



Prof. dr Aleksandar Rašković

LEKOVI U TERAPIJI MALIGNIH OBOLJENJA

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

mehanizmi delovanja citostatika:

1. modifikacija sinteze NK – fluorouracil, merkaptopurin, metotreksat
2. modifikacija strukture DNK – alkilirajući agensi (busulfan, ciklofosfamid), citotoksični antibiotici (doksorubicin, daunorubicin, bleomicin)
3. inhibicija sinteze proteina i mitotskog vretena – vinblastin, vinkristin, l - asparaginaza

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

4. hormoni i antihormoni – suzbijaju rast hormon zavisnih malignih tumora
5. monoklonska antitela:
 - a) inhibitori tirozin kinaze – trastuzumab (Herceptin®)
 - b) Ili se vezuju za antigene tumorskih ćelija i izazivaju njihovu lizu - rituksimab
 - c) Inhibitori angiogeneze - bevacizumab

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

Za uspešnu th malignih bolesti važno je znati fazu ćelijskog ciklusa u kojoj se nalaze maligne ćelije u momentu primene leka

G₀ – faza dugog mirovanja – ćelije metabolički aktivne, ali se ne razmnožavaju

G₁ – početak novog ciklusa – priprema za sintezu DNK (sinteza mRNA i proteina potrebnih za replikaciju)

S faza – sinteza DNK

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

G2 faza - priprema za mitozu (u ćeliji već postoji dupli broj hromozoma, ali treba duplirati i ostale elemente)

M – faza mitoze (stvarne deobe)

U odnosu na ciklus deobe ćelije:

postoje citostatici koji selektivno i specifično deluju na faze ćelijske deobe:

1. fazno specifični – metotreksat – S faza
vinkristin, vinblastin – M faza

efikasni su u th tumora kod kojih se istovremeno deli veliki broj ćelija

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

2. Ciklus specifični – cisplatin – deluju na ćelije koje su u fazi deobe (nezavisno od toga koja je faza!)

3. Ciklus nespecifični – bleomicin

Cilj kombinacije citostatika:

Primenom ciklus nespecifičnih lekova dovesti što veći broj ćelija u istu fazu

Potom, primena ciklus specifičnih i fazno specifičnih lekova

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

Neželjena dejstva citostatika:

1. Opšta ili zajednička

- a) akutna: muka i povraćanje, febrilno stanje, crvena mokraća, alergijske reakcije, hemoliza, hiperurikemija, akutna nefropatija
- b) odložena: hematopoezna toksičnost, promene u GIT-u (stomatitits, ulceracije, ezofagitis, perforacije, dijareja, bolovi), reverzibilna alopecija
- c) kasna: imunosupresija, teratogenost, mutagenost, kancerogenost, sterilitet

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- 2. Specifična neželjena dejstva:
 - *kardiotoksičnost (doksorubicin)*
 - *neurotoksičnost (vinkristin)*
 - *plućna fibroza (bleomicin, busulfan)*
 - *ototoksičnost (cisplatin)*
 - *oštećenje bubrega (cisplatin)*
 - *antiestrogeni – znaci deficita estrogena*
 - *metabolički sindrom (glikokortikoidi)*
 - *teži oblici reakcija preosetljivosti - paklitaksel*

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- blaga do srednja mučnina-povraćanje (npr. metotreksat):
- metoklopramid + hlorpromazin + deksametazon + sedativ (lorazepam)
- jaka emetogena terapija (doksorubicin, cisplatin):
- antagonisti serotoninskih 5HT₃ receptora (ondansetron, tropisetron, palonosetron, granisetron) – OPREZ: ARITMIJE!
- dronabinol; antagonisti neurokininskog receptora

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- TI kod svih citotoksičkih lekova je vrlo mali
- supresija kostne srži (vrednosti LE, TR i Hb najniže 10-14 dana od primene terapije sa vraćanjem na normalu 28 dana; G-SCF, GM-SCF)
- filgrastim

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

1. Alkilirajući agensi – modifikuju strukturu DNK-ciklus specifični

ciklofosamid – (Ca dojke, pluća, limfomi, leukemije, sarkomi, autoimune bolesti, transplantacija organa!)

toksični aktivni metabolit - akrolein – cistitis

antidot – mesna (merkaptoetan sulfonat);
konjuguje se sa akroleinom

busulfan – zbog izrazite mijelosupresije – kod transplantacije kostne srži

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

2. derivati platine – modifikacija strukture DNK
spontano otpuštaju hloridne jone u uslovima
niske konc Cl^- - intraćelijski

kovalentne veze sa adeninom i guaninom
oštećenje bubrega (zavisí od doze; hidracija
rastvorima bogatim hloridima)

cisplatin - ponavljana primena – ireverzibilna
ototoksičnost

efikasan u th Ca jajnika i testisa

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

karboplatin

oto i nefrotoksičnost manje izraženi

dominira mijelotoksičnost (pad TC)

U kliničkoj praksi nije uspeo da zameni cisplatin
(Ca jajnika)

oksaliplatin – metastatski Ca kolona

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

3. antimetaboliti – modifikacija sinteze DNK

a) metotreksat - sprečava sintezu aktivnog oblika folne kiseline

b) analog purina -merkaptopurin

c) analozi pirimidina (5-fluorouracil)

najizraženije dejstvo imaju na ćelije koje se intenzivno dele (M i S faza)

stomatitis, enteritis, dijareja

mijelosupresija

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

metotreksat – inhibicija DFR

antidot – Ca folinat (značajna redukcija mukozitisa i TC – penije)

ostale indikacije: reumatoidni artritis, psorijaza

6 merkaptopurin – sulfhidrilni derivat

hipoksantina koji se u ćeliji pretvara u tiouričnu kiselinu – citotoksično dejstvo

5 – fluorouracil – inhibiše timidin sintetazu

5% populacije – deficit dihidropirimidin dehidrogenaze – teška ND 5 fluorouracila

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

4. inhibitori topoizomerase – modifikacija strukture DNK

etopozid –

značajan za lečenje hematoloških malignih bolesti u dečijem uzrastu

dozno zavisna mijelosupresija – pre transplantacije kostne srži

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

5. antraciklini – doksorubicin i daunorubicin
modifikacija strukture DNK

antibiotici izolovani iz gljivice *Streptomyces
peucetius*

inhibicija topoizomeraze II

kardiotoksičnost

daunorubicin – manje izražena kardiotoksičnost

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

5. antimikrotubularni agensi – modifikuju sintezu DNK
alkaloidi izolovani iz biljke *Vinca rosea*

vinkristin i vinblastin

sprečavaju polimerizaciju tubulina i sintezu mikrotubula
zaustavljaju deobu ćelije u metafazi

indikacije:

vinblastin – Hodgkin's disease

vinkristin – non Hodgkin's lymphoma

ND: vinkristin – neuropatija i pojačano lučenje ADH

vinblastin - mijelosupresija

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

taksani (paklitaksel i docetaksel) – sprečavaju depolimerizaciju mikrotubula – modifikuju sintezu DNK

paklitaksel – Ca dojke, jajnika, želuca

docetaksel – Ca dojke, prostate

teži oblici reakcija preosetljivosti

profilaktička primena KS i antihistaminika

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

6. ostali citostatici

L – asparaginaza

leukemijske ćelije – deficit L asparagin
sintetaze i L asparagina

L asparaginaza dodatno smanjuje konc L
asparagina i sprečava se sinteza proteina
leukemijskih ćelija

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

7. Agensi sa selektivnim delovanjem na molekularnom nivou (na nivou enzima, gena, faktora rasta, proteina na membranama)

monoklonska antitela visoko efikasni lekovi u lečenju malignih oboljenja

ND (tokom prve infuzije):

- a) sindrom lize tumora (groznica, mučnina povraćanje)
- b) sindrom oslobađanja citokina (bronhospazam)
- c) reakcije preosetljivosti – “imunološka oluja”

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- rituksimab (Mabthera®)
- monoklonsko antitelo koje deluje na CD20
– protein prisutan na B limfocitima
- limfom B ćelija, leukemija

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- Inhibitori timidin kinaze
- 1. Imatinib (Glivec®)
- Derivat pirimidina koji blokira delovanje tirozin kinaze ("Philadelphia" hromozom)
- Efikasan u lečenju CM leukemija i GIST
- Per os
- Dobro se podnosi
- 2. monoklonska antitela koja su antagonisti receptora za humani epidermalni faktor rasta 2, prisutan na ćelijama Ca dojke loše prognoze; metastatskom kolorektalnom karcinomu
- trastuzumab (i.v.), cetuksimab (i.v.), erlotinib (per os), gefitinib (per os)

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

8. Hormoni i hormonski antagonisti

U lečenju hormon zavisnih tumora: Ca dojke, endometrijuma, prostate

Inhibitori aromataze (inhibicija konverzije androgena u estrogene)

letrozol, anastrozol – Ca dojke

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

- Tamoksifen – efikasan kod Ca dojke sa prisutnim estrogenim receptorima (napadi vreline, vaginalno krvarenje, tromboembolizam)
- flutamid – antiandrogen; blokira delovanje DHT na receptorima – Ca prostate
- buserelin i goserelin – analozi gonadorelina – dovode do nishodne regulacije receptora za LH i potpuni prekid lučenja testosterona – Ca prostate
- glikokortikoidi -

Lekovi u terapiji malignih oboljenja

8. Interleukin 2 (Proleukin®)

- Aktivira citotoksične T limfocite
- Metastatski Ca bubrega
- Problem toksičnosti:
- Hipotenzija
- Povećana propustljivost kapilara (edemi)
- Sindrom sličan gripu

9. Interferon

10. talidomid

Imunosupresivni lekovi

- Deluju na
- 1. indukcionu
- 2. efektornu fazu specifične imunološke reakcije
- 3. T limfocite (ispoljavaju selektivnost)
- Indukciona faza:
- Kontakt antigena sa “velikim limfocitima”
APC

Imunosupresivni lekovi

- Uloga „velikih limfocita“:
- Uvlače antigene i “obrađuju” ih proteazama
- Potom ih u okviru glavnog histokompatibilnog kompleksa (MHC) izlažu Th na spoljašnjoj površini membrane
- Th luče interleukin 2 i nastaju aktivirani T limfociti
- Th₁ ćelije odgovorne za celularni imunitet

Imunosupresivni lekovi

- Aktiviraju makrofage
- Pretvaraju CD8+ ćelije u citotoksične T ćelije (ubijaju virusima inficirane ćelije)
- Th₁ ćelije odgovorne za etiopatogenezu:
 - Dijabetes tip 1
 - Reakcije odbacivanja transplantata
 - Helicobacter – zavisni peptički ulkus
 - Aplastična anemija
 - Reumatoidni artritis

Imunosupresivni lekovi

- Th 2 ćelije (učestvuju u humoralnom imunitetu):
- Pretvaraju B limfocite u plazmocyte
- Luče antitela, IgE (aktivacija mastocita i eozinofila)
- Učestvuju u patogenezi alergijskih reakcija
- Lekovi koji deluju na indukcionu fazu:
- Glikokortikoidi i ciklosporin – sprečavaju nastanak Th₁ ćelija i citotoksičnih T limfocita

Imunosupresivni lekovi

- Lekovi koji deluju na efekturnu fazu specifične imunološke reakcije:
- Immunoglobulini i monoklonska antitela
- Ostali imunosupresivi
- Citotoksični imunosupresivi (azatioprin) – suprimiraju rast B i T limfocita
- Takrolimus i sirolimus

Imunosupresivni lekovi

- Poliklonska i monoklonska antitela
- Antitimocitni globulini (u kombinaciji sa glikokortikoidima i azatioprinom)
- Za početnu profilaksu presađenog organa
- Monoklonska antitela (basiliksimumab i daklizumab)
- Sprečavaju efekte interleukina 2
- Pored sprečavanja odbacivanja transplantata i kao antineoplastična th

Imunosupresivni lekovi – opšte osobine

- Inhibišu nastanak patološkog klona limfocita
- Deluju neselektivno; blokiraju kompletan imuni sistem
- Povećana sklonost ka infekcijama i malignitetima
- Organotoksičnost (cns, srce, bubrezi)

Ciklosporin

Suprimira početnu, indukcionu fazu specifične imunološke reakcije

Imunosupresivni lekovi

- Sprečava:
- oslobađanje IL2 iz T ćelija
- Th₁ ćelija (odgovornih za odbacivanje transplantata)
- Sprečava pretvaranje CD8+ T ćelija u citotoksične T limfocite
- Indikacije: sprečavanje odbacivanja transplantata, reumatoidni artritis, psorijaza, atopijski dermatitis

Imunosupresivni lekovi

- Neželjena delovanja
- Nefrotoksičnost (dozno zavisna), posledica intrarenalne vazokonstrikcije
- Hipertenzija, zadržavanje tečnosti (posle transplantacije srca)
- Tremor, glavobolja, konvulzije
- Oštećenje jetre, hiperlipidemija
- Hirzutizam, hiperplazija desni

Imunosupresivni lekovi

- Interakcije
- Aminoglikozidi
- Amfotericin B
- NSAID
- Fenitoin, karbamazepin – subterapijske koncentracije
- Eritromicin, ketokonazol – toksičnost zbog povećanja koncentracija

Imunosupresivni lekovi

- Takrolimus
- Inhibiše proliferaciju T ćelija
- Indikacija: sprečavanje odbacivanja transplantata
- ND
- Više izraženi: nefro i hepatotoksičnost
- Dijabetes i miokardiopatija
- manje izraženi: hipertenzija, hirzutizam i hiperplazija gingiva

Imunosupresivni lekovi

- Sirolimus
 - Sprečava pretvaranje G₁ u S fazu T limfocita
 - Ne deluje na interleukin 2
 - Indikacije: sprečavanje odbacivanja transplantata
 - U kombinaciji sa ciklosporinom i glikokortikoidima
 - Imunosupresija traje mesecima posle prekida
- th

Imunosupresivni lekovi

- Neželjena delovanja:
- Anemija, trombocitopenija
- Hiperlipidemija, hipokalijemija
- Artralgija
- Farmakokinetika:
- Ciklosporin i.v. i per os formulacije u obliku mikroemulzija (dugo $t_{1/2}$)
- Takrolimus – polarna supstanca
- Sirolimus – per os (dugo $t_{1/2}$)

Imunosupresivni lekovi

- Citotoksični lekovi
- Azatioprin
- Antimetabolit
- Merkaptopurin – blokira sintezu DNK limfocita (T i B); sprečava S fazu
- Razara stimulisane T limfocita
- Indikacije: transplantacija organa
- Reumatoidni artritis
- Sistemski lupus

Imunosupresivni lekovi

- ND
- Dozno zavisna depresija kostne srži
- Reakcije preosetljivosti – prekid th
- Oportunističke infekcije
- Alopecija
- Ciklofosamid – alkilirajući agens; B limfociti
- U većim dozama: priprema za transplantaciju (blokira proliferaciju limfocita)

Imunosupresivni lekovi

- U nižim dozama:
- Trombocitopenijska purpura
- Sistemski lupus
- Reumatoidni artritis
- Mikofenolat mofetil
- Inhibiše sintezu RNK i DNK T i B limfocita