

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Intézet, Gyógyszertani Tanszék
(vezető: dr. Feszt György egyetemi tanár, az orvostudományok doktora)

AZ ANTRACIKLIN-SZERKEZETŰ ANTINEOPLÁZIÁS SZEREK SZÍVRE GYAKOROLT MELLÉKHATÁSAI

Fórika Margit

Az utóbbi 30 év alatt nagyszámú antraciklin-antibiotikumot izoláltak és szintetizáltak, de a farmakológiai és klinikai információk nagyrésze elsősorban a daunorubicinre (DNR) és a hozzá szerkezetileg nagyon hasonló doxorubicinre (DXR) vonatkoznak. Más antraciklin származékokról (Zorubicin, Carubicin, Aclacinomycin A, antraciklin-DNS komplexek és AD₃₂) kevesebb adat ismeretes.

A DNR antraciklin-glikozid típusú antibiotikum. 1963-ban izolálták a *Streptomyces peucetius* nevű gombából. Molekulája egy tetraciklin-gyűrűs aglikont, — a vörös színű naftacén-kinont (daunomycinon) — és egy hozzá glikozid-kötéssel kapcsolódó aminocukrot (daunosamin) tartalmaz. A DXR szerkezete megegyezik a DNR-val, csupán egy OH csoporttal többet tartalmaz.

Hatástani szempontból fontos farmakokinetikai adatok (12, 19, 20, 22, 24, 25, 28).

Úgy a DNR, mint a DXR kis koncentrációban oldódik fiziológiás oldatban. Intravénás adagolás után hamar eltűnik a vérből. A plazmából való eltűnésének a görbéje trifázisos. Az első fázis a szövetekbe való felvételét tükrözi ($t_{1/2}=10-30'$), a második fázis az elbontását ($t_{1/2}=8-10$ h), a lassú finális fázis pedig az anyag fokozatos felszabadulását a sokféle kötődési helyről ($t_{1/2}=24-48$ h). A DNR 90%-a, a DXR-nek pedig 50%-a kötődik a plazma fehérjékhez. A szövetekhez (szív, tüdő, máj, lép) való kötődésük mértékét jelzi a szövet/plazma koncentrációjuk aránya, 550/1 ill. 20/1. A hemato-encefalikus gáton a gyógyszer nem hatol át, a szövetekben nagyrésze a sejtmaghoz, kisebb része a mitokondriumokhoz valamint a szöveti fehérjékhez kapcsolódik. Kiürülése a vesén keresztül jelentéktelen, nagyrészt a májon keresztül az epével történik (májdiszfunkció esetén adagmódosítás szükséges). Antineopláziás hatású metabolitjaik a plazmában jelenlevő daunorubicinol ill. doxorubicinol. Más metabolitokat is találtak a vizeletben és az epehólyagban, de ezek citotoxicitása még nem ismert.

Daganatellenes hatásuk mechanizmusa.

Az antraciklin-antibiotikumoknak sokféle biokémiai hatásuk van, így nehéz megkülönböztetni a tumorsejt élő és a gazdaszövetre gyakorolt toxikus hatásuk mechanizmusát. Jelenleg daganatellenes hatásuknak 3féle mechanizmusát ismerjük (6, 15, 19, 20, 27, 34): 1) DNS-interkaláció, 2) membránhoz kötődés, 3) szabad gyök képzés és lipid peroxidáció.

1) *DNS-interkaláció:* A DNR elsőnek leírt hatása a DNS-el való kölcsönhatás. Maximális hatását a sejtciklus S fázisában fejt ki, de a többi fázisban is hat. A DNR molekula beilleszkedik a DNS kettős helixébe olyan módon, hogy az aglikon a szomszédos bázis-kettősök között és velük párhuzamosan helyezkedik el. Az antraciklin molekula aminocukor része diszponibilissé válik és erős ionos kötéssel (cukorfoszfát) kötődik a DNS gerincéhez. Ennek következménye: 1) a DNS fragmentációja és újraképződésének gátlása, 2) az RNS, valamint a sejt specifikus fehérjéi szintézisének gátlása. A különböző RNS fajták szintézise közül, a riboszomális RNS-é a legérzékenyebb az antraciklin-származékokkal szemben. Minthogy egyes szerkezeti analogonjaik nem gátolják a DNS szintézist, ugyanakkor hatásos daganatellenes szerek, feltételezik, hogy a riboszomális RNS-szintézis gátlása sokkal fontosabb az antitumorális hatásban, mint a DNS-szintézis közvetlen gátlása. Azt észlelték pl. hogy az Aclacimycin A-nak csökkent a mutagén hatása, de van tumorellenes aktivitása.

2) *Membránhoz való kötődése:* Kimutatták, hogy a DNR és DXR a DNS-szintézist gátlónál alacsonyabb koncentrációban a sejthártyához kötődik és károsítja a membránfunkciót. Így állatokon végzett kísérletekben azt észlelték, hogy a DXR fokozza a sejtmembrán permeabilitását a Na^+ -mal szemben és károsítja a Ca^{++} -anyagcserét. Nem azonosították

még az összes membrán kötődési helyet, de bebizonyították, hogy ezek a szerek kardiolipinhez tudnak kapcsolódni. Minthogy a sejtmembrán rosszindulatú daganatokban és a szívmitokondriumokban, magas kardiolipin tartalmú, több szerző feltételezi, hogy ez magyarázza meg az antraciklin-antibiotikumok antineopláziás, ugyanakkor kardiotoxikus hatását.

3) *Szabad gyök képzés, lipid peroxidáció:* Sato és mtsai (id. Young, 1981) írták le először az antraciklin antibiotikumoknak azt a képességét, hogy oxigén-gyök képzését indítják meg. Kimutatták, hogy a P_{450} -reduktáz mikroszomális enzim katalizálja a DNR és DXR redukcióját szemikinin szabad gyökig, majd ez gyorsan redukálja a molekuláris oxigént szuperoxid ionná (O_2^-). Rámutatnak arra is, hogy ez a reakció általánosan jellemző a kinon tartalmú daganatellenes szerekre. Handa és Sato 1975 (id. Wang és mtsai, 1980) mikroszomális rendszerben oxigén-gyök létezését mutatta ki, kinon tartalmú rákellenes kemoterápeutikum adagolása után. A szuperoxid anion a membránlipidek peroxidációja útján sejtmembrán károsodást okoz, s így módosítja a sejtthártya permeabilitását és ionokkal szembeni szelektivitását. Myers és mtsai (id. Young, 1981) írták le az első bizonyítékát annak, hogy az antraciklinek egyes hatásai a szabad gyök képző reakciókkal kapcsolatosak. Azt észlelték ugyanis, hogy a szabad gyök megkötő alfa-tokoferol csökkenti a DXR adagolást követő szívizom károsodást. Ez a megfigyelés vezetett ahhoz az elképzeléshez, hogy a DXR által kiváltott kardiomiopátia, az oxigén-gyök okozta membránkárosodás következménye. Megállapították, hogy a DXR, az eritrocitákban és a vérlemezkékben is fokozza az oxigén-gyök képzést. Az érintett sejt, vagy membrán típusa szerint a lipid-peroxidok hemolizist, lizoszóma szétesést okozhatnak. Az antraciklinek szabad gyök képző tulajdonsága a B és a C gyűrűk szubsztituenseitől függ. Azokra az antraciklinekre, amelyekből hiányzik a B gyűrű 11-es helyén a hidroxil-gyök, a P_{450} -reduktáz lassabban hat és ezek kisebb mértékben citotoxikusak mint a DXR. Ezt alátámasztja az a tény is, hogy az Aclacinomycin A kevésbé kardiotoxikus.

A fenti adatokból feltételezhető, hogy a szabad gyök képzésének szerepe van az antraciklinek mutagén és kardiotoxikus hatásának kiváltásában, de nem ismeretes, hogy milyen szerepet játszik tumorellenes hatásukban.

Kardiotoxikus mellékhatások.

Az antraciklin antibiotikumok daganatellenes kezelésben való alkalmazásának határt szab kardiotoxikus mellékhatásuk, a DNR és DXR okozta kardiomiopátia (CMP).

Az irodalmi adatok szerint, a CMP kialakulása több tényezőtől függ. Így az adag, az alkalmazás módja, a kúrák ritmusa, az injekciók gyakorisága, a kezelték kora, a társított beavatkozások (gyógyszer, rtg. sugár, hipertermia).

Gherman és mtsai (1979) úgy vélik, hogy a két szer közül a DXR a toxikusabb, mivel a kezelték 19 %-nál CMP-át vált ki, míg a DNR csak a betegek 7 %-nál.

Az adag döntő szerepét a CMP kialakulásában sokan leírták és a DNR-ből 600–650 mg m², a DXR-ből 500–550 mg m²-nek találják azt a totális kumulatív dózist, amelyet nem kívánatos meghaladni egy kúra alatt (1, 3, 4, 10, 18, 23, 26, 28, 34). Henderson és Frei (1979), Jurga és

mtsai (1982), DXR-el kezelt betegeiken hasonló véleményre jutottak: 1 % a CMP kialakulásának a veszélye 500 mg/m² összadag után, 11 % 501–600 mg/m² után és több mint 30 % 600 mg/m² fölötti totális dózis után.

Többen hivatkoznak arra, hogy vannak individuális különbségek és hogy a kumulatív dózis nem egyedüli meghatározója a CMP kialakulásának. *Fenyvesi* és munkatársai (1982), a DXR szívkárosító hatását már 176 mg/m², *Weinstein* és munkatársai (1980) 150 mg/m² adagoktól is észlelték, míg *Minow* és mtsai. (id. *Ismail* és *Whittaker* 1979) 450 mg/m²-nél nagyobb adagokkal kezelt 54 betegük közül csak egynél látták a kardiotoxicitás jeleit. *Weiss* és *Manthel* (id. *Ismail* és *Whittaker* 1979) 23 DXR-el kezelt beteget követve azt állapítják meg, hogy az egyszeri nagy adag okozza a szívizomkárosodást, függetlenül a kumulatív összadagtól. Feltételezik, hogy a kardiotoxikus hatás kapcsolatban van a szer koncentráció-maximumával a szervezetben, amely elősegíti a DXR felhalmozódását a szívizom-sejtben. Hasonló a meglátása *von Hoffnak* és mtsai-nak (1979), akik 1970 és 1977 között 4018 DXR-el kezelt beteg adatait értékelték. Úgy találták, hogy 550 mg/m² összadag esetén a rizikó 7% ha a szert egyszer adják 3 hetenként, 5% ha 3 egymást követő napon át adják 3 hetenként és 2% ha heti egy injekciót adnak. Az életkor is fontos tényező, a gyermekek és az öregek különösen érzékenyek az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus hatásával szemben (1, 4, 7, 15, 16, 26). Sokan hangsúlyozzák a mellkas egyidejű *rtg. besugárzásának* a jelentőségét, amely kifejezetten fokozza a fenti szerek szívkárosító hatását, s így ezek extrém alacsony adagjaitól is megjelenhet a szívelégtelenség (1, 4, 9, 15). *Olive* (1983) úgy véli, hogy mediasztinális radioterápia társítása esetén az antineopláziás szerek adagját 1/3-al csökkenteni kell. A *polikemoterápia* ugyancsak nagy szerepet játszik a kardiotoxikus hatás előidézésében. A vinkrisztin, bleomicin, daktinomycin, ciklofoszfamid, metotrexát társítás additív szinergizmus révén elősegíti a CMP kialakulását (21). *Kim* és mtsai. (1979) megfigyelték, hogy az adjuváns kezelésként alkalmazott *hipertermia* ugyancsak fokozza a DXR aritmogén hatását.

Az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus mellékhatásának két klinikai megnyilvánulási formája van: akut és krónikus. Az *akut mérgező hatás* kétféle képpen jelentkezhet:

1) *Nem specifikus EKG zavarok*: a kezelés kezdetén jelentkezhetnek benignus aritmiaiak, szupraventrikuláris, ventrikuláris tahikardia, ST szakasz és T hullám abnormitások, amelyek reverzibilisek és nincsenek kapcsolatban a később kialakuló szívelégtelenséggel (2, 4, 10, 11, 15, 17, 18, 21, 29, 34). A szerzőknek az a véleménye hogy a CMP-hoz társuló EKG zavarok a kezelés egy későbbi szakában jelentkeznek és a T hullám fokozatosan kifejlődő lelapulásában és inverziójában, a QRS hullámok feszültségének a csökkenésében, az intraventrikuláris vezetés lelassulásában fejeződnek ki (11, 14, 17, 26). Azt a tényt, hogy az EKG elváltozások nem biztos mutatói a később kifejlődő CMP-nak, *Gilladoga* és mtsai. (1976) is tapasztalták. 7 DXR-el kezelt betegük közül, akiknél átmeneti EKG rendellenességet észleltek, csak kettőnél jelentkezett CMP, míg 36 EKG zavarok nélküli betegük közül 4-nél CMP fejlődött ki.

2) A heveny mérgező hatás másik megjelenési formája a *közvetlen szívizom károsodás*, amely a szív kontraktilitás hirtelen csökkenésében és pangásos szívelégtelenségben mutatkozik meg. Ez a szindróma fatális ki-

menetelő lehet, vagy túlélhető komoly szívizom bántalommal, de teljes gyógyulásról is beszámoltak. Valószínűnek tartják, hogy ez az akut szindroma része annak a folyamatnak, amely a krónikus CMP kialakulásához vezet, de kapcsolatot az akut mérgezés súlyossága és a később kifejlődő krónikus CMP között nem mutattak ki.

A *krónikus mérgező hatás* a kezelés egy későbbi szakában, hetek, hónapok múlva, sőt a kezelés befejezése után is jelentkezhet és hirtelen kialakuló pangásos szívelégtelenségben nyilvánul meg, amely gyorsan progrediál a szer megvonása után is. Mortalitás kb 50% (4, 17). Az irodalmi adatok beszámolnak arról, hogy a legtöbb esetben az EKG, mellkas rgt., kardiális enzim-koncentrációk nem mutatnak olyan specifikus változást, amelyből következtetni lehetne a pangásos szívelégtelenség kialakulásának veszélyére. Minden szerző megegyezik abban, hogy az antraciklin szerkezetű antineopláziás szerekkel történő kezelés alatt, a CMP jelenlétének legbiztosabb mutatója a szisztolés idő intervallumok (STI), főképp a preejekciós idő és a balkamrai ejekciós idő hányadosának (PEP/LVET) a módosulása, amely a CMP klinikai jeleinek megjelenése előtt már megfigyelhető (1, 8, 9, 15, 17, 18). Újabbban a transzjuguláris endomiokardiális biopszia technikáját használják az antraciklin-szerkezetű daganatellenes szerek által okozott CMP jelenlétének a megállapítására. Ennek a segítségével azonosítani tudják azokat a betegeket, akik többet tolerálnak az illető gyógyszerből mint a szokásos maximális adag, ugyanakkor ez a módszer a szívre gyakorolt mérgező hatás akut és krónikus formájának elkülönítésére is alkalmas (1, 4, 9, 15).

Az antraciklin-antibiotikumok *kardiotoxikus mellékhatásának mechanizmusa* ismeretlen. *Jaenke* (1974, 1976) a DXR okozta CMP kifejlődésében jelentőséget tulajdonít a kísérleti állatokban észlelt koronária átáramlást csökkentő hatásnak, ami celluláris hipoxiát eredményez és oka lehet a miokárdium lézióknak. A szerzők nagy többsége két más mechanizmust helyez előtérbe: 1) a szabad gyök okozta károsító hatásokat, valamint a 2) közvetlen membrán hatásokat.

Wang és mtsai (1980), *Young és mtsai* (1981) feltételezik, hogy az antraciklinek adagolása után meginduló szuperoxid-anion képződés a szívizom-sejtben, valamint ezt követően a membrán-lipideknak a peroxidációja, a sejtthártya súlyos károsodásához vezet. Megállapították, hogy a szövet-szelektivitásnak az oka az, hogy a szívizomban nagymennyiségben vannak mitokondriumok, amelyek a szuperoxid-gyök gazdag forrásai. Az emlősök szívizom-sejtje a károsító hatás ellen úgy védekezik, hogy az oxigén-gyököt detoxifikálja a szuperoxid-diszmutáz (SOD) segítségével, amely a szuperoxidot hidrogénperoxiddá alakítja át. Az így keletkezett hidrogénperoxidot a kataláz és a glutation-peroxidáz segítségével bontja el. A szív szuperoxid-bontó képessége tehát függ a SOD, valamint a citoszol glutation-peroxidáz tartalmától. DXR kezelés alatt azonban azt észlelték, hogy a szívizomban ez utóbbi enzim aktivitása gyorsan csökken (5). Eszerint tehát a DXR serkenti a szuperoxid képzést és gátolja annak méregtelenítését a szívben. Valószínű, hogy ezáltal elvész a szuperoxid-gyök képződése és elbontása fölötti kontroll, a fiziológiás védekező mechanizmusok kimerülnek és érvényre juttatja az O_2^- károsító hatása. A szuperoxid anion beindítja a telítetlen zsírsavak oxidációját, amelynek károsító hatása főképpen a szubcelluláris hártályakon érvényesül. A lipid-peroxi-

dáció következményeképpen megváltozik a lipidek tridimenzionális elhelyezkedése, ami módosítja a biológiai membránok ionokkal szembeni permeabilitását (6, 30).

Az antraciklin antibiotikumok kardiotoxikus mellékhatásának egy másik lehetséges mechanizmusa a sejthártyára gyakorolt közvetlen hatásuk. A membránhoz kötődve károsítják annak szerkezetét és az ion transzportot. *Henderson* és *Frei* (1979) nyulakon végzett kísérletekben megnövekedett Ca^{++} -szintet találtak a kezelt állatok szívében és úgy vélik, hogy a kalcium felhalmozódás okozta nekrozis a kardiotoxikus hatás oka lehet. Kimutatták, hogy a DXR gátolja a mitokondriumok légzési láncában a koenzim Q_{10} -et. *Wilkie* (1979) izolált patkánymáj mitokondriumon azt észlelte, hogy a DNR és DXR nagy koncentrációban gátolja a sejtek oxigénfelvételét és szerinte a szív megállást a szívizom mitokondriumainak károsodása okozza. *Gosálvez* és mtsai. (1979) nyúl szív mikroszomáin észlelték a DXR gátló hatását a Na/K dependens ATP-áz aktivitására. Rámutattak arra, hogy a gátlásért a lipid-peroxidáció lehet a felelős, mivel az enzim lipid-dependens. Előállították a DXR-nek egy olyan származékát is, amely nem hat a Na/K ATP-ázra. Ez a származék, a quelamicin, nem kardiotoxikus és kisebb az általános toxicitása is, ugyanakkor daganatellenes hatása megtartott. *Jaenke* (1976) progresszíven kifejlődő szívizom léziót idézett elő nyulakon, növekvő adagban adva a DXR-t. Megállapította, hogy a DXR-nek az az össz mennyisége, amelyek a szívizom Na^+ és Ca^{++} tartalmának a megnövekedését okozta, a kezelés alatt nem váltott ki komoly morfológiai elváltozásokat, azonban késői CMP kialakulásához vezetett. Ezek szerint az elektrolit anyagcsere zavarai megelőzik a morfológiai elváltozásokat. A szerző véleménye az, hogy az EKG elváltozásokat az ion-anyagcsere zavarok hozzák létre. Mások az EKG abnormitásokat a koszorúsér keringés zavara által kiváltott szívizom ischémiának tulajdonítják. Így *Mhatre* és mtsai. (1971) 24 kutyán végzett kísérletükben megállapították, hogy mind a DNR, mind a DXR jelentős mennyiségben alakul át a vérben daunomycinonná és ez a metabolit válthatja ki az észlelt koszorúsér kónstriktíót.

A DNR és DXR által okozott CMP morfológiai jellegzetességeit *Jaenke* (1974) nyulakon végzett kísérletek alapján írta le. A fő elváltozások a szívizom fokális és diffúz degenerációja és elhalása, amit intersticiális fibrózis kísér. Más szerzők véleményével összhangban kimutatta, hogy a két szer által okozott CMP-ra jellemző a szívizom rostkötegek számának csökkenése, a szívizomrostok lizise, amelyhez nyulakon a mitokondriumok elfajlása is társul.

Irodalom

1. *Alexander J.* és mtsai: N. Engl. J. Med. (1979), 300, 278; 2. *Buchner R.*: Dtsch. med. Wschr. (1978), 103, 1311; 3. *Breckenridge A. M.*: Brit. med. J. (1979), 1, 793; 4. *Bristov M. R.* és mtsai: Ann. Int. Med. (1978), 88, 168; 5. *Dawson M.* és mtsai: J. Pharm. Pharmacol. (1981), 33, Suppl. 68 P; 6. *Dinu Veronica, Căpîlna S.*: Viața Med. (1977), 4, 181; 7. *Favrot M. C.* és mtsai: Pédiatrie (1981), 36, 437; 8. *Fenyvesi T.* és mtsai: Magyar Belorv. Arch. (1982), 19, 60; 9. *Friedmann M. A.* és mtsai: JAMA (1978), 240, 1603; 10. *Gherman Gr., Lazarov P., Márza V.*: Oncologie (1979), 3, 219; 11. *Gilladoga C. An-*

gela és mtsai: *Cancer* (1976), 30, 1070; 12. *Goodman L. S., Gilman A.*: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ed. Macmillan Comp., New-York, 1975; 13. *Gosalvez M., van Rossum G. D. V., Blanco F. Mary*: *Cancer Res.* (1979), 39, 257; 14. *Guthrie D., Gibson A. L.*: *Brit. Med. J.* (1977), 2, 1447; 15. *Henderson I. C., Frei E.*: *N. Engl. J. Med.* (1979), 300, 310; 16. *von Hoff D.* és mtsai: *Ann. Int. Med.* (1979), 91, 710; 17. *Al-Ismail S. A. D., Whittaker J. A.*: *Lancet* (1978), 1, 8077; 18. *Al-Ismail S. A. D., Whittaker J. A.*: *Brit. Med. J.* (1979), 1, 1392; 19. *Jaenke R. S.*: *Lab. Invest.* (1974), 30, 292; 20. *Jaenke R. S.*: *Cancer Res.* (1976), 36, 2958; 21. *Jurga L.* és mtsai: *Neoplasma* (1982), 29, 341; 22. *Kerpel-Fronius S.*: *Orvosképzés* (1979), 54, 244; 23. *Kim Y. D.* és mtsai: *JAMA* (1979), 241, 1816; 24. *Knowles R. S., Viridan J. E.*: *Brit. med. J.* (1980), 281, 589; 25. *Mhatre R.* és mtsai: *J. Pharm. Exp. Therap.* (1971), 178., 216; 26. *Olive D.*: *Orvosi Hetilap* (1983), 27, 1658; 27. *Pindur U.*: *Dtsch. Apoth. Ztg.* (1980), 120, 1691; 28. *Souhami L.*: *JAMA* (1978), 240, 1624; 29. *Strakebaum G. A., Durack D. T.*: *Lancet* (1975), 2, 711; 30. *Toncsev H.* és mtsai: *Kísérl. Orvostud.* (1983), 35, 16; 31. *Wang Y. M.* és mtsai: *Cancer Res.* (1980), 40, 1022; 32. *Weinstein H. J.* és mtsai: *N. Engl. J. Med.* (1980), 303, 473; 33. *Wilkie D.*: *J. Royal Soc. Med.* (1979), 72, 8; 34. *Young R. C., Ozols R. F., Mayers Gh. E.*: *N. Engl. J. Med.* (1981) 305, 139.

A szerkesztőségbe érkezett: 1984. február 3.