

## Κεφάλαιο 56

# Αντίδοτα και φάρμακα διάσωσης από την τοξικότητα της θεραπείας και τις επιπλοκές

Γ. Πανάγος

### ΛΕΥΚΟΒΟΡΙΝΗ

*Συνώνυμα:* Calcium Folate, Citrovorum factor, Φυλλινικό ασβέστιο, LEUCOVORIN® Vials 15mg, Vials 30mg, Vials 50mg, Vials 100mg, Vials 200mg, Tabl 15mg, Tabl 25mg, Caps 15mg.

Η λευκοβορίνη κατατάσσεται στους παράγοντες για τη μείωση της τοξικότητας της κυτταροστατικής θεραπείας.

#### *Μηχανισμός δράσης*

Η λευκοβορίνη είναι το άλας ασβεστίου του 5-φορμυλοτετραϋδροφολικού οξέος. Είναι δραστικός μεταβολίτης του φολικού οξέος και αποτελεί βασικό συνένζυμο για την σύνθεση των πυρινηκών οξέων κατά την κυτταροτοξική θεραπεία. Το φυλλινικό ασβέστιο και οι ανταγωνιστές του φολικού οξέος μοιράζονται τους ίδιους διαμεμβρανικούς φορείς μεταφοράς και ανταγωνίζονται για την είσοδό τους εντός των κυττάρων με αποτέλεσμα η περίσσεια λευκοβορίνης να διεγείρει την έξοδο των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος από τα κύτταρα. Προστατεύει επίσης τα κύτταρα από γτην δράση των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος μέσω του κορεσμού της δεξαμενής των αναχθέντων φολικών που προκαλεί. Η λευκοβορίνη χρησιμεύει σαν πηγή προαναχθέντος τετραϋδροφολικού οξέος παρακάμπτοντας έτσι τον αποκλεισμό των ανταγωνιστών και εφοδιάζοντας τις ποικίλλες μορφές συνενζύμων του φυλλικού οξέος.

Η λευκοβορίνη χρησιμοποιείται επί-

σης συχνά στην βιοτροποποίηση των φθοριοπυριμιδινών ώστε να επαυξάνεται η κυτταροτοξική τους δράση. Αυτό επιτυγχάνεται με την σταθεροποίηση του συμπλέγματος φθοριοουρακίλης-θυμιδυλικής συνθετάσης μέσω αύξησης της ενδοκυττάριας δεξαμενής φυλλικού οξέος.

#### *Φαρμακοκινητική*

#### *Απορρόφηση*

Μετά την ενδομυϊκή χορήγηση υδατικού διαλύματος λευκοβορίνης η συστηματική διαθεσιμότητα είναι παρόμοια με εκείνη που επιτυγχάνεται μετά την ενδοφλέβια χορήγηση πλην των μικρότερων μέγιστων επιπέδων ορού ( $C_{max}$ ). Η βιοδιαθεσιμότητα μετά την από το στόμα ή την παρεντερική χορήγηση είναι παρόμοια. Το 90% περίπου των συνολικών αναχθέντων φυλλικών αναγνωρίζεται ως 5-μεθυλοτετραϋδροφολικό 30 λεπτά μετά την από το στόμα χορήγηση ενώ μόνο το 72% μετά την ενδομυϊκή χορήγηση. Ο χρόνος ημιζωής της λευκοβορίνης μετά την επίτευξη των μέγιστων επιπέδων ορού είναι 35-45 λεπτά ανεξαρτήτως οδού χορήγησης. Τα μέγιστα επίπεδα ορού των τετραϋδροφολικών επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά την από το στόμα χορήγηση και 40 λεπτά μετά την παρεντερική χορήγηση.

#### *Μεταβολισμός*

Η λευκοβορίνη είναι ρακεμικό μείγμα όπου η L-μορφή είναι το δραστικό εναντιομερές. Ο κύριος μεταβολίτης του

φυλικού οξέος είναι το 5-μεθυλοτετρα-  
υδροφυλικό οξύ που παράγεται κυρίως  
στο ήπαρ και τον εντερικό βλεννογόνο.

#### *Κατανομή*

Ο όγκος κατανομής του φυλικού οξέος  
δεν είναι γνωστός. Τα μέγιστα επίπεδα  
ορού της μητρικής ουσίας (D/L-5-formyl-  
tetrahydrofolic acid, folinic acid) επιτυγ-  
χάνονται 10 λεπτά μετά την ενδοφλέβια  
χορήγηση. Η AUC του L-5-φορμυλοτε-  
τραυδροφυλικού οξέος και του 5-μέθυ-  
λοτετραυδροφυλικού οξέος είναι  $28,4 \pm 3,5$   
 $\text{mg}\cdot\text{min}/\text{l}$  και  $129 \pm 112 \text{ mg}\cdot\text{min}/\text{l}$  μετά δόση  
25 mg. Το μη δραστικό D-ισομερές ανευ-  
ρίσκεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις  
από το L-5-φορμυλοτετραυδροφυλικό  
οξύ.

#### *Απομάκρυνση*

Ο χρόνος ημιζωής απομάκρυνσης της  
δραστικής L-μορφής είναι 32-35 λεπτά  
και της μη δραστικής D-μορφής 352-485  
λεπτά. Ο συνολικός τελικός χρόνος ημι-  
ζωής των δραστικών μεταβολιτών μετά  
παρεντερική χορήγηση είναι περίπου 6  
ώρες.

#### *Απέκκριση*

Το 80-90% απεκκρίνεται στα ούρα με  
την μορφή 5- και 10-φορμυλοτετραυδρο-  
φολικών αδρανών μεταβολιτών και 5-8%  
δια των κοπράνων.

#### *Ενδείξεις*

Ως αντίδοτο ανταγωνιστών του φυλ-  
λικού οξέος όταν αυτοί χορηγούνται σε  
μεγάλες δόσεις (π.χ. μεθοτρεξάτη, πε-  
μετρεξάτη) σε νεοπλασματικά νοσήμα-  
τα των ενηλίκων και των παιδιών ή επί  
υπερδοσολογίας και την εξουδετέρωση  
της δράσης τους και την διάσωση από  
την βαρεία, και συχνά θανατηφόρο, το-  
ξικότητα. Σε συνδυασμό με την Φθοριο-  
ουρακίλη ή τα προφάρμακά της (καπε-  
σιταμπίνη, τεγκαφούρη, ουρακίλη-τεγ-  
καφούρη) για την επαγωγή του  
κυτταροτοξικού της αποτελέσματος. 986

ροτοξικού της αποτελέσματος. Επίσης  
στη θεραπεία μεγαλοβλαστικών αναι-  
μιών από έλλειψη φυλικού οξέος όταν  
η από του στόματος λήψη του τελευταί-  
ου είναι αδύνατη ή η θεραπεία είναι α-  
ναποτελεσματική. Δεν ανταγωνίζεται  
την αντιμικροβιακή δράση της τριμεθο-  
πρίμης.

#### *Αντενδείξεις*

Γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο  
ή τα έκδοχα. Κακοήθης αναιμία Biermer,  
μεγαλοβλαστική αναιμία ή άλλες αναι-  
μίες που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης  
B<sub>12</sub>. Όσον αφορά στην κύηση και την γα-  
λουχία δεν υπάρχουν γνωστές αντενδεί-  
ξεις για την χρήση της λευκοβορίνης.

#### *Ειδικές προφυλάξεις*

Η ενέσιμη μορφή πρέπει αποκλειστικά  
αν χρησιμοποιείται για ενδομυϊκή ή εν-  
δοφλέβια χρήση και δεν πρέπει να χρη-  
σιμοποιείται ενδορραχιαίως. Σε περι-  
πτώσεις που χορηγήθηκε ενδορραχιαία  
για την αντιμετώπιση υπερδοσολογίας ή  
τοξικότητας οδήγησε στο θάνατο των  
αρρώστων. Κατά την ενδοφλέβια  
χορήγηση δεν πρέπει να χορηγείται με  
ρυθμό μεγαλύτερο των 160 mg λευ-  
κοβορίνης ανά λεπτό λόγω της ποσό-  
τητος του ασβεστίου που περιέχεται στο  
σκεύασμα. Η θεραπεία με λευκοβορίνη  
μπορεί να συγκαλύψει την εικόνα της  
κακοήθους αναιμίας ή άλλων αναιμιών  
που οφείλονται σε έλλειψη βιταμίνης  
B<sub>12</sub>. Πολλά από τα κυτταροτοξικά φάρ-  
μακα που αναστέλλουν άμεσα ή έμμεσα  
την σύνθεση του DNA (υδροξυκαρβα-  
μίδη, κυταραβίνη, θειογουανίνη, μερκα-  
πτοπουρίνη) οδηγούν σε μακροκυττά-  
ρωση για την οποία δεν πρέπει να χο-  
ρηγείται θεραπευτικά λευκοβορίνη. Σε  
επιληπτικούς αρρώστους υπό θεραπεία  
με φαινοβαρβιτάλη, φενυντοΐνη, πριμι-  
δόνη ή σουξινιμίδια υπάρχει κίνδυνος  
αύξησης της συχνότητας εμφάνισης ε-

της συχνότητας εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων λόγω μείωσης των επιπέδων των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα. Κατά την θεραπεία των αρρώστων αυτών με λευκοβορίνη, καθώς και μετά την διακοπή της, συνιστάται επισταμένη κλινική παρακολούθηση, συχνότερες μετρήσεις των επιπέδων των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο πλάσμα και κατάλληλη προσαρμογή της δόσεως των αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες*

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις*

*Διαταραχές του ανοσού συστήματος:* Αλλεργικές αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις και ουρτικάρια, πολύ σπάνια (<0,01%).

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* Σπάνια (0,01-0,1%) αϋπνία, διέγερση, και κατάθλιψη μετά από υψηλές δόσεις.

*Νευρολογικές διαταραχές:* Σπάνια (0,01-0,1%) αύξηση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων.

*Γαστρεντερολογικές διαταραχές:* Σπάνια (0,01-0,1%) μετά από υψηλές δόσεις.

*Συστηματικές διατάραχές:* Ασυνήθεις (0,1-1%) πυρετός μετά ενδοφλέβια χορήγηση λευκοβορίνης.

*Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν στη συνδυασμένη θεραπεία με φθοριοουρακίλη*

Το προφίλ ασφαλείας εξαρτάται από το χορηγούμενο σχήμα φθοριοουρακίλης και την προκαλούμενη αύξηση της τοξικότητας της φθοριοουρακίλης.

*Συστηματικές διατάραχές:* Βλεννογονίτιδα, στοματίτιδα και χελίτιδα.

*Γαστρεντερικές διαταραχές:* Πολύ συχνά (>10%) ναυτία και έμετος. Διάρροια σε εβδομαδιαία σχήματα.

*Υπερδοσολογία*

Δεν έχουν καταγραφεί επιπλοκές ή ανεπιθύμητα συμβάματα σε αρρώστους που πήραν σημαντικά υψηλότερη από την συνιστώμενη δόση λευκοβορίνης. Μεγάλες δόσεις λευκοβορίνης μπορεί να μηδενίσουν τη θεραπευτική επίδραση των ανταγωνιστών του φυλικού οξέος. Επί υπερδοσολογίας του συνδυασμού φθοριοουρακίλης και λευκοβορίνης η εμφανιζόμενη τοξικότητα αντιμετωπίζεται όπως εκείνη της φθοριοουρακίλης.

*Ασυμβατότητες*

Ασυμβατότητες έχουν παρατηρηθεί μεταξύ των ενέσιμων μορφών της λευκοβορίνης και των ενέσιμων μορφών δροπεριδόλης (άμεση καθίζηση όταν αναμειγνύονται στην σύριγγα ή χορηγούνται εν σειρά ενδοφλέβια δίχως να έχει προηγηθεί έκπλυση του συστήματος και της φλέβας με φυσιολογικό ορό), φθοριοουρακίλης (άμεση καθίζηση όταν αναμειγνύονται στην σύριγγα ή αραιώνονται στην ίδια φιάλη φυσιολογικού ορού ή διαλύματος δεξτρόζης 5%), φουσκοκαρβόνης (θόλωση του διαλύματος όταν αναμειγνύονται) και μεθοτρεξάτης.

*Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Ως αντίδοτο των ανταγωνιστών του φυλικού οξέος (συνήθως της μεθοτρεξάτης) χορηγούνται ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως σε στάγδην έγχυση 120 mg σε τμηματικές δόσεις μέσα σε 12-24 ώρες. Έναρξη χορήγησης συνήθως 24 ώρες μετά την έναρξη της έγχυσης της μεθοτρεξάτης. Ακολουθεί λήψη από του στόματος 15 mg/6ωρο για 2-8 δόσεις ανάλογα με τη δόση της χορηγηθείσας μεθοτρεξάτης. Σε μεγαλοβλαστική αναιμία 3-6 mg/ 24ωρο ενδομυϊκώς.

## **ΟΥΡΟΜΙΤΕΞΑΝΗ**

*Συνώνυμα:* Sodium 2-mercaptoethane sulfonate, Mesna, UROMITEXAN® Vials 200mg, Vials 400mg, 1.000mg, Tabl 400mg,

Tabl 600mg.

Η ουρομιτεξάνη δρά σαν παράγων προστατευτικός του ουροθηλίου. Οι ελεύθερες σουλφυδριλικές της ομάδες αντιδρούν με την ακρολεΐνη, που είναι μεταβολίτης της κυκλοφωσφαμίδης και της ιφωσφαμίδης και ενέχεται στην πρόκληση της αιματοουρίας, οδηγώντας στο σχηματισμό μη-τοξικού θειοαιθέρος που αποβάλλεται με τα ούρα.

Η ουρομιτεξάνη είναι σουλφυδριλική ένωση που χορηγούμενη ενδοφλέβια αποβάλλεται ταχύτατα δια της ουροφόρου οδού. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση οξειδούται σχηματίζοντας δισουλφιδικούς δεσμούς και μετατρέπεται σε αδρανές διμερές (διμέσνα). Το μέσνα και το διμέσνα είναι πολύ υδρόφιλες ενώσεις ώστε υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν διέρχονται την κυτταρική μεμβράνη και έτσι εξηγείται η το ότι δεν ανταγωνίζονται την αντινεοπλασματική δράση των αλκυλιούντων παραγόντων.

Η αδρανής μορφή, το διμέσνα, διηθείται διά των νεφρικών σπειραμάτων και επαναπορροφάται στα νεφρικά σωληνάκια, όπου το ένα τρίτο ανάγεται από την αναγωγή της γλουτοθειόνης στη δραστική μορφή (ουρομιτεξάνη ή μέσνα). Εντός του ουροποιητικού συστήματος οι σουλφιδριλικές ομάδες της ουρομιτεξάνης συνδέονται με τις τελικές μεθυλομάδες της ακρολεΐνης με διπλό δεσμό σχηματίζοντας μη τοξικό θειοαιθέρα. Η παρουσία ουρομιτεξάνης στα ούρα εμποδίζει την αυθόρμητη διάσπαση της κυκλοφωσφαμίδης σε ακρολεΐνη. Στο πειραματικό μοντέλο Sprague-Dawley που χρησιμοποιεί αρουραίους η χρήση της ουρομιτεξάνης πέραν της μείωσης της συχνότητας εμφάνισης χημικής κυστίτιδος μειώνει σημαντικά και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της ουροδό-

χου κύστεως.

Η ουρομιτεξάνη απορροφάται καλά όταν χορηγείται από το στόμα αλλά δεν επιτυγχάνονται ικανοποιητικές συγκεντρώσεις στα ούρα. Έχει δυσάρεστη γεύση που μπορεί να επηρεάζει αρνητικά την συμμόρφωση των αρρ/ωστων ειδικά όταν συγχωρηγείται χημειοθεραπεία που προκαλεί ναυτία ή/και έμμετο. Η ουρομιτεξάνη χορηγείται ενδοφλέβια και κατά προτίμηση σε τρεις δόσεις. Η αρχική δόση φορτίσεως ισοδύναμη με το 20% (βάρος προς βάρος) της δόσεως της ιφωσφαμίδης δίδεται 15 λεπτά πριν τη χορήγηση της ιφωσφαμίδης, και ακολουθείται από 2 ισοδύναμες δόσεις 4 και 8 ώρες μετά την χορήγηση της ιφωσφαμίδης. Όταν χρησιμοποιείται με κυκλοφωσφαμίδα οι δόσεις της ουρομιτεξάνης κυμαίνονται από το 60% ως το 120% της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης 15 λεπτά πριν, 4 ώρες και 8 ώρες μετά. Ο χρονισμός των δόσεων της ουρομιτεξάνης έχει μεγάλη σημασία για την προστασία από την τοξικότητα των ουροφόρων οδών καθώς ο χρόνος ημιζωής της ουρομιτεξάνης είναι 35 λεπτά ενώ της κυκλοφωσφαμίδης 4 ώρες.

*Ενδείξεις*

Η χορήγηση ουρομιτεξάνης ενδείκνυται για την προστασία των ουροφόρων οδών από την τοξικότητα των οξαζοφωσφορινών (κυκλοφωσφαμίδα, ιφωσφαμίδα). Η ταυτόχρονη χορήγηση ουρομιτεξάνης συνίσταται σε όλες τις περιπτώσεις κυτταροστατικής αγωγής με ιφωσφαμίδα και θεραπείας με δόσεις άνω των 10mg/kg κυκλοφωσφαμίδης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένους κινδύνους, όπως: προηγούμενη ακτινοθεραπεία στην περιοχή της ελάσσονος πύελου, εμφάνιση κυστίτιδας κατά τη διάρκεια προηγούμενης αγωγής με κυ-

κλοφωσφαμίδη ή ιφωσφαμίδη, ή με ιστορικό παθήσεων του ουροποιητικού. Ειδικότερα οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με οξαζοφωσφορίνες πρέπει να προστατεύονται με ουρομιτεξάνη προς αποφυγή του κινδύνου της καρκινογόνου δράσης των οξαζοφωσφορινών στην ουροδόχο κύστη.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Η τοξικότητα της ουρομιτεξάνης είναι ελάχιστη. Κύριες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι διάρροια, κεφαλαλγία, και ισχιαλγία.

#### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Χορηγείται ποσότητα ουρομιτεξάνης ίση με το 20% της δόσης της ιφωσφαμίδης στις ώρες 0, 4 και 8 ενδοφλέβια. Από το στόμα χορηγείται η διπλή δόση μαζί με Coca Cola.

### **ΑΜΙΦΟΣΤΙΝΗ**

*Συνώνυμα:* Amifostine, ETHYOL® Vials 500mg.

Η αμιφοστίνη δρα σαν κυτταροπροστατευτικός παράγων του νεφρικού παρεγχύματος από την τοξική δράση της σισπλατίνης και των φυσιολογικών ιστών της στοματικής κοιλότητας από την τοξική δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.

Η αμιφοστίνη είναι προφάρμακο που αποφωσφορυλιώνεται από την αλκαλική φωσφατάση των ιστών προς φαρμακολογικά ενεργό ελεύθερο θειόλο-μεταβολίτη. Θεωρείται ότι ο μεταβολίτης αυτός είναι υπεύθυνος για την μείωση της αθροιστικής νεφροτοξικότητας της σισπλατίνης και την μείωση της τοξικότητας της ακτινοβολίας στους φυσιολογικούς ιστούς της στοματικής κοιλότητας. Η ικανότητα της αμιφοστίνης να προστατεύει σε μεγαλύτερο βαθμό τους φυσιολογικούς ιστούς αποδίδεται στην μεγαλύτερη δραστηριότητα αλκα-

λικής φωσφατάσης των τριχοειδών αγγείων, το υψηλότερο pH, και την καλύτερη αγγείωση των φυσιολογικών ιστών κατ' αντίθεση προς τους νεοπλασματικούς ιστούς, που οδηγούν στην ταχύτερη παραγωγή του δραστικού θειόλο-μεταβολίτη καθώς και στον υψηλότερο ρυθμό πρόσληψής του από τα κύτταρα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του θειόλο-μεταβολίτη στους φυσιολογικούς ιστούς οδηγούν στην σύνδεσή του με ενεργούς μεταβολίτες της σισπλατίνης και την εν συνεχεία αδρανοποίηση και αποδόμησή τους.

#### *Φαρμακοκινητική*

Η αμιφοστίνη αποκαθαίρεται ταχέως από το πλάσμα με χρόνο ημιζωής κατανομής μικρότερο του ενός λεπτού και χρόνο ημιζωής απομάκρυνσης 8 λεπτών. Έξη λεπτά μετά τη χορήγηση του φαρμάκου λιγότερο από 6% παραμένει στο πλάσμα. Μεταβολίζεται ταχύτατα σε δραστικό ελεύθερο θειόλο-μεταβολίτη. Εν συνεχεία παράγεται ο λιγότερο δραστικός δισουλφιδικός μεταβολίτης. Μετά την ταχεία (σε 10 δευτερόλεπτα) χορήγηση δόσεως 150 mg/m<sup>2</sup>, η νεφρική απέκκριση του μητρικού φαρμάκου και των δύο του μεταβολιτών είναι χαμηλή κατά την πρώτη ώρα μετά την χορήγηση και αντιπροσωπεύει το 0,69%, το 2,64% και το 2,22% της χορηγηθείσας δόσης για κάθε μία από τις 3 μορφές αντίστοιχα. Στο μυελό των οστών ανευρίσκονται μετρήσιμα επίπεδα του ελεύθερου θειόλο-μεταβολίτη 5-8 λεπτά μετά την ενδοφλέβια χορήγηση.

#### *Ενδείξεις*

Μείωση του κινδύνου λοίμωξης και νεφρικής βλάβης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία με συνδυασμό κυκλοφωσφαμίδης και σισπλατίνης σε προχωρημένο καρκίνο των ωο-

θηκών. Μείωση της επίπτωσης της μέτριας και σοβαρής ξηροστομίας σε αρρώστους που υποβάλλονται σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου όταν στο πεδίο της ακτινοβολίας περιλαμβάνεται σημαντικό μέρος της παρωτίδος.

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή τα έκδοχα (μαννιτόλη). Εγκυμοσύνη, θηλασμός. Αφυδάτωση, υπόταση. Νεφρική, ηπατική ανεπάρκεια. Σε παιδιά και άτομα άνω των 70 ετών (δεν υπάρχει εμπειρία).

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Υπόταση συνολικά στο 61% των αρρώστων υπό θεραπεία με σισπλατίνη για καρκίνο των ωθηκών (βαθμού 3 ή 4 στο 8%) και στο 50% του συνόλου των αρρώστων υπό ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (βαθμού 3 ή 4 στο 3%) (αντιμετωπίζεται με χορήγηση χλωριονατριούχου ορού και κατάλληλη τοποθέτηση του ασθενούς). Ναυτία και έμετοι συνολικά στο 96% των αρρώστων υπό θεραπεία με σισπλατίνη για καρκίνο των ωθηκών (βαθμού 3 ή 4 στο 30%) και στο 53% του συνόλου των αρρώστων υπό ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (βαθμού 3 ή 4 στο 8%). Έξαψη, ρίγος, ζάλη, υπνηλία, λόξυγγας, πταρμοί, υπασβεστιαϊμία, αλλεργικές αντιδράσεις. Κλινικά σημαντική υπασβεστιαϊμία εμφανίζεται σπάνια (<1%).

#### *Αλληλεπιδράσεις*

Δεν υπάρχει εμπειρία, η ταχεία όμως κάθαρση του φαρμάκου ελαχιστοποιεί τέτοιους κινδύνους. Πιθανή συνέργεια με αντιυπερτασικά φάρμακα.

#### *Προσοχή στη χορήγηση*

Επαρκής ενυδάτωση πριν τη χορήγηση και παραμονή του ασθενούς σε ύπτια

θέση κατά την έγχυση. Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και διακοπή της χορήγησης σε σημαντική πτώση της. Διακοπή της αντιυπερτασικής αγωγής 24 ώρες πριν τη χορήγηση. Η διάρκεια της έγχυσης να μην υπερβαίνει τα 15 λεπτά. Χορήγηση δεξαμεθαζόνης και αντιεμετικών φαρμάκων πριν και κατά τη χορήγηση. Παρακολούθηση της στάθμης του ασβεστίου.

#### *Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

Δόση 910 mg/m<sup>2</sup> σε ενδοφλέβια έγχυση 15 λεπτών άπαξ ημερησίως, 30 λεπτά πριν τη χορήγηση της χημειοθεραπείας. Εάν το φάρμακο χορηγείται για τη μείωση της νεφροτοξικότητας της σισπλατίνης η δόση προσαρμόζεται ανάλογα με τη δόση της τελευταίας.

#### *Υπερδοσολογία*

Στις κλινικές μελέτες επί ενηλίκων η μέγιστη χορηγούμενη μονή δόση ήταν 1.300 mg/m<sup>2</sup>. Δεν υπάρχουν πληροφορίες για τοξικότητα με υπέρβαση της δοσολογίας αυτής. Σε μία παιδιατρική κλινική μελέτη χορηγήθηκε δοσολογία μέχρι και 2.700 mg/m<sup>2</sup>. Στις υψηλότερες δοσολογίες παρατηρήθηκαν υπόταση (συνχότερα), άγχος και αναστρέψιμη κατακράτηση ούρων.

#### *Σταθερότητα-Φύλαξη*

Η λυόφιλη σκόνη διατηρείται σε θερμοκρασία 2°-8°C για 24 μήνες. Όταν ανασυσταθεί διατηρείται για 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου και 24 ώρες σε ψυγείο.

#### *Περιορισμοί διάθεσης*

Μόνο για νοσοκομειακή χρήση. Χορηγείται μόνο από φαρμακείο κρατικού νοσοκομείου (ΥΑ 7/809/99, 7/2/1578/02).

#### **ΔΕΞΡΑΖΟΞΑΝΗ**

*Συνώνυμα:* Dexrazoxane, CARDIOXANE®, SAVENE®, Vial 500mg.

Προστατευτικό για την εμφάνιση καρ-

διοτοξικότητα από τη αθροιστική χορήγηση ανθρακυκλινών και για την χημική φλεγμονή και προϊούσα νέκρωση των ιστών στην περιοχή εξαγγείωσης ανθρακυκλινών (δέρμα, υποδόριο, νεύρα, αγγεία, τένοντες, αρθρώσεις). Στην βιβλιογραφία περιγράφεται ότι έχει και αντινεοπλασματική δράση.

#### Μηχανισμός δράσης

Η δεξραζοξάνη έχει δύο κύριους μηχανισμούς δράσης:

1. Πρόληψη καρδιοτοξικότητας από ανθρακυκλίνη: η χηλίωση του σιδήρου ειδικά μέσω του μεταβολίτη ανοικτού δακτυλίου περιορίζει την εξαρτώμενη από τον σίδηρο οξειδωτική καταπόνηση των ελεύθερων ριζών που σχετίζεται με την καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνη.
2. Αντι-νεοπλασματική δράση: αναστολή της τοποϊσομεράσης II.

Δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό καθένας από τους μηχανισμούς αυτούς συνεισφέρει στην προστατευτική δράση της καταστροφής του ιστού μετά την εξαγγείωση από ανθρακυκλίνη. Η χηλική ιδιότητα ευθύνεται πιθανόν για την αυξημένη απέκκριση του σιδήρου και του ψευδαργύρου στα ούρα και για τη μειωμένη συγκέντρωση ασβεστίου, όπως περιγράφεται σε ορισμένες μελέτες.

#### Φαρμακοκινητική

Η δεξραζοξάνη χορηγείται μόνο ενδοφλέβια. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η κινητική της δεξραζοξάνης μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ακολουθεί ένα ανοικτό μοντέλο δύο διαμερισμάτων ανεξάρτητο από το χρονοδιάγραμμα και τη δοσολογία. Οι εμφανείς όγκοι κατανομής είναι 0,13-1,3 l/kg (διάμεση τιμή 0,49 l/kg). Ο όγκος κατανομής είναι ανεξάρτητος της δόσης. Οι περιοχές κάτω από την καμπύλη (AUC) ήταν ανάλογες της δόσης. Η κα-

τανομή στους ιστούς είναι ταχεία, ενώ τα ανώτατα επίπεδα της αμετάβλητης μητρικής ουσίας και του υδρολυμένου φαρμάκου εμφανίζονται στο ήπαρ και τα νεφρά. Το 2% περίπου της δεξραζοξάνης δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

#### Μεταβολισμός

Η δεξραζοξάνη υδρολύεται βραδέως *in vitro* (σε pH 7,4 και θερμοκρασία 37°C) κατά μη ενζυματικό τρόπο, καταλυόμενη από υδροξείδιο στους ενδιάμεσους μεταβολίτες B και C (t½ 8-9 ώρες) και προς ADR-925 (t½ 23 ώρες) που έχει δομή παρόμοια με αυτήν του EDTA και αποτελεί ισχυρό παράγοντα χηλίωσης του σιδήρου με δισθενή κατιόντα ως ιόντα ασβεστίου. Η διϋδροπυριμιδινική αμιδοϋδρολάση (DHPase) που περιέχεται στο διαλυτό κλάσμα ομογενοποιημένων ιστών από το ήπαρ και τους νεφρούς επάγει σημαντικά την υδρόλυση της δεξραζοξάνης προς τους ενδιάμεσους μεταβολίτες B και C αλλά δεν μπορεί να επηρεάσει την πλήρη υδρόλυση προς ADR-925. Η DHPase εμφανίζει στερεοειδικότητα και δρα 4 φορές ταχύτερα στην δεξραζοξάνη απ' ότι στην λεβραζοξάνη, καθώς και ο ενδιάμεσος μεταβολίτης B σχηματίζεται 1,5 φορές γρηγορότερα από το C. Η διϋδροσοτάση (DHOase) καταλύει την πλήρη διάνοιξη των δακτυλίων των ενδιάμεσων μεταβολιτών B και C οδηγώντας στην παραγωγή ADR-925, δεν είναι όμως δραστική στην αδρανή δεξραζοξάνη. Η DHOase ανευρίσκεται σε πλειάδα ιστών όπως στην καρδιά, το ήπαρ, και τους νεφρούς.

Η δεξραζοξάνη υπόκειται σε ενδοκυττάρια υδρόλυση τους ενδιάμεσους μεταβολίτες B και C και κατόπιν προς τον μεταβολίτη ADR-925 που έχει δομή παρόμοια με αυτήν του EDTA και αποτελεί

ισχυρό παράγοντα χηλίωσης του σιδήρου με δυσθενή κατιόντα ως ιόντα ασβεστίου.

#### *Απέκκριση*

Η δεξραζοξάνη εμφανίζει κινητική με απέκκριση δύο φάσεων. Η ημιζωή της αρχικής απέκκρισης (άλφα) είναι 0,18-1 ώρα (διάμεση τιμή 0,34 της ώρας) και η ημιζωή της τετραμιακής απέκκρισης είναι 1,9-9,1 ώρα (διάμεση τιμή 2,8 ώρες). Η ολική ανάκτηση της αμετάβλητης δεξραζοξάνης στα ούρα είναι 34% ως 60%. Η συστηματική κάθαρση είναι ανεξάρτητη από τη δόση. Η φαρμακοκινητική των μεταβολιτών προέρχεται από μια μονή μελέτη με πέντε ασθενείς. Η μέση ημιζωή απέκκρισης των ενδιάμεσων μεταβολιτών Β και C είναι 0,9-3,9 ώρες (n=5) και 0,5-0,8 ώρες (n=3), αντίστοιχα. Η ημιζωή απέκκρισης του μεταβολίτη ADR-925 στον άνθρωπο δεν παρατίθεται στη βιβλιογραφία. Ο ADR-925 αναφέρεται ότι αυξάνεται στο τριπλάσιο μέσα σε 15 λεπτά μετά την έγχυση 1.500 mg/m<sup>2</sup> δεξραζοξάνης και παραμένει σχετικά σταθερός για διάστημα 4 ωρών και κατόπιν μειώνεται περίπου κατά το ήμισυ σε 24 ώρες. Η κάθαρση μπορεί να μειωθεί σε ασθενείς με χαμηλή κάθαρση κρεατινίνης.

#### *Ενδείξεις*

Η δεξραζοξάνη ενδείκνυται για την πρόληψη της εμφάνισης καρδιοτοξικότητας από τη αθροιστική χορήγηση ανθρακυκλινών και για πρόληψη της εμφάνισης χημικής φλεγμονής και προϋούσας νέκρωσης των ιστών στην περιοχή μη σκοπούμενης τυχαίας εξαγωγείωσης κατά την χορήγηση ανθρακυκλινών (δέρμα, υποδόριο, νεύρα, αγγεία, τένοντες, αρθρώσεις).

#### *Αντενδείξεις*

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή

σε κάποιο από τα έκδοχα. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν λαμβάνουν μέτρα αντισύλληψης. Γαλουχία. Ο ταυτόχρονος εμβολιασμός με το εμβόλιο του κίτριου πυρετού.

#### *Ανεπιθύμητες ενέργειες*

Δημοσιευμένες αναφορές που περιλαμβάνουν περισσότερους από 1.000 ασθενείς έχουν καταδείξει ένα ενιαίο σχήμα δόσοεξαργώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως ναυτία/έμετο, διάρροια, στοματίτιδα, καταστολή του μυελού των οστών (ουδετεροπενία, θρομβοπενία) και επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (αύξηση ALT/AST). Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ταχέως αναστρέψιμες.

*Συστηματικές διαταραχές:* Πυρετός στο 7,5% (βαθμού 3 ή 4 2,5%), φλεβίτιδα στην θέση της έγχυσης στο 6,3%, ερύθημα στην θέση της έγχυσης 3,8%, κόπωση, οίδημα, υπνηλία, ανορεξία.

*Γαστρεντερικές διαταραχές:* Ναυτία στο 18,8%, έμετος στο 7,5%, διάρροια στο 3,8%, στοματίτιδα στο 2,5%, ξηροστομία στο 1,3%.

*Αιματολογικές διαταραχές (βαθμού 3 ή 4):* Ουδετεροπενία στο 46,2%, θρομβοπενία στο 21,3%, αναιμία στο 2,5%, ουδετεροπενικός πυρετός στο 1,3%

*Νευρομυϊκές διαταραχές:* Ζάλη, απώλεια αισθητικότητας, μυαλγίες, συγκοπή, τρόμος.

*Λοιπά:* Υπασβεστιαμία στο 7,1%, αλωπεκία στο 6,3%, υπονατρίαμια στο 6,3%, αύξηση τρανσαμινασών στο 3,5%, αύξηση κρεατινίνης στο 2,6%, υποκαλιαιμία στο 2,5%, κνησμός, δύσπνοια, κοιλιακή αιμορραγία, πνευμονία, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.

#### *Υπερδοσολογία*

Η συμπτωματολογία υπερδοσολογίας περιλαμβάνει λευκοπενία, θρομβοπενί-



α, ναυτία, έμετο, διάρροια, δερματικές αντιδράσεις και αλωπεκία. Η θεραπεία είναι συμπτωματική.

*Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση*

Πρέπει να διεξάγεται τοπική εξέταση σε τακτική βάση μετά τη θεραπεία και έως την υποχώρηση της τοπικής φλεγμονής στην περιοχή της εξαγγείωσης. Εάν υπάρχει υπόνοια για εξαγγείωση από φλυκταινογόνες ενώσεις εκτός των ανθρακυκλινών μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας χορήγησης, π.χ. βινκριστίνη, μιτομυκίνη και βινορελβίνη, η δεξραζοξάνη δεν θα είναι αποτελεσματική προς την αντίδραση από τις ενώσεις αυτές.

Η δεξραζοξάνη θα χορηγείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική θεραπεία με ανθρακυκλίνη και το δυναμικό κυτταροτοξικότητάς της (κύρια αναστρέψιμη μυελοτοξικότητα με ναδίρ τις ημέρες 11-12) θα προστεθεί σε αυτό της λοιπής χορηγούμενης χημειοθεραπείας.

Καθώς η δεξραζοξάνη έχει μεταλλαξιογόνο δράση, συνιστάται στους άντρες που θα λάβουν δεξραζοξάνη να μην αποκτήσουν παιδί στη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα τριών μηνών μετά τη θεραπεία. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν μέτρα αντισύλληψης κατά τη θεραπεία.

Η χρήση του φαρμάκου δεν συνιστάται γενικά σε συνδυασμό με ζωντανά εξασθενημένα εμβόλια ή με φαινοτοΐνη.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) σε ασθενείς που λαμβάνουν δεξραζοξάνη για τη θεραπεία της εξαγγείωσης από ανθρακυκλίνη.

Καθώς το αραιωτικό της δεξραζοξάνης περιέχει κάλιο (98 mg/500 ml), το ε-

πίπεδο του καλίου στο πλάσμα του ασθενούς πρέπει να παρακολουθείται στενά σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Περιέχει, επίσης, νάτριο (1,61 g/500 ml) που ενδέχεται να είναι επιβλαβές για ασθενείς που ακολουθούν διατροφή χαμηλή σε νάτριο.

*Δοσολογία και τρόπος χορήγησης*

*Για την πρόληψη νέκρωσης μετά εξαγγείωση ανθρακυκλίνης*

Η δεξραζοξάνη πρέπει να χορηγείται μία φορά ημερησίως για 3 συνεχόμενες ημέρες. Η συνιστώμενη δόση είναι:

Ημέρα ένα: 1,000 mg/m<sup>2</sup>

Ημέρα δύο: 1,000 mg/m<sup>2</sup>

Ημέρα τρία: 500 mg/m<sup>2</sup>

Δεν υπάρχει εμπειρία για μείωση/αύξηση της δόσης ή για τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος στη θεραπεία της εξαγγείωσης. Για ασθενείς με εμβαδόν επιφάνειας σώματος άνω των 2 m<sup>2</sup>, κάθε δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,000 mg. Η ενδεδειγμένη δόση πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε 1-2 ώρες από μεγάλη φλέβα σε περιοχή/άκρο διαφορετικό από αυτό όπου συνέβη η εξαγγείωση. Η πρώτη έγχυση πρέπει να χορηγείται όσο το δυνατόν νωρίτερα και εντός των έξι πρώτων ωρών μετά το περιστατικό. Διαδικασίες μείωσης της θερμοκρασίας στην περιοχή της εξαγγείωσης όπως η χρήση παγοκυστών πρέπει να έχουν διακοπεί 15 λεπτά τουλάχιστον πριν από τη χορήγηση της δεξραζοξάνης προκειμένου να επιτευχθεί επαρκής ροή αίματος. Η ημέρα 2 και η ημέρα 3 της θεραπείας πρέπει να ξεκινούν την ίδια ώρα (±3 ώρες) με την πρώτη ημέρα.

*Για την πρόληψη αθροιστικής καρδιοτοξικότητας από την θεραπευτική χορήγηση ανθρακυκλίνης*

Χορηγείται σύγχρονα με τις ανθρακυ-

κλίνες και σε αναλογία 10:1 έως 20:1 (mg δεξοραζοξάνης ανά mg Δοξορουμπικίνης).

#### **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Πανάγος Γ, Ντόϊτς Μ. Συνοπτικός οδηγός για την αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία, Νέα Κηφισιά 1993
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and practice of oncology, 6<sup>th</sup> edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2001
3. Ε.Ο.Φ. Εθνικό συνταγολόγιο, Αθήνα 2003
4. Ε.Ο.Φ. Κατάλογος συνταγογραφούμενων ιδιοσκευασμάτων, Αθήνα 2004
5. <http://www.emea.europa.eu/>
6. <http://www.medicines.org.uk/>
7. <http://www.fda.gov/>