NIHIL NOCERE

FARMAKOTERAPEUTICKÉ INFORMACE

Měsíčník pro lékaře a farmaceuty

3
2006

Obsah:

Neuroprotektivní léčba u akutní ischemické mozkové příhody - dokončení 1
Nové pohledy na léčbu hematologických malignit 2

NEUROPROTEKTIVNÍ LÉČBA U AKUTNÍ ISCHEMICKÉ MOZKOVÉ PŘÍHODY

Dokončení z č. 2/2006

BAYx7302 (repinotan) je velmi silným a selektivním agonistou serotoninového receptoru 5-HT 1A, způsobuje hyperpolarizaci neuronů a tlumí vyplavování glutamátu (nejpravděpodobněji aktivací 5-HT 1A receptorů lokalizovaných na glutamátových terminálech). Je zkoušen ve studii BRAINS (Bayer Randomised Acute Ischaemic Neuroprotectant Study), byla potvrzena jeho bezpečnost a probíhá 3. fáze studie[4]/.

Citicolin (cytidin 5-difosfát cholin) je látka působící jako mezistupeň syntézy membránového fosfatidylcholinu, má stabilizující vliv na membránu, redukuje tvorbu volných mastných kyselin během ischémie. V experimentu zmenšuje rozsah infarktu a zlepšuje výsledný neurologický stav. V klinických studiích zlepšuje kognitivní a behaviorální funkce u pacientů s poruchou paměti. I když post hoc analýza 3. fáze první randomizované placebem kontrolované studie prokázala přínos pro nemocné se středním a závažným iktem, následná studie zaměřená na tuto skupinu nemocných tento předběžný závěr nepotvrdila[5]/.

Velmi diskutovanou otázkou je využití *kmenových buněk*. V experimentech, kde byly i.v. aplikovány buňky z pupečníkové krve, nebyla prokázána jejich přítomnost v mozku ani po 3 dnech (aplikace byla současně s manitolem, který zvyšuje prostupnost hematoencefalickou bariérou), ale byla zjištěna průkazně vyšší hladina neurotrofních faktorů v mozku z produkce těchto buněk, která korelovala s redukcí objemu infarktu a zlepšením behaviorálních funkcí[12]/.

Závěr

Navzdory jednoznačně pozitivní účinnosti neuroprotekce ve zvířecím experimentu s fokální ischémií není použití stejné testované látky v klinických studiích u člověka efektivní, anebo je provázeno řadou závažných nežádoucích účinků. Nejzávažnější příčinou tohoto konstatování je pozdní zahájení léčby. Dále je to špatný výběr pacientů, neadekvátní dávky, nešťastný výběr sledovaných cílů studií i nedokonalé statistické zpracování[13]/. Neuroprotektivní léčba u akutního iktu může být velmi prospěšná a lze doufat, že nové probíhající klinické studie prokáží jejich bezpečnost a efektivitu. Zájem o tuto léčbu zvyšují i nové poznatky o excitačních aminokyselinách, jejichž hladina stoupá i v následujících 6 dnech po iktu. Tyto informace podporují racionálnost pokračování v léčbě započaté v akutní fázi iktu. Ideálem je kombinace trombolýzy a následné (nebo současné) neuroprotekce, která bude snižovat výskyt komplikací trombolýzy, zejména symptomatických intrakraniálních hemorhagií, bude působit protektivně proti poškození endotelu, bude redukovat objem infarktu a v neposlední řadě bude prodlužovat „terapeutické okno“[13]/. Vývoj nových neuroprotektivních látek dále pokračuje[14,15]/. Musíme si současně uvědomit, že interpretace a extrapolace závěrů experimentálních studií na nemocné s iktem má svá výrazná omezení, protože u lidí je iktus velmi heterogenní, a že „pouhé“ monitorování čtyř základních fyziologických parametrů (krevní tlak, stav oxygenace, tělesná teplota a glykémie), jejich ovlivnění a optimalizace hodnot je rovněž účinnou neuroprotekcí.

Literatura

1. Manoonkitiwongsa PS, Jackson-Friedman C, McMillan PJ, Schultz RL, Lyden PD. Angiogenese after stroke is correlated with increased numbers of macrophages: the clean-up hypothesis. J Cereb Blood Flow Metab 2001, 21: 1223-31.
2. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. Trends Neurosci 2003, 26:248-54.
3. Prass K, Neosel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, Ruscher K, Victorov IV, Dirnagl J, Volk HD, Meiser A. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. J Exp Med 2003, 198: 725-36.
4. Kalita Z. Management akutní ischemické cévní mozkové příhody. Remedia 2001, 11: 385-400.
5. Fisher M, Schaebitz W. An overview of acute stroke therapy. Past, present, and future. Arch Intern Med 2000, 16: 3196- 3206.
6. www.strokecenter.org. Ongoing clinical trials in acute ischemic stroke 2002-2004.
7. Lodder J. Neuroprotection in acute stroke, failures, perspectives and ongoing trials. In: Wahlgren NG, Ahmed N, Handermark H-G (eds).Update on stroke therapy 2002-2003. Karolinska Stroke Update, Stockholm 2003, s. 167-172.
8. Costa C, Leone G, Saule E, Pisani F, Bernardi G, Calabresi P. Coactivation of GABAA and GABAB receptor results in neuroprotection during in vitro ischemia. Stroke 2004, 35: 596-600.
9. Kalita Z. Epileptické záchvaty, status epilepticus, epilepsie a cévní mozkové příhody. Trendy v medicíně 2002, 4 : 24-7.
10. Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, Starkman S for the FAST-MAG Pilot Trial Investigator. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke. Results of Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) Pilot Trial. Stroke 2004, 35 (5): e 106-8.
11. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, Yasuhara H, for the Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke. A placebo- controlled, double- blind clinical trial. Stroke 1998.29: 12-7.
12. Borlongan CV, Hadman M, Sanberg CD, Sanberg PR. Central nervous system entry of peripherally injected umbilical cord blood cell is not required for neuroprotection in stroke. Stroke 2004, 35: 2385-9.
13. Grotta JC. Combination of thrombolytic therapy with neuroprotectans. In: Lyden PD(ed). Thrombolytic Therapy for Stroke. Humana Press, Totowa, New Jersey 2001, s.75-89.
14. Culmsee C, Junker V, Kremers W, Thal S, Plesnila N, Krieglstein J. Combination therapy in ischemic stroke: synergistic neuroprotective effects of memantine and clenbuterol. Stroke 2004, 35: 1197-202.
15. Chan PH. Future targets and cascades for neuroprotective strategie. Stroke 2004, 35: 2748-50.

NOVÉ POHLEDY NA LÉČBU HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

Nádorová onemocnění krvetvorby (hematologické malignity) se od zhoubných solidních nádorů liší v několika směrech. Je to především systémová povaha onemocnění, relativně časté postižení mladších věkových kategorií a lepší odpověď na protinádorovou léčbu. Již koncem 20. století byly zaznamenány velmi příznivé léčebné výsledky, kterých bylo dosaženo racionálnějším použitím protinádorové chemoterapie a její kombinací s dalšími metodami protinádorové léčby (tzv. multimodální léčba). Svým podílem přispělo i zavedení transplantací kostní dřeně (hematopoetických kmenových buněk), a to jak autologních, tak alogenních. Komplexní podpůrná léčba umožnila účinněji využít protinádorovou chemoterapii i širší aplikace transplantací, neboť obě tyto léčebné modality jsou pravidelně provázeny závažnými nežádoucími účinky, kterým může komplexní podpůrná léčba čelit. Na přelomu století se začaly objevovat nové léky, které přinesly další zlepšení prognózy u nemocných s hematologickými malignitami[7]/. Kromě toho i klasické způsoby léčby doznaly určité modifikace, které zvýšily jejich efektivitu.

Novější přípravky konvenční chemoterapie

Od 90. let minulého století se značně zpomalil přírůstek nových látek s cytostatickým účinkem do onkologické praxe. Nicméně lze zmínit několik novějších látek, které doplnily stávající paletu protinádorových cytostatik, používaných v hematoonkologii. Ze skupiny alkylačních látek byl do klinické praxe zaveden ***bendamustin*** (RIBOMUSTIN, v ČR neregistrován), který má ve srovnání s klasickými alkylačními látkami nižší toxicitu. Používá se v dávce 80 mg/m^2 denně v pětidenním cyklu k léčbě nehodgkinských lymfomů a chronické lymfatické leukémie. Značného uplatnění v léčbě lymfoproliferačních onemocnění doznala purinová analoga[11]/. ***Fludarabin*** (FLUDARA) je jediný z purinových analogů, který se inkorporuje též do RNA a poškozuje nejen transkripci, ale i translaci. To vysvětluje jeho účinnost na klidové buňky. Kromě toho má proapoptotické účinky, čímž je vhodný k léčbě maligních lymfoproliferací, kde je dominantním patogenetickým mechanismem právě inhibice apoptózy. Nejčastěji se podává v pětidenním cyklu v dávce 25 mg/m^2 denně i.v nebo 40 mg/m^2 per os. Jiný purinový analog ***kladribin*** (LEUSTATIN, LITAK) se stal základním lékem u trichocelulární leukémie. Podává se v sedmidenní kontinuální infuzi v dávce 3,6 mg/m^2 denně. Kladribin je možno se stejným efektem podat i v pětidenním cyklu v dávce 5 mg/m^2 denně, nověji v s.c. aplikaci ambulantně v dávce 0,14 mg/kg po 5 dnů. Poněkud méně se používá ***2- deoxycoformycin,*** pentostatin (NIPENT, v ČR neregistrován), silný inhibitor adenosindeaminázy, který má obdobné indikace jako fludarabin a kladribin, ale jeho podávání je provázeno vyšším výskytem nežádoucích účinků. Z nově zaváděných cytostatik lze zmínit ***homoharingtonin,*** který působí degradaci polyribosomů. Je alternativním lékem rezistentní chronické myeloidní leukémie. U nás není zatím dostupný.

Do klinické praxe se v posledních letech znovu vracejí některá dlouho známá léčiva, neboť se ukázalo, že pro své speciální mechanismy účinku mohou být v některých situacích úspěšně využity. Je to např. pyrimidinový nukleosid ***5-azacytidin*** (VIDAZA, v ČR neregistrován). Byl syntetizován v 60. letech minulého století v ČR, později isolován jako antibiotikum (ladakamycin) v USA. Přes výrazné protinádorové účinky se však uplatňoval pouze omezeně v léčbě akutních leukémií. Poněkud častěji se v této indikaci používal derivát ***2´deoxy-5 azacytidin***, decitabin (DACOGEN, v ČR neregistrován). Později bylo zjištěno, že azacytidin působí hypometilaci DNA a může tak vést ke změně exprese některých genů, důležitých pro buněčnou diferenciaci[14]/. V posledních letech se začalo s jeho komerční výrobou a uplatňuje se zatím zejména v léčbě myelodysplastického syndromu (MDS). Doporučená dávka je 75 mg/m^2 denně po 7 dní v jednom měsíčním cyklu. Léčba azacytidinem významně snížila riziko transformace MDS do akutní leukémie[8]/. Vzhledem ke značnému emetogennímu účinku se doporučuje premedikace antiemetiky.

Arsentrioxid, oxid arzeničitý (TRISENOX) byl v použit již počátkem minulého století k léčbě chronické myeloidní leukémie, znovu pak byl zaveden do klinické praxe jako užitečný lék akutní promyelocytární leukémie[15]/. Zdá se, že vzhledem k mechanismu jeho účinku najde i širší uplatnění. Je totiž účinným induktorem apoptózy. Indukci působí různým způsobem, aktivuje cysteinové proteázy (kapsázy), zvyšuje intracelulární koncentraci kyslíkových radikálů, zvyšuje expresi proteinu bax (čímž omezuje účinnost proteinu bcl-2, silného inhibitoru apoptózy) a inhibuje NFkB (nukleární faktor kappa B). Současně má arsentrioxid antiproliferační účinky zprostředkované zvýšenou expresí inhibitorů cyklin-dependentních kináz[10]/. Inhibice VEGF (vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) svědčí pro jeho antiangiogenní účinky. Byly popsány i jeho účinky diferenciační, které spolu s degradací transkriptu fuzního genu PML/RAR hrají hlavní úlohu v léčebném účinku u akutní promyelocytární leukémie. Podává se v hodinové infuzi fyziologického roztoku v dávce 0,15 mg/kg denně až do dosažení remise. Může indukovat až 80 % kompletních remisí. Z nežádoucích účinků se uvádí kašel, rash, světloplachost, parestezie, artralgie, nevolnost a zvracení.

Thalidomid (MYRIN, v ČR neregistrován, schválen specifický program) byl původně používán jako hypnotikum, ale jeho klinické použití bylo zakázáno, neboť vedlo ke vzniku těžkých malformací plodů žen, které thalidomid užívaly v těhotenství. Jak bylo později zjištěno, thalidomid má výrazné antiangiogenní účinky, které byly nepochybně příčinou malformací plodu. Vzhledem k tomu, že angiogeneze je jedním z faktorů umožňujících růst nádoru, thalidomid byl „rehabilitován“ a stal se užitečným lékem u některých nádorových onemocnění[16]/. Kromě antiangiogenního účinku potlačuje expresi TNF alfa (tumor necrosis factor) a snižuje expresi některých adhezivních molekul[12]/. V hematologické onkologii byl zaveden do léčby myelodysplastického syndromu a mnohočetného myelomu. Podává se perorálně v dávce 200 mg denně (maximální denní dávka je 800 mg). Nežádoucí účinky jsou zácpa a periferní neuropatie. ***Lenalidomid*** (REVLIMID, v ČR neregistrován) je derivát thalidomidu, jehož biologické účinky jsou poněkud širší a u něhož jsou předpoklady využití v podobných indikacích jako u thalidomidu. Pro klinické studie byla doporučena dávka 25 mg/denně p.o.

Z novějších léků používaných v hematologické onkologii lze zmínit ještě dva přípravky. ***Anagrelid*** (XAGRID, THROMBOREDUCTIN) je imidazolchinazolinový derivát, který snižuje maturaci megakaryocytů a omezuje tvorbu trombocytů. Stal se účinným lékem primární trombocytémie. V dávce 0,5 mg per os 4x denně (maximálně 5 mg denně) se dosáhne snížení počtu krevních destiček již během dvou týdnů. Léčba má být dlouhodobá. Nežádoucí účinky se vyskytnou nejvýše u 20 % nemocných. Jsou to bolesti hlavy, palpitace, průjem, nadýmání a horečka. Opatrnosti je třeba u nemocných s městnanou srdeční slabostí (tachykardie, vasodilatace) a poruchami funkce jater a ledvin.

Tretinoin, kyselina all-trans retinová, ATRA (VESANOID) je přirozený metabolit retinolu s výraznými diferenciačními účinky na maligní promyelocyty. Mechanismus účinku spočívá v potlačení fuzního genu (PML/RAR alfa), vznikajícího reciprokou translokací chromosomů 15 a 17. Chimérický protein, který je produktem zmíněného genu, inhibuje transkripci diferenciačních genů a umožňuje tak zvýšenou proliferaci leukemických buněk. Jeho expresi potlačuje tretinoin. Většinou se podává se standardní chemoterapií. Včasná léčba tretinoinem může zabránit vzniku konsumpční koagulopatie. Lék se podává perorálně v celkové denní dávce 45 mg/m^2 rozdělené do dvou dílčích dávek až do dosažení remise, nebo max. 90 dnů. Komplikací léčby může být tzv. retenční syndrom, projevující se retencí tekutin, výpotky, horečkou a leukocytózou.

Využití monoklonálních protilátek

Ačkoliv monoklonální protilátky byly objeveny již v 60. letech minulého století, jejich využití v léčbě nádorových onemocnění bylo možné až po podrobném experimentálním ověřování[6]/. Původně byly studovány monoklonální protilátky připravené imunizací myší lidskými buňkami (imunizovanými B-lymfocyty získanými ze sleziny a z myelomových buněk). Problémem terapeutického použití monoklonálních protilátek připravených na myších byla tvorba lidských protilátek (tzv. HAMA-human antimouse antibodies). Generické názvy takto připravených protilátek jsou označovány koncovkou *„-mab“*. Tvorbu HAMA lze omezit vytvořením tzv. chimerické protilátky, která obsahuje pouze 30-40 % myší komponenty a tzv. konstantní oblast je tvořena ze

60-70 % lidskou bílkovinou. Tyto protilátky se nazývají chimerické, v generickém názvosloví označované koncovkou *„-ximab“*. Jinou možností je příprava tzv. humanizované protilátky obsahující pouze 5-10 % myší komponenty. V generickém názvosloví nesou humanizované protilátky příponu *„-zumab“*. Pokroky molekulární biologie a genového inženýrství umožnily přípravu rekombinantních monoklonálních protilátek, které nevyvolávají v lidském organismu tvorbu protilátek HAMA. Studiu mechanismu jejich účinku bylo věnováno mnoho experimentálního úsilí. Ukázalo se, že nejvýznamnějším účinkem je patrně podpora programované smrti buňky (apoptózy). Po navázání protilátky na specifický receptor nastává aktivace kaskády intracelulárních pochodů působících smrt cílové buňky apoptózou.
Samotné monoklonální protilátky („naked“) jak chimerické, tak humanizované se začaly uplatňovat především v léčbě lymfoproliferačních onemocnění. Snaha posílit jejich účinnost vedla ke konstrukci tzv. konjugovaných monoklonálních protilátek, kdy je na protilátku navázan radionuklid, cytotoxická látka nebo toxin[4]/. Smyslem konjugace je dosažení maximálního účinku na cílové struktury. Monoklonální protilátka donese zářič přímo k nádorovým buňkám, radiace je soustředěna na nádorovou tkáň bez radiačního účinku na normální tkáně. Podobně může být cíleně dopravena k nádorovým buňkám cytotoxická látka. Monoklonální protilátky používané nebo zaváděné do léčby hematoonkologických onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1.

Tab.1. Přehled monoklonálních protilátek k léčbě hematologických malignit

generický název	název přípravku	cílový antigen	použití
rituximab	Mabthera	CD-20	NHL, CLL, MW
alemtuzumab	MabCampath	CD-52	CLL
gemtuzumab	Mylotarg	CD-33	AML
ibritumomab *	Zevalin (90Yt)	CD-20	NHL
tositumomab *	Bexxar (131I)	CD-20	NHL
apolizumab *	-	HLA-DR	NHL
epratuzumab *	-	CD-22	NHL

(*) přípravky v klinickém zkoušení, NHL=nehodgkinské lymfomy, CLL=chronická lymfatická leukémie, MW=morbus Waldenström, AML=akutní myeloblastická leukémie

Rituximab (MABTHERA) je nejdéle používaná, genetickým inženýrstvím získaná chimerická protilátka proti antigenu CD-20, který se nachází na normálních i maligních B-lymfocytech. Antigen je exprimován buňkami u více než 95 % nehodgkinských lymfomů typu B, není však přítomen na hematopoetických kmenových buňkách, na pro-B-buňkách a na plazmocytech. Tato protilátka se specificky váže na antigen CD-20 a působí cytolýzu B-lymfocytů. Rituximab též indukuje apoptózu B-buněk a zvyšuje citlivost k protinádorové terapii[5]/. Proto je výhodná jeho kombinace s cytostatickou léčbou. Hlavní indikací jsou folikulární nehodgkinské B-lymfomy, dále chronická lymfatická leukémie a Waldenströmova makroglobulinémie. Doporučuje se aplikace v nitrožilní infuzi v dávce 375 mg/m^2, přípustné jsou i vyšší dávky. Z nežádoucích účinků se popisuje cytokinová reakce (teplota, třesavka, tachykardie, bronchokonstrikce, angioedém, pruritus), která se může objevit zejména po první injekci. Výjimečně může aplikace rituximabu vyvolat anafylaktickou hypersenzitivní reakci. U chronické lymfatické leukémie s vysokým počtem lymfocytů může podání rituximabu vyvolat syndrom z náhlého rozpadu tumoru.
Alemtuzumab (MABCAMPATH) je humanizovaná monoklonální protilátka anti CD-52. Tento antigen je přítomen na normálních i maligních T i B lymfocytech, na monocytech a na makrofázích, chybí však na hematopoetických kmenových buňkách[9]/. Je méně efektivní na vypuzení leukemických buněk ze sekundárních lymfatických orgánů, ale je účinný u buněk s defektem p53, rezistentních na chemoterapii. Hodí se pro léčbu minimální reziduální nemoci v konsolidační léčbě chronické lymfatické leukémie. Vzhledem k efektu alemtuzumabu na T-lymfocyty i na normální populaci B a T buněk exprimujících CD-52, léčba přináší zvýšené riziko oportunních infekcí a aktivace cytomegalovirové infekce. Mezi nežádoucí účinky patří dále cytokinová reakce a přechodná granulocytopenie a trombocytopenie. Obvyklé dávkování je 1. den 3 mg, 2. den 10 mg, 3. den 30 mg, při dobré toleranci dále 3 x týdně 30 mg po 12 týdnů v nitrožilní infuzi.
Gemtuzumab ozagamycin (MYLOTARG, v ČR neregistrován) je humanizovaná rekombinantní protilátka anti CD-33 konjugovaná s cytotoxickou látkou - antibiotikem calicheamycinem[4]/. Buňky akutní myeloblastické leukémie exprimující CD-33 jsou tedy pro tuto protilátku cílovou strukturou.
Lék se používá u akutní myeloblastické leukémie rezistentní ke konvenční chemoterapii. Podává se v dávce 9 mg/m^2 ve dvouhodinové infuzi ve 14 - 28 denních intervalech, celkem 3krát po sobě. Z nežádoucích účinků se popisuje cytokinová reakce, neutropenie, trombocytopenie. Zjištěný toxický účinek gemtuzumabu na jaterní sinusoidy může být příčinou vzniku venookluzivní choroby (sinusoid obstructive syndrom). Vyskytuje se sice vzácně, ale může být fatální komplikací.

Inhibitory signálního přenosu
Jedním z perspektivních cest k ovlivnění nádorové proliferace je inhibice nitrobuněčných pochodů, které se podílejí na přeměně normálních buněk v buňky nádorové. Nejvíce zkušeností je v současné době s použitím látek, které blokují průběh tzv. signální transdukce, tj. přenosu signálu z buněčných receptorů do buněčného jádra, kterým se ovlivní transkripce a změna buněčného fenotypu[2,7]/. V průběhu transdukční kaskády existuje větší počet terapeutických cílů. Kromě látek působících blokádu buněčných receptorů, k níž se používají především monoklonální protilátky, se prověřuje účinnost inhibitorů blokujících přenos zprostředkovaný proteiny ras (inhibitory farnesyltranferázy, z nichž některé jsou již předmětem klinického zkoušení) a zejména účinnost inhibitorů různých proteinkináz (proteinkinázy A, proteinkinázy C, proteinkinázy M-TOR). Do klinické praxe bylo dosud zavedeno několik inhibitorů tyrosinkináz. Jde vesměs o nízkomolekulární látky blokující fosforylaci těchto kináz. Většina z těch, které blokují receptorové tyrosinkinázy, se zkouší převážně v léčbě solidních nádorů jako např. gefitinib (IRESSA, v ČR neregistrován), erlotinib (TARCEVA, v ČR neregistrován). V hematologické onkologii se uplatňuje imatinib (GLIVEC). Jiným místem zásahu do nitrobuněčných pochodů je inhibice proteasomu[1]/. Jediná v praxi používaná látka této kategorie je bortezomib (VELCADE), účinná především u mnohočetného myelomu. Poznatek, že rozvoj nádorového onemocnění není pouze výsledkem vystupňované proliferace, ale též blokády programované smrti buňky (apoptózy), soustřeďuje pozornost i na uplatnění látek, které jsou schopny apoptózu indukovat. Zmíníme se podrobněji o přípravcích, které již našly uplatnění v hematoonkologické praxi.
Imatinib je derivát amidopyridinu, původně označovaný jako STI-571 (signal transduction inhibitor). Působí blokádu bcr-abl tyrosinkinázy a potlačuje proliferaci buněk exprimujících bcr-abl[7]/. Stal se proto velmi účinným lékem CML. Již první klinické zkoušky ukázaly, že imatinib může indukovat hematologickou remisi onemocnění až u 90 % nemocných. U 60-80 % nemocných byla zjištěna i remise cytogenetická. Nejvyšší procento cytogenetických remisí bylo zaznamenáno u nově diagnostikovaných a dosud neléčených nemocných. Poněkud nižší účinnost má imatinib u akcelerované fáze CML. U blastického zvratu je jeho účinnost nejistá. Lék se podává v dávce 400 mg denně, dlouhodobě až do ztráty citlivosti. Postupný vznik rezistence k imatinibu se vysvětluje aktivací jiných mutagenních onkogenů při klonální divergenci, která se v průběhu CML vyvíjí. Léčba imatinibem se zpravidla dobře toleruje, nežádoucí účinky jsou málo závažné. Nejčastěji se pozorují myalgie, artralgie, svalové křeče, kožní rash a nevolnost, vzácně hepatotoxicita a retence tekutin. U nemocných předléčených chemoterapií se popisuje granulocytopenie a trombocytopenie. Imatinib působí též blokádu dalších tyrosinkináz, což naznačuje možnost jeho použití i mimo CML. Blokuje napři tyrosinkinázu receptoru pro SCF (stem cell factor - c-kit ligand). Získaná mutace c-kit genu a následně indukovaná proliferace buněk exprimujících c-kit byla zjištěna u relativně vzácného gastrointestinálního stromálního tumoru (GIST), zcela rezistentního ke konvenční chemoterapii a radioterapii. Dalším možným cílem pro imatinib je tyrosinkináza receptoru pro destičkový růstový faktor (PDGF), který je mitogenem pro pojivové tkáně a může se uplatnit v patogenezi některých myeloproliferací. Konečně se imatinib může aplikovat jako účinná léčba tzv. hypereozinofilního syndromu a chronické eozinofilní leukémie[3]/.

Za eozinofilní proliferaci je totiž odpovědný fuzní gen FIPIL1-PDGFr-alfa, jehož aktivitu imatinib blokuje. V prvních klinických studiích vedla léčba imatinibem ke kompletní remisi u 90 % nemocných.

Bortezomib je derivát kyseliny boronové, zatím jediný v praxi použitelný inhibitor proteasomu. Proteasom je multi-katalytický enzymový komplex, který hraje klíčovou úlohu v řízení proteinů regulujících buněčný cyklus a proces apoptózy. Narušení degradace těchto proteinů může vést ke zpomalení nebo zastavení buněčného cyklu rychle proliferujících buněk. Kromě toho zasahuje proteasom významně do regulace procesu apoptózy ovlivněním funkce transkripčního faktoru NF-kB (nukleární faktor kappa B). NF-kB aktivuje transkripci genů pro růstové faktory (interleukin-6, angiogenní faktory a antiapoptotické faktory). Inhibice proteasomu proto může nejen potlačovat proliferaci, ale inhibicí NFkB indukovat i apoptózu. Jedinou dosud prověřenou indikací pro bortezomib v hematologické onkologii je mnohočetný myelom[13]/. Podává se v dávce 1,3 mg/m^2 i.v. 2 x týdně po dobu 2 týdnů s následnou přestávkou 10 dní (tj. 1., 4., 8. a 11. den ve 21 denním cyklu), s možností jeho kombinace s vysokodávkovaným dexametasonem. Maximální počet cyklů byl stanoven na osm. Z výsledků dosud publikovaných klinických studií vyplývá, že bortezomib je účinný i u nemocných s relabujícím onemocněním, předléčených různými chemoterapeutickými režimy. Z nežádoucích účinků se popisuje anorexie, nevolnost, slabost, průjem a teploty. Nejzávažnějšími nežádoucími účinky, pro něž musela být léčba přerušena, byly periferní sensorická neuropatie a trombocytopenie. Uvažuje se o možném použití bortezomibu i u jiných hematologických malignit (Waldenströmovy makroglobulinémie a u některých nehodgkinských lymfomů).

Uvedené přípravky přispěly ke zlepšení prognózy mnoha nádorových onemocnění krvetvorby. Přehled jejich uplatnění u jednotlivých hematologických malignit ukazuje tab.2.

Je však třeba podotknout, že kurativního účinku lze u většiny z nich dosáhnout pouze transplantací hematopoetických kmenových buněk. V případech, kdy není transplantace možná (pro chybění dárce, věk nemocného, přidružené choroby aj.) představuje chemoterapie jedinou účinnou léčebnou modalitu.

Tab. 2. Uplatnění některých nových léčiv u hematologických malignit

myeloproliferační choroby				
AML	APL	MDS	CML	PT
azacytidin	tretinoin	thalidomid	imatinib	anagrelid
decitabin	arsentrioxid	azacytidin	homoharingtonin	
gemtuzumab				
lymfoproliferační choroby				
NHL	CLL	MW	MM	
rituximab	rituximab	rituximab	thalidomid	
bendamustin	alemtuzumab		lenalidomid	
purinová analoga			bortezomib	

APL=akutní promyelocytární leukémie, MDS= myelodysplastický syndrom, CML= chronická myeloidní leukémie, PT= primární trombocytémie, MM= mohočetný myelom, NHL=nehodgkinské lymfomy, CLL=chronická lymfatická leukémie, MW=morbus Waldenström, AML=akutní myeloblastická leukémie

Literatura:

1. Adams J, Palombella VJ, Elliott,PJ. Proteasome inhibition: a new strategy in cancer treatment. Invest.New Drugs 2000, 18: 109-121.
2. Capdeville R, Silberman S. Imatinib: A targeted clinical drug development. Semin Hematol 2003, 40, (Suppl.2): 13-20.
3. Coutré S, Gotlib J. Targeted treatment of hypereosinophilic syndromes and chronic eosinophilic leukemia with imatinib mesylate. Semin Cancer Biol 2004, 14: 23-31.
4. Dillman RO. Monoclonal antibodies in the treatment of malignancy. Basic concepts and recent developments. Cancer Invest 2001, 19: 833-841.
5. Grossbard MI (Ed): Monoclonal antibody-based therapy of cancer. Marcel Dekker, New York 1999.
6. Hajdúch M, Michálek J, Papajík T, et al. Monoklonální protilátky v onkologii. Medifórum, Praha, 2000.
7. Klener P. Protinádorová chemoterapie pro 21. století. Klin onkol 2003, 16: 243-248.
8. Kornblith AB, Hagerndorn JE, Silverman LR, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2002, 20: 2441-2452.
9. Mayer J. Campath-1H (alemtuzumab) v léčbě leukémií a v modulaci imunity. Klin onkol 2003, 16: 138-140.
10. Miller WH, Schipper HM, Lee JS, et al. Mechanism of action of arsenic trioxid. Cancer Res 2002, 62, 3893-3903.
11. Nabhan C, Gartenhaus RB, Tallman MS. Purine nukleosid analogues and combination therapies in B-cell chronic lymphocytic leukemia: dawn of new era. Leuk Res 2004, 28: 430-443.
12. Rajkumar S, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2000, 26: 351-362.
13. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. New Engl J Med 2003, 26: 2609-2617.
14. Sigalotti L, Altomonte M, Colizzi F, et al. 5-aza-2´-deoxycytidin (decitabine) treatment of hematopoietic malignancies: a multimechanism therapeutic approach? Blood 2003, 101: 4644-4646.
15. Soignet SL, Frankel SRO, Doure D, et al. United states multicenter study of arsenic trioxid in relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2001, 19: 3852-3860.
16. Thomas DA, Kantarjian M. Current role of thalidomide in cancer treatment. Curr opin Oncol 2000,12: 564-573.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv s podporou Nadace prof. Skarnitzla a distribuovány jako příloha Věstníku SÚKL a časopisu ČLK zdarma nebo na objednávku za uhrazení poštovného (100,- Kč).

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.
Odborní redaktoři: MUDr. Jan Petráček, MUDr. Martina Kotulková
Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.
Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FNKV; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; MUDr. J. Haber, CSc., VFN; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Lyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; MUDr. M. Šmíd, CSc., SÚKL; Doc. MUDr.T. Vaněk, CSc., FNKV; MUDr. J. Zicha, DTC, Praha 4; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.
Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků
ISSN 1211 - 0647
MK ČR E 7101
Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
Na internetu naleznete FI na domovské adrese SÚKL (www.sukl.cz).