfaryny (1 mg/dobę) mogą prowadzić do powikłań u pacjentów poddawanych

chemioterapii. Podobną interakcję zaobserwowano między acenokumarolem a indisulamem – hamowanie CYP2C9 przez indisulam powodowało wzrost ekspozycji na acenokumarol i krwawienia [4]. Podawanie gemcytabiny może prowadzić do wzrostu INR i zmniejszenia zapotrzebowania na warfarynę, co wynika z ograniczonego metabolizmu warfaryny wskutek inhibicji CYP450 lub zmniejszonej syntezy czynników krzepnięcia. Podobne zjawisko obserwuje się przy stosowaniu 5-FU, kapecytabiny oraz tamoksyfenu. Ponadto zarówno tamoksyfen, jak i warfaryna silnie wiążą się z białkami osocza, dlatego reakcja powodująca przemieszczenie warfaryny z białek i wzrost stężenia wolnej frakcji leku może dodatkowo nasilać efekt. Paklitaksel również może powodować przemieszczanie warfaryny z białek pod wpływem chemioterapii, co prowadzi do wzrostu INR pacjentów [36].

Po jednoczesnym stosowaniu doustnego proleku 5-FU (tegafuru) z lekiem przeciwwirusowym sorivudyną doszło do 15 zgonów. Przyczyną była nieodwracalna inaktywacja dehydrogenazy dihydropirymidynowej (enzymu odpowiedzialnego za katabolizm 5-FU) przez metabolit sorivudyny – (E)-5-(2-bromowinylo)uracyl. W efekcie dochodziło do nagromadzenia toksycznych stężeń 5-FU, prowadzących do ciężkich objawów przedawkowania i zgonów. Wnioski z tych zdarzeń wskazują, że dokładna ocena ryzyka interakcji powinna być nieodłącznym elementem procesu rozwoju nowych leków [80].

Tabela 5 Induktory i inhibitory najważniejszych izoenzymów CYP[36][54][29]

CYP3A4		
Substraty	Inhibitory	Induktory
Alfentanil, Almotriptan, Alprazolam, Amitryptylina, Amiodaron, Amlodypina, Amprenawir, Aprepitant, Atorwastatyna, Bepiridil, Beksaretyl, Bromokryptyna, Budesonid, Bupreorfina, Cilostazol, Cisapryd, Delawirdyna, Desogestrel, Deksametazon, Dextrometorfan, Diazepam, Dihydroergotamina, Diltiazem, Disopiramid, Docetaksel*, Dofetylid, Dolasetron, Donepezil, Doksorubicyna*, Dronabinol*, Dutasteryd*, Efawirenz, Ergotamina, Etopozyd*, Eksemestan*, Felodypina, Fentanyl, Mometazon, Montelukast, Nateglinid, Nefazodon, Nelfinawir, Newirapina, Nikardypina, Nifedypina, Nimodypina, Nizoldypina, Nitredypina, Noretysteron, Omeprazol, Ondansetron, Doustne środki antykoncepcyjne, Sertralina, Sibutramina, Temazepam, Testosteron, Tiagabina, Tolterodyna, Toremifen*, Tramadol, Trazodon, Triazolam, Trimetrexat*, Waldekoksylb, Werapamil, Winblastyna*, Winkrystyna*, Winorelbina*, Worykonazol, (R)-Warfaryna, Zaleplon, Zileuton, Ziprasidon, Zolpidem.	Acitretyna, amiodaron, amprenawir, aprepitant, cymetydyna, cyprofloksacyna, klarytromycyna, cyklosporyna, danazol, delawirdyna, diltiazem, dietylo-ditiocarbaminian, efawirenz, erytromycyna, etynyloestradiol, flukonazol, fluoksetyna, fluoksamina, gestoden, grejpfrut, indynawir, imatynib, izoniazyd, itakonazol, ketokonazol, metronidazol, metyloprednizolon, mikonazol, mifepriston, nefazodon, nelfinawir, nikardypina, nifedypina, noretysteron, norfloksacyna, norfluoksetyna, oksykonazol, prednizon, chinina, rytonawir, roksytromycyna, sakwinawir, sertralina, Synercid, troleandomycyna, werapamil, worykonazol, zafirlukast, zileuton	Aminoglutetymid, aprepitant, karbamazepina, deksametazon, efawirenz, etosuksymid, suplementy czosnku, glikokortykosteroidy, glutetimid, gryzeofulwina, modafinil, nafcyllina, newirapina, okskarbazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon, ryfabutyna, ryfampicyna, ryfapentyna, dziurawiec zwyczajny

CYP3A4		
CYP2C8		
Substraty	Inhibitory	Induktory
Amiodaron, Benzfetamina, Karbamazepina, Docetaksel*, Fluwastatyna, Izotretynoina, Paklitaksel*, Fenytoina, Pioglitazon, Repaglinid, Kwas retinowy, Retinol, Rozyglitazon, Tolbutamid, Tretynoina, Werapamil, Warfaryna, Zopiklon.	Anastrozol, gemfibrozyl, nikardypina, kwercetyna, sulfafenazol, sulfapyrazon, trimetoprim	Karbamazepina, fenobarbital, ryfabutyna, ryfampicyna

Interakcje leków przeciwnowotworowych na etapie drugiej fazy metabolizmu (koniugacja) stanowią istotne zagadnienie w farmakologii klinicznej, zwłaszcza w kontekście terapii skojarzonej. Faza II metabolizmu obejmuje reakcje koniugacji, w których uczestniczą enzymy takie jak UDP-glukuronozylotransferazy (UGT), sulfotransferazy (SULT) oraz transferazy glutationu (GST). Zmiany aktywności tych enzymów mogą prowadzić do interakcji farmakokinetycznych, wpływając na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia [85].

Niektóre leki przeciwnowotworowe, takie jak sorafenib, są metabolizowane przez UGT1A1 i UGT1A9. Inhibitory tych enzymów mogą zwiększać stężenie leku w organizmie, natomiast ich induktory mogą je obniżać, co wpływa zarówno na efektywność terapeutyczną, jak i na ryzyko działań niepożądanych [86][82].

Tabela 6 Substraty, inhibitory i induktory wybranych enzymów II fazy metabolizmu

Enzym	Substraty	Inhibitory	Induktory
UGT1A1 (transferaza UDP-glukuronozylowa)	5-Fluorouracyl (5-FU) Irinotekan, Etopozyd, Gemcytabina, Topotekan, Topotekan	Atazanawir, Indynawir, Kinidyna	Ryfampicyna, Fenytoina, Karbamazepina, Fenobarbital
UGT2B7 (transferaza UDP-glukuronozylowa)	5-Fluorouracyl (5-FU), Doksorubicyna, Mitoksantron	Flukonazol, Worykonazol, Walproinian	Ryfampicyna, Karbamazepina, Deksametazon
UGT1A9 (transferaza UDP-glukuronozylowa)	Sorafenib, Regorafenib	Niflumowy kwas, Sorafenib, Worykonazol	Rifampicyna, Fenobarbital
SULT1E1 (sulfotransferaza estrogenowa)	Etopozyd	Triclosan, Hydroksytamoksyfen	Induktory mniej poznane, możliwe aktywacja przez niektóre fitoestrogeny
SULT1A1 (sulfotransferaza estrogenowa)	Tamoksyfen	Triclosan, Resweratrol, Hydroksytamoksyfen	Ryfampicyna, Fenytoina (pośrednio przez aktywację receptorów jądrowych)

Tabela 7 Metabolizm i udział szlaków enzymatycznych w biotransformacji leków przeciwnowotworowych

Lek	Klasa	Miejsce metabolizmu	Główne enzymy / szlaki	Udział CYP450
Bleomycyna	Antracyklina	Niewielki metabolizm, głównie nerki	Hydrolazy tkankowe	Nieistotny
Doksorubicyna	Antracyklina	Wątroba	Reduktazy NADPH zależne → doksorubicynol; sprzężanie z glukuronianem	Minimalny (CYP3A4)
Daunorubicyna	Antracyklina	Wątroba	Reduktazy → daunorubicynol; sprzężanie z glukuronianem	Minimalny
Epirubicyna	Antracyklina	Wątroba	Reduktazy → epirubicynol; sprzężanie z glukuronianem	Minimalny
Idarubicyna	Antracyklina	Wątroba	Reduktazy, sprzężanie	Minimalny
Cisplatyna	Związki platyn	Minimalny metabolizm	Reakcje nieenzymatyczne eliminacja nerkowa	Minimalny
Karboplatyna	Związki platyn	Minimalny metabolizm	Eliminacja nerkowa	Minimalny
Oksaliplatyna	Związki platyn	Minimalny metabolizm	Eliminacja nerkowa	Minimalny
Cyklofosfamid	Alkilujące	Wątroba	CYP2B6, CYP3A4 (aktywacja do 4-hydroksycyklofosfamidu)	tak
Ifosfamid	Alkilujące	Wątroba	CYP3A4, CYP2B6	tak
Paklitaksel	Taxan	Wątroba	CYP2C8 (główny), CYP3A4 (alternatywny)	Tak
Docetaksel	Taxan	Wątroba	CYP3A4 (główny), CYP3A5 (mniejszy)	Tak
Etopozyd	Inhibitor topoizomerazy II	Wątroba	CYP3A4, CYP3A5, częściowo CYP2E1	Tak
Topotekan	Inhibitor topoizomerazy I	Wątroba	Niska metabolizacja, eliminacja nerkowa	Minimalny
Irinotekan	Inhibitor topoizomerazy I	Wątroba	Esterazy → SN-38 (aktywny); sprzężanie przez UGT1A1; CYP3A4 minimalny	Tak (CYP3A4)
Winblastyna	Alkaloid roślinny	Wątroba	CYP3A4	Tak
Winkrystyna	Alkaloid roślinny	Wątroba	CYP3A4	Tak
Winorelbina	Alkaloid roślinny	Wątroba	CYP3A4	Tak
5-Fluorouracyl (5-FU)	Antymetabolit	Wątroba	Dihydropyrimidyna dehydrogenaza (DPD)	Minimalny
Capecytabina	Antymetabolit	Wątroba → 5-FU	(DPD)Dihydropyrimidyna dehydrogenaza	Minimalny
Cytarabina	Antymetabolit	Wątroba	Deaminaza cytydyny → aktywne trifosforany	Nieistotny
Gemcytabina	Antymetabolit	Wątroba	Fosforylacja do trifosforanu	Nieistotny
Metotreksat		Minimalny metabolizm (wydalanie głównie nerkowe)	Hydroksylacja, poliglutaminacja	Minimalny

Lek	Klasa	Miejsce metabolizmu	Główne enzymy / szlaki	Udział CYP450
Tamoksyfen	Hormonalny / antyestrogen	Wątroba	CYP2D6, CYP3A4 → aktywne metabolity	Tak
Anastrozol	Inhibitor aromatazy	Wątroba	CYP3A4	Tak
Letrozol	Inhibitor aromatazy	Wątroba	CYP3A4, CYP2A6	Tak
Imatinib	Inhibitor kinaz	Wątroba	CYP3A4	Tak
Erlotinib	Inhibitor kinaz	Wątroba	CYP3A4, CYP1A2	Tak
Sunitinib	Inhibitor kinaz	Wątroba	CYP3A4	Tak
Sorafenib	Inhibitor kinaz	Wątroba	CYP3A4, UGT1A9	Tak

2.3.4. Interakcje farmakokinetyczne na etapie eliminacji

Eliminacja leków przeciwnowotworowych zachodzi głównie przez nerki lub żółć. Część leków, takich jak metotreksat czy cisplatyna, jest głównie wydalana przez nerki, zarówno poprzez filtrację kłębuszkową, jak i aktywną sekrecję kanalikową. Do problematycznych sytuacji dochodzi zwykle w przypadku uszkodzenia nerek, wywołanego samym lekiem lub innym środkiem nefrotoksycznym stosowanym równocześnie. Leki takie jak probenecyd, salicylany czy trimetoprim-sulfametoksazol, konkurując o wydzielanie kanalikowe, zwiększają stężenie metotreksatu w osoczu do poziomu toksycznego [44][66]. Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) były odpowiedzialne za poważne, a niekiedy śmiertelne działania toksyczne przy jednoczesnym stosowaniu z metotreksatem lub cisplatyną [44]. Dodatkowo cisplatyna może zmieniać nerkową eliminację litu i topotekanu, co prowadzi do nasilenia ich toksyczności, w tym efektów mielosupresyjnych [69].

Cisplatyna jest wychwytywana do komórek cewek nerkowych głównie za pośrednictwem transportera OCT2, a jej wydalanie wspomagają transportery MATE. Podanie cymetydyny lub innych inhibitorów OCT2 może ograniczać ten wychwyt, co w badaniach przedklinicznych oraz we wczesnych obserwacjach klinicznych wiązało się ze zmniejszeniem nefrotoksyczności cisplatyny, choć mechanizm ten, mimo dobrej dokumentacji, nie jest obecnie rutynowo stosowany w praktyce klinicznej [91].

Topotekan ulega aktywnej sekrecji kanalikowej, a zastosowanie probenecydu jako inhibitora transporterów OAT powoduje istotne zmniejszenie jego klirensu nerkowego, w szczególności hydroksykwasowej formy leku, co prowadzi do zwiększenia ekspozycji systemowej i ryzyka nasilenia działań niepożądanych. Z tego względu jednoczesne stosowanie topotekanu z probenecydem powinno być unikane lub wymaga ścisłego monitorowania stanu klinicznego pacjenta [90].

3. Interakcje typu lek-jedzenie (DFI) i suplementy

Niektóre produkty spożywcze i suplementy roślinne mogą wchodzić w istotne interakcje z lekami przeciwnowotworowymi, wpływając na ich metabolizm, biodostępność i skuteczność. Do najlepiej opisanych przykładów należą grejpfrut, zielona herbata oraz witaminy, których składniki czynne modulują aktywność enzymów cytochromu P450 i białek transportowych (np. P-gp). Zrozumienie tych interakcji jest ważne zarówno dla skuteczności terapii, jak i dla ograniczania działań niepożądanych.

Grejpfrut i owoce pokrewne, takie jak pomelo, limonka czy pomarańcza sewilska, mogą wchodzić w interakcje z wieloma lekami, w tym z cytostatykami. Mechanizm tych działań wiąże się z obecnością furanokumaryn, które hamują metabolizm leków zależny od CYP3A4. W przypadku interakcji etopozyny z sokiem grejpfrutowym wiadomo, że sok ten silnie hamuje jelitowy CYP3A4. Teoretycznie więc AUC etopozyny powinno się zwiększyć, jednak w praktyce stwierdzono jego obniżenie. Autorzy badania tłumaczyli to możliwym indukcyjnym wpływem soku grejpfrutowego na transport etopozyny przez P-gp [65]. Sok grejpfrutowy zwiększa stężenie imatinibu we krwi, co może prowadzić do toksyczności narządowej, a także zwiększa ekspozycję na sunitynib i nilotinib; dla nilotinibu wartość AUC wzrosła o 29%, a Cmax o 60% [50].

Badania na zwierzętach wykazały, że współpodawanie imatinibu z witaminami A, E i D zwiększa jego biodostępność, natomiast witamina C ją obniża. Ponadto badania nad utlenioną formą witaminy C (dehydroaskorbinian) wykazały, że jej podanie przed dokсорubicyną zmniejszało skuteczność terapeutyczną w modelach mysich z nowotworami limfatycznymi, choć forma ta nie jest stosowana klinicznie i różni się właściwościami farmakologicznymi od zwykłej witaminy C. Oddzielne badania wykazały również, że witamina C może osłabiać działanie przeciwnowotworowe bortezomibu [49][84].

Zielona herbata i jej główny polifenol EGCG (epigallokatechina galusan), stosowane jako napój, suplement czy w medycynie tradycyjnej, mają potencjalne działanie przeciwnowotworowe, ale mogą wchodzić w interakcje z lekami przeciwnowotworowymi. EGCG hamuje efekt cytotoksyczny bortezomibu, zwiększa stężenia fluorouracylu i irinotekanu, a zielona herbata obniża biodostępność palbocyklibu, erlotynibu i lapatynibu. W przypadku tamoksyfenu obserwowano wzrost biodostępności leku i aktywnego metabolitu. Opisano też pacjenta leczonego sunitynibem, u którego picie zielonej herbaty nasilało objawy toksyczności, ustępujące po odstawieniu napoju [27][58].

Wiele leków przeciwnowotworowych działa przez generowanie reaktywnych form tlenu, co uszkadza DNA komórek nowotworowych. Niektórzy pacjenci stosują suplementy antyoksydacyjne, aby chronić zdrowe komórki. Badania kliniczne wykazały, że stosowanie antyoksydantów (selen, witaminy A, C, E, multivitaminy, cynk) u pacjentek po menopauzie z rakiem piersi wiązało się z wyższym ryzykiem śmiertelności i pogorszeniem przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Podobne obserwacje dotyczą pacjentek przyjmujących suplementy podczas chemioterapii (cyklofosfamid, dokсорubicyna, paklitaksel) [64].

Suplementacja witaminą E (400 IU/dzień) u pacjentów z nowotworem głowy i szyi początkowo wydawała się zmniejszać toksyczność radioterapii, jednak badania kliniczne wykazały zwiększone ryzyko nawrotu guza i skrócenie przeżycia [84].

4. Interakcje typu lek-ziół (DHI)

Stosowanie różnego rodzaju ziół wśród pacjentów onkologicznych w krajach zachodnich w ostatnich latach znacząco wzrosło. Łączenie terapii alternatywnych z klasyczną chemioterapią zwiększa ryzyko niepożądanych interakcji, szczególnie ze względu na wąski zakres terapeutyczny większości leków przeciwnowotworowych. Brakuje jednak szeroko zakrojonych badań, dlatego doniesienia o klinicznie istotnych interakcjach farmakokinetycznych pomiędzy różnego typu ziołami a chemioterapeutykami są ograniczone. Mimo to przypuszcza się, że takie interakcje mogą istotnie wpływać na różnice osobnicze w farmakokinetyce oraz przyczyniać się do nieoczekiwanych działań toksycznych lub nieskuteczności terapii.

Żeń-szeń, popularny w medycynie azjatyckiej jako suplement diety, stosowany jest głównie dla poprawy samopoczucia, koncentracji i odporności, choć brak jednoznacznych dowodów jego skuteczności. Badania *in vitro* wskazują na niskie ryzyko interakcji z cytochromem P450, jednak opisano przypadek uszkodzenia wątroby u pacjenta przyjmującego imatynib i napój zawierający żeń-szeń. Prawdopodobnym mechanizmem było hamowanie CYP3A4, lecz nie potwierdzono, czy winny był żeń-szeń, czy inne składniki napoju. Potrzebne są dalsze badania kliniczne [67].

Niektóre badania sugerują, że składniki tarczycy bajkalskiej, np. wogonina, mogą hamować aktywność enzymów CYP, lecz dowody są wciąż niewystarczające. Stwierdzono, że jednoczesne podanie wogoniny i doksaketelu u szczurów prowadziło do wzrostu AUC, C_{max} i okresu półtrwania leku, co tłumaczono hamowaniem CYP3A i P-gp [82].

Jednoczesne stosowanie imbiru z kombinacją bortezomibu i deksametazonu prowadzi do zwiększenia stężeń obu leków w organizmie. Mechanizm tego działania wynika z hamowania przez imbir enzymu CYP3A4, odpowiedzialnego za metabolizm tych leków. Podobny efekt obserwuje się w przypadku irinotekanu, którego stężenie we krwi również wzrasta przy równoczesnym stosowaniu imbiru z powodu tego samego mechanizmu. Takie interakcje mogą zwiększać ryzyko działań niepożądanych i wymagają ostrożności klinicznej [74].

Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*) był wykorzystywany w tradycyjnej medycynie do leczenia ran, bezsenności oraz problemów nerkowych i płucnych, natomiast współcześnie stosuje się go głównie przy łagodnej depresji. Wyniki badań klinicznych dotyczących jego skuteczności są niejednoznaczne, natomiast udokumentowano liczne interakcje z lekami. W badaniach na zwierzętach podawanie metotreksatu wraz z dziurawcem powodowało znaczący wzrost AUC i C_{max} leku oraz wyższą śmiertelność zwierząt, co wskazuje na potencjalnie groźne interakcje. U chorych przyjmujących dziurawiec równolegle z irinotekanem doszło do istotnego obniżenia maksymalnego stężenia (C_{max}) zarówno irinotekanu, jak i aktywnego metabolitu SN-38 – stężenie w osoczu było niższe aż o 42%, co wiązano z aktywacją CYP3A4 i P-gp. Podobne wyniki uzyskano w przypadku imatynibu, gdzie odnotowano spadek AUC nawet o 30% i skrócenie okresu półtrwania o ponad 20%, a także wzrost klirensu o 43%. Dziurawiec zmniejszał również ekspozycję na doksaketel o 12% i zwiększał jego klirens [84]. W praktyce klinicznej obserwowano, że u pacjentów nieprzyjmujących dziurawca występowało silniejsze działanie mielosupresyjne. Z uwagi na znaczące obniżenie stężenia SN-38 w osoczu pacjentom zaleca się unikanie stosowania dziurawca, aby nie doprowadzić do

osłabienia skuteczności terapii [70].

U pacjentów przyjmujących imatynib, dziurawiec zwyczajny obniża stężenie leku w osoczu ($\downarrow$ AUC, $\downarrow$ Cmax, $\downarrow$ t_{1/2}, $\uparrow$ klirens), co może zmniejszać jego skuteczność, choć aktywny metabolit pozostaje bez większych zmian. Spadek stężenia wynika z indukcji enzymów CYP3A4, P-gp i CYP2C19 przez dziurawiec, a badania in vitro sugerują, że przewlekłe stosowanie zioła może także nasilać metabolizm doksaketelu [81].

Generalnie, hamowanie CYP prowadzi zwykle do wyższych stężeń cytostatyków, a więc i do nasilonej toksyczności, chyba że lek jest prolekiem wymagającym aktywacji (np. cyklofosfamid, ifosfamid). Zioła znane z hamowania CYP to m.in.: czosnek, składniki miłorzębu japońskiego, kawa, żeń-szeń, jeżówka purpurowa, ostropest plamisty (sylibina) oraz olej z wiesiołka (kwas γ -linolenowy). Aktywność P-gp mogą hamować: kurkumina, ginsenozydy, piperyna, niektóre katechiny z zielonej herbaty, kwercetyna i sylimaryna. Natomiast genisteina, będąc substratem BCRP, działa jako konkurencyjny inhibitor transportu zależnego od tego białka [87].

Powyższe przykłady wyraźnie wskazują, że takie interakcje mogą mieć istotny udział w dużych różnicach indywidualnych w odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe obserwowanych w praktyce klinicznej. Te przypuszczenia potwierdzają zarówno wyniki badań in vitro i in vivo, jak i obserwacje dotyczące innych grup leków, które dowodzą, że niektóre preparaty roślinne mogą istotnie wpływać na stężenia osoczowe chemioterapeutyków [82].

Tabela 8 interakcje leków przeciwnowotworowych z suplementami, składnikami jedzenia i ziołami [84].

Terapia przeciwnowotworowa	Suplement/produkt spożywczy	Efekt
Radioterapia	D-alfa-tokoferol (witamina E)	Wyższe ryzyko nawrotu guza i zwiększona śmiertelność ogólna
Bortezomib	Witamina C	Zmniejszenie działania przeciwnowotworowego bortezomibu
Bortezomib + Deksametazon	Imbir	Zwiększenie stężeń bortezomibu i deksametazonu wskutek hamowania CYP3A4 przez imbir
Dokсорubicyna, cisplatyna, winkrystyna, metotreksat i imatynib	Witamina C	zmniejszenie apoptozy dla wszystkich testowanych leków chemioterapeutycznych
Docetaksel	Scutellaria baicalensis	Zwiększenie AUC leku i ekspozycji zarówno na lek, jak i zioło
Docetaksel	Dziurawiec zwyczajny	Zwiększony klirens i zmniejszenie AUC docetakselu
Erlotynib	Ekstrakt z zielonej	Zmniejszenie AUC i biodostępności doustnej

	herbaty	erlotynibu
Etopozyd	Grejpfrut	Zmniejszenie AUC i biodostępności etopozynu
Fluorouracyl	Zielona herbata	Zwiększenie AUC i Cmax fluorouracylu
Imatynib	Grejpfrut	Możliwe zwiększenie stężenia we krwi przez hamowanie CYP3A4
Imatynib	Witamina A	Podniesiona biodostępność imatynib
Imatynib	Witamina E	Podniesiona biodostępność imatynib
Imatynib	Witamina D3	Podniesiona biodostępność imatynib
Imatynib	Witamina C	Podniesiona biodostępność imatynib
Imatynib	Dziurawiec zwyczajny	Zwiększony klirens i zmniejszone AUC imatynibu
Imatynib	Żeń-szeń	Zmniejszona aktywność CYP3A4 i zmniejszone AUC
Irinotekan	Dziurawiec zwyczajny	Zwiększona aktywność CYP3A4 i zmniejszone AUC aktywnego metabolitu SN-38
Irinotekan	Imbir	Zwiększenie stężeń irinotekanu wskutek hamowania CYP3A4 przez imbir
Irinotekan	EGCG	Zwiększone stężenie irinotekanu we krwi
Laptynib	Ekstrakt z zielonej herbaty	Zmniejszenie AUC i biodostępności doustnej laptynibu
Palbocyklib	Zielona herbata	Zmniejszenie biodostępności doustnej palbocyklibu
Nilotynib	Grejpfrut	Zwiększenie AUC i Cmax nilotynibu
Sunitynib	Grejpfrut	Zwiększenie biodostępności sunitynibu
Sunitynib	Zielona herbata	Zmniejszenie wchłaniania i biodostępności leku
Metotreksat	Dziurawiec zwyczajny	Zwiększenie AUC i Cmax metotreksatu

5. Podsumowanie

Zrozumienie mechanizmów interakcji oraz świadome ich monitorowanie ma kluczowe znaczenie dla bezpieczeństwa i skuteczności leczenia pacjentów onkologicznych, ponieważ pozwala na wczesne wykrycie potencjalnych zagrożeń i odpowiednie dostosowanie terapii. W praktyce klinicznej oznacza to konieczność dokładnej analizy przyjmowanych przez chorego leków, w tym także preparatów stosowanych przewlekłe z powodu chorób współistniejących czy suplementów diety, które mogą wchodzić w niebezpieczne interakcje z cytostatykami lub terapiami celowanymi. Dzięki temu możliwe jest unikanie sytuacji prowadzących do zmniejszenia stężenia leku przeciwnowotworowego, co mogłoby obniżyć skuteczność terapii, a także zapobieganie jego kumulacji skutkującej nasilonymi działaniami toksycznymi. Świadome monitorowanie obejmuje również regularne badania laboratoryjne, obserwację objawów klinicznych oraz korzystanie z dostępnych baz danych i narzędzi wspierających decyzje terapeutyczne. Włączenie tej wiedzy do codziennej praktyki umożliwia indywidualizację leczenia, zwiększa jego bezpieczeństwo i daje pacjentom większą szansę na skuteczną terapię przy jednoczesnym minimalizowaniu ryzyka powikłań.

6. Piśmiennictwo

- [1] Wolf CPJG, Rachow T, Ernst T, Hochhaus A, Zomorodbakhsch B, Foller S, Rengsberger M, Hartmann M, Hübner J. Interactions in cancer treatment considering cancer therapy, concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;148(2):461-73. doi:10.1007/s00432-021-03625-3.
- [2] Venkatesh KM, Acharya S, Holla R. Assessment of potential drug–drug interaction among the patients receiving cancer chemotherapy: a cross-sectional study. *J Pharm Pract*. 2021 Feb.
- [3] Orzechowska-Juzwenko K. *Farmakologia kliniczna*.
- [4] Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*. 2004;5:489-96.
- [5] Gelderblom H, Loos WJ, Verweij J, et al. Modulation of cisplatin pharmacodynamics by Cremophor EL: experimental and clinical studies. *Eur J Cancer*. 2002;38:205-13.
- [6] Sparreboom A, van Tellingen O, Nooijen WJ, Beijnen JH. Preclinical pharmacokinetics of paclitaxel and docetaxel. *Anticancer Drugs*. 1998;9(1):1-17.
- [7] Millward MJ, Webster LK, Rischin D, Stokes KH, Toner GC, Bishop JF, Olver IN, Linahan BM, Linsen ME. Phase I trial of Cremophor EL with bolus doxorubicin. *Clin Cancer Res*. 1998;4:2321-9.
- [8] Trissel LA. Pharmaceutical properties of paclitaxel and their effects on preparation and administration. *Pharmacotherapy*. 1997;17(5 Pt 2):133S-139S.
- [9] Zhang Y, Xu QA, Trissel LA, Gilbert DL, Martinez JF. Compatibility and stability of paclitaxel combined with cisplatin and with carboplatin in infusion solutions.
- [10] Mehta AM, Van den Hoven JM, Rosing H, Hillebrand MJX, Nuijen B, Huitema ADR, Beijnen JH, Verwaal VJ. Stability of oxaliplatin in chloride-containing carrier solutions used in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.
- [11] Trissel LA. *Trissel's Stability of Compounded Formulations*. 2010.
- [12] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Cisplatyna Accord.
- [13] Olmos-Jiménez R, Espuny-Miró A, Díaz-Carrasco MS, Fernández-Varón E, Valderrey-Pulido M, Cárceles-Rodríguez C. Stability of four standardized preparations of methotrexate, cytarabine, and hydrocortisone for intrathecal use. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(5):659-65. doi:10.1177/1078155215600905.
- [14] Kanzawa F, Saijo N. In vitro interaction between gemcitabine and other anticancer drugs using a novel three-dimensional model. *Semin Oncol*. 1997;24(2 Suppl 7):S7-8-S7-16.
- [15] Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they?
- [16] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Etoposid Accord.
- [17] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Fluorouracyl Accord.
- [18] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Mitomycin-C Kyowa.
- [19] Trissel LA, Xu QA, Baker MB. Stability of paclitaxel and carboplatin admixtures. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(19):2233-7.
- [20] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Dacarbazine medac.

- [21] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Methotrexat Ebewe.
- [22] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): Doxorubicin Accord.
- [23] Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(15).
- [24] Morelli MB, Bongiovanni C, Da Prà S, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: molecular mechanisms and strategies for cardioprotection. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9.
- [25] van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, Remick SC. Hypertension, proteinuria, and antagonism of VEGF signaling: clinical toxicity, therapeutic target, or novel biomarker? *J Clin Oncol*. 2007;25(21).
- [26] Polyakov L, Lim A, Meyer A, et al. Impact of glucocorticoids on immune checkpoint inhibitor efficacy and circulating biomarkers in non–small cell lung cancer patients. *Cancer Res Commun*. 2025;5(7):1082-94.
- [27] Qiao J, Gu C, Shang W, et al. Effect of green tea on pharmacokinetics of 5-fluorouracil in rats and pharmacodynamics in human cell lines in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2011;49(6):1410-5.
- [28] Byron Y, Yegorova-Lee S, Tio M. Do corticosteroids affect immunotherapy efficacy in malignancy? A systematic review. *J Clin Oncol*. 2023;41(16 Suppl).
- [29] Systemic anticancer therapy drug interactions table. Copyright Northumbria Healthcare NHS Trust & North of England Cancer Network, version 4.1, October 2012.
- [30] Deremer D. Clinically relevant drug interactions in the cancer setting. *J Adv Pract Oncol*. 2022;13(3):231-5.
- [31] Giovannetti E, Danesi R, Mey V, et al. In vitro studies on gemcitabine combinations with other antineoplastics. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 5:v17-9.
- [32] Jonsson E, Fridborg H, Nygren P, Larsson R. Synergistic interactions of combinations of topotecan with standard drugs in primary cultures of human tumor cells from patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998;54:509-14.
- [33] Romanelli S, Perego P, Pratesi G, et al. In vitro and in vivo interaction between cisplatin and topotecan in ovarian carcinoma systems. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1998;41:385-93.
- [34] Ardalan B, Luis R, Jaime M, Franceschi D. Biomodulation of fluorouracil in colorectal cancer. *Cancer Invest*. 1998;16:237-51.
- [35] Lohr LK. Drug interactions with newer oral chemotherapy agents. *US Pharm*. 2009;34(7 Suppl Oncology):4-8.
- [36] Panesar K. Typical drug interactions in oncology. *US Pharm*. 2011;36:7-9.
- [37] Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*. 2004;5:489-96.
- [38] McLeod HL. Clinically relevant drug–drug interactions in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:539-44.
- [39] Meerum Terwogt JM, Groenewegen G, Pluim D, et al. Phase I and pharmacokinetic study of SPI-77, a liposomal encapsulated dosage form of cisplatin. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002;49:201-10.
- [40] Kim ES, Lu C, Khuri FR, et al. A phase II study of STEALTH cisplatin (SPI-77) in patients

with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;34:427-32.

[41] Venkatesh KM, Acharya S, Holla R. Assessment of potential drug–drug interaction among the patients receiving cancer chemotherapy: a cross-sectional study. *J Pharmacol Pharmacother*. 2021;12:79-85.

[42] Kennedy DT, Haynay MS, Lake KD. Azathioprine and allopurinol: the price of an avoidable drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1996;30:951-4.

[43] Tyler T. Drug interactions in metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract*. 2010 Sep 22 [Epub ahead of print].

[44] Balis FM. Pharmacokinetic drug interactions of commonly used anticancer drugs. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:223-35.

[45] Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

[46] Bardelmeijer HA, Van Tellingen O, Schellens JHM, Beijnen JH. The oral route for the administration of cytotoxic drugs: strategies to increase the efficiency and consistency of drug delivery. *Invest New Drugs*. 2000;18:231-40.

[47] Sparreboom A, Van Asperen J, Mayer U, et al. Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:2031-5.

[48] Kruijtzer CMF, Schellens JHM, Mezger J, et al. Phase II and pharmacologic study of weekly oral paclitaxel plus cyclosporine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4508-16.

[49] Perrone G, Hideshima T, Ikeda H, et al. Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib in vivo. *Leukemia*. 2009;23(9):1679-86.

[50] Frye RF, Fitzgerald SM, Lagattuta TF, et al. Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:323-9.

[51] Bardelmeijer HA, Beijnen JH, Brouwer KR, et al. Increased oral bioavailability of paclitaxel by GF120918 in mice through selective modulation of P-glycoprotein. *Clin Cancer Res*. 2000;6:4416-21.

[52] Jonker JW, Smit JW, Brinkhuis RF, et al. The multidrug resistance protein BCRP restricts the oral bioavailability and fetal penetration of topotecan. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1651-6.

[53] Kruijtzer CMF, Beijnen JH, Rosing H, et al. Increased oral bioavailability of topotecan in combination with the breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitor GF120918. *J Clin Oncol*. 2002;20:2943-50.

[54] Campen CJ, Vogel WH, Shah PJ. Managing drug interactions in cancer therapy: a guide for the advanced practitioner. *J Adv Pract Oncol*. 2017;8(6):641-55.

[55] Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist*. 2003;8 Suppl 2:17-24.

[56] Stewart CF, Zamboni WC. Plasma protein binding of chemotherapeutic agents. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A Clinician's Guide to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 55-66.

[57] Gelderblom H, Loos WJ, Verweij J, et al. Modulation of cisplatin pharmacodynamics by Cremophor EL: experimental and clinical studies. *Eur J Cancer*. 2002;38:205-13.

- [58].Lin LC, Wang MN, Tsai TH. Food–drug interaction of (-)-epigallocatechin-3-gallate on the pharmacokinetics of irinotecan and the metabolite SN-38. *Chem Biol Interact.* 2008;174(3):177-82.
- [59] Haidar C, Jeha S. Drugs in childhood cancer. *Lancet Oncol.* 2010 Sep 23 [Epub ahead of print].
- [60] Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions—Why are they still regarded as clinically important? *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37(2):125-8.
- [61] Bristol-Myers Squibb. The effect of omeprazole on the pharmacokinetics of dasatinib (BMS-354825) in healthy subjects. 2008. Available from: <http://ctr.bms.com/pdf/CA180249.pdf>
- [62] Van Leeuwen R, Brundel D, Neef C, van Gelder T, Mathijssen R, Burger D, Jansman F. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer.* 2013;108:1071-8.
- [63] Smith DA, Koch KM, Arya N, Bowen CJ, Herendeen JM, Beelen A. Effects of ketoconazole and carbamazepine on lapatinib pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(4):421-6.
- [64] Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, et al. Dietary supplement use during chemotherapy and survival outcomes of patients with breast cancer enrolled in a cooperative group clinical trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol.* 2020;38(8):804-14.
- [65] Reif S, Nicolson MC, Bisset D, et al. Effect of grapefruit juice intake on etoposide bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:491-4.
- [66] Bannwarth B, Pehourcq F, Schaefferbeke T, Dehais J. Clinical pharmacokinetics of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30:194-210.
- [67] Bilgi N, Bell K, Ananthakrishnan AN, et al. Imatinib and Panax ginseng: a potential interaction resulting in liver toxicity. *Ann Pharmacother.* 2010;44(5):926-8.
- [68] Tröger U, Stötzel B, Martens-Lobenhoffer J, et al. Severe myalgia from an interaction between treatments with pantoprazole and methotrexate. *BMJ.* 2002;324:1497.
- [69] Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, et al. Sequences of topotecan and cisplatin: phase I, pharmacologic, and in vitro studies to examine sequence dependence. *J Clin Oncol.* 1996;14:3074-84.
- [70] Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, et al. Effects of St John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1247-9.
- [71] Levy RH, Thummel KE, Trager WF, et al, eds. *Metabolic drug interactions.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 793.
- [72] Huitema ADR, Kerbusch T, Tibben MM, et al. Reduction of cyclophosphamide-bioactivation of thioTEPA: critical sequence dependency in high-dose chemotherapy regimens. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;46:119-27.
- [73] Chen TL, Passos-Coelho JL, Noe DA, et al. Nonlinear pharmacokinetics of cyclophosphamide in patients with metastatic breast cancer receiving high-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation. *Cancer Res.* 1995;55:810-6.
- [74] Wolf CPJG, Rachow T, Ernst T, Hochhaus A, Zomorodbakhsch B, Foller S, Rengsberger M, Hartmann M, Hübner J. Interactions in cancer treatment considering cancer therapy,

concomitant medications, food, herbal medicine and other supplements. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;148(2):461-73.

[75] Rowinsky EK, Gilbert MR, McGuire WP, et al. Sequences of taxol and cisplatin: a phase I and pharmacologic study. *J Clin Oncol*. 1991;9:1692-703.

[76] Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol*. 2003;2:404-9.

[77] Zamboni WC, Gajjar AJ, Heideman RL, et al. Phenytoin alters the disposition of topotecan and N-desmethyl topotecan in a patient with medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:783-9.

[78] Van Kesteren Ch, De Vooght MM, Lopez-Lazaro L, et al. Yondelis (trabectedin, ET-743): the development of an anticancer agent of marine origin. *Anti-Cancer Drugs*. 2003;14:487-502.

[79] Kaijser GP, Beijnen JH. Oxazaphosphorines: cyclophosphamide and ifosfamide. In: Grochow LB, Ames MM, eds. *A Clinician's Guide to Chemotherapy Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 229-58.

[80] Okuda H, Nishiyama T, Ogura Y, et al. Lethal drug interactions of sorivudine, a new antiviral drug, with oral 5-fluorouracil prodrugs. *Drug Metab Dispos*. 1997;25:270-3.

[81] Komoroski BJ, Parise RA, Egorin MJ, et al. Effect of the St John's wort constituent hyperforin on docetaxel metabolism by human hepatocyte cultures. *Clin Cancer Res*. 2005;11:6972-9.

[82] Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb–drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction. *Oncologist*. 2006;11(7):742-52.

[83] Sideras K, Ingle JN, Ames MM, et al. Coprescription of tamoxifen and medications that inhibit CYP2D6. *J Clin Oncol*. 2010;28:2768-76.

[84] National Cancer Institute. Cancer therapy interactions with foods and dietary supplements (PDQ®)–Health Professional Version.

[85] Regulska K, Stanisiz B, Regulski M, Gieremek P. Molecular fundamentals of drug interactions in the therapy of colorectal cancer. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014;68:209-18.

[86] Bilbao-Meseguer I, San Jose B, Lopez-Gimenez RL, Gil MA, Serrano L. Drug interactions with sunitinib. *J Oncol Pharm Pract*. 2014.

[87] Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev*. 2004;36:57-104.

[88] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): BLINCYTIO.

[89] Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL): TORISEL.

[90] Zamboni WC, Houghton PJ, Johnson RK, Hulstein JL, Crom WR, Cheshire PJ, Hanna SK, Richmond LB, Luo X, Stewart CF. Probenecid alters topotecan systemic and renal disposition by inhibiting renal tubular secretion. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;284(1):89-94.

[91] Mody H, Vaidya TR, Lesko LJ, Ait-Oudhia S. Pharmacodynamic modeling to evaluate the impact of cimetidine, an OCT2 inhibitor, on the anticancer effects of cisplatin. *Cells*. 2022;12(1):57.