

# Důležitá protinádorová léčiva

## Úvod

Škála protinádorových léčiv zahrnuje dnes přes stovku preparátů různé chemické povahy a s různým mechanismem účinku. Mohou být rozděleny do různých skupin podle chemické povahy, mechanismu účinku nebo použití.

Podle mezinárodní ATC klasifikace jsou protinádorová léčiva zařazena do terapeutické kategorie L Antineoplastika a imunomodulační látky, a to do skupin L01 Antineoplastika, L02 Endokrinní terapie a L03 Imunomodulační látky. Kategorie L zahrnuje ještě skupinu L04 Imunosupresivní látky, které se používají k potlačení nežádoucí imunitní reakce při transplantacích – odmítání transplantovaného orgánu organismem příjemce. Mezi protinádorová léčiva však nepatří.

Skupina L01 se pak dále člení na L01A, Alkylační látky, L01B, Antimetabolity, L01C, Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky, L01D, Cytostatická antibiotika a podobné látky a konečně L01X, Jiná cytostatika. Skupina L02 zahrnuje mj. pro onkologii významné skupiny L02AE, Analoga hormonu uvolňujícího gonadotropiny a L02B, Antagonisté hormonů a příbuzné látky. Ze skupiny L03 se v protinádorové léčbě používají L03AA, Cytokiny a L03AX, Jiné imunomodulační látky (sem jsou řazeny např. protinádorově působící vakcíny). Zařazení monoklonálních protilátek používaných v onkologii je zatím nejednotné (L01X nebo L03AX).

V onkologii se dále používají i léčiva jiných ATC skupin, jako jsou např. A04, Antiemetika, B03, Antianemika, M05, Léčiva pro léčení kostních chorob a V03AF, Detoxikující látky pro antineoplastickou léčbu. Tato léčiva slouží k potlačení projevů vedlejších účinků cytotoxické terapie.

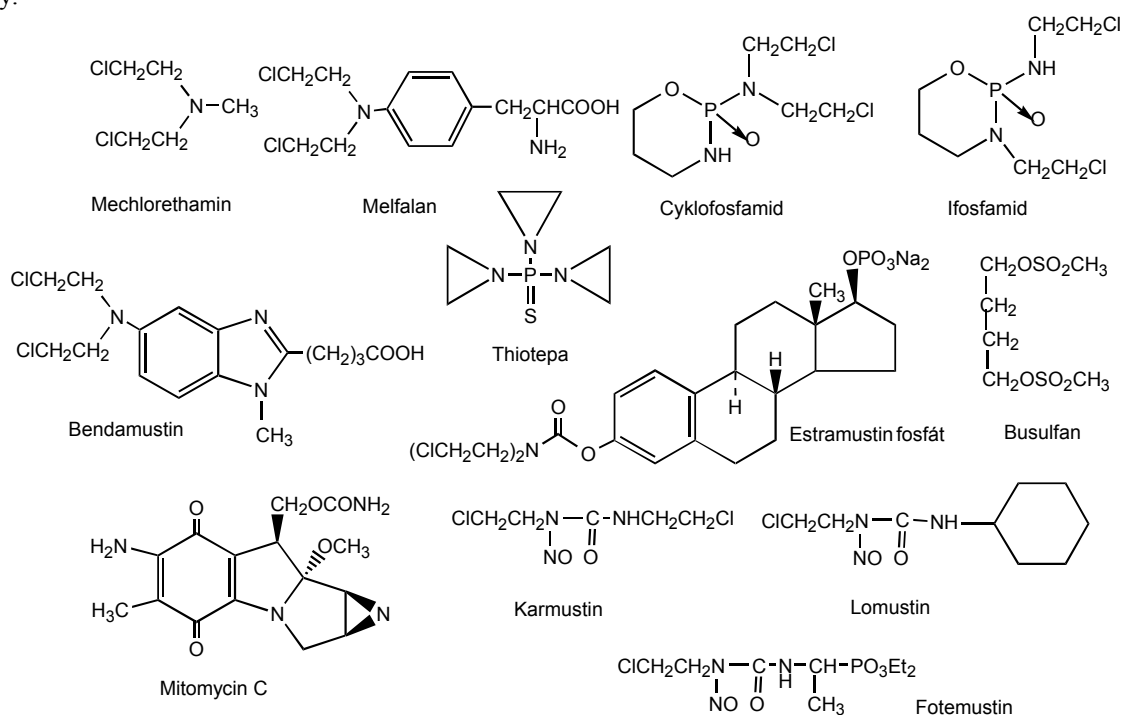
## Skupina L01: Antineoplastika

### L01 A: Alkylační látky

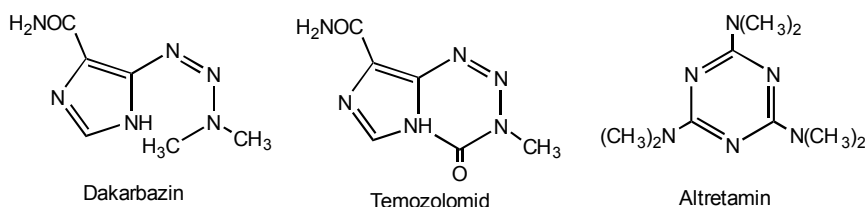
Do skupiny alkylačních látek patří nejdéle používaná cytostatika. Z chemického hlediska je lze rozdělit do několika skupin:  $\beta$ -chlorethylaminy (včetně derivátů steroidů a oxazafosforinů), aziridiny, sulfonáty, nitrosomočoviny a triazeny. Alkylační látky reagují s aminodusíky guaninu, adeninu a cytosinu v DNA. Alkylace DNA může mít za následek vznik mutací - nesprávné zkopírování DNA při replikaci. Většina alkylačních cytostatik je bifunkčních. Výsledkem alkylační reakce pak může být propojení bází uvnitř jednoho řetězce, mezi dvěma řetězci i mezi dvěma dvojitými spirálami DNA, popř. spojení DNA s bílkoviny. Alkylace bází může vést k chybnému párování – vzniku mutací. Poškozenou DNA mohou opravovat reparační enzymy buněk, které dovedou z řetězce vystříhnout nukleotidy s alkylovanou bází a nahradit je normálními nukleotidy. Zvýšená aktivita reparačních enzymů se může projevit v rezistenci nádorových buněk vůči alkylačním cytostatikům. Možnost reparace je zhoršená dojde-li k propojení bází, a to i uvnitř řetězce. Dojde-li k propojení dvou nukleotidových řetězců dvojitě spirály DNA, nemohou se při replikaci řetězce DNA oddělit, takže se zastaví buněčné dělení.

K zavedení alkylačních látek do léčby nádorových onemocnění přispěly paradoxně světové války a chemické zbraně. Lékaři si již během 1. světové války všimli, že u vojáků zasažených yperitem došlo k přechodnému poškození rychle rostoucích buněk. Ve 2. světové válce nebyly chemické zbraně sice používány, byly však vyvíjeny a studovány. Ukázalo se, že dusíkatý analog yperitu, N,N-bis- $\beta$ -chlorethyl-N-methylamin (chlormethin, generický název **mechlorethamin**), snižuje počet bílých krvinek a lékaře napadlo, že by mohl být využit k léčbě některých nádorových onemocnění. Byl proto vyzkoušen u pacienta s Hodgkinovým lymfomem a ukázalo se, že se rychle snížil objem nádoru. V r. 1947 proto byl zaveden do protinádorové terapie a přes své mnohé nevýhody (snadná hydrolyza, vysoká alkalita a toxicita), se v omezeném rozsahu používá dodnes jako přípravek Mustargen fy Merck. Po mechlorethaminu následovala další analoga dusíkatého yperitu (dusíkaté „hořčičné“ látky, anglicky „nitrogen mustards“) s otupenou alkalitou a selektivnějším účinkem, jako byly bis- $\beta$ -chlorethyl-deriváty aminokyseliny (**chlorambucil**, **melfalan**), benzimidazolu (**bendamustin**) a zejména pak oxazafosforinů (**cyklofosfamid**, **ifosfamid**, **trofosfamid**). Oxazafosforinové deriváty mají charakter profarmak, účinné látky z nich vznikají až v organismu. Cyklofosfamid a ifosfamid patří stále mezi nejvýznamnější protinádorová léčiva. Nepoužívají se však samostatně, v „monoterapii“, ale jako součást různých režimů kombinované chemoterapie. Zajímavá jsou alkylační cytostatika odvozená od steroidních hormonů – **prednismustin** (ester prednisolonu a chlorambucilu) a **estramustin**, estradiol 3-bis-(2-chlorethylkarbamát), resp. jeho rozpustnější **17-fosfát**. Jejich předností je selektivnější účinek – estramustin se váže na estrogenní receptory, prednismustin na receptory pro glukokortikoidy a teprve pak se rozštěpí na účinné alkylační cytostatikum.

Jinou skupinu alkylačních cytostatik tvoří aziridiny. Ty mohou vznikat jako reaktivní meziproducty intramolekulární cyklizaci alkylačních cytostatik obsahujících 2-chlorethylovou skupinu vázanou na primární nebo sekundární aminoskupinu, může docházet primárně k za vzniku aziridinů, které se pak zúčastní alkylačních reakcí spojených s otevřením trojčlenného kruhu. V protinádorové terapii se ze syntetických aziridinů používá v současné době jen **thiotepa**, tris-(1-aziridinyl)fosfin-sulfid. Aziridinový kruh mají ve své molekule i alkylačně působící protinádorová antibiotika mitomyciny a porfiromyciny, z nichž se jako protinádorové léčivo používá **mitomycin C**. Dalším 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 bílkovinami. Přitom mohou poškodit 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. Ta se vkládá do dutiny vzniklé po odstranění nádoru mozku. Z oplátky se pak zvolna uvolňuje cytostatikum ničící okolní nádorové buňky, které nemohly být chirurgicky odstraněny.



Zvláštní skupinu alkylačních cytostatik tvoří triazenové deriváty odvozené od aminoimidazolkarboxamidu, 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 resorbován, 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 aktivaci (oxidaci) jaterními enzymy alkyluje DNA. Kromě toho působí současně i jako antimetabolit, přesný mechanismus jeho účinku není však znám. Působí i na nádorové buňky, u nichž se vyvinula rezistence vůči alkylačním cytostatikům.

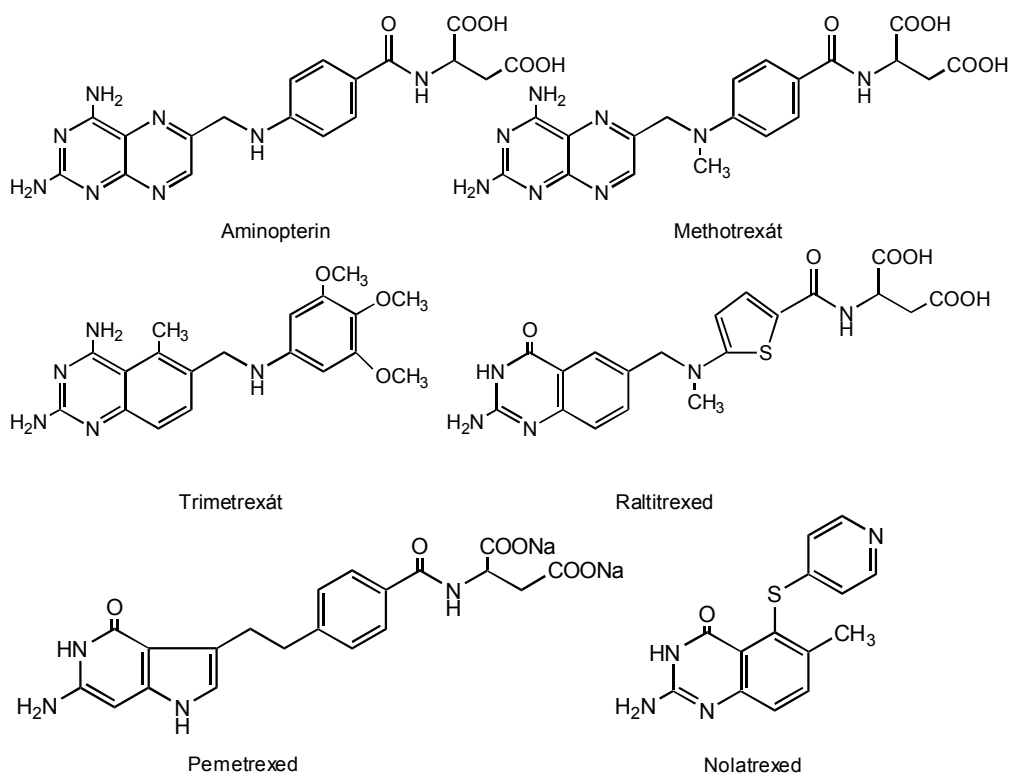


## L01 B Antimetabolity

Důležitými protinádorovými léčivy jsou **antimetabolity enzymů podílejících se na vzniku a transformacích nukleových kyselin**. Obvykle se dělí podle chemické struktury na **analogy kyseliny**

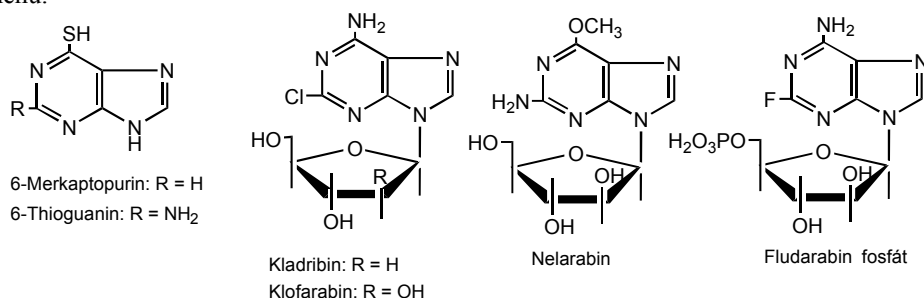
**liny listové** (antifoláty) a analoga **purinových** a **pyrimidinových** složek nukleových kyselin. Antimetabolity mohou být členěny i podle mechanismu účinku.

Kyselina listová, vitamin objevený v r. 1937, byl ve 40. letech podezříván z toho, že podporuje proliferaci leukemických buněk. Později se sice ukázalo, že šlo o mylný předpoklad, nicméně toto podezření vedlo k přípravě protinádorových léčiv ze skupiny analog kyseliny listové, „antifolátů“, inhibitorů enzymu dihydrofolát reduktasy. Inhibice enzymu blokuje přenos  $C_1$  uhlikatých fragmentů (metylenová a metylová skupina) potřebných např. pro biosyntézu thymidin-5' fosfátu, jednoho ze základních stavebních kamenů DNA. Prvním zkoušeným antifolátem byl **aminopterin**, který byl zaveden do protinádorové terapie již v r. 1948, brzy však byl nahrazen méně toxickým **methotrexátem**. Ten i po šedesáti letech zůstává stále široce používaným protinádorovým léčivem. 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 přirozeného metabolitu, leukovorinu (kyseliny folinové, 5-formyl-5,6,7,8-tetrahydrolistové kyseliny), jako antidota. Nově se methotrexát používá i při léčbě reumatoidní artritidy. Dlouho byl jediným používaným antifolátem. Nová analoga kyseliny listové se mezi protinádorovými přípravky objevila teprve v posledních letech. 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), **pemetrexed** (Alimta, Eli Lilly) a **nolatrexed** (Thymitaq, Eximia).

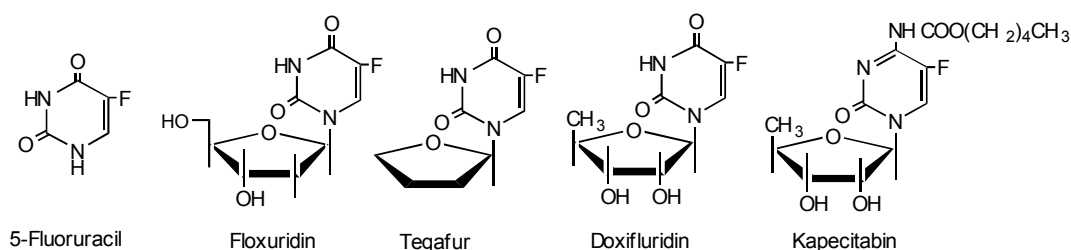


Prvními léčivy ze skupiny **analogů purinových bází nukleových kyselin** byly **6-merkaptopurin** a **6-thioguanin**, které připravili Elionová a Hitchings. Tyto látky jednak inhibují mechanismem zpětné vazby syntézu purinových složek nukleových kyselin; po metabolické aktivaci (převedení na deoxyribonukleosid 5'-trifosfát) mohou být zabudovány do DNA, kde pak mohou být příčinou chyb v replikaci a transkripci některých genů. V omezené míře se používají dodnes při léčbě některých akutních leukemií. V ČR byla vyvinuta dvě protinádorová léčiva odvozená od 6-merkaptopurinu: buthiopurin,  $\omega$ -(6-purinylythio)-valerová kyselina a butocin, ethylester N-[ $\omega$ -(6-purinylythio)-valeroyl]-glycinu, dnes se však již nevyrábí. Na rozdíl od analog bází poněkud roste uplatnění **analogů purinových nukleosidů a nukleotidů**, jako je **kladribin** (Leustatin, Janssen-Cilag), **klofarabin** (Evoltra, Bioenvision), **nelarabin** (Arranon, GlaxoSmithKline) a **fludarabin fosfát** (Fludara, Schering), a to opět při léčbě leukemií a jiných typů hematologických malignit („rakoviny krve“). Tyto antimetabolity mohou působit několika mechanismy. Blokují biosyntézu purinových složek nukleových kyselin, inhibují adenosin deaminasu, kladribin inhibuje rovněž enzymy opravující poškozenou DNA, klofarabin blokuje ribonukleotidreduktasu a DNA polymerasu. Po aktivaci na 5'-trifosfáty mohou být zabudovány do nukleových kyselin, což má za následek narušení mechanismů 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 přes buněčnou membránu do buněk. V buňkách je fludarabin znovu fosforylován deoxycytidin kinasou na 5'-trifosfát, který pak

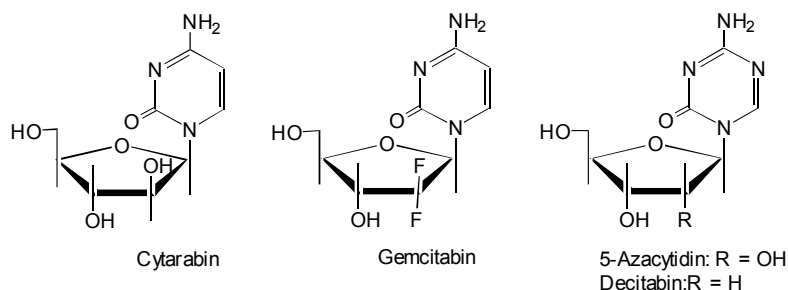
inhibuje DNA-polymerasu  $\alpha$  a několik dalších enzymů podílejících se na replikaci DNA resp. biosyntéze jejich stavebních kamenů.



Největší uplatnění mezi protinádorovými léčivy ze skupiny antimetabolitů nalezla **analoga pyrimidinových bází a nukleosidů**. Patří mezi ně v první řadě **5-fluorouracil**. Ten, podobně jako methotrexát, blokuje vznik thymidin-5'-fosfátu, působí však na jiný enzym biosyntetické dráhy (thymidylát syntasu). Předpokladem účinku je metabolická aktivace v buňkách - převedení na deoxyribonukleosid-5'-fosfát (5-FdUMP). V terapii se 5-fluoruracil obvykle používá v kombinaci s leukovorinem, který však v tomto případě nepůsobí jako antidotum, ale účinek 5-fluoruracilu zesiluje svým podílem na vzniku stabilnějšího ternárního komplexu thymidylátsynthasy s 5-FdUMP. Vedle 5-fluoruracilu se jako protinádorová léčiva používají i jeho profarmaka zejména **floxuridin**, 2'-deoxy-5-fluoruridin (Furtulon, Roche) **tegafur**, 1-(tetrahydrofuran-2-yl)-5-fluoruracil, (Ftorafur, Grindex), a **kapecitabin** (Xeloda, Roche), 5'-deoxy-5-fluor-N-pentyl-oxycarbonylcytidin, zatím nebyl povolen **doxifluridin** (5'-deoxy-5-fluoruridin). Na rozdíl od 5-fluoruracilu 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 kyselinou oxonovou. Uracil i kyselina oxonová selektivně brzdí metabolickou degradaci 5-fluoruracilu, při níž je štěpen pyrimidinový kruh. Ve srovnání s injekčním 5-fluoruracilem nebylo při klinických zkouškách kombinace Orzel při léčbě metastázujícího kolorektálního karcinomu prokázáno prodloužení doby do progresu nádoru. Přestože poradní výbor FDA pro onkologii přípravek Orzel jednomyslně doporučil, protože orální podání cytostatika bylo pro pacienty příjemnější a kombinace byla ve srovnání s injekčním 5-fluoruracilem výrazně bezpečnější co do výskytu vedlejších účinků, jeho použití v USA nebylo povoleno. V Japonsku a v Evropě včetně ČR je kombinace povolena, v ČR je však z pojištění hrazeno pouze 30% ceny orálního přípravku.



Dalšími důležitými protinádorovými léčivy ze skupiny antimetabolitů jsou analoga cytidinu s pozměněnou cukernou složkou - **cytarabin** a v poslední době zejména **gemcitabin**, který obsahuje 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.



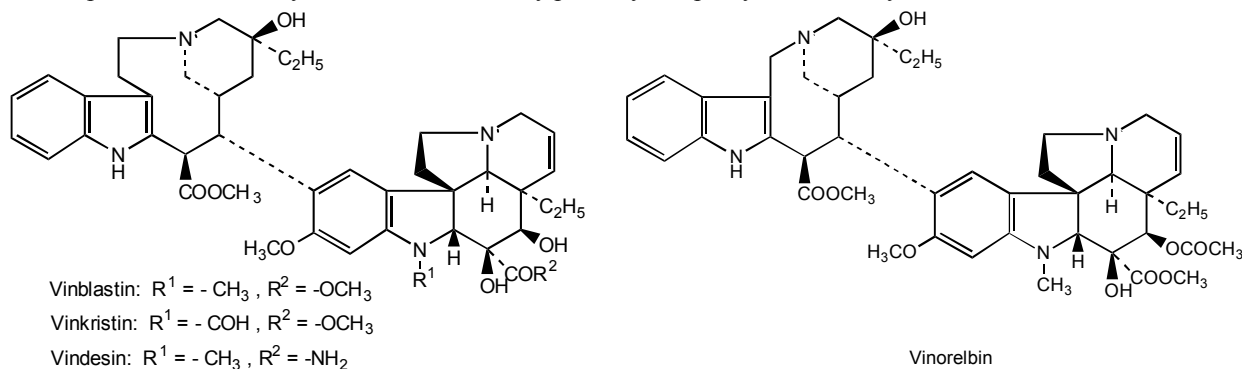
Řada dalších nukleosidických antimetabolitů byla nebo stále je studována. Za zmínku nepochybně stojí azaanaloga pyrimidinových bází a nukleosidů, které byly v 60. letech 20. století vyvinuty v pražském Ústavu organické chemie a biochemie AV ČR. Jako slibné se nejprve jevíly 6-azaderiváty (**6-azauracil**, **6-azauridin**), které se však nakonec v terapii neuplatnily pro nežádoucí vedlejší účinky. Podobná 5-azaanaloga **5-azacytidin** a **5-aza-2'-deoxycytidin** (decitabin) syntetizovaná Piskalou měla zajímavý osud. Obě látky byly klinicky studovány v řadě našich onkologic-

kých pracovišť, licence na jejich výrobu byla prodána do zahraničí, ale v protinádorové terapii se nerozšířily a zájem o ně postupně opadal. Příčinou mohla být neznalost mechanismu účinku. V poslední době se však situace změnila. Studium epigenetických změn probíhajících v organismu při nádorové transformaci buněk (viz FarmChem10) vyneslo tyto pozapomenuté antimetabolity znovu do popředí zájmu. Po několika desítkách let od přípravy a zkoušení na českých pracovištích byl po nových klinických zkouškách v r. 2002 decitabin (Dacogen) schválen FDA a o rok později EMEA jako lék „sirotek“ (orphan drug) proti myelodysplastickému syndromu (později byl povolil FDA i pro léčbu srpkové anemie) a výrobce pro něj získal 10letou exkluzivitu. 5-Azacytidin (Vidaza, Pharmion) se objevil v seznamu „nových chemických entit“ povolených FDA až v roce 2004. Používá se ve stejné indikaci.

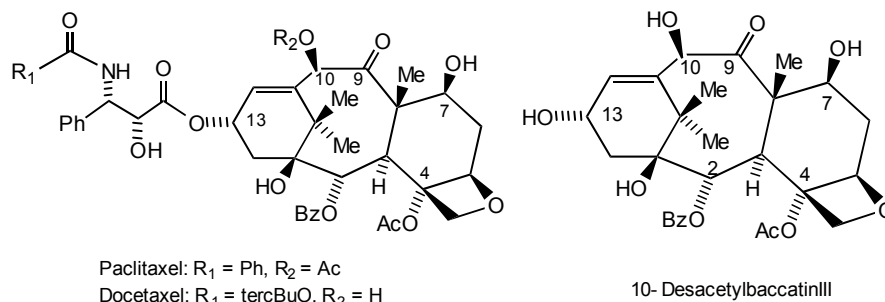
### L01 C Rostlinné alkaloidy a jiné přírodní látky.

Z rostlin a některých dalších vyšších organismů byla izolována řada přirozených látek s významnými protinádorovými účinky. Některé z nich se v terapii uplatnily přímo, některé jiné po chemické modifikaci, kterou byla zvýšena jejich účinnost a/nebo potlačena toxicita a nežádoucí vedlejší účinky. Dělit lze na alkaloidy, terpenoidy a jiné typy přírodních látek nebo podle mechanismu účinku. Podle mechanismu účinku lze rostlinné alkaloidy a další přírodní nebo příbuzné látky rozdělit na inhibitory mitózy (buněčného dělení) a inhibitory topoisomerasy.

V minulosti byly jako inhibitory buněčného dělení, mitózy, intenzivně studovány **kolchinoidy**, alkaloidy ocúnu, jako je **kolchicin** a nebo protinádorově účinnější **demekolcin**, který připravil v r. 1950 prof. Šantavý z University Palackého v Olomouci. Kolchinoidy se však v protinádorové terapii neudržely, kolchicin je používán jen jako lék proti dně. Naproti tomu jsou trvale důležitou složkou souboru protinádorových léčiv „**alkaloidy Vinca**“ připravené izolací z madagaskarského barvínku *Catharanthus roseus* (dříve *Vinca rosea*) **vinblastin** a **vinkristin** a jejich deriváty připravované parciální syntézou **vindesin** a **vinorelbin**. Tyto alkaloidy blokuji mitózu tím, že brání polymeraci tubulinu na mikrotubuly, vlákna mitotického vřeténka potřebná k tomu, aby rozdělené chromosomy putovaly do opačných míst buňky.



Jiný typ přírodních látek, **taxany**, které lze považovat za diterpeny, brzdí dělení buněk tím, že naopak blokuji depolymeraci mikrotubulů zpět na tubulin. První taxan, **paklitaxel**, izoloval z kůry pacifického tisu M.E. Wall již v r. 1966 a nazval látku taxol. Firma Bristol-Myers Squibb název taxol použila jako název přípravku, takže byl vytvořen nový generický název paklitaxel. Látku měla vynikající protinádorovou účinnost, jejímu rozšíření v terapii však bránila omezená dostupnost. Izolace a purifikace byla velmi obtížná. Obsah paklitaxelu v kůře tisu činil jen 0,03% a látka byla provázena řadou jiných taxanů a řadou jiných obtížně oddělitelných příměsí. Kromě toho pacifický tis roste velmi pomalu a strom zbaavený kůry hyne. Obrat přinesla až v r. 1988 parciální syntéza vycházející z dostupnějšího prekurzoru, 10-deacetylbaecatinu, získávaného z jehliček a větviček evropského tisu, tedy obnovitelné suroviny. Ze stejného prekurzoru je parciální syntézou připravován i další povolený derivát, **docetaxel**.

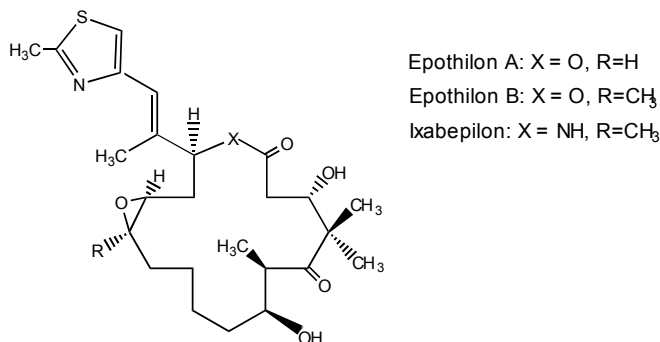


Paklitaxel přinášel v období kolem roku 2000 největší tržby ze všech známých cytostatik (až cca 1,5 mld \$) a není divu, že se kolem něho vedly velké patentopravní bitvy. Jako přírodní produkt nebylo možné látku patentově chránit. Stejně tak nebylo možné chránit původní léčivý přípravek, který byl vyvinut v americkém Národním ústavu pro rakovinu. Patentové aktivity se proto zaměřily na stabilizaci léčivého přípravku, nové indikace a způsoby podání. Paklitaxel je ve vodě neroz-

pustný. Aby mohl být aplikován ve formě infuze, musel být rozpuštěn v ethanolu obsahujícím povrchově aktivní látku, která zajistila, že se po naředění vodnými infuzními roztoky nelučovala sraženina. Při zkouškách různých povrchově aktivních látek byly nejlepší výsledky získány při použití oxetylovaného ricinového oleje. Ten se připravuje reakcí ethylenoxidu s ricinovým olejem za přítomnosti báze katalyzátorů (alkalických hydroxidů nebo alkoholátů). Vzniklý produkt pak obsahuje určité množství solí vyšších mastných kyselin, zejména kyseliny ricinolejové. Ty jako poměrně silné báze katalyzovaly transesterifikaci ethanolem, při níž z paklitaxelu vznikal baccatin III. Hotový koncentrát pro infuze byl proto málo stálý. Rozklad bylo možné potlačit eliminací katalyticky aktivních bází – buď' okyselením relativně silnými kyselinami (jejichž konjugované báze jsou slabší a proto méně katalyticky účinné než karboxylátové ionty odvozené od vyšších mastných kyselin), nebo odstraněním vyšších mastných kyselin a jejich solí z oxetylovaného ricinového oleje absorpcí. Tyto způsoby stabilizace byly chráněny v podstatě dvěma patenty, které přes řadu formálních a věcných nedostatků po dlouhou dobu blokovaly vstup generické konkurence na trh finančně nejzajímavějšího protinádorového léčiva.

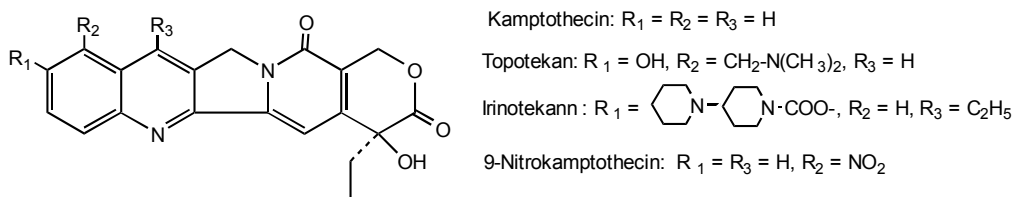
Nově byla vyvinuta léčiva, které některé problémy podávání paklitaxelu řeší navázáním hydrofilních polymerů (Xyotax, paklitaxel s polyglutamovou kyselinou), dokosahexaenové kyseliny (Taxoprexin), uzavřením do liposomů apod.

Stejně jako taxany blokují depolymeraci mikrotubulů na tubulin i **epothilony**, Epothilony jsou produkované myxobakteriemi, takže mohou být připravovány fermentačně, ve srovnání s taxany mají výhodu i v rozpustnosti ve vodě. Jsou to makrolidy (makrocyclické laktony) s 16-členným kruhem, které byly izolovány z kultur *Sorangium cellulosum*, bakterie štěpící celulózu. V r. 1996 poprvé připraveny synteticky. Epothilony C, D a F mají v molekule dvojnou vazbu, epothilony A, B a E mají na místě dvojné vazby oxiranový kruh. Epothilon B (patupilon) a některá analoga přirozených epothilonů jsou klinicky zkoušena. V říjnu 2007 schválil americký Úřad pro potraviny a léčiva, FDA, použití první z těchto látek, ixabepilonu (BMS-247550, Ixempra, Bristol-Myers Squibb) v terapii pokročilých stadií nádorů prsu. Ixabepilon je azaanalogem epothilonu B, který má v molekule místo laktonového kruhu stabilnější kruh laktamový.



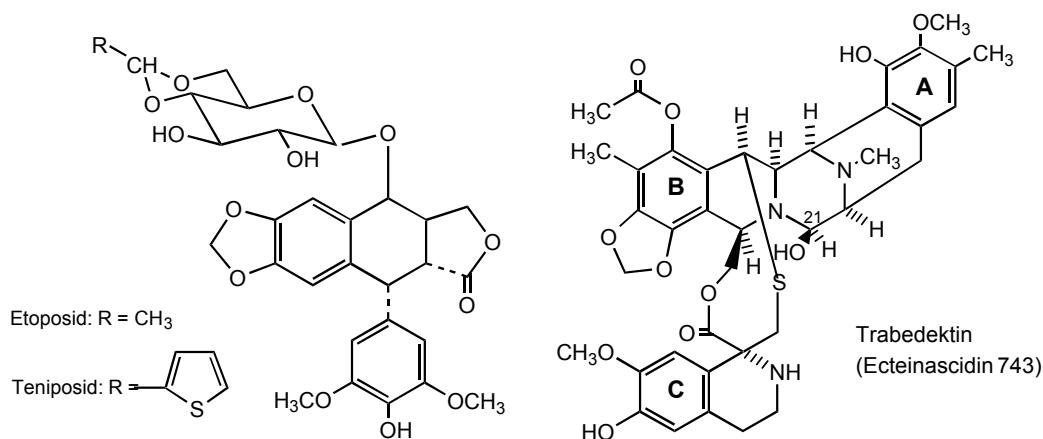
Předpokladem dělení buněk je replikace DNA, zdvojení genetického materiálu buňky. Přitom se musí oba řetězce DNA oddělit. Aby k tomu došlo, je třeba uvolnit torzní napětí v nadšroubovicové struktuře DNA, což provádí enzymy topoisomerasy. Topoisomerasa I se váže na jeden řetězec DNA, rozpojí jej a po uvolnění torzního napětí v prostorové struktuře DNA jej opět spojí fosfodiesterovou vazbou. Topoisomerasa II se váže na oba řetězce dvojité spirály, dočasně je přeruší a pak znovu spojí. V nádorových buňkách je koncentrace topoisomerasy zvýšená. **Inhibitory topoisomerasy** se váží na komplex enzymu s DNA, čímž zabrání opětovnému propojení přerušovaných řetězců. Tím je blokována replikace DNA a dělení buněk se zastaví. Inhibitory topoisomerasy proto našly uplatnění v protinádorové terapii

**Topoisomerasu I** inhibuje alkaloid kamptothecin a jeho deriváty. Kamptothecin izoloval v 60. letech M.E. Wall z extraktů dřeva a kůry čínské stromu *Camptotheca acuminata*. První klinické studie látky však přinesly určité zklamání a zájem o kamptothecin poklesl. K oživení zájmu došlo až v 80. letech, kdy se ukázalo, že kamptothecin je účinným inhibitorem topoisomerasy I. Kamptothecin je ale vysoce toxický a přitom málo rozpustný. V terapii se proto uplatnily až jeho deriváty **topotekan** a **irinotekan** připravované z kamptothecinu paciální syntézou. Úspěšné klinické zkoušky probíhají u dalších derivátů, např. nitrokamptothecinu, který je vlastně profarmakem. Účinný je až 9-aminokamptothecin, který v organismu vzniká redukcí nitroderivátu.



Mezi **inhibitory topoisomerasy II** patří látka s lignanovou strukturou podofylotoxin a jeho deriváty. Podofylotoxin je obsažen v extraktu kořene americké rostliny *Podophyllum peltatum*, který byl již dříve používán k léčbě kožních nádorů. Pro jiné než topické použití je podofylotoxin velice toxický, široké uplatnění v protinádorové terapii našly však jeho polosyntetické

deriváty **etoposid** a **teniposid**. Obě látky jsou nejen samy protinádorově účinné, ale rovněž synergicky potencují účinek jiných cytostatik. Používají se proto zejména v kombinaci s jinými léčivy (zejména platinovými cytostatiky a cytarabinem).

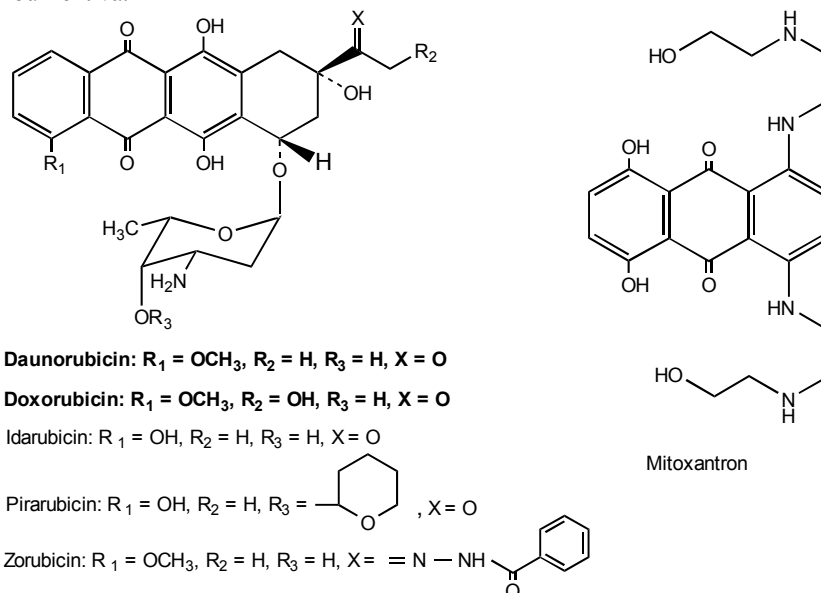


Zajímavým alkaloidem užívaným v protinádorové léčbě je **trabedektin** (ekteinascidin, ET 743; Yondelis, Pharma Mar), který nebyl izolován z rostlin, ale z mořského živočicha *Ecteinascidia turbinata* (sumka z podkmene pláštěnců). Mechanismus jeho účinku zatím není přesně znám

### LO1 D Cytostatická antibiotika a podobné látky

Některé mikroorganismy produkují látky, které mohou brzdit růst nádorových buněk. Podle mechanismu protinádorového účinku lze **cytostatická antibiotika** rozdělit na alkylační látky, kam patří již zmíněné **mitomyciny** s aziridinovou skupinou, **radiomimetika**, jako je **bleomycin**, tj. látky, které mohou – podobně jako záření – produkovat volné radikály a způsobit tak zlomy dvoušroubovice DNA a konečně **interkalační látky**. Interkalace (vmezezení) je zasunutí cytostatika (s planární strukturou) mezi dvojitou spirálu DNA, přičemž dojde k jeho navázání vodíkovými můstky na DNA. Výsledkem je zablokování replikace a transkripce. Interkalační látky přitom většinou mohou také inhibovat topoisomerasu II.

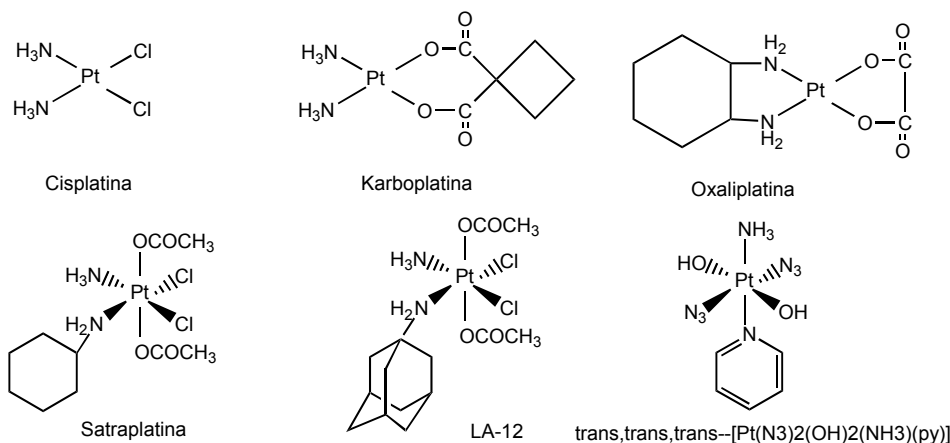
Podle mechanismu účinku patří mezi interkalační látky nejvýznamnější protinádorová antibiotika, které chemicky patří mezi **deriváty anthracyklinu**. Jsou studovány od 60. let. Největší uplatnění, a to zejména v kombinované terapii, má **doxorubicin** (dříve nazývaný adriamycin, při označování kombinací chemoterapeutik obsahujících doxorubicin se tradičně používá zkratka A) a **daunorubicin**, dále pak látky s modifikovanou strukturou, jako je **idarubicin**, **pirarubicin** a některé další deriváty. Interkalačním mechanismem působí i různé syntetické látky s planární strukturou, jako je v ČR vyráběný **mitoxantron**. Ten se nepoužívá jen jako protinádorový lék, ale i při léčbě roztroušené sklerózy. Anthracyklinová antibiotika mají řadu nepříznivých účinků, jsou např. vysoce kardiotoxické. Byly proto hledány možnosti, jak tyto vedlejší potlačit. Jednou z možností je uzavření antibiotika do liposomálních částic (do podobné formy přípravku, jako v případě liposomálního cytarabinu). Další možností je navázání cytostatického antibiotika na polymerní nosič přes enzymaticky štěpitelný peptidický můstek, přičemž na nosič je současně navázána protilátka proti nádorovým antigenům. Taková „polymerní léčiva“, konjugáty anthracyklinů s poly(hydroxypropylmethakrylamidem) jsou protilátkou nasměrována k nádorovým buňkám a když se endocytózou dostanou dovnitř buněk rozštěpí lysosomální enzymy peptidický řetězec a léčivo se uvolní. Jsou řadu let studovány v Ústavu makromolekulární chemie a Ústavu molekulární genetiky AV ČR ve spolupráci s britskými a americkými vědci a také firmou Zentiva.



## L01 X Jiná cytostatika

Do této skupiny patří řada látek, které se nepodařilo zařadit do žádné z předchozích skupin. Jsou to především platinová cytostatika, hydroxymočovina, deriváty hydrazinu, melaminu, enzymy, fosfolipidy, analoga vitaminů, porfyriny a další látky pro fotodynamickou terapii, inhibitory angiogeneze, inhibitory proteinkinas a některé nové protinádorové léky, které později mohou být přeřazeny do jiných skupin ATC klasifikace.

**Cytostatické deriváty platiny** mají podobný účinek jako alkylační cytostatika. Váží se na aminoskupiny bázi DNA, zejména guaninu DNA. Protože jsou bifunkční, mohou propojit dvě báze ze stejného nebo komplementárního řetězce DNA. Tím účinně blokují replikaci a transkripci DNA. V současné době patří mezi nepoužívanější cytostatika, do protinádorové terapie se však dostaly spíše náhodou. V r. 1964 studoval biofyzik Rosenberg vliv elektrického pole na dělení buněk. Při svých pokusech umístil suspenzi bakterií *Escherichia coli* v roztoku chloridu amonného mezi dvě platinové elektrody, do nichž zavedl elektrický proud. Překvapující bylo, že se buňky přestaly dělit. Vysvětlení nebylo snadné, ale nakonec se ukázalo, že příčinou byla přítomnost cisplatinu, cis-diammindichloroplatinu, komplexu dvojmocné platiny, který vznikl na světle z „inertního“ kovu elektrod a  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Rosenberga pak napadlo vyzkoušet, zda tento komplex nemůže zastavovat 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 platinová cytostatika 2. generace se sníženou toxicitou. Z nich byla nejspěšnější karboplatina, která je dnes nejprodávanějším platinovým cytostatikem, a to jak podle počtu dávek, tak i ve finančním vyjádření. Novým platinovým cytostatikem přípravkem je oxaliplatin (Eloxatin, Sanofi-Synthelabo). Řada dalších platinových cytostatik je v různých stadiích vývoje. Zajímavé jsou zejména komplexy čtyřvalentní platiny, které jsou určitou formou profarmak – v organismu jsou nejprve redukovány na cytostaticky účinné planární platnaté komplexy. Z nich se prosadila satraplatina (JM 206), první orální platinové cytostatikum, jehož klinické zkoušení bylo nedávno úspěšně dokončeno. Používá se spolu prednisonem k léčbě nádorů prostaty. Podobným komplexem je LA-12, adamplatina, originální platinové cytostatikum s adamantanovým ligandem, které vyvinula PLIVA-Lachema za grantové podpory státu. Komplex LA-12 je účinný i vůči nádorům rezistentním vůči cisplatině, nyní je klinicky zkoušen. Zajímavým platinovým cytostatikem je i komplex čtyřvalentní platiny s azidovými ligandy, *trans, trans, trans*-[Pt(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(OH)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)(py)], na jehož studiu se podíleli pracovníci Biofyzikálního ústavu AV ČR ve spolupráci s britskými vědci. Komplex je stabilní a netoxický, působením světla však z něj vznikne komplex, který je vysoce cytotoxický (o řád toxicitější než cisplatina) a zastavuje dělení nádorových buněk, které jsou vůči jiným platinovým cytostatikům rezistentní.

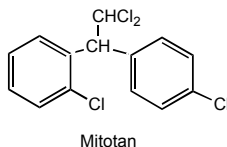


**Hydroxymočovina**,  $\text{NH}_2\text{CONHOH}$ , je chemicky jednoduchá látka. Inhibuje ribonukleotidreduktasu, není však řazena mezi antimetaboly. Používá se zejména při léčbě chronické myeloidní leukemie a některých typů melanomů, uplatňuje se však i při léčbě AIDS a při potlačování bolesti u pacientů trpících srpkovou anemií.

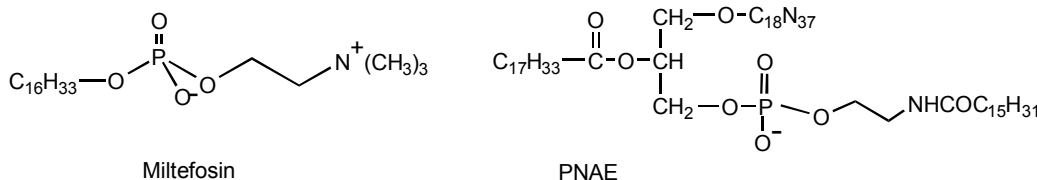
Po chemické stránce je ještě jednodušší další „nové“ cytostatikum – **oxid arsenitý** (Trisenox, Cell Therapeutics). Používá se k léčení akutní promyelocytické leukemie, zkouší se u dalších typů leukemie a mnohočetného myelomu. Na zastavení růstu nádorových buněk oxidem arsenitým se podílí několik mechanismů – vyvolání tvorby cytotoxicky působících volných radikálů, zásah do buněčného cyklu, indukce apoptosy apod. Je zajímavé, že oxid arsenitý byl k léčbě leukemie použit již v r. 1865. Pak však byl vytlačen jinými léky resp. postupy léčby (radioterapie), na konci 20. století však prožil svoji renesanci.



**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 hydroxylaci steroidů a hraje tedy důležitou roli při biosyntéze kortikoidů. Používá se k léčbě nádorů kůry nadledvinek.



Z dalších „jiných cytostatik“ lze zmínit **analoga fosfolipidů**, alkylyfosfolipidy. Tyto látky jsou odbourávány v normálních buňkách alkylglycerolmonooxygenasou, která však není obsažena nebo je deficitní v nádorových buňkách. To vede k nahromadění lysofosfolipidů v buňkách a následně ke změnám v buněčné membráně. Kromě narušení integrity membrán inhibují lysofosfolipidy i fosfolipasu C, blokují vazbu růstových faktorů na receptory buněčných membrán a tím ovlivňují buněčnou signalizaci a rovněž i aktivují imunitní systém organismu. Výsledkem je potlačení růstu a dělení nádorových buněk. Protinádorové účinky přirozených alkylyfosfolipidů z oleje z jater grónských žraloků byly zjištěny švédskými vědci již počátkem 60. let. Počátkem 80. let byla připravena řada syntetických derivátů, v protinádorové terapii však zatím našel uplatnění jen nejjednodušší z nich – **miltefosin** (Miltef, Baxter), n-hexadecylester cholinfosfátu, a to jako topický přípravek používaný při paliativní léčbě kožních metastáz nádorů prsu. Do skupiny protinádorově účinných analog fosfolipidů lze snad zařadit i plasmanyl-N-acyl-ethanolaminy (PNAE). Ty izoloval Kára se spolupracovníky v polovině 80. let jako účinnou složku z preparátu „Cancerolyt“ vyráběného z vajec s kuřecími zárodky. Hlavní složkou PNAE byl 1-O-oktadecyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-fosfo-(N-palmitoyl)-ethanolamin.

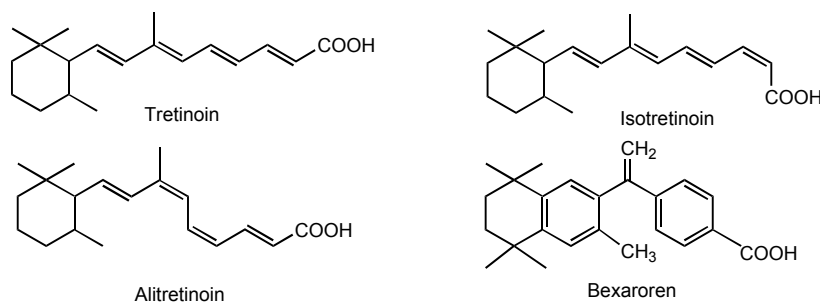


Studium PNAE vycházelo z myšlenky, že ve žloutku by měla být látka, která poskytne signál pro diferenciaci tkání ptačího embrya a že tato látka by podobně mohla působit na dediferencované nádorové buňky. Později byly tyto představy korigovány a účinek byl připisován narušení buněčných membrán. Izolace čisté látky byla poměrně pracná. K údajně úspěšným klinickým zkouškám v letech 1976-1977 nebyl použit zcela definovaný preparát, zkoušky byly provedeny na malém souboru pacientů a nebyly organizovány řádným a kontrolovaným způsobem. Jejich výsledky proto nebyly spolehlivé. K navození účinku byly zapotřebí vysoké dávky PNAE. Látka není stálá, syntéza je obtížná a pro izolaci PNAE v množství potřebném pro účinnou léčbu všech pacientů, kteří přicházeli v ČR v úvahu, by bylo třeba zpracovat nejméně šestinu tuzemské produkce vajec. České farmaceutické firmy proto o preparát neprojeví zájem. Výroby se pak ujala firma Areko, která se původně věnovala likvidaci nebezpečných odpadů a v polovině roku 1999 uvedla na český trh následovníka Cancerolytu pod názvem Ovosan a později i gel Transovosan. Ten je prostřednictvím Internetu prodáván jako potravinový doplněk podporující imunitu. Tak také byl schválen. Nabídku Ovosanu však provázela neetická reklama. Byly v ní popisovány některé téměř zázračné případy uzdravení, popř. zmírnění vážných případů metastázujícího nádorového onemocnění. Pouze v jednom případě je uvedeno, že pacient cirrhosou jater a nádorem plic zemřel, ale až přestal s léčbou Ovosanem. Výsledkům z reklamy však odporovaly zveřejněné zkušenosti pacientů (nebo jejich pozůstalých), kteří poukazovali na neúčinnost a vysokou cenu přípravku. Nyní je Ovosan nabízen opatrněji (jako přípravek pro posílení imunity, prevenci a „účinnou podporu při léčbě nádorových onemocnění), ovšem jako „reference“ jsou uváděny články „utekla jsem hrobníkovi z lopaty“ apod. Pokud se přípravek používá jako prevence proti vzniku nádorového onemocnění nebo jako podpůrný prostředek při současné hormonální terapii, má se pro jeden cyklus v délce 6-8 týdnů spotřebovat 6 balení přípravku za „zvyšuhodněnou“ cenu 4.620 Kč a léčebný cyklus se má po 4 měsících opakovat.

V terapii nádorových onemocnění našly uplatnění i některé enzymy, zejména **asparaginasa** (Kidrolase, Thiessen). 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 normálních buněk nejsou schopné jej syntetizovat v dostatečném množství. Intravenózní podání asparaginasy proto zbavuje nádorové buňky přísunu látky nezbytné pro jejich růst a další dělení. V protinádorové terapii se používá vyčištěný mikrobiální enzym izolovaný z *Escherichia coli* nebo *Erwinia carotovora*. Asparaginasa nemá toxické účinky běžných cytostatik, na druhé straně může být příčinou nežádoucí imunitní odpovědi. Nižší nežádoucí účinky má enzym z *Erwinia*. Snížené imunogenní účinky má i **pegaspargasa**, asparaginasa z *E. coli* vázaná na polyethylenglykol. Ta je současně i stabilnější než volný enzym, takže může být používána ve formě kapalné injekce. Jako léky pro vzácná onemocnění (léky „sirotci“, orphan drugs) byly nově povoleny enzymové preparáty Hepacid, **pegylovaná arginindeimidasa** pro léčení jaterních nádorů a **ranpirnasa (onkonasa)**, ribonukleasa, která byla původně izolována z oocytů žaby *Rana pipiens*. Ranpirnasa se endocytózou dostává do buněk, kde štěpí transferové ribonukleové kyseliny. Povolena je jako lék pro vzácná onemocnění (orphan drug) pro léčbu maligního mesotheliomu.

**Vitaminy** nejsou podle ATC klasifikace řazeny mezi protinádorové léky, přesto mají v prevenci i léčbě nádorových onemocnění značný význam. Jejich účinek byl připisován především antioxidačním vlastnostem vitaminů. Převážně antioxi-

dačním mechanismem patrně působí vitamin C propagovaný Linusem Paulingem. Podávání "megadávek" vitaminu C bylo před časem v protinádorové terapii velmi populární, kontrolované klinické studie však jejich terapeutickou účinnost nepotvrdily. Antioxidační účinky má i vitamin E, jehož schopnost vychytávat volné radikály se využívá k potlačení kardiotoxických vlastností anthracyklinových antibiotik. V poslední době se ukazuje, že některé vitaminy a jejich deriváty, především vitaminy A a D a příbuzné retinoidy a deltanoidy mohou mít na nádorové buňky i diferenciální účinek a kromě toho mohou brzdit proliferaci buněk a navodit buněčnou smrt, apoptosu. Mohou rovněž účinně potlačovat nádorovou transformaci buněk vyvolanou účinkem kancerogenů. Z retinoidů se v protinádorové terapii používá **tretinoin**, kyselina all-*trans*-retinová, ATRA, (Vesanoid, Roche). Podává se perorálně ve formě kapslí při léčbě akutních leukemií, účinná je zejména jeho kombinace s oxidem arsenitým. Hlavní použití tretinoinu je však při léčbě akné, kdy se aplikuje ve formě krému. Určité problémy působí jeho nežádoucí vedlejší účinky, např. teratogenita. Léčebné účinky mají i geometrické isomery tretinoinu – **isotretinoin** (kyselina 13-*cis*-retinová, Roaccutan, Roche) resp. **alitreinoin** (kyselina 9-*cis*-retinová, Panretin gel, Ligand Pharmaceuticals), které však mají více nežádoucích účinků. Isotretinoin se používá jen při akné, alitreinoin při léčbě kožních lézí spojených s Kaposim sarkomem – nádorovým onemocněním provázejícím AIDS. Novým protinádorovým léčivem je analog retinoidů, **bexaroten** (Targretin) používaný při léčbě jednoho typu lymfomu.



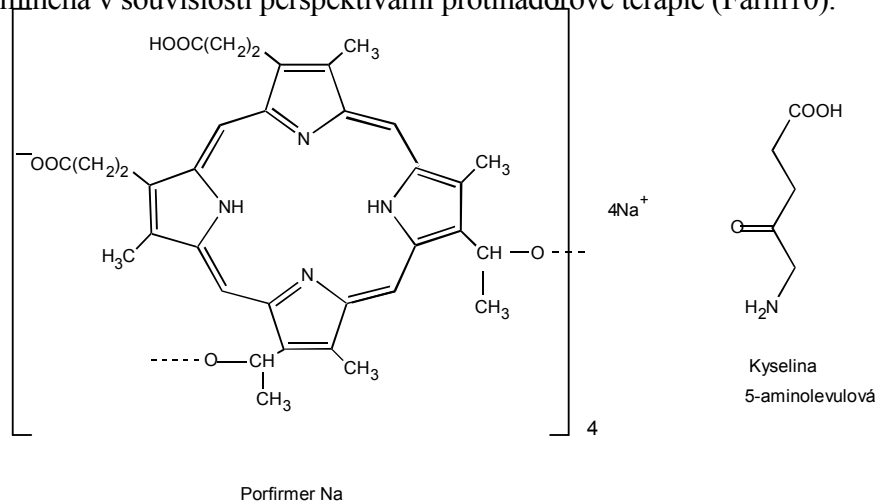
Z deltanoidů byl při léčbě nádorů zkoušen vitamin D<sub>3</sub>, **kalcitriol**. Diferenciaci nádorových buněk sice navozoval, širšímu použití byl však na závalu výrazný hyperkacemizující účinek. Zkoušeny byly nebo jsou některé odvozené látky se zvýrazněnou diferenciální účinností při potlačení vlivu na metabolismus vápníku, do protinádorové terapie však zatím nepronikly.

V 80. a 90. letech 20. století vzbuzovala velkou pozornost léčiva pro **fotodynamickou terapii**, nako- nec se však v onkologii významně neuplatnily.

Fotodynamická terapie (FDT) je způsob léčení povrchových nádorových onemocnění využívající některé fotosenzibilizátory, které se koncentrují v nádorech a udržují se v nich déle než v normálních tkáních. Při ozáření tkáně, v níž je senzibilizátor obsažen, světlem o vlnové délce, která odpovídá absorpčním charakteristikám fotosenzibilizátoru, dojde k jeho aktivaci. Molekuly aktivovaného senzibilizátoru pak reagují s kyslíkem za vzniku singletového kyslíku a volných radikálů, které buňky ozáření tkáně ničí. Buňky neozáření tkáně a/nebo buňky, do nichž fotosenzibilizátor neproniknul, přitom nejsou poškozovány. Zásah je proto vysoce selektivní. Předchozí způsob léčení chemoterapií nebo radioterapií použití FDT nevylučuje, stejně jako po léčení FDT může být nasazen jiný způsob terapie. Možnosti fotodynamické terapie jsou však omezeny na nádory na povrchu těla nebo tělních dutin, které lze ozářit světlem speciálních laserů buď přímo nebo prostřednictvím zavedených světlovodů. Nevýhodou FDT je přitom malá hloubka průniku světla do nádorové tkáně, zejména do pigmentovaných melanomů. Další nevýhodou je poměrně dlouho přetrvávající fotosenzitizace způsobená určitou absorpcí fotosenzibilizátoru i v buňkách zdravé pokožky. Fotosenzitizace omezuje frekvenci terapeutických zásahů a nedovoluje ošetřenému pacientovi, aby se po určitou dobu vystavoval slunečnímu záření. Fotosenzibilizátor se aplikuje 48-96 hodin před ozářením, poškozená tkáň se zahojí do 8 týdnů po ozáření. Povrchové nádory, na něž lze aplikovat FDT, jsou však většinou snadno přístupné i pro chirurgický zásah, kterému dávají onkologové přednost. Z těchto důvodů se FDT proti chirurgickým postupům příliš neprosadila, přestože fotodynamická terapie mívá lepší kosmetický efekt, zejména v případě rozsáhlých kožních nádorů.

Prvním povoleným fotosenzibilizátorem byl derivát hematoporphyrinu, porfirmer, (Photofrin, Photobarr). Následovala kyselina 5-aminolevulová (ALA), prekurzor porfyrinů, a také její estery (methylester – Metvix, n-hexylester – Hetvix). ALA a její estery se používají v dermatologii k léčbě prekanceróz, hlavně se však uplatnily v diagnostice. Po podání ALA se v nádorové tkáni zvýší obsah porfyrinů, které při ozáření fluoreskují a tím nádor prozradí. Fotosenzibilizátory 2. generace aktivuje světlo delších vlnových délek, které proniká hlouběji do nádoru. Jsou to jednak další deriváty porfyrinů, např. meso-tetra(4-sulfofenyl)porfyrin, TPPS4 nebo i jiné planární kovové komplexy (chloriny resp. i deriváty ftalocyaninu). Použití TPPS4 nebylo povoleno pro údajnou neurotoxicitu, lékaři z Karlovy university však ukázali, že chromatograficky vyčištěný produkt neurotoxický není. Aplikace tohoto senzibilizátoru byly v ČR poměrně intenzivně studovány, přípravek však byl povolen pouze pro použití ve veterinárním lékařství. Z dalších fotosenzibilizátorů byl klinicky odzkoušen a v EU povolen ještě m-tetrahydroxyfenylchlorin, temoporfin (léčba nádorů hlavy a krku), v Rusku bylo povoleno používat hydroxyhlinitý komplex sulfonovaného ftalocyaninu. Ani tyto senzibilizátory 2. generace se však v protinádorové léčbě výrazněji neuplatnily. Úspěšnější byl pouze derivát benzoporfyrinu, verteporfin (Visudyne), který však není určen pro protinádorovou léčbu, ale pro oční lékařství – fotodynamickou léčbu tzv. „vlhké“ formy věkem podmíněné makulární degenerace, což je onemocnění očí vyvolané nadměrnou tvorbou nových cévek v sítnici, krvácením a zjizvením sítnice, které vede k oslepnutí.

Do skupiny „jiných cytostatik“ dále patří i nová „cílená“ nebo „biologická“ protinádorová léčiva, která však budou zmíněna v souvislosti perspektivami protinádorové terapie (Farm10).



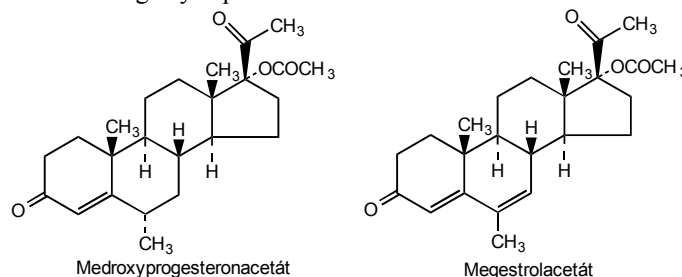
## Skupina L02: Endokrinní terapie

Růst nádorů prsu u žen a nádorů prostaty u mužů, je stimulován pohlavními hormony. V léčbě hormonálně závislých nádorů se již od konce minulého století začalo využívat chirurgické odstranění endokrinních žláz (vaječnicků nebo varlat) produkujících stimulační hormon. Ve 40. letech bylo do protinádorové terapie zavedeno podávání hormonů s opačným účinkem než má stimulační hormon – testosteronu u nádorů prsu, estrogenů k léčbě nádorů prostaty. Ty sice proti nádorům pomáhaly, komplikací však byl jejich původní hormonální účinek. Další vývoj přinesl antiestrogeny a antiandrogeny, látky, které jsou antagonisty přirozených hormonů - blokují buněčné receptory a tím i přenos signálu, který hormon buňce přináší. Nakonec následovaly preparáty, které inhibují syntézu přirozených hormonů v nadledvinkách a pohlavních žlázách – inhibitory aromatas a analoga gonadoliberinů.

### L02 A Hormony a příbuzné látky

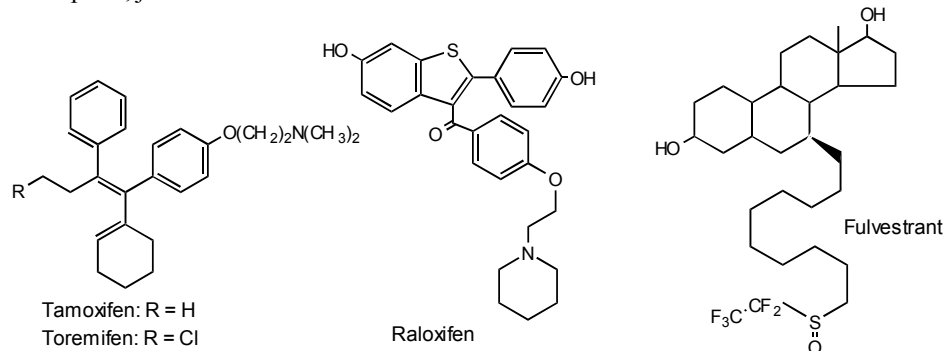
Význam přímého použití hormonů v protinádorové léčbě poklesl. Přednost dostala analoga hormonů blokuující hormonální receptory a látky, které mohou produkci hormonů v organismu ovlivňovat.

Z léčiv s hormonálními účinky se v onkologii udržely již jen **gestageny**. Přirozené gestageny, hormony žlutého tělíska, jsou ženské pohlavní hormony, které řídí přípravu a průběh těhotenství. V onkologické praxi se používá především **medroxyprogesteron acetát**, 17- $\alpha$ -acetoxy-6- $\alpha$ -methylprogesteron. Ten inhibuje sekreci gonadotropinů v hypofýze, což pak má za následek potlačení produkce estrogenů. Vyznačuje se dlouhodobým působením. Podobný účinek, avšak odlišnou farmakokinetiku (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 – zvyšování chuti k jídlu, retence tekutin, zvyšování tělesné hmotnosti, tlumení bolesti, vyvolávání lehké euforie a překonávání kachexie – ochablosti onkologických pacientů v terminálním stadiu onemocnění.

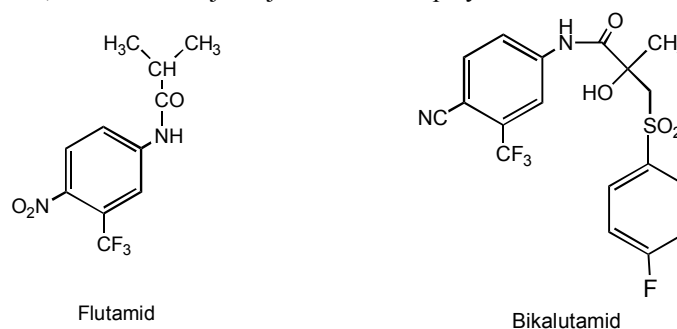


K léčbě nádorů prsu se již od 70. let 20. století používají **antiestrogeny**, především **tamoxifen** (viz případovou studii Tamoxifen), antagonistu vnitrobuněčných receptorů pro ženské pohlavní hormony estrogeny. Podobné účinky má jeho chlorderivát **toremifen**. Tyto látky se používají při tzv. adjuvantní terapii, tj. po operativním odstranění nádoru prsu k potlačení recidivy onemocnění. Používají se dlouhodobě, po dobu asi 5 let, delší podávání již není přínosné. Před několika lety byl tamoxifen na základě dlouhodobých zkoušek schválen i pro použití v prevenci vzniku nádorů prsu u rizikových skupin žen. Klinické zkoušení bylo naplánováno na 5 let, ale bylo zastaveno asi v polovině, protože další podávání placebo bylo FDA považováno za neetické: V tamoxifenové větvi studie, které se zúčastnilo přes 13 tis. žen, během zkoušení onemocnělo

rakovinou prsu 110 žen a z toho 3 na nádor zemřely, zatímco v placebové onemocnělo 244 žen a 9 zemřelo. V tamoxifénové větvi byla rovněž menší četnost zlomenin. Naproti tomu vzrostl v tamoxifénové větvi počet onemocnění na nádory dělohy (36 proti 15), protože tamoxifen sice blokuje estrogenní receptory v buňkách nádorů prsu, současně je však aktivuje v jiných tkáních, jako je děložní sliznice nebo kosti. Přestože přínosy preventivního podání tamoxifenu výrazně převýšily nevýhody, předčasné ukončení klinických zkoušek se nesesetalo s jednoznačně příznivým ohlasem a bylo některými onkology tvrdě kritizováno. V Evropě zkoušení preventivního účinku tamoxifenu pokračovalo podle původního plánu do r. 2002. Skutečnost, že tamoxifen může zvyšovat riziko onemocnění na nádory děložní sliznice, vedla k vývoji resp. klinickým zkouškám jiných přípravků. Jako prevence vzniku nádorů prsu byl zkoušen **raloxifen**, který je schválen jako lék proti osteoporóze. Selektivně aktivuje estrogenní receptory v kostech, v tkáni prsu však působí jako antagonist estrogenů a na estrogenní receptory v ženských pohlavních orgánech vůbec nepůsobí. Nedávno se však zjistilo, že se při terapii raloxifenem zvyšuje počet mozkových příhod s fatálními následky. Dalším, nedávno schváleným a široce zkoušeným antagonistou estrogenních receptorů, je steroidní derivát **fulvestrant**.

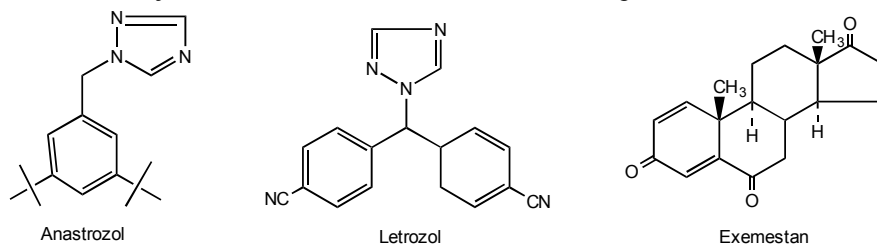


**Antiandrogeny**, antagonisté receptorů pro mužské pohlavní hormony, mají na nádory prostaty podobný vliv, jako mají antiestrogeny na nádory prsu. Patří mezi ně steroidní derivát **cyproteron acetát** a deriváty anilinu s trifluormethylou skupinou v m-poloze **flutamid**, **nilutamid** a nejnovější látka této skupiny **bikalutamid**.



V terapii nádorů prsu se vedle látek modulujících estrogenní receptory používají i **inhibitory aromatasy**, enzymu, který se podílí na vzniku estrogenů v ženském organismu.

Tyto látky, **anastrozol** a **letrozol** a steroidní inhibitor **exemestan** mají vyšší účinnost než tamoxifen, nemají vedlejší účinky, jsou však podstatně dražší a nejsou s nimi zatím zkušenosti z dlouhodobého podávání.



Produkce pohlavních hormonů, a to jak ženských, tak i mužských je řízena z hypothalamu. podvěsku mozkového. Tam je periodicky sekretován peptidický hormon gonadoliberin, který pak prostřednictvím receptorů v hypofýze ovlivňuje tvorbu dalších hormonů, gonadotropinů. Ty pak řídí produkci steroidních pohlavních hormonů ve vaječnicích a varlatech. **Analoga gonadoliberinu**, jako je **gosere-lin**, **leuprorelin**, **buserelin** a **triptorelin**, mohou receptory gonadoliberinu v hypofýze zablokovat. Tím se produkce pohlavních enzymů v gonádách zastaví, výsledek je podobný, jako když dojde k chirurgickému odnětí vaječníků nebo varlat. Na rozdíl od chirurgické kastrace je však "farmakologická kastrace" analogy gonadoliberinu vratná.

Analoga gonadoliberinu jsou oligopeptidy, u nichž je vhodnou modifikací (nahrazení glycinu D-aminokyselinou nebo koncového glycinamidu ethylaminem nebo azaglycinamidem) potlačena enzymatická degradace. Podávají se v depotní formě založené na využití biodegradabilních kopolymerů kyseliny glykolové a mléčné. Kopolymer s dispergovaným oligopeptidem se implantuje pod kůži nebo do svalu ve formě válečku nebo se podává injekčně jako suspenze kuliček nebo disperze, která je při 42°C tekutá a při teplotě těla ztuhne na gel. Při degradaci biologicky odbouratelného kopolymeru se pak peptid po dobu 1 i více měsíců postupně uvolňuje v koncentraci potřebné pro zablokování tvorby pohlavních hormonů. Analoga gonadoliberinu jsou extrémně účinná, takže přípravek působící po dobu jednoho měsíce obsahuje necelé 4 mg peptidu.

<i>gonadoliberin:</i>	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	GlyNH <sub>2</sub>
buserelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	<b>D-Ser(tBu)</b>	Leu	Arg	Pro	<b>NH<sub>2</sub></b>
goserelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	<b>D-Ser(tBu)</b>	Leu	Arg	Pro	<b>azaGlyNH<sub>2</sub></b>
leuprorelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	<b>D-Leu</b>	Leu	Arg	Pro	<b>NH<sub>2</sub></b>
triptorelin:	5-oxoPro	His	Trp	Ser	Tyr	<b>D-Trp</b>	Leu	Arg	Pro	GlyNH <sub>2</sub>

### Skupina L03: Imunostimulační látky

V důsledku mutací vzniká v těle samovolně mnoho pozměněných buněk, které však imunitní systém zdravého jedince dokáže rozpoznat a zlikvidovat. Nádorová onemocnění mohou být považována za selhání imunitního systému organismu, který se s pozměněnými buňkami nedokáže vypořádat. Cílem protinádorové imunoterapie je stimulovat popř. obnovit imunitní mechanismy organismu, aby mohly lépe odstraňovat nádorové buňky. Pozornost je přitom soustředěna na specifické antigeny nádorových buněk, mechanismy jejich rozpoznávání a aktivaci T-lymfocytů pro likvidaci nádorových buněk.

Důležitou skupinu imunostimulačních látek tvoří **cytokiny**. Jsou to malé regulační bílkoviny resp. glykoproteiny, jejichž funkce a interakce hrají významnou úlohu při zánětlivých reakcích, astmatu, virových infekcích a také nádorových onemocněních. V současné době je známo na 200 cytokinů a jejich počet se neustále zvyšuje. Dělí se na **interleukiny**, **interferony**, **růstové faktory** a další typy cytokinů, toto dělení je však spíše historické. Zprvu byly připravovány izolací (např. interferon  $\alpha$  z leukocytů aktivovaných virem Sendai), dnes jsou vyráběny převážně biotechnologicky pomocí genově manipulovaných bakterií nebo kvasinek. Rekombinantní cytokiny získávané pomocí bakterií nejsou glykosylované, k přípravě cytokinů obsahujících cukernou složku je třeba použít buňky vyšších organismů (kvasinky, leukocyty). Některé cytokiny mohou mít několik podtypů, které se poněkud odlišují svojí strukturou, mají však stejné biologické účinky.

**Interleukiny** jsou glykoproteiny produkované bílými krvinkami, jejichž úlohou je zajištění komunikace mezi leukocyty. Interleukinů je celá řada, mnohé z nich jsou protinádorově účinné a jsou proto předmětem intenzivního preklinického a klinického zkoušení. Praktické uplatnění v terapii našel zatím jen rekombinantní **interleukin 2**, rIL-2, aldesleukin (celmoleukin) tvořený 133 aminokyselinami. Mezi jeho nejdůležitější účinky patří aktivace „přirozených zabíječských buněk“ (natural killer cells, NKC), které se tím stávají cytotoxické a mohou likvidovat nádorové buňky.

**Interferony** byly zprvu charakterizovány jako mediátory odezvy odpovědi organismu na infekci virem. Objeveny byly v supernatantu tkáňové kultury buněk inkubovaných s tepelně inaktivovaným chřipkovým virem. Později se ukázalo, že jde o směs látek, které působí spíše na cílové buňky než na virus. **Interferon  $\alpha$**  (IFN $\alpha$ ) je tvořen především v leukocytech, **interferon  $\beta$**  je produkován fibroblasty a buňkami epitelu a **interferon  $\gamma$**  vzniká v lymfocytech. Mimo své antivirové účinky se interferony podílejí na regulaci růstu a diferenciaci buněk a mají cytotoxický účinek na některé nádorové buňky.

Další skupinu cytokinů tvoří **růstové faktory kmenových buněk kostní dřene**, které indukují růst kolonií hematopoetických buněk (colony stimulating factors). Jejich účinek však bývá širší, ovlivňují nejen kmenové buňky kostní dřene, ale i buňky v různých stadiích dozrávání a některé další regulační procesy v organismu. Z růstových faktorů se v protinádorové terapii používá **filgrastim**, rekombinantní faktor stimulující kolonie granulocytů, G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) resp. glykosylovaný G-CSF, **lenograstim** a faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů, GM-CSF – **molgramostim** nebo geneticky upravenými kvasinkami produkovaný glykosylovaný GM-CSF **sargramostim**.

**Epoetin**, erythropoietin, glykoprotein produkovaných v ledvinách, je růstový faktor řídící tvorbu erythrocytů. Biotechnologicky se připravují dvě verze epoetinu  $\alpha$  a  $\beta$  lišící se konfigurací glykosidické složky. Nově se v terapii používá i stabilnější **darbepoetin** s vyšším počtem navázaných glykosidických řetězců. Využití epoetinů v podpurné terapii v onkologii je sice významné, důležitější však jsou jiné indikace. Epoetiny proto jsou zařazeny do ATC B03 Antianemika a ne L03

Z ostatních cytokinů stojí za zmínku především **tumory nekrotizující faktor**, TNF, který má významné funkce v regulaci obranných mechanismů organismu. Zprostředkuje zánětlivé reakce a působí zvýšení tělesné teploty. Má dvě formy. TNF $\alpha$ , kachektin, může v nádorové tkáni vyvolávat buněčnou smrt. TNF $\alpha$  je také odpovědný za kachexii (ochablost organismu) spojenou s nádorovým onemocněním. Produkci TNF $\alpha$  bývá vysvětlována spontánní regrese, samovolné vymizení nádoru. I když byly jeho protinádorové účinky po řadu let intenzivně studovány, využití TNF $\alpha$  v protinádorové terapii nepřekročilo experimentální rámec. V některých případech sice bylo při jeho použití dosaženo pozoruhodných výsledků, na druhé straně se však ukázalo, že to není bez nebezpečí – TNF je mediátorem septického šoku, revmatické horečky a některých dalších chorobných stavů. Pro léčbu těchto onemocnění jsou proto dokonce připravovány látky, které účinky TNF naopak blokují.

Vedle jednotlivých cytokinů se v terapii (nádorů hlavy a krku) používá jejich směs o definovaném složení a vzájemných poměrech jednotlivých cytokinů Multikin obsahující IL-1, IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  a GM-CSF.

Mezi přípravky pro imunoterapii nádorových onemocnění patří i některé **nespecificky působící imunostimulanty**. Mohou to být živé nebo inaktivované a lyzované bakterie a jejich směsi, purifikované bílkovinné a peptidické extrakty živočišných tkání a některé definované nízkomolekulární látky. V souvislosti s účinkem lyzátů bakterií jsou studovány (mimo jiné i na ÚOChB AV ČR) **muramylpeptidy**, glykopeptidy bakteriálních stěn. Nejdále je studium **mifamurtidu**, muramyltripeptid-fosfatidylethanolaminu (přípravek Junovan). Příbuzná látka – **adamantylidipeptid** – byla vyvinuta na Farmakologickém ústavu AV ČR, do praxe se však nedostala. Několik pracovišť v ČR se v minulosti zabývalo jiným nespecificky působícím imunologickým přípravkem tzv. **transfer faktorem**. Jeho použití vycházelo z předpokladu, že bílé krvinky dárce, jejichž imunitní systém se dokázal vypořádat s nádorem, mohou podpořit imunitní obranu nemocných. Podání leukocytů by však mohlo být nebezpečné, proto byly připravovány bezbuněčné dialyzované extrakty bílých krvinek resp. jejich účinná složka. Dialyzovaný extrakt leukocytů vyrábí v ČR Sevařarma, a.s. Praha, pod názvem Immodin. Předepisován může být při vážných poruchách imunity. V onkologii je považován za zastaralý, používán může být nanejvýš jako podpůrný přípravek.

Problémem řady nespecifických imunostimulantů je, že jejich jasný terapeutický přínos při klinických zkouškách lze jen obtížně prokázat. Tyto přípravky sice mohou působit příznivě na řadu onemocnění, ale jejich přínosy 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 často takové přípravky na trh jako tzv. doplněk stravy. Jejich účinnost pak bývá reklamou zveličována a mnohdy je dána pouze placeboovým efektem.

Informace o dalších imunologických přípravcích, **protinádorových protilátkách a vakcinách**, budou uvedeny v souvislosti s perspektivami protinádorové terapie (Farm10).

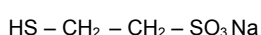
## Doplňkové léky

### Antidota a detoxikující látky pro antineoplastickou léčbu

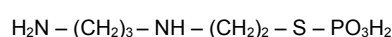
Převážná většina protinádorových léčiv působí nejen na nádorové buňky, ale i na normální tkáňové buňky. Důsledkem může být snížení kvality pacientova života způsobené vážným a někdy i nevratným poškozením některých životně důležitých orgánů, které nebyly nádorovým bujením zasažené. Obavy z poškození organismu toxickými účinky cytostatik často nedovolují, aby tyto přípravky byly používány v potřebných vysokých dávkách, což snižuje jejich účinnost. Do jisté míry eliminuje tyto problémy podávání detoxikujících resp. chemoprotektivních látek.

Častým závažným vedlejším účinkem protinádorové léčby je narušení krvetvorby a tím i snížení imunitní obrany organismu. K obnovení krvetvorby a funkcí imunitního systému se jako doplňkové léky používají **hemopoietické růstové faktory**, které byly zmíněny mezi cytokiny.

K potlačení neurotoxicity, nefrotoxicity a urotoxicity alkylujících látek a platinových cytostatik se využívají nukleofilní **sloučeniny síry**. Cytostatika po podání přechází v organismu na reaktivní meziproducty s elektronovým deficitem, které se mohou vázat na nukleofilní místa biopolymerů, např. na N<sup>7</sup> guaninu v molekule DNA. To má na jedné straně za následek zbrzdění proliferace nádorových buněk, na druhé straně mohou přitom být poškozeny i zdravé tkáně. Nukleofilní thiolové sloučeniny mohou mnohé reaktivní meziproducty inaktivovat. Sloučeniny síry mohou rovněž redukovat volné radikály, které v organismu vznikají při působení anthracyklinových cytostatik a které mohou vážně poškodit srdce a některé další orgány. Klasickým sírným chemoprotektantem je thiosíran sodný. Ten však antiproliferační působení cytostatik zcela zastaví, takže se používá jen výjimečně. Přírodní ochranou látkou organismu je tripeptid glutathion,  $\gamma$ -glutamyl-cysteinylglycin. Platinová cytostatika mohou glutathion vázat, takže jeho hladina v organismu klesá na nežádoucí minimum. Glutathion však neproniká přes buněčnou membránu, což do jisté míry znehodnocuje účinek jeho podání. K ochraně buněk výstelky močového ústrojí před urotoxickým účinkem akroleinu, který v organismu vzniká z oxazafosforinových cytostatik, byla vyvinuta **mesna**, sodná sůl 2-merkaptoethan-sulfonové kyseliny (Uromitexan, Baxter). Novějším sírným chemoprotektantem je **amifostin**, S-2-[(3-aminopropyl)-amino]-ethan-thiol dihydrogenfosfát (Ethyol, Schering-Plough), který byl uveden do terapeutické praxe teprve počátkem roku 1996. Amifostin je prekurzorem aktivního produktu s thiolovou skupinou, který může vázat a zneškodňovat různá cytostatika nebo jejich toxické produkty (radikály). Sám je jako fosforečný ester vysoce polární a prakticky nemůže pronikat přes buněčné membrány. Naproti tomu thiolový derivát, který vzniká v organismu 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 poměrně malý. Amifostin tam proto není v dostatečné míře hydrolyzován na aktivní formu, takže v normálních tkáních je koncentrace thiolu až 100x vyšší než v nádorové tkáni. Cytostatika tak mohou buňky nádorové tkáně napadat, zatímco jejich účinek na normální tkáň je zablokován. Podobným mechanismem chrání amifostin normální tkáň před účinkem kyslíkatých radikálů vznikajících v organismu při radioterapii.



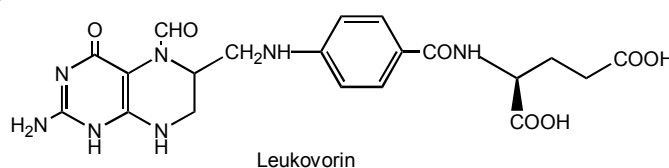
Mesna



Amifostin

Po podání anthracyklinových antibiotik, jako je doxorubicin vznikají v organismu reaktivní kyslíkaté radikály, které reagují s lipidy membrán mitochondrií i celých buněk a poškozují je. Ve většině tkání mohou radikály vznikající po podání anthracyklinů zneškodnit antioxidačně působící enzymy. V srdeční tkáni je však hladina těchto enzymů poměrně malá, takže anthracyklinová antibiotika působí silně kardiotoxicky. K potlačení kardiotoxicity mohou být použity „lapače“ („zametače“) radikálů. Mezi ně patří vedle výše zmíněných sloučenin síry i tanniny,  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), N-acetylcystein, karnitin, flavonoidy (např. kvercetin) a řada dalších látek. K omezení kardiotoxického účinku kyslíkatých radikálů lze však zvolit i jiný přístup – zabránit jejich vzniku. Na vzniku radikálů se podílí železité ionty, které mohou vytvářet s anthracykliny komplexní sloučeniny. Při redukcí  $\text{Fe}^{3+}$  na  $\text{Fe}^{2+}$  v komplexech vznikají semichinonové radikálové sloučeniny, které poskytují kyslíkaté radikály při reakci s kyslíkem. **Chelátotvorná činidla** mohou ionty železa vázat a tím vznik kyslíkatých radikálů potlačovat. Z řady zkoušených látek se osvědčil cyklický analog EDTA **razoxan**, racemický 1,2-bis-(3,5-dioxopiperaziny)-propan, resp. jeho účinnější pravotočivý enantiomer **dextrazoxan**. Do terapie byl zaváděn nejprve jako cytostatikum, ale neosvědčil se. Při klinickém zkoušení v kombinaci s jinými cytostatiky se však ukázalo, že chrání organismus před kardiotoxickým účinkem doxorubicinu, aniž by přitom snižoval jeho protinádorovou účinnost. Dextrazoxan je profarmakem. Sám chelátotvorné vlastnosti nemá, v organismu je však enzymaticky štěpen na propylendiaminotetraoctovou kyselinu.

Nejdůležitějším chemoprotektantem je **leukovorin**, kyselina folinová (formyltetrahydrolistová). Používá se jako vápenatá sůl.



Leukovorin je přirozeným metabolitem s vysokou afinitou k životně důležitému enzymu dihydrofolátreduktase. Při léčeni vysokými dávkami methotrexátu dochází k zablokování tohoto enzymu a tím vlastně i k otravě organismu. Podání leukovorinu tuto blokádu ruší. Leukovorin v tomto případě působí jako antidotum a bývá proto 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 (v databázi AISLP se objevuje v obou skupinách). Jak bylo zmíněno u 5-fluoruracilu, leukovorin potencuje účinek tohoto cytostatika. Kombinace obou látek je v terapii široce využívána, někdy se doplňuje i o další protinádorové léky. Leukovorin má dvě asymetrická centra – jedno na zbytku kyseliny glutamové, druhé na tetrahydropteridinovém systému. Běžné preparáty obsahují 6-(*R,S*) formu, v poslední době se však objevil na trhu léčiv i levoleukovorin s 6-(*S*) konfigurací.

### Ostatní doplňkové léky používané v protinádorové terapii.

Častým průvodním zjevem nádorového onemocnění jsou kostní metastázy. Kromě léčiv, které potlačují růst primárního nádoru se v terapii (paliativní) kostních metastáz používají často **bisfosfonáty**, léčiva primárně určená k léčbě osteoporózy.

Bisfosfonáty jsou C-substituované deriváty methylenbisfosfonové kyseliny obecného vzorce  $\text{H}_2\text{O}_3\text{P}-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{PO}_3\text{H}_2$ :

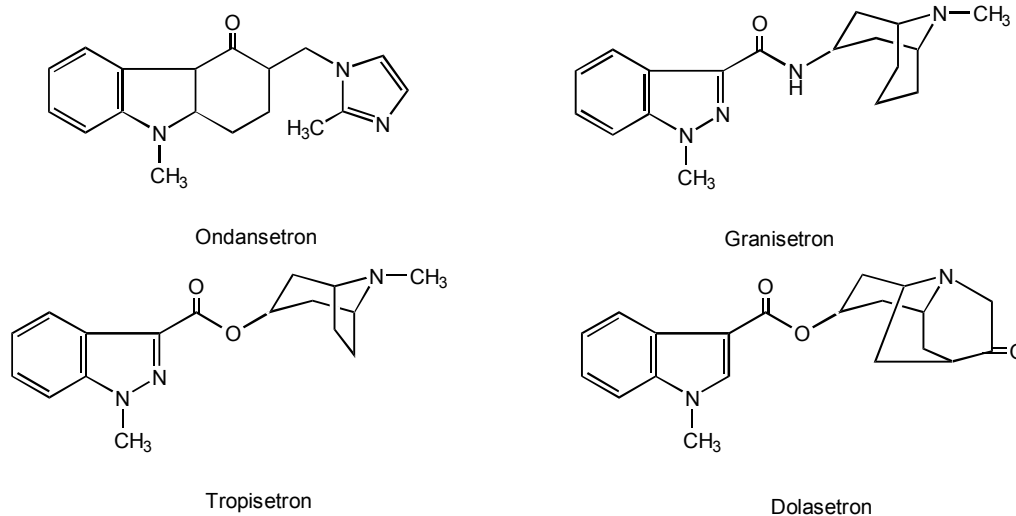
Generace	Generický název	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Komerční název	Výrobce
1.	klodronát	-Cl	-Cl	Bonefos	Schering
	etidronát	-OH	-CH <sub>3</sub>	Didronel	Procter & Gamble
2.	pamidronát	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Aredia	Novartis
	alendronát	-OH	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> 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-S-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	Skelid	Sanofi
3.	risendronát	-OH	-CH <sub>2</sub> -(3-pyridin)	Actonel	Procter & Gamble
	zolendronát	-OH	-CH <sub>2</sub> -(1-imidazol)	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 v rámci vývoje 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. Podrobnější zkoumání účinku ukázalo, že inhibují jeden druh kostních buněk, osteoklasty.

Kostní tkáň je v organismu neustále přebudována. Osteoklasty se podílejí na odbourávání kostí tím, že sekretují ionty  $H_3O^+$  a současně i proteolytické enzymy; další kostní buňky, osteoblasty a osteocyty kosti budují. Za fyziologického stavu je mezi vznikem a odbouráním kostní tkáň rovnováha. Při vzniku kostních metastáz je tato rovnováha narušena, převládá destrukce kostí (osteolýza), která může dokonce vést k frakturám. 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 farnesyloaci produktu onkogenu *ras* a mohou snad vyvolávat i buněčnou smrt nádorových buněk. Přes poměrně malé rozdíly ve struktuře se bisfosfonáty významně 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.

Z hlediska pacienta je velmi nepříznivým vedlejším účinkem podání některých cytostatik nevolnost a zvracení. I když zvracení neohrožuje život pacienta, vede však ke zhoršení fyzického stavu spojeného s nutričními problémy, dehydratací organismu aj., ale i psychického stavu, což může vést až k odmítání chemoterapie. K potlačení nevolnosti a zvracení se používají různá **antiemetika**, volená podle emetogenního potenciálu použitých cytostatik.

U silně emetogenních cytostatik, mezi něž patří např. cisplatina a dakarbazin, bylo potlačování nevolnosti do počátku 90. let 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). Přenašeč nervového vzruchu serotonin hraje významnou roli při aktivaci emetogenního centra organismu v prodloužené míše. Cytostatika, ale i záření, zvyšují jeho sekreci. Látky, které blokují serotoninové receptory (5-HT<sub>3</sub> receptory) mohou přenos emetogenních impulsů narušit a tím potlačit nevolnost a zvracení provázející protinádorovou léčbu. 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, **granisetron**, *endo*-1-methyl-*N*-(9-methyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1*H*-indazol-3-karboxamid, **tropisetron**, 8-methyl-8-azabi-cyklo[3.3.1]okt-3-yl) ester *endo*-1-*H*-indol-3-karboxylové kyseliny a nejnovější přípravek, **dolasetron**, *endo*-hexahydro-8-(3-indolylylkarbonyloxy)-2,6-methano-2*H*-chinolizin-3(4*H*)-on.



Nevolnost a zvracení mohou mít za následek nechutenství a nedostatečný příjem potravy. K tomu mohou přispívat i psychologické faktory (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 přímým 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 v kapitole o endokrinních přípravcích.

Protinádorová terapie se neobejde bez dalších doplňkových léků, které léčí komplikace spojené s nádorovým onemocněním. Jde zejména o léky pomáhající potlačovat bolest vyvolanou některými druhy onemocnění a dále pak o antiinfektiva (antivirotika, antibiotika, antimykotika) používaná při infekcích, které snadno mohou napadat organismus pacienta, jehož imunitní systém je oslabený onemocněním i některými chemoterapeutiky. Údaje o typech léčiv používaných v těchto případech a mechanismech jejich účinku by však byly dosti obsáhlé a šly by nad rámec této kapitoly.