

BÖLÜM 7

ONKOLOJİDE FARMAKODİNAMİ

Serkan GÜLCÜ¹

GİRİŞ

Onkolojide ilaç seçimi ve tedavi etkinlikleri başlangıçta yalnızca ilaçların klinik gözlemlerine dayanıyordu. Bu ampirik yaklaşım, ilaç uygulamaları ile ilgili birçok kısıtlamayı beraberinde getirmiş ve ilaç tedavisinin dozu, uygulama sıklığı ve tedavi süresi ile ilgili süreçlerin belirlenmesi ihtiyacını ortaya çıkarmıştır(1). Preklinik çalışmalar göstermiştir ki bir ilacın antitümör etkinlik gösterebilmesi ve bu etkinliğin devam edebilmesi için belirli bir konsantrasyona ulaşması ve bunu idame ettirebilmesi gereklidir(2). İlaçlar uygulama sonrası etkinliğini göstereceği organ ve dokuların yanında karaciğer ve böbreklerde de bir dizi reaksiyona uğrarlar. Bu yüzden ilaçların absorpsiyon, dağılım ve eliminasyonları dışında farmakokinetik etkilerinin de göz önünde bulundurulması optimum tedavi uygulaması için gereklidir.

Malignitelerin ilaçla tedavisi farmakokinetik ve farmakodinamik olarak iki farmakolojik faz içerisinde incelenebilir. Bu aşamaların herikisi de tamamlandıktan sonra terapötik hedefe ulaşmak için bir dozaj planlaması yapılır ki planlama yapılırken yaş, kilo, cinsiyet, ilaç etkileşimi gibi ek faktörlerde mutlak suretle gözönünde bulundurulmalıdır.

FARMAKODİNAMİ

Farmodinamik modelleme maruz kalınan ilacın etkisi, dozu, konsantrasyonu ve diğer farmakokinetik parametreleri birlikte değerlendirmesi ile oluşur. Onkolojide aynı sistemik maruziyet altında bile farklı klinik sonuçların görülmesi farmokodinamik değişkenliklerden kaynaklanmaktadır. Bu farmakodinamik de-

¹ Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü serkangulcu42@gmail.com

KAYNAKLAR

1. DeVita Jr VT, Chu EC. A history of cancer chemotherapy. 2008;68(21):8643-53.
2. Lieu CH, Tan A-C, Leong S, Diamond JR, Eckhardt SG. From bench to bedside: lessons learned in translating preclinical studies in cancer drug development. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(19):1441-56.
3. Karlsson MO, Molnar V, Bergh J, Freijs A, Larsson R. A general model for time-dissociated pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships exemplified by paclitaxel myelosuppression. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1998;63(1):11-25.
4. Xie R, Mathijssen RH, Sparreboom A, Verweij J, Karlsson MO. Clinical pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in relation with diarrhea. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2002;72(3):265-75.
5. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JHC. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clinical pharmacokinetics*. 2010;49(8):493-507.
6. Gelderblom H, Mross K, ten Tije AJ, Behringer D, Mielke S, van Zomeren DM, et al. Comparative pharmacokinetics of unbound paclitaxel during 1- and 3-hour infusions. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(2):574-81.
7. Undevia SD, Gomez-Abuin G, Ratain MJ. Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*. 2005;5(6):447-58.
8. Gurney H. Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(9):2590-611.
9. Baker SD, Verweij J, Rowinsky EK, Donehower RC, Schellens JH, Grochow LB, et al. Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults, 1991–2001. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(24):1883-8.
10. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, et al. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(30):4707-13.
11. Veal GJ, Hartford CM, Stewart CF. Clinical pharmacology in the adolescent oncology patient. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(32):4790.
12. Rahman A, White RM. Cytotoxic anticancer agents and renal impairment study: the challenge remains. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(4):533-6.
13. Twelves C, Glynne-Jones R, Cassidy J, Schüller J, Goggin T, Roos B, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clinical cancer research*. 1999;5(7):1696-702.
14. Wu K, House L, Ramírez J, Seminerio MJ, Ratain MJ. Evaluation of Utility of Pharmacokinetic Studies in Phase I Trials of Two Oncology Drugs Utility of Pharmacokinetic Drug–Drug Interaction Studies. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(21):6039-43.
15. Hu S, Mathijssen R, de Bruijn P, Baker SD, Sparreboom A. Inhibition of OATP1B1 by tyrosine kinase inhibitors: in vitro–in vivo correlations. *British journal of cancer*. 2014;110(4):894-8.
16. DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(7):2557-67.
17. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR, Figg WD. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(12):2489-503.