

Onkoloogiliste ravimite ning otseste suukaudsete antikoagulantide farmakoloogilised koostoimed

Kirke Kirik¹, Keit Ilau², Kersti Oselin¹

Pahaloomulisest kasvajast või selle ravist tingitud hüperkoagulatsiooni seisundi tõttu on vähihaigetel arvestatav arteriaalse ja venoosse tromboosi risk. Nii tromboosi profülaktikaks kui ka raviks võib kasutada otseseid suukaudseid antikoagulante. Seniste uuringute põhjal on neil eelis varfariini ees ning nad ei jää efektiivselt alla madalmolekulaarsele hepariinile. Preparaadi valik peab olema individuaalne, lähtudes muu hulgas ravi eesmärgist, kasvaja paikmest, veritsusriskist, ravimi toimemehhanismist ja farmakokineetilistest omadustest ning võimalikest ravimite koostoimetest. Kasvaja-vastased ravimid, mis on tugevad ensüümi CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibiitorid, suurendavad otseste suukaudsete antikoagulantide plasmakontsentratsiooni ning tugevad indutseerijad vähendavad antikoagulandi taset plasmas. Kuna otsestel suukaudsetel antikoagulantidel on lai terapeutiline vahemik, siis võib arvata, et mitmed koostoimed siiski kliiniliselt ei väljendu. Seetõttu on vaja patsiente jälgida.

Pahaloomulisest kasvajast või selle ravist tingitud hüperkoagulatsiooni seisundi tõttu on vähihaigetel arteriaalse ja venoosse tromboosi risk oluliselt suurem võrreldes tavarahvastikuga. Kuna venoosne tromboos (VTE) on eluohtlik seisund, vajab see nii ennetust kui ka ravi. Teiseks antikoagulatsiooni näidustuseks on vähihaigetel kodade virvendusarütmia, mis võib olla juba eelnevalt diagnoositud või tekkinud kasvaja või selle ravi tõttu. Samas on pahaloomulise kasvajaga haigetel veritsusrisk suurenenud, mistõttu on antikoagulantravi juhtimine sageli keeruline. Võrdlevad andmed vähktõvega kodade virvendusarütmia patsientide ravi efektiivsuse kohta näitavad, et võrreldes varfariiniga on otseste suukaudsete antikoagulantide (*direct oral anticoagulants*, DOAC) kasutamisel verejooksu- ja insuldirisk väiksem või sarnane. VTE ravis on alates 2003. aastal avaldatud CLOT-uuringust kasvaja haigete esmavaliku preparaadiks olnud valdavalt madalmolekulaarne hepariin (MMH) (1), kuid hiljutiste uuringute alusel võib järeldada, et DOAC on arvestatav alternatiiv MMH-le VTE profülaktikas ja ravis vähipatsientidel (2, 3).

Artiklis on antud ülevaade kasvajasvõttes tase ravi ja DOACde farmakokineetika, toimemehhanismi, ravimite kokkusobivuse ja võimalike koosmõjude tekkeriski kohta,

võttes aluseks Ameerika Kliinilise Onkoloogia Ühingu (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO) ja Euroopa Südamerütm ASSotsiatsiooni (*European Heart Rhythm Association*, EHRA) praktilised ravijuhendid, ravimite koos- ja kõrvaltoimete andmebaasi SFINX (*Swedish Finnish Interaction X-referencing*) ning teaduskirjanduses leitud uuringute andmed.

DOAC-DE KLIINILINE EFEKTIIVSUS

DOACde eeliseks võrreldes MMHga on kulu- tõhusus ning kasutusmugavus, samas peab ravimi valikul arvestama mitmeid aspekte, sealhulgas võimalikke seedetraktiprobleeme (oksendamine, imendumishäired), maksa- ja neerufunktsiooni, koostoimeid teiste ravimitega ning veritsusriski. Teatud paikmete kasvaja puhul esineb DOACde kasutamisel enam veritsust võrreldes MMHga. Nii Hokusai VTE (edoksabaan vs. daltepariin) kui ka Select-D (rivaroksabaan vs. daltepariin) uuring kinnitasid, et ehkki DOACd olid samaväärsed MMHga korduva tromboosi ennetamisel, esines DOACde rühmas enam hemorraagilisi tüsistusi just seedetraktikasvaja haigetel (4, 5). Seevastu ADAM VTE (apiksabaan vs. daltepariin) uuringus esines raskeid veritsusi vähe ka daltepariini- rühmas, mistõttu tuleb kriitiliselt hinnata uuringute metoodikat (6, 7).

Eesti Arst 2020;
99(8):481–488

Saabunud toimetusse:
25.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
25.06.2020
Avaldatud internetis:
28.09.2020

¹ Põhja-Eesti
Regionaalhaigla onkoloogia-
ja hematoloogiakliinik,
² Põhja-Eesti
Regionaalhaigla
haiglaapteek

Kirjavahetajaautor:
Kirke Kirik
kirkekirik@gmail.com

Võtmesõnad:
venoosne tromboos, otse-
sed antikoagulandid,
pahaloomuline kasvaja,
onkoloogiline ravi

ASCO juhendite järgi tuleb DOACd vältida seede- ja urotrakti kasvajatega haigetel suure veritsusriski tõttu (8). Juhuslikustatud uuringud CASSINI (rivaroksabaan) ja AVERT (apiksabaan) tõestasid DOACde efektiivsust ja ohutust VTE esimeses profülaktikas (9, 10). 2019. aastal on ASCO välja andnud viimased ravijuhendid, milles on kasvajahaikele VTE profülaktilisel eesmärgil näidustatud DOACdest apiksabaan ning rivaroksabaan, eeldades, et neil ei esine ravimite koostoimeid ning olulist veritsusriski. Esmase VTE raviks võib kasutada rivaroksabaani ning pikaajaseks raviks soovitatakse rivaroksabaani ja edoksabaani (8). Äsja avaldati CARAVAGGIO-uuring, milles ka apiksabaan tõestas oma efektiivsust ja ohutust võrreldes daltepariiniga VTE ravits vähihaigetel (vt tabel 3) (11).

RAVIMITE FARMAKOKINEETILISTE KOOSTOIMETE TEKEMEHHANISMID

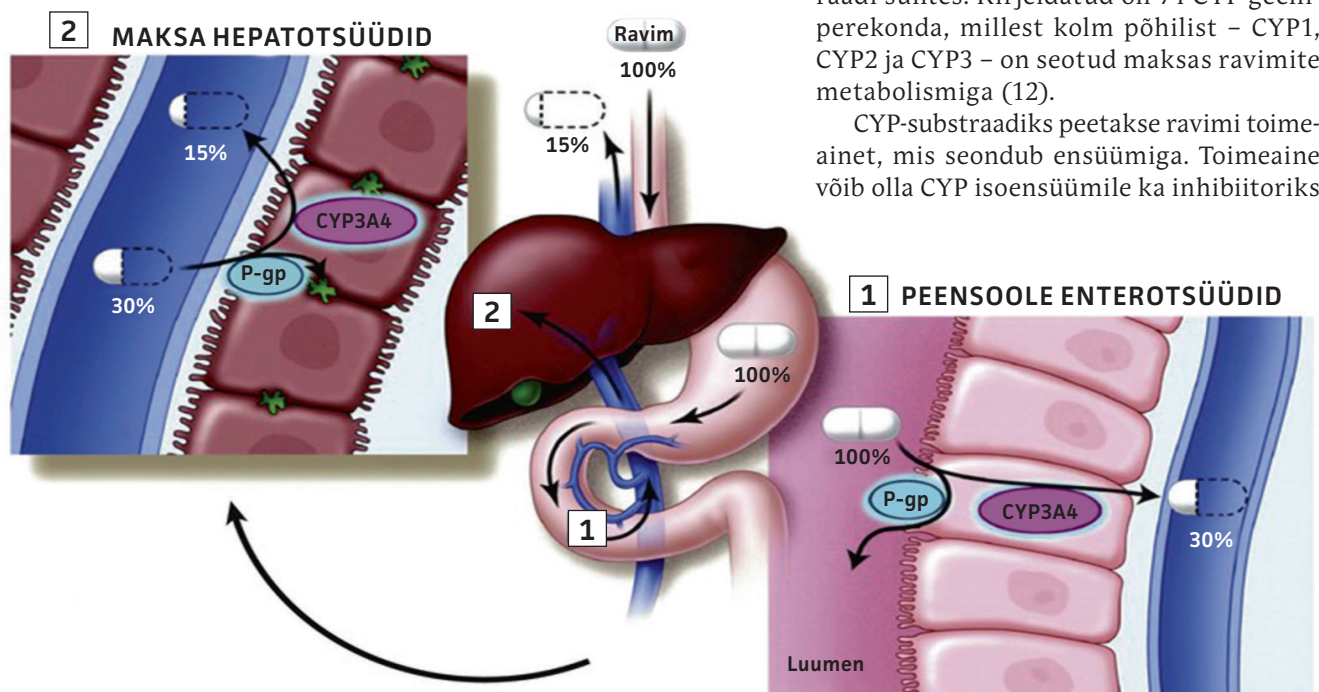
Kasvajavastases ravits kasutatakse nii parenteraalselt kui ka suu kaudu manustatavaid

ravimeid. Suukaudne manustamine on ohutuse poolest eelistatum, kuid ravimi imendumisel seedetrakti limaskestats võivad tekkida erinevad koostoimed ning võib muutuda ravimi biosaadavus (süsteemsesse vereringesse jõudnud ravimi fraktsioon, mis avaldab organismis toimet). Sealjuures tuleb arvestada ka toidu mõjuga imendumisele. Suukaudsel manustamisel võivad koostoimed tekkida peamiselt seedetrakti limaskestas rakkudes oleva P-glükoproteiini (P-gp) kaudu või ensümaatilisel metaboliseerumisel maksas (nn esmane maksapassaaž) (12).

Parenteraalse manustamise puhul on ravimite biosaadavus täielik (ligi 100%) ja farmakokineetiliste koostoimete tekkes on suurim roll CYP-ensüümsüsteemil maksas, vähemal määral ka P-gp transportijal eliminatsiooniprotsessis (vt joonis 1) (13).

CYP450 on tsütokroom P450 maksaensüümide superperekkond, mille isoensüümid metaboliseerivad nii ravimeid kui ka teisi keemilisi aineid. Isoensüümid erinevad aminohappelise järjestuse poolest ning iga isoensüüm on spetsiifiline kindla substraadi suhtes. Kirjeldatud on 74 CYP geeni-perekkonda, millest kolm põhilist – CYP1, CYP2 ja CYP3 – on seotud maksas ravimite metabolismiga (12).

CYP-substraadiks peetakse ravimi toimeainet, mis seondub ensüümiga. Toimeaine võib olla CYP isoensüümile ka inhibiitoriks



Joonis 1. Ravimi biosaadavus ja esmane maksapassaaž suukaudsel manustamisel: CYP-ensüümide ja P-glükoproteiini (P-gp) roll imendumisel ja metabolismireaktsioonides (16).

1. P-glükoproteiin enterotsüütide apikaalsel pinnal väldib ravimi imendumist, hoides ravimit seedetrakti valendikus; CYP3A4 enterotsüütides metaboliseerib ravimit. Ligikaudu 30% manustatud ravimist jõuab süsteemsesse vereringesse.

2. P-glükoproteiin rakupinnal väldib ravimi jõudmist hepatotsüütidesse; CYP3A4 hepatotsüütides metaboliseerib ravimit. Selle tulemusena väheneb veelgi süsteemsesse vereringesse jõudnud ravimi hulk. Joonise kasutamiseks on saadud selle autoriõiguste hoidja The Canadian Medical Association Journali luba.

või indutseerijaks, neid omakorda eristatakse inhibeeriva või indutseeriva toime tugevuse alusel, sealjuures ei pea ravim samal ajal olema ensüümi substraat. Ensüümi inhibeerimine võib põhjustada substraatide metabolismi aeglustumist ning ravimi suuremat toksilisust. Indutseerijad (mitmed ravimid, sh karbamasepiin, rifampitsiin, deksametasoon) kiirendavad substraatravimi metabolismi, vähendavad tema kontsentratsiooni veres ja võivad seeläbi vähendada ravimi toimet. Kaks substraatravimit võivad samuti tekitada koostoime, konkureerides samale seondumiskohale, mistõttu võib aeglustuda mõlema ravimi metabolism ja suurenda nende kontsentratsioon (12).

P-gp kuulub ABC (*ATP-binding cassette*) transportvalkude superperekonda ning on nn väljavoolu (*efflux*) valk, mis transpordib keemilisi ühendeid läbi rakumembraani rakust välja, olles seega olemuselt organismi kaitsefunktsioon. P-gp on ekspresseeritud peensoole limaskestas rakumembraanidel, maksas, neerudes, hematoentsefaalbarjääri endoteelirakkudel ning platsentas. Ekspressioon on suurenenud sageli ka kasvajakudedel. Muu hulgas on need transportijad vastutavad kasvajakudede ravimiresistentsuse eest (12).

P-gp on suure afiinsusega katioonsete ja amfifilsete ühendite suhtes. Teada on hulk ravimeid, mis on P-gp substraadid ja/või inhibiitorid, sealhulgas ka kasvajakasvatatud ravimid (nt paklitaksel, irinotekaan, doksorubitsiin) ning antikoagulandid (kõik uued suukaudsed antikoagulandid). P-gp on seotud organismis nii ravimite imendumise, jaotumise kui ka eritumisega ning muutused P-gp-ga seondumisel (eelkõige

imendumisel) võivad viia koostoimete tekkeni. Kasvajavastaste ravimite ning suukaudsete antikoagulantide koostoimete tekkimises on suurim roll peensoole epiteelirakkudel oleval P-gp-l, mille inhibeerimine või konkureeriv seondumine võib muuta substraatravimite biosaadavust (12, 14, 15).

DOAC-D JA NENDE FARMAKOKINEETIKA

DOACd on eelkäijatest selektiivsemad, toimides vaid ühte konkreetseesse koagulatsioonifaktorisse, ega inhibeeri kogu K-vitamiini sünteesiaahelat, olles seega parema ohutusprofiiliga kui varfariin või MMH (17, 18)

Dabigatraan kui sünteetiline väikese-molekuliline hirudiini analoog väldib fibrinogeenist fibriini teket, olles otsene antitrombiini (faktor IIa) antikoagulant (13). Rivaroksabaan, apiksabaan ning edoksabaan on kõik otsesed antifaktor Xa antikoagulandid. Faktor Xa on koagulatsioonikaskaadis kesksel kohal, kuivõrd ühendab seesmist ja välimist koagulatsiooniteed ning piirab trombiini teke aega (13, 18).

Võrreldes K-vitamiini antagonistide ja hepariiniga on DOACd laia terapeutilise vahemikuga ravimid, millest tulenevalt esineb neil vähe kriitilise tähtsusega ravimitevahelisi koostoimeid (19)

Erinevalt K-vitamiini antagonistidest ei esine DOACdel kliiniliselt olulisi koostõidusid toiduga, tänu millele võib neid manustada toiduaegadest sõltumata. Erandiks on rivaroksabaan, mille kineetika on annusest sõltuv (lineaarne annuseni 15 mg, annuse suurenedes väheneb ravimi biosaadavus ning imendumismäär, mis on eriti

Tabel 1. Otseste suukaudsete antikoagulantide võrdlev farmakokineetika (21)

	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Biosaadavus	6%	50%	60%	80%
Koostoime toiduga*	Puudub	Puudub	Minimaalne	+39%
T _{max}	2 t	3–4 t	1–2 t	2–4 t
Poolväärtusaeg	12–14 t	12 t	10–14 t	7–11 t
Metabolism	Ei ole seotud CYP3A4-ga	CYP3A4/5, vähesel määral CYP1A2, 2C8, 2C9, 2J2	CYP3A4 minimaalne	CYP3A4/5, CYP2J2
Eliminatsioon muutumatuna	Uriiniga 85%	Enamik väljaheitega, uriiniga < 30%	Uriiniga 50%	Uriiniga ~ 30%
Transportvalk P-gp	Substraat	Substraat	Substraat	Substraat

* Rivaroksabaani 15/20 mg tablette tuleb võtta koos toiduga (20).

T_{max} – plasma maksimaalse kontsentratsiooni saavumise aeg; t – tund; P-gp – P-glükoproteiin; CYP3A4 – tsütokroom P3A4

väljendunud tühja kõhuga). Seetõttu soovitatakse rivaroksabaani manustada koos toiduga – sel juhul on biosaadavus kuni 80% (vt tabel 1) (20).

Farmakokineetikast lähtudes tuleks ravimi määramisel võtta aluseks ravimispetsiifilised parameetrid. Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel tuleks DAOC valikul lähtuda ravimi renaalset eliminatsiooni määrast. Dabigataraan on vastunäidustatud kreatiniin kliirensi väärtuste korral alla 30 ml/min, teised DOACd kreatiniin kliirensi väärtuste puhul, mis jäävad alla 15 ml/min (20).

Kõik DOACd on substraadiks väljavoolu-transportija P-gp-le. Seetõttu on vaja annuseid vähendada (kuni 50%), kui ravimit kasutatakse koos tugeva P-gp inhibiitoriga (nt süsteemne ketokonasool, erütromütsiin, tsüklosporiin, dronedaroon).

ERINEVA TOIMEMECHANISMIGA KASVAJAVASTASTE RAVIMITE SEOS TROMBOOSIGA JA VÕIMALIKUD KOOSTOIMED DOAC-DEGA

Kõik ravimid, mis oluliselt inhibeerivad P-gp või CYP3A4 isoensüümi metaboolset rada, võivad suurendada DOAC kontsentratsiooni kehas. Vastupidi: kõik ravimid, mis oluliselt indutseerivad nimetatud radu, võivad vähendada DOAC plasmakontsentratsiooni (nt deksametasoon ja doksorubitsiin). Samuti tuleb arvestada, et seeninfektsioonivastased ravimid asoolid (nt ketokonasool,

imidasool, flukonasool ning itrakonasool) on tugevad P-gp transpordi inhibiitorid ning võivad suurendada DOAC imendumist ja toimet (22).

Toimemehhanismi alusel võib kasvaja-vastased ravimid jaotada nelja rühma, milleks on bioloogilised ja sihtmärkravimid, tsütostaatikumid ning teised (nt hormonaalsed ja immuunmoduleerivad) kasvaja-vastased ravimid (vt tabel 2).

Bioloogilised ravimid ehk monokloonsed antikehad, mida manustatakse parenteraalselt, ei metaboliseeru organismis, ning erituvad endotsütoosi teel sarnaselt organismis toodetud antikehadega. Kuna CYP450 ja P-gp nende ravimite eritumises ei osale, ei esine nende kasutamisel farmakokineetilisi koostoimeid. Sellest tulenevalt ei ole bioloogilistel ravimitel koostoimeid ka DOACdega. Küll aga suurendab bevatsizumab oma toimemehhanismi tõttu venoosete ja arteriaalsete trombootiliste ja trombembooliliste tüsistuste tekkeriski. Selle täpne farmakoloogiline mehhanism ei ole teada, kuid on seotud vaskulaarse endoteeliale kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) retseptorite inhibeermisega bevatsizumabi poolt, blokeerides seeläbi angiogeneesi (23).

Kasvajavastased sihtmärkravimid, proteiinkinaasi inhibiitorid, on suukaudsed väikemolekulaarsed ravimid, mille puhul võivad farmakokineetilised koostoimed teiste ravimitega tekkida nii imendumisel

Tabel 2. Onkoloogiliste ravimite eeldatav mõju otsestele suukaudsetele antikoagulantidele (DOAC) (kohandatud allika 31 põhjal)

	Dabigataraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
P-glükoproteiini (P-gp) substraat	Jah	Jah	Jah	Jah
CYP3A4 substraat	Ei	Jah (~ 25%)	Ei (< 4%)	Jah (~ 18%)
Antimitootilised ained				
Paklitaksel				
Vinblastiin				
Doksetaksel, vinkristiin, vinorelbiin, eribuliin*				
Antimetaboliidid				
Metotreksaat, pemetrekseed, puriini analoogid (merkaptopuriin, tioguaniin, kladribiin, klofarabiin, fludarabiin), pürimidiini analoogid (fluorouratsiil, kapetsitabiin, gemtsitabiin, asatsitidiin), trifluridiin/tipiratsiil (Lonsurf)*				
Topoisomeraasi inhibiitorid				
Topotekaan, irinotekaan				
Etoposiid				

	Dabigatraan	Apiksabaan	Edoksabaan	Rivaroksabaan
Antratsükliinid				
Doksorubitsiin				
Idarubitsiin				
Daunorubitsiin, mitoksantroon				
Alküleerivad ained				
Tsüklofosfamiid, ifosfamiid, lomustiin				
Busulfaan, bendamustiin, kloorambutsiil, melfalaan, karmustiin, prokarbasiin, dakarbasiin, temosolomiid				
Plaatina põhised ained				
Tsisplatiin, karboplatiin, oksaplatiin				
Interkaleerivad ained				
Bleomütsiin, daktinomütsiin, mitomütsiin				
Suukaudsed sihtmärkravimid**				
Imatiniib, krisotiniib, kabosantiniib*				
Tseritiniib*				
Nilotiniib, lapatiniib, palbotsikliib*, afatiniib*, sorafeniib*				
Vemurafeniib				
Dasatiniib, osimertiniib*				
Erlotiniib, gefitiniib, aksitiniib*				
Sunitiniib, vandetaniib				
Ribotsikliib*, olapariib*, pasopaniib*				
Monokloonsed antikehad				
Rituksimab, tsetuksimab, trastuzumab, bevatsizumab, brentuksimab, pembrolisumab, nivolumab				
Hormonaalsed ained				
Abirateroon, ensalutamiid				
Tamoksifeen				
Anastrosool, bikalutamiid				
Raloksifeen, leuproreliin, mitotaan, letrosool, fulvestrant, flutamiid				
Immuunmoduleerivad ained				
Tsüklosporiin				
Deksametasoon				
Takroliimus				
Prednisoloon				
Temsiroliimus, siroliimus				
Everoliimus, talidomiid*, lenalidomiid*				

	Koostoimet ei ole oodata
	Nõrk CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitor/indutseerija. Kasutada ettevaatusega
	Mõõdukas CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitor. Kasutada ettevaatusega, kaaluda DOAC annuse vähendamist
	Mõõdukas CYP3A4 ja/või P-gp induutseerija. Kasutada ettevaatusega või vältida kooskasutamist
	Tugev CYP3A4 ja/või P-gp inhibiitor. Vältida kooskasutamist
	Tugev CYP3A4 ja/või P-gp induutseerija. Vältida kooskasutamist

* Märgitud ravimite kohta on info võetud Ravimiameti ravimiregistri ravimiomaduste kokkuvõttest.
 ** Sealhulgas türosiini kinaasi inhibiitorid (TKI), CDK4/6 inhibiitorid ja teised. Tabelis on esitatud Eesti Haigekassa rahastatud ravimid.

Tabel 3. Otseste suukaudsete antikoagulantidega tehtud juhuslikustatud kontrollitud uuringud kasvaja haigetel

	Hokusai VTE 2018. a (4)	SELECT-D 2018. a (5)	ADAM VTE*** 2020. a (6)	CARAVAGGIO 2020. a (11)	CASSINI 2019. a (9)	AVERT 2018. a (10)
Uuritavad pahaloomulise kasvaja patsiendid	Sümptomaatilise või juhuleiu VTE ravi	Sümptomaatilise või juhuleiu VTE ravi	Sümptomaatilise või juhuleiu VTE ravi	Sümptomaatilise või juhuleiu VTE ravi	VTE profülaktika keemiaravi haigel, Khorana skoor $\geq 2^{**}$	VTE profülaktika keemiaravi haigel, Khorana skoor $\geq 2^{**}$
Uuritavate arv, n	1050	406	300	1168	841	563
Ravi kestus	6–12 kuud	6 kuud	6 kuud	6 kuud	6 kuud	6 kuud
Uuritav ravim	Edoksabaan vs. daltepariin	Rivaroksabaan vs. daltepariin	Apiksabaan vs. daltepariin	Apiksabaan vs. daltepariin	Rivaroksabaan vs. platseebo	Apiksabaan vs. platseebo
Uuringust väljaarvatud pahaloomulise kasvaja patsiendid	Basalioom, lamerakuline nahavähk	Basalioom, lamerakuline nahavähk, söögitoru või mao-söögitoru kasvaja	Basalioom, lamerakuline nahavähk	Basalioom, lamerakuline nahavähk, aju primaarne kasvaja, koljusisesed metastaasid, äge leukeemia	Aju primaarne kasvaja, koljusisesed metastaasid	Basalioom, lamerakuline nahavähk, äge leukeemia või müeloproliferatiivne haigus
Korduv VTE (%)	7,9 vs. 11,3* HR = 0,71 95% uv 0,48–1,06	4 vs. 11* HR = 0,43 95% uv 0,19–0,99	0,7 vs. 6,3 HR = 0,099 95% uv 0,013–0,78	5,6 vs. 7,9* HR = 0,63 95% uv 0,37–1,07	Esmane VTE (%) 6,0 vs. 8,8* HR = 0,66 95% uv 0,4–1,09	Esmane VTE (%) 4,2 vs. 10,2* HR = 0,41 95% uv 0,26–0,65
Raske verejooks (%)	6,9 vs. 4	6 vs. 4	0 vs. 1,4*	3,8 vs. 4	2 vs. 1	3,5 vs. 1,8
Kliiniliselt oluline mitteraske verejooks (%)	14,6 vs. 11,1	13 vs. 4	6,2 vs. 4,2	9 vs. 6	2,7 vs. 2	7,3 vs. 5,5

* Esmane tulemusnäitaja.

** Khorana skooriga hinnatakse pahaloomulise kasvaja patsiendi tromboosi tekkeriski, võttes arvesse kasvaja paiget, hematoloogilisi näitajaid ja kehamassiindeksit.

*** Uuringu ADAM VTE esmane tulemusnäitaja „raske verejooks“ ei osutunud statistiliselt oluliseks tulemuseks.

Lühendid: VTE – venoosne tromboos; HR – riskisuhtarv; 95% uv – 95% usaldusvahemik.

Tabel 4. Eestis kasutusel olevate otseste suukaudsete antikoagulantide (DOAC) näidustus ja soodustuse määr (32)

DOAC näidustus	Haigekassa soodustus DOAC-le
Venoosse tromboosiprofülaktika	50%*
Venoosse tromboosiravi	50%
Kodade virvendusarütmia korral insuldi ja süsteemse emboolia ennetamine	75%**

* 75% kuni 30 päevaks patsientidele, kellele tehakse operatsioon puusa- või põlveproteesi paigaldamiseks (v.a edoksabaan).

** 4–16aastaste laste, töövõimetus- või vanaduspensionini saajate ning vähemalt 63aastaste kindlustatute puhul kehtib 75% soodustusega ravimitele 90% soodustus.

seedetraktist kui ka metabolismi käigus maksas. Esimene, 2001. aastal kliinilisse kasutusse jõudnud kinaasi inhibiitor oli imatiniib (24). Teatud kinaasi inhibiitorid, eelkõige neeruvähi ravis kasutatavad ravimid sunitiniib, sorafeniib, aksitiniib ja kabosantiniib, inhibeerivad sarnaselt bevatsizumabiga VEGFi retseptoreid ning

suurendavad seeläbi samuti tromboosiriski (25).

Klassikalised tsütostaatikumid ehk kasvavastased ravimid (nn keemiaravimid) manustatakse valdavalt parenteraalselt ning sellest tulenevalt ei mõjuta teiste ravimite samaaegne kasutamine nende biosaadavust. Farmakokineetiline koostoime DOACde ja tsütostaatikumide vahel võib tekkida, kui ravimi eritumine toimub CYP450 ensüümide ja/või P-gp kaudu. Tsütostaatikumid võivad oma toimemehhanismist tulenevalt suurendada tromboosiriski. Kasvajarakude apoptoos keemiaravi toimel võib põhjustada hüperkoagulatsiooni. Erinevatest tsütostaatikumidest on tromboosi ja tromboosiliste kõrvaltoimetega tõendus põhine tugevaim seos leitud tsiplatiinil. Retrospektiivses uuringus näidati tromboosiliste kõrvaltoimete tekke seost tsiplatiinil põhineva raviga 18,1%-l patsientidest (26). Lisaks on võimalikke

trombootilisi kõrvaltoimeid kirjeldatud ka tsüklofosfamiidil, bleomütsiinil, 5-fluorouratsiilil, metotreksaadil, vinka-alkaloidel, etoposiidil ja paklitakseelil (27). Samuti tuleb arvestada, et tsütostaatikumid pärsivad vereloomet ning tekitavad sageli muutusi patsiendi verepildis, mistõttu võib tekkida ravi jooksul ka trombotsütopeenia ning suurenenud veritsusrisk (27).

Muud ravimid – hormonaalsed ja immuunmoduleerivad ained – on peamiselt suu kaudu manustatavad ravimid ning farmakokineetilised koostoimed võivad tekkida nii imendumisel kui ka eritumisel maksas. On hästi teada, et hormonaalsed ravimid, sh suukaudsed rasestumisvastased ravimid, suurendavad tromboosiriski. Erinevatest kasvajakavastest ravimitest on tromboosiriski suurenemist kirjeldatud rinnavähi ravis kasutatavatel hormoonpreparaatidel, sh tamoksifeenil, anastrosoolil ja letrosoolil (28). Tamoksifeenil ja raloksifeenil on näidatud kahe- kuni kolmekordset VTE suhtelise riski suurenemist (29). Immuunmoduleerivatest ravimitest on suurim tromboosirisk hematoloogias müeloomtõve ravis kasutatavatel ravimitel talidomiidil, lenalidomiidil ja pomalidomiidil. Võrdlusuuringus oli talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi saavatel patsientidel VTE esinemissagedus 17% võrreldes 3%-ga platseeborühmas (30).

Ravimite koos- ja kõrvaltoimete andmebaasis SFINX leidub teavet mitmete kasvajakavastaste ravimite koos- ja kõrvaltoimete kohta. Samas on DOACde ja kasvajakavastaste ravimite koostõimete kohta andmeid vähe. Enamik SFINXi soovitusi ühtib Euroopa Südamerütmi Assotsiatsiooni EHRA andmetega. Ühe erinevusena toob SFINX välja tsüklosporiini ja rivaroksabaani koostoimete klassi D4, mille kohaselt tuleks koostarvitamist vältida. EHRA aga soovitab neid samal ajal kasutada ettevaatusega ning vajaduse korral rivaroksabaani annust vähendada.

KOKKUVÕTE

Otseseid suukaudseid antikoagulante võib kasvajakavastetel kasutada. Senistest uuringutest saab järeldada, et neil on eelis varfariini ees ning nad ei jää efektiivsusest alla madalmolekulaarsele hepariinile. Preparaadi valik peab olema individuaalne, lähtudes muu hulgas ravi eesmärgist, kasvaja paikmest, veritsusriskist ning ravimite

võimalikest koostoimetest. Kasvajavastased ravimid, mis on tugevad CYP3A4 ja P-gp inhibiitorid, suurendavad DOAC plasmakontsentratsiooni, ning tugevad CYP3A4 ja P-gp indutseerijad vähendavad DOAC taset plasmas. Kuna DOACdel on lai terapeutiline vahemik, võib oletada, et mitmed koostõimused siiski kliiniliselt ei väljendu. Seetõttu on vaja patsiente jälgida.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

SUMMARY

Pharmacological interactions between anticancer drugs and direct oral anticoagulants

Kirke Kirik¹, Keit Ilau², Kersti Oselin¹

Direct oral anticoagulants (DOACs) may be used in the treatment of cancer patients. According to several studies, they have an advantage over warfarin and are not less effective than low-molecular-weight heparin. The choice of medication should be individualized based on several factors, including the purpose of treatment, location of the tumour, the risk of bleeding, and potential drug interactions. Anticancer drugs that are potent inhibitors of CYP3A4 and/or P-gp increase DOACs' plasma concentrations, and potent inducers of CYP3A4 and/or P-gp decrease DOACs' levels. However, mostly owing to the fact that DOACs have a wide therapeutic window, it can be assumed that many interactions need not manifest themselves clinically. Therefore, patient monitoring is necessary in these cases.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146–53.
2. Frere C, Benzidia I, Marjanovic Z, Farge D. Recent advances in the management of cancer-associated thrombosis: new hopes but new challenges. *Cancers* 2019;11:71.
3. Mosarla RC, Vaduganathan M, Qamar A. Anticoagulation strategies in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1336–49.
4. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615–24.
5. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017–23.
6. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18:411–21.

¹ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia, ² Pharmacy, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Kirke Kirik
kirkekirik@gmail.com

Keywords: venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, malignant tumour, anticancer treatment

- Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol* 2019;30:897–907.
- Key SN, Khorana A, Kuderer MN, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer update. *ASCO Clinical Practice Guideline Update*. *J Clin Oncol* 2020;38:496–520.
- Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720–8.
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:711–9.
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382:1599–607.
- Golan DE, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Principles of pharmacology*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
- Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:967–77.
- Geel R. *Clinical pharmacology of genotype-directed anticancer therapy: towards rational combination strategies*. Utrecht: Gildeprint Drukkerij; 2016.
- Scripture C, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. *Nature* 2006;6:546–58.
- Bailey D G, Dresser G K. Natural products and adverse drug interactions. *CMAJ* 2004;170:1531–2.
- Khan Y, Zaidi S, Razak BS, et al. Use of new oral anticoagulants / direct oral anticoagulants in malignant patients. *Cureus* 2020;12:e7007.
- Gremmel T, Niessner A, Domanovits H, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with an increased risk of bleeding. *Wien Klin Wochenschr* 2019;130:722–34.
- Connors JM. Testing and monitoring direct oral anticoagulants. *Blood* 2018;132:2009–15.
- Ravimiamet. Ravimiamaduste kokkuvõtted ravimiregistris. 2020. <https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>.
- Ruskoaho H, Hakkola J, Huupponen R, et al. *Lääketeollinen farmakologia ja toksikologia*. 5. väljaanne. Helsinki: Duodecim; 2019.
- Bureta A, Kwiatkowski B, Belonek M. A fresh perspective on anticoagulant therapy in patients with cancer in the era of NOAC. *Folia Cardiologica* 2020;15:27–33.
- Alahmari AK, Almalki ZS, Guo JJ. Thromboembolic events associated with bevacizumab plus chemotherapy for patients with colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Health Drug Benefits* 2016;9:221–32.
- Wing Tung Ho V, Tan HY, Wang N, Feng Y. Cancer management by tyrosine kinase inhibitors: efficacy, limitation, and future strategies. In: Ren H. *Tyrosine kinases as druggable targets in cancer*. IntechOpen 2019, DOI:10.5772/intechopen.82513.
- Qi WX, Min DL, Shen Z, et al. Risk of venous thromboembolic events associated with VEGFR-TKIs: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:2967–74.
- Moore RA, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466–73.
- Perry MC, Doll DC, Freter CE. *The chemotherapy source book*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Oppelt P, Betbadal A, Nayak L. Approach to chemotherapy-associated thrombosis. *Vasc Med* 2015;20:153–61.
- Deitcher SR, Gomes MPV. The risk of venous thromboembolic disease associated with adjuvant hormone therapy for breast carcinoma. A systematic review. *Cancer* 2004;101:439–49.
- Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR, Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431–6.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:13–93.
- Eesti Haigekassa 2020. Eesti Haigekassa ravimite loetelu. <https://www.haigekassa.ee/partnerile/ravimiteest/soodusravimid>.

Vererõhuravimid ja depressioon

On rohkelt andmeid selle kohta, et kardiovaskulaarsete ja tserebrovaskulaarsete häiretega, sealhulgas arteriaalse hüpertensiooniga haigetel, on sagedasti depressioonile viitavad sümptomid. Kirjanduses ei ole ühtseid seisukohti vererõhuravimite mõjust depressiooni korral: kas need ravimid süvendavad või vähendavad depressiooni ilminguid?

Taani uurijad analüüsisid riiklike populatsioonipõhiste registrite andmeil 41 vererõhuravimi

mõju depressiooni kulule. Analüüsiti 3,7 miljoni isiku andmeid, kel oli psühhiaater diagnoosinud depressiivse häire, jälgimisperiood oli kuni 10 aastat. Ühegi vererõhuravimi kasutamisel ei suurenenud depressiooni risk.

Üheksa ravimi kasutamisel ilmnis depressiooni sümptomaatika oluline leevenemine. Need ravimid olid ACE inhibiitorid enalapriil ja ramipriil, beetablokaatorid propranolool, atenoloon, bisoprolol, karvedilool, kaltsiumi antagonistid amlodipiin, verapamiil ja verapamiili-trandolapriili kombinatsioonid.

Autorid soovivad uuringu tulemusi arvestada juhtudel, kui on vaja määrata antihüpertensiivseid ravimeid haigetele, kel on või on anamneesis depressioon ja ärevushäired, või neile, kel on suurem depressiooni risk, näiteks depressioonile viitav perekondlik anamnees.

REFEREERITUD

Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, Torp-Pedersen C, Berk M, Gerds TA. Antihypertensive drugs and risk of depression. A nationwide population-based study. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15605>

LÜHIDALT