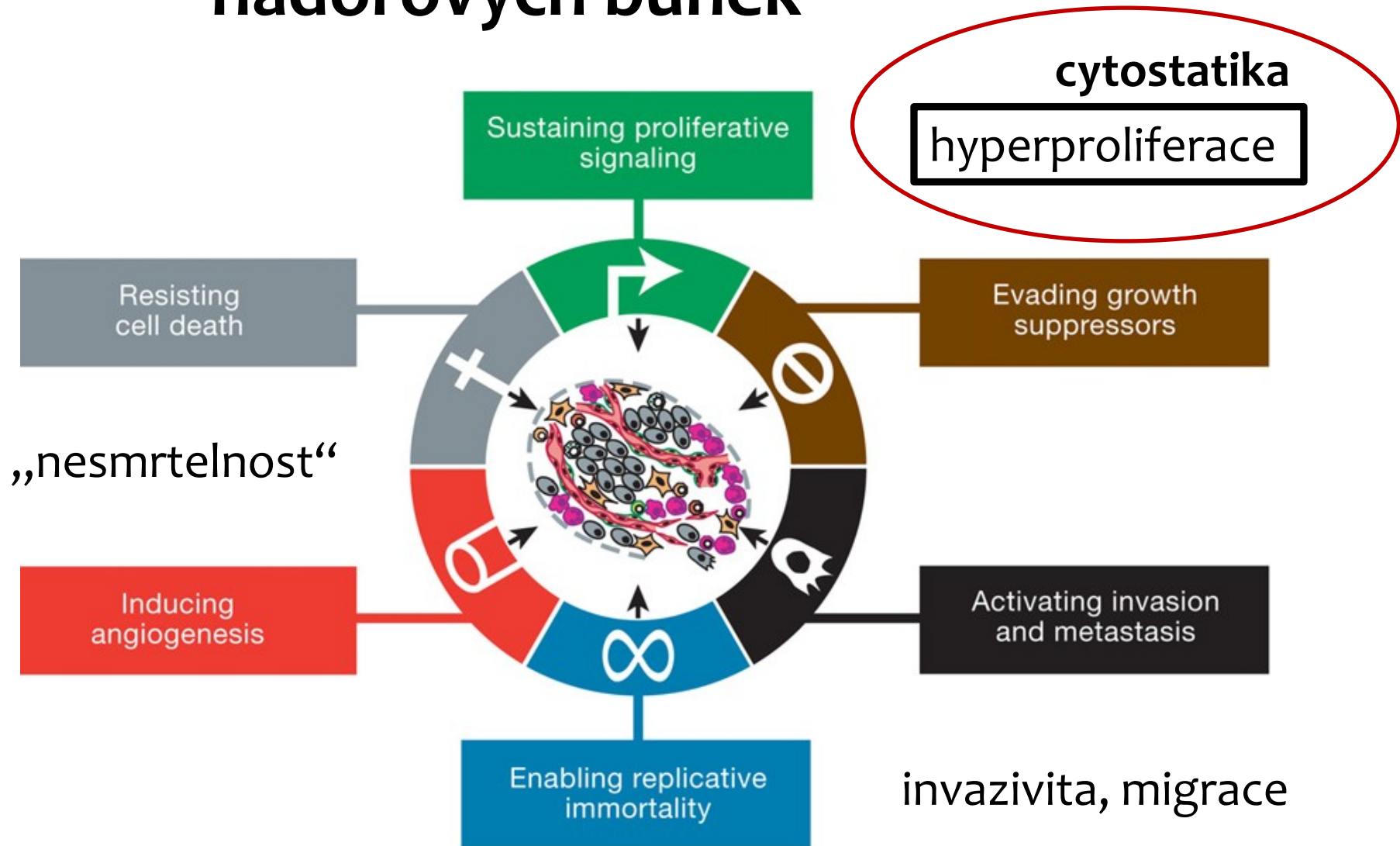


Cytostatika

Nádorové onemocnění

- definice = např. stav, kdy určitá populace vlastních buněk organismu relativně rychle a s určitou autonomií (nekontrolovaně) roste
- neoplastická transformace, kancerogeneze
 - postupný proces přeměny zdravé buňky v nádorovou
 - hromadění genetických a epigenetických změn
- Co odlišuje nádorovou buňku od zdravé?
- Jaké jsou charakteristické vlastnosti nádorových buněk?

Charakteristické vlastnosti nádorových buněk



Léčba nádorového onemocnění

A) Farmakoterapie:

- **cytostatika**
 - klasifikace dle mechanismu účinku
- **hormonální terapie**
- **cílená terapie**
 - monoklonální protilátky
 - inhibitory tyrozinkináz
 - inhibitory intracelulárních signálních kaskád
 - ostatní
- **imunoterapie**
- **léčba bolesti, léčba NÚ, paliativní medicína**

B) Chirurgická léčba

C) Radioterapie

D) Psychoterapie, rehabilitace a nutriční terapie

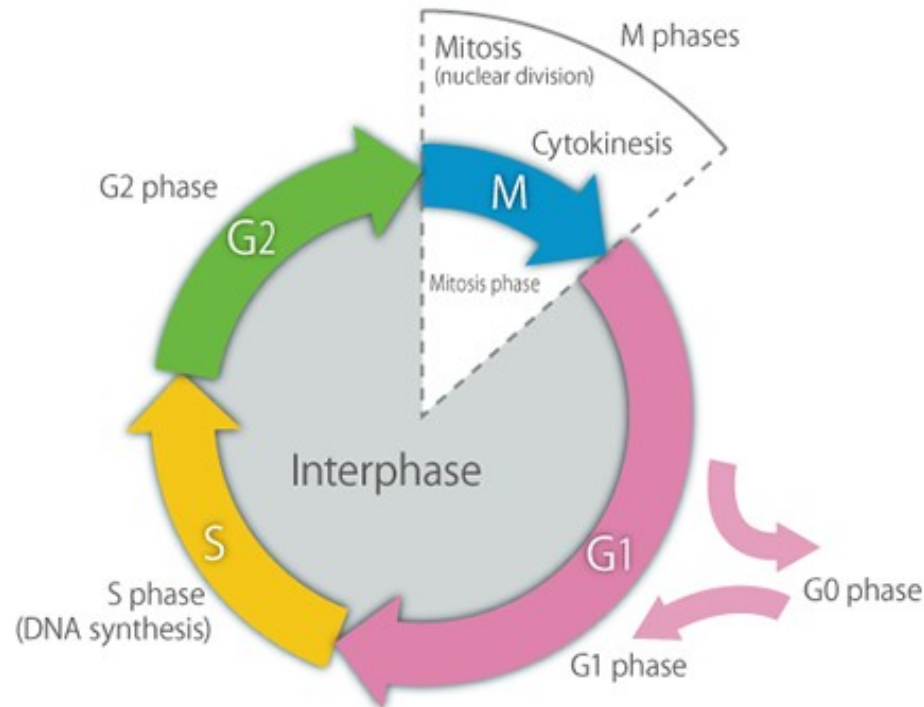
Cytostatika, chemoterapie

- léčebný záměr kurativní, paliativní
- způsob podání:
 - parenterálně (i.v. bolus, infuze, intrathekálně, intravesikálně...)
 - perorálně
- dávka často v mg/m^2 nebo mg/kg
- monoterapie i kombinované režimy
- opakované podávání v cyklech
 - přestávka mezi cykly = rekonvalescence, prevence těžších NÚ, „probuzení“ buněk v G_0 fázi

Cytostatika, chemoterapie

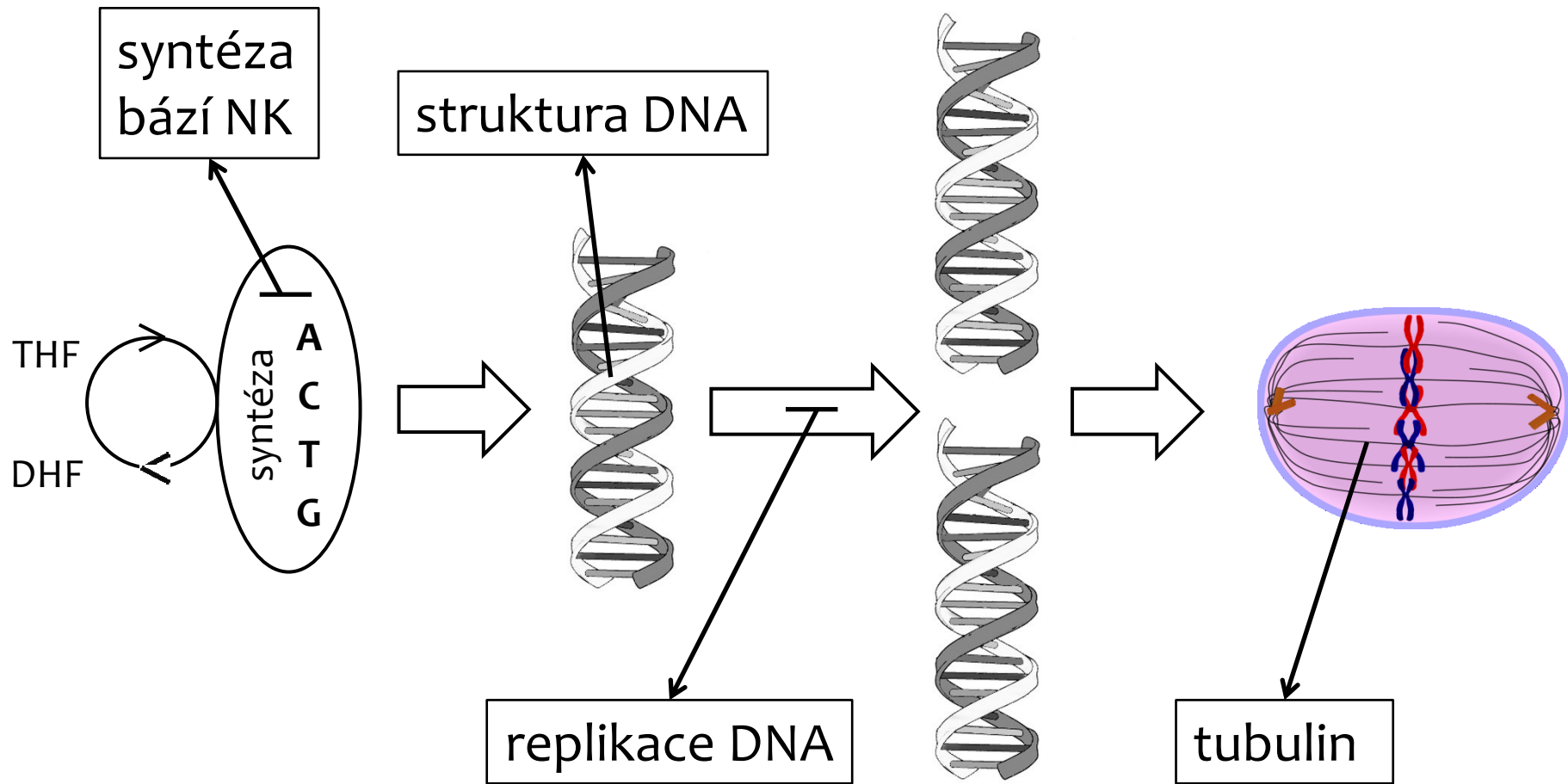
Různá účinnost v rámci buněčného cyklu:

- *cyklus nespecifická cytostatika* (např. busulfan)
- *cyklus specifická cytostatika*:
 - fázově nespecifická (např. některá alkylancia)
 - fázově specifická (např. antimetabolyty, taxany)

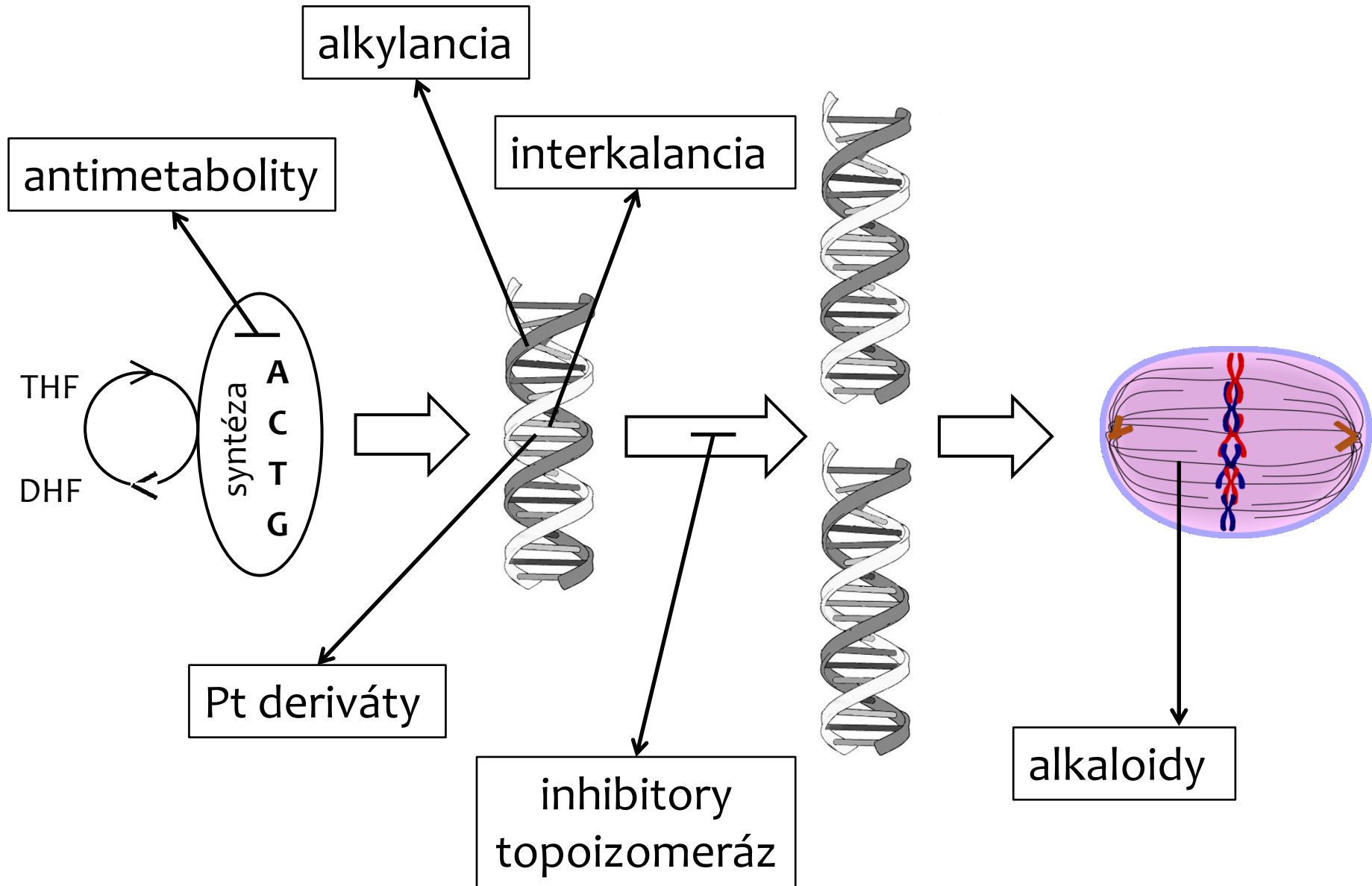


© CSLS/The University of Tokyo

Cíle účinku cytostatik



Mechanismy účinku



Cytostatika dle MÚ

1. **Léčiva poškozující strukturu DNA**
 - a) Alkylační cytostatika
 - b) Platinové deriváty
 - c) Interkalační cytostatika
 - d) Bleomycin
2. **Léčiva inhibující klíčové enzymy metabolismu DNA**
 - a) Antimetaboly:
 - i. Analoga purinových bází
 - ii. Analoga pyrimidinových bází
 - iii. Analoga kyseliny listové
 - iv. Hydroxymočovina
 - b) Inhibitory topoizomeráz:
 - i. Inhibitory topoizomerázy I – kamptotheciny
 - ii. Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny
3. **Léčiva alterující mikrotubuly**
 - a) Inhibitory polymerizace tubulinu – *Vinca* alkaloidy
 - b) Inhibitory depolymerizace tubulinu – taxany
4. **Ostatní cytostatika**
 - a) Léčiva alterující proteosyntézu – L-asparagináza

Časné NÚ cytostatik

- nauzea, zvracení
- **nespecifické účinky:** pocení, horečka, únava, poleptání
(extravazální únik, potřísnění)
- **specifické účinky:** alergie, akutní kardiotoxicita

Pozdní NÚ cytostatik

- nauzea, zvracení
- **orgánová toxicita:**
 - myelosuprese (kostní dřeň)
 - mukositida = GIT slizniční toxicita
 - sterilita, poruchy reprodukce (pohlavní buňky)
 - alopecie (vlasové folikuly)
 - lokální toxicita
 - vznik sekundárních malignit

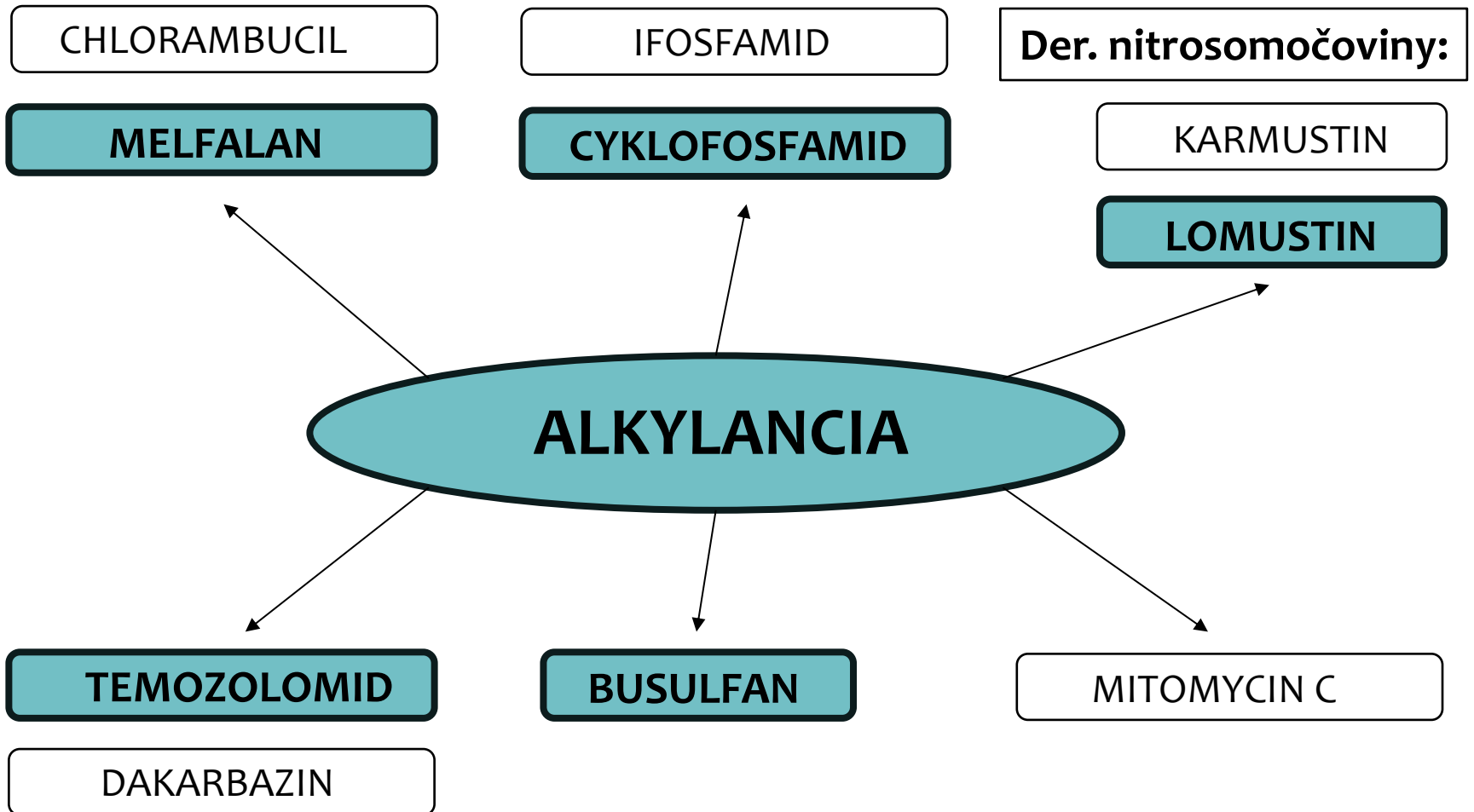
Alkylační cytostatika

- **MÚ:** přenos alkylové skupiny na dusík báze DNA, kovalentní vazba mezi dvěma G jednoho nebo dvou řetězců
 - inhibice replikace, zástava buněčného cyklu
- 50. léta: 1. deriváty dusíkatého yperitu v klinické praxi



- **NÚ – typická toxicita:** sekundární malignity – hematologické

Přehled vybraných zástupců



Alkylační cytostatika

Cyklofosfamid

- i.v., p.o. podání
- proléčivo → CYP450 → cytotoxické metabolity
- **NÚ:** urotoxicita, **emetogenita**
- nižší dávky – imunosupresivum
- léčba hematologických malignit i solidních nádorů

Lomustin

- p.o. podání
- lipofilní, proniká HEB → léčba nádorů mozku

Alkylační cytostatika

Temozolomid

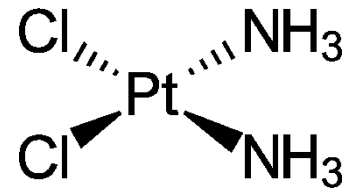
- 100 % biologická dostupnost po p.o. podání
- proniká HEB → léčba nádorů mozku

Busulfan

- i.v., p.o. podání
- režimy transplantace kostní dřeně
- léčba hematologických malignit

Platinové deriváty

- **MÚ:** vazba na DNA, vzájemné propojení řetězců DNA, inhibice topoizomeráz
- **nejvýznamnější NÚ: emetogenita, nefrotoxicita**
 - NÚ na dávce závislé
 - prevence nefrotoxicity: i.v. **hydratace**, forsírovaná diuréza
- **cisplatina** – silná nefrotoxicita
 - léčba solidních nádorů
- další zástupci:
 - karboplatina
 - oxaliplatina – typická **neurotoxicita**



Interkalační cytostatika

Antracykliny

- **MÚ: interkalace** = vmezeření mezi páry bází, vazba řetězců, inhibice topoizomerázy II, produkce ROS
- **NÚ – typická toxicita:** akutní i chronická kardiotoxicita
- Kumulativní dávka = kardioprotektivní limit celé terapie (např. doxorubicin 550 mg/m²)
- i.v. podání, intravesikálně
- **doxorubicin**
 - léčba hematologických malignit i solidních nádorů
 - moderní lék. forma (PEGylované liposomy) – vyšší kumulativní dávka (860 mg/m²)
- další zástupci: epirubicin...

Bleomycin

- směs glykopeptidů
- **MÚ:** interkalace mezi báze DNA + inhibice zabudování T do DNA → zlomy, léze → fragmentace DNA („radiomimetikum“)
- i.v. podání
- léčba solidních nádorů

- **typické NÚ:** horečka, hyperkeratóza a hyperpigmentace kůže (tvar šlehnutí bičem)

- riziko anafylaktické reakce

Antimetabolity

- **MÚ: falešné substráty** = afinita k cílové struktuře, ale ztráta endogenního účinku → blok syntézy NK, inhibice enzymů metabolismu nukleotidů, tvorba *non-sense* sekvencí DNA
- proléčiva: intracelulární aktivace (nejčastěji fosforylace)
 - a) *analoga purinů* – 6-merkaptopurin, azathioprin, fludarabin...
 - b) *analoga pyrimidinů* – 5-fluorouracil, kapecitabin, gemcitabin...
 - c) *analoga kyseliny listové* – metotrexát, pemetrexed...

Antimetabolity – puriny

6-merkaptopurin

- **MÚ:** inhibice syntézy purinových bází *de novo*, inhibice vzájemné konverze purinových nukleotidů
- thiopurin-S-methyltransferáza (TPMT): 6-MP → 6-MeMP ^{neúčinný}
 - **genetický polymorfismus** – ↑ toxicity / ↓ účinek
 - dostupné farmakogenetické vyšetření TPMT
- p.o. podání, léčba hematologických malignit
- azathioprin – proléčivo 6-MP, imunosupresivum

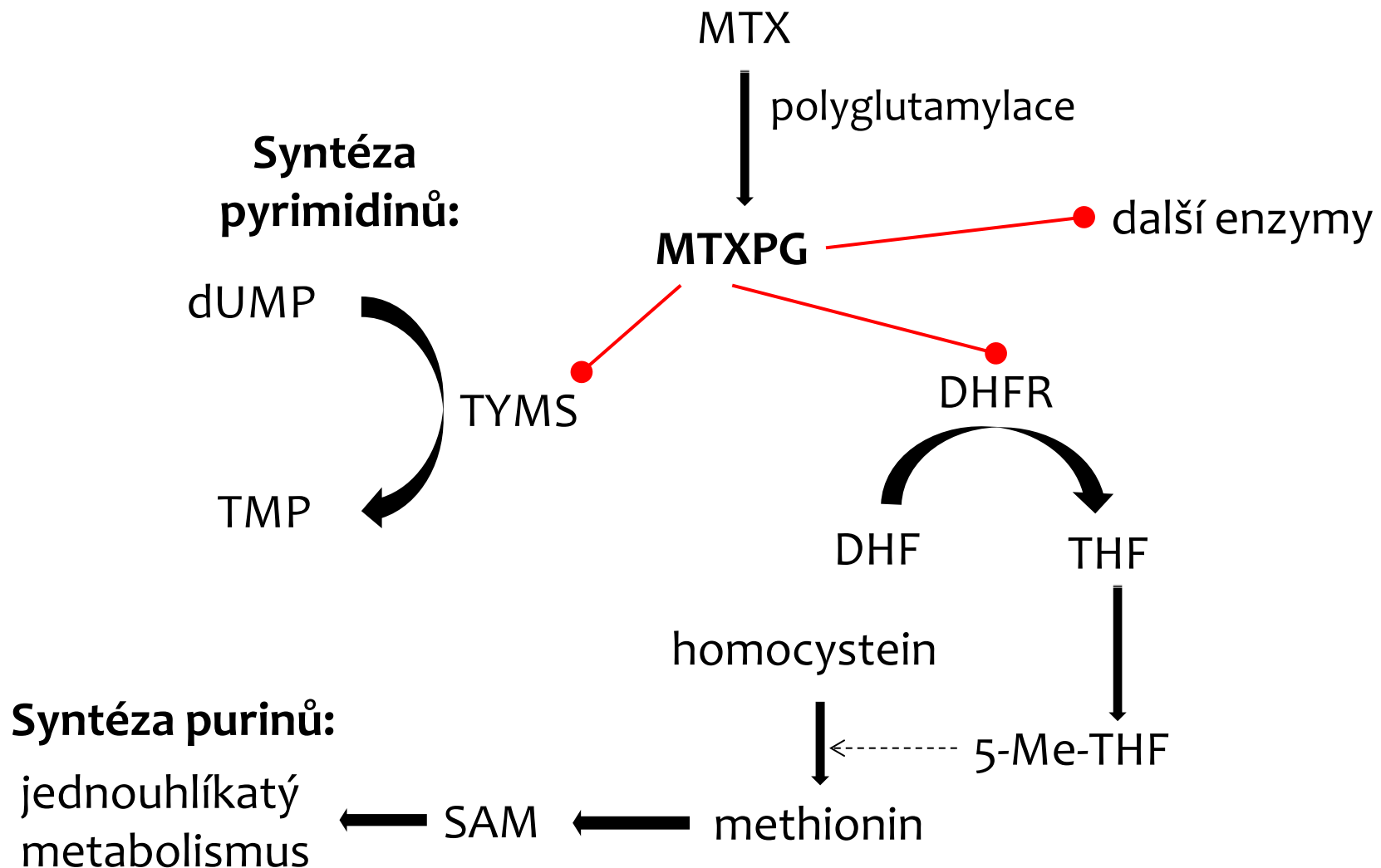
Antimetabolity – pyrimidiny

5-fluorouracil

- **MÚ:** inkorporace do RNA + inhibice thymidylátsyntetázy
- kombinované režimy terapie mnoha solidních nádorů (i.v.)
- **NÚ – typická toxicita:** GIT slizniční toxicita
- biochemická modulace účinku: **leukovorin** (kyselina folinová)
posiluje vazbu 5-FU na thymidylátsyntetázu, aplikace před cytostatikem
 - režim „FUFA“ = základ terapie kolorektálního Ca
- kapecitabin – proléčivo

Antimetabolity – kys. listová

Metotrexát – intracelulární mechanismus účinku:



Antimetabolity – kys. listová

Metotrexát

- **MÚ:** inhibitor dihydrofolátreduktázy, tymidylátsyntetázy a dalších enzymů
- i.v., intrathekální podání, p.o.
- **leukovorin** (folinová kyselina) – „*rescue therapy*“, antidotum
 - vytěsňuje volný MTX, v nádorových buňkách intenzivnější polyglutamylace a MTXPG nelze vytěsnit
- **TDM** – výpočet časového odstupu pro podání leukovorinu, především u dětí, méně u dospělých
- **NÚ – typická toxicita:**
 - **nefrotoxicita** – krystalizace (až ak. selhání ledvin)
 - prevence: hydratace, alkalizace moči (pH 7–7,5)
 - pneumotoxicita
- nízké dávky = imunosupresivum (p.o.)
- vysoké dávky = hematologické malignity a agresivní sol. nádory

Inhibitory topoizomeráz

Inhibitory topoizomerázy I – kamptoteciny

- rostlinný původ – identifikace v kůře stromu kamptoteka ostrolistá (*Camptotheca acuminata*)
- deriváty: **irinotekan**, topotekan
 - léčba solidních nádorů

Inhibitory topoizomerázy II – podofylotoxiny

- rostlinný původ – identifikace v rostlině noholist štítnatý (*Podophyllum peltatum*)
- deriváty: **etoposid**, teniposid
 - léčba solidních nádorů (etoposid) a hematologických malignit (teniposid)

Vinca alkaloidy

- rostlinný původ
- **MÚ:** inhibice polymerizace dimerů tubulinu
 - inhibice tvorby dělicího vřeténka, převládá depolymerizace
- i.v. podání, někteří zástupci p.o. (vinorelbin)
- léčba hematologických malignit i solidních nádorů
- **NÚ – typická toxicita:** periferní neuropatie

Zástupci:

- původní alkaloidy: **vinkristin**, vinblastin
- polosyntetické deriváty: vinorelbin, vindesin, vinflunin
 - vyšší afinita k mitotickému tubulinu, ↓ NÚ

Taxany

- rostlinný původ
- **MÚ:** inhibice depolymerizace tubulinu
- i.v. podání – léčba solidních nádorů
- **NÚ – typická toxicita:** neurotoxicita
- **paklitaxel, docetaxel, kabazitaxel**

- moderní lék. forma: paklitaxel konjugovaný s nanočásticemi albuminu
 - vychytávání pomocí transportéru pro albumin v nádorových buňkách = lepší distribuce z oběhu do tkání
 - ↓ toxicita, ↑ účinnost