

Přehled protinádorové farmakologické léčby

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., Mgr. Šárka Sedláčková

Počet léků, které se používají pro léčbu maligních chorob je velmi obsáhlý. V následujícím textu jsou velmi stručně charakterizovány jednotlivé skupiny léků, mechanismus účinku, nežádoucí účinky a indikace těchto léků.

Klíčová slova: chemoterapie, cytostatika.

1. Hlavní skupiny léků s protinádorovým účinkem

Protinádorová farmakologická léčba je široký pojem. Zahrnuje protinádorovou chemoterapii, protinádorovou hormonální léčbu, dále léčbu malými molekulami cíleně zasahujícími místa, v nichž se regulační pochody nádorových buněk liší od buněk zdravých a různé formy takzvané bioterapie, neboli aplikaci člověkem fyziologicky tvořených látek ve farmakologických dávkách a další cílené postupy.

1.1 Chemoterapie

Chemoterapie znamená podávání léků, které jsou produkty chemické syntézy. Chemoterapeutika se tedy používají jak k léčbě onkologických, tak k léčbě jiných (bakteriálních, plísňových, virových a parazitárních) onemocnění. V onkologii se pod pojmem chemoterapie rozumí podávání léků (cytostatik) s potenciálem zabít buňky (cytotoxickým účinkem). Cytostatika mohou mít původ syntetický, či jde o deriváty látek získaných z rostlin či z plísní.

Léčba cytostatiky má jeden společný cíl – zasáhnout a poškodit genetickou informaci nádorové buňky, která je obsažena v DNA. Dle mechanismu účinku, neboli dle způsobu, jakým cytostatika poškozuji nukleové kyseliny, je lze rozřadit do několika skupin, jak bude dále uvedeno.

1.2 Léky s ochranným účinkem proti některým nežádoucím účinkům cytostatik

Tato skupina je velmi malá, řadíme do ní několik léčiv, jejichž podání s cytostatikem či následně po jeho aplikaci může zmenšit nežádoucí účinky cytostatika.

1.3 Protinádorová hormonální léčba

Některé nádory, které jsou odvozené od hormonálně závislé tkáně, si po-

nechávají tuto závislost i po maligní transformaci. Hormonální léčbou lze ovlivnit růst těchto nádorů.

1.4 Léky působící cíleně na určité regulační proteiny maligní buňky (malé molekuly – *small drugs*)

Jedná se o zcela novou a rychle se rozvíjející skupinu léků. Společnou vlastností těchto léků je, že na rozdíl od cytostatik není cílem jejich působení nukleová kyselina maligních (ale i zdravých) buněk, ale specifické regulační bílkoviny, o nichž je známo, že jsou tvořeny v maligní buňce podstatně více, než v normálních buňkách, nebo jde o bílkoviny zcela specifické pro určitý typ maligní buňky. Do této skupiny patří imatinib, lék na chronickou myeloidní leukemii a další látky.

1.5 Bioterapie

Pod název bioterapie zahrnujeme podávání takových molekul, které jsou tělu vlastní a které jsou pro farmakologickou aplikaci připravovány rekombinantní technologií. Tento proces znamená vložení příslušné genetické informace z lidského genomu do bakterií nebo buněčných kultur, které pak ve zvýšené míře produkují požadovanou bílkovinu. Tyto látky některé autoři řadí do skupiny imunoterapeutických či imunomodulačních látek. Vzhledem k tomu, že mechanismus jejich účinků není do všech podrobností znám, domníváme se, že je vhodnější nazvat celou skupinu bioterapií. Tímto názvem říkáme, že jde o látky lidskému tělu vlastní, které se používají ne ve fyziologických, ale ve vyšších dávkách, než je jejich běžná produkce v těle. Do této skupiny zahrnujeme hematopoetické růstové faktory, interferony a další cytokiny připravované pro farmakologickou aplikaci.

1.6 Léčebně používané monoklonální protilátky

Jde o nově a rychle se rozrůstající skupinu léků, která se v rámci standardní léčby v ČR používá přibližně až od roku 2000. Léčebně používané monoklonální protilátky jsou cílené proti některému antigenu, typickému pro maligní buňku.

2. Cytostatika

Cytostatika zastavují buněčné dělení a ničí buňky tím, že poškozuji jejich genetickou informaci. Tento proces lze přirovnat k poškození řídicího počítače v tovární výrobní lince. Buňka, která má toto řídicí centrum zásadně poškozené, umírá. Cytostatika se rozčleňují do více skupin dle mechanismu poškození nukleových kyselin, což však nepovažujeme za důležité zde rozvádět.

Skutečnost, že nádorové buňky jsou cytostatiky poškozovány více, než zdravé buňky, souvisí s rychlostí jejich dělení. V každé buňce před jejím dělením se musí zdvojit genetická informace, neboli se musí vytvořit a oživit další řídicí počítač. A právě ve fázi, ve které je tento nový řídicí počítač (genetická informace) připravován, je buňka velmi citlivá na rušivé vlivy (cytostatika). Rozdíl v rychlosti dělení nádorových a zdravých buněk je jedním z nejdůležitějších vlivů, který určuje, která buňka bude cytostatiky více poškozena a která méně. Jsou i další vlivy, které ovlivňují skutečnost, že určité cytostatikum působí na některé maligní buňky více a jiné méně. Jedním z těchto vlivů jsou rozdíly v koncentracích, které konkrétní cytostatika dosahují v jednotlivých orgánech a tkáních.

Rychlost dělení buněk ve zdravých tkáních také určuje, která zdravá tkáň bude poškozena více a která méně. Sliznice zažívacího ústrojí a krevetvorba patří mezi nejrychleji se obnovující zdravé buňky, a proto jsou poškozovány cytostatiky nejvíce.

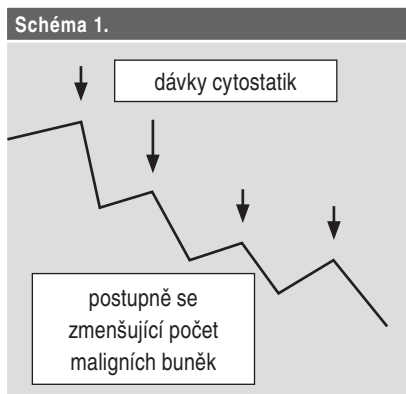
To je důvod, proč cytostatika mají ze všech používaných léků nejužší takzvanou „léčebnou šíři“. Léčebná šíře je ohraničena na jedné straně dávkou, kdy nejsou vůbec účinné a na druhé straně dávkou, kdy mohou přivodit život ohrožující komplikace. Lze to ilustrovat srovnáním s penicilinem. U něho lze mnohonásobně 10–20× zvýšit dávku, zvýšit tím i účinnost, ale přesto léčba

penicilinem člověka neohrozí. Zatímco například melfalan v dávce pod 30 mg i.v. není účinný, ale již čtyřnásobné zvýšení znamená dávku, která může navodit smrtelnou komplikaci.

Velkým problémem cytostatik je jejich individuální metabolismus u každého člověka, který způsobuje, že někdo má život ohrožující nežádoucí účinky a jiný stejnou dávku stejného léku snese bez větších potíží.

Cytostatika se nejčastěji dávají podle vypočítaného povrchu těla nemocného, který se stanoví z jeho výšky a váhy. Zcela ojediněle se dávka stanoví pouze dle váhy. U většiny cytostatik se při určení vhodné dávky musí přihlížet k funkci jater a ledvin.

Principem úspěchu léčby je podávat cytostatikum v takových intervalech, aby v pauze mezi podáním cytostatika nedošlo k podstatnému nárůstu počtu maligních buněk, ale aby se postupně po každém podání cytostatika jejich počet zmenšoval a zmenšoval, jak ukazuje schéma 1.



V dalším textu uvádíme velmi stručné informace o jednotlivých cytostatikách. Tyto informace není nutné znát, mají však sloužit k osvěžení informace o lécích, které podáváte, pokud je těchto informací třeba.

Ideální stav, kdy vždy po každém podání cytostatika dochází ke zmenšení počtu nádorových buněk a v intervalu do dalšího podání jen k nepatrnému nárůstu. V některých případech je však nárůst nádorových buněk tak rychlý, že je třeba zkrátit intervaly, v jiných případech se vyvine rezistence a redukce nádorových buněk dále nepokračuje.

3. Alkylační cytostatika

Alkylační cytostatika působí jak na stavební kameny, z nichž buňka staví novou genetickou informaci, tak také

poškozuji stávající a doposud funkční genetickou informaci. Ta je potřebná pro funkci buňky a je vzorem pro tvorbu nové genetické informace. To znamená, že tyto cytostatika poškozuji jak buňky klidové, tak i buňky, které se množí. Proto mimo další nežádoucí účinky mají tyto látky společný nežádoucí účinek – působí karcinogenně (stimulují vznik dalších maligních chorob a teratogenně (poškozuji vznikající plod). Jejich přehled uvádí tabulka 1.

3.1 Melfalan

Používá se převážně pro léčbu mnohočetného myelomu. Nitrožilní forma melfalanu je používána v režimech před transplantací kostní dřeně u různých druhů nádorů. Melfalan existuje v injekční i tabletové formě. Tabletky vyžadují pro dobré vstřebávání podat 30 minut před jídlem.

Nežádoucí účinky: myelosuprese +++ (opožděná), nevolnost a zvracení +, alergické reakce +, alopecie +, průjem +, dermatotoxická +. Paravenózní únik způsobuje dráždění a bolest. Nejsou doloženy případy s nekrózou, a proto je melfalan hodnocen jen jako látka dráždivá – irritans.

Registrovaný přípravek: Alkeran inj. a tablety.

3.2 Chlorambucil

Chlorambucil je cytostatikum dostupné pouze v tabletové formě. Používá se pro léčbu hematologických chorob. Na rozdíl od melfalanu není nutno jej polykat nalačno. Nežádoucí účinky jsou podobné jako u melfalanu, ale navíc se u pacientů dlouhodobě dostávajících chlorambucil může objevit poškození plic. **Registrovaný přípravek:** Leukeran tbl.

3.3 Cyklofosfamid

Samotný cyklofosfamid je neúčinný, cytostatický účinek má až jeho metabolit vznikající v játrech. Proto možná (paravenózní) únik neudělá komplikace. **Nežádoucí účinky:** myelosuprese ++, nevolnost a zvracení ++, alergické reakce +, alopecie +, mukositida/stomatitida +, anorexie +, kardiotoxicita ++ (při vysokodávkované chemoterapii), nefrotoxicita ++ (při vysokodávkované chemoterapii). Akrolein, metabolit, který vzniká při aktivaci cyklofosfamidů, je vylučován volně močí a je zodpovědný za poškození sliznice močových cest. Tato komplikace vzniká po vyšších dávkách

Tabulka 1. Přehled alkylačních cytostatik	
Nejčastěji používaná alkylační cytostatika	Méně často používaná alkylační cytostatika
• chlorambucil • melfalan • cyklofosfamid • ifosfamid • busulfan • karmustin (BCNU) • lomustin (CCNU)	• streptozocin • estramustin • dakarbazin • temozolomid • prokarbazin • bendamustin • tiotepa

cyklofosfamidů. Lék existuje v injekční i tabletové formě.

Registrované přípravky: Endoxan inj., Cyklophosphamide inj a tablety.

3.4 Ifosfamid

Ifosfamid je látka příbuzná cyklofosfamidům a má podobné nežádoucí účinky jako cyklofosfamid. Ifosfamid existuje pouze v injekční formě.

Registrovaný přípravek: Holoxan inj.

3.5 Deriváty nitrosomočoviny (karmustin – BCNU, lomustin – CCNU)

Jedinečnou vlastností derivátů nitrosomočoviny je rozpustnost v tucích a proto pronikají mnohem lépe než ostatní cytostatika do mozku. Používají se pro léčbu mozkových tumorů, ale i dalších nádorů. **Nežádoucí účinky:** výrazný tlumivý vliv na krvetvorbu. Poškození ledvin se vyvíjí pomalu v průběhu léčby, BCNU poškozuje plíce. Při paravazaci vzniká poškození tkání. Specifický léčebný postup paravazace není znám.

Registrované přípravky: BiCNU inj. a Lomustin (CCNU) kapsle.

3.6 Busulfan

Byl dříve považován za lék volby pro chronickou myeloidní leukemii a další myeloproliferativní nemoci. Dnes je však v této své hlavní indikaci vytlačován hydroxyureou. Busulfan ve vysokých dávkách se používá v rámci předtransplantačních režimů u leukemií, lymfomů a některých dětských nádorů. **Nežádoucí účinky:** myelosuprese +, kumulativní pneumotoxická (pneumonitida/fibróza).

Registrovaný přípravek: Myleran tabl.

3.7 Dakarbazin

Dakarbazin je používán v monoterapii pro maligní melanom, v kombinaci pro léčbu Hodgkinovy nemoci a při léčbě sarkomů. **Nežádoucí účinky:** myelosuprese ++, nevolnost a zvracení +, mukositida, stomatitida +. Paravazace:



dakarbazin lze hodnotit jako látku dráždiví (výjimečně až nekrotizující). Dráždiví nejspíše způsobují produkty rozkladu vlivem světla. Specifické antidotum není známo.

Registrovaný přípravek: Dacarbazin inj.

3.8 Temozolomid

Na rozdíl od dakarbazinu se temozolomid dobře vstřebává z tabletové formy a po vstřebání teprve dochází k aktivaci. Temozolomid proniká do CNS, proto se používá u mozkových nádorů.

Nežádoucí účinky: nevolnost a zvracení ++, myelosuprese ++, únava +, bolesti hlavy +, obtipace +.

Registrovaný přípravek: Temodal. tbl.

3.9 Prokarbazin

Je to cytostatikum používané pro léčbu maligních lymfomů a mozkových tumorů. **Nežádoucí účinky:** myelosuprese ++, nevolnost a zvracení ++, alergické reakce +, alopecie +, mukositis +, dermatotoxicita +, intersticiální pneumonitis +.

Přípravek: Natulan, tablety – není registrovaný – mimořádný dovoz.

4. Antimetabolity

Antimetabolity blokují syntézu základu purinových a pyrimidových bází, neboli stavebních kamenů, z nichž je vybudovaná genetická informace. Není-li stavební kámen, či je-li špatný stavební kámen, nelze nic funkčního vybudovat. Již vybudovanou genetickou informaci zásadním způsobem nepoškozuje. Proto nemají tak výrazný karcinogenní (mutagenní účinek). Jejich přehled uvádí tabulka 2.

Tabulka 2 Přehled nejčastěji používaných antimetabolitů

• metotrexát	• cladribin
• 6-merkaptopurin	• cytosin-arabinozid
• tioguanin	• fludarabin
• 5-fluorouracil	• gemcitabin
• capecitabin	• pentostatin

4.1 Metotrexát

Používá se v tabletách či injekcích v nízkých dávkách, které se podávají dlouhodobě. Dalším způsobem jeho použití je jednorázová vysoká dávka podaná nitrožilně, řádově tisíce miligramů. Tyto vysoké dávky jsou dobře tolerovány, pokud je jejich působení přerušeno po 24 až 36, maximálně 42 hodin podáním látky, která zcela ukončí cytotoxický účinek metotrexátu. Touto látkou je

leukovorin – kyselina tetrahydrofolistová. Délka, po níž je leukovorin podáván, se stanoví dle měření hladiny metotrexátu v séru. Podává se tak dlouho, dokud se metotrexát z krve nevyloučí.

Nežádoucí účinky: myelosuprese ++, nevolnost, zvracení +, alergické reakce +, alopecie +, mukozitida, stomatitida ++, anorexie ++, hepatotoxicita ++, kardiotoxicita +, pneumotoxicita (+), nefrotoxicita ++ při vyšších dávkách, dermatotoxicita ++, neurotoxicita +.

Registrovaný přípravek: Methotrexat.

4.2 5-fluorouracil

5-fluorouracil je používán u širokého spektra tumorů (tumory plic, prsu). Jeho nejčastější indikace jsou však nádory zažívacího traktu, pro něž byl dlouho neúčinnějším cytostatikem. Dle výsledků klinických studií se zdá, že podání leukovorinu a následně 5-fluorouracilu je u nádorů kolorekta výhodnější než léčba pouhým 5-fluorouracilem.

Nežádoucí účinky: mukozitida ++, myelosuprese ++, průjem/anorexie ++, dermatotoxicita +, hand-foot syndrom obzvláště při podávání ve formě kontinuálních infuzí. Při paravenózním úniku do podkoží se zcela výjimečně objeví zarudnutí, bolesti, časem pigmentace, nekrózy v závislosti na množství a koncentraci látky. V literatuře je hodnocen jako ne dráždiví látka nebo látka slabě dráždiví, nikoliv však jako látka nekrotizující. Po paravenózní aplikaci nejsou doporučovány žádné specifické postupy.

Registrované přípravky: 5-Fluoro-uracil inj. a dále preparát 5-Fluorouracil.

4.3 Cytosinarabinosid

Hlavní indikace: Cytosinarabinosid je klasickým lékem pro akutní leukemie.

Nežádoucí účinky: myelosuprese +++, nevolnost a zvracení ++, alergické reakce +, alopecie +, stomatitida mukositida +++, anorexie ++. Při vysokých dávkách konjunktivitis ++, cerebrální a cerebelární dysfunkce, hepatotoxicita. Cytosinarabinosid nedráždí a ani nevyvolává nekrózy při paravenózním úniku. Proto je s.c. podání možné.

Registrované přípravky: Cytosar, Alexan inj.

4.4 Gemcitabin

Hlavní indikace: Gemcitabin je podáván převážně u solidních nádorů, v první řadě u karcinomu slinivky břišní, dále u bronchogenních karcinomů a u karcinomu prsu. Testována je jeho

účinnost i u dalších maligních chorob včetně chorob krevních.

Nežádoucí účinky: myelosuprese ++, chřipkové příznaky ++, otoky +, mukositis/stomatitis +, hepatotoxicita +, nevolnost/zvracení +. Po aplikaci gemcitabinu jsou popisovány flebitidy, proto je hodnocen jako látka dráždiví, nikoliv však nekrotizující. Při paravenózním úniku nejsou doporučovány žádné specifické postupy.

Registrovaný přípravek: Gemzar inj. sicca 200 mg, 1 g.

4.5 Capecitabin

Capecitabin je používán poměrně nově v léčbě kolorektálního karcinomu a dále je v rámci kombinované léčby používán u karcinomu prsu. Je to derivát 5-fluorouracilu, který lze podat jako *prodrug* neboli neúčinnou lékovou formu, která se vstřebá z tabletové formy a která se teprve v organismu metabolizuje na účinné cytostatikum, 5-fluorouracil. Výhodou je, že nevyžaduje nitrožilní podání.

Nežádoucí účinky: nevolnost a zvracení ++, hand-foot syndrom ++, mukositis ++, průjem ++.

Registrovaný přípravek: Xeloda.tbl.

4.6 6-merkaptopurin, 6-tioguanin, azatioprin

Jde o tabletové formy cytostatik ze skupiny antimetabolitů, které jsou podávány u některých krevních onemocnění. **Nežádoucí účinky:** myelosuprese +, nevolnost a zvracení +, mukozitida/stomatitida ++, průjem, anorexie ++, hepatotoxicita +.

Registrované přípravky: 6-merkaptopurin = Puri-nethol tbl., 6-tioguanin = Lanvis tbl., azatioprin = Imuran.tbl.

4.7 Fludarabin

Fludarabin je používán převážně pro léčbu chronické lymfatické leukemie a dalších lymfoproliferativních chorob nízkého stupně agresivity.

Nežádoucí účinky: imunosuprese +++, myelosuprese ++, CNS toxicita +, nevolnost a zvracení +, průjem/anorexie +, vzestup transamináz +. Paravenózní aplikace není spojena s dráždivím ani nekrozou, nedochází k poškození tkání.

Registrovaný přípravek: Fludara inj. a potahované tablety a 10 mg.

4.8 Kladribin (2-chlorodeoxyadenosin)

Hlavním použitím kladribinu je léčba vlasatobuněčná leukemie, lze jej však

použít i u dalších níže maligních lymfoproliferativních onemocnění, jako je tomu u fludarabinu. **Nežádoucí účinky:** imunosuprese +++ (Cave AIDS podobné příznaky – oportunní infekce), myelosuprese +++, nefrotoxicita ++.

Registrovaný přípravek: Leustatin.inj.

4.9 Hydroxyurea

Hlavní použití má při léčbě chronické myeloidní leukemie a u další podobných (myeloproliferativních) chorob. **Nežádoucí účinky:** myelotoxicita +++, nevolnost a zvracení +, alopecie +, kožní změny +.

Registrovaný přípravek: Litalir tbl.

5. Protinádorová antibiotika

Tato skupina léků byla izolována z mikroorganismů podobně jako antibiotika působící proti bakteriím. Společným účinkem léků této skupiny je poškození maligních, ale i zdravých buněk, liší se však způsobem, jakým toho dosahují a liší se i vedlejšími nežádoucími účinky. Jejich přehled uvádí tabulka 3.

Tabulka 3. Přehled protinádorových antibiotik

• doxorubicin	• mitoxantron
• daunorubicin	• bleomycin
• epirubicin	• mitomycin C
• idarubicin	• daktinomycin

5.1 Doxorubicin (adriamycin) a daunorubicin

Doxorubicin má velmi široké použití jak v léčbě solidních tumorů, tak i krevních chorob. K léčbě akutních lymfatických leukemií je více používán nepatrně odlišný preparát, daunorubicin. Podává se jen parenterálně.

Nežádoucí účinky: Odpovídají obecně antracyklinům. Riziko kardiotoxicity se zvyšuje po překročení kumulativní dávky 550 mg/m², v případě ozáření mediastina 450 mg/m², u dětí se doporučuje nepřekračovat 400 mg/m². Alopecie +++, nevolnost/zvracení ++, iritace cévních intím +. Kumulativní dávka je množství podané za celý život, proto je nutno dobře dokumentovat aplikované množství. U daunorubicinu se zvyšuje riziko kardiotoxicity od kumulativní dávky 700–800 mg/m².

Paravenózní aplikace způsobuje nekrózu tkáně. V případě paravenózní aplikace se doporučuje chlazení a lokální podání dimetylsulfoxidu.

Registrované přípravky: Adriablastina, Doxorubicin, Cealyx, Doxolem, inj.

5.2 Idarubicin

Má hlavní použití v léčbě akutních leukemií, mnohočetného myelomu a je testován i u dalších maligních krevních onemocnění. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky jsou shodné s předchozími antracykliny, kardiotoxicita tohoto preparátu je však nižší, začne se projevovat po dosažení kumulativní perorální dávky 290 mg/m² nebo nitrožilní 120 mg/m². Paravenózní aplikace způsobuje nekrózu tkáně. V případě paravenózní aplikace se doporučuje chlazení a lokální podání dimetylsulfoxidu. **Registrovaný přípravek:** Zavedos.inj, tbl.

5.3 Epirubicin

Epirubicin je protinádorové antracyklinové antibiotikum, používané převážně u solidních nádorů.

Paravenózní aplikace způsobuje nekrózu tkáně. V případě paravenózní aplikace se doporučuje chlazení a lokální podání dimetylsulfoxidu. **Registrované přípravky:** Farmorubicin, Epirubicin. inj.

5.4 Mitoxantron

Mitoxantron je synteticky připravený derivát podobný výše uvedeným cytostatikům. Mitoxantron se používá u mnoha nádorů podobně jako doxorubicin.

Nežádoucí účinky: Myelosuprese ++, nevolnost a zvracení ++, mukozitida/stomatitida +, kardiotoxicita po překročení kumulativní dávky 140 mg/m². Vliv paravenózního úniku je v literatuře hodnocen odlišně. Někteří jej hodnotí jako látku dráždivou, jiní jako látku nekrotizující. Nekrotizující potenciál při paravenózním úniku mitoxantronu je však zřejmě nižší než únik adriamycinu. Vzhledem k tomu, že lze najít případy nekrózy, ponecháváme zde adjektivum látka nekrotizující. Pro paravazaci mitoxantronu platí stejné doporučení jako pro paravazaci antracyklinů. **Registrované přípravky:** Refador inj.

5.5 Bleomycin

Bleomycin se používá relativně málo. V indikacích převažují maligní lymfomy a tumory ze zárodečných tkání (seminomy). Lokálně je podáván do maligních pleurálních výpotků obvykle v dávce 60 mg. Bleomycin má však výrazné nežádoucí účinky v plicním parenchymu, a to jak akutní, tak kumulativní, chronické. Akutní příznaky se objevují výjimečně, ohlašují se dušností, kašlem a na rentgenovém obraze plic je patrné zastření. Chronické

poškození se projevuje fibrózou, jejímž nejčasnějším příznakem je snížení difúze plynů. Přípustná kumulativní dávka bleomycinu je dle některých pramenů 160 mg/m², jiné prameny uvádějí až 300 mg/m². Paravazace: nejsou dokumentovány dráždivé ani nekrotizující účinky paravenózně aplikovaného bleomycinu, proto je možné jej podávat i intramuskulárně. **Registrovaný přípravek:** Bleocin inj. sicc.

5.6 Mitomycin C

Mitomycin C se používá pro léčbu gastrointestinálních nádorů a nemalobuněčných tumorů plic, ale i intravazikálně u karcinomů močového měchýře. **Nežádoucí účinky:** myelotoxicita +++, nefrotoxicita ++ (typu hemolyticko-uremického syndromu). Paravenózní únik mitomycinu má nekrotizující potenciál. Při jeho paravenózním úniku se doporučuje chlad a dimetylsulfoxid. **Registrovaný přípravek:** Mitomycin C inj.

6. Rostlinné alkaloidy

Rostlinné alkaloidy představují nevelkou skupinu protinádorových léčiv izolovaných z rostlin.

6.1 Vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin a vinorelbin)

Vinca alkaloidy byly poprvé získány z barvínku lékařského, vinca rosea. Starší preparáty typu vinkristinu a vinblastinu jsou používány hlavně v léčbě krevních chorob, novější preparát vinorelbin se používá také pro léčbu karcinomu prsu a bronchogenního karcinomu. Všechny preparáty mají společné **nežádoucí účinky:** Neurotoxicita ve formě polyneuropatií +++, poškození tkání při paravazaci +++, alergické reakce. Neurotoxicita se může projevit i v autonomní nervové oblasti, nejčastějším projevem je úporná obstrukce až ileózní stav. Různě je vyjádřena myelosuprese, nejvyšší je u vinorelbinu nejmenší u vinkristinu. Při paravenózním podání způsobují nekrózu tkáně. Jako antidotum je doporučován obstrukční hyaluronidázou a aplikace tepla. **Registrované přípravky:** Vinkristin inj, Vinblastin inj a Navelbin inj, tbl (= vinorelbin).

6.2 Podofylotoxinové alkaloidy (etopozid a tenipozid)

Etopozid se používá velmi široce, jak pro léčbu krevních maligních chorob,



tak pro léčbu solidních karcinomů. Druhý preparát, tenipozid, je používán o něco méně často.

Společným **nežádoucím účinkem** je myelosuprese ++, nevolnost a zvracení ++, průjem +, alergické reakce ++, alopecie ++, mukositida/stomatitida ++, infertilita +. Preparáty mají mutagenní (leukemogenní účinek).

Registrované přípravky etoposidu: Etoposid inj, Lastet inj, tbl, Vepesid inj, tbl.

Registrované přípravky tenipozidu: nejsou registrované.

6.3 Kamptotecinová analoga, topotekan a irinotekan

Uvedené preparáty (topotekan a irinotekan) se používají hlavně pro léčbu solidních nádorů. Mají společné **nežádoucí účinky:** myelosuprese ++, nevolnost a zvracení +, mukositida/stomatitida ++, alopecie +. Topotekan je někdy hodnocen jako látka dráždivá či nekrotizující.

Irinotekan může způsobit cholinergní syndrom (břišní křeče se zvýšeným tokem slin a slz, poruchou vidění (akomodace), akutním průjemem a pomalou akcí srdeční). Průjmy mohou způsobit poruchu vnitřního prostředí, proto je doporučována pravidelná aplikace loperamidu 2 mg po první řídké stolici. Hospitalizace po aplikaci bývá nutná pro substituci elektrolytů a vody. Další nežádoucí účinky: myelosuprese ++, průjem/anorexie ++.

Registrované přípravky: topotecan = Hycamtin inj. sicc., irinotekan = Campto sol. inf.

6.4 Taxány

Taxány představují novou skupinu léků pro solidní tumory (karcinom prsu, karcinom vaječníků). K dispozici jsou dva nepatrně odlišné preparáty: paklitaxel (taxol) a docetaxel (taxotere). Limitujícím nežádoucím účinkem taxánů je neutropenie s nejhlubším poklesem mezi 8. až 11. dnem a dále hypersenzitivní reakce způsobené uvolněním histaminu a dalších mediátorů neimunitním mechanismem. Příčinou této hypersenzitivní reakce zřejmě není samotný paklitaxel, ale speciální rozpouštědlo, zvané cremofor. To je nutné k tomu, aby tato látka byla rozpustná ve vodném roztoku.

Podobný mechanismus mají i nežádoucí reakce v oblasti kardiovaskulární, poruchy srdečního rytmu. Alergická reakce může přejít až do anafylaxe.

Proto je nutné při aplikaci taxánů současně podávat léky blokující tyto nežádoucí reakce (antihistaminika, cimetidin, glukokortikoidy). Protrahované infuze a současné podání kortikoidů a H_2 blokátorů (omeprazol) snižuje incidenci výše uvedených nežádoucích příznaků pod 10 %. Třetím nežádoucím účinkem je neurotoxicita a případně retence tekutin.

Shrnutí nežádoucích účinků: alergické reakce až anafylaxe +++, neurotoxicita ve formě periferní neuropatie ++, retence tekutin ++, hypersenzitivní reakce ++, dermatotoxicita až epidermolýza. Při paravazaci dochází k chemickému dráždění a mohou vzniknout i nekrózy.

Registrované přípravky paklitaxelu: Taxol pro inj., Paxene inj.

Registrovaný přípravek docetaxelu: Taxotere inj.

7. Cytostatika nezařazená do uvedených skupin

V této podkapitole uvedeme cytostatika, která jsou synteticky připravována a která dle mechanismu účinku nejsou řazena do některé z předchozích skupin. V podstatě opět tato cytostatika poškozují nějakým způsobem nukleové kyseliny. Jde o následující léky:

Platinová cytostatika

- cisplatina
 - karboplatina
 - oxaliplatin
- Další preparáty
- L-asparagináza
 - amsakrin

7.1 Cisplatina

Cisplatina má sice výrazné protinádorový účinek, ale i výrazné vedlejší nežádoucí účinky. Používá se pro léčbu solidních nádorů, méně často pro léčbu krevních chorob. **Nežádoucí účinky:** nefrotoxicita +++, nevolnost a zvracení +++, průjem, anorexie ++, mukositida, stomatitida +, neurotoxicita (periferní neuropatie a ototoxicita), porucha homeostázy elektrolytů (hypomagnesemie ++). Paravazální podání způsobuje nekrózu kůže a podkoží. Nekrózy způsobuje cisplatina, pokud se podá v koncentraci vyšší než 0,4 mg/ml.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, a kol. Obecná onkologie. Praha, Grada 2003: 780 s.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaníček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004: 820 s.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, a kol. Nádorová kostní choroba. Praha, Grada 2005: 301 s.
4. Vorlíček J, Vyzula R, Adam Z. Praktická onkologie. Praha, Grada 1998: 350 s.

Nefrotoxicitu platiny je možné mírnit dostatečnou nitrožilní hydratací před a při podání (3-4 litry tekutin)

Registrované přípravky: Cisplatin inj, Platidiam inj.

7.2 Karboplatina

Karboplatina má podobně široké použití jako cisplatina. Ve srovnání s cisplatinou má menší vedlejší nežádoucí účinky. Karboplatina se podává nitrožilně, bez nutnosti hydratace.

Nežádoucí účinky: myelosuprese +++, nevolnost/zvracení ++, alopecie +, mukositida/stomatitida +, neurotoxicita (periferní neuropatie a ototoxicita), poruchy elektrolytů (hypomagnesemie +). Při paravazaci způsobuje roztok dráždění až nekrózy.

Registrované přípravky: Carboplatin inj., Cycloplatin inj.

7.3 Oxaliplatin

Oxaliplatin je nejvíce používána při léčbě kolorektálního karcinomu, obvykle v kombinaci s 5-fluorouracilem.

Nežádoucí účinky: Periferní senzorycká neuropatie ++, nevolnost a zvracení +.

Registrovaný přípravek: Eloxatin inj., Oxaliplatin inj.

8. Antidota a protektiva

Preparáty této skupiny jen vyjmenujeme. Dexrazoxan má potenciál zmenšovat kardiotoxický vliv antracyklinů. Používá se pouze u pacientů s vysokým rizikem kardiotoxicity (u dětí, zvláště při souběhu antracyklinů a radioterapie na hrudník). Preparát se nezývá Cardioxane.

Leukovorin je protijedem (antidotem) metotrexátu. Při dostatečné dávce leukovorinu se metotrexát stává neúčinným. Existuje více firemních preparátů tohoto léku.

Mesna je lék, který brání poškození sliznice močových cest a močového měchýře při podávání ifosfamidů a vyšších dávek cyklofosfamidů. Preparát se nazývá Uromitexan inj.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika FN BRNO
Jihlavská 20, 602 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz