

Marcin Korczyk¹, Paweł Paśko^{1,2}, Zofia Zachwieja¹

INTERAKCJE WITAMIN Z GRUPY B Z WYBRANYMI LEKAMI PRZECIWNOWOTWOROWYMI

¹ Zakład Bromatologii, Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum
Kierownik: dr hab. farm. *P. Zagrodzki*

² Katedra Medycyny Ratunkowej, Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych,
Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego
Kierownik: prof. dr hab. med. *M. Spodaryk*

Probleem interakcji między lekami a witaminami jest zjawiskiem powszechnym. Sytuacja taka nie tylko potencjalnie może, ale i prowadzi do niebezpiecznych następstw. Pogorszeniu ulega efektywność terapii wieloma lekami, pacjenci – zupełnie niepotrzebnie, cierpią na nierozpoznane objawy niedoborów witaminowych. Istotnie obniża to ich komfort, pogarsza samopoczucie i utrudnia proces walki z chorobą. W sytuacjach skrajnych, lekozależne hipowitaminozy mogą prowadzić do poważnych powikłań. Zadaniem niniejszej pracy jest zebranie i uporządkowanie dostępnych informacji w zakresie interakcji wybranych leków przeciwnowotworowych z witaminami z grupy B i opracowanie ich w przystępnej formie, tak aby stanowiły przydatne źródło informacji dla farmaceutów, lekarzy oraz innych specjalistów związanych z medycyną i farmakoterapią. W celu zgromadzenia informacji wykorzystano elektroniczne bazy danych Medline – PubMed, Embase, Medicines Complete: Stockley's Drug Interactions i Dietary Supplements.

Hasła kluczowe: interakcje witamin z lekami, leki przeciwnowotworowe.

Key words: interaction between vitamins and drugs, anticancer drugs.

POCHODNE 5- FLUOROPYRIMIDYN (5-FLUOROURACYL, KAPECATYBINA)

5-Fluorouracyl (5-FU) jest antymetabolitem stosowanym jako lek przeciwnowotworowy. Skutkiem ubocznym działania 5-FU jest głównie jego negatywny wpływ na szpik kostny i nabłonek przewodu pokarmowego. Najczęściej pojawiają się wymioty, nudności, biegunka, bóle brzucha. Stosunkowo rzadko ujawnia się neurotoksyczne działanie 5-FU. Encefalopatia indukowana 5-FU manifestuje się między innymi zaburzeniami świadomości, upośledzeniem funkcji poznawczych, zamazanym widzeniem, splątaniem, oczopląsem i ataksją (1, 2). Dowiedziono, że podawanie 5-FU powoduje nasilenie wewnątrzkomórkowego metabolizmu tiaminy poprzez zwiększenie poziomu TPP (pirofosforanu tiaminy). Proces ten w połączeniu z występującymi niedoborami żywieniowymi u pacjentów onkologicznych może prowadzić do znacznych deficytów witaminy B₁ i ujawnienia się choroby beri-beri

lub neuropatii tiaminozależnych. Niektórzy chorzy z objawami neurotoksyczności reagują wyraźną i szybką poprawą stanu zdrowia na dożylnie podanie tiaminy (3–5).

Podczas terapii pochodnymi 5-fluoropirymidyn (5-fluorouracyl, kapecytybina) obserwuje się zespół objawów określany jako „syndrom ręka – stopa” (z ang. *hand – foot syndrome*, HFS). HFS określany inaczej jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, najczęściej przyjmuje postać symetrycznych zmian w obrębie dłoni i stóp, polegających na zaburzeniach czucia, mrowieniu oraz powstaniu zaczerwienionych plam z obrzękiem. Syndrom ten znacząco obniża komfort pacjentów oraz w przypadku nie podjęcia odpowiednich działań (głównie zmian schematu dawkowania) może prowadzić do martwicy w obrębie naskórka (6). Dostępne są informacje (7, 8) wskazujące na częściową skuteczność pirydoksyny (dawki 50 do 150 mg/dobę) w zapobieganiu rozwojowi HFS. Dane te nie są jednak wystarczająco potwierdzone, co więcej według nowszych, klinicznie randomizowanych badań (9), stosowanie 200 mg witaminy B₆ w porównaniu do placebo podczas terapii kapecytybiną, nie wpływa na częstość występowania HFS.

Kapecytybina jest nietoksycznym prolekiem, który ulega kumulacji w komórkach nowotworowych i tam jest enzymatycznie aktywowany do 5-FU. Mechanizm działania 5-FU polega na nieodwracalnym blokowaniu syntetazy tymidylanowej (enzymu, którego kofaktorem jest THFA). W wyniku tego antagonizmu dUMP nie jest przekształcany do dTMP. Upośledzenie funkcji aparatu genetycznego prowadzi bezpośrednio do zaburzeń wzrostu, uszkodzenia i śmierci komórek (6). Pomiędzy 5-FU a kwasem foliowym zachodzi interakcja, która wykorzystywana jest w leczeniu chorób nowotworowych. Kwas foliowy (lub folinian wapnia) podany jednocześnie z 5-FU wzmacnia skuteczność terapii poprzez wzrost cytotoksyczności pochodnych fluoropirymidyny. Mechanizm tej interakcji polega na tworzeniu kompleksu o bardzo wysokiej trwałości między THFA, syntetazą tymidylanową i 5-FU (10). Według *Cassidy* i współprac. (11) stosowanie samej kapecytybiny w dawce 2510 mg/m²/dobę jest równoważne z podaniem 1650 mg/m²/dobę + 60 mg/dobę leukoworyny, pod względem efektywności terapii i toksyczności. Powyższa interakcja może być jednak niebezpieczna w skutkach. W przypadku prowadzenia terapii, czy to kapecytybiną, czy 5-FU należy zwrócić szczególną uwagę, aby pacjenci nie stosowali samodzielnie preparatów zawierających foliany. Opisano przypadek (12), gdzie używanie tej witaminy, w czasie terapii kapecytybiną doprowadziło do zgonu pacjentki. Pacjentka leczona kapecytybiną w dawce 2500 mg/m²/dobę zażywała kwas foliowy w dawce 15 mg/dobę przed, w trakcie i po skończonej terapii.

IFOSFAMID

Typowym skutkiem ubocznym (występującym u 10–30% pacjentów) podczas leczenia ifosfamidem są encefalopatie. Pojawienie się tych komplikacji istotnie utrudnia farmakoterapię i zmusza do zmiany leku lub przerwania leczenia do czasu ustąpienia objawów. Odnotowano kilka przypadków (13, 14), w których dożylnie podanie tiaminy powodowało ustąpienie encefalopatii w czasie od kilkunastu godzin do kilku dni. Ponadto w badaniach przeprowadzonych przez *Hamandi* i współprac. (15) wykazano, że profilaktyczne stosowanie witaminy B₁ w trakcie terapii zmniejszało

ryzyko wystąpienia encefalopatii. Przeciwnie wyniki przestawił *Richards* i współpr. (16), wg których zarówno profilaktyczne jak i objawowe stosowanie tiaminy podczas leczenia ifosfamidem nie przynosiło efektów. Wydaje się więc, że encefalopatia indukowana stosowaniem ifosfamidu w niektórych przypadkach może być powiązana z zaburzeniami poziomu tiaminy, lecz nie jest to jej jedyna przyczyna. Mechanizm interakcji jest niejasny. *Lombardii* i współpr. (17) wskazują na możliwość interakcji – pomiędzy TDP a jednym z metabolitów ifosfamidu – chloroacetaldehydem (CAA). Zachodzi tu antagonizm kompetycyjny i zablokowaniu ulegają szlaki, w których TDP jest kofaktorem. W czasie terapii ifosfamidem zalecane jest monitorowanie poziomu tiaminy we krwi. Istotne wydaje się prowadzenie profilaktyki lub objawowe stosowanie witaminy B₁ dożylnie.

DOKSORUBICYNA (ADRIAMYCYNA)

Terapii doksorubicyną towarzyszy zespół takich powikłań jak supresja szpiku kostnego, wymioty i nudności, zaburzenia funkcjonowania przewodu pokarmowego czy łysienie. Najniebezpieczniejszym działaniem niepożądanym jest jednak toksyczny wpływ na mięsień sercowy. Proces ten w wielu przypadkach skutkuje rozwojem nieodwracalnej zastoinowej niewydolności serca, prowadzącej niejednokrotnie do zgonu. Postulowanych jest kilka mechanizmów kardiotoxyczności tego leku, w tym jeden oparty na negatywnej interakcji tego leku z ryboflawiną (6). *Pinto* i współpr. (18) przeprowadzili badania na zwierzętach testując wpływ stosowania adriamycyny na wewnątrzustrojowe stężenie i nasilenie przemian flawin. Naukowcy ci wykryli, że w czasie terapii doksorubicyną dochodzi do zmniejszenia przekształcania witaminy B₂ w postać dinukleotydu flawinoadeninowego, w mięśniach szkieletowych o 50%, a w mięśniu sercowym o 70–80%. W związku z analogią budowy strukturalnej ryboflawiny i doksorubicyny dochodzi między nimi do kompetycyjnego antagonizmu o miejsca wiązania na cząsteczkach enzymów i zablokowania procesów, w których flawiny są substratami lub kofaktorami. Ponadto lek ten tworzy z ryboflawiną kompleksy w stosunku 1:1, co powoduje unieczynnienie witaminy. W efekcie dochodzi do zaburzeń przemian energetycznych w mitochondriach, co ujawnia się najsilniej w mięśniu sercowym i leży u podstawy wspomnianej kardiotoxyczności adriamycyny (18).

METOTREKSAT

Metotreksat (MTX) jest antymetabolitem kwasu foliowego. Stosuje się go w chemioterapii nowotworów oraz w leczeniu chorób autoimmunologicznych: łuszczyicy i reumatoidalnego zapalenia stawów (*RA- rheumatoid arthritis*). Pod względem chemicznym MTX jest bliską strukturalną pochodną kwasu foliowego. Mechanizm działania MTX polega na nieodwracalnym hamowaniu reduktazy dihydrofilianowej (DHFR), do której lek ten ma powinowactwo wyższe o kilka rzędów wielkości w porównaniu do kwasu foliowego. MTX wykorzystuje całą ustrojową pulę układów transportujących oraz enzymatycznych w normalnych warunkach odpowiedzialnych

za metabolizm folianów. W związku z tym jednoczesne podanie MTX z kwasem foliowym może osłabić absorpcję leku (wysyceniu ulegają jelitowe przekaźniki), dystrybucję, metabolizm i wydalanie. W rezultacie nie zostaje osiągnięta dawka terapeutyczna i zmniejsza się skuteczność MTX (6, 19). Z drugiej jednak strony suplementacja tą witaminą podczas leczenia MTX jest niezbędna w celu utrzymania prawidłowego funkcjonowania organizmu i ograniczenia działań niepożądanych. W przypadku terapii RA, kiedy MTX podaje się w stosunkowo niewielkich dawkach (7,5 do 25 mg raz w tygodniu), kwas foliowy aplikuje się dzień po przyjęciu metotreksatu w dawce 5 mg (6, 19). *Morgan* i współprac. (20) przebadali grupę 79 osób chorujących na RA i stosujących metotreksat (średnio 7,5 mg/tydzień) pod kątem wpływu kwasu foliowego podawanego w małej (5 mg/tydzień) i dużej (27,5 mg/tydzień) dawce. Wykazali oni znaczący spadek toksyczności MTX stosowanego łącznie z tą witaminą w stosunku do grupy kontrolnej nie otrzymującej kwasu foliowego. Ponadto wykazano, iż w grupie placebo częstość występowania działań niepożądanych była ujemnie skorelowana z ilością folianów przyjmowanych w codziennej diecie. Im pacjenci spożywali więcej kwasu foliowego z pożywieniem, tym toksyczność MTX była niższa (20). Podczas chemioterapii dawkę MTX dostosowuje się do konkretnego pacjenta, jest ona również znacznie wyższa, niż ta stosowana w RA. Po zakończeniu terapii MTX pacjentom należy podać folinian wapnia (6) w celu uzupełnienia ustrojowej puli aktywnych folianów. Podczas stosowania małych dawek leku (jak w terapii RA) suplementuje się pacjentów kwasem foliowym w dawce 5 mg – dzień po przyjęciu MTX. W przypadku chemioterapii, w związku z całkowitym zablokowaniem aktywności reduktazy dihydrofolianowej w organizmie chorego i niemożnością przekształcenia kwasu foliowego do THFA, podaje się folinian wapnia. W czasie jednoczesnego podawania MTX i folianów należy zachować równowagę między korzyściami płynącymi z suplementacji tą witaminą i ryzykiem ograniczenia efektywności terapii.

PEMETREKSED

Pemetreksed jest antagonistą kwasu foliowego, o mechanizmie działania zbliżonym do metotreksatu. Lek ten hamując folianozależne enzymy: syntazę tymidylanową, reduktazę dihydrofolianową oraz formylotransferazę rybonukleotydu glicynamidowego, powoduje zahamowanie syntezy puryn i pirymidyn, pośrednio blokując tworzenie DNA i RNA (21). Do najczęściej występujących działań niepożądanych w trakcie terapii tym lekiem należą zmiany w obrazie krwi, uszkodzenie układu limfatycznego i zaburzenia w obrębie przewodu pokarmowego (6). W czasie terapii pemetreksedem standardowo stosuje się osłonowo preparaty witaminowe. *Scagliotti* i współprac. (22) wykazali, iż podawanie witaminy B₁₂ (1000 µg) oraz kwasu foliowego (w niskich dawkach 350 µg do 1000 µg) podczas stosowania opisanego leku, znacząco zmniejsza toksyczność terapii i pozwala przeprowadzić więcej cykli leczniczych. Ponadto w grupie suplementowanej zanotowano dłuższe przeżycie pacjentów, w porównaniu do grupy nie stosującej tych witamin. Kobalaminę i kwas foliowy stosuje się jeszcze przed wdrożeniem leczenia, suplementację kontynuuje się podczas oraz po zakończeniu podawania pemetreksedu.

M. Korczyk, P. Paśko, Z. Zachwieja

INTERACTIONS OF B-GROUP VITAMINS WITH SELECTED ANTICANCER DRUGS

PIŚMIENNICTWO

1. *Schlegel U.*: Neurotoxicity of chemotherapy. *Onkologie*, 2010; 33(6): 89. – 2. *Gröber E.*: Antioxidants and Other Micronutrients in Complementary. *Breast Care*, 2009; 13(4): 13-20. – 3. *Kondo K., Fujiwara M., Murase M., Koderu Y., Akiyama S., Ito K., Takagi H.*: Severe Acute Metabolic Acidosis and Wernicke's Encephalopathy Following Chemotherapy with 5-Fluorouracil and Cisplatin: Case Report and Review of the Literature. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 1996; 26: 234-236. – 4. *Rosena A., van Kuilenburg A., Assmanna B., Kuhlberg M., Borkhardt A.*: Severe Encephalopathy, Lactic Acidosis, Vegetative Instability and Neuropathy with 5-Fluorouracil Treatment – Pyrimidine Degradation Defect or Beriberi? Case Report in *Oncology*, 2011; 4: 371-376. – 5. *Kwon K., Kwon H.-C., Chan Kim M., Kim S.-H., Yong Oh S., Lee S., Kim H.-J.*: A Case of 5-Fluorouracil Induced Encephalopathy. *Cancer Res. Treat.*, 2010; 42(2): 118-120. – 6. www.mp.pl. – 7. *Vukelja S.J., Lombardo F.A., James W.D., Weiss R.B.*: Pyridoxine for the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome. *Ann Inter Med*, 1989; 111(8): 688-689. – 8. *Fabian C.J., Molina R., Slavik M., Dahlberg S., Giri S., Stephens R.*: Pyridoxine therapy for palmar-plantar erythrodysesthesia associated with continuous 5-fluorouracil infusion. *Invest. New Drugs.*, 1990; 8(1): 57-63. – 9. *Kang Y.K., Lee S.S., Yoon D.H., Lee S.Y., Chun Y.J., Kim M.S., Ryu M.H., Chang H.M., Lee J.L., Kim T.W.*: Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Oncol.*, 2010; 28(24): 3824-3829. – 10. *Moszczyński P., Pyć R.*: *Biochemia witamin*. Łódź: Wydawnictwo Naukowe PWN, 1998.

11. *Cassidy J., Dirix L., Bissett D., Reigner B., Griffin T., Allman D., Osterwalder B., Van Oosterom A.T.*: A Phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. *Clin. Cancer Res.*, 1998; 11(4): 2755-2761. – 12. *Clippe C., Freyer G., Milano G., Trillet-Lenoir V.*: Lethal toxicity of capecitabine due to abusive folic acid prescription *Clin. Oncol. (Royal College of Denham Radiologists (Great Britain))*, 2003; 15(5): 299-300. – 13. *Ashwin R., Sama D.*: Ifosfamide-induced encephalopathy (IE) successfully treated and prophylaxed with intravenous thiamine. *Clinical Cases and Images*, 2009. – 14. *Buesa J.M., García-Tejido P., Losa R., Fra J.*: Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin. Cancer Res.*, 2003; 12(9): 4636-4637. – 15. *Hamadani M., Awan F.*: Role of thiamine in managing ifosfamide-induced encephalopathy. *J. Oncol. Pharm. Practice*, 2006; 12(4): 237-239. – 16. *Richards A., Marshall H., Mc Quarry A.*: Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *J. Oncol. Pharm. Practice*, 2010; 17(4): 372-380. – 17. *Lombardi G., Zustovich F., Nicoletto M.O., Donach M., Pastorelli D.*: Important role of thiamine in preventing ifosfamide-induced encephalopathy. *J. Oncol. Pharm. Practice*, 2010; 16: 135-136. – 18. *Pinto J., Raiczek G.B., Huang Y.P., Rivlin R.S.*: New approaches to the possible prevention of side effects of chemotherapy by nutrition. *Cancer*, 1986; 58(8): 1911-1914. – 19. *Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., Ruth P., Schaefer-Korting M., red Buczko W.* *Farmakologia i Toksykologia Mutschlera*. Wrocław: MedPharm, 2010. – 20. *Morgan S.L., Baggott J.E., Vaughn W.H., Austin J.S., Veitch T.A., Lee J.Y., Koopman W.J., Krumdieck C.L., Alarcón G.S.*: Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121(11): 833-841.

21. *Vogelzang N.J., Rusthoven J.J., Symanowski J., Kaukel E., Ruffie P., Gatzemeier U., Boyer M., Emri S., Manegold C., Niyikiza C., Paoletti P.*: Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21(14): 2636-2644. – 22. *Scagliotti G.V., Shin DM., Kindler H.L., Vascconcelles M.J., Keppeler U., Manegold C., Burris H., Gatzemeier U., Blatter J., Symanowski J.T., Rusthoven J.J.*: Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21(8): 1556-1561.