

# Protinádorová léčiva II – standardní terapie

## ATC skupina L01: Antineoplastika

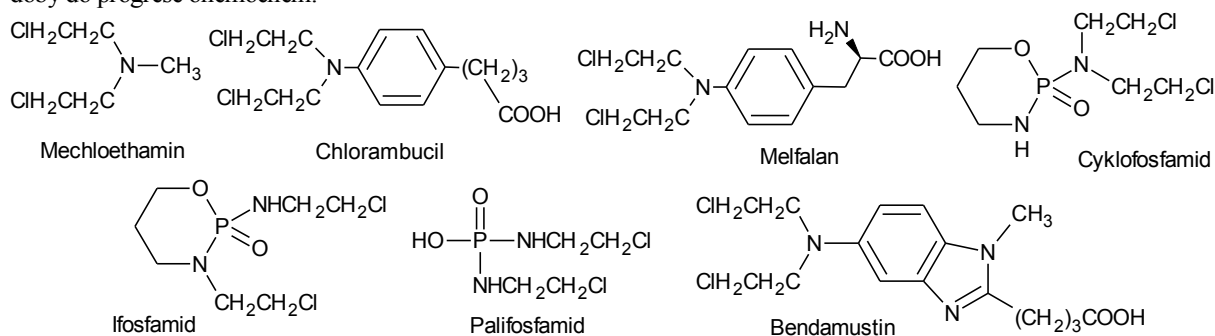
### L01 A: Alkylační látky

Alkylační látky jsou nejdéle používanými cytostatiky, přesto se používají se dodnes. Z chemického hlediska je lze rozdělit do několika skupin:  $\beta$ -chlorethylaminy (včetně derivátů steroidů a oxazafosforinů), aziridiny, sulfonáty, nitrosomočoviny a triazeny.

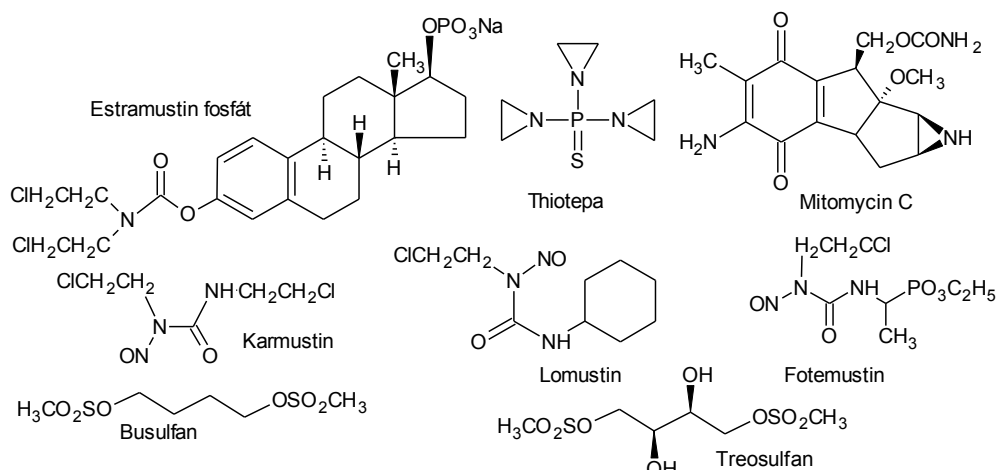
Alkylační cytostatika jsou málo specifická. Reagují s nukleofilními skupinami biopolymerů, nejčastěji s imidazolovým dusíkem N-7 guaninu v DNA, mohou ale alkylovat i aminoskupiny guaninu, adeninu a cytosinu v DNA, popř. i aminoskupiny bílkovin. Chlorethylnitrosomočoviny, temozolomid a některé další látky mohou reagovat i s kyslíkem guaninu. Většina alkylačních cytostatik je bifunkčních. Výsledkem jejich působení pak může být propojení bází uvnitř jednoho řetězce, mezi dvěma řetězci i mezi dvěma dvojitými spirálami DNA, popř. i spojení DNA s bílkovinou. Alkylace DNA může vést k mutacím, např. O<sup>6</sup>-alkylguanin se při replikaci může párovat s thyminem místo s cytosinem. Propojí-li se dva řetězce DNA, nemohou se při replikaci oddělit. Tím se zastaví buněčné dělení a buňka dostává signál k apoptose.

Alkylovanou DNA mohou opravovat reparační enzymy buněk, které dovedou vystříhnout nukleotidy s pozměněnou bází a nahradit je normálními nukleotidy. Zvýšená aktivita reparačních enzymů se může projevit v **rezistenci** nádorových buněk vůči alkylačním cytostatikům.

K zavedení alkylačních látek do terapie přispěly paradoxně chemické zbraně. Lékaři si již během 1. světové války všimli, že u vojáků zasažených yperitem („hořčičným plynem“) došlo k přechodnému poškození tvorby rychle rostoucích krevních buněk. Ve 2. světové válce sice chemické zbraně použity nebyly, vojska obou válčících stran je však měla připravené k okamžitému nasazení. V r. 1943 bombardovali Němci u Bari spojeneckou loď s nákladem chemických zbraní. Přitom byla yperitem zasažena na lodi řada osob, u nichž pak byla zjištěna leukopenie, snížení počtu bílých krvinek. Lékaře pak napadlo, že by tento účinek mohl být využit k léčbě leukémie nebo lymfomů, při nichž naopak vzniká bílých krvinek nadbytek. Nepoužili však yperit, ale jeho dusíkatý analog, N,N-bis- $\beta$ -chlorethyl-N-methylamin (chlormethin, generický název **mechlorethamin**). Při zkoušce u pacienta s Hodgkinovým lymfomem se rychle snížila velikost pacientova nádoru. V r. 1947 byl mechlorethamin zaveden do protinádorové terapie. Přes své nevýhody (snadná hydrolyza, vysoká alkalita a toxicita) se v omezeném rozsahu používá dodnes (Mustargen, Merck) a ještě v r. 2013 byl k léčbě kožních lymfomů povolen gel s mechlorethaminem. Po mechlorethaminu následovala další analoga dusíkatého yperitu (dusíkaté „hořčičné“ látky, anglicky „nitrogen mustards“) s otupenou alkalitou a selektivnějším účinkem, z nichž se používají bis- $\beta$ -chlorethylderiváty aminokyseliny (**chlorambucil**, **melfalan**), benzimidazolu (**bendamustin**) a zejména pak oxazafosforinů (**cyklofosfamid**, **ifosfamid**, **trofosfamid**). Bendamustin (Treanda, Teva) je „nejnovější“ (poprvé ale byl připraven již v r. 1963) alkylační činidlo na trhu cytostatik. Postup jeho syntézy byl v 80. letech minulého století optimalizován v Lachemě Brno pro německou firmu Ribosepharm. V r. 2008 byl bendamustin schválen FDA pro léčbu chronické lymfocytické leukemie a nehodgkinských lymfomů a v r. 2014 dosáhly jeho prodeje 0,75 mld. \$. Cyklofosfamid a ifosfamid patří stále mezi nejvýznamnější protinádorová léčiva. Nepoužívají se však samostatně, v „monoterapii“, ale jako součást různých režimů kombinované chemoterapie. Oxazafosforinové deriváty charakter profarmak, účinné látky z nich vznikají až v organismu. V kombinaci s doxorubicinem byl při léčbě sarkomů měkkých tkání zkoušen **palifosfamid**, sůl trishydroxymethylaminomethanu s aktivním metabolitem ifosfamidu, N,N'-bis-(2-chlorethyl)diamidofosforečnou kyselinou. Zkoušky fáze 3 ale byly v březnu 2013 ukončeny, protože přidavek palifosfamidu k doxorubicinu nevedl k prodloužení doby dogrese onemocnění.

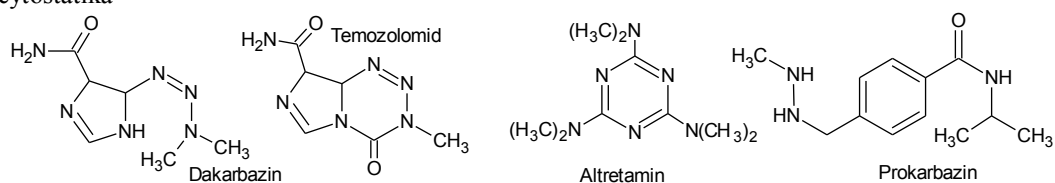


Charakter profarmak mají zajímavá alkylační cytostatika odvozená od steroidních hormonů – dnes již zastaralý **prednimustin** (ester prednisolonu a chlorambucilu) a **estramustin**, estradiol 3-bis-(2-chlorethylkarbamát), resp. jeho rozpustnější **17-fosfát**. Jejich předností je selektivnější účinek ve srovnání s jinými alkylačními cytostatiky – estramustin se váže na estrogení receptory, prednimustin na receptory pro glukokortikoidy a teprve pak se rozštěpí na účinné látky.



Další skupinu alkylačních cytostatik tvoří aziridiny. Ty mohou vznikat jako reaktivní meziproducty při intramolekulární cyklizaci alkylačních cytostatik obsahujících 2-chlorethylovou skupinu vázanou na primární nebo sekundární aminoskupinu. Při reakci s nukleofilními skupinami biopolymerů se aziridinový kruh otevře za vzniku substituovaného 2-aminoethylderivátu. V současné protinádorové terapii se ze syntetických aziridinů používá jen **thiotepa**, tris-(1-aziridinyl)fosfinsulfid. Aziridinový kruh mají ve své molekule i alkylačně působící protinádorová antibiotika mitomyciny a porfiriomyciny. Jako protinádorové léčivo používá **mitomycin C**. Jeho syntetický aziridinylindoldiolový analog **apazichon** selhal při klinickém zkoušení. Jiným typem alkylačních cytostatik jsou estery alkoholů s alkylsulfonovými kyselinami. Z nich se používá **busulfan**, 1,4-butandioldimesylát a jeho *threo*-2,3-dihydroxyderivát, **treosulfan**. Bifunkční charakter mají  $\beta$ -chlorethylderiváty nitrosomočoviny, jako je např. **karmustin** (BCNU), **lomustin** (CCNU) nebo **fotemustin**. Chlorethylované nitrosomočoviny jednak alkylují DNA, jednak jsou v organismu degradovány na isokyanáty reagující s bílkoviny. Přitom mohou poškozovat enzymy, které se účastní opravy alkylované DNA. Jsou poměrně lipofilní. Pronikají i přes hematoencefalickou bariéru a mohou se tak používat k léčbě nádorů mozku. Zajímavým přípravkem je „oplatka“ Gliadel (Gliadel wafer) obsahující karmustin, která se vkládá do dutiny vzniklé po odstranění nádoru mozku. Z oplatky se pak zvolna uvolňuje cytostatikum ničící okolní nádorové buňky, které nemohly být chirurgicky odstraněny.

Zvláštní skupinu alkylačních cytostatik tvoří triazenové deriváty odvozené od aminoimidazolcarboxamidu, imidazolového prekurzoru purinových bází nukleových kyselin. Patří mezi ně **dakarbazin** a jeho cyklický analog **temozolomid**, které vedle alkylačního účinku (methylace) působí i jako antimetabolity brzdící biosyntézu purinů. Dakarbazin, 5-(3,3-dimethyltriazen-1-yl)-1*H*-imidazol-4-karboxamid je v játrech demetylován na alkylačně účinný monomethyltriazen. Z temozolomidu zvolna vzniká stejná látka hydrolytickým štěpením v tělních tekutinách při fyziologickém pH. Temozolomid je dostatečně lipofilní. Po perorálním podání je proto dobře absorbován, díky své lipofilitě proniká i přes hematoencefalickou bariéru. Může proto být využit k léčbě nádorů mozku. Mezi alkylační cytostatika je řazen i **altretamin** (hexamethylmelamin), který se používá hlavně v kombinacích s jinými cytostatiky. Po jeho oxidaci jaterními cytochromy vzniká formaldehyd, který alkyluje DNA, přitom účinkuje i u nádorových buněk, u nichž se vyvinula rezistence vůči jiným alkylačním cytostatikům. Kromě toho má altretamin působit i jako antimetabolit, není ale jasné, který enzym inhibuje. **Prokarbazin** je derivátem hydrazinu. V organismu je metabolicky oxidován na azoderivát, který narušuje DNA. Působí patrně alkylačně, ale mechanismus jeho účinku ale není přesně znám. Není proto řazen v ATC klasifikaci mezi alkylační látky, ale „jiná“ cytostatika

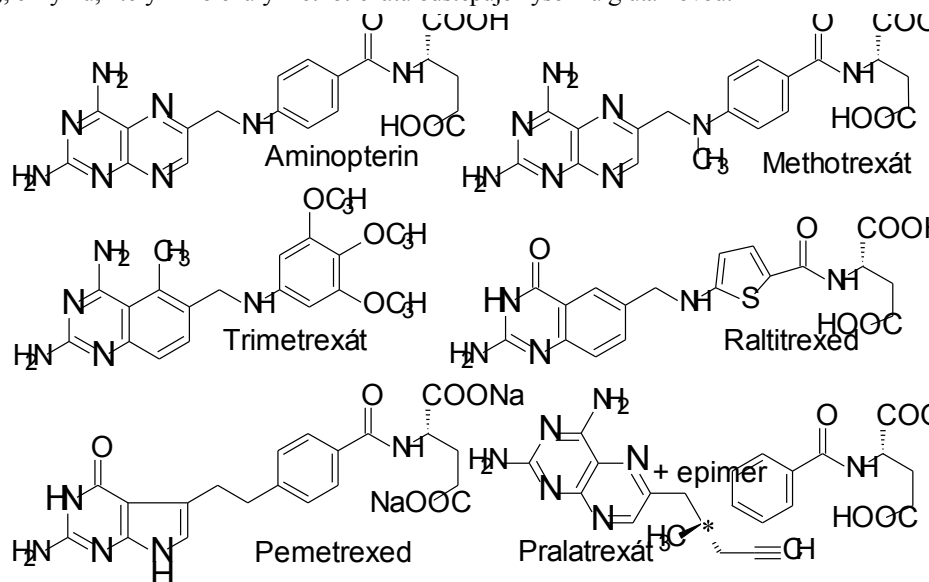


## L01 B Antimetabolity

Důležitými protinádorovými léčivy jsou **antimetabolity enzymů podílejících se na vzniku a transformacích nukleových kyselin**. Obvykle se dělí podle chemické struktury na **analogy kyseliny listové** (antifoláty) a **analogy purinových nebo pyrimidinových složek nukleových kyselin**.

Antimetabolity mohou být členěny i podle mechanismu účinku. Kyselina listová, vitamin objevený v r. 1937, byla ve 40. letech podezřívána z podpory proliferace leukemických buněk. Později se sice ukázalo, že šlo o mylný předpoklad, nicméně toto podezření vedlo k přípravě účinných protinádorových léčiv ze skupiny **analog kyseliny listové**, „antifolátů“, **inhibitorů enzymu dihydrofolát reduktasy**.

Inhibičí dihydrofolát reduktasy je blokován přenos C<sub>1</sub> uhlíkatých fragmentů (methylenová a methylová skupina) potřebných zejména pro biosyntézu thymidin-5' fosfátu, jednoho ze základních stavebních kamenů DNA, kterou katalyzuje enzym thymidylátsynthasa. Prvním zkoušeným antifolátem byl **aminopterin** zavedený do protinádorové terapie již v r. 1948. Ten však byl brzy nahrazen méně toxickým **methotrexátem**, který i po šedesáti letech zůstává stále důležitým protinádorovým léčivem široce používaným při léčbě různých nádorů. Nově se používá i při léčbě autoimunitních onemocnění, zejména reumatoidní artritidy. Aplikuje se v běžných (20-40 mg/m<sup>2</sup>) nebo ve velmi vysokých dávkách (až 12000 mg/m<sup>2</sup>). Při vysokodávkové terapii se jeho cytotoxický účinek přerušuje podáním antidota, přirozeného metabolitu, **leukovorinu** (kyseliny folinové neboli 5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové). Organismus některých pacientů methotrexát odbourává příliš pomalu. Zrychlit detoxikaci takových pacientů by mělo podávání nedávno povolené **glukarpidasy** (Voraxaze), enzymu, který z molekuly methotrexátu odštěpuje kyselinu glutamovou.

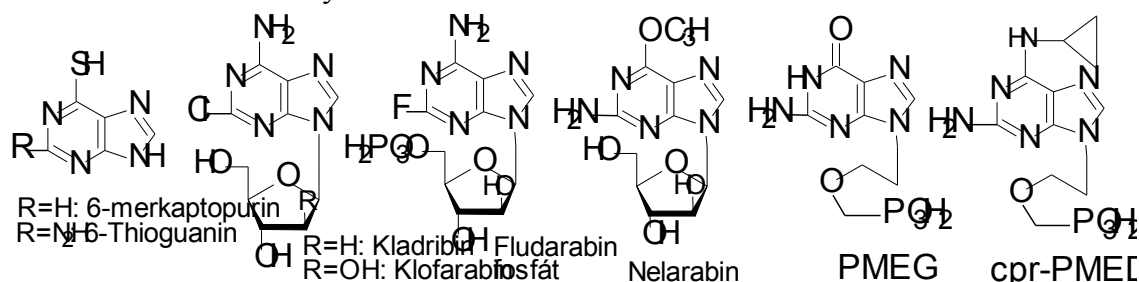


Methotrexát byl dlouho jediným používaným antifolátem a teprve na konci 20. století se mezi protinádorovými léčivy objevila nová analoga kyseliny listové. Převážně jde o „neklasické“ antifoláty, které nemají ve své molekule pteridinový systém: **trimetrexát** (Neutrexim, US Bioscience, používaný jako sůl s kyselinou glukuronovou), který však našel hlavní uplatnění v léčbě zánětu plic způsobeného prvokem *Pneumocystis carinii* u pacientů s AIDS, dále pak **raltitrexed** (Tomudex, AstraZeneca, nádory tlustého střeva) a nejnověji **pemetrexed** (Alimta, Eli Lilly, nádory plic vycházející z T-lymfocytů), který je kritizován za abnormálně vysokou cenu nízkomolekulárního léčiva (30 tis. USD za měsíční terapii)

Prvními léčivy ze skupiny **analog purinových bází nukleových kyselin** byly **6-merkaptopurin** a **6-thioguanin**, které připravili Elionová a Hitchings.

Tyto látky jednak inhibují mechanismem zpětné vazby syntézu purinových složek nukleových kyselin; po metabolické aktivaci (převedení na deoxyribonukleosid 5'-trifosfát) mohou být zabudovány do DNA, kde pak mohou být příčinou chyb v replikaci a transkripci některých genů. Nejnovější poznatky naznačují, že 6-thioguanin by mohl ovlivňovat epigenetickou regulaci transkripce genů. V omezené míře se oba thiopuriny používají dodnes při léčbě některých akutních leukemií. V ČR byla v 60. letech minulého století vyvinuta protinádorová léčiva odvozená od 6-merkaptopurinu: butiopurin, ω-(6-purinythio)-valerová kyselina a butocin, ethylester N-[ω-(6-purinythio)-valeroyl]-glycinu, která se však v současné době již nepoužívají.

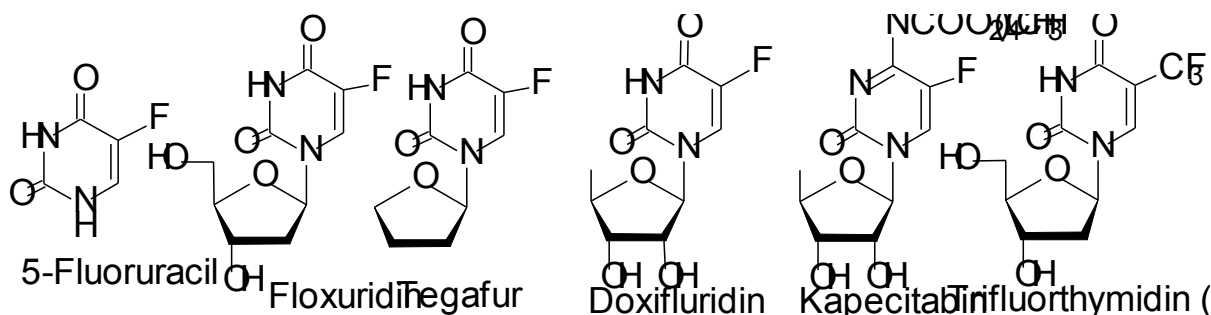
Na rozdíl od purinových bází se v současné protinádorové terapii spíše uplatňují **analog purinových nukleosidů** a **nukleotidů kladribin** (Leustatin, Janssen-Cilag), **klofarabin** (Evoltra, Bioenvision), **nelarabin** (Arranon, GlaxoSmithKline) a **fludarabin fosfát** (Fludara, Schering). Používají se při léčbě leukemií a příbuzných maligních onemocnění. Kladribin se používá i při léčbě roztroušené sklerózy.



Tyto antimetabolity mohou působit několika mechanismy. Blokují biosyntézu purinů a inhibují adenosindeaminasu. Kladrin ještě inhibuje reparační enzymy opravující poškozenou DNA, klofarabin blokuje ribonukleotidreduktasu a DNA polymerasu. Po aktivaci převedením na 5'-trifosfáty mohou být analoga nukleosidů a nukleotidů zabudována do nukleových kyselin, což naruší mechanismy replikace a translace. Nelarabin a fludarabin jsou ve vodě rozpustná profarmaka. Nelarabin je v organismu rychle převáděn na arabinosid guaninu, který inhibuje biosyntézu DNA. Fludarabin fosfát je nejprve defosforylován na fludarabin, který proniká do buněk. Tam je fludarabin znovu fosforylován deoxycytidin kinasou na 5'-trifosfát, který pak inhibuje DNA-polymerasu  $\alpha$  a několik dalších enzymů podílejících se na replikaci DNA. Do skupiny analog purinových nukleotidů lze zařadit i fosfonátový analog **PMEG** vyvinutý prof. Holým z ÚOChB AV ČR resp. jeho profarmakum **cpr-PMEDAP** připravené ve firmě Gilead. cpr-PMEDAP je v buňkách převáděn adenosin deaminasou na PMEG, který po následné fosforylaci narušuje tvorbu DNA. PMEG se při testování *in vitro* i na pokusných zvířatech projevoval jako účinný protinádorový lék, pro člověka ale je příliš toxický.

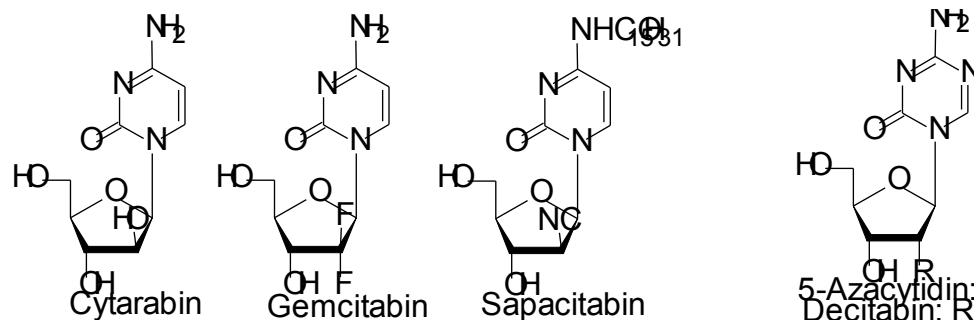
Největší uplatnění mezi protinádorovými léčivy ze skupiny antimetabolitů nalezla **analoga pyrimidinových bází a nukleosidů**. Patří mezi ně především **5-fluorouracil (5-FU)**. Ten podobně jako methotrexát blokuje vznik thymidin-5'-fosfátu, působí však na jiný enzym biosyntetické dráhy (thymidylásynthasu).

5-Fluorouracil byl syntetizován Ch. Heidelbergerem již v r. 1957. Patří mezi nejstarší a přitom stále široce používané protinádorové léky. V buňkách je převáděn na 5-fluor-2'-deoxyuridin-5'-monofosfát (5-FdUMP), který inhibuje metylaci 2'-deoxyuridin-5'-fosfátu na thymidin-5'-fosfát katalyzovanou thymidylásynthasou. Tím blokuje vznik DNA. V terapii se obvykle používá v kombinaci s leukovorinem, který však přitom nepůsobí jako antidotum, jako tomu bylo u methotrexátu. 5-FU má závažné vedlejší účinky. Při hledání možností, jak tyto účinky potlačit, byla v r. 1978 vyzkoušena jeho kombinace s leukovorinem. Přitom se ukázalo, že leukovorin nejen zmírňuje vedlejší účinky 5-fluorouracilu, ale současně zvyšuje i jeho účinek. Je to proto, že produkt redukce leukovorinu, 5,10-methylentetrahydrolistová kyselina (MTHF), se podílí na vzniku ternárního komplexu MTHF – 5-FdUMP – thymidylásynthasa, který je stabilnější než binární komplex 5-FdUMP s enzymem. Ne všichni pacienti jsou ale schopni převádět leukovorin na účinný metabolit. Připravena proto byla 5,10-methylentetrahydrolistová kyselina, nejprve jako racemát (schválený jako lék pro vzácná onemocnění) a později jako účinný (*S*)-enantiomer (Modufolin, Isofol Medical, nyní klinicky zkušební v kombinaci s 5-FU).



Kromě 5-fluorouracilu se jako protinádorová léčiva používají i jeho profarmaka zejména **floxuridin**, 2'-deoxy-5-fluoruridin (Furtulon, Roche) **tegafur**, 1-(tetrahydrofuran-2-yl)-5-fluorouracil, (Ftorafur, Grindex), a **capecitabin** (Xeloda, Roche), 5'-deoxy-5-fluor-N-pentyloxykarbonylecytidin, zatím nebyl povolen **doxifluridin** (5'-deoxy-5-fluoruridin). Na rozdíl od 5-fluorouracilu mohou být tyto látky podávány perorálně. Tegafur se přitom podává spolu s uracilem (UFT, Bristol-Myers Squibb, licence of fy Taiho, Japonsko, resp. Orzel – společné balení UFT s tabletami vápenaté soli leukovorinu) nebo se kombinuje s gimeracilem a oteracilem (2,4-dihydroxy-5-chlorpyridin a oxonát draselný, kombinace má název Teysuno, dříve byla označována jako S-1). Uracil, gimeracil a oteracil efektivně brzdí metabolickou degradaci 5-fluorouracilu, při níž je štěpen pyrimidinový kruh. Ve srovnání s injekčním 5-fluorouracilem nebylo při klinických zkouškách kombinace Orzel při léčbě metastázujícího kolorektálního karcinomu prokázáno prodloužení doby do progresu nádoru. Poradní výbor FDA pro onkologii přípravek Orzel sice doporučil s tím, že orální cytostatikum je pro pacienty příjemnější a kombinace má ve srovnání s injekčním 5-fluorouracilem menší vedlejší účinky, ale použití nebylo v USA dlouho povoleno, protože Orzel neprodlužoval přežití pacientů. V Japonsku a v Evropě byla kombinace povolena, v ČR však bylo z pojištění hrazeno pouze 30% ceny přípravku. Nově byl úspěšně zkušební krém obsahující 5-fluorouracil jako topický přípravek na léčbu kožních nemelanomových nádorů. Nový perorální přípravek **TAS-102** (Lonsurf, Taiho) je kombinací **trifluridinu** s tipiracilem, (5-chlor-6[(2-iminopyrrolidin-1-yl)methyl]uracil), který inhibuje rozklad nukleosidu. Je povolen pro léčbu metastázujících nádorů střev a konečníku.

Dalšími důležitými protinádorovými léčivy jsou analoga cytidinu s pozměněnou cukernou složkou - **cytarabin** a zejména **gemcitabin** obsahující dva geminální atomy fluoru v cukerné části molekuly.



Cytarabin je v buňkách aktivován fosforylací na trifosfát, který blokuje inkorporaci dCTP do DNA, je však v organismu rychle inaktivován deaminací. Inaktivaci lze zpomalit podáním cytarabinu uzavřeného v liposomech, částicích tvořených fosfolipidy. Gemcitabin se používá k léčbě řady nádorových onemocnění, důležitou indikací jsou zejména nádory pankreatu a nemalobuněčné nádory plic. V organismu je fosforylován a pak zabudován do DNA což má za následek inhibici replikace a indukci apoptosy. Cytarabin a gemcitabin potřebují k průniku do nádorových buněk transportní bílkovinu, hENT1 (human equilibrative nucleoside transporter) a špatně pronikají do buněk, kde je tato bílkovina nedostatečně exprimovaná. Tuto nevýhodu mají eliminovat jejich lipidické konjugáty **elacytarabin** a **CP-4126**, což jsou estery kyseliny elaidové (trans-9-oktadecenové) s cytarabinem resp. gemcitabinem (acyl je připojen na 5'-hydroxyl cukerného zbytku), které lze proto použít i k léčbě rezistentních nádorů. Zatím povoleny nebyly, jsou ještě klinicky zkoušené. Nejnovějším analogem cytidinu je **sapacitabin**, β-D-(2-kyano-2deoxyarabinofuranosyl) derivát palmitoylovaného cytosinu, který je zkoušen při léčbě leukemie a nádorů plic.

Řada dalších nukleosidických antimetabolitů byla nebo stále je studována. Zmínit je třeba zejména **azaanaloga pyrimidinových bází a nukleosidů**, které byly vyvinuty v 60. letech 20. století v Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd.

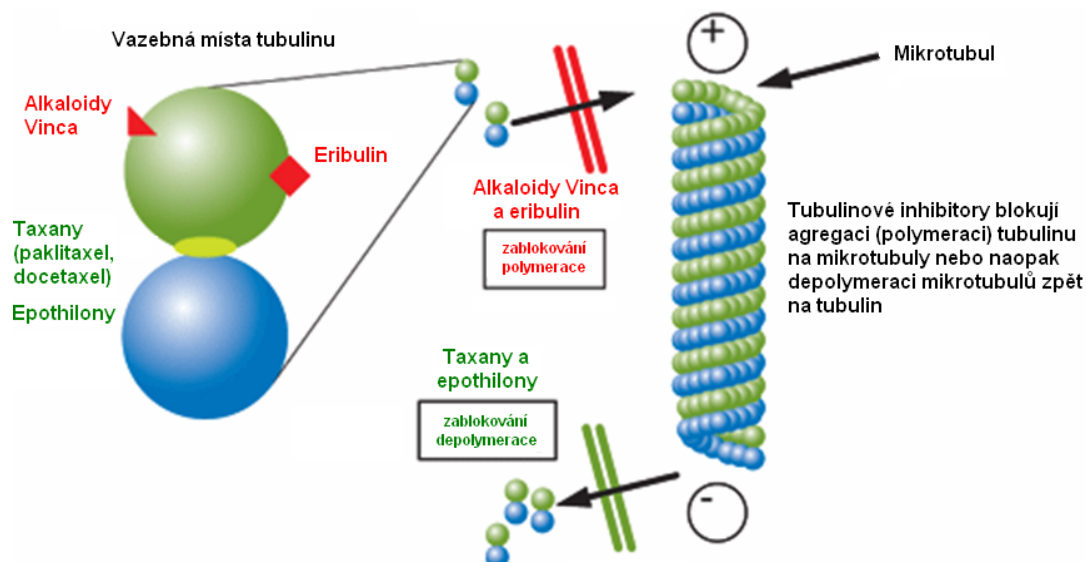
Jako slibné se nejprve jevíly 6-azaderiváty (**6-azauracil**, **6-azauridin**), které se však nakonec v terapii nádorových onemocnění neuplatnily pro nedostatečnou účinnost a nežádoucí vedlejší účinky. Podobná 5-azaanaloga: 5-azacytosin, **5-azacytidin** a **5-aza-2'-deoxycytidin** (decitabin) syntetizovaná v ÚOChB v 60. letech minulého století Piskalou měla zajímavý osud. 5-Azanukleosidy byly následně klinicky studovány v řadě našich onkologických pracovištích a dosažené výsledky byly slibné. To vyvolalo zájem i v zahraničí. Patenty, které tyto látky a jejich syntézu chránily, byly prodány do Nizozemí, ale ani poté se dlouho v terapii neprosazovaly. Oživení zájmu o tyto látky přineslo až studium epigenetických změn provázejících nádorovou transformaci buňky. Přitom se ukázalo, že nukleosidy 5-azacytosinu mohou blokovat metylaci DNA. V r. 2002 byl po nových klinických zkouškách decitabin (Dacogen) schválen FDA a o rok později i EMA pro léčbu myelodysplastického syndromu. Později byl povolen FDA i pro léčbu srpkové anemie, povolení jako léku pro akutní myeloidní leukemii ale nebylo po klinickém hodnocení doporučeno. Jako „nová chemická entita“ byl v r. 2004 povolen FDA i 5-azacytidin (Vidaza, Pharmion) pro stejnou nádorovou indikaci jako jeho deoxyanalog – léčbu myelodysplastického syndromu. Novým derivátem je **guadecitabin**, dinukleotid tvořený guanosinem a decitabinem propojenými fosfodiesterovou vazbou. Je povolen v Evropě jako „lék sirotek“ – pro akutní myeloidní leukemii, zkoušen je při léčbě nádorů střev a konečníků.

### L01 C Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky.

Z rostlin a některých dalších organismů byla izolována řada přirozených látek s významnými protinádorovými účinky, další podobné látky byly připraveny synteticky.

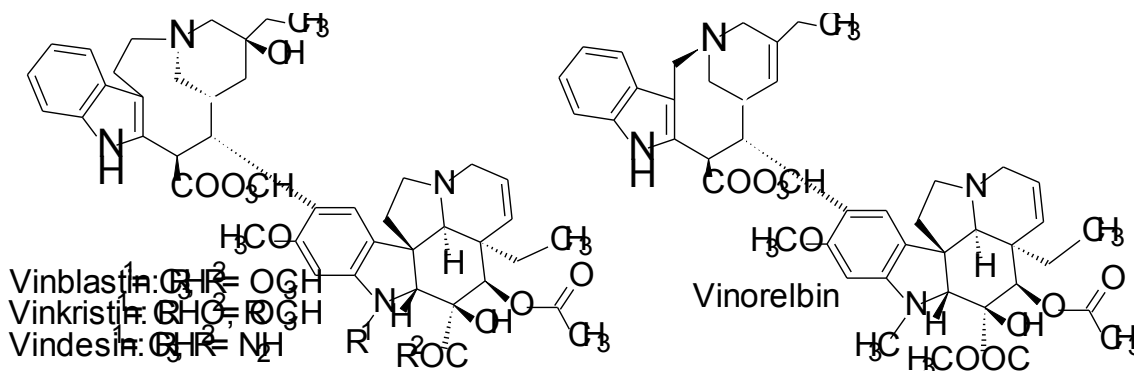
Některé z nich se v terapii uplatnily přímo, jiné po chemické modifikaci, kterou byla zvýšena jejich účinnost a/nebo potlačena toxicita a nežádoucí vedlejší účinky, popř. upraveny některé vlastnosti (rozpustnost). Rozdělit je lze podle chemického charakteru na alkaloidy, terpenoidy, lignany a jiné typy přírodních látek nebo podle mechanismu účinku.

Podle mechanismu účinku se tyto látky dělí na **inhibitory mitosy** (buněčného dělení) a **inhibitory topoisomerasy**, enzymů které jsou potřebné pro zachování integrity DNA nově vytvářené při replikaci. Inhibitory mitosy mohou zabrzdit buněčné dělení svým účinkem na **tubulin**. Tubulin je strukturní bílkovina, která agreguje na mikrotubuly, vlákna mitotického vřeténka, na něž se při mitose napojují duplikované sesterské páry chromosomů, aby pak byly odtaheny do opačných pólů buňky. Agregaci („polymeraci“) tubulinu na mikrotubuly blokují některé alkaloidy, jiné látky mohou naopak bránit „depolymeraci“ mikrotubulů po skončení mitosy zpět na tubulin.



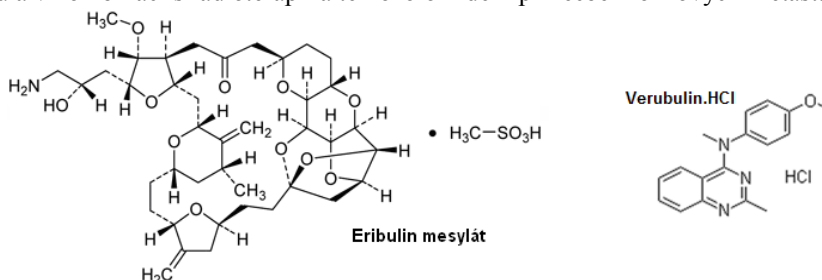
Mezi alkaloidy, které blokují agregaci tubulinu, patří **kolchinoidy**, alkaloidy ocúnu. Jejich hlavní zástupce **kolchicin** byl v minulosti intenzivně studován jako potenciální protinádorové léčivo. Přes určité slibné výsledky se však nakonec v protinádorové terapii neuplatnil a dnes je používán jen jako lék proti dně. Za zmínku stojí, že izolaci a charakterizaci různých kolchinoidů se zabýval prof. Šantavý z olomoucké university. Ten v r. 1950 izoloval z ocúnu **demekolcin**, který byl mnohem účinnější než kolchicin, ani ten však do protinádorové terapie nepronikl.

Důležitou složkou souboru protinádorových léčiv, a to zejména pro kombinovanou chemoterapii, se ale staly „**alkaloidy Vinca**“ připravené izolací z madagaskarského barvínku *Catharanthus roseus* (dříve *Vinca rosea*). Patří mezi ně **vinblastin** a **vin kristin**, které doplňují jejich deriváty připravované parciální syntézou **vindesin** a **vinorelbin**. Při léčbě nádorů vaječníků a plic je zkoušen další derivát **vin tafolid**, konjugát hydrazidu desacetylvinblastinu s kyselinou listovou, který byl v r. 2012 povolen EMA jako „lék sirotek“ v kombinaci s doxorubicinem pro léčení nádoru vaječníků rezistentních na platinová cytostatika, zkoušen je u nádorů plic.



Polymeraci tubulinu brání i řada dalších přírodních látek a jejich analog připravených modifikací jejich molekuly nebo synteticky. Patří mezi ně makrolid **maytansin** izolovaný z etiopské křoviny *Maytenus serrata* a jeho derivát **mertansin** a dále **kombretastatin-4A**, 3-hydroxy-4,3',4',5'-tetramethoxy-(Z)-stilben, získaný z kůry jihoafrické keřovité vrby *Combretum caffrum* (Zuluové připravovali z této kůry šípový jed), resp. sůl jeho fosfátu, profarmaka **fobretabulinu**. Dalším inhibitorem polymerace tubulinu je pentapeptidický derivát **dolastatin 10**. Ten byl izolován z mořského měkkýše *Dolabella auricularia*, který jej sice sám nevytváří, ale v jeho organismu se dolastatin vyskytuje jako produkt kyanobakterií, které měkkýš konzumuje. Protinádorově vysoce účinný je depsipeptid **coibamid A**, který byl rovněž izolován z kyanobakterií (*Leptolyngbya* sp. objevených v panamském národním parku Coiba), ale patrně dynamiku tubulinu v průběhu dělení buněk neovlivňuje. Syntetickými protinádorově účinnými antimitotickými pentapeptidy příbuznými s dolastatinem 10 jsou **auristatin E** a jeho monomethylethyle **vedotin**. Tyto látky jsou značně toxické. Nejsou proto v protinádorové terapii používány samotné, ale navázané na protilátky proti nádorovým antigenům, které připravené konjugáty nasměrují na nádorové buňky. Tam je konjugát rozštěpen a uvolněné cytostatikum nádorové buňky zahubí, aniž by byly výrazněji poškozeny normální buňky.

Mezi látky blokující polymeraci tubulinu dále patří makrolidový polyether **halichondrin B** izolovaný v r. 1986 z mořské houby *Halichondria okadae*. Ten je špatně dostupný, v r. 2010 byl ale povolen FDA jeho polosyntetický analog se zjednodušenou strukturou **eribulin mesylát** (Halaven, Eisai), a to jako lék 3. volby pro pacientky s metastázujícími nádory prsu, u nichž selhala léčba anthracykliny a taxany. Eribulin se váže na kladně nabitě konce již existujících mikrotubulů a pak brání jejich prodlužování. Podobný účinek měl mít i **verubulin hydrochlorid** (MPC-6827, Azixa, EpiCept Corporation), syntetický derivát chinazolinaminu s podstatně jednodušší molekulou. Ten může překonávat hematoencefalickou bariéru a mohl by se proto uplatnit při léčbě nádorů mozku, jeho klinické zkoušky v této indikaci neskýtaly záruku úspěchu a byly přerušeny, pokračovaly ale zkoušky u melanomu a v kombinaci s radioterapií a temozolomidem při léčbě mozkových metastáz.



Jiné inhibitory naopak brzdí dělení buněk tím, že zabraňují **depolymeraci mikrotubulů** zpět na tubulin po skončení mitózy. Takovými inhibitory jsou **taxany** patřící mezi diterpeny.

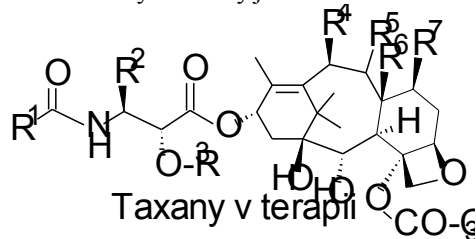
První taxan, **paklitaxel**, izoloval z kůry pacifického tisu M.E. Wall v r. 1966 a nazval jej taxol. Firma Bristol-Myers Squibb pak stejně nazvala svůj přípravek, takže pro substanci musel být vytvořen nový generický název paklitaxel. Paklitaxel měl vynikající protinádorovou účinnost, ale jeho širokému využití bránila omezená dostupnost látky. Pacifický tis roste velmi pomalu a strom zbařený kůry hyne. Izolace a purifikace paklitaxelu z kůry tisu je velmi obtížná. V kůře tisu je jen asi 0,03% paklitaxelu a látka je tam provázána řadou jiných taxanů i dalších obtížně oddělitelných látek. Obrat přinesla v r. 1988 parciální syntéza paklitaxelu z 10-desacetylbatatinu. Tento prekurzor je obsažen ve větvičkách i jehličkách evropského tisu, tedy v obnovitelné surovině. Ještě před paklitaxelem byl z 10-desacetylbatatinu byl parciální syntézou připraven **docetaxel**, další v onkologii používaný taxan. Pak byla zvládnuta biotechnologická příprava jiného prekurzoru terapeutických derivátů s taxanovým skeletem, taxadien-5 $\alpha$ -olu, pomocí geneticky modifikované bakterie *E. coli* a nakonec v r. 2012 i produkce samotného paklitaxelu v rostlinných tkáňových kulturách. V r. 2013 dokonce začal být z takto získaného paklitaxelu připravován parciální syntézou docetaxel. Paklitaxel se používá zejména při léčbě nádorů vaječníků, prsu, plic a Kaposiho sarkomu provázejícího AIDS, docetaxel u nádorů prsu, plic, hlavy a krku, žaludku a prostaty. Paklitaxel a docetaxel se přitom většinou kombinují s různými jinými cytostatiky, zejména platinovými. Kolem roku 2000 přinášel paklitaxel největší tržby ze všech tehdy používaných cytostatik (až 1,5 mld \$). Není proto divu, že se kolem něho strhly velké patentoprávní bitvy. Jako přírodní produkt nebylo možné paklitaxel patentově chránit. Stejně tak nebylo možné chránit původní léčivý přípravek, který byl vyvinut v americkém Národním ústavu pro rakovinu, aniž by byl patentován. Patentové aktivity se proto zaměřily na stabilizaci léčivého přípravku, nové indikace a způsoby podání. Paklitaxel se ve vodě nerozpouští. Dodáván je proto rozpuštěný v ethanolu. Aby se po naředění vodnými složkami infuze nevyučovala sraženina, musela být do etanolického koncentrátu přidána vhodná povrchově aktivní látka. Při zkouškách různých povrchově aktivních látek přineslo uspokojivé výsledky pouze použití oxethylovaného ricinového oleje. Ten se připravuje reakcí ethylenoxidu s ricinovým olejem v přítomnosti bazických katalyzátorů (alkalických hydroxidů nebo alkoholátů). Získává se přitom produkt, který obsahuje malá množství alkalických solí vyšších mastných kyselin, zejména kyseliny ricinolejové. Ty jako silné báze katalyzují v připraveném koncentrátu pro infuzi transesterifikaci paklitaxelu ethanolom. Přítomnost bazických nečistot urychlovala pokles obsahu účinné látky. Etanolický roztok paklitaxelu s oxetylovaným ricinovým olejem byl pak použitelný jen několik týdnů. Zvýšení stability roztoku přinesl přídavek kyseliny citronové nebo podobných kyselin vytvářejících slabší a proto katalyticky méně účinné konjugované báze než vyšší mastné kyseliny, ještě lepší výsledek ale přinesla eliminace katalyticky aktivních bází zachycením vyšších mastných kyselin a jejich solí z oxethylovaného ricinového oleje na vhodných sorbentech. Oba principiálně jednoduché způsoby stabilizace přípravku byly chráněny dvěma patenty, které přes řadu formálních a věcných nedostatků dlouho blokovaly vstup generické konkurence na trh (viz případovou studii Paklitaxel).

V léčivém přípravku Taxotere obsahujícím docetaxel se používá jiná povrchově aktivní látka, polysorbát 80. Problém případné transesterifikace je řešen tak, že ethanol je dodáván odděleně, před přípravou infuze se lahvička s koncentrátem smísí s ethanolom a roztok se pak naředí fyziologickým nebo jiným isotonickým vodným roztokem.

Nově byla vyvinuta léčiva, které některé problémy podávání paklitaxelu v infuzi řeší jeho navázáním na hydrofilní polymery. **Abraxan**, nab-paklitaxel je injekční přípravek jehož účinnou látkou je paklitaxel navázaný na nanočástice albuminu (nab = nanoparticle albumin-bound), povolen byl FDA v r. 2005 a EMA v r. 2008 v kombinaci s gemcitabinem pro léčbu nádorů pankreatu, později byl Abraxan povolen i pro léčbu nádorů prsu a plic. Zkoušeny byly i další varianty přípravků – **Xyotax/Opaxio** s připojenou polyglutamovou kyselinou nebo **Taxoprexin**, paklitaxel modifikovaný navázáním dokosahexaenové kyseliny a některé další liposomální a nanočásticové varianty.



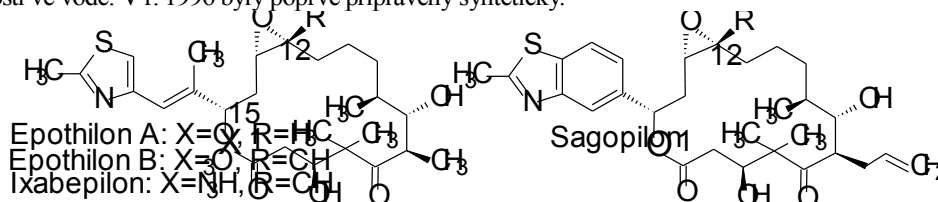
Vysoká protinádorová účinnost, ale současně i špatná biologická dostupnost a problémy s podáváním prvních taxanů, jakož i vznik rezistence nádorových buněk vyvolal potřebu vývoje derivátů druhé generace. V polovině roku 2010 byl zaregistrován **karbazitaxel** (Jevtana), další deriváty jsou zkoušeny. Do multicentrických klinických zkoušek **larotaxelu**, který má hydroxylovou a metylovou skupinu v polohách 7 resp. 8 paklitaxelu nahrazenou cyklopropanovým kruhem, se zapojil i brněnský MOÚ. Zajímavým novým derivátem je **tesetaxel**, který má mít výhodu perorálního podání ve formě tobolek. V r. 2010 byl povolen jako „lék sirotek“ pro léčbu nádorů žaludku u pacientů, u nichž selhala léčba cisplatinou a fluoruracilem. Preklinicky nebo i klinicky zkoušeny jsou některé další taxany.



Taxan	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>
Paklitaxel	benzoyl	fenyl	H	OAc	=O	CH <sub>3</sub>	OH
Docetaxel	t-butoxyl	fenyl	benzoyl	OH	=O	CH <sub>3</sub>	OH
Larotaxel	t-butoxyl	fenyl	benzoyl	OAc	=O	—CH <sub>2</sub> —	
Karbazitaxel	t-butoxyl	fenyl	benzoyl	OCH <sub>3</sub>	=O	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
Tesetaxel	t-butoxyl	2-F-pyridyl	benzoyl	-O-CH-O-   CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	OH

Stejně jako taxany blokují depolymeraci mikrotubulů zpět na tubulin i **epothilony**.

Epothilony jsou makrolidy (makrocyclické laktony) s 16-členným kruhem, které byly izolovány z kultur *Sorangium cellulosum*, bakterie štěpící celulózu. Mohou tedy být vyráběny fermentačně. Ve srovnání s taxany mají výhodu i v rozpustnosti ve vodě. V r. 1996 byly poprvé připraveny synteticky.



Epothilony C a D (a také E a F) mají na místě oxiranového kruhu dvojnou vazbu. Epothilon B (**patupilon**, Novartis) a některá analoga přirozených epothilonů (**sagopilone** a **dehydron** - 9,10-dehydro-12,13-desoxyepothilon B) jsou klinicky zkoušeny. V říjnu 2007 schválil americký Úřad pro potraviny a léčiva, FDA, použití první z těchto látek, **ixabepilone** (BMS-247550, Ixempra, Bristol-Myers Squibb) v terapii pokročilých stadií nádorů prsu. Ixabepilone je azaanalogem epothilonu B, který má v molekule místo laktonového kruhu stabilnější laktamový kruh.

Depolymeraci mikrotubulů brání také některé produkty izolované z mořských hub: makrolid **laumalid** z mořské houby *Cacospongia mycofijiensis*, polyketid **diskodermolid** (*Discodermia dissoluta*), **pelorusid A** (*Mycale hentschel*), **leiodermatolid** (*Leiodermatium* sp.) nebo **diktyostatin** (*Spongia* sp.), dále diterpeny **eleutherobin** a podobné látky obsažené v karibských korálech, **sarkodiktyny** z japonských korálů, rostlinný produkt steroidního charakteru **takkanolid A**, isoflavon **glaziovianin A** izolovaný z listů brazilské rostliny *Atekeia glazioviana*, který ale lze připravovat parciální syntézou z prekurzorů obsažených v semenech petržele nebo kopru, nebo polyketid **cyklostreptin** produkovaný aktinomycetami. Tyto látky jsou preklinicky, popř. i klinicky testovány. Mohou inhibovat i růst nádorových buněk, u nichž se vyvinula rezistence na taxany, zatím však není jasné, zda obohatí současný sortiment cytostatik.

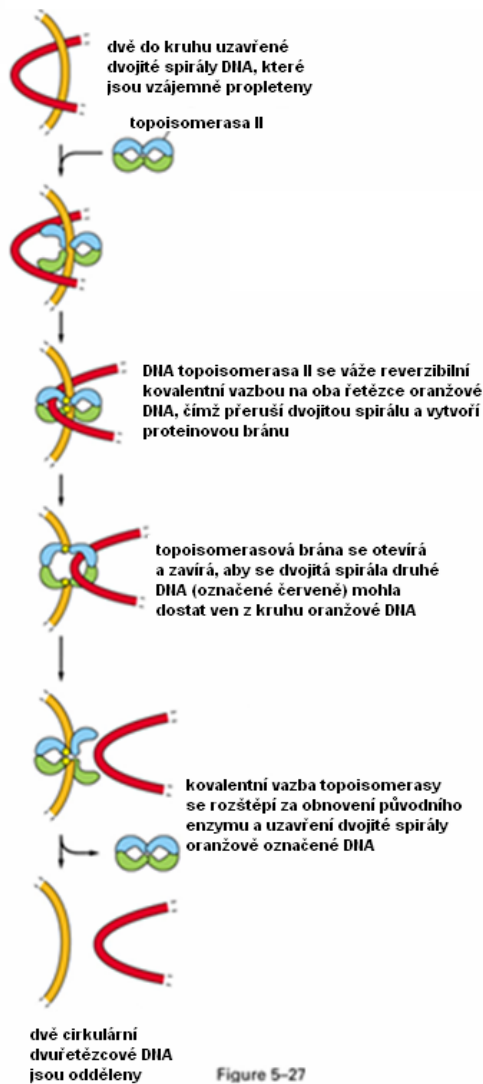
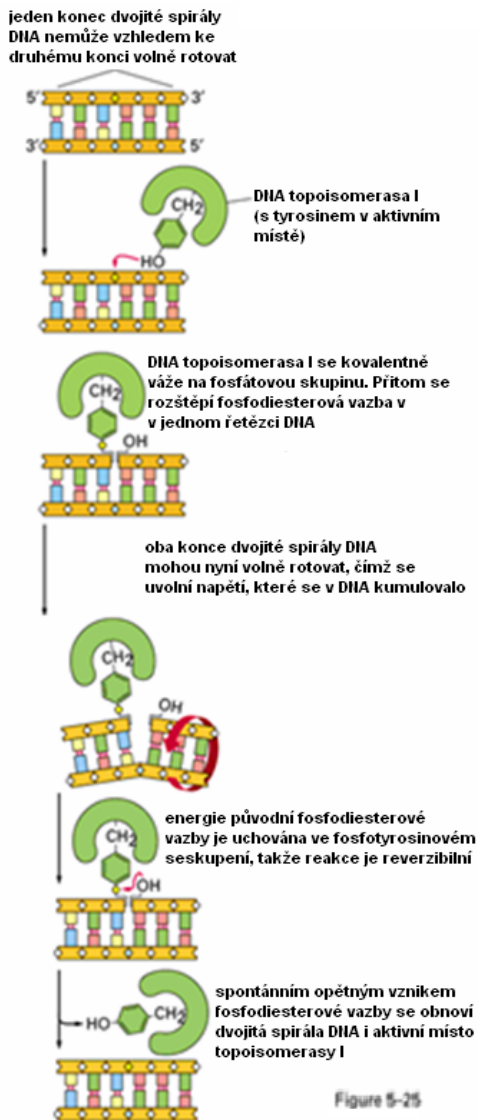
Mikrotubuly v buňkách neplní pouze úlohu „provazů“, které při dělení přitahují jednotlivé chromosomy z páru na opačná místa, ale spolu s dalšími strukturními bílkoviny (aktin a keratin) vytvářejí cytoskelet, kostru buňky. Inhibitory mitosy, které ovlivňují tvorbu nebo naopak odbourání mikrotubulů, proto mohou negativně působit i na nedělicí se buňky.

Jsou proto hledány možnosti selektivnějšího zásahu. Jednou je blokáda kinesinů, buněčných molekulárních motorů, které transportují buněčné struktury podél mikrotubulů k opačným pólům buňky a zřejmě se účastní procesu oddělování chromosomů. Další možnosti představuje inhibice některých kinas, jako je kinasa podobná kinase polo (PLK1, polo-like kinase 1) a Aurora A nebo Aurora B kinasa (AurKA nebo AurKB), které se podílejí na fungování mitotického vřetánka a centrosomů při buněčném dělení. Inhibice má za následek zástavu mitosy, vznik monopolárního dělicího vřetánka, chybné oddělování chromosomů (aneuploidie, polyploidie) a nakonec buněčnou smrt. Připravovány a zkoušeny proto jsou inhibitory těchto kinas nebo blokátory kinesinu.



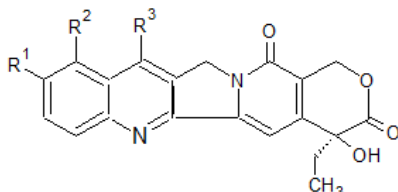
Předpokladem dělení buněk je **replikace DNA**, zdvojení genetického materiálu buňky. Přitom se musí oba řetězce DNA oddělit. Aby k tomu došlo, je třeba uvolnit torzní napětí v nadšroubovicové struktuře, do níž bývá dvojitá spirála DNA v buňkách stočena. To zajišťují enzymy topoisomerasy.

Dva základní typy topoisomerasy působí odlišnými mechanismy. **Topoisomerasa I** rozstřihuje jeden z řetězců dvojitě spirály DNA. Poté, co dojde k uvolnění napětí, jsou oba rozstřižené části řetězce opět spojeny. K uvolnění napětí dochází při otočení oddělené části jednoho řetězce okolo druhé části. **Topoisomerasa II** umí rozstřepit naráz oba řetězce dvojitě spirály DNA. Tím umožní, aby se jiná zachycená dvojitá spirála DNA „vysvobodila“. Pak se opět obě rozstřižená místa znovu spojí. Účinek topoisomerasy je ilustrován na následujícím obrázku, popř. na videu na You Tube (<https://www.youtube.com/watch?v=EYGrEIVyHnU>).



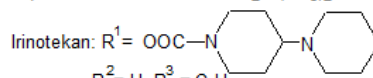
Irinotekan je profarmakum se zvýšenou rozpustností, které v organismu přechází na účinný derivát označovaný jako **SN-38**. Ten sám není použitelný, jako alternativa k irinotekanu je však zkoušen pegylovaný SN-38. Perorálně podávaný nový derivát **gimatekan** obdržel statut léčiva pro vzácná onemocnění, jeho klinické zkoušení v řadě protinádorových indikací pokračuje. **Rubitekan** (Orathecin, 9-nitrokamptothecin) je profarmakem, z něhož vzniká účinný 9-aminokamptothecin až v organismu redukcí, při klinických zkouškách ale neuspěl. Zkoušení některých dalších tekanů deriváty stále pokračuje.

Vedle nových derivátů jsou zkoušeny i nové lékové formy, především liposomální nebo nanočásticový irinotekan



Kamptothecin:  $R^1 = R^2 = R^3 = H$

Topotekan:  $R^1 = OH, R^2 = CH_2-N(CH_3)_2, R^3 = H$



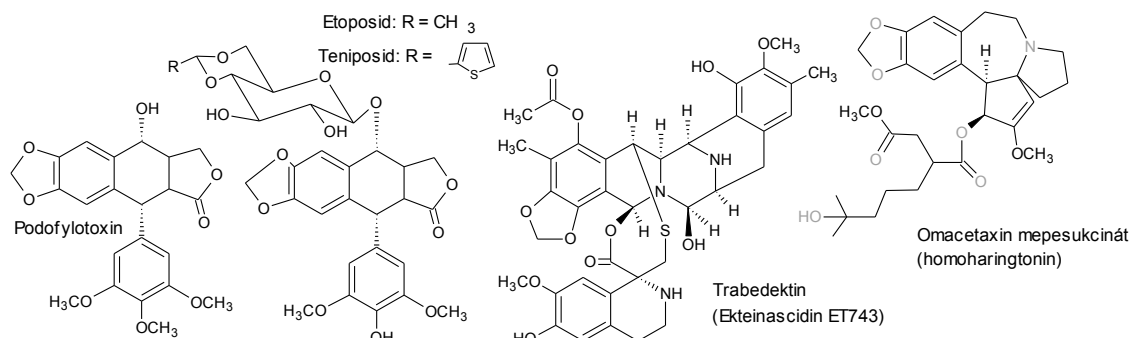
Rubitekan:  $R^1 = R^3 = H, R^2 = NO_2$

SN-38:  $R^1 = OH, R^2 = H, R^3 = C_2H_5$

Gimatekan:  $R^1 = R^3 = H, R^2 = CH=N-O-C(CH_3)_3$

Mezi **inhibitory topoisomerasy II** patří látka s lignanovou strukturou **podofylotoxin** a jeho deriváty, z nichž se v onkologii uplatňují **etoposid** a **teniposid**.

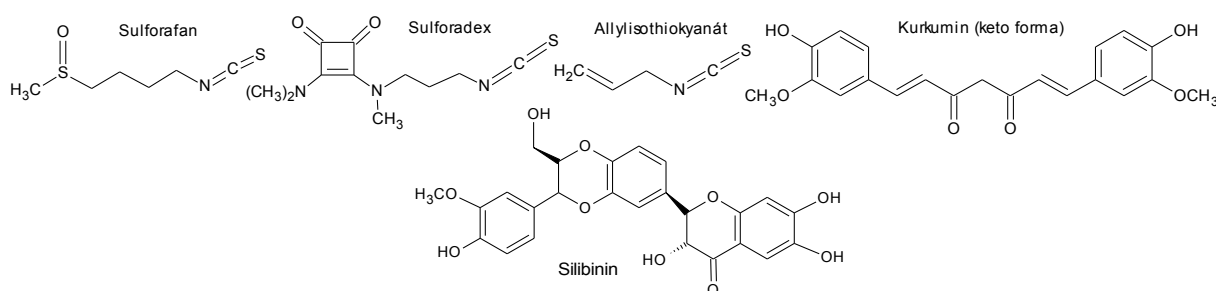
Podofylotoxin je obsažen v kořenech americké rostliny *Podophyllum peltatum*. Je používán k léčbě kožních nádorů a bradavičnatých výrůstků na vnějších genitáliích způsobených papiloma viry, pro jiné než topické použití je však podofylotoxin velice toxický. Široké uplatnění v protinádorové terapii našly však jeho polosyntetické deriváty etoposid a teniposid. Obě látky kromě toho, že jsou protinádorově účinné, synergicky potencují účinek jiných cytostatik. Používají se proto zejména v kombinaci s jinými léčivy (zejména platinovými cytostatiky a cytarabinem) při léčbě nádorů plic, varlat, lymfomu a leukémie.



Zajímavým protinádorově účinným alkaloidem je **trabedektin** (dříve ekteinascinin, ET 743; Yondelis, Pharma Mar), který nebyl izolován z rostlin, ale z mořského živočicha *Ecteinascidia turbinata* (sumka z podkmene pláštěnců). Mechanismus jeho účinku zatím není přesně znám. Používá se k léčbě pokročilých stadií sarkomů měkkých tkání, v říjnu 2015 byl pro tyto indikace povolen FDA. Zkoušen je jeho polosyntetický derivát **lurbinedektin** (PM01183). Již v r. 2012 bylo povoleno používání rostlinného protinádorového alkaloidu **omacetaxin mepesukcinátu** (homoarringtoninu, Synribo, Teva) z hlavotisu peckovitého (*Cephalotaxus harringtonia*, japonský druh tisu) pro terapii chronické myeloidní leukemie. Na rozdíl od taxanů nepůsobí tento alkaloid na tubulin, ale inhibuje translaci mRNA na bílkoviny v ribozomech.

V literatuře lze nalézt řadu údajů o protinádorovém účinku některých dalších přírodních látek. Antioxidační účinky mají isothiokyanáty, jako je např. **sulforafan** obsažený v brokolici, květáku a podobné zelenině, který má indukovat apoptózu v buňkách nádorů prostaty. Jeho účinek má popisovat až 1200 prací. Není stálý, takže použití jako léčiva bylo zatím zkoušeno jen spíše orientačně (32 studií). Zkoušen je ale syntetický isothiokyanát **Sulforadex®**. Křen, hořčice nebo wasabi obsahující **allylisothiokyanát** mají mít preventivní protinádorový účinek.

Z látek neobsahujících síru má preventivní i terapeutický účinek **kurkumin**, hlavní složka kurkumy, žlutého prášku získávaného roztřením usušených oddenků kurkumovníku dlouhého, který propůjčuje barvu kari. Server FDA registroval 108 klinických studií s kurkuminem, zkoušen není jen v nádorových indikacích, ale např. i pro léčbu nebo diagnostiku Alzheimerovy nemoci. Komplikací ale je malá rozpustnost ve vodě a špatná biologická dostupnost kurkuminu. Využijeny proto jsou léčivé formy, které by tento problém překonaly, např. koloidní disperze **Therakurmin CR-011L** („vodorozpustný“ kurkumin) s až 27 x zvýšenou biologickou dostupností.

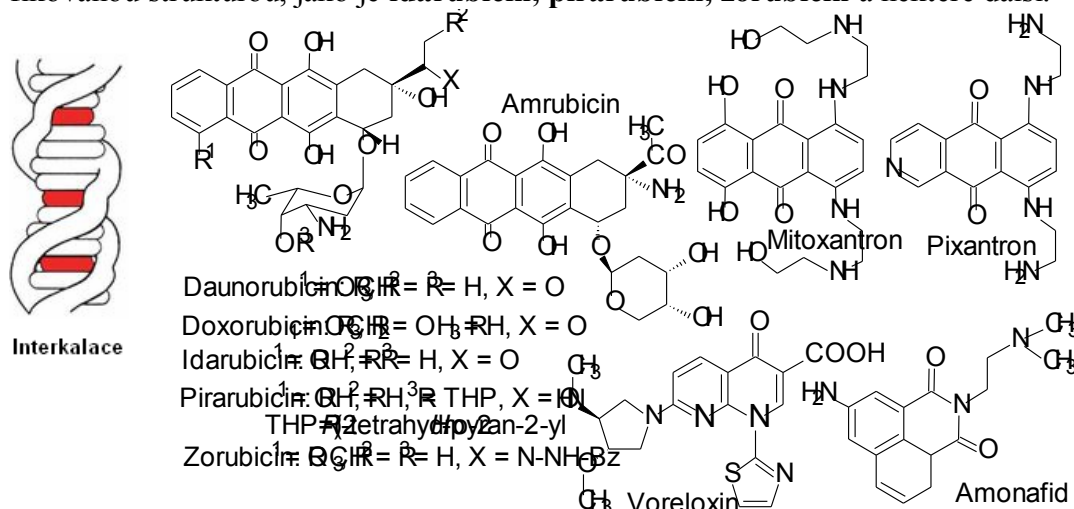


Další zkoušenou protinádorově účinnou rostlinnou látkou je flavolignan **silibinin**, hlavní složka silymarinu, standardizovaného extraktu ze semen ostropestřce mariánského. I jeho problémem je malá biologická dostupnost.

## LO1 D Cytostatická antibiotika a podobné látky

Některé mikroorganismy produkují **cytostatická antibiotika**, která mohou brzdit růst nádorových buněk. Podle mechanismu protinádorového účinku je lze rozdělit na již zmíněné **alkylační látky** s aziridinovou skupinou (**mitomyciny**), **radiomimetika**, tj. látky, které mohou (podobně jako záření) produkovat volné radikály a způsobit tak zlomy dvoušroubovice DNA (**bleomycin**), inhibitory mitosy (**epothilony**) a konečně **interkalační látky**.

Interkalace (vmezezení) je zasunutí cytostatika s planární strukturou mezi dvojitou spirálu DNA, což pak blokuje replikaci a transkripci. Interkalační látky přitom většinou také inhibují topoisomerasu II. Chemicky to jsou **deriváty anthracyklinu**. Používají se od 60. let, zejména v kombinované terapii. Největší uplatnění mají **doxorubicin** (dříve nazývaný adriamycin, při označování kombinací se stále používá zkratka A) a **daunorubicin**, dále pak látky s modifikovanou strukturou, jako je **idarubicin**, **pirarubicin**, **zorubicin** a některé další.



Anthracyklinová antibiotika mají řadu nepříznivých účinků, především jsou vysoce kardiotoxická. Byly proto hledány možnosti, jak tyto účinky potlačit. Jednou je pegylace, navázání na polyethylenglykol, navázání na albumin (**aldoxorubicin**), jinou uzavření do liposomálních částic (do podobné formy, jako v případě liposomálního cytarabinu; liposomální kombinace cytarabinu s daunorubicinem CPX-351 v poměru 5:1 je statně úspěšně klinicky zkoušena při léčbě akutní myeloidní leukemie). Další možností potlačení vedlejších účinků protinádorově účinných antibiotik je navázání cytostatika na polymerní nosič současně s protilátkou proti nádorovým antigenům. Ta „polymerní léčivo“ nasměruje k nádorovým buňkám, které mohou léčivo pohltit endocytózou. V buňce odštěpí lysosomální enzymy léčivo a to buňku zahubí. Konjugáty protinádorových antibiotik doxorubicinu nebo daunorubicinu s poly(hydroxypropylmethakrylamidem) s navázanou protilátkou jsou řadu let studovány v Ústavu makromolekulární chemie a Ústavu molekulární genetiky AV ČR ve spolupráci s britskými a americkými vědci. Jejich zkoušení zahájila Zentiva, ale když se Zentiva stala součástí koncernu Sanofi, byly klinické zkoušky ukončeny.

Charakter interkalátorů a současně i inhibitorů topoisomerasy II má také několik syntetických léčiv s planární strukturou, které lze považovat za příbuzné látky s anthrachinonovými antibiotiky.

Patří mezi ně především syntetický anthracyklinový derivát **amrubicin**, který je od r. 2002 na trhu v Japonsku, kde se používá k léčbě nádorů plic. Klinické zkoušky jeho kombinace s cisplatinou ale ukázaly, že kombinace irinotekanu s cisplatinou poskytuje lepší výsledky. Další interkalátory mají sice rovněž planární molekulu, ale odlišnější strukturu. Nejstarším z nich je **mitoxantron** vyráběný i v ČR, který se nepoužívá jen jako protinádorový lék, ale i při léčbě roztroušené sklerózy. Několik dalších nových léčiv s planární strukturou a charakterem interkalátorů postoupilo do závěrečných fází klinického testování. Je mezi nimi azaanalog anthrachinonu **pixantron** (Pixuvri, Cell Therapeutics), naftyridinový derivát **voreloxin** (SNS-595, Sunesis) v r. 2009 schválený jako lék pro „lék sirotek“ k léčbě akutní myeloidní leukemie a je úspěšně zkoušen při léčbě nádorů vaječníků rezistentních na platinová cytostatika a substituovaný benzoisochinolindion **amonafid** (Quinamed, Antisoma).

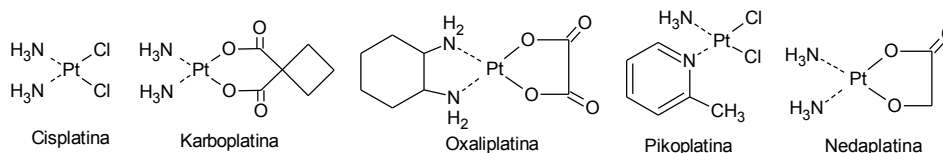
## L01 X Jiná cytostatika

Do této skupiny patří řada látek, které zatím nebyly zařazeny do žádné z předchozích skupin a které mohou být v budoucnosti přeřazeny do nových skupin ATC klasifikace.

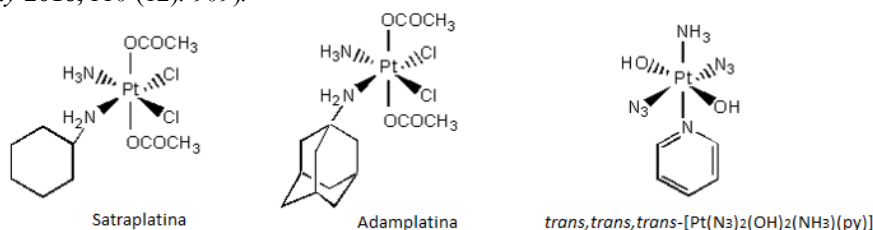
Jsou to především platinová cytostatika, deriváty hydrazinu, hydroxymočovina a některé další látky. Dále jsou sem zařazena i léčiva pro „cílenou protinádorovou terapii“, jako jsou senzitivátory pro fotodynamickou nebo radiační terapii, inhibitory proteinkinas, některé další specifické nízkomolekulární protinádorové léky. Do skupiny L01 X jsou zařazena i „biologická léčiva“, tj. různé biopolymery, jako jsou terapeutické enzymy, monoklonální protilátky, oligonukleotidy apod. Jde tedy o velmi rozsáhlou a různorodou skupinu protinádorových léčiv, které budou předmětem i následujících přednášek

**Cytostatické deriváty platiny** mají podobný účinek jako alkylační cytostatika. Váží se koordinační vazbou na dusík bázi DNA, zejména guaninu. Protože jsou bifunkční, mohou propojit dvě báze ze stejného nebo komplementárního řetězce DNA. Tím účinně blokují replikaci a transkripci DNA. Patří mezi nejpoužívanější cytostatika.

Do protinádorové terapie se deriváty platiny dostaly spíše náhodou. V r. 1964 studoval americký biofyzik Rosenberg vliv elektrického pole na dělení buněk. Při svých pokusech umístil suspenzi bakterií *Escherichia coli* v roztoku chloridu amonného mezi dvě platínové elektrody, do nichž zavedl elektrický proud. Překvapující bylo, že se buňky přestaly dělit. Vysvětlení nebylo snadné, ale nakonec se ukázalo, že příčinou byl vznik komplexu dvojmocné platiny, cis-diammindichloroplatiny, „**cisplatiny**“, který se tvořil z „inertního“ kovu elektrod a  $\text{NH}_4\text{Cl}$  pod vlivem elektrického proudu a světla. Rosenberga pak napadlo vyzkoušet, zda tento komplex nebude také inhibovat růst nádorových buněk. Výsledek byl kladný. Na konci 60. let následovaly zkoušky na zvířatech a od r. 1971 byly prováděny klinické zkoušky. Od r. 1979 se cisplatina začala rutinně používat v protinádorové terapii, a to jak samotná (v „monoterapii“), tak i v kombinaci s dalšími cytostatiky s jiným mechanismem účinku. Současně byla syntetizována a zkoušena platínová cytostatika 2. generace se sníženou toxicitou. Z nich byl nejspěšnější derivát cyklobutandikarboxylové kyseliny, **karboplatina**, která je dnes nejpoužívanějším platínovým cytostatikem. Nejnovějším povoleným platínovým cytostatikem přípravkem je **oxaliplatina**, komplex platiny s (1*R*,2*R*)-diaminocyklohexanem a kyselinou šťavelovou (Eloxatin, Sanofi-Synthelabo). Řada dalších platínových cytostatik byla zkoušena, z platnatých komplexů zejména pikolinový komplex, **pikoplatina** a japonský přípravek **nedaplatina**, komplex s kyselinou glykolovou, zatím ale žádný další  $\text{Pt}^{\text{II}}$  komplex nebyl povolen.



Z dalších derivátů jsou zajímavé některé komplexy čtyřvalentní platiny, které lze považovat za profarmaka: aby byly cytostaticky účinné, musí být v organismu nejprve být redukovány na planární platnaté komplexy. K redukci přitom přednostně dochází v hypoxických nádorových buňkách. Jejich další výhodou je, že mohou být podávány orálně, ve formě tobolek. Nejdále pokročil vývoj **satraplatiny** (JM 206, Orplatna, Pharmion), která se v kombinaci s prednisonem dostala až do fáze III klinických zkoušek k léčbě metastazujících nádorů prostaty nereagujících na hormonální léčbu. Výsledky však nebyly uspokojivé a firma Pharmion proto stáhla žádost o registraci. Podobným komplexem je **LA-12, adamplatina**, originální platínové cytostatikum s adamantanovým ligandem, které bylo vyvinuto v brněnské Lachemě. Adamplatina je účinná i vůči nádorům rezistentním vůči cisplatině. Pro dokončení klinických zkoušek se nepodařilo nalézt kapitálově silného partnera. Zajímavými platínovými cytostatiky jsou komplexy čtyřvalentní platiny s azidovými ligandy, např. **trans, trans, trans-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(py)]**, na jehož studiu se ve spolupráci s britskými vědci podíleli i pracovníci Biofyzikálního ústavu AV ČR v Brně. Komplexy je stabilní a netoxické, působením světla z nich ale vznikají vysoce cytotoxické deriváty, řádově účinnější než cisplatina, které působí i na nádorové buňky rezistentní na jiná platínová cytostatika. Studovány jsou i možnosti cílené dopravy Pt cytostatik do nádorových buněk pomocí liposomů nebo nanočástic (viz *Chem.listy* 2016, 110 (12): 909).



Protinádorová účinnost byla zjištěna i u komplexů palladia, osmia (komplex FY46 má být 49x účinnější než cisplatina) a ruthenia (rutheniové komplexy jsou studovány i na Ceitecu) a dokonce i u komplexů neplatínového kovu, zlata.

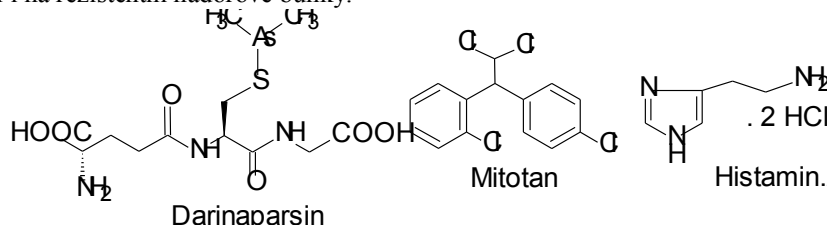
Z neplatínových cytostatik skupiny L01 X je třeba zmínit několik jednoduchých sloučenin.

**Hydroxymočovina** s jednoduchou molekulou  $\text{NH}_2\text{CONHOH}$  inhibuje enzym ribonukleotidreduktasu a tím brzdí vznik deoxyribonukleotidů, není však řazena mezi antimetabolity. Používá se v kombinacích s dalšími cytostatiky při léčbě chronické myeloidní leukemie a některých typů melanomů, uplatňuje se však i při léčbě AIDS, při potlačování bolesti u pacientů trpících srpkovou anémií a při léčbě psoriázy.

Po chemické stránce je ještě jednodušší jedno „nové“ (povolen v r. 2000) cytostatikum – **oxid arsenitý** (Trisenox, Cell Therapeutics). Používá se k léčení akutní promyelocytické leukemie, zkouší se u dalších typů leukemie a mnohočetného myelomu. K léčbě pevných nádorů byly připraveny „nanokontejnery“ s oxidem arsenitým v liposomálním obalu. V mírně kyselém prostředí nádorových tkání je obal narušen, takže se cytotoxický účinek  $\text{As}_2\text{O}_3$  může projevit.

Je zajímavé, že oxid arsenitý byl k léčbě leukemie („leukocythemie“) použit již v r. 1878. Pak však byl vytlačen jinými léky resp. postupy léčby (radioterapie) a teprve až na konci 20. století prožil svoji renesanci.

Zastavení růstu nádorových buněk oxidem arsenitým je vysvětlováno vyvoláním tvorby cytotoxicky působících volných radikálů, zásahem do buněčného cyklu, indukci apoptózy apod. Předpokládá se přitom, že v organismu je oxid arsenitý enzymaticky přeměněn na dimethylarsinoderivát glutathionu. Tento derivát, který byl dokonce připraven jako léčivo (**darinaparsin**, Zinapar, Zio Oncology), je při vyvolání apoptózy účinnější, než oxid arsenitý a působí i na rezistentní nádorové buňky.



V r. 2011 byly zahájeny klinické zkoušky jiné jednoduché anorganické sloučeniny, **oxidu hafničitého** (NBTXR3, Nanobiotix). Ten působí jiným mechanismem – zesiluje účinek záření při radioterapii. Po intratumorální aplikaci a ozáření emitují nanočástice krystalického  $\text{HfO}_2$  elektrony, které v nádorových buňkách vyvolávají vznik volných radikálů v mnohem větší míře než samotné záření. Zajímavostí je, že FDA klasifikuje  $\text{HfO}_2$  jako léčivo, zatímco EMA jako léčebnou pomůcku.

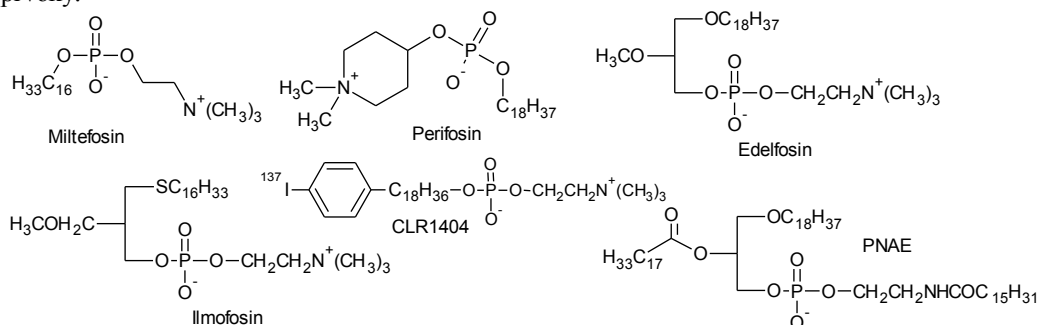
V radioterapii slouží **alfaradin** (Xofigo), chlorid radnatý, derivát izotopu  $^{223}\text{Ra}$ , schválený v r. 2013 pro léčbu kostních metastáz. Radium může v kostech nahrazovat vápník. V radioterapii bylo využíváno v první polovině 20. století, pak zájem o něj opadl. Nevýhodou přirozených izotopů radia  $^{226}\text{Ra}$  a  $^{228}\text{Ra}$  jsou dlouhé poločasy rozpadu.  $^{223}\text{Ra}$  se připravuje uměle, má poločas rozpadu jen 11,4 dní, což je pro terapii ideální. Emituje  $\alpha$  záření, které má jen velmi krátký dosah – působí jen na několik (2-10) okolních buněk, takže poškozuje zdravé buňky podstatně méně než  $\beta$  nebo  $\gamma$  záření. Po injekčním podání  $^{223}\text{RaCl}_2$  se radium zachytí v kostech, kde likviduje metastázy, nezachycená radnatá sůl se z těla rychle vylučuje. V radioterapii se používají také komplexy umělých radionuklidů lutecia-177 a aktinia-225,  $^{177}\text{Lu}$  a  $^{225}\text{Ac}$ .

K likvidaci nádorů lze využít i teplo, které vzniká při aplikaci magnetického pole na nanočástice  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  dopované gadoliniem. Tepelný efekt přitom zvyšuje cytotoxický účinek doxorubicinu, který byl ve zkoušeném přípravku na magnetické částice navázán

**Mitotan**, 1-o-chlorfenyl-1-p-chlorfenyl-2,2-dichlorethan (Lysodren, Bristol-Myers Squibb), jeden z isomerů insekticidu DDD (analog DDT), blokuje glukosa-6-fosfátdehydrogenasu a tím i tvorbu NADPH, koenzymu, který se účastní hydroxylací steroidů a hraje tedy důležitou roli při biosyntéze kortikoidů. Používá se k léčbě nádorů kůry nadledvinek.

**Histamin dihydrochlorid** (Ceplene, EpiCept Corp.) byl povolen v r. 2008 v EU pro léčbu akutní myeloidní leukemie (AML). V kombinaci s interleukinem 2 snižuje riziko návratu onemocnění. V USA povolen zatím nebyl. Důvodem mohou být nežádoucí účinky histaminu, který je neurotransmitérem vyvolávajícím imunitní odezvu (alergie) a záněty.

Z dalších „jiných cytostatik“ jsou zajímavá **analoga fosfolipidů**, alkylyfosfolipidy. Tyto látky jsou odbourávány v normálních buňkách alkyglycerolmonooxygenasou, která však není obsažena nebo je deficitní v nádorových buňkách. To vede k nahromadění lysofosfolipidů v buňkách a následně ke změnám v buněčné membráně a tím narušení jejich integrity. Lysofosfolipidy ale také inhibují fosfolipasu C, blokují vazbu růstových faktorů na receptory buněčných membrán a tím ovlivňují buněčnou signalizaci a rovněž i aktivují imunitní systém organismu. Tím mohou potlačovat růst a dělení nádorových buněk. Protinádorové účinky přirozených alkylyfosfolipidů z oleje z jater grónských žraloků byly zjištěny švédskými vědci již počátkem 60. let. V 80. letech minulého století byla připravena řada syntetických derivátů, v protinádorové terapii však zatím našel uplatnění jen nejjednodušší z nich – **miltefosin** (Miltex, Baxter) jako topický přípravek používaný při paliativní léčbě kožních metastáz nádorů prsu. Je to n-hexadecylester cholinfosfátu, který byl primárně určen k léčbě leishmaniózy, parazitárního onemocnění způsobeného prvoky.





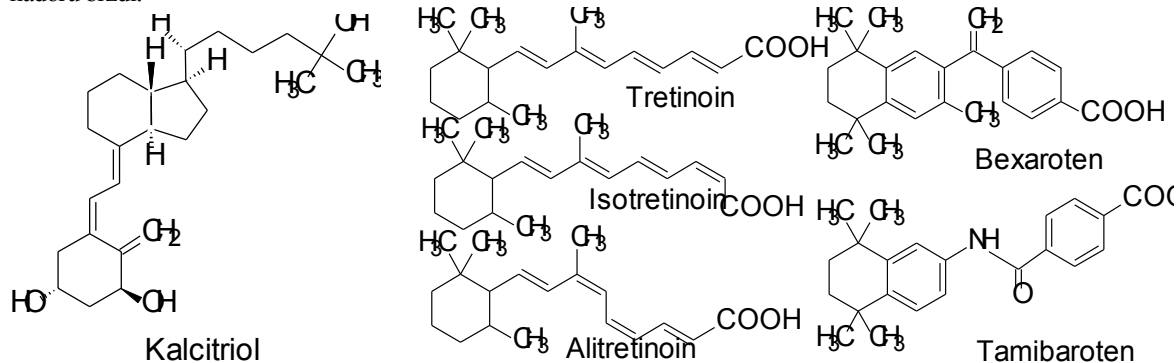
Z dalších analog fosfolipidů byl s neúspěšným výsledkem zkoušen **perifosin**, vnitřní sůl 4-oktadecylfosforyloxy-1,1-dimethylpiperazina. Klinické zkoušky **edelfosinu**, 1-O-oktadecyl-2-O-methyl-*rac*-glycero-3-fosfocholín a **ilmofosinu**, 1-hexadecylthio-2-methoxymethylpropan-3-oxifosfocholín zahájené již před 20 roky přinesly řadu slibných výsledků, zatím však nevedly k povolení těchto látek. Syntetický fosfolipid **CLR1404** (18-(p-[<sup>127</sup>I]-jodfenyl)octadecylfosfocholín) má sice sám protinádorový účinek, slouží však spíše jako nosič k zacílení navázaného radioaktivního jodu na nádorové buňky neuroblastomu nebo mnohočetného myelomu.

Mezi protinádorově účinné fosfolipidy lze zařadit i **plasmanyl-N-acyl-ethanolamin** (PNAE). Ty izoloval dr. Kára z ÚOChB ČSAV v polovině 80. let z preparátu „Cancerolyt“ vyráběného z vajec s kuřecími zárodky. Hlavní složkou byl 1-O-oktadecyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-fosfo-(N-palmitoyl)-ethanolamin. Studium PNAE vycházelo z myšlenky, že ve žloutku by měla být látka, která poskytne signál pro diferenciaci tkání ptačího embrya a že tato látka by podobně mohla působit na dediferencované nádorové buňky. Později byly tyto představy korigovány a účinek byl připsán narušení buněčných membrán nádorových buněk, resp. indukci apoptózy. Izolace čistého preparátu PNAE byla poměrně pracná. K údajně úspěšným klinickým zkouškám v letech 1976-1977 nebyl použit zcela definovaný preparát, zkoušky byly provedeny na malém souboru pacientů, nebyly kontrolované proti placebu a negativní výsledky nebyly uváděny. K navození účinku byly zapotřebí značně vysoké dávky PNAE. Látka není stálá, syntéza je obtížná a pro izolaci PNAE v dostatečném množství, by bylo třeba zpracovat nejméně šestinu tuzemské produkce vajec. České farmaceutické firmy proto o preparát neprojevily zájem. Výroby přípravku s nespécifikovaným množstvím účinné látky se pak ujala firma Areko původně zaměřená na likvidaci nebezpečných odpadů. V polovině roku 1999 byl na český trh uveden následovník Cancerolytu pod názvem Ovosan a později i gel Transovosan. Jejich řádné klinické hodnocení neproběhlo a jako léčiva nebyly proto povoleny. Starší nabídka Ovosanu na Internetu ([www.ovosan.cz](http://www.ovosan.cz)) ale popisovala některé případy vyléčení rakoviny, popř. zmírnění metastázujícího nádorového onemocnění tak, jako by byly dosaženy jen díky léčbě Ovosanem. Přitom byl Ovosan používán pouze jako doplněk chemoterapie. Reklama proto nespĺňovala etický kodex. Nyní je nabízen jako doplněk stravy a Transovosan jako přípravek léčebné kosmetiky a účinky jsou popisovány opatrněji. Nicméně běžný zákazník asi nepostřehne, že účinnost přípravku je sice vysvětlována obsahem PNAE, ten však není nikde uváděn – pouze je zmíněno, že 1 kapsle Ovosanu obsahuje 150 mg vaječného extraktu o neznámém složení. Přitom je přípravek poměrně drahý: pokud se používá při nádorovém onemocnění, pak má pacient první měsíc užívat 3 x denně po 3 kapslích, pak souběžně s jinou terapií 3 x po 2 kapslích denně. Jedno balení s 90 kapslemi přitom stojí 2.090 bez poštovného, jeden měsíc doplňkové léčby tak bude stát pacienta zhruba 6.300 Kč, tříměsíční léčba 14.700 Kč! (viz <http://schoupal.blog.idnes.cz/c/431879/Ovosan-Lek-na-rakovinu-nebo-jen-predrazeny-doplněk-stravy.html>)

**Vitaminy** nejsou podle ATC klasifikace řazeny mezi protinádorové léky. Některé vitaminy mohou růst nádorových buněk brzdit, uplatňují se však hlavně v prevenci.

Před časem byly v protinádorové terapii velmi populární "megadávky" (několik g denně) **vitaminu C**. Řádné klinické studie ale jejich proklamovanou terapeutickou účinnost nepotvrdily. Antioxidační účinky má **vitamin E**, jehož schopnost vychytávat volné radikály se ale hlavně využívá k potlačení kardiotoxicity anthracyklinových antibiotik.

Zřetelné protinádorové účinky mají deriváty vitaminů D a A, **deltanoidy** a **retinoidy**: mohou brzdit proliferaci nádorových buněk, nastartovat jejich buněčnou smrt, potlačovat nádorovou transformaci buněk a naopak navodit rediferenciaci nádorových buněk. **Kalcitriol**, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (Asentar, Novacea) sice navozoval diferenciaci nádorových buněk, jeho širšímu použití v onkologii však byl na závalu hyperkalcemizující účinek. Neúspěšně byl zkoušen při kombinované léčbě rezistentních nádorů prostaty. Různých deltanoidů bylo připraveno a zkoušeno na 3000, některé látky i s potlačením vlivem na metabolismus vápníku, do terapie však nepronikly. V poslední době je pozornost věnována bromacetylderivátu kalcitriolu **AMPI-109**, který inhibuje fosfátasu PRL-3. Zvýšené množství tohoto enzymu podporuje růst, migraci a invazi buněk nádorů prsu, střev, prostaty apod. do jiných tkání, inhibitor AMPI-109 metastázování primárních nádorů brzdí.



Podstatně širší uplatnění v protinádorové terapii mají naopak **retinoidy**. Z nich se používá především **tretinooin**, kyselina all-*trans*-retinová, ATRA, (Vesanoind, Roche). Podává se perorálně ve formě kapslí při léčbě akutních leukemií, účinná je zejména jeho kombinace s oxidem arsenitým. Hlavní použití tretinooinu je však při léčbě akné, kdy se aplikuje ve formě krému. Určité problémy působí jeho nežádoucí vedlejší účinky, zejména jeho teratogenita.

Léčebné účinky mají i geometrické isomery tretinoinu – **isotretinoin** (kyselina 13-*cis*-retinová, Roaccutan, Roche) resp. **alitretinoin** (kyselina 9-*cis*-retinová, Panretin gel, Ligand Pharmaceuticals), které však mají více nežádoucích účinků. Isotretinoin se používá jen při akné, alitretinoin při léčbě kožních lézí spojených s Kaposiho sarkomem – nádorovým onemocněním provázejícím AIDS. Novými protinádorovými léčivy jsou analoga retinoidů, **tamibaroten** (Tamibarot) účinný proti akutní promyeololytické leukemii rezistentní na tretinoin a **hexaroten** (Targretin) používaný při léčbě kožních T-lymfomů a zkoušený, údajně s úspěšnými výsledky, při léčbě Alzheimerovy nemoci. Ve fázi II/III klinického zkoušení u jaterního karcinomu je acyklický retinoid **peretinoin**, (2E,4E,6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-2,4,6,10,14-pentaenová kyselina.

### Protinádorovými léky se staly i některé **enzymy**

Asparaginasa katalyzuje štěpení L-asparaginu na kyselinu asparagovou. Asparagin je prekurzorem purinových složek DNA a podílí se na stavbě některých bílkovin. Nádorové buňky na rozdíl od buněk normálních nejsou schopné jej syntetizovat v dostatečném množství. Intravenózní podání asparaginasy proto zbavuje nádorové buňky přísunu látky nezbytné pro jejich růst a další dělení. Vyčištěné mikrobiální enzymy z *Escherichia coli* (Kidrolase, Thiessen; Elspar, Ovation Pharma), *Erwinia carotovora* nebo *Erwinia chrysanthemi* (Erwinase, EUSA Pharma) se používají k léčbě akutní lymfoblastické leukemie. Asparaginasa nemá toxické účinky běžných cytostatik, na druhé straně může být jako cizorodá bílkovina vyvolávat nežádoucí imunitní odpověď. Nižší imunogenní účinky má **pegaspargasa** (Oncospar), asparaginasa z *E. coli* navázaná na polyethylenglykol. Ta je současně i stabilnější než volný enzym. Jako léky pro vzácná onemocnění (léky „sirotci“, orphan drugs) byly nově povoleny enzymové preparáty Hepacid, **pegylovaná arginindeimidasa** pro léčení jaterních nádorů, jejichž buňky neumí samy syntetizovat arginin (další podobný enzymový preparát **ADI-PEG 20** fy Polaris je klinicky zkoušen při léčbě malobuněčných nádorů plic) a **ranpirnasa** (Onkonase, Alfacell), ribonukleasa, která byla původně izolována z oocytů žáby *Rana pipiens*. Ranpirnasa se endocytózou dostává do buněk, kde štěpí transferové ribonukleové kyseliny. Povolena je pro léčbu mesotheliomu, zkouší se u nádorů plic. Již zmíněná **glukarpidasa**, enzym detoxikující methotrexát, není protinádorovým, ale pomocným léčivem.

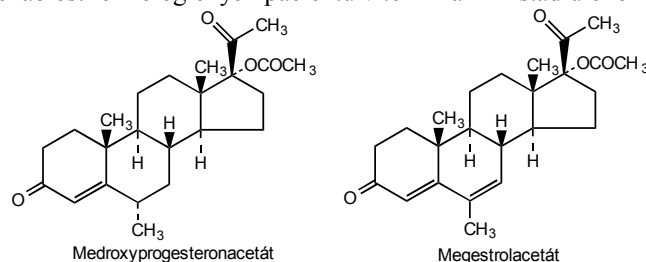
### Skupina L02 ATC klasifikace: Endokrinní terapie

Růst nádorů prsu, vaječníků a ženských pohlavních orgánů a nádorů prostaty u mužů, je stimulován pohlavními hormony. V léčbě se proto začalo využívat chirurgické odstranění endokrinních žláz (vaječníků nebo varlat), v nichž jsou hormony produkovány. Pak byla kastrace nahrazena podáváním ženských hormonů mužům a naopak: estrogeneru k léčbě nádorů prostaty, testosteronu u nádorů prsu. Růst hormonálně závislých nádorů tak byl sice potlačen, ale vlastní účinek hormonů léčbu komplikoval. Další vývoj přinesl antagonisty hormonů, antiestrogeny a antiandrogeny, které blokují buněčné receptory a tím i přenos signálů, které hormony přinášejí. Kromě nich se začaly používat látky blokující produkci hormonů v nadledvinkách a pohlavních žlázách – analoga gonadoliberinů a inhibitory enzymů účastnících se biosyntézy estrogenů a androgenů.

### L02A Hormony a příbuzné látky

ATC skupina L02A má podskupiny L02AA Estrogeny, L02AB Progestogeny, L02AC Analoga hormonu uvolňujícího gonadotropin a L02AX Jiné hormony. V současné onkologii se používají hlavně léčiva podskupin L02AB a L02AC. Estrogeny mají spíše jiné uplatnění a skupina L02AX je zatím prázdná.

**Progestogeny** neboli gestageny jsou ženské hormony, které řídí přípravu a průběh těhotenství. Z látek s gestagenním účinkem se v onkologické praxi používá **medroxyprogesteron acetát**, 17- $\alpha$ -acetoxy-6- $\alpha$ -methylprogesteron. Ten mimo jiné inhibuje sekreci gonadotropinů v hypofýze, což pak má za následek potlačení tvorby estrogenů. Vyznačuje se dlouhodobým působením. Podobný účinek, avšak řádově kratší biologický poločas, má **megestrolacetát**, 17- $\alpha$ -acetoxy-6-methylpregna-4,6-dien-3,20-dion. Jako protinádorová léčiva se gestageny používají již jen jako léky třetí volby. Uplatnění však našly pro své vedlejší účinky – podpora chuti k jídlu, zvyšování retence tekutin, zvyšování tělesné hmotnosti, tlumení bolesti, vyvolávání lehké euforie a překonávání kachexie – ochablosti onkologických pacientů v terminálním stadiu onemocnění.





Produkce pohlavních hormonů je řízena z hypothalamu, spodní části mozku, kde je periodicky sekretován peptidický hormon gonadoliberin. Ten pak prostřednictvím receptorů v hypofýze, podvěsku mozkovém, řídí sekreci dalšího hormonu, gonadotropinu, který ovlivňuje produkci pohlavních hormonů. **Analoga gonadoliberinu**, hormonu uvolňujícího gonadotropin, mohou receptory v hypofýze ovlivnit zastavením sekrece gonadotropinu a tím i produkce steroidních hormonů ve varlatech nebo vaječnicích. Výsledkem je „farmakologická kastrace“, která je vratná (na rozdíl od chirurgické).

Analoga gonadoliberinu jsou oligopeptidy, u nichž je vhodnými modifikacemi molekuly změněn její charakter. První generace těchto látek, **goserelin**, **leuprorelin**, **buserelin** a **triptorelin** má molekulu relativně málo pozmeněnou (náhrada glycinu D-aminokyselinou, popř. záměna nebo koncového glycinamidu ethylaminem nebo azaglycinamidem). Na receptor působí spíše jako agonisté, který sekreci gonadotropinu zprvu přechodně zvýší a teprve pak ji zpětnovazebním mechanismem potlačí. Přechodné zvýšení produkce gonadotropinu a následně pohlavních hormonů se využívá při léčbě poruch pohlavních orgánů, potlačení jeho tvorby zejména při léčbě nádorů prostaty. Analoga gonadoliberinu jsou velmi účinná, pro měsíční léčbu stačí 4 mg látky podávané v depotní formě – dispergované v biodegradabilních kopolymerech kyseliny glykolové a mléčné. Kopolymer s oligopeptidem se implantuje pod kůži nebo do svalu ve formě válečku nebo se podává injekčně jako suspenze kuliček, popř. tekutá disperze, která při zchlazení ze 42°C na teplotu těla ztuhne. Kopolymer je v těle postupně odbouráván. Přitom se po dobu jednoho měsíce (u nových typů až čtvrt nebo polovinu roku) postupně uvolňuje účinná látka v koncentraci potřebné pro potlačení tvorby pohlavních hormonů. Peptidy 2. generace mají charakter antagonistů. Působí okamžitě, přechodné zvýšení tvorby gonadotropinu nevyvolávají. Ve své molekule mají zachovány jen 3-4 aminokyseliny původní molekuly gonadoliberinu. Jinak obsahují nepřirozené aminokyseliny, a to nejen D-enantiomery, ale i deriváty, u nichž byly zesíleny hydrofobní i jiné interakce s receptorem. Molekuly takových peptidů obsahují např. 2-naftyl-D-alanin, p-chlorfenyl-D-fenylalanin, 3-pyridyl-D-alanin, N<sup>ε</sup>-isopropyllysin. Schváleny byly zatím dva – **abarelix** (Plenaxis) a na konci r. 2008 **degarelix**, několik dalších peptidických, ale i nepeptidových antagonistů je ve vývoji

gonadoliberin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	GlyNH <sub>2</sub>
buserelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	D-Ser(tBu)	Leu	Arg	Pro	NHEt
goserelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	D-Ser(tBu)	Leu	Arg	Pro	azaGlyNH <sub>2</sub>
leuprorelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	D-Leu	Leu	Arg	Pro	NHEt
triptorelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	D-Trp	Leu	Arg	Pro	GlyNH <sub>2</sub>
abarelix	Ac-D-Nal	pCl-D-Phe	D-Pal	Ser	N-Me-Tyr	D-asp	Leu	iPrLys	Pro	GlyNH <sub>2</sub>
degarelix	Ac-D-Nal	pCl-D-Phe	D-Pal	Ser	pDohpca-Phe	pCa-D-Phe	Leu	iPrLys	Pro	AlaNH <sub>2</sub>

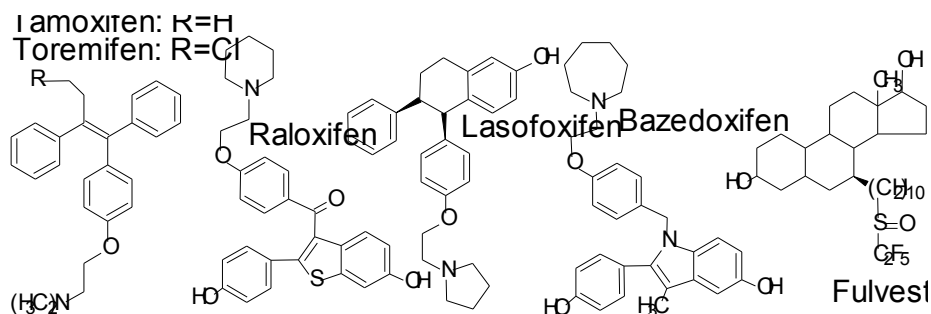
Ac-D-Nal = N-acetyl-β-naftyl-D-alanyl-, pCl-D-Phe = p-chlor-D-fenylalanyl-, D-Pal = 3-(pyridin-3-yl)-D-alanyl-, pDohpca-Phe = p-[(S)-(2,6-dioxohexahydropyrimidin-4-yl)-karbonylamino]-L-fenylalanyl-, p-Ca-D-Phe = p-(karbamoylamino)-D-fenylalanyl-

## L02B Antagonisté hormonů a příbuzné látky.

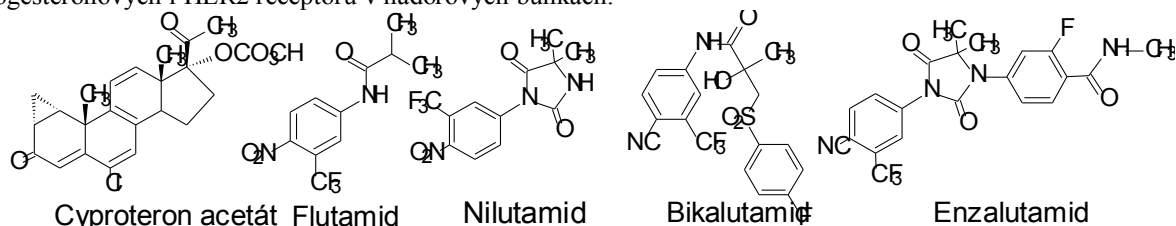
V endokrinní terapii dlouho dominovalo používání **antagonistů hormonů**, které mohou blokovat estrogenní nebo androgenní receptory, pak se k nim přiřadily i **inhibitory aromatasy**.

**Antiestrogeny** se používají při léčbě nádorů prsu už od 70. let 20. století. Největší uplatnění našel **tamoxifen** (viz případovou studii Tamoxifen), podobné antiestrogenní účinky má jeho chlorderivát **toremifen** (Fareston, Orion Pharma). Používají se hlavně při tzv. adjuvantní terapii, tj. po operativním odstranění nádoru prsu k potlačení recidivy onemocnění. Používají se dlouhodobě, po dobu asi 5 let, delší podávání nemá být přínosné. Jako poslední antiestrogen byl k adjuvantní terapii schválen steroidní derivát **fulvestrant**. Zkoušky fulvestrantu byly rozsáhlé, avšak zkušenosti s jeho dlouhodobým podáváním zatím chybí.

Tamoxifen byl před několika lety dlouhodobě zkoušen při chemoprevenci vzniku nádorů prsu u rizikových skupin žen. Ukázalo se, že tamoxifen riziko vzniku nádorů prsu podstatně snižuje, současně však poněkud zvyšuje riziko onemocnění na nádory děložní sliznice, protože může aktivovat estrogenní receptory v pohlavních orgánech. Přínosy tamoxifenu ale výrazně převýšily nevýhody, takže jeho preventivní použití bylo povoleno FDA a později i EMEA. Současně byla hledána selektivnější léčiva. Jako prevence vzniku nádorů prsu byl zkoušen i lék proti osteoporóze **raloxifen** (Evista, Eli Lilly). Ten selektivně aktivuje estrogenní receptory v kostech, v tkáni prsu však působí jako antagonist estrogenu a na estrogenní receptory v ženských pohlavních orgánech vůbec nepůsobí. Nedávno se však zjistilo, že se při dlouhodobém podávání raloxifenu zvyšuje počet mozkových příhod s fatálními následky. Poměrně novými léčivy s podobnými preventivními účinky je **bazedoxifen** (Conbriza, Pfizer) schválený v r. 2010 a **lasofoxifen** (Oporia nebo Fablyn, Pfizer). Ten schválila EMA v r. 2009, ale povolení prodeje zaniklo, protože do 3 let nebyl uveden na trh. V USA firma Pfizer žádost o povolení lasofoxifenu stáhla.

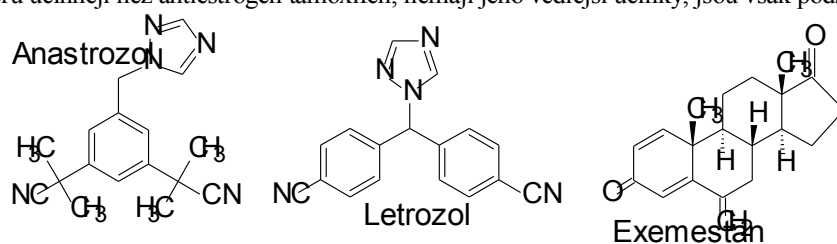


Podobný vliv, jako antiestrogeny na nádory prsu mají na nádory prostaty **antiandrogeny**, antagonisté receptorů pro mužské pohlavní hormony. Prvním byl dnes již spíše zastaralý steroidní derivát **cyproteron acetát**. Nesteroidními antiandrogeny jsou léčiva odvozená od m-trifluormethylanilinu **flutamid**, **nilutamid**, **bikalutamid** a posledním derivátem povoleným v r. 2012 je **enzalutamid** (Xtandi, Astellas Pharma). Tento derivát imidazolidinon-thionu je účinný i při léčbě „trojnásobně negativních“ nádorů prsu, tj. s negativním nálezem estrogenních, progesteronových i HER2 receptorů v nádorových buňkách.

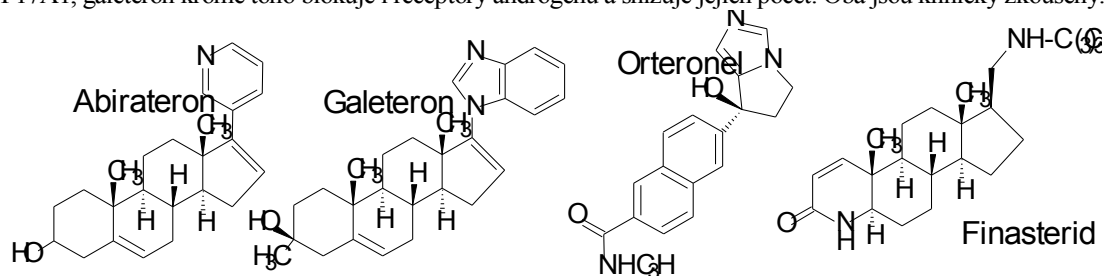


Růst hormonálně závislých nádorů lze potlačit i zabráněním vzniku hormonů. Kromě použití již zmíněných analogů gonadoliberinů toho lze dosáhnout inhibicí některých enzymů metabolismu steroidů. Vznik estrogenů lze zablokovat inhibicí aromatasy, enzymu z rodiny cytochromů, který katalyzuje oxidativní přeměnu androgenů spojenou s přeměnou charakteru kruhu A steroidního skeletu na aromatický.

Nesteroidní inhibitory aromatasy **anastrozol** a **letrozol** a steroidní inhibitor **exemestan** blokují růst estrogenem stimulovaných nádorů účinněji než antiestrogen tamoxifen, nemají jeho vedlejší účinky, jsou však podstatně dražší.



Blokádou enzymů účastnících se tvorby mužských pohlavních hormonů lze potlačit růst nádorů prostaty. Steroidní derivát **abirateron** blokuje tvorbu testosteronu inhibicí 17 $\alpha$ -hydroxylasy/17,20-lyasy, která stejně jako aromatasa patří do rodiny cytochromů (CYP17A1). Abirateron je podáván ve formě 3-acetylderivátu (Zytiga), který je profarmakem, v organismu dochází k jeho rozštěpení na účinný abirateron. Klinické zkoušky u pacientů s pokročilými nádory prostaty, které nereagují na antiandrogeny, byly natolik úspěšné, že etická komise rozhodla o jejich zastavení s tím, že abirateron bude podáván všem pacientům. V dubnu 2011 byl abirateron povolen FDA a následně EMA. Jak už bylo řečeno, mužské pohlavní hormony jsou prekursori ženských pohlavních hormonů. Abirateron je proto zkoušen i při potlačování růstu pokročilých nádorů prsu. **Galeteron** stejně jako nesteroidní derivát naftalenu **orteronel** (TAK-700) inhibují cytochrom CYP17A1, galeteron kromě toho blokuje i receptory androgenů a snižuje jejich počet. Oba jsou klinicky zkoušeny.

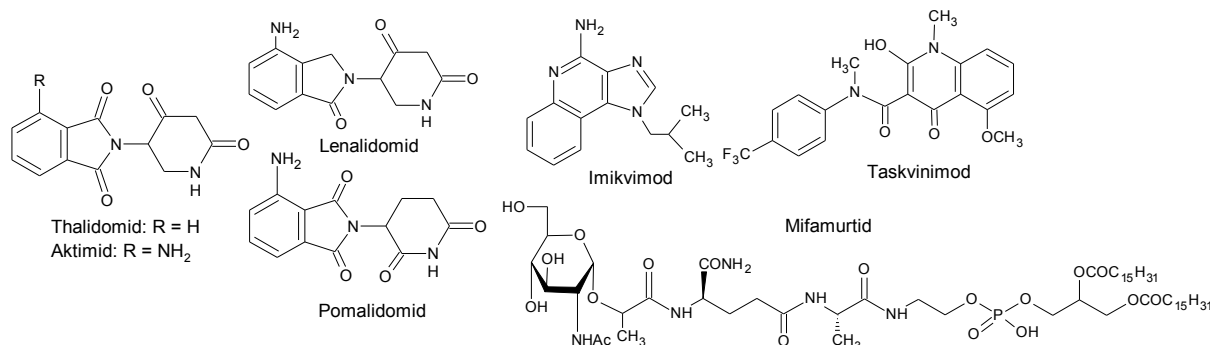


Enzym  $\alpha$ -reduktasu, která převádí testosteron na dihydrotestosteron, blokuje **finasterid**. Ten je primárně určen k léčbě problémů souvisejících se zvětšováním prostaty a k potlačení plešatění, zkoušen ale byl také k prevenci vzniku nádorů prostaty. Přitom se ukázalo, že ve skupině pacientů, kterým byl podáván finasterid, se snížil výskyt nádorů prostaty o 25-30%. Vzniklo však podezření, že finasterid zmenšuje již přítomné nádory, takže rakovina prostaty může pak být diagnostikována pozdě, až v pokročilejších stádiích. To sice bylo později vyvráceno, preventivní podávání finasteridu je však stále považováno za kontroverzní (podobně jako podávání tamoxifenu k prevenci nádorů prsu).

## Skupina L03: Imunostimulační látky – nízkomolekulární imunostimulátory

V důsledku mutací vzniká v těle mnoho nádorově pozměněných buněk, které však imunitní systém zdravého jedince dokáže rozpoznat a zlikvidovat. Nádorová onemocnění se vyvinou, až když dojde k selhání imunitní obrany organismu.

Protinádorová imunoterapie má za cíl rozpoznání nádorových buněk, aktivaci a stimulaci cytotoxických lymfocytů a dalších specifických buněk imunitního systému k likvidaci nádorových buněk. Mnohé imunostimulátory mají charakter biopolymerů a budeme se jimi zabývat později. V této kapitole se věnujeme jen nízkomolekulárním látkám, mezi něž patří především „**imunomodulační léky**“ (Imodulatory Drugs, ImiDs). ImiDy mohou brzdit růst nádorů třemi různými mechanismy. Kromě modulace imunitního systému tím, že ovlivňují funkce přirozených bílkovinných imunomodulačních látek, cytokinů, mají přímý cytostatický účinek a kromě toho brání růstu nových cév zásobujících rostoucí nádory živinami přinášenými v krvi. Prvním léčivem této řady byl **thalidomid**. Původně byl thalidomid vyvinut jako sedativum (Contergan), jeho používání bylo však po snad největším lékovém skandálu 20. století zastaveno. Těhotným ženám, které jej během prvních měsíců těhotenství používaly k potlačení ranní nevolnosti, se rodily "conterganové" nebo také „tuleňovité“ děti s nevyvinutými končetinami. Postižených dětí bylo až 20 tisíc. Příčina teratogenity thalidomidu a příbuzných látek byla spatřována v antiangiogenní účinnosti – měl blokovat vznik cév v rostoucím embryu. Pak se ukázalo, že mechanismus účinku je složitější a spočívá v ovlivnění bílkoviny zvané cereblon. Její ztráta u pokusných ryb žebříček měla za následek defekty ploutví, připomínající poškození conterganových dětí. Před několika léty se thalidomid (Thalomid, Celgene) začal znovu používat, nejprve jako lék proti malomocenství. Poté byl úspěšně využit i při chemoterapii nádorových onemocnění, a to zejména v kombinacích s platinovými cytostatiky.



Nově byla vyvinuta analoga thalidomidu s vyšší protinádorovou účinností, jako je **aktimid**, (CC 4047, Celgene) a zejména **lenalidomid** (Revlimid, Celgene). Ten byl schválen pro terapii mnohočetného myelomu, myelodysplastického syndromu a některých lymfomů, je však podezříván z možnosti vyvolávat vznik druhých nádorů. Nejnovějšími přírůstky této skupiny léčiv jsou **pomalidomid** (Pomalyst, Celgene), který byl povolen v r. 2013 pro léčbu mnohočetného myelomu a **taskvinimod**, úspěšně zkoušený ve fázi III při léčbě nádorů prostaty. Lenalidomid rovněž stimuluje ubikvitinaci a následnou degradaci některých bílkovin proteasomem (viz dále), mezi nimi dvou specifických transkripčních faktorů B-lymfocytů z rodiny bílkovin zvaných Ikaros, které jsou nezbytné pro růst buněk mnohočetného myelomu. **Imikvimod** je 7-isobutylderivát benzo-1-deazaadeninu. Ve formě masti (Aldara) byl povolen v r. 2007 pro léčbu kožních a některých jiných povrchových nádorů. Přesný mechanismus jeho účinku není znám. Ví se však, že aktivuje buňky imunitního systému, některé z těchto buněk pak produkují cytokiny (INF $\alpha$ , IL6, TNF $\alpha$ ).

Jako jiný typ imunomodulátorů byly studovány (mimo jiné i na ÚOChB AV ČR) **muramylpeptidy**, izolované glykopeptidy bakteriálních stěn. Nejjednodušším z nich je muramyl-dipeptid, amid kyseliny muramové s L-alanyl-D-isoglutaminem. Jeho syntetický analog **mifamurtid** (Mepact, Takeda), tripeptid s navázaným fosfatidylethanolaminem byl povolen v Evropě v r. 2009 (v USA povolen nebyl) pro léčbu osteosarkomu, nebezpečného kostního nádorového onemocnění postihujícího hlavně dětské pacienty. Jiný syntetický imunomodulátor **adamantyl-dipeptid** byl vyvinut na Farmakologickém ústavu AV ČR, jeho klinické zkoušky ale nebyly úspěšné a do terapie se nedostal.

Problémem řady nespecifických imunostimulantů je, že při klinických zkouškách lze jen obtížně prokázat jejich jasný terapeutický přínos. Mohou sice působit příznivě na řadu onemocnění, ale jejich přínosy ve srovnání s placebem bývají statisticky málo významné. To pak uzavírá cestu k schválení jejich použití jako léčiva. Pokud nemusí být podávány injekčně a jsou i jinak bezpečné, dostávají se někdy na trh nikoliv jako léčivo, ale jen jako tzv. doplněk stravy.

### Toxicita protinádorových léčiv

Klasická cytostatika působí negativně nejen na nádorové, ale i na všechny ostatní buňky, které se v organismu za normálních podmínek trvale dělí a rostou.

Jsou to zejména buňky kostní dřene, z nichž diferenciací vznikají krevní buňky, buňky epitelu trávicího ústrojí, kožinků vlasů, zárodečné pohlavní buňky a buňky embryonální tkáně. Projevem toxického účinku cytostatik proto jsou poruchy krvetvorby, nevolnost, zvracení a funkční poruchy střevní pasáže (průjemy nebo naopak zácpa), alopecie (vypadávání vlasů), sterilita a poškození plodu (zejména v prvních 3 měsících těhotenství). Tyto problémy bývají dočasné a po vysazení chemoterapie dříve či později vymizí, ovlivňují však kvalitu života pacienta.

Závažným nežádoucím účinkem cytostatik je i poškození imunitního systému, které se projevuje alergiemi na některá cytostatika a imunosupresí, potlačením imunitní odpovědi organismu.

Imunosuprese souvisí do značné míry s poruchami krvetvorby. Některá cytostatika (např. cytarabin nebo cyklofosfamid) však navíc tlumí i protilátkovou odpověď organismu. Výsledkem potlačení imunity je zvýšená citlivost pacienta vůči infekcím. Na druhé straně mohou být imunosupresivní účinky některých cytostatik využity i k terapii některých autoimunitních onemocnění, např. revmatické artritidy (methotrexát) nebo roztroušené sklerózy (mitoxantron).

Cytostatika zasahující buňky na úrovni DNA sice léčí, ale jsou současně kancerogenní, protože při delším podávání mohou způsobit mutace genů a tím vyvolat vznik nádorů i v původně zdravých tkáních. Příčinou vzniku nových nádorů mohou však být i účinky hormonů nebo imunosuprese.

Vedle obecných projevů cytotoxicity mohou některé protinádorové léky poškozovat různé orgány. Kardiotoxicky působí zejména anthracyklinová antibiotika a mitoxantron. Platinová cytostatika a methotrexát poškozují ledviny, cyklofosfamid a zejména ifosfamid škodí močovému ústrojí. Častá je i neurotoxicita projevující se neuropatií (Pt cytostatika, alkaloidy *Vinca*, taxany), encefalopatií a dalšími symptomy trvalého nebo dočasného poškození nervového systému. Méně časté je poškození jater, pankreatu, plic, poruchy vidění a sluchu (cisplatin), vaskulární toxicita a narušení endokrinních funkcí.

Nová, „cíleně směřovaná“ a „biologická“ léčiva působí sice selektivněji než klasická cytostatika, ani ona však nejsou zcela prosta nežádoucích vedlejších toxických účinků

Např. protilátka cetuximab může vyvolávat anafylaktický šok a další závažné imunologické reakce, protilátka trastuzumab je kardiotoxická, kinasový inhibitor lapatinib může poškodit jaterní buňky apod.

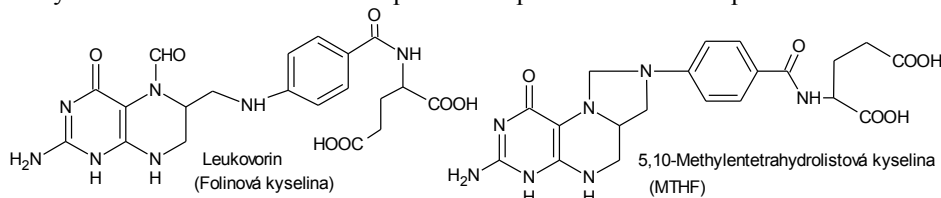
K potlačení nežádoucích účinků léčby cytostatiky slouží antidota, doplňková léčiva a podpůrné prostředky, které dnes tvoří nedílnou součást arsenálu chemoterapie. Antidota umožňují zvýšit účinnost chemoterapie podáváním vyšších dávek cytostatik. Doplňková léčiva a podpůrné prostředky zvyšují kvalitu života pacientů a chrání důležité orgány před dočasným nebo i trvalým poškozením.

## Doplňkové léky

### Antidota a detoxikující látky pro antineoplastickou léčbu

Velká většina dosud zmiňovaných protinádorových léčiv působí nejen na nádorové buňky, ale i na normální tkáňové buňky. Obavy z poškození organismu toxickými účinky často nedovolují, aby cytostatika byla používána v potřebných vysokých dávkách. To snižuje účinnost terapie.

Antidotum **leukovorin**, kyselina folinová (formyltetrahydrolistová) je přirozeným metabolitem s vysokou afinitou k životně důležitému enzymu dihydrofolátreduktase. Při léčení vysokými dávkami methotrexátu nebo jinými antifoláty dochází k zablokování tohoto enzymu a tím vlastně i k otravě organismu. Podání leukovorinu za určitou dobu po methotrexátu kompetitivní inhibicí enzymu zruší a tím umožní zotavení pacienta. Je podáván ve formě vápenaté soli.



Leukovorin je zařazen do ATC skupiny V03AB mezi prostředky proti otravám drogami, kyanidy, těžkými kovy, organofosfáty atd., současně však bývá zařazen i do skupiny V03AF Detoxikující látky pro antineoplastickou léčbu. Leukovorin má dvě asymetrická centra – jedno na zbytku kyseliny glutamové, druhé na tetrahydropteridinovém systému. Běžné preparáty obsahují racemát, v poslední době se však objevil na trhu léčiv i levoleukovorin (Fusilev, Spectrum Pharmaceuticals) s 6-(S)-konfigurací. Jak již bylo zmíněno, leukovorin potencuje účinek 5-fluoruracilu, v této široce využívané kombinaci však nepůsobí jako antidotum. Účinný přitom není samotný leukovorin, ale produkt jeho enzymatické přeměny, **5,10-methylenetetrahydrolic kyselina** (MTHF). Enzym glukarpidasa detoxikující methotrexát byl již zmíněn

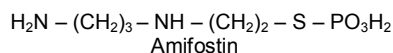
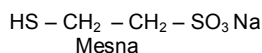
## Detoxikující a chemoprotektivní látky

Klasická cytostatika většinou poškozují buňky, které se v organismu rychle množí. To jsou především nádorové buňky, ale i některé normální buňky, např. buňky kostní dřeně, krvinky a další krevní buňky, dále buňky sliznic, vlasové kořínky apod. Cytostatická léčba nemusí narušovat růst normálních buněk trvale, po vysazení cytostatik se mnohé funkce normálních tkání mohou obnovit. Vedlejší účinky chemoterapie však vždy snižují kvalitu pacientova života.

Některé negativní účinky lze zmírnit volbou vhodného režimu léčby (např. nefrotoxicitu Pt cytostatik dostatečným přísunem tekutin) nebo **podáváním detoxikujících a chemoprotektivních látek**. Tyto látky se však musí podávat opatrně a s rozmyslem, protože mohou (podobně jako leukovorin při léčbě antifoláty) účinek cytostatik zcela eliminovat. K potlačení toxického účinku některých cytostatik na nervovou tkáň, ledviny a močové orgány se používají **sloučeniny síry**.

Alkylující látky a platinová cytostatika přechází v organismu na meziproducty s elektronovým deficitem, které pak reagují s nukleofilními skupinami biopolymerů, např. N<sup>7</sup> guaninu v molekule DNA. Tím brzdí proliferaci nádorových buněk, podobně však může být poškozena i DNA v některých zdravých tkáních. Nukleofilní thiolové sloučeniny mohou meziproducty s elektronovým deficitem inaktivovat. Velmi účinný je thiosíran sodný, ten ale neproniká do buněk. Je-li podán do krevního oběhu, pak může cytostatika zneškodnit ještě předtím, než se dostanou na místo svého účinku v nádorové buňce. Používá se proto jen výjimečně. Přirozenou ochranou látkou organismu je tripeptid **glutathion**,  $\gamma$ -glutamyl-cysteinyl-glycin. Platinová cytostatika mohou glutathion vázat, takže při léčbě jeho koncentrace v buňkách klesá na minimum. Glutathion neproniká přes buněčnou membránu, což omezuje použití syntetického tripeptidu k doplnění jeho hladiny při detoxikaci organismu.

K ochraně buněk výstelky močového ústrojí před urotoxickým účinkem akroleinu, který v organismu vzniká z oxazafosforinových cytostatik, byla vyvinuta **mesna**, sodná sůl 2-merkptoethan-sulfonové kyseliny (Uromitexan, Baxter).



**Amifostin**, S-2-[(3-aminopropyl)-amino]-ethan-thiol dihydrogenfosfát (Ethyol, Schering-Plough) může zneškodňovat různá cytostatika nebo volné radikály, byl uveden do terapeutické praxe. Amifostin je prekurzorem aktivního produktu s thiolovou skupinou. Amifostin je vysoce polární fosforečný ester. Nemůže proto pronikat přes buněčné membrány. Naproti tomu thiol, který vzniká z amifostinu působením alkalické fosfatasy, se do buněk může dostávat poměrně snadno. Alkalická fosfatasa je ve větších koncentracích obsažena v bohatě prokrvených zdravých tkáních. V nádorové tkáni, v níž se nové cévy teprve vytváří, je její obsah jen malý. Aktivní forma amifostinu proto vzniká hlavně v normálních tkáních, kde pak je koncentrace thiolu až 100x vyšší než v nádorové tkáni. Cytostatika tak mohou buňky nádorové tkáně napadat, zatímco jejich účinek na normální tkáň je eliminován interakcemi s thiolem. Podobně může amifostin chránit normální tkáň i před radikály vznikající v organismu při radioterapii. Účinnost amifostinu je však sporná. V USA byl amifostin schválen zrychleným postupem v r. 1996, doplňkové testování však jeho příznivé účinky nepotvrdilo, takže jeho povolení bylo před několika lety zrušeno.

Po podání anthracyklinových antibiotik, jako je doxorubicin, vznikají v organismu reaktivní kyslíkaté radikály, které poškozují lipidy buněčných i mitochondriálních membrán.

Ve většině tkání mohou radikály vznikající po podání anthracyklinů zneškodňovat antioxidantně působící enzymy. V srdeční tkáni je však hladina těchto enzymů malá. Anthracyklinová antibiotika jsou proto kardiotoxická. K potlačení kardiotoxicity mohou být použity „lapače“ („zametače“) radikálů. Těmi jsou výše zmíněné sírné deriváty nebo N-acetylcystein, a také  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), karnitin, flavonoidy (např. kvercetin) a řada dalších látek. K omezení kardiotoxického účinku kyslíkatých radikálů lze však zvolit i jiný přístup – zabránit vzniku radikálů místo jejich zneškodňování. Na vzniku radikálů se podílejí ionty  $\text{Fe}^{3+}$  vytvářející komplexy s anthracykliny. Při redukci  $\text{Fe}^{3+}$  na  $\text{Fe}^{2+}$  přitom vznikají semichinonové radikály, které pak s kyslíkem poskytují kyslíkaté radikály. Některá **chelátotvorná činidla** mohou ionty železa vázat pevněji než anthracykliny a tím vznik kyslíkatých radikálů potlačovat. Z řady zkoušených látek se osvědčil **dextrazoxan**, pravotočivý enantiomer 1,2-bis-(3,5-dioxopiperazinyl)-propanu. Je profarmakem, cheláty  $\text{Fe}^{3+}$  tvoří až propylendiaminotetraoctová kyselina, která z dextrazoxanu v organismu vzniká. Při klinickém zkoušení se ukázalo, že dextrazoxan chrání organismus před kardiotoxickým účinkem doxorubicinu, aniž by přitom snižoval jeho protinádorovou účinnost.

Nově začalo být zkoušeno k potlačení kardiotoxických účinků doxorubicinu použití vaskulárního růstového faktoru B.

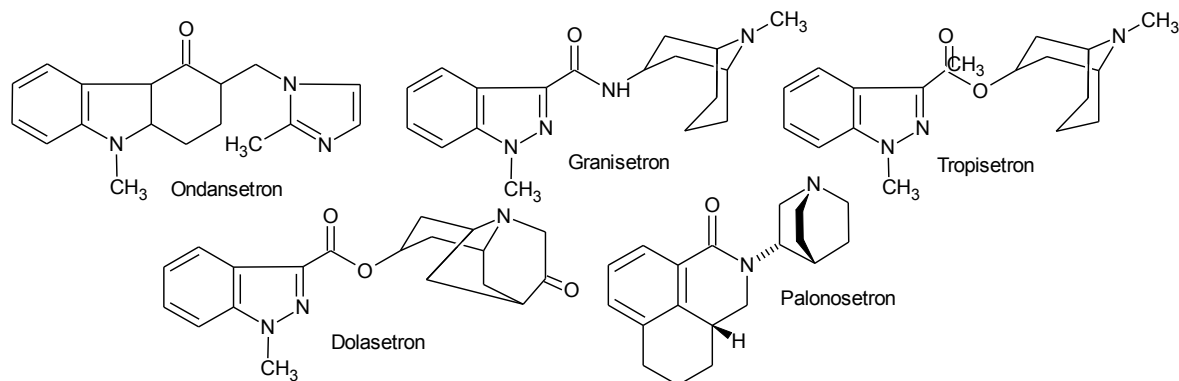
### Potlačování nevolnosti, zvracení a nechutenství.

Nepříznivou komplikací chemoterapie, ale i radioterapie, bývá nevolnost a zvracení. To sice život pacienta neohrožuje, vede však ke zhoršení fyzického stavu spojeného s nutričními problémy a dehydratací. Přitom se zhoršuje i pacientův psychický stav. K potlačení se používají léky proti zvracení, **antiemetika**.

U silně emetogenních cytostatik, mezi něž patří např. cisplatina a dakarbazin, bylo potlačování nevolnosti do počátku 90. let 20. století téměř neřešitelným problémem. Klasická antiemetika, jako např. metoklopramid, bylo třeba podávat ve velmi vysokých dávkách, kdy se již projevovaly jejich nežádoucí účinky.

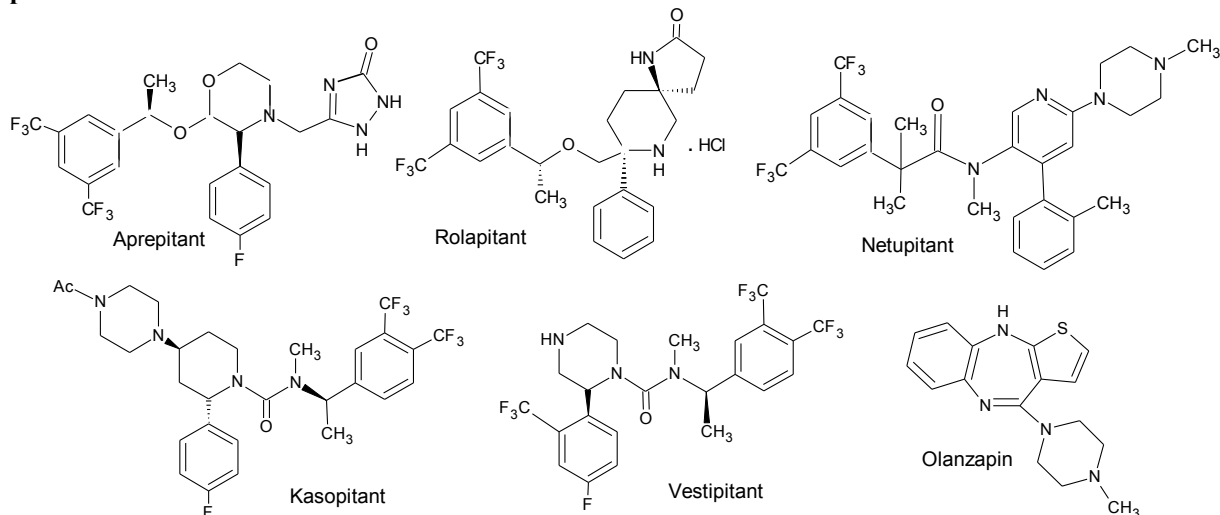
Obrat přinesla až nová antiemetika vyvinutá v 80. letech, která působí jako antagonisté serotoninu (5-hydroxytryptaminu, 5-HT), který má významnou roli při aktivaci emetogenního centra organismu v prodloužené míše. Cytostatika, ale i záření, zvyšují jeho sekreci. Látky blokující serotoninové receptory (5-HT<sub>3</sub> receptory) mohou přenos emetogenních impulsů narušit a tím potlačit nevolnost a zvracení provázející chemoterapii.

Z antagonistů 5-HT<sub>3</sub> receptorů se používají **ondansetron**, 1,2,3,9-tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methyl-1*H*-imidazol-1-yl)-methyl]-4*H*-karbazol-4-on (ten ale může být příčinou srdeční arytmie, nejvyšší gramáž proto musela být stažena z trhu), **granisetron**, *endo*-1-methyl-*N*-(9-methyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-indazol-3-karboxamid, **tropisetron**, 8-methyl-8-azabicyklo[3.3.1]okt-3-yl) ester *endo*-1-*H*-indol-3-karboxylové kyseliny a **dolasetron**, *endo*-hexahydro-8-(3-indolylkarbonyloxy)-2,6-methano-2*H*-chinolizin-3(4*H*)-on. Posledním, velmi účinným přírůstkem antiemetik ze skupiny antagonistů serotoninu používaných v onkologii je od r. 2008 **palonosetron**, derivát isochinolinonu. Palonosetron je nejúčinnějším antiemetikem potlačujícím nevolnost a zvracení, k nimž dochází v prvních 24 hodinách po podání chemoterapie.



Jinou skupinu antiemetik tvoří antagonisté receptoru pro neurokinin 1 (NK1R, také označovaný jako receptor pro tachykinin 1 nebo receptor pro substanci P), který patří mezi receptory spřažené s G-proteinem. Jeho antagonisté mají antidepresivní, anxiolytický a antiemetický účinek. Na rozdíl od antagonistů serotoninových receptorů, které potlačují nevolnost projevující se krátce po podání emetogenních chemoterapeutik, antagonisté NK1R potlačují „opožděnou“ nevolnost a zvracení (po 24–120 hodin). Prvním léčivem v této skupiny se stal **aprepitant** (Emend, Merck), který byl vyvinut jako prostředek pro prevenci zvracení vyvolanému chemoterapií, omezuje ale i kašel pacientů s nádory plic. Orální forma aprepitantu byla povolena v r. 2003, v r. 2008 bylo schváleno používání jeho profarmaka **fosaprepitantu** (Emend Injection, Ivemend), dobře rozpustného derivátu s navázaným zbytkem kyseliny fosforečné, který může být podáván injekčně. V r. 2015 byl povolen **rolapitant** (Varubi, Tesaro). Z dalších antiemetik této skupiny vyvíjí GlaxoSmithKline **kasopitant** (Rezonic, Zunrisa) a **vestipitant**. Firma v r. 2008 podala žádost o registraci kasopitantu, v r. 2009 ji ale sama stáhla s tím, že bude zapotřebí další posouzení bezpečnosti léčiva. **Alkynzeo** (Helsinn Birex/Eisai) je velmi účinnou (působí u 90% pacientů) kombinací dalšího antagonisty NK1R **netupitantu** s **palonosetronem**. Kombinace byla koncem r. 2014 povolena v USA, v r. 2015 doporučil příslušný výbor Evropské agentury pro léčiva její povolení v Evropě.

Nové studie ukazují, že účinným antiemetikem by mohl stát i lék proti schizofrenii a maniodepresivní psychóze **olanzapin**.



Nevolnost a zvracení mohou mít za následek nechutenství a nedostatečný příjem potravy, k nimž se někdy může přidat pocit pacienta, že vyživuje nádor a tím přispívá k urychlení průběhu onemocnění. Výsledkem pak je anorexie nebo dokonce celková ochablost – kachexie.

V závažných případech se nedostatečná přirozená výživa řeší podáním tekuté potravy do žaludku přes nos (nasogastrickou sondou) nebo parenterálním podáním (infuzí umělé výživy). V méně závažných případech se medikamentózně povzbuzuje chuť k jídlu podáváním **gestagenů** (medroxyprogesteron acetát a megestrol acetát) zmíněných mezi endokrinními léčivy. Podobné účinky mají i některé kanabinoidy (**nabinol** a **dronabinol**) z marihuany a jejich syntetická analoga.

### Bisfosfonáty

Častým průvodním zjevem nádorového onemocnění jsou **kostní metastázy**. Kromě léčiv, které potlačují růst primárního nádoru se v paliativní terapii metastázujících onemocnění používají **bisfosfonáty**, léčiva primárně určená k léčbě osteoporózy. Bisfosfonáty jsou C-substituované deriváty methylenbisfosfonové kyseliny obecného vzorce  $H_2O_3P-CR^1R^2-PO_3H_2$ :

Generace	Generický název	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Komerční název	Výrobce
1.	klodronát	-Cl	-Cl	Bonefos	Schering
	etidronát	-OH	-CH <sub>3</sub>	Didronel	Procter & Gamble
2.	pamidronát	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Aredia	Novartis
	alendronát	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Fosamax	Merck & Co.
	ibandronát	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> )	Boniva, Bondronat	Roche
	tiludronát	-OH	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -S-	Skelid	Sanofi
3.	risendronát	-OH	(3-pyridyl)-methyl-	Actonel	Procter & Gamble
	zolendronát	-OH	(1-imidazolyl)-methyl-	Zometa	Novartis

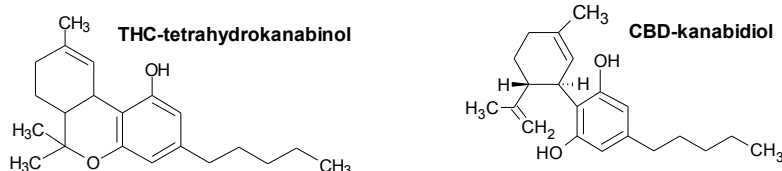
Na základě poznatků o schopnosti anorganických difosforečnanů (pyrofosfátů) silně se vázat na hydroxyapatit (fosforečnan vápenatý) a inhibovat jeho rozpouštění *in vitro* byl zkoumán účinek difosforečnanu na hydroxyapatitovou složku kostí. Účinek se však *in vivo* neprojevil, protože difosforečnan byl v organismu rychle rozštěpen enzymem fosfatasou. To vedlo ke zkoušení účinku analog, které by nebyly fosfatasou štěpeny. Byly tak vyzkoušeny deriváty methylenbisfosfonové kyseliny, které byly původně připraveny při vývoji prášků na praní. Ukázalo se, že tyto látky mohou skutečně interagovat s hydroxyapatitem v kostech a tím chránit mikrostrukturu kostí a zvyšovat jejich mechanickou odolnost. Při podrobnějším zkoumání účinku bylo zjištěno, že bisfosfonáty inhibují jeden druh kostních buněk, osteoklasty. Kostní tkáň je v organismu neustále přebudována. Osteoklasty se podílejí na odbourávání kostí tím, že sekretují ionty H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> a současně i proteolytické enzymy; další kostní buňky, osteoblasty a osteocyty kosti vytvářejí. Za fyziologického stavu je mezi vznikem a odbouráním kostní tkáně rovnováha. Při vzniku kostních metastáz je tato rovnováha narušena, převládá destrukce kostí (osteolýza). Kosti pak ztrácejí mechanickou pevnost a snadno se lámou. Tím, že bisfosfonáty osteolýzu brzdí, pomáhají většímu narušení kostí předcházet. Vedle toho mají bisfosfonáty i analgetický účinek (tlumí silné bolesti, které kostní metastázy vyvolávají), blokují vznik nových cév zásobujících nádorovou tkáň, inhibují farnesylaci produktu onkogenu *ras* a mohou snad vyvolávat i buněčnou smrt nádorových buněk. Přes poměrně malé rozdíly ve struktuře se bisfosfonáty značně liší svým účinkem. Bisfosfonáty druhé generace jsou nejméně o dva řády účinnější než bisfosfonáty 1. generace, třetí generace má účinnost ještě o řád vyšší. V onkologii se aplikují nejčastěji ve formě infuze, při léčbě osteoporózy je dáována přednost perorálnímu podání. Doplnění adjuvantní léčby po chirurgickém odstranění nádoru prsu u žen po přechodu o bisfosfonát (zolendronát) snižovalo mortalitu, u mladších žen (před přechodem) se však tento efekt neprojevil.

### Ostatní doplňkové léky

Komplikace spojené s nádorovým onemocněním pomáhají potlačovat také některé další doplňkové léky.

Nádorová onemocnění některých orgánů jsou provázána silnou bolestí. Jak již bylo zmíněno, k **potlačení bolesti** při vzniku kostních metastáz mohou být použity výše zmíněné bisfosfonáty. Ty se mohou kombinovat s dalšími léky na potlačení bolesti. Běžná analgetika nemusí při silných bolestech stačit a lékaři proto musí někdy sáhnout k podávání silnějších analgetik, jako jsou opioidy nebo kanabinoidy, především THC a CBD, resp. v současné době velmi frekvencované „léčebné konopí“ obsahující jejich směsi, a to i s dalšími látkami, kterých bylo izolováno přes 60. Tyto látky ale mají i vedlejší účinky – krátkodobé (častá euforie, někdy ale i halucinace, ospalost, úzkostné stavy a výpadky paměti) nebo i dlouhodobé (např. respirační problémy kuřáků marihuany, ale hlavně návykovost).





Častým závažným vedlejším účinkem protinádorové léčby je narušení krvetvorby a tím i **snížení imunitní obrany organismu**. K obnově krvetvorby a funkcí imunitního systému se jako doplňkové léky používají hemopoietické růstové faktory, které budou zmíněny mezi cytokiny. Samotné růstové faktory a antianemika nemohou však zabránit všem infekcím, které snadno mohou napadat organismus pacienta, jehož imunitní systém je oslabený onemocněním i některými chemoterapeutiky. K potlačení infekcí se proto často používají různá antiinfektiva (antivirotika, antibiotika, antimykotika). Údaje o všech používaných doplňkových léčivech by však byly dosti obsáhlé a šly by nad rámec této kapitoly.

### Kontrolní otázky pro zopakování

1. Co je cílovou strukturou alkylačních cytostatik a jaký je mechanismus jejich účinku?
2. Jaké skupiny antimetabolitů se používají v protinádorové terapii?
3. Jak působí methotrexát a podobné antifoláty?
4. Co je tubulin, jakou úlohu má při dělení buněk, která léčiva jej ovlivňují a jak?
5. Jaká je úloha topoisomeras a která léčiva je inhibují?
6. Co jsou interkalační látky, jaký charakter musí mít jejich molekuly a které látky mezi ně patří?
7. Jaký je mechanismus účinku platinových cytostatik?
8. Jaká je úloha vitaminů a jejich analog v protinádorové terapii?
9. Na čem je založena tzv. hormonální terapie nádorových onemocnění?
10. Proč se v protinádorové terapii používají antagonisté hormonů?
11. Které jiné typy léčiv se vedle antagonistů pohlavních hormonů používají v hormonální protinádorové terapii a jaký je mechanismus jejich účinku?
12. Jak působí nízkomolekulární imunostimulátory používané v onkologii a proč?
13. Co to jsou antidota a detoxikující látky a proč se používají. Uveďte příklady.
14. Jaké podpůrné a pomocné léky se používají v protinádorové terapii a proč? Uveďte příklady.
15. Jak je možné potlačit nevolnost a zvracení vyvolané některými cytostatiky?
16. K čemu se v protinádorové terapii používají bisfosfonáty?