

615.7/-001.28-84/

DEXRAZOXAN A JEHO MOŽNOSTI OCHRÁNIT LIDSKÝ ORGANISMUS PŘED POŠKOZENÍM ZÁŘENÍM A CYTOSTATIKY

¹ Doc. MUDr. Milan BLÁHA, CSc., ² RNDr. Jiřina VÁVROVÁ, CSc., ² doc. MUDr. Pavel PETÝREK, CSc., ¹ doc. MUDr. Jaroslav MALÝ, CSc.,

³ MUDr. Jiří HAK, ³ doc. MUDr. Zdeněk SLAVÍK, CSc., ⁴ MUDr. Stanislav FILIP, CSc.

¹ II. interní klinika Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

(přednosta: prof. MUDr. Vladimír Pidman, DrSc.)

² Vojenská lékařská akademie J.E. Purkyně, Hradec Králové

(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

³ Dětská klinika Lékařské fakulty UK, Hradec Králové

(přednosta: doc. MUDr. Eva Pařízková, CSc.)

⁴ Onkologická a radioterapeutická klinika FN, Hradec Králové

(přednosta: MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

Možnosti ochránit lidský organismus před zářením při mimořádných okolnostech jsou omezené. Během posledních třiceti let byly intenzivně hledány vhodné látky omezující škodlivý efekt záření na normální tkáň, případně urychlující regeneraci poškozených tkání.

Aplikace gamafosu (v americké literatuře označovaného jako WR 2721) - v současné době nejúčinnější radioprotektivní látky obsahující síru - významně zvyšuje přežívání letálně ozářených myší. Dávku redukující faktor (DRF) byl stanoven 1,7-2 (7). Ukázal se také rozdílný efekt gamafosu na zdravou a nádorovou tkáň. Příčinou diferencované ochrany gamafosu na zdravé tkáň (DMF - dávku modifikující faktor je roven 1,5-3) a solidní novotvar (DMF je roven 1) je vedle sníženého přívodu krve z důvodů nedostatečné vaskularizace i obtížnější přestup gamafosu přes buněčnou membránu nádorových buněk (11). Klinickému použití gamafosu brání jeho toxicita.

Další skupinou radioprotektivních látek jsou tzv. biologické radioprotektivní látky, jejichž efekt je obvykle největší při aplikaci 20-24 hodin před ozářením. Mezi tyto radioprotektory patří např. Glukan, Broncho-Va-

xom, Ribomunyl nebo Prodigiozan. Radioprotektivní účinek těchto látek je menší než klasických chemických radioprotektiv, DRF je obvykle 1,2. Tyto imunomodulační látky urychlují především obnovu krvetvorby poškozené zářením a zvyšují imunologickou obranu ozářeného organismu (10).

V poslední době se objevila nová možnost, jak ochránit lidský organismus před vedlejšími účinky záření a antracyklinových cytostatik (jež se při léčbě nádorů velmi často užívají). Jde o podání dexrazoxanu (nyní u nás klinicky užívaného jako Cardioxane firmy Euro-cetus).

Dexrazoxan je piperazinový derivát, který byl připraven jako d-enantiomer racemické sloučeniny známé jako razoxan. Chemicky se jedná o 1,2-bis(3,5-dioxo-1-piperazinyl)propan.

Dexrazoxan podléhá intracelulární hydrolýze na chelační látku podobnou EDTA (etylendiaminotetraoctová kyselina). Tato látka dychtivě váže intracelulární železo, měď a zinek. Protože železo katalyzuje reakce vedoucí ke vzniku kyslíkových radikálů, je působením dexrazoxanu jejich tvorba omezena. Tím se snižuje riziko poškození tkáně těmito radikály. Chelační látka

vzniklá v buňce z dexrazoxanu je silně polární a může jen obtížně pronikat buněčnou membránou. Je tak ztížen únik látky z buňky, zaručena její dostatečná koncentrace a protražovaný chelační účinek (6). Pokud jde o srdce, soudí se, že poškození antracyklinovými cytostatiky, případně zářením, vzniká účinkem kyslíkových radikálů uvolňovaných při nitrobuněčných reakcích. Protože tkáň srdeční je na rozdíl od některých jiných chudá na antioxidační enzymy (např. superoxidismutázu, glutathion peroxidázu), projeví se toxický účinek kyslíkových radikálů nejvíce na srdci (3).

Morfologicky se tyto změny projeví vakuolizací, zduřením buňky, nakonec jejím zánikem. Následně se množí vazivo. Klinickým korelátem jsou u lidí poruchy srdečního rytmu, vznik kardiomyopatie - ta vyústí v srdeční selhání (2).

Snaha čelit všem těmto poškozením je velmi aktuální. Při řadě nehod je ozářeno mediastinum, ale i při léčbě mnoha maligních tumorů je toto záření nutné (karcinomy plic, mammy, maligní lymfomy a další). Radiační poškození zahrnuje celé spektrum symptomatologie, což je následek patofyziologických změn. Celý komplex změn popsal nedávno např. Fajardo (1) - jde o poškození akutní i pozdní, poškození mediastina, plic, perikardu, myokardu, endokardu, chlopní, koronárních tepen.

Pokud jde o srdce, lze rozdělit toxické účinky záření a cytostatik takto:

Poškození akutní - projevuje se nejčastěji vznikem arytmií. Vzniká za minuty nebo hodiny po ozáření a podání cytostatik.

Poškození subakutní - myocarditis toxica, pericarditis, ev. exudativa. Vzniká po poškození za dny až týdny.

Poškození chronická - postupný vývoj kardiomyopatie je nejčastější. Vzniká za týdny až měsíce.

Poškození pozdní - vznikají za více nežli pět let a projevuje se srdečním selháváním.

Takto popsala změny na srdci doc. Hrstková (4). Zaujaly ji zejména změny pozdní, které u dětské populace, kde lze čím dál častěji docílit vyléčení maligních procesů, dodatečně likvidují výsledky obtížné práce lékařů a působí smrt malých pacientů již "vyléčených" při malignitách.

Sledování změn a jejich prevence je obtížná. V klinice se ke sledování využívá:

- pravidelné hodnocení klinického stavu
- monitorování EKG
- ultrazvukové vyšetření: je kardinální důležitosti, zejména posouzení ejekční frakce levé komory v čase
- vyšetření pomocí radioaktivních izotopů (RNA - radionuclid angiography)
- endomyokardiální biopsie.

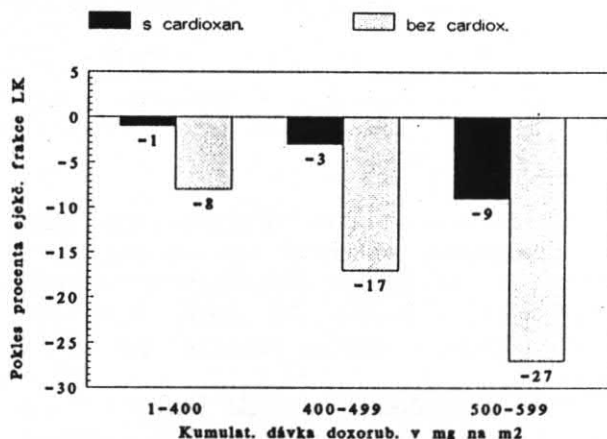
Veškerá chemoterapie tumorů vyvolává řadu vedlejších účinků a může být potencována radiací. To je dobře známo především po podání antracyklinových chemoterapeutik (3, 5, 8, 9). Před lety to bylo prokázáno u adriamycinu (doxorubicin) a zjistilo se, že jde o účinek závislý na dávce. Předchozí nemoci vedou k tomu, že postižený je ještě citlivější (chlopní vady,

koronární postižení, infarkt myokardu, hypertenze, věk nad 70 let, předchozí iradiace mediastina atd.). Obecně se udává, že nebezpečí stoupá prudce po kumulativní dávce adriamycinu 450 mg na m² povrchu těla. Konečným efektem poškození zářením a antracykliny je fibróza srdečního svalu, záření však více postihuje endokard a vede k ischemii poškozením mikrocirkulace. Adriamycin poškozuje myocyty a vede k jejich fibróze (1).

V poslední době byly publikovány práce, které prokazují jasný klinický efekt cardioxanu, zejména při ochraně srdečního svalu, a to před podáním antracyklinových cytostatik (5, 8, 9, 11). Klinický význam je jasný zejména u dětí, kde je nebezpečí ireverzibilního poškození po letech značné.

Přípravek Cardioxane je dodáván v klinickém balení po 500 mg. Jeho ředěním vznikne roztok o pH 1,6 - je tedy nemožné podat ho do periferní žíly. Upravíme ho fosfátovým pufrům nebo prostě vpícháme obsah 4 originálních lahviček do 500 ml Ringerova laktátu. Pak lze roztok podat nitrožilně. Po jeho podání má následovat pauza asi 20-30 minut, potom se podává cytostatická léčba.

Řada prací prokázala velmi dobrý ochranný efekt cardioxanu jak v experimentálních studiích, tak u lidí (2-5). Při použití tohoto léku lze bez obav buď zvýšit celkovou dávku cytostatik a tím docílit většího antitumorózního efektu, anebo podat neredukovanou dávku i u lidí stigmatizovaných, kde lze očekávat prudší vedlejší efekty adriamycinu či záření.



Obr. 1 Kumulativní dávka doxorubicinu - podání bez a s cardioxanem (11)

S podáním cardioxanu jsme získali vlastní zkušenosti. Předběžné výsledky odpovídají jiným pracím: jeho efekt na ochranu srdečního svalu je zcela zřejmý. Lék byl podán 14 dospělým a 21 dětem v případech hematologických malignit. K sledování ochranného efektu jsme nepoužívali hodnocení pomocí biopsie srdečního svalu nebo DNA. Ostatní ukazatele však statisticky významně prokázaly:

Cardioxane má preventivní efekt, takže lze podat vyšší kumulativní dávku chemoterapie.

Cardioxane dovoluje podat i u rizikových skupin pacientů stigmatizovaných vedlejší chorobou (viz výše)

nebo při vyšším věku dávky léků, které by jinak byly nebezpečné. Definitivní výsledky budeme publikovat po rozšíření sestavy.

Vojensky významná bude i otázka preventivního podání dexrazoxanu před ozáření. Tato otázka není dosud dořešena, ačkoli se o ní nepřímo práce řady autorů zmiňují. Bude třeba přesných experimentů na zvířatech ve vhodných modelových sestavách a z nich bude jistě možno extrapolovat na lidi.

Souhrn

Ochranných účinků dexrazoxanu lze využít při léčbě maligních tumorů, zejména jde o otázku ochrany při ozáření mediastinu a podání kardiotoxických léků, zejména antracyklinové řady (doxorubicin). Této vlastnosti lze využít k posílení účinnosti protinádorové léčby a podat vyšší kumulativní dávku antracyklinů nebo zařadit antracykliny do chemoterapeutických schémat i u lidí, kde je zvýšené riziko toxicity (předchozí radiace na mediastinum, vyšší věk, řada srdečních chorob nebo diabetes mellitus). Léčba je dobře tolerována obvykle i při kumulativní dávce 500 mg na 1 m² (viz obr. 1) (11).

Provéřit bude třeba řadu bližších aspektů a konkrétních možností využít dexrazoxan k ochraně před ozáření pro vojenské účely. Zatímco ochranný vliv cardioxanu před aplikací zejména antracyklinových cytostatik i záření je již s úspěchem využíván v klinické praxi, o radioprotektivním efektu je známo méně (přesto i zde je již některými autory v klinice využíván). Mechanismus kardiomyopatie vznikající po antracyklinových cytostatikách a po ozáření není zcela shodný. V obou případech je škodlivý efekt způsoben kyslíkovými radikály. V případě antracyklinů cardioxan váže železo, které potom nemůže s antracykliny tvořit komplexy, při kterých vznikají toxické radikály. Úloha vazby železa v případě radioprotekce není tak jasná.

Provéřit bude třeba nejen radioprotektivní efekt cardioxanu z hlediska myokardu, ale i jeho možný radioprotektivní efekt na radiosenzitivní tkáně a možnost radioprotekce při celotělovém ozáření.

Literatura

1. FAJARDO, L.: Pathology of radiation-induced disease. In: Bricker, T. J. et al.: Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. Ads.: New York, Wiley-Liss 1993, s. 7-15.
 2. HASINOFF, B. B.: The interaction of the cardioprotective agent ICRF-187. Agents Actions, 26, 1989, s. 378-385.
 3. BRICKER, J. T. - GREEN, D. M. - D'ANGIO, G. J.: Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. Ads.: New York, Wiley-Liss rok ??, s. 7-15.
 4. HERMAN, E. H. - FERRANS, V. J.: Preclinical rationale for the use of ICRF-187 (Cardioxane) as cardioprotector. In: Clinical application of ICRF-187, Amsterdam, EuroCetus 1992, s. 5-11.
 5. HRSTKOVÁ, J.: Klinické využití Cardioxanu k prevenci poškození srdce u dětí. Seminář firmy EuroCetus, Vídeň 1993.
 6. KLENER, P.: Dexrazoxanum. Remedia, 4, 1994, s. 88-92.
 7. KONING, J. et al.: Cardioxane ICRF-187. Towards anticancer drug specificity through selective toxicity reduction. Cancer Treat. Rev., 18, 1991, č. 5, s. 1-19.
 8. KUNA, P.: Ochranný účinek cystaminu a gamafosu při vlivu gama záření a neutronů na savčí organismus. [Doktorandská disertace]. Hradec Králové 1985. 318 s. VLVDÚ JEP.
 9. MAREŠOVÁ, J. et al.: Kardioprotektivní účinek Cardioxanu (ICRF 187) při léčbě antracyklinovými cytostatiky a možnosti jeho sledování. Prakt. Lék., 74, 1994, s. 24-25.
 10. SPEYER, J. L. - GREEN, M. D. - ZELENICH-JACQUOTTE, A.: ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. J. clin. Oncol., 10, 1992, s. 117-127.
 11. VÁVROVÁ, J.: Imunomodulační látky v protekci a léčbě nemoci z ozáření. [Habilitační práce]. Hradec Králové 1993. 99 s. VLVDÚ JEP.
 12. YUHAS, J. M.: A more general role for WR-2721 in cancer therapy. Br. J. Cancer, 41, 1980, s. 832-834.
- Další citace jsou k dispozici u autorů.

Klíčová slova: Dexrazoxan; Radioprotekce; Ozáření.

Do redakce došlo 18. 7. 1994