

Farmakoterapie nádorových onemocnění. Imunomodulancia.

Protinádorová terapie

1. Cytostatika

Alkylancia MÚ: alkylace bazí NK → zástava buněčného cyklu, smrt buňky

- cyklofosamid, mechloretoamin, chlorambucil, busulfan
- Deriváty nitrosomočoviny – karmustin, lomustin

Antimetabolity MÚ: falešné substráty enzymů → blok syntézy NK

- a) Antagonisté purinů: 6-merkaptopurin, azathioprin
- b) Antagonisté pyrimidinů: 5-fluorouracil, cytarabin (cytosinarabinosid), floxuridin, gemcitabin
- c) Antagonisté kyseliny listové: methotrexát
 - 5-fluorouracil – MÚ: inkorporace do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy
 - methotrexát – MÚ: inhibitor DHF-reduktázy (DHF → THF) a thymidylátsyntetázy (tvorba thymidinu)
 - antidotum: leukovorin – záchrana zdravých buněk

Alkaloidy a lignany MÚ: interakce s metabolismem tubulinu

- a) *Vinca* alkaloidy – MÚ: inhibice polymerizace tubulinu
 - vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin
- b) Taxany – MÚ: inhibice depolymerizace tubulinu
 - paklitaxel, docetaxel
- c) Podofylotoxiny – MÚ: interakce s tubulinem nebo inhibitory topoizomerázy II
 - podofylotoxin, etoposid, teniposid

Antibiotika

- a) Antracykliny – MÚ: interkalační cytostatika, inhibice topoizomerázy II + tvorba ROS
 - doxorubicin (liposomová LF), daunorubicin, mitoxantron
- b) Polypeptidy – bleomycin – MÚ: brání inkorporaci thymidinu = **fragmentace DNA** (radiomimetikum)

Ostatní cytostatika

- a) Platinové deriváty – MÚ: Pt se váže na báze, kroslinkuje řetězce DNA
 - cisplatina, karboplatina, oxaliplatina
- b) **Inhibitory topoizomerázy I** – zástava replikace DNA
 - irinotekan, topotekan
- c) Asparagináza
 - enzym ↓ hladinu asparaginu a glutaminu, kt. leukemické buňky potřebují k růstu
- d) Prokarbazin
- e) Interferon α

NÚ cytostatik a možnosti prevence/řešení:

Typ toxicity	Projevy/pozn.	Možná prevence/řešení
myelotoxicita	leukopenie, trombocytopenie, anemie	G-CSF (filgrastim), GM-CSF (molgramostim), EPO, vitamin B6
GIT toxicita	nauzea, zvracení, průjem, zácpa, slizniční toxicita	antiemetika, laxativa/antidiarhoika
nefro- a urotoxicita	tubulární patologie, hemoragická cystitida	preventivně hydratace, mesna
neurotoxicita	periferní, centrální, autonomní neuropatie (poruchy hmatu, zraku, motoriky, zácpa, křeče)	dle projevů
kardiotoxicita	oxidativní stres, srdeční dekompenzace	dexrazoxan, léčba následků
reprodukční toxicita a teratogenita	neploidnost, poškození plodu	ochrana před početím
mutagenní účinek	sekundární malignity	častější kontroly
poškození vlasových folikulů	effluvium a alopecie	reverzibilní stav – neřeší se
lokální toxicita	při úniku cytostatika extravazálně	pečlivá i.v. aplikace

Zvracení jako nežádoucí účinek cytostatik

- Mechanismus: poškození enterochromafinních buněk střeva → uvolnění serotoninu → podráždění *n. vagus* → emeze
- Vysoce emetogenní: cisPt, cyklofosfamid, vysokodávkový MTX
- Středně emetogenní: doxorubicin, karboPt, 5-FU
- Nízce emetogenní: *Vinca* alkaloidy, nízkodávkový MTX
- Terapie: **Setrony = MÚ: antagonisté 5-HT₃ receptorů**: ondansetron, granisetron, tropisetron...
Antagonisté D₂ receptorů: thiethylperazin, haloperidol; metoklopramid

2. Hormonální terapie

1. Antiestrogeny – tamoxifen

- **MÚ**: Kompetitivní antagonisté na E receptoru
- SERM

2. Blokátory aromatázy

- anastrozol, aminoglutetimid

3. Antiandrogeny

- **MÚ**: kompetitivní antagonisté na receptoru pro androgeny
- flutamid, bicalutamid

4. Analoga GnRH

- Dlouhodobé podávání ↓ produkci pohlavních hormonů
- leuprorelin, goserelin, busserelin

3. Cílená terapie

- Monoklonální protilátky – „-mab“
- Inhibitory tyrozinkináz – „-nib“
- Inhibitory signálních kaskád – „-mus“

Příklady:

- Ovlivnění receptoru pro EGF – trastuzumab, erlotinib
- Ovlivnění receptoru pro VEGF – bevacizumab, sorafenib
- Ovlivnění mTOR dráhy – sirolimus

Imunomodulancia = látky ovlivňující aktivitu imunitního systému (+/-)

- a) Imunostimulancia (+)** látky, které zvyšují aktivitu imunokompetentních systémů a tím zvyšují přirozené obranné děje organismu; mohou vyvolat specifickou imunitní odpověď u zdravých lidí, nebo mohou normalizovat patologické funkce imunitního systému.
- b) Imunosupresiva (-)** látky používané k potlačení imunitních reakcí; víc potlačují primární (zpracování antigenu, buněčná proliferace, syntéza lymfokinů, diferenciace buněk) než sekundární imunitní reakce (po vytvoření imunologické paměti).

Dělení podle základního mechanismu ovlivnění imunitního systému:

A) **antigen nespecifické postupy**

- imunoprese
- imunostimulace (imunopotenciace)
- imunorestaurace

B) **antigen specifické postupy**

- vakcinace (indukce specifické imunity vůči infekčnímu agens nebo jeho produktům)
- indukce tolerance (alergenová imunoterapie)

Průběh imunitní reakce, její poruchy:

• **Akutní** zánětlivá a imunitní reakce

- odpověď vrozená - činnost makrofágů - produkce cytokinů (TNF-alfa, IL-1) -> tvorba prozánětlivých mediátorů z endoteliálních b., mastocytů, leukocytů, trombocytů, neuronů
- odpověď adaptační - T-lymfocyty - produkce cytokinů (IL-2, IL-4) -> aktivace makrofágů a cytotoxických T-buněk; B-lymfocyty - tvorba protilátek

• **Chronická** zánětlivá a imunitní reakce

- proliferace vaziva, destrukce funkční tkáně - činnost mononukleárních buněk (monocyty, lymfocyty)

Aa) **antigen nespecifická imunosuprese**: vliv i na normální lymfocyty atd. CAVE! riziko infekcí

- glukokortikoidy

- **azathioprin** (antimetabolit -> 6-merkaptopurin) – inhibice aktivity T-ly, B-ly

- **cyklofosfamid** (alkylans) – inhibice aktivity B-ly

- **mykofenolát mofetil** – inhibice buněčné i humorální imunologické reakce

- polyspecifické i.v. imunoglobuliny

- antibiotika (**cyklosporin A, takrolimus, sirolimus**) – inhibice buněčné i humorální imunologické reakce, TDM

- protilátky proti T-ly (polyklonální a monoklonální): **basiliximab, gemtuzumab, alemtuzumab,**

antilymfocytární sérum, **infiximab** (x TNF alfa), **abciximab** (x agregace trombocytů), **muromonab** (x reakce transplantátu)

Ab) **antigen nespecifická imunopotenciace**:

- syntetické (**levamizol, izoprinosin**)

- bakteriální extrakty nebo lyzáty

- humánní imunomodulátory (**transfer faktor** – dialyzát od zdravých dárců, cytokiny – **interferon alfa, beta, gama**) – antiproliferativní, antivirové účinky CAVE! tzv. "*flu syndrom*"

- rekombinantní růstové faktory granulocytových kolonií (využití v onkologii)

B) **antigen specifická vakcinace**

- **látky pro aktivní** imunizaci (tvorba specifických protilátek v organismu po podání živých oslabených mikroorganismů nebo bakteriálních anatoxinů – hepatitis B, záškrť, tetanus, virová klíšťová encefalitida, aj.)

- **látky pro pasivní** imunizaci (podání hotových protilátek z plazmy imunizovaných zvířat, nebo imunních lidských dárců)