

Istotnym problemem chemioterapii i schorzeń nowotworowych jest szkodliwość większości cytostatyków dla komórek poszczególnych narządów. W pracy omówiono najczęściej stosowane cytoprotektory redukujące toksyczne objawy uboczne często stosowanych cytostatyków. Obiecującą rolę wydają się pełnić amifostyna, deksrazoksan, mesna i silibinina.

Słowa kluczowe: cytoprotekcja, amifostyna, deksrazoksan, mesna, silibinina.

The basic problems of chemotherapy of neoplastic diseases still are harmful side effects on various organ cells. In this article we discuss the most commonly used cytoprotective drugs diminishing toxic effects of popular cytostatics. The promising role seems to have: amifostine, dexrazoxane, mesna and silibinin.

Key words: cytoprotection, amifostine, dexrazoxane, mesna, silibinin.

Leki cytoprotekcyjne w chemioterapii nowotworów

Cytoprotective drugs in cancer chemotherapy

Maria Ścieszka, Grażyna Kamińska-Budzińska,
Marek Machalski, Anna Kozaczka

I Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Chemioterapii Onkologicznej Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach

Walka z chorobą nowotworową polega nie tylko na stosowaniu leków chemioterapeutycznych, wspomagających (przeciwwymiotnych itd.), ale również takich, które spełniłyby koncepcję tarcz komórkowych w zdrowych narządach i tkankach przed wczesnymi lub późnymi uszkodzeniami, będącymi ubocznymi efektami stosowanych chemioterapeutyków lub napromieniowywania.

Toksyczność w chemioterapii pozostaje nadal głównym problemem w opiece nad pacjentami z nowotworami złośliwymi [1]. Konsekwencją stosowania chemioterapeutyków są efekty uboczne – w formie toksyczności ostrej (nefrotoksyczność po cisplatynie, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego czy mielosupresja wywołana czynnikami alkilującymi) lub kumulatywnej (kardiotoksyczność w antracyklinoterapii, neutrotoksyczność po cisplatynie). Efekty te uniemożliwiają podanie odpowiednio intensywnych dawek chemioterapeutyków [2, 3]. Ograniczanie dawek chemioterapeutyków związane jest z ich toksycznością, będącą wyrazem braku możliwości rozróżniania komórek nowotworowych od prawidłowych przez stosowane cytostatyki [2]. Stałe poszukuje się nowych substancji, bez jakiegokolwiek wewnętrznej aktywności antynowotworowej, w celu obniżenia toksyczności lub zwiększenia aktywności leków przeciwnowotworowych. Środki te chroniłyby nie tylko przed efektami ogólnej toksyczności, ale również zabezpieczałyby przed wystąpieniem ukrytych, subletalnych uszkodzeń DNA [4].

Ze względu na efekt działania, grupę leków cytoprotekcyjnych podzielono na 2 klasy:

- ▶ chemoprotektory – działają wybiórczo na prawidłowe komórki i chronią je przed uszkodzeniem bez zmniejszania skuteczności stosowanych cytostatyków,
- ▶ chemokorektory – wspomagają spontaniczną odnowę po ekspozycji tkanek zdrowych na zastosowaną chemioterapię [1].

Początkowe rezultaty kliniczne potwierdzają obiecującą rolę czynników ochronnych, do których należy: amifostyna (Ethyol, Ethifos,

WR 2721), dexrazoxane (Cardioxane, Zinecard, ICRF 187), mesna (Uromitexan, Mesnex, Anti-Uron), silibinina (w toku badań przedklinicznych).

Powyższe cytoprotektory wprowadzone do leczenia, chroniąc zdrowe komórki, zmniejszają efekty niepożądane cytostatyków, które często prowadzą do zmniejszenia dawek lub wydłużania odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia, a niekiedy nawet uniemożliwiają włączenie chemioterapii [5].

AMIFOSTYNA

Jednym z pierwszych wykorzystywanych leków cytoprotekcyjnych, o udowodnionych właściwościach chroniących zdrowe tkanki była amifostyna (Ethifos, Ethyol, WR 2721). W latach 50. znana jako WR 2721, testowana w badaniach wojskowych jako preparat zmniejszający skutki promieniowania jonizującego [5]. Pierwsze publikacje dotyczące jej działania cytoprotekcyjnego, wykorzystywanego głównie w chemioterapii z zastosowaniem analogów platyny i związków alkilujących pojawiły się na początku lat 90. Wybrana jako środek o najmniejszej toksyczności, a największej skuteczności spośród 4 400 różnych substancji – do chwili obecnej poddawana jest szerokim badaniom klinicznym w celu określenia optymalnego działania [2, 5].

Badania przedkliniczne prowadzone m.in. przez Capizziego wykazują, że zastosowanie amifostyny przed chemioterapią prowadzi do protekcji prawidłowych tkanek przed efektami cytotoksycznymi czynników alkilujących, platyny, antracyklin, taksanów oraz radioterapii [6]. Prawidłowe tkanki, które podlegają protekcji to: szpik kostny, nerki, tkanka nerwowa, serce, komórki krypt jelitowych i tkanki płucnej. Działania takie potwierdzono zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*. Faza II i badania randomizowane potwierdzają skuteczność amifostyny w zapobieganiu stanom zapalnym błony śluzowej indukowanych radioterapią, nefrotoksycznym wpływom Cisplatyny, a także neutropenii indukowanej Carboplatiną [7]. Po po-

daniu amifostyny dodatkowo zmniejszają się efekty mutagenne i kancerogenne [5, 6]. Udowodniono również, że amifostyna wpływa cytoprotekcyjnie w stosunku do szpiku kostnego (na komórki progenitorowe) dając wzrost liczby erytro-, leuko- i trombocytów [6]. Podobnie stwierdzono zwiększoną liczbę komórek szpikowych tworzących kolonie w śledzionie (CFU-S) oraz leukocytów w krwi obwodowej u bezgrasiczych myszy, którym podano melfalan z amifostyną [5]. W żadnej z dotychczasowych prac nie udowodniono jednak zmniejszenia skuteczności działania przeciwnowotworowego promieniowania jonizującego czy cytostatyków po zastosowaniu amifostyny [5, 6]. W najnowszych badaniach wykazano, że amifostyna może zwiększać efekty działania leków alkilujących oraz taxanów [7, 8]. Amifostyna prawdopodobnie zwiększa efekt przeciwnowotworowy Carboplatyny, Nitrogranulogenu, Alkeranu i Cisplatin w kombinacji z 5-fluorouracylem lub Winblastyną [9].

Mechanizm działania amifostyny

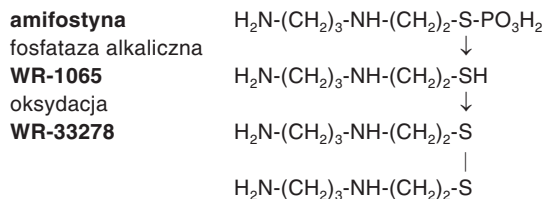
Amifostyna (WR 2721) jest pochodną kwasu tiolowego występującą w 2 postaciach: *alfa* i *beta*. Ulega uaktywnieniu przez defosforylację, w wyniku której powstaje wolny, aktywny tiol WR 1065 – związek zawierający grupę sulfhydrylową. Proces defosforylacji jest katalizowany przez włośniczkową fosfatazę alkaliczną, której stężenie w tkankach prawidłowych jest znacznie wyższe niż w tkance zmienionej nowotworowo. WR 1065 może następnie ulegać oksydacji do symetrycznego dwusiarczku (WR 33278) lub mieszaniny dwusiarczku z endogennymi tiolami lub proteinami [4].

Amifostyna ulegając oksydacji działa jako zmiatacz wolnych rodników [9, 10] lub donator atomów wodoru do procesów rozpadu uszkodzonego promieniowaniem jonizującym DNA, co tłumaczy mechanizm radioochronnego działania. Działanie chroniące przed uszkodzeniami spowodowanymi chemioterapią może odbywać się za pośrednictwem inaktywacji jonów węgla, powstałych w wyniku działania czynników alkilujących na kwasy nukleinowe, a także przez donację jonów wodorowych [4, 9].

WR 1065 neutralizuje bowiem związki alkilujące, zapobiegając ich łączeniu się z DNA, co utrudnia powstawanie wiązań między analogami platyny a DNA i w większym stopniu przyczynia się do rozbicia wiązań już istniejących. Dlatego preparat jest skuteczny, gdy podaje się go bezpośrednio przed stosowaniem cytostatyków, a nie po nich.

Wybiórczy wychwyt amifostyny przez zdrowe tkanki uwarunkowany jest [5]:

- wyższą aktywnością fosfatazy alkalicznej w naczyniach włośniczkowych tkanek zdrowych i ich lepszym unaczynieniem,
- optymalnym pH dla fosfatazy (wynosi 9,5 – obojętne pH zdrowej komórki jest zbliżone



Ryc. 1. Struktura chemiczna i przemiany biochemiczne amifostyny [4]

do pH optymalnego; niskie pH guza nie sprzyja powstawaniu aktywnego metabolitu), • aktywnym transportem amifostyny do zdrowych tkanek w przeciwieństwie do nowotworowych – z dyfuzją bierną.

Doświadczenie Yuhasa, który podał szczurom z wszczepionym rakiem 3M2N amifostynę z siarką aktywną dowiodło, że wysokie stężenia preparatu w tkankach zdrowych są 10–100 razy wyższe niż w komórkach guza [4].

Farmakokinetyka amifostyny

Występuje w postaci liofilizowanego proszku w preparacie Ethyol (500 mg/vial). Przed dożylnym podaniem preparat należy rozpuścić w 9,5 ml jałowego 0,9-procentowego NaCl. Otrzymany w ten sposób roztwór (500 mg amifostyny w 10 ml roztworu) można przechowywać przez 6 godz. w temp. pokojowej (15–25°C) lub przez 24 godz. w lodówce (2–8°C). Lek podawany jest dożylnie, zwykle w krótkotrwałej (15-minutowej) infuzji – na 30 min przed podaniem cytostatyku drogą dożylnego wlewu [11]. U dorosłych dawka początkowa wynosi zwykle 740 mg/910 mg/m (raz dziennie). Po podaniu tej dawki okres półtrwania w surowicy wynosi 2,7 min, objętość dystrybucji 7,41, maksymalne stężenie w surowicy 0,235 mmol/l, a klirens 2,1 l/min. Lek jest nieaktywny po podaniu doustnym [4]. Podczas wlewu należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi.

Zastosowanie kliniczne amifostyny

Amifostynę stosuje się jako cytoprotektor w leczeniu związkami alkilującymi i analogami platyny.

Leki alkilujące, szeroko stosowane m.in. w chłoniakach, raku piersi, jajnika, płuc wywołują szereg objawów ubocznych. Należą do nich: supresja szpiku kostnego (z obwodową cytopenią, zmniejszeniem liczby granulocytów i trombocytów) oraz uszkodzenie śluzówek, szczególnie przewodu pokarmowego.

Analogi platyny, stosowane głównie w guzach litych, najczęściej uszkadzają nerki. Cisplatiną działa również neurotoksycznie (neuropatie obwodowe) oraz ototoksycznie, powodując upośledzenie percepcji wysokich tonów. Carboplatyna o mniejszej nefrotoksyczności cechuje się wyższą mielotoksycznością [5].

Szeroko prowadzone badania randomizowane udowadniają różne działania amifostyny, które opisano poniżej.

Działanie cytoprotekcyjne – w stosunku do szpiku kostnego i nerek podczas stosowania leków alkilujących i analogów platyny.

Foster i wsp. stwierdzili, że amifostyna wykazuje zdolność obniżania toksyczności hematologicznej Cyklofosfamidu, Carboplatyny, Mitomycyny, Fotemustyny i Paclitakselu [9, 11, 12]. Redukuje również nasilenie trombocytopenii w czasie podawania Carboplatyny [7, 13].

Opublikowane dane Rose'a dotyczyły 242 chorych z zaawansowanym rakiem jajnika leczonych Cyklofosfamidem w dawce 1 000 mg/m² i Cisplatiną w dawce 100 mg/m². Spośród tych chorych 122 stosowało amifostynę w dawce 910 mg/m². W grupie pacjentek, u których włączono środek cytoprotekcyjny, obserwowano rzadsze występowanie neutropenii stopnia 4 wg WHO (p = 0,001), mniej opóźnień w podaniu kolejnego cyklu z powodu zbyt niskiej liczby granulocytów w dniu 22. (p = 0,004) lub podwyższonego poziomu kreatyniny (p = 0,014), a także rzadsze i łagodniejsze objawy neuropatii obwodowej (p = 0,029) [14].

U 14 chorych leczonych tradycyjnie – bez cytoprotekcji, a tylko u jednej osoby wśród leczonych amifostyną – przerwano terapię ze względu na powikłania ze strony szpiku kostnego i nerek [5].

Obserwacje kliniczne skłoniły Glovera i wsp. do podjęcia podobnej próby zastosowania amifostyny (w dawce 910 mg/m² i.v.) u pacjentek z rakiem jajników przed rozpoczęciem równoczesnego leczenia Cyklofosfamidem i Cisplatiną w dawkach jw. U 26 pacjentek leczonych bez stosowania amifostyny należało przerwać leczenie ze względu na silne objawy hemato-, nefro- lub ototoksyczne. Podanie amifostyny nie ochroniło przed uszkodzeniem ucha wewnętrznego jedynie 6 proc. pacjentek. Zastosowanie amifostyny zmniejszyło liczbę pacjentek wymagających hospitalizacji (7,9 proc. w porównaniu do 27,6 proc. w leczeniu bez cytoprotekcji), a także skróciło okres koniecznej hospitalizacji ze 137 do 26 dni oraz okres leczenia antybiotykami ze 150 do 38 dni. Jednocześnie stwierdzono, że amifostyna nie zmniejszyła skuteczności przeciwnowotworowego działania cy-

tostatyków. Podawanie amifostyny nie miało wpływu na średnią długość życia pacjentek, która wynosiła ok. 35. mies. [4].

U 21 pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc, podzielonych losowo na 2 grupy – leczonych Carboplatiną w dawce 600 mg/m² w monoterapii, bądź z dodatkiem amifostyny w dawce 910 mg/m² – nie stwierdzono znamiennej statystycznych różnic w wartościach parametrów hematologicznych, ale czas potrzebny do osiągnięcia liczby płytek większej niż 100 K/1 różnił się wyraźnie w obu grupach i wynosił 21 dni u chorych leczonych wyłącznie Carboplatiną oraz 13,5 dnia w grupie z zastosowaniem amifostyny (p = 0,04). Pozwoliło to na skrócenie hospitalizacji, mniejsze zużycie antybiotyków i innych środków terapii wspomagającej [5, 12].

Poplin i wsp. podzielili 97 chorych z zaawansowanym rakiem odbytnicy lub jelita grubego na grupy leczonych Mitomycyną C w dawce 20 mg/m² z zastosowaniem lub bez cytoprotekcji amifostyny w dawce 910 mg/m². Stwierdzono, że średnia liczba płytek krwi w okresie nadiru była większa o 29 proc. w grupie z cytoprotekcją (p = 0,09). Różnica ta była istotna statystycznie tylko po pierwszym cyklu (p = 0,03) [5].

Amifostyna może być również stosowana jako czynnik protekcyjny u pacjentów poddanych neoadjuwantnej chemioradioterapii – zmniejszając toksyczny wpływ na szpik oraz inne objawy uboczne [15].

Fahlke i wsp. badając grupę 27 pacjentów z przerzutowym rakiem okrężnicy otrzymujących wysokie dawki 5-fluorouracylu (2,6 g/m²) w 24-godzinny wlew + folinian wapnia (500 mg/m²) – raz/tydz. przez 6 tyg. z amifostyną 740 mg/m² (*versus* grupa kontrolna) – stwierdzili znacznie mniejszą częstość objawów ubocznych ze strony przewodu pokarmowego w grupie otrzymującej amifostynę niż w grupie kontrolnej [16].

Działanie zmniejszające nefrotoksyczność Cisplatiną. Przeprowadzone badania w grupie 242 kobiet z rakiem jajnika III^o/IV^o dowiodły wpływu amifostyny na spadek nefrotoksyczności wywołanej podawaniem Cisplatiną bez upośledzenia przeciwnowotworowej skuteczności leku [7, 9, 17].

Zgodnie z sugestią Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej pod uwagę należy wziąć podanie amifostyny w celu zapobiegania nefrotoksycznym powikłaniom w trakcie chemioterapii z zastosowaniem cisplatiną [18].

Działanie zmniejszające neurotoksyczność [9, 12, 19]. Połączenie amifostyny z Carboplatiną lub Paclitakselem w leczeniu NSCLC pozwala znacząco zmniejszyć neurotoksyczność związaną z ich stosowaniem. Podobne neuroprotekcyjne działanie amifostyny potwierdzono podczas podawania Oncovinu.

Działanie radioprotekcyjne. Uważa się, że amifostyna spełnia działanie cytoprotekcyjne podczas radioterapii, chroniąc pacjentów przed wystąpieniem objawów ubocznych ze strony błon śluzowych, skóry oraz ślinianek [9, 20]. W badaniach przedklinicznych stwierdzono możliwość redukcji ryzyka powstawania nowotworów wtórnie po radioterapii [7].

W 1992 r. Liu i wsp. podawali amifostynę w dawce 340 mg/m² *i.v.* pacjentom z rakiem odbytu przed zastosowaniem radioterapii (20 frakcji po 225 cGy/frakcję przez 5 tyg.). U pacjentów leczonych amifostyną objawy uboczne radioterapii ze strony skóry oraz błon śluzowych dróg moczowych i przewodu pokarmowego były znamiennej statystycznie (p = 0,026) rzadsze.

Nie stwierdzono ochronnego działania amifostyny w stosunku do komórek nowotworowych. Średnia długość życia pacjentów otrzymujących amifostynę przed napromienianiem wynosiła 15 mies., a leczonych wyłącznie promieniowaniem – 12 mies. [4, 5].

Nijbe i wsp. porównali efekty działania amifostyny i *placebo* w połączeniu z napromienianiem u chorych z guzami głowy i szyi. Efektywność leczenia była podobna, ale grupa z amifostyną wykazała lepszą tolerancję radioterapii przez zdrowe tkanki [5].

W badanej grupie 42 pacjentów z nowotworami złośliwymi głowy i szyi oraz rakiem płuc – przed radioterapią stosowano amifostynę zarówno w formie infuzji, jak i bolusu (200 mg/m² rozpuszczanych w 10 ml 0,9-procentowego NaCl), stwierdzając ten sam radioprotekcyjny efekt amifostyny podawanej w formie bolusu [21].

Autorzy niemieccy, badając grupę 50 pacjentów z rakiem tarczycy poddawanych terapii wysokimi dawkami radiojodu – w podwójnie ślepej próbie stwierdzili, że amifostyna znacząco może redukować możliwość mięszowego uszkodzenia ślinianek, indukowanego radiojodem. Cytoprotektor powinien być stosowany dożylnie w dawce 500 mg/m² przed podaniem radiojodu. W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono jakiegokolwiek przypadku kserostomii [22].

Badania randomizowane w II fazie potwierdzają również cytoprotekcyjne działanie amifostyny w zapobieganiu stanom zapalnym błony śluzowej u pacjentów poddawanych radioterapii [7].

Prowadzono również badania nad cytoprotekcyjnym działaniem amifostyny u pacjentów leczonych równocześnie wysokimi dawkami radio- i chemioterapii z rozpoznaniem zaawansowanego raka szyjki macicy. U pacjentek leczonych dodatkowo cytoprotekcyjnie supresja układu krwiotwórczego trwała maksymalnie 32 dni (średnio 13 dni), a bez amifostyny – do 100 dni (średnio 23 dni): podanie amifostyny przed rozpoczęciem radioterapii chroniło pacjentki przed powikłaniami w postaci uszkodzenia błony śluzowej narządów miednicy małej, a także powstawaniem przetok odbytniczo-pochwowych, zapalenia odbytu, jelit, pochwy oraz pęcherza [4].

Tannenhill i wsp. przeprowadzili badania kliniczne w fazie 2 – z zastosowaniem amifostyny u pacjentów z nieoperacyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuc w stopniu IIIA lub IIIB, którzy otrzymywali leczenie: amifostyna (740 lub 910 mg/m²) przed Cisplatiną w dawce 120 mg/m² w 1. i 29. dniu cyklu. Po zastosowanej chemioterapii u pacjentów napromieniano okolice klatki piersiowej do dawki całkowitej 60 Gy w ciągu 6 tyg. Przed napromienianiem pacjenci otrzymali amifostynę *i.v.* w dawce 340 mg/m² przez 4 dni w tyg. przez 5 tyg. lub w dawce 200 mg/m² przez 5 dni w tyg. w ciągu 6 tyg. Stwierdzono, że amifostyna zmniejsza nefrotoksyczność związaną ze stosowaniem Cisplatiną (powyżej stopnia III) oraz zapalenie przełyku (powyżej stopnia III), wywołane napromienianiem okolic klatki piersiowej. Wskaźnik odpowiedzi na zastosowaną chemioterapię oraz wskaźnik przeżycia nie dostarczyły dowodów na to, że amifostyna upośledza lub utrudnia odpowiedź na leczenie [23].

Profil bezpieczeństwa podawania amifostyny

Do środków ostrożności, które należy podjąć przed zastosowaniem Ethyolu należą: nawodnienie chorego, pozycja leżąca w czasie wlewu z monitorowaniem ciśnienia tętniczego krwi, odstawienie leków obniżających ciśnienie na 24 godz. przed podaniem.

Działania niepożądane amifostyny

Do działań niepożądanych amifostyny zalicza się:

- ▶ hipotonię (przejściowy spadek ciśnienia skurczowego oraz rzadziej spadek ciśnienia rozkurczowego krwi),
- ▶ zwiększenie częstości występowania łagodnych lub umiarkowanych nudności i wymiotów w 1. dniu terapii, które ustępują po standardowych lekach przeciwwymiotnych; brak zwiększenia częstości występowania nudności i wymiotów w późniejszym okresie stosowania Cisplatiną,
- ▶ podczas wlewu preparatu – zaczerwienienie twarzy, uczucie ciepła lub chłodu, dreszcze, zawroty głowy, senność, czkawka i kichanie,
- ▶ spadek stężenia Ca w surowicy, wywołany zahamowaniem uwalniania PTH.

DEXRAZOXANE

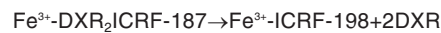
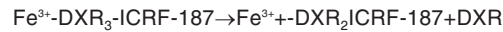
Uszkodzenie serca przez leki przeciwnowotworowe jest rzadkim, ale groźnym działaniem niepożądanym chemioterapii. Związane jest głównie ze stosowaniem antybiotyków antracyklinowych [24]. Ze względu na właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne antracykliny należą do grupy leków przeciwnowotworowych o najszerszej aktywności w stosunku do występujących u ludzi nowotworów, zarówno układowych (białaczki, chłoniaki), jak i niektórych guzów litych (rak sutki i płuc) [24]. Tylko kilka nowotworów – jądra i jelita grubego – nie odpowiada na ich stosowanie [25].

Pierwsze antracykliny wprowadzono w latach 60. Doksorubicyna (DXR) różni się od daunorubicyny (DNR) tylko pojedynczą grupą hydroksylową. Fakt ten zmusza naukowców do odnalezienia analogów doksorubicyny, które charakteryzowałyby się mniejszą toksycznością, niższą liczbą wywołanych kardiomiopatii, mogłyby być podawane doustnie i działałyby z większą siłą przeciwnowotworową.

Ryzyko uszkodzenia serca zwiększa się m.in. wraz ze wzrostem sumarycznej dawki tych cytostatyków i wydłużeniem okresu leczenia. Ustalono, że łączna dawka DXR nie powinna przekraczać 550 mg/m², a DNR 600 mg/m². Większe dawki sumaryczne można było stosować w analogach antracyklin – stosując 4-epidoksorubicynę – 1 tys. mg/m², rubidazon 1 900 mg/m². Niestety, zaobserwowano niekorzystny wpływ na układ krążenia po znacznie mniejszych dawkach, co potwierdza fakt, że reakcja organizmu zależy nie tylko od dawki cytostatyku. Zwiększone ryzyko kardiotoxyczności antracyklin, które może zmusić do odstawienia cytostatyków występuje u chorych w podeszłym wieku, z chorobami układu krążenia, leczonych polichemioterapią oraz naświetlanych promieniowaniem jonizującym na śródpiersie [24].

Kardiotoksyczność antracyklin może ujawnić się w każdym okresie leczenia [24]. Najczęściej długotrwałe leczenie antracyklinami powoduje wczesne powstawanie kardiomiopatii tuż po odstawieniu cytostatyku, prowadząc do zastoinowej niewydolności krążenia, odpornej na konwencjonalne leczenie farmakologiczne [26]. Stosowane konwencjonalnie dawki antracyklin wywołują uszkodzenie mięśnia sercowego i obniżają rezerwy funkcjonalne. Na podłożu mechanizmów patogenezы kardiocytotoksyczności składa się: niszczenie miocytów związane z wolnymi rodnikami, dysfunkcja adrenergiczna, wewnątrzkomórkowe przeładowanie jonami Ca i uwalnianie cytokin kardiotoxycznych [26].

Kardiotoksyczność wywołana przez antracykliny związana jest głównie z reaktywnymi formami tlenu w co najmniej 2 mechanizmach: enzymatycznej redukcji ubichinonu z następowym cyklem oksydoredukcji i/lub tworzenia kompleksu Fe – antracyklina, zdolnego do intramolekularnej redukcji i cyklu oksydoredukcijnego. Obie drogi mogą prowadzić do produkcji anionów nadtlenkowych i wysoce reaktywnych metabolitów rodników hydroksylowych i nadtlenków wodoru. W rezultacie peroksydacja lipidów błony komórkowej może prowadzić do zniszczeń w tkance sercowej, która ma niski potencjał antyoksydacyjny (mała zawartość katalazy i dysmutazy nadtlenkowej oraz zmniejszona przez antracykliny peroksydaza glutationu). Powtarzający się z każdym cyklem chemioterapii atak wolnych rodników na kardiomyocyty zwiększa ryzyko wystąpienia w późniejszym okresie nieodwracalnych zmian strukturalnych i czynnościowych serca. Farmakologiczne metody przerwania łańcucha reakcji polegają na sto-



Ryc. 2. Mechanizm działania kardioksanu – reakcje chemiczne [24]

sowaniu antyoksydantów zawierających grupy sulfhydrylowe N-acetylocysteiny, cystaminy oraz rozpuszczalne w tłuszczach alfa-tokoferole. Niestety, żaden z wymienionych antyoksydantów nie wpływa kardioprotekcyjnie na komórki mięśnia sercowego u pacjentów leczonych doksorubicyną. W przeciwieństwie do nich deksrazoksan (Cardioxane) jest związkiem zmniejszającym kardiomiopatię antracyklinową [27, 28]. Dzięki temu pozwala na bezpieczne zastosowanie większych dawek kumulatywnych doksorubicyny. Efekt cytoprotekcyjny odnosi się do serca, bez wpływu upośledzającego działanie cytostatyczne. Niestety, deksrazoksan nie obniża toksyczności żołądkowo-jelitowej oraz nieznacznego efektu mielosupresyjnego w stosowaniu DXR [27].

Mechanizm działania deksrazoksanu

Zależna od dawki kardiotoxyczność, występująca po podaniu doksorubicyny, może być wynikiem szkodliwego działania utleniającego żelazozależnych wolnych rodników (powstałych pod jej wpływem) na słabo chroniony mięsień sercowy. ICRF-187, analog EDTA (kwasu etylenodwuaminoceterooctowego) ulega hydrolizie w komórkach mięśnia serca do związku o pierścieniu otwartym – ICRF-198. Zarówno ICRF-187, jak i ICRF-198 wykazują właściwości utleniające jony metali. Przyjmuje się, że wychwyt, a następnie hydroliza ICRF-187 przez komórki mięśnia serca chroni je przed kardiotoxycznym działaniem doksorubicyny. Mechanizm ochronnego działania na serce polega na wiązaniu jonów metali z ich potencjalnie szkodliwych kompleksów, tworzonych z doksorubicyną oraz na uniemożliwieniu wchodzenia kompleksów doksorubicyny z żelazem w cykl przemian oksydoredukcyjnych, w wyniku których powstają wolne rodniki. Zapobiega w ten sposób powstawaniu potencjalnie toksycznych kompleksów DXR-Fe³⁺ oraz wytrąca ponadto jony Fe³⁺ z już istniejących kompleksów [24]. Dekszazoksan znany jest również jako inhibitor topoizomerazy II [29].

Ponieważ efekty – kardiotoxyczny i przeciwnowotworowy doksorubicyny – zależą od odrębnych mechanizmów, ICRF-187 nie wpływa na przeciwnowotworową skuteczność doksorubicyny i nie chroni także przed jej innymi niż kardiotoxyczność działaniami niepożądanymi.

Farmakokinetyka deksrazoksanu

Dystrybucja w obrębie tkanek następuje szybko, przy czym najwyższe poziomy niezmienionej substancji wyjściowej i produktu hydrolizy stwierdza się w wątrobie i nerkach. Dekszazoksan nie przechodzi w istotnych kli-

nicznie ilościach do płynu mózgowo-rdzeniowego i jest wydalany w postaci niezmienionej w ok. 40 proc. Klirens leku może być obniżony u chorych z niskim klirensiem kreatyniny. Nie obserwowano istotnego wiązania się leku z białkami osocza (związaniu ulega mniej niż 2 proc. deksrazoksanu).

Kardioksan podaje się w krótkim, 15-minutowym wlewie dożylnym, na ok. 30 min przed podaniem doksorubicyny, w dawce 20-krotnie przekraczającej dawkę doksorubicyny. Przy dawce doksorubicyny 50 mg/m², zaleca się podanie kardioksanu w dawce 1 tys. mg/m². Leczenie kardioksanem należy rozpocząć równocześnie z podaniem pierwszej dawki doksorubicyny i należy je powtarzać przy każdym kolejnym podaniu.

Nie ma specjalnych zaleceń co do dawkowania u ludzi w podeszłym wieku.

W wielośrodkowej randomizowanej próbie klinicznej badaniem objęto 160 pacjentek dobranych losowo z zaawansowanym rakiem piersi, które leczono epirubicyną z włączeniem lub bez kardioksanu [30]. Pacjentki, które otrzymywały adjuwantną chemioterapię zawierającą antracykliny, leczono wg schematu: cyklofosamid 600 mg/m² *i.v.*, epirubicyna 60 mg/m² *i.v.*, fluorouracyl 600 mg/m² *i.v.* – w 1. dniu cyklu powtarzane go co 3 tyg.

Ewentualną toksyczność kardiologiczną zdefiniowano jako kliniczne oznaki niewydolności krążenia i/lub obniżenie frakcji wyrzutowej serca (LVEF) poniżej (lub równą) 45 proc. Efekt kardiotoxyczny stwierdzono u 18 spośród 78 pacjentek (23,1 proc.) w grupie kontrolnej oraz u 6 spośród 82 (7,3 proc.) w grupie leczonej deksrazoksanem. Skumulowane prawdopodobieństwo wystąpienia kardiotoxyczności było znamienne niższe w grupie z deksrazoksanem niż w grupie pacjentów kontrolnych. Toksyczność nie związana z układem sercowo-naczyniowym, obiektywna odpowiedź na leczenie cytostatyczne, przeżycie bez postępu choroby oraz całkowite przeżycie były porównywalne w obydwu grupach.

Ostatecznie stwierdzono, że deksrazoksan podawany z epirubicyną w stosunku 10:1 równie skutecznie chroni przed efektem kardiotoxycznym wywołanym przez cytostatyki oraz nie wpływa na aktywność kliniczną i pozostałe efekty cytostatyczne wywołane przez epirubicynę [30].

Basser i wsp. [31] porównywali toksyczność i farmakokinetykę połączenia deksrazoksanu i epirubicyny, posługując się wskaźnikiem dawki deksrazoksan:epirubicyna od 5–9:1 w grupie kontrolnej. Do badań (w I fazie klinicznej) włączono 38 pacjentów z różnymi nowotworami złośliwymi. Pacjenci otrzymali 2 cykle chemioterapii, składające się

wyłącznie z epirubicyny oraz połączenia epirubicyny z deksrazoksanem. Porównań toksyczności i farmakokinetyki epirubicyny dokonywano w 2 leczonych grupach, w których każdy pacjent sam się kontrolował.

Deksrazoksan i epirubicynę podawano w przedziałach dawek w odpowiedniej kolejności: 600/120 mg/m², 900/120 mg/m², 900/135 mg/m², 900/150 mg/m², 1 200/135 mg/m². Dwa cykle chemioterapii ukończyło 26 pacjentów, których można było objąć dalszą częścią badań. Maksymalnie tolerowane dawki połączenia deksrazoksanu i epirubicyny wynosiły 1 200/135 mg/m², w dawce deksrazoksanu ograniczającej zarazem toksyczność epirubicyny i efekty uboczne jej stosowania, tj. neutropenię, infekcje i zapalenie jamy ustnej. Ciężkie wymioty, zapalenie jamy ustnej występowały nieco rzadziej w przypadku połączenia epirubicyny z deksrazoksanem ($p = 0,01$) niż w leczeniu wyłącznie epirubicyną ($p = 0,02$). U 2 pacjentów LVEF obniżyła się o więcej niż 10 proc., ale u żadnego z nich nie wystąpiły kliniczne lub radiologiczne objawy niewydolności mięśnia sercowego.

Nie wykazano jakiegokolwiek różnicy w liczbie neutrofilii w okresie nadiru oraz płytek krwi pomiędzy próbą z wyłącznym zastosowaniem epirubicyny a połączeniem cytostatyku z deksrazoksanem na jakimkolwiek poziomie dawek. Powyższe badania dowiodły, że deksrazoksan może być bezpiecznie stosowany z epirubicyną we wzrastających dawkach, w stosunku dawki deksrazoksana:epirubicyna, jak 5–9:1. Deksrazoksan działając kardioprotekcyjnie, nie wpływał na półokres trwania, maksymalne stężenie w osoczu i objętość dystrybucyjną epirubicyny [31].

Najnowsze randomizowane próby z deksrazoksanem przeprowadzone wśród dzieci z mięsakiem i u pacjentek z rakiem piersi, wykazały skuteczność kardioprotekcyjną preparatu, która umożliwia zastosowanie wyższych dawek kumulacyjnych antracyklin, prowadząc jednocześnie do zmniejszenia przypadków niewydolności zastoinowej krążenia lub obniżenia LVEF. Współczynnik ryzyka wystąpienia przypadku kardiologicznego zmniejszył się z 2 do 0,3 u 700 chorych z rakiem piersi, u których połączono leczenie cytostatyczne z cytoprotekcyjnym [32].

Wg Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej deksrazoksan nie jest rutynowo polecany jako cytoprotektor u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi, poddawanych wstępnej chemioterapii z doksorubicyną. Można go podawać w przypadkach osiągnięcia kumulacyjnej dawki doksorubicyny 300 mg/m² przy możliwej dalszej kontynuacji chemioterapii [18]. Podobnie brak dostatecznych schematów – wytycznych zastosowania deksrazoksanu w leczeniu nowotworów złośliwych u dzieci z użyciem epirubicyny i wysokich dawek antracyklin [18].

W 6 randomizowanych próbach klinicznych z wykorzystaniem deksrazoksanu

u pacjentów z rakiem piersi, płuc oraz mięsakiem tkanek miękkich u dzieci, stwierdzono 90-procentową redukcję ubocznych skutków stosowania doksorubicyny pod postacią kardiotoxyczności.

Przeprowadzone badania kliniczne dowiodły, że deksrazoksan umożliwia zastosowanie leczenia doksorubicyną w pełnych dawkach u pacjentów z wysokim ryzykiem kardiologicznym oraz podawanie doksorubicyny w dawkach kardiotoxycznych bez wywoływania takich efektów ubocznych [33].

Stosowany profilaktycznie deksrazoksan – będący lekiem zarejestrowanym przez *US Food and Drug Administration* – powinien znaleźć zastosowanie jako kardioprotektor u pacjentów leczonych antracyklinami [34].

Aktualnie deksrazoksan jest zalecany w Polsce rutynowo u chorych leczonych antracyklinami z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiomiopatii. Za takie czynniki ryzyka uważa się: przebyty zawał mięśnia sercowego, każdą postać choroby niedokrwiennej serca, upośledzenie wydolności krążenia od NYHA II^o, nadciśnienie tętnicze powyżej 170/100 mmHg [35]. Postuluje się, aby wszyscy pacjenci kwalifikowani do leczenia antracyklinami mieli wykonywane rutynowo badanie UKG z oceną frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Za czynnik ryzyka uważa się obniżenie LVEF poniżej 40 proc. [35].

Pałynyczko i wsp. badając grupę 16 chorych z zespołami limfoproliferacyjnymi leczonych programem CHOP, CHOP-Bleo z podawaniem Kardioksanu przed antracyklinami *versus* grupa kontrolna bez Kardioksanu – stwierdzili mniejszą częstość występowania objawów niewydolności krążenia i mniejszy spadek LVEF w grupie badanej niż w grupie kontrolnej [36]. Ponadto deksrazoksan powinien być stosowany u wszystkich młodych chorych, tzn. do 35. roku życia, którzy są leczeni antracyklinami z powodu schorzeń nowotworowych o dużej wyleczalności, a także rokujących przeżycie dłuższe niż 10 lat [35]. Utrudnieniem realizacji tych zaleceń jest wysoka cena preparatu.

Działania niepożądane deksrazoksanu

Przy dawkach zalecanych dla kardioprotekcji nie stwierdzono, aby kardioksan zwiększał częstość lub nasilenie objawów toksycznych, występujących przy standardowej chemioterapii (schemat z 5-fluorouracylem, doksorubicyną i cyklofosfamidem), z wyjątkiem niewielkiego pogłębienia leukopenii i trombocytopenii. Przy wyższych dawkach obserwowano przemijającą, łagodną lub umiarkowaną leukopenię lub trombocytopenię, nudności, wymioty, łysienie i przemijające podwyższone wartości prób wątrobowych (leukopenia i trombocytopenia cofają się zazwyczaj szybko po zaprzestaniu leczenia).

Inne działania toksyczne, obserwowane przy maksymalnej dawce tolerowanej, to: złe samopoczucie, niewielka gorączka, niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia krwi,

przejściowe podwyższenie poziomu trójglicerydów i amylazy w surowicy krwi oraz przemijająca hipokalcemia.

Lek powinien być podawany w roztworze buforu fosforanowego przez 15–20 min. Zapewnienie odpowiedniego pH roztworu zmniejsza ryzyko podrażnienia żył oraz wywołania zakrzepowego zapalenia żył.

W związku z istniejącymi doniesieniami o zaburzeniach czynności wątroby przy dawkach deksrazoksanu przekraczających 4–5-krotnie dawkę zalecaną przy kardioprotekcji, zaleca się rutynowe badanie funkcji wątroby u chorych z jej schorzeniami.

U chorych z wyjściowym upośledzeniem czynności nerek należy szczególnie monitorować objawy toksyczności hematologicznej, ponieważ uszkodzenie nerek może zmniejszać szybkość eliminacji deksrazoksanu.

Nie wykazano wpływu preparatu na układ nerwowy.

Wykazano, że deksrazoksan przy długotrwałym stosowaniu może działać mutagenie. Nie badano możliwości jego działania kancerogennego. Do chwili obecnej nie opisano u ludzi wtórnych nowotworów wywołanych jego podaniem. Stwierdzono jednak, że długotrwałe podawanie mieszaniny racemicznej deksrazoksanu może mieć związek z rozwojem wtórnej choroby nowotworowej (Lassus zwraca uwagę na możliwość wystąpienia ostrej białaczki mieloblastycznej i raków skóry u chorych otrzymujących długotrwałe mieszaninę racemiczną) [24].

Kardioksan powinno się podawać tylko w schematach leczenia cytostatycznego, zawierających antracykliny. W celu pełnego wykorzystania kardioprotekcyjnych właściwości preparatu należy rozpocząć jego podawanie równocześnie z pierwszą dawką tych leków.

MESNA

Mesna nadal pozostaje najszerzej stosowanym chemoprotektorem w leczeniu cytostatykami z grupy pochodnych oksazafosforynowych – lfosfamidem i Cyklofosfamidem. Uznany jako uroprotektor, chroni przed wystąpieniem zmian krwotoczno-martwiczych w obrębie dolnego odcinka dróg moczowych (a zwłaszcza w ścianie pęcherza moczowego), wywołanych przez powyższe cytostatyki [1, 37]. Reakcja ta opisana przez Philipa jest efektem gromadzenia się w pęcherzu moczowym toksycznych produktów metabolizmu lfosfamidu i Cyklofosfamidu zawierających cząsteczki akroleiny [37].

lfosfamid jest metabolizowany dwoma różnymi drogami – przez pierścieniową oksydację (aktywację) z powstaniem 4-OH-IF oraz oksydację bocznego łańcucha z uwolnieniem chloracetaldehydu (CAA) z tworzeniem nieaktywnych metabolitów 3-dechloroetylfosfamidu lub 2-CAA. 4-OH IF i jego pochodne zawierają akroleinę odpowiedzialną za urotoksyczność, natomiast CAA jest prawdopodobnie odpowiedzialny za nefrotoksyczność [38].

Mechanizm działania mesny

Mesna – związek tiolowy, zawierający 2-merkaptotansulfat sodowy – jest substancją unieczyniającą metabolity urotoksyczne cytostatyków oksazafosforynowych, tj. lfosfamidu, Trofosfamidu i Endoksanu [38, 39].

Mesna, zawierająca grupy sulfonowe, działa dwukierunkowo. Łączy się z cząsteczkami akroleiny, zobojętniając je oraz zwalnia proces przechodzenia 4-hydroksylowych pochodnych cytostatyków w akroleinę. Ostatecznym produktem jej działania jest powstanie nietoksycznych tiolowych związków 4-hydroksyfosfamidu i 4-hydroksycyklofosfamidu [37].

W wyniku badań klinicznych I fazy ustalono optymalną dawkę leku. Dawka ta wynosi 20 proc. dawki cytostatyku i jest podawana 3-krotnie w godz. 0, 4, 8, licząc od momentu rozpoczęcia wlewu lfosfamidu lub Cyklofosfamidu. Chory otrzymuje łączną dawkę mesny wynoszącą 60 proc. dawki cytostatyku [37, 39].

Lek jest podawany najczęściej dożylnie, z możliwością zastosowania doustnego.

Po podaniu dożylnym mesny, jej forma aktywna jest natychmiastowo eliminowana z moczem. Okres półtrwania leku wynosi 0,36–1,17 godz. [39].

Przeprowadzone badania doświadczalne na szczurach Wistar, u których wywołano krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego przez podawanie Cyklofosfamidu dowiodły, że równocześnie stosowany deksametazon z mesną zapobiega temu powikłaniu, przy czym mesna jest niezbędna do zapoczątkowania uroprotekcji [40].

Zastosowanie kliniczne preparatu mesna [39]

Głównym wskazaniem do zastosowania mesny (Uromiteksanu) jest użycie jej jako preparatu neutralizującego niepożądane działania cytostatyków oksazafosforynowych na śluzówkę dróg moczowych podczas ww. chemioterapii – szczególnie przy zastosowaniu ich w dawkach wyższych niż 10 mg/kg m.c. Również każdorazowe zastosowanie lfosfamidu oraz wysokich (ponad 700 mg/m² powierzchni ciała) dawek Cyklofosfamidu i Trofosfamidu powinno skłaniać do jej stosowania.

Wg Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej mesna powinna być włączona przy stosowanych dawkach lfosfamidu przekraczających 2,5 g/m² [18] lub wystąpieniu klinicznych objawów krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego u chorych napromieniowanych, podczas leczenia innymi cytostatykami lub u leczonych w przeszłości cytostatykami oksazafosforynowymi.

W badaniach klinicznych mesnę podawano 11 pacjentom ze stwierdzonym rakiem oskrzelopochodnym płuc – poddanym leczeniu IF w schemacie 5-dniowych wlewów, w dawce 1,5 g/m² dziennie. Mesnę stosowano w dawce 0,3 g/m², we wlewie dożylnym, równocześnie z pierwszą dawką lfosfamidu, a następnie w 4. i 8. godz. od rozpoczęcia

wlewu z cytostatykiem. Badania wykazały, że pomimo wzrostu wydalanego z moczem 4-OH IF (związanego z powtarzaniem dawek lfosfamidu), mesna w typowych dawkach wystarzająco inaktywuje metabolity IF, hamując jego toksyczny wpływ wobec nabłonków wyścielających drogi moczowe [38].

Badania Gorrena [41] dotyczyły prewencji krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego dzięki dożylnemu zastosowaniu mesny równocześnie z lfosfamidem oraz w 4. i 8. godz. po infuzji cytostatyku. Dawki mesny – 400–600 mg/m² stanowiły 40 proc. z każdej z dawek lfosfamidu (1,0–1,5 g/m²), który podawano codziennie przez 5 dni. Próbowano stwierdzić, czy podanie mesny doustnie w 2. i 8. godz. po pierwszej dawce podanej dożylnie (w przynajmniej 2 cyklach z lfosfamidem) również spełni rolę uroprotekcijną. Kontrolowano wydalanie preparatu mesna z moczem oraz jego stężenie w osoczu u pacjentów od momentu rozpoczęcia wlewu do czasu podania drugiej dawki drogą doustną.

Wskaźnik wydzielania mesny z moczem różnił się w czasie wśród pacjentów otrzymujących preparat doustnie i dożylnie. Makrohaturia nie pojawiła się u żadnego z pacjentów. Farmakokinetyka i kliniczna wydajność preparatu mesna potwierdzają jego użycie w połączeniu dróg podania – dożylnie i doustnie, jako skutecznej metody uroprotekcyjnej, która jest zarazem uproszczeniem dawkowania mesny u pacjentów ambulatoryjnych [41].

Doustne podawanie preparatu mesna niezwykle ułatwia prowadzenie leczenia uroprotekcijnego u pacjentów leczonych ambulatoryjnie lfosfamidem. W tych przypadkach często łączy się podanie pierwszej dawki mesny dożylnie, a następnych doustnie. Doustne podawanie mesny w postaci tabletek lub zawiesiny jest szeroko praktykowane w Kanadzie, Danii, Włoszech, Holandii i Wielkiej Brytanii [42].

Podawanie doustne preparatu wiąże się jednak z pewnym ryzykiem jego niewyównanych stężeń w moczu, co często wywołane jest utrudnioną absorpcją leku i wymiotami w trakcie chemioterapii. Dlatego u pacjentów leczonych ambulatoryjnie istnieje jeszcze jeden wygodny sposób podawania leku – przez podskórne wstrzyknięcie. Metodę tę uważa się za bezpieczną, łatwą w zastosowaniu oraz korzystną ekonomicznie. Jej zaletą jest brak konieczności założenia wkłucia dożylnego, co jest bardzo istotne w przypadku tych pacjentów [43, 44].

Działania niepożądane mesny

Działania niepożądane w trakcie stosowania preparatów mesny praktycznie nie pojawiają się do dawki o wysokości 60–70 mg/kg m.c. Przy wyższych dawkach mogą wystąpić nudności, wymioty, biegunka. Objawy te są trudne do zróżnicowania z niepożądanymi objawami stosowanych cytostatyków [37, 39].

Przy nieprawidłowym rozpuszczeniu leku może dojść do podrażnienia żył. Prawi-

łdowe stężenie leku w stosunku do rozpuszczalnika powinno wynosić 1:3 [37].

Leku nie można podawać równocześnie oraz w jednym roztworze z Cisplatiną [39].

SILIBININA

Najnowszym cytoprotektorem w trakcie badań klinicznych jest silibinina – flawonoid – stosowana próbnie u szczurów jako nefroprotektor w zmianach nerkowych wywołanych przez cisplatinę.

Silibinina podawana samodzielnie nie wpływa w żaden sposób na funkcję nerek. Podawanie silibiny razem z cisplatiną i 4-hydroperoksy-ifosfamidem nie wpływa hamująco na aktywność przeciwnowotworową, obserwowaną na trzech liniach komórkowych ludzkiego raka jąder u szczurów.

Stwierdzenie, że silibinina nie wpływa na aktywność przeciwnowotworową cisplatiny i ifosfamidu, czynność nerek, a zarazem chroni je przed toksycznym wpływem tych cytostatyków, jest podstawą do prowadzenia dalszych badań klinicznych nad podawaniem silibiny jako nefroprotektora u mężczyzn z rakiem jądra [45].

W chwili obecnej nadal prowadzone są badania laboratoryjne i eksperymentalne nad możliwą rolą silibiny jako czynnika chemoprewencyjnego [46, 47].

PIŚMIENICTWO

1. Raymond E. *Chemoprotectors. Mechanism of action and clinical applications*. Rev Med Interne 1996; 17 (11): 936-4.
2. Lewis C. *A review of the use of chemoprotectants in cancer chemotherapy*. Drug-Saf 1994; 11 (3): 153-62.
3. Schuchter LM. *Current role of protective agents in cancer treatment*. Oncology Huntingt 1997; 11 (4): 515-6 (dyskusja; 517-8).
4. Wrembel-Wargocka J, Jabłońska H, Chomiczewski K. *Kliniczne zastosowanie Amifostine (WR-2721) jako preparatu chroniącego zdrowe tkanki przed uszkodzeniami wywołanymi chemioterapią i radioterapią*. Przegl Lek 1996; 53 (11): 820-5.
5. Plużańska A, Potemski P. *Amifostyna – nowe możliwości leczenia wspomagającego w onkologii*. Nowotwory 1997; 47: 361-7.
6. Capizzi-RL. *The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by Amifostine (Ethyol)*. Eur J Cancer 1996; 32A Suppl. 4: 5-16.
7. Mabro M, Faivre S, Raymond E. *A risk-benefit assessment of amifostine in cytoprotection*. Drug Saf 1999 Nov, 21 (5): 367-87.
8. Orditura M, De Vita F, Roscigno A, Infusino S, Auriemma A. *Amifostine: a selective cytoprotective agent of normal tissues from chemoradiotherapy induced toxicity*. Oncol Rep 1999; 6 (6): 1357-62.
9. Santini V, Giles FJ. *The potential of amifostine; from cytoprotectant to therapeutic agent*. Haematologica 1999; 84 (11): 1035-42.
10. Marzatico F, Porta C, Moroni M, Bertorelli L, Borasio E. *In vitro antioxidant properties of amifostine (WR-2721, Ethyol)*. Cancer Chemother Pharmacol 2000; 45 (2): 172-6.
11. Foster Nora JA, Siden-R. *Amifostine for protection from antineoplastic drug toxicity*. Am J Health-Syst Pharm 1997; 1; 54 (7): 787-800.
12. Selvaggi G, Belani CP. *Carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer: the role of amifostine*. Semin Oncol 1999; Apr, 26 (2 Suppl 7): 51-60.



**Kwartalnik wydawany
w języku angielskim
przez Centrum Zdrowia
Matki Polki
oraz TERMEDIA sp. z o.o.
Wydawnictwa Medyczne**

**W ostatnim numerze ukazały się
m.in. następujące artykuły:**

Steroid receptor coactivators: cellular and molecular biology
M. Bryś, H. Romanowicz-Makowska

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen level in women with endometrial cancer
J. Błasiak, K. Smolarczyk, I. Kubryn, H. Romanowicz-Makowska, T. Pertyński

Polymorphisms of the promoter region of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in women with endometrial cancer
J. Błasiak, B. Smolarz, H. Romanowicz-Makowska, T. Pertyński

Low incidence of p53 tumor suppressor gene mutations by SSCP in endometrial carcinoma: preliminary results
M.A. Sipowicz, A. Mazurek, W. Niklińska, T. Ludański

Wszyscy zainteresowani
promocyjnym otrzymaniem
czasopisma powinni przesłać
zamówienia adres
Wydawnictwa Termedia:
os. W. Łokietka, pawilon 102
61-616 Poznań

13. Budd GT, Ganapathi R, Wood L, Snyder J, Mc Lain D, Bukowski RM. *Approaches to managing carboplatin-induced thrombocytopenia: focus on the role of amifostine*. Semin Oncol 1999; April, 26 (2 Suppl 7): 41-50.
14. Kemp, Rose, et al. Journal of Clinical Oncol 1996; July, vol. 14, nr 7.
15. Orditura M. *Efficacy and safety profile of amifostine in the preoperative combined therapy of oesophageal cancer patients*. Oncol Rep 2000; Mar, 7 (2): 397-400.
16. Fahlke J, Ridwelski K, Lippert H. *High dose therapy with combined 5-fluorouracil and folinic acid with and without amifostine in the treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma*. Int J Colorectal Dis 1999; Apr, 14 (2): 128-30.
17. Capizzi RL. *Amifostine reduces the incidence of cumulative nephrotoxicity from cisplatin: laboratory and clinical aspects*. Semin Oncol 1999; 26 (2 Suppl 7): 72-81.
18. Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C, et al. *American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants*. J Clin Oncol 1999; October, 17 (10): 3333-55.
19. Di Pada RS, Schuchter L. *Neurologic protection by amifostine*. Semin Oncol 1999; Apr, 26 (2 Suppl 7): 82-8.
20. Buntzel J, Glatzel M, Schuth J, et al. *Zytoprotektion mit Amifostin im Rahmen der Radiochemotherapie bei vorbestrahlten Kopf-Hals-Karzinomen [Cytoprotection with amifostine in the framework of radiochemotherapy in previously irradiated head and neck carcinoma]*. Strahlenther-Onkol 1999; Nov, 175 Suppl 4: 37-40.
21. Wagner W, Radmard A, Schonekaesky. *A new administration schedule for amifostine as a radioprotector in cancer therapy*. Anticancer Res 1999; May-June, 19 (3B): 2281-3.
22. Bohuslavzki KM, Klutmann S, Brenner W, Kroger S, Buckert R. *Radioprotection of salivary glands by amifostine in high-dose radioiodine treatment. Results of double-blinded placebo-controlled study in patients with differentiated thyroid cancer*. Strahlenther Oncol 1999; November, 175 Suppl. 4: 6-12.
23. Tannenhill SP, Mehta MP, Larson M, et al. *Effect of Amifostine on toxicities associated with sequential chemotherapy and radiation therapy for unresectable non-small-cell lung cancer: results of a phase II trial*. J Clin Oncol 1997; August, 15 (8): 2850-7.
24. Drzewoski J, Pierściński G. *Farmakologia kliniczna kardioksanu*. Probl Terapii Monitor 1992; 3 (3).
25. Weiss RB. *The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?* Semin Oncol 1992; December, 19 (6): 670-86.
26. Shan-K, Lincoff AM, Young JB. *Anthracycline-induced cardiotoxicity*. Ann Intern Med 1996; July, 1; 125 (1): 47-58.
27. Dorr-RT. *Cytoprotective agents for anthracyclines*. Semin-Oncol 1996; August, 23 (4 Suppl 8): 23-34.
28. Muggia-FM. *Cytoprotection: concepts and challenges*. Support Care Cancer 1994; November, 2 (6): 377-9.
29. Vaidyanathan S, Boroujerdi M. *Interaction of dexrazoxane with red blood cells and hemoglobin alters pharmacokinetics of doxorubicin*. Cancer Chemother Pharmacol 2000; 46 (2): 93-100.
30. Venturini M, Michelotti A, Del-Mastro L, et al. *Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer*. J Clin Oncol 1996; December, 14 (12): 3112-20.
31. Basser RL, Sobol MM, Duggan G, et al. *Comparative study of the pharmacokinetics and toxicity of high-dose epirubicin with or without dexrazoxane in patients with advanced malignancy*. J Clin Oncol 1994; August, 12 (8): 1659-66.
32. Hochster H, Wasserheit C, Speyer J. *Cardiotoxicity and cardioprotection during chemotherapy*. Curr Opin Oncol 1995; July, 7 (4): 304-9.
33. Hellmann-K. *Cardioprotection by dexrazoxane (Cardioxane; ICRF 187): progress in supportive care*. Supp Care Cancer 1996; July, 4 (4): 305-7.
34. Pai VB, Nahata MC. *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention*. Drug Saf 2000; Apr, 22 (4): 263-302.
35. Krzakowski M, Siedlecki P. *Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce*. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Warszawa 1999.
36. Pałynoczko G, Konopka L, Machalski M, Kozaczka A, Poborski W, Rusinowska Z. *Wstępna ocena skuteczności kardioksanu w zapobieganiu poantracyklinowej kardiomyopatii zastoinowej*. Acta Haematologica Polonica 1995; Supl. 1, t. 26: 142-3.
37. Pawlicki M, Koralewski P. *Terapia i Leki 1992*; XX/XLII/9: 217-22.
38. Kurowski V, Wagner T. *Urinary excretion of ifosfamide, 4-hydroxyifosfamide, 3- and 2-dechloroethylifosfamide, mesna and dimesna in patients on fractionated intravenous ifosfamide and concomitant Mesna therapy*. Cancer Chemotherapy Pharmacol 1997; 39 (5): 431-9.
39. Chomiccki M, Doroba A, et al. *Pharmindex - Leki, Medi Media*; Warszawa 1995; s. 84.
40. Morais MM, Belarmino-Filho JN, Brito GA, et al. *Pharmacological and histopathological study of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis-comparison of the effects of dexamethasone and Mesna*. Braz J Med Biol Res 1999; Oct 32 (10): 1211-5.
41. Gorren MP, Mc Kenna LM, et al. *Combined intravenous and oral mesna in outpatients treated with ifosfamide*. Cancer Chemother Pharmacol 1997; 40 (5): 371-5.
42. Gorren MP. *Oral administration of mesna with ifosfamide*. Semin Oncol 1996; June, 23 (3 Suppl 6): 91-6.
43. Kushner DM, Webster KD, Belinson JL, et al. *Safety and efficacy of adjuvant single-agent ifosfamide in uterine sarcoma*. Gynecol Oncol 2000; Aug, 78 (2): 221-7.
44. Markman M, Kennedy A, et al. *Continuous subcutaneous administration of Mesna to prevent ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis*. Semin Oncol 1996; June, 23 (3 Suppl. 6): 97-8.
45. Bokemeyer C, et al. *Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamid antitumor activity*. Br J Cancer 1996; December, 74 (12), 203: 6-41.
46. Bhatia N, Zhao J, Wolf DM, et al. *Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with sylimarin*. Cancer Lett 1999; December, 147 (1-2): 77-84.
47. Zhao J, Agrawal R. *Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of sylimarin, in mice and its association in cancer chemoprevention*. Carcinogenesis 1999; November, 20 (11): 2101-8.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Marla Ścieszka**
Klinika Chorób Wewnętrznych
i Chemioterapii Onkologicznej
ul. Reymonta 8
40-029 Katowice
fax (0-32) 256 48 73