

Nadpłytkowość samoistna (NS), podobnie jak czerwienica prawdziwa, przewlekła białaczka szpikowa, osteomielifibroza, należy do grupy chorób mieloproliferacyjnych. W przebiegu NS bardzo rzadko dochodzi do transformacji blastycznej, jednak krwawienia i epizody zakrzepowo-zatorowe są główną przyczyną umieralności chorych. W leczeniu NS stosuje się najczęściej hydroksymocznik, INF $\alpha$ , rzadziej pipobroman, busulfan, P<sup>32</sup>. Anagrelid jest pochodną imidazoquinazolinową, zarejestrowaną jako doustny lek obniżający liczbę płytek krwi do stosowania w NS i innych chorobach mieloproliferacyjnych. Mechanizm działania nie jest dotychczas wystarczająco zbadany, jednak wydaje się, że lek ten hamuje dojrzewanie megakariocytów w szpiku. U ponad 90 proc. pacjentów z NS liczba płytek w przebiegu leczenia anagrelidem obniża się, niezależnie od stosowanego wcześniej leczenia. Do utrzymania liczby płytek poniżej 600 G/l w leczeniu przewlekłym wystarcza zwykle dawka 2–2,5 mg/d.

Objawy uboczne obserwowane w przebiegu leczenia wynikają przede wszystkim z rozszerzenia naczyń i dodatniego działania inotropowego na mięsień sercowy. W artykule tym omówione zostało miejsce anagrelidu w leczeniu pacjentów z NS.

**Słowa kluczowe:** choroby mieloproliferacyjne, nadpłytkowość samoistna, anagrelid.

# Anagrelid – nowy lek w leczeniu nadpłytkowości samoistnej

## *Anagrelide, a novel agent in the treatment of essential thrombocythemia*

Jolanta Wieczorek, Urszula Nowicka

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie

### WSTĘP

Nadpłytkowość samoistna, podobnie jak czerwienica prawdziwa, osteomielifibroza i przewlekła białaczka szpikowa, należy do grupy zespołów mieloproliferacyjnych. Są to nowotworowe schorzenia układu krwiotwórczego o stosunkowo łagodnym przebiegu. Do niedawna była uznawana za najrzadziej występujący zespół z tej grupy. Sytuację zmieniło wprowadzenie do rutynowych analiz morfologii krwi automatycznych analizatorów, uwzględniających każdorazowo liczbę płytek krwi. Okazało się wtedy, że nadpłytkowość występuje u znacznie większego odsetka chorych niż pierwotnie przypuszczano. Spośród wszystkich chorób mieloproliferacyjnych nadpłytkowość samoistna ma najlepsze rokowanie, znacznie rzadziej niż w innych chorobach z tego kręgu, dochodzi w niej do transformacji blastycznej [1].

Podłożem zmian obserwowanych w nadpłytkowości samoistnej jest klonalna proliferacja megakariocytów w szpiku [2]. Jest to więc biologicznie łagodny rozrost nowotworowy w obrębie układu megakariocytów. Powoduje on zwiększoną liczbę płytek we krwi obwodowej, a następnie zaburzenia w mikrokrążeniu, spowodowane wewnątrznaczyniową aktywacją i agregacją nadreaktywnych płytek, co z kolei może prowadzić do zwężenia lub zamknięcia światła naczynia.

Nadpłytkowość samoistna pojawia się najczęściej między 50.–60. rokiem życia, jednak rozpoznawana jest także u osób młodszych, a nawet u dzieci. Do podstawowych objawów tego zespołu należą powikłania zakrzepowo-zatorowe oraz krwawienia, związane ze zmianami zarówno w obrębie dużych naczyń, jak i w mikrokrążeniu. Tendencja do zakrzepów żylnych i zatorów tętniczych występuje u ok. 70 proc. chorych, natomiast krwawienia dotyczą 12–19 proc. pacjentów z nadpłytkowością i mogą mieć charakter zagrażający życiu [2].

Nie wszyscy chorzy z rozpoznaną nadpłytkowością samoistną wymagają rozpoczę-

cia leczenia. Choroba ma raczej dobre rokowanie, a często wieloletni bezobjawowy przebieg nie skłania do włączenia leczenia cytotredukcijnego, które ma dość istotne działania uboczne. Stąd próby ustalenia kryteriów, pozwalających na wyodrębnienie grupy chorych wysokiego ryzyka. Uważa się, że do czynników istotnie zwiększających ryzyko wystąpienia powikłań naczyniowych należą:

- ▶ wiek powyżej 60. roku życia,
- ▶ obecność w wywiadach incydentów zakrzepowo-zatorowych lub krwotocznych,
- ▶ liczba płytek powyżej 1000 G/l.

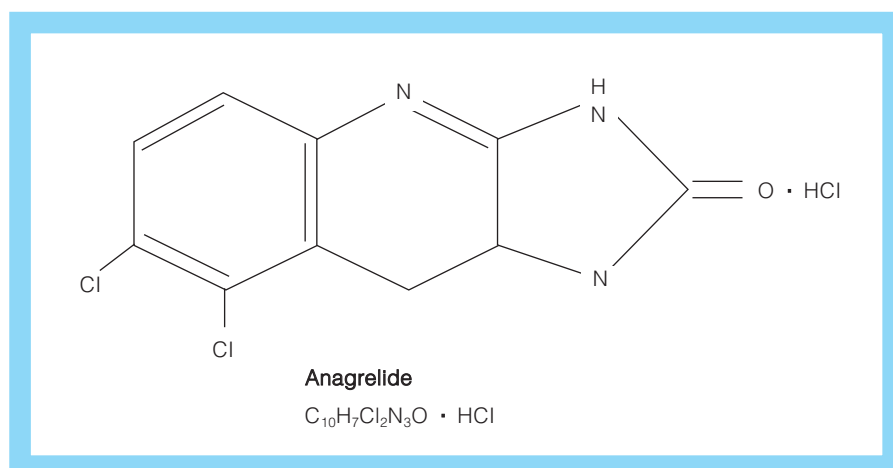
Obecność już tylko jednego z podanych czynników u chorego z nadpłytkowością samoistną zalicza go do grupy wysokiego ryzyka i nakazuje rozpoczęcie terapii cytotredukcyjnej. Chorzy poniżej 40. roku życia, u których nie występują pozostałe objawy zaliczani są do grupy niskiego ryzyka i wymagają jedynie obserwacji. Najbardziej kontrowersyjną jest grupa chorych między 40. a 60. rokiem życia bez obecności czynników ryzyka. W tej grupie leczenie dobiera się indywidualnie.

Celem terapii cytotredukcyjnej powinno być obniżenie liczby płytek poniżej 600 G/l, ponieważ taka liczba płytek wiąże się z mniejszym ryzykiem powikłań naczyniowych [1, 2].

W leczeniu nadpłytkowości samoistnej, podobnie jak w innych przewlekłych chorobach mieloproliferacyjnych, stosowano dotychczas leki cytostatyczne, głównie hydroksymocznik, busulfan, pipobroman, a także radioaktywny fosfor (P<sup>32</sup>) lub interferon. Leki wywoływały wiele objawów niepożądanych, zwłaszcza aplazję szpiku i wtórne białaczki [1, 2]. Istniała więc potrzeba poszukiwania skuteczniejszych i mniej toksycznych środków, zmniejszających liczbę płytek we krwi obwodowej. Takim lekiem wydaje się być anagrelid (ryc.), należący do grupy pochodnych imidazoquinazolinowych, zsyntetyzowanego pierwotnie jako lek o właściwościach antyagregacyjnych. Jego zdolność zmniejszania liczby płytek wykryto przypadkowo na początku lat 80., w trakcie badań klinicznych nad efektem an-

Essential thrombocythemia (ET), like polycythemia vera, chronic myelogenous leukemia, myelofibrosis, belongs to the chronic myeloproliferative disorders (MPD). ET is less likely than other MPDs to convert spontaneously to acute leukemia. Like the other MPDs, however, bleeding and thrombosis are major causes of morbidity and mortality. Platelet-lowering agents currently used in ET include hydroxyurea, pipobroman, INF $\alpha$ , busulfan, radiophosphorus. Anagrelide is a new oral imidazoquinazoline derivative approved for use in ET and other MPDs as a platelet-lowering agent. The mechanism of action may involve the drug's interference with megacaryocyte maturation. More than 90% of patients with ET respond to anagrelide therapy regardless of the presence or absence of previous therapy. The responses are durable with median maintenance dose of approximately 2 to 2.5 mg/day. Side effects are related mostly to the drug's vasodilating and positive inotropic effects. The place of anagrelide therapy in the current management of patients with ET is discussed.

**Key words:** myeloproliferative diseases, essential thrombocythemia, anagrelide.



Ryc. Budowa chemiczna anagrelidu [5, 6]

tyagregacyjnym [3]. Od 1997 r. lek ten zarejestrowany jest w Stanach Zjednoczonych do leczenia nadpłytkowości samoistnej [1].

### WPLYW NA TROMBOPOEZĘ I PŁYTKI KRWI

Początkowo anagrelid uważany był za inhibitor agregacji płytek krwi. W trakcie dalszych badań okazało się, że lek ten zmniejsza liczbę krwinek płytkowych w znacznie mniejszych dawkach, niż te, które wymagane są do uzyskania efektu antyagregacyjnego [7].

W badaniach *in vitro* stwierdzono specyficzne dla linii megakariocytarnej, supresyjne działanie anagrelidu na tworzenie kolonii przez komórki prekursorowe CFU-M [8]. Zastosowanie preparatu w stężeniu 0,1 mg/L powodowało zmniejszenie liczby kolonii megakariocytarnych o 50 proc., natomiast stężenie 0,01–5 mg/L nie miało żadnego wpływu na liczbę kolonii erytroidalnych, tworzonych przez BFU-E ani kolonii granulocytarno-monocytarnych, tworzonych przez CFU-GM [9]. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań wskazują, że najważniejszy mechanizm, prowadzący do zmniejszenia liczby płytek, polega na hamowaniu przez anagrelid dojrzewania megakariocytów, objawiające się zmniejszeniem ilości cytoplazmy i w konsekwencji obniżeniem zdolności produkcji płytek. U chorych z nadpłytkowością samoistną, otrzymujących ten lek, stwierdzono upośledzone dojrzewanie megakariocytów, charakteryzujące się zmniejszeniem ich ploidii, rozmiarów i dojrzałości cytoplazmy. Istotny jest przy tym fakt, że anagrelid działając na komórki szeregu megakariocytarnego, nie uszkadza innych szeregów układu krwiotwórczego [6, 9].

Anagrelid wpływa tylko w niewielkim stopniu na czas przeżycia płytek. U zdrowych ochotników, otrzymujących ten lek w dawce 0,5–1 mg 2 razy dziennie przez 28 dni wynosił on 7 dni, a u zdrowych ochotników otrzymujących placebo – 8 dni.

Jak wspomniano wcześniej, anagrelid wykazuje także działanie antyagregacyjne. Efekt

ten, zauważalny dopiero po zastosowaniu znacznie większych dawek niż te, które wymagane są do obniżenia liczby płytek, nie musi być brany pod uwagę przy standardowym leczeniu nadpłytkowości. Mechanizm antyagregacyjnego działania tego związku polega na hamowaniu aktywności fosfodiesterazy cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP), co w konsekwencji powoduje zwiększenie stężenia cAMP i kinazy proteinowej cAMP-zależnej. Działanie antyagregacyjne związane jest również z zahamowaniem agregacji płytek w obecności kolagenu. Lek ten zwiększa fosforylację białek i obniża wewnątrzkomórkowe stężenie jonów Ca<sup>2+</sup> indukowane przez trombinę, a efekt ten jest zależny od dawki. Anagrelid zmniejsza również powstawanie metabolitów kwasu arachidonowego w płytkach i nasila hamujący wpływ prostaglandyny E1 na agregację płytek krwi [7, 10]. Zauważono również, że anagrelid, podobnie jak aspiryna, wydłuża czas krwawienia w sposób zależny od dawki [6].

### METABOLIZM LEKU

Anagrelid wykazuje dużą dostępność biologiczną. Jak dotychczas nie wykazano interakcji z innymi, przyjmowanymi równocześnie, lekami. Także przyjmowanie posiłków nie wpływa na biodostępność anagrelidu [6].

Lek ten jest intensywnie metabolizowany w organizmie. W 75 proc. wydalany jest z moczem w postaci wielu metabolitów, natomiast z kałem wydalana się w ok. 10 proc. Jednak rzeczywiste szlaki metabolizmu anagrelidu wciąż nie są do końca wyjaśnione. Istnieje możliwość, że poza samym anagrelidem, także jego metabolity wykazują efekt zmniejszający liczbę płytek i że są one obecne w surowicy krwi [9].

### ZASTOSOWANIE KLINICZNE

Anagrelid stosuje się w celu zmniejszenia liczby płytek w przebiegu nadpłytkowości samoistnej i nadpłytkowości w innych zespołach mieloproliferacyjnych. Natomiast nie zaleca się leczenia anagrelidem nadpłytkowości w przebiegu innych chorób, czyli tzw. nad-

płytkowości wtórnych, występujących m.in. w przewlekłych zakażeniach, u stałych dawców krwi, towarzyszących niedokrwistościom hemolitycznym, chorobom układowym i innym.

## TOKSYCZNOŚĆ I OBJAWY NIEPOŻĄDANE

Niestety, w przebiegu terapii anagrelidem dość często obserwowane są objawy uboczne, które u 15 proc. pacjentów są przyczyną zaprzestania leczenia, a u 45 proc. pojawiają się przemijająco [2].

Do najpoważniejszych objawów ubocznych należą objawy zależne od wywieranego przez anagrelid dodatniego efektu inotropowego na mięsień sercowy, a także działania rozkurczającego naczyń [11]. Działanie to przejawia się przyspieszeniem czynności serca, obniżeniem średniego ciśnienia skurczowego, a w dużych dawkach (do 30 mg/d) lek ten zmniejsza opór obwodowy. Jednakże w dawce 0,1 mg/kg nie obserwuje się wpływu anagrelidu na ciśnienie krwi, czynność serca, pojemność wyrzutową, pojemność minutową, czynność skurczową, opór obwodowy, czy też obraz EKG. Nie wpływa on także na opór naczyń płucnych [6, 12].

Efekt inotropowo dodatni i naczyniorozszerzający jest najsilniej wyrażony u osób ze współistniejącymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego [2]. W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie zaobserwowano jednak zwiększenia śmiertelności z powodu powikłań kardiotoxycznych w przebiegu leczenia anagrelidem [13].

Do najczęściej obserwowanych objawów niepożądanych ze strony układu krążenia należą: tachykardia u 26 proc., obrzęki i retencja płynów u 22 proc. chorych, zaburzenia rytmu serca i zastoinowa niewydolność krążenia w 2 proc., a także hipotonia (w dawce 5 mg/d i wyższych) lub nadciśnienie tętnicze [1].

Objawy te przebiegają z jednakową częstością u pacjentów leczonych anagrelidem, niezależnie od rodzaju zespołu mieloproliferacyjnego i nakazują dużą ostrożność stosowania anagrelidu u chorych z zaburzeniami układu krążenia, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Także u osób młodych przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan układu sercowo-naczyniowego i przeprowadzać kontrolę w trakcie leczenia [2].

Objawy uboczne w czasie leczenia anagrelidem mogą dotyczyć także ośrodkowego układu nerwowego i najczęściej, bo aż u 37 proc. chorych, są to bóle głowy, natomiast zawroty głowy pojawiają się u ok. 8 proc. pacjentów (przy dawce >5 mg/d). Nieco rzadziej występują objawy ze strony przewodu pokarmowego, a są to wymioty i biegunki w 25 proc. oraz wzdęcia u 8 proc. chorych z nadpłytkowością samoistną [10, 13].

U pacjentów przyjmujących anagrelid zaobserwowano zmniejszenie objętości wydalanego moczu, co wiąże się ze zmniejszeniem wydalania jonów sodowych i chlorkowych.

Stąd zalecana jest ostrożność w stosowaniu tego leku u chorych z niewydolnością nerek. Objawy te pojawiają się zwykle w 2 pierwszych tygodniach leczenia i ustępują po kilku tygodniach stosowania leku.

Dotychczas nie ma danych dotyczących teratogenności anagrelidu. W związku z tym nie zaleca się stosowania tego leku u kobiet w ciąży, a podając anagrelid kobietom w wieku rozrodczym należy zachować ostrożność i poinformować chorą o nieznanym wpływie leku na płód [2].

Na podkreślenie zasługuje jednak fakt, że dotychczas prowadzone badania kliniczne II/III fazy nie wykazały leukomogenności i mutagenności działania anagrelidu [1].

## DAWKOWANIE

Anagrelid produkowany jest w postaci kapsułek po 0,5 mg i 1 mg (w zależności od producenta). Średnia dawka dobowo leku, umożliwiająca skuteczne zmniejszenie liczby płytek u chorych z nadpłytkowością samoistną lub nadpłytkowością w przebiegu innych chorób mieloproliferacyjnych wynosi 2–2,5 mg/d [10]. U pacjentów przyjmujących anagrelid stężenie leku w surowicy nie przekraczało 10 ng/ml [9].

Leczenie zwykle zaczyna się od dawki 0,5–1 mg/d, którą stopniowo zwiększa się, jednak nie jest zalecane przekroczenie 5 mg/d. Obniżanie liczby płytek zwykle obserwowane jest w ciągu 7–10 dni od rozpoczęcia leczenia, natomiast przerwanie terapii anagrelidem powoduje powrót liczby płytek do wartości wyjściowych w ciągu 4–8 dni [4, 14, 15].

## PODSUMOWANIE

Leczenie nadpłytkowości samoistnej, jak również i innych zespołów mieloproliferacyjnych jest z reguły leczeniem długotrwałym i każdorazowo wiąże się z możliwością wystąpienia wielu działań niepożądanych, m.in. możliwością działania leukomogenności stosowanych leków. Stąd konieczność prowadzenia dalszych badań w celu poszukiwania nowych leków o dużej skuteczności i małej szkodliwości dla pacjenta. Takim lekiem wydaje się być opisywany anagrelid. Rozpoczęcie terapii tym lekiem jest szczególnie istotne u pacjentów nie tolerujących dotychczasowego leczenia hydroksymocznikiem lub intereferonem, a także w świeżo rozpoznanych zespołach mieloproliferacyjnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Storen EC, Tefferi A. *Long-term use of anagrelide in young patients with essential thrombocythemia*. Blood 2001; 97: 863-66.
2. Hellmann A, Bieniaszewska M. *Nadpłytkowość samoistna*. Postępy Nauk Medycznych 2000; XIII: 68-71.
3. Andes WA, Noveck RJ, Fleming JS, Buyniski JP. *Selective thrombocytopenia produced by an antiplatelet drug – anagrelide*. Clin Res 1982; 30: 309A.

4. Pescatore SL, Lindley C. *Anagrelide: a novel agent for the treatment of myeloproliferative disorders*. Expert Opin Pharmacother 2000; 1: 537-46.
5. Silverstein MN, Pettitt RM, Solberg LA, Fleming JS, Knight RC, Schacter LP. *Anagrelide: a new drug for treating thrombocytosis*. N Engl J Med 1988; 318: 1292-4.
6. Anagrelide Study Group. *Anagrelide, a therapy for thrombocytotic states; experience in 577 patients*. Am J Med 1992; 92: 69-76. Pettitt RM, Silverstein MN.
7. Andes WA, Noveck RJ, Fleming JS. *Inhibition of platelet production induced by an antiplatelet drug, anagrelide, in normal volunteers*. Thromb Haemostasis 1984; 52: 325-8.
8. Herron KJ, Fleming JS, Solberg JR IA. *Inhibition of megacaryocyte colonies in vitro by anagrelide*. Clin Res 1986; 34: 4597.
9. Solberg LA Jr, Tefferi A, Oles KJ, et al. *The effects of anagrelide on human megakaryocytopoiesis*. Br J Haematol 1997; 99: 174-80.
10. Gillespie E. *Anagrelide: a potent and selective inhibitor of platelet cyclic AMP phosphodiesterase enzyme activity*. Biochem Pharmacol 1988; 37: 2866-8.
11. Tefferi A, Silverstein MN, Pettitt RM, Mesa RA, Solberg LA Jr. *Anagrelide as a new platelet-lowering agent in essential thrombocythemia: mechanism of acting, efficacy, toxicity, current indication*. Sem Thromb Hemostasis 1997; 23: 379-83.
12. Schacter LP, Doyle G. *Anagrelide Investigator's Brochure*. Pharmaceutical Research Institute Bristol-Myers Company 1991.
13. Petrides PE, Beykirch MK, Trapp OM. *Anagrelide, a novel platelet lowering option in essential thrombocythemia: treatment experience in 48 patients in Germany*. Eur J Haematol 1998; 61: 71-6.
14. Mazzuconi MG, De Sanctis V, Chistolini A, Diagoni F, Mandelli F. *Therapy with anagrelide in patients affected by essential thrombocythemia: preliminary results*. Haematologica 1992; 66: 315-17.
15. Balduini CL, Bertolino G, Noris P, Ascarì E. *Effect of anagrelide on platelet count and function in patients with thrombocytosis and myeloproliferative disorders*. Haematologica 1992; 77: 40-3.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Jolanta Włeczorek**  
Klinika Hematologii  
Onkologii i Chorób Wewnętrznych  
Akademii Medycznej w Warszawie  
ul. Banacha 1a  
02-097 Warszawa  
tel./fax (022) 659 75 77