

Leki przeciwnowotworowe poza typowymi wskazaniami

Anticancer drugs used beyond the typical indications

Streszczenie:

Aspekty praktyczne związane ze stosowaniem cytostatyków znalazły się w kręgu szczególnego zainteresowania farmaceutów szpitalnych z racji nie tylko przygotowywania postaci leku odpowiedniej do podania pacjentowi, lecz także konieczności zapewnienia bezpieczeństwa jego stosowania. Wiele substancji podlega określonym rygorom, gdy są stosowane w terapii przeciwnowotworowej, natomiast znajdując zastosowanie poza tym zakresem medycyny, zazwyczaj wymykają się spod kontroli.

Summary:

Practical aspects related to the use of cytostatics were in the range of particular interest to the hospital pharmacists, due not only to the preparation of pharmaceutical forms suitable for administration to the patient, but also the need to ensure its safety. Many substances shall be subject to the rigors when used in cancer therapy, while finding use in other branches of medicine gets out of control.

Słowa kluczowe:

Cytostatyki, onkologia, narażenie zawodowe, farmacja szpitalna

Key words:

Cytostatics, oncology, occupational exposure, hospital pharmacy



mgr farm. **Łukasz Puchała**, asystent
mgr farm. **Wojciech Kask**, asystent
dr hab. prof. UWM

Waldemar Grzegorzewski,
kierownik Katedry

Katedra Farmakologii i Toksykologii
Wydział Medyczny UWM

Zatwierdzono do opublikowania: luty 2017 r.

Leki przeciwnowotworowe stanowią dziś szeroką grupę o zróżnicowanej budowie i często skomplikowanych mechanizmach działania. Aspekty praktyczne związane z przygotowywaniem leków cytostatycznych zajmują ważne miejsce w nowoczesnej farmacji. Ich szczególne właściwości sugerują, aby spojrzeć szerzej na tę złożoną grupę leków.

Pojęcie cytostatyku

Terminy „cytostatyki” oraz „lek cytostyczny” odnoszą się do substancji

działających toksycznie w stosunku do komórek nowotworowych charakteryzujących się szybkimi podziałami komórkowymi.

Mało wybiórczy mechanizm działania często powodował uszkodzenia innych szybko dzielących się komórek, takich jak komórki kosmków jelitowych czy szpiku kostnego.

Wraz z rozwojem nauk medycznych pojawiły się substancje, których mechanizm działania jest odmienny od dotychczas stosowanych leków. Tradycyjna nazwa grupy obejmuje dziś za-

równo leki alkilujące, niszczące komórki ulegające intensywnym podziałom, jak i przeciwciała, których specyficzność zależy od obecności odpowiednich białek na powierzchni błon komórkowych, czyli działających niezwykle wybiórczo.

Istnieją również sytuacje, w których leki cytostatyczne stosowane poza typowymi wskazaniami nie są uznawane za cytostatyki, co powoduje, że nie kontroluje się dostatecznie bezpieczeństwa pacjentów oraz personelu medycznego zaangażowanego w proces terapeutyczny.

Zastosowanie w innych gałęziach medycyny

Poniżej przedstawiono szereg przykładów wykorzystania leków onkologicznych w terapii innych schorzeń.

Metotreksat – jest stosowany jako lek przeciwnowotworowy w leczeniu nowotworów litych, białaczek i chłoniaków [1, 2, 3]. Poza typowym zastosowaniem może być używany jako lek modulujący w przebiegu chorób reumatycznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów czy zeszytniające zapalenie stawów (samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami) [1, 2, 3]. Innym zastosowaniem leku jest postępowanie w przebiegu ciąży pozamacicznej, kiedy sytuacja wymaga rozwiązania farmakologicznego. Skuteczność metotreksatu w tym wskazaniu spowodowała, że znalazł on również zastosowanie poza wskazaniami terapeutycznymi – w połączeniu z mizoprostolem jest stosowany jako środek poronny. Taki zestaw jest skuteczniejszy niż podawanie jedynie mizoprostolu [4]. Istnieją także doniesienia o miejscowym zastosowaniu metotreksatu do leczenia łuszczycy [5].

Cyklofosfamid – jest szeroko stosowany w terapii onkologicznej i hematologicznej [6]. Jako lek modulujący przebieg choroby (ang. *Disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD) znalazł zastosowanie w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów [2]. Szczególnym wskazaniem jest leczenie amyloidozy [7] oraz immunosupresja po przeszczepieniu narządów [6]. Jednak ze względu na znaczące ryzyko poważnych powikłań w czasie stosowania cyklofosfamidu to wskazanie zostało ograniczone na korzyść innych leków, m.in. cyklosporyny.

Melphalan – w postaci doustnej, dostępnej również w aptekach, to cytostatyk stosowany do leczenia szpiczaka mnogiego [8]. W połączeniu z deksametazonem i użyty równolegle z przeszczepem komórek hematopoetycznych może być stosowany do leczenia amyloidozy [7].

Bortezomib – substancja dostępna w postaci doustnej, stosowany jest do leczenia szpiczaka mnogiego. W literatu-

rze światowej można odnaleźć informacje opisujące skuteczność w terapii amyloidozy [7, 9].

Paclitaxel – jako lek przeciwnowotworowy zarejestrowany jest do leczenia nowotworów piersi, jajnika, niedrobnokomórkowego raka płuc, mięsaka Kaposiego w przebiegu AIDS [10]. Wskazania pozarejestacyjne obejmują m.in. leczenie czerniaka.

Właściwości antyproliferacyjne i immunosupresyjne Paclitaxelu dały mu szczególne miejsce w kardiologii inwazyjnej. W czasie zabiegu angioplastyki do zwężonej tętnicy wieńcowej wprowadza się stenty stanowiące później podparcie naczynia, co zapewnia odpowiedni przepływ krwi. Wprowadzenie obcego elementu do organizmu powoduje uszkodzenie wewnętrznej ściany naczynia i jego reakcję fizjologiczną czyli gojenie.

W przypadku gdy proces zachodzi zbyt intensywnie, może dojść do ponownego zamknięcia światła naczynia, czyli restenozy. Wewnętrzną warstwę stentu powleka się Paclitaxelem, który stabilizując mikrotubule komórkowe, hamuje nadmierne namnażanie komórek wewnętrznej ściany naczynia. Lek jest silnie uwalniany przez okres kilku dni, a dzięki intensywnemu wychytowi przez komórki naczynia w niewielkim stopniu przechodzi do krążenia ogólnego [11].

Podobne zastosowanie znalazł **Everolimus** – w postaci doustnej używany do leczenia nowotworów nerkowokomórkowych, neuroendokrynnych guzów trzustki oraz piersi [12]. Jest stosowany w angioplastyce do powlekania stentów [14]. Według danych opublikowanych w latach 2010–2013 istnieje możliwość stosowania Everolimusu jako leku zapobiegającego odrzutom narządów po przeszczepach nerki i wątroby [13].

Fluorouracyl – lek szeroko stosowany w onkologii, przede wszystkim w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego, głowy i szyi oraz piersi [1, 2]. Jako substancja hamująca syntezę DNA powstrzymuje wzrost komórek [1, 2], a doświadczenia wskazały skuteczność także po miejscowym podaniu. Ta właściwość znalazła zastosowanie w okulistyce – podawany do oka roztwór ha-

muje nadmierny wzrost tkanki bliznowatej, co zapobiega spadkowi przejrzystości rogowki [16].

Biorąc pod uwagę fakt, iż użycie leków przeciwnowotworowych w leczeniu zamkniętym wiąże się ze szczególnymi obostrzeniami dotyczącymi unikania kontaminacji, (stosowanie odzieży ochronnej itp.), istotnym problemem jest dostępność w aptekach produktów z kategorii Rx zawierających fluorouracyl.

Są to np. Effudix – maść zawierająca 5 proc. fluorouracylu, stosowana do leczenia niektórych rodzajów nowotworów skóry, stanów przedrakowych czy choroby Bowena, oraz Verrumal – 0,5-proc. płyn stosowany do zwalczania kurzajek.

Bleomycyna – jest stosowana w tym samym celu w postaci roztworu o niskim stężeniu. Onkologiczne wskazania obejmują przede wszystkim leczenie raka jądra i choroby Hodgkina [1, 2].

Podobne do fluorouracylu zastosowanie w okulistyce znajduje **Mitomycyna C** podawana w postaci 2-proc. roztworu [17]. W onkologii stosowana jest do leczenia między innymi raka piersi [1, 2].

Mitoxantron to antracyklina stosowana do leczenia białaczek, choroby Hodgkina, dawniej także w leczeniu nowotworów piersi [1, 2]. Liczne publikacje naukowe z ostatnich lat oraz badania kliniczne wskazują na użyteczność tego leku w leczeniu stwardnienia rozsianego [18].

Hydroksykarbamid – wykazuje zdolność do zwiększania stężenia hemoglobiny płodowej, co zapewniło mu skuteczność w leczeniu niedokrwistości sierpowatokrwinkowej [19]. Zarejestrowane wskazania związane z onkologią obejmują stosowanie go w przewlekłych zespołach mieloproliferacyjnych, np. przewlekłej białaczce szpikowej czy nadpłytkowości samoistnej [20].

Bevacizumab – to rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne, ze względu na hamowanie neoangiogenezy stosowane do leczenia biologicznego nowotworów jelita grubego, piersi, niedrobnokomórkowego raka płuca, jajnika, macicy i nerki [21].

Znalazł zastosowanie do leczenia AMD (ang. *Age-related Macular Degene-*

ration, AMD) – zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem [22].

Aflibercept – znany jest jako jedno z trzech przeciwciał dostępnych do leczenia przerzutowego raka jelita grubego [23]. Pod nazwą Eylea jest alternatywą dla Lucentisu stosowanego do tej pory w zwyrodnieniu plamki żółtej związanego z wiekiem, może być również stosowany do leczenia innych zaburzeń siatkówki, np. wywołanych cukrzycą [24].

Rituximab – to przeciwciało monoklonalne antyCD-20, zarejestrowane do leczenia chłoniaków niezłośliwych i przewlekłej białaczki limfocytowej. Inne wskazania obejmują reumatoidalne zapalenie stawów (w połączeniu z Metotreksatem), ziarnikowatość z zapaleniem naczyń, mikroskopowe zapalenie naczyń [25].

Dostępne są doniesienia o stosowaniu go w tzw. chorobach rzadkich o podłożu immunologicznym. Szczególnie interesujące jest zastosowanie Rituximabu w leczeniu zespołu chronicznego zmęczenia (ang. *Chronic fatigue syndrome*), wiążące przyczynę z zaburzeniami immunologicznymi [26].

Podsumowanie

Leki przeciwnowotworowe, charakteryzujące się różnymi mechanizmami działania, zajmują szczególne miejsce w nowoczesnej medycynie, także poza onkologią. Ich wielowymiarowa aktywność wymaga, aby spojrzeć szerzej na leki tradycyjnie nazywane cytostatykami. Należy zwrócić szczególną uwagę na te leki przeciwnowotworowe, których właściwości powodują, że ich użycie wykacza poza tradycyjną definicję cytostatyku.

Adres do korespondencji:
lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Piśmiennictwo:

- [1.] Rang H.P., Dale M.M. – *Farmakologia*. Elsevier 2014;
- [2.] Goodman & Gillman – *Farmakologia* 2007;
- [3.] Kumar V., Cotrani R., Robbins S.: *Patologia Robbinsa*. Urban & Partner 2005;
- [4.] *Medical methods for first trimester abortion* – <http://apps.who.int/rhl/fertility/abortion/dgguide/en/> (data dostępu 10.04.2016);
- [5.] Yesudian P.D., Leman J., Balasubramaniam P., Macfarlane A.W., Al-Niaimi F., Griffiths C.E., Burden A.D., Warren R.B.: *Effectiveness of Subcutaneous Methotrexate in Chronic Plaque Psoriasis*. *J Drugs Dermatol*. 2016 Mar 1; 15(3): 345-9;
- [6.] *Charakterystyka produktu leczniczego Endoxan*;
- [7.] *Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management* – *Journal of Hematology & Oncology* 2011; 4:47;
- [8.] *Karta charakterystyki produktu Alkeran*;
- [9.] Zhao Q., Li F., Song P., Zhou X., Wang L., Yu Y., An Z., Wang X., Zhai Y.: *Clinical Characteristics and Treatment Outcome of Chinese Patients With Systemic Amyloid Light-Chain Amyloidosis: A Retrospective Single-Center Analysis*. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016 Feb; 16(2): 104-10;
- [10.] *Karta charakterystyki preparatu Paxene*
- [11.] Waugh J.¹, Wagstaff A.J.: *The paclitaxel (TAXUS)-eluting stent: a review of its use in the management of de novo coronary artery lesions*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004; 4(4): 257-68;
- [12.] *Karta charakterystyki produktu Afinitor*;
- [13.] *Karta charakterystyki preparatu Zortress* <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM209840.pdf>;
- [14.] Sheiban I.¹, Villata G.¹, Bollati M.¹, Sillano D.¹, Lotrionte M.², Biondi-Zoccai G.¹: *Next-generation drug-eluting stents in*

coronary artery disease: focus on everolimus-eluting stent (Xience V®). *Vasc Health Risk Manag*. 2008 Feb; 4(1): 3-38;

- [15.] Loo S.K.¹, Tang W.Y.: *Warts (non-genital)*. *BMJ Clin Evid*. 2014 Jun 12; 2014;
- [16.] Abraham L.M.¹, Selva D., Casson R., Leibovitch I.: *The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice*. *Drugs*. 2007; 67(2): 237-55;
- [17.] *The Dangers of Using Mitomycin-C* <http://www.reviewofophthalmology.com/content/d/features/i/1299/c/25017/>
- [18.] Hartung H.-P., Gonsette R., König N., Kwieciński H., Guseo A., Morrissey S.P., Krapf H., Zwingers T. and the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS): *Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial*. *The Lancet*, 2002; 360: 2018-2025;
- [19.] *Karta charakterystyki produktu Siklos*;
- [20.] *Karta charakterystyki preparatu Hydroksykarbamid*;
- [21.] *Karta charakterystyki produktu Avastin*;
- [22.] Moja L.¹, Lucenteforte E., Kwag K.H., Bertele V., Campomori A., Chakravarthy U., D'Amico R., Dickersin K., Kodjikian L., Lindsley K., Loke Y., Maquire M., Martin D.F., Mugelli A., Mühlbauer B., Püntmann I., Reeves B., Rogers C., Schmucker C., Subramanian M.L., Virgili G.: *Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15; 9:CD011230. doi: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.;
- [23.] *Karta charakterystyki preparatu Zaltrap*;
- [24.] *Karta charakterystyki preparatu Eylea*;
- [25.] *Karta charakterystyki produktu Mabthera*;
- [26.] <https://www.newscientist.com/article/dn27813-antibody-wipeout-found-to-relieve-chronic-fatigue-syndrome/>

Zasady publikowania artykułów naukowych w „Gazecie Farmaceutycznej”

- Publikowane są artykuły z zakresu farmacji i medycyny.
- Prace powinny być zaopatrzone w tytuł, streszczenie (od 300 do 400 znaków) i słowa kluczowe (od 4 do 9) w językach polskim i angielskim.
- Objętość pracy nie może przekraczać 15 tys. znaków, łącznie z tabelami, wykresami i piśmiennictwem.
- Piśmiennictwo może zawierać co najwyżej 20 pozycji najistotniejszych dla publikowanej pracy, ułożonych według kolejności cytowań z odpowiednio ponumerowanymi odsyłaczami, zgodnymi z zamieszczonymi w tekście.
- Praca (tekst, tabele, rysunki, fotografie) powinna być przesłana w formie elektronicznej (na adres gfarm@kwadryga.pl), opatrzona następującymi danymi: nazwisko i imię autora, stopień naukowy i stanowisko, miejsce pracy, nr telefonu, e-mail, adres do korespondencji. Ponadto powinna być załączona zgoda na opublikowanie pracy (w wersji elektronicznej i drukowanej) oraz deklaracja dotycząca oryginalności artykułu.
- Nadesłane prace recenzowane są anonimowo przez niezależnych ekspertów i zwalniane do druku po decyzji Redaktor Naczelnej.
- Redakcja zastrzega sobie prawo do adiacji i skracania nadesłanych tekstów, wprowadzania skrótów, niezbędnych poprawek stylistycznych i skrótów, wyboru materiału ikonograficznego lub niepublikowania nadesłanych materiałów.
- © „Gazeta Farmaceutyczna”.