

Κεφάλαιο 42

Αλκυλιούντες παράγοντες και αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά

Σ. Ντρουφάκου

ΑΛΚΥΛΙΟΥΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αλκυλιούντες παράγοντες στοχεύουν το DNA και είναι κυτταροτοξικές, μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ουσίες. Προκαλούν βλάβη στη λειτουργία του κυττάρου μεταφέροντας ομάδες αλκυλίων σε αμινομάδες, καρβοξυλομάδες, σουλφυδρυλικές ή φωσφορικές ομάδες βιολογικά σημαντικών μορίων όπως είναι τα νουκλεϊνικά οξέα (DNA και RNA) και οι πρωτεΐνες. Έτσι, δημιουργούνται ρωγμές καθώς και διασταυρούμενη σύνδεση (cross linking) μεταξύ των αλύσεων των νουκλεϊνικών οξέων και αυτό έχει ως αποτέλεσμα να γίνονται λάθη στις αλληλουχίες των

νουκλεοτιδίων που κωδικοποιούν για το DNA και το RNA, (δηλαδή λάθη στη μεταγραφή και μετάφραση του γενετικού υλικού) και ως εκ τούτου παραγωγή παθολογικών πρωτεϊνών.

Πρόκειται για φάρμακα που δρουν κατά τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου, αλλά όχι σε μια συγκεκριμένη φάση του κύκλου (cell cycle specific but not phase specific). Έχουν επομένως μια γραμμική καμπύλη δόσης ανταπόκρισης: όσο μεγαλύτερη η δόση του φαρμάκου, τόσο μεγαλύτερο το ποσοστό των κυττάρων που καταστρέφονται.

Οι ομάδες φαρμάκων που ανήκουν στους αλκυλιούντες παράγοντες είναι αυτές που αναφέρονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Ομάδες φαρμάκων που ανήκουν στους αλκυλιούντες παράγοντες

Alkyl sulfonate	Βου σουλφάνη
Παράγωγα ethylenimine	Θειοτέπα
Άλατα μετάλλων	Πλατίνα, καρμποπλατίνα, οξαλιπλατίνα
Παράγωγα μουστάρδας (nitrogen mustard)	Χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη, εστραμουστίνη, μεχλωραιθαμίνη, μελφαλάνη
Νιτροζουρίες	Καρμουστίνη, λομουστίνη, στρεπτοζοτοκίνη
Τριαζένια	Ντακαρβαζίνη, προκαρβαζίνη, τεμοζολαμίδη

Η συχνότητα των παρενεργειών όπως περιγράφεται παρακάτω, έχει ως εξής:

Καθολική: παρατηρείται στο 100% των ασθενών.

Συνήθης: παρατηρείται στο 15% έως 90% των ασθενών.

Σποραδική: παρατηρείται στο 5% έως 15% των ασθενών.

Ασυνήθης: παρατηρείται στο 1% έως 5% των ασθενών.

Σπάνια: παρατηρείται σε ποσοστό <1% των ασθενών.

ΒΟΥΣΟΥΛΦΑΝΗ (Myleran)

Ενδείξεις: Χρονία μυελογενής λευχαιμία. Μεγαθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή). Καταβολίζεται σε ανενεργή προϊόντα που αποβάλλονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) Μυελοκαταστολή: Δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Η πτώση στον αριθμό των λευκοκυττάρων συνήθως αρχίζει 2 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και συνεχίζεται για 2 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας. Η αποκατάσταση της λειτουργίας του μυελού των οστών παρατηρείται 3 με 6 εβδομάδες μετά την διακοπή του φαρμάκου.

2) Γαστρεντερικό: Σπανίως ναυτία και έμετος.

3) Δέρμα – βλεννογόνοι: Σποραδικά παρατηρείται υπέρχρωση στους βλεννογόνους και στο δέρμα, ειδικά στις πτυχές.

4) Αναπνευστικό: Σπανίως διάμεση πνευμονική ίνωση και είναι ένδειξη για διακοπή του φαρμάκου. Σ' αυτήν την περίπτωση, τα κορτικοειδή μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα και να μειώσουν τις πιθανότητες μόνιμης βλάβης του πνεύμονα.

5) Μεταβολικές διαταραχές: Σπανίως, επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Συχνά, ωθηκική ανεπάρκεια και αμηνόρροια.

6) Διάφορα: Πιθανή η εμφάνιση δευτεροπαθών νεοπλασιών. Σποραδικά, όταν χρησιμοποιείται το φάρμακο στα πλαίσια μεγαθεραπείας μπορεί να παρουσιασθούν επιληπτικές κρίσεις καθώς και θανατηφόρος απόφραξη των ηπατικών φλεβών.

Δόση και τρόπος χορήγησης: 2mg έως 8mg από το στόμα, ημερησίως. Όσον αφορά τη μεγαθεραπεία υπάρχουν ειδικά πρωτόκολλα.

ΧΛΩΡΑΜΒΟΥΚΙΛΗ (Leukeran)

Ενδείξεις: Χρονία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, χαμηλής κακοήθειας μη Hodgkin λέμφωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenström.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή).

Υδρολύεται σε ανενεργή και ενεργή προϊόντα, κάποιο ποσοστό δε μεταβολίζεται στο ήπαρ. Το φάρμακο και τα παράγωγά του αποβάλλονται από τα ούρα.
Τοξικότητα:

1) Μυελοκαταστολή: Δοσοπεριοριστική και μπορεί να είναι παρατεταμένη.

2) Γαστρεντερικό: Ναυτία, εμετός και άλλες εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό παρατηρούνται με μεγαλύτερες δόσεις αλλά είναι ασυνήθεις.

3) Διάφορα: Συχνά παρατηρούνται αμηνόρροια και αζωοσπερμία, ενώ σπανίως, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και πνευμονική ίνωση. Δευτεροπαθή νεοπλασμάτα είναι πιθανό να παρατηρηθούν καθώς και νευρολογικές διαταραχές (επιληπτικές κρίσεις και κώμα με πολύ αυξημένες δόσεις.)

Δόση και τρόπος χορήγησης: Χρησιμοποιούνται διάφορα δοσολογικά σχήματα για παράδειγμα 0,05 έως 0,15 mg/kgt ημερησίως από το στόμα για 3 με 6 εβδομάδες και ακολούθως δόση συντήρησης. Υπάρχει κίνδυνος για αυξημένη τοξικότητα του φαρμάκου όταν έχει προηγηθεί χρήση βαρβιτουρικών.

ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ (Endoxan, Cytoxan)

Ενδείξεις: Καρκίνος μαστού, πνεύμονος, ωθηκών, ουροδόχου κύστεως, οστεοσαρκώματα, σαρκώματα μαλακών μορίων, νόσος του Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματα, οξείες και χρόνιες λεμφοκυτταρικές λευχαιμίες, μακροσφαιριναιμία Waldenström, τροφοβλαστική νόσος της κύησης και πολλαπλούν μύελωμα.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή). Επίσης αναστέλλει την σύνθεση του DNA. Το φάρμακο ενεργοποιείται από το σύστημα μικροσωματικών ενζύμων

του ήπατος με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας αλδεϋδης η οποία αποσυντίθεται στο πλάσμα και στους περιφερικούς ιστούς και παράγεται ακρολεΐνη και ένας αλκυλιωτικός μεταβολίτης. Τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται στο ήπαρ. Φάρμακα που επάγουν τα μικροσωμιακά ένζυμα μπορεί να αυξήσουν την τοξικότητα ενώ η ηπατική βλάβη μπορεί να την μειώσει. Οι ενεργείς και ανενεργείς μεταβολίτες απεκκρίνονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Κυρίως λευκοπενία, τα αιμοπετάλια δεν επηρεάζονται πολύ. Το ναδίρ συμβαίνει περίπου την 10^η έως την 14^η ημέρα μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, με αποκατάσταση την 21^η ημέρα.

2) *Γαστρεντερικό:* ναυτία και έμετος παρατηρούνται συχνά μετά από ενδοφλέβια χορήγηση και λιγότερο συχνά μετά από χορήγηση από το στόμα

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* αναστρέψιμη αλωπεκία είναι συχνή και συνήθως αρχίζει 2 με 3 εβδομάδες μετά την χορήγηση του φαρμάκου. Το δέρμα και τα νύχια μπορεί να παρουσιάσουν υπέρχρωση.

4) *Κυστικές διαταραχές:* δοσοπεριοριστική τοξικότης. Σε ποσοστό 10% των ασθενών μπορεί να εμφανισθεί κυστίτις (αιμορραγική ή μη αιμορραγική). Είναι συνήθως αναστρέψιμη αλλά μπορεί και να επιμείνει με αποτέλεσμα ίνωση ή ακόμα και θάνατο. Η πιθανότητα εμφάνισης της ελαττώνεται με άφθονη χορήγηση υγρών και πρωινή χορήγηση του φαρμάκου. Η Mesna επίσης έχει προφυλακτική δράση.

5) *Διάφορα:* Παροδική εμφάνιση του συνδρόμου απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται σε μεγάλες δόσεις.

Σπάνια, μπορεί να εμφανισθεί διάμεση πνευμονική ίνωση. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί δευτεροπαθείς νεοπλασίες (οξεία λευχαιμία και καρκίνος ουροδόχου κύστεως). Οξεία και πιθανώς θανατηφόρα καρδιοτοξικότητα μπορεί να συμβεί σε χορήγηση μεγάλων δόσεων του φαρμάκου στα πλαίσια μεγαθεραπείας (οξεία μυοπερικαρδίτιδα)

Δόση και τρόπος χορήγησης: ανάλογα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο στο οποίο αναφερόμαστε. Χρειάζεται τροποποίηση της δόσεως εάν υπάρχει ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία.

Όπως προαναφέρθηκε το φάρμακο πρέπει να χορηγείται πρωί, με άφθονα υγρά και η ουροδόχος κύστη να αδειάζει πολλές φορές ημερησίως ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης κυστίτιδας. Με βαρφαρίνη παρατείνεται ο χρόνος προθρομβίνης, ενώ με σουκινυλχολίνη αυξάνεται ο νευρομυϊκός αποκλεισμός.

ΙΦΩΣΦΑΣΜΙΔΗ (Holoxan)

Ενδείξεις: Λεμφώματα, σαρκώματα και καρκίνος όρχεος.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή). Οι μεταβολίτες του φαρμάκου είναι παρόμοιοι με αυτούς της κυκλοφωσφαμίδης, αλλά δεν υπάρχει διασταυρούμενη αντίσταση. Όπως και η κυκλοφωσφαμίδα, το φάρμακο ενεργοποιείται από τα μικροσωμιακά ένζυμα του ήπατος σε έναν τύπο αλδεϋδης, ο οποίος αποσυντίθεται στο πλάσμα και στους περιφερικούς ιστούς για να παράγει ακρολεΐνη και έναν αλκυλιούντα μεταβολίτη. Η ακρολεΐνη είναι πολύ τοξική στον βλεννογόνο της ουροδόχου κύστεως. Ο μεταβολίτης χλωροακεταλδεϋδη ίσως να είναι υπεύθυνος για τα φαινόμενα νεφροτοξικότητας ιδιαίτερα στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το φάρμακο και οι μετα-

βολίτες του απεκκρίνονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Το ναδίρ της λευκοπενίας παρατηρείται συνήθως την 10^η με 14^η ημέρα, με αποκατάσταση την 21^η ημέρα. Με υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί και θρομβοπενία.

2) *Γαστρεντερικό:* Ναυτία και έμετος είναι συχνές παρενέργειες.

3) *Δέρμα - βλεννογόνοι:* η αλωπεκία είναι συχνή. Σπανίως παρατηρείται βλεννογονίτιδα σε συμβατικές δόσεις.

4) *Αιμορραγική κυστίτιδα:* συχνή και δοσοπεριοριστική τοξικότης, εκτός εάν χρησιμοποιηθεί προστατευτικά Mesna όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Με την Mesna η επίπτωση της αιμορραγικής κυστίτιδας είναι 5 με 10% και σοβαρή αιματουρία είναι ασυνήθης.

5) *Διάφορα:* α) Σποραδικά παρατηρείται τοξικότητα στο ΚΝΣ (όπως σύγχυση, κατάθλιψη Κ, παραισθήσειςΠ, διαταραχή προσανατολισμού, και σπανίως επιληπτικές κρίσεις, δυσλειτουργία εγκεφαλικών συζυγίων ή κώμα) ειδικά όταν χρησιμοποιούνται μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου. β) Συχνά παρατηρείται στεριότητα και σε άνδρες και σε γυναίκες, όπως και με τους άλλους αλκυλιούντες παράγοντες. γ) Σποραδικά, νεφρική βλάβη, σύνδρομο Fanconi και οξέωση (ανάλογα με τη δόση).

Δόση και τρόπος χορήγησης:

1.000 με 1.200 mg/m² ενδοφλεβίως σε 30' για 5 ημέρες κάθε 3 έως 4 εβδομάδες.

3.600 mg/m² ενδοφλεβίως ημερησίως σε τετράωρη έγχυση για δύο συνεχείς ημέρες, σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά.

Πριν από την χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Επίσης χρειάζεται έντονη ενυ-

δάτωση (2-4 λίτρα ημερησίως) και η προφυλακτική χορήγηση Mesna για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικής κυστίτιδας. Η Mesna και οι μεταβολίτες της δεν επηρεάζουν την αντινεοπλασματική δράση της ιφωσφαμίδης. Το δισουλφίδιο της Mesna μετατρέπεται στο νεφρό σε μια ελεύθερη θειόλη η οποία αλληλεπιδρά χημικά με τους μεταβολίτες της ιφωσφαμίδης που είναι τοξικοί στο ουροθήλιο και τους αδρανοποιεί. Η συνολική δόση της Mesna είναι το 60% της δόσης της ιφωσφαμίδης. Το 20% δίδεται πριν και ακολούθως 4 και 8 ώρες ετά την ιφωσφαμίδα. Όταν δίδονται σε συνεχή έγχυση, η Mesna και η ιφωσφαμίδα μπορούν να αναμιχθούν σε ίσες δόσεις, ενώ πρέπει να προηγηθεί μια δόση φόρτισης με Mesna, ίση περίπου με το 10% της δόσης της ιφωσφαμίδης.

ΜΕΛΦΑΛΑΝΗ (Alkeran)

Ενδείξεις: Πολλαπλούν μυέλωμα, καρκίνος ωοθηκών. Η ενδοφλέβια χορήγηση χρησιμοποιείται σε μεταμοσχεύσεις μυελού των οστών.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή). Το 90% του φαρμάκου συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος του πλάσματος και υφίσταται υδρόλυση σε ανενεργή προιόντα. Η μελφαλάνη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Δοσοπεριοριστική και αθροιστική τοξικότης. Το ναδίρ των λευκών παρατηρείται από την 14^η έως την 21^η ημέρα.

2) *Γαστρεντερικό:* Ναυτία, διάρροια και εμετοί είναι σπάνιες παρενέργειες σε συμβατικές δόσεις, αλλά συχνές σε δόσεις μεγαθεραπείας.

3) *Δέρμα - βλεννογόνοι:* Αλωπεκία και η

στοματίτιδαΣ παρατηρούνται σπανίως σε συμβατικές δόσεις, αλλά συχνά σε υψηλές.

4) **Διάφορα:** Σπανίως, μπορεί να παρατηρηθεί πνευμονική ίνωση, οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμίαΟ και η μυελοδυσπλασίαM.

Δόση και τρόπος χορήγησης: Χρειάζεται προσοχή εάν υπάρχει αύξηση της κρεατινίνης του ορού. Εάν μετά από την του στόματος χορήγηση δεν παρατηρείται μυελοκαταστολή, πρέπει να υποψιαζόμαστε μειωμένη απορρόφηση. Η σιμετιδίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα μελφαλάνης στον ορό.

Υπάρχουν διάφορα δοσολογικά σχήματα:

α) 10mg/m² ημερησίως από το στόμα για 4 ημέρες κάθε 4 – 6 εβδομάδες.

β) 3 – 4mg/m² από το στόμα ημερησίως για 2 με 3 εβδομάδες και ακολούθως 1 – 2mg/m² ημερησίως ως δόση συντήρησης.

γ) Σε πρωτόκολλα μεταμόσχευσης μυελού των οστών έχουν χρησιμοποιηθεί 140 – 200mg/m² ενδοφλεβίως.

ΜΕΧΛΩΠΑΙΘΑΜΙΝΗ (nitrogen mustard)

Ενδείξεις: Λέμφωμα Hodgkin, δερματικό T λέμφωμα (τοπικά).

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: γρήγορη αλκυλίωση του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Το φάρμακο είναι πολύ δραστικό και αδρανοποιείται γρήγορα κατά την είσοδό του στην κυκλοφορία με υδρόλυση. Ο χρόνος ημισείας ζωής είναι 15'. Οι μεταβολίτες του κυρίως εκκρίνονται στα ούρα.

Τοξικότητα:

1) **Μυελοκαταστολή:** Δοσοπεριοριστική τοξικότης. Το ναδίρ συμβαίνει περίπου την 1^η εβδομάδα και η αποκατάσταση στις 3 εβδομάδες.

2) **Γαστρεντερικό:** Πολύ έντονη ναυτία και έμετος παρατηρείται σε όλους τους

ασθενείς. Συνήθως αρχίζει τις πρώτες 3 ώρες και διαρκεί 4 με 8 ώρες.

3) **Διάφορα:** Αμηνόρροια και αζωοσπερμία. Υπερουριχαιμία λόγω της ταχείας λύσης του όγκου. Μεταλλική γεύση. Δευτεροπαθή νεοπλάσματα.

Δόση και τρόπος χορήγησης: 6mg/m² ημέρα 1 και 8 (MOPP). Χρειάζεται προετοιμασία με ισχυρά αντιεμετικά. Το φάρμακο χορηγείται αυστηρά ενδοφλεβίως με μεγάλη προσοχή να μην εξαγγειωθεί και με σύγχρονη χορήγηση υγρών από την ίδια φλέβα. Κατά την διάρκεια της προετοιμασίας του θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γυαλιά και γάντια. Επίσης, θα πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα σε 15' αφού ετοιμασθεί και να μην αναμιγνύεται με κανένα άλλο φάρμακο στην ίδια σύριγγα.

Η εξαγγείωση προκαλεί πολύ σοβαρή και επώδυνη φλεγμονή και νέκρωση του δέρματοςή σοβαρή και επώδυνη φλεγμονή μετά . Χρειάζεται ξέπλυμα με νερό για περίπου 15 λεπτά και ακολούθως τοπική χορήγηση διαλύματος sodium thiosulfate 2% για να αδρανοποιηθεί το φάρμακο καθώς και τοποθέτηση παγοκύστης για 6 με 12 ώρες. Στην φλέβα που χρησιμοποιήθηκε για την χορήγηση του φαρμάκου, μπορεί να παρατηρηθούν φλεβίτιδα, θρόμβωση ή και τα δύο.

ΝΙΤΡΟΖΟΥΡΙΕΣ

ΚΑΡΜΟΥΣΤΙΝΗ (BCNU), ΛΟΜΟΥΣΤΙΝΗ (CCNU), ΚΑΙ ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗ

Ενδείξεις: καρκίνος εγκεφάλου, λεμφώματα, πολλαπλούν μυέλωμα, μελάνωμα.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Αλκυλίωση του DNA και του RNA. Αναστολή της δράσης της DNA πολυμεράσης, της επιδιόρθωσης του DNA και της σύνθεσης του RNA. Πρόκειται για πολύ λιποδιαλυτά φάρμακα που περνούν τον αι-

ματοεγκεφαλικό φραγμό. Αποσυντίθενται γρήγορα σε ενεργά και μη προϊόντα. Τα φάρμακα και οι μεταβολίτες τους εκκρίνονται στα ούρα. Μερικά προϊόντα έχουν εντεροηπατικό κύκλο.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Είναι παρατεταμένη, αιθροιστική και μπορεί να επιδεινωθεί σημαντικά από σύγχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας.

2) *Γαστρεντερικό:* Συχνά παρατηρούνται ναυτία και εμετός που μπορεί να διαρκέσουν από 8 έως 24 ώρες. Το BCNU προκαλεί τοπικό πόνο κατά τη διάρκεια της έγχυσης, καθώς και υπόταση αν χορηγηθεί πολύ γρήγορα.

3) *Διάφορα:* Λιγότερο συχνά μπορεί να παρατηρηθεί στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα, διάρροιαΔ, ανωμαλίες ηπατικών ενζύμωνΑ, αλωπεκίαΑ, πνευμονική ίνωσηΠ (με παρατεταμένη θεραπεία και υψηλότερες δόσεις), ζάλη, οπτική νευρίτιδαΟ, αταξίαΑ, νεφρική ανεπάρκεια.

Δόση και τρόπος χορήγησης: χρειάζεται τροποποίηση της δόσης εάν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία. Η σιμετιδίνη μειώνει τον μεταβολισμό των νιτροζουριών οδηγώντας σε εντονότερη μυελοκαταστολή.

BCNU: 150 – 200mg/m² i.v. κάθε 6 με 8 εβδομάδες.

CCNU: 100 – 130mg/m² από το στόμα κάθε 6 με 8 εβδομάδες.

ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗ

Το φάρμακο ανήκει στις νιτροζουρίες όπως αναφέρθηκε ανωτέρω.

Ενδείξεις: καρκίνος νησιδίων του παγκρέατος (σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη), καρκινοειδές σύνδρομο.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: αναστέλλει τη σύνθεση του DNA, καθώς και το ένζυμο επιδιόρθωσης του DNA gua-

nin-O⁶-methyltransferase. Επηρεάζει τον μεταβολισμό των πυριμιδινών και αναστέλλει ένζυμα που εμπλέκονται στη νεογλυκογέννεση. Μεταβολίζεται εκτενώς και έχει μικρό χρόνο ημισείας ζωής. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και απεκκρίνεται από τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Νεφροτοξικότητα:* Δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Αρχικά εμφανίζεται πρωτεϊνουρία και ακολούθως γλυκοζουρία, αμινοξουρία, εγγύς σωληναριακή οξέωση, και νεφρική ανεπάρκεια αν συνεχισθεί η χορήγηση του φαρμάκου. Η καλή ενυδάτωση μπορεί να βοηθήσει, σαν προληπτικό μέτρο.

2) *Διάφορα:* Αρκετά συχνά μπορεί να εμφανισθεί ναυτίαΝ και έμετοςΕ, μυελοκαταστολή (ήπια, αλλά αιθροιστική) και υπογλυκαιμίαΥ μετά την έγχυση και ερεθισμός της φλέβας. Σπανίως μπορεί να παρατηρηθεί διάρροιαΔ, κοιλιακές κράμπες και ανωμαλίες των ηπατικών ενζύμων.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

1gr/m² ενδοφλεβίως εβδομαδιαία, ή 0,5 gr/m² ενδοφλεβίως ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 3 ή 4 εβδομάδες.

Πριν από την χορήγηση πρέπει να ελέγχεται η γενική ούρων και τα επίπεδα κρεατινίνης του ορού. Χορηγείται ισχυρή αντιεμετική αγωγή. Η διάρκεια έγχυσης είναι 30 – 60 λεπτά. Προσοχή για τυχόν εξαγγείωση. Να υπάρχει έτοιμο διάλυμα γλυκόζης 50% για να χορηγηθεί σε περίπτωση υπογλυκαιμίας. Εάν παρατηρηθεί πρωτεϊνουρία ή αύξηση της κρεατινίνης του ορού, το φάρμακο διακόπτεται έως την αποκατάσταση των τιμών.

ΘΕΙΟΤΕΠΑ

Ενδείξεις: Σε καρκίνο του μαστού και των ωθηκών. Ενδοκοιλοτικά, σε κακοήθεις πλευριτικές, περικαρδιακές ή πε-

ριτοναϊκές συλλογές. Ενδοκυτικά, σε επιφανειακά καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Δρα μέσω αλκυλίωσης (βλέπε εισαγωγή). Αποσυντίθεται γρήγορα στο πλάσμα και αποβάλλεται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή* τοξικότητα: είναι δόσοπεριοριστική τοξικότης. Την ενδοφλέβια ή ενδοκοιλιακή χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να ακολουθήσει πανκυταροπενία. Το ναδίρι παρατηρείται περίπου σε μία με δύο εβδομάδες και η αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας σε τέσσερις εβδομάδες.

2) *Γαστρεντερικό:* ναυτία, έμετος και λοιπή τοξικότητα από το γαστρεντερικό είναι ασυνήθεις παρενέργειες.

3) *Διάφορα:* Σε υψηλές δόσεις μπορεί να παρατηρηθεί υπέρχρωση του δέρματος, αμμηνόρροια και αζωοσπερμία καθώς και συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα.

Δόση και τρόπος χορήγησης: Η θειοτέπα έχει χορηγηθεί ενδοφλέβια, ενδομυϊκά, ενδοκυτικά, ενδοραχιαία, ενδοϋπεζωκοτικά, ενδοπερικαρδιακά, ενδοπεριτοναϊκά και σαν οφθαλμικό κολλύριο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν σουκιλυλοχολίνη μπορεί να προκληθεί άπνοια.

ΠΛΑΤΙΝΑ (*cis-diaminedichloroplatinum, CDDP, Platinol*)

Ενδείξεις:

1) Καρκίνος όρχεος, ωοθηκών, ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας, ουροδόχου κύστεως, κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονος, μαστού, γαστρεντερικού.

2) Σαρκώματα μαλακών μορίων και οστεοσάρκωμα,

3) Μη Hodgkin λεμφώματα.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Ανήκει στα βαρέα μέταλλα και συνήθως χρησι-

μοποιείται σε συνδυασμούς. Δρα όπως οι αλκυλιούντες παράγοντες προκαλώντας συνένωση και διασταυρούμενη σύνδεση των αλύσεων του DNA. Με καλή κατανομή σε όλους τους ιστούς εκτός από το ΚΝΣ. Έχει μακρόν χρόνο ημισείας ζωής (έως τρεις ημέρες). Μπορεί να παραμένει συνδεδεμένη στους ιστούς για μήνες. Το φάρμακο αυτούσιο (30%) και οι μεταβολίτες του εκκρίνονται στα ούρα. Η απέκκριση μέσω της χολής γίνεται σε ποσοστό μικρότερο από 10%.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Ελαφρά προς μέτρια, εξαρτάται από την δόση. Συχνά προκαλείται αναιμία η οποία συνήθως ανταποκρίνεται στη χορήγηση ερυθροποιητίνης.

2) *Γαστρεντερικό:* Πρόκειται για ισχυρά εμετογόνο φάρμακο. Η ναυτία και ο έμετος αρχίζουν περίπου μία ώρα μετά την έναρξη της πλατίνας και διαρκούν οκτώ με δώδεκα ώρες, ίσως και περισσότερο.

3) *Νεφροτοξικότητα:* Μπορεί να συμβεί οξεία, αναστρέψιμη και σποραδικά μη αναστρέψιμη βλάβη των νεφρικών σωληναρίων, ειδικά αν δεν δοθεί προσοχή στην επαρκή ενυδάτωση και διούρηση. Τα νεφροτοξικά αντιβιοτικά όπως οι αμινογλυκοσίδες καθώς και η μεθοτρεξάτη, αυξάνουν τον κίνδυνο οξείας νεφρικής βλάβης.

4) *Ωτοτοξικότητα* με εμβοές και απώλεια ακοής στις υψηλές συχνότητες, συμβαίνει στο 5% των ασθενών. Η ωτοτοξικότητα είναι πιο συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν δόση μεγαλύτερη από 100 mg/m² σε γρήγορη έγχυση, ή υψηλές συνολικές δόσεις.

5) Σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υπονατραιμία, υπομαγνησαιμία, υπασβεστιαμία και υποκαλσιαιμία

μπορεί να παρατηρηθούν ακόμα και αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία.

6) *Περιφερική νευροπάθεια αισθητικού τύπου* παρουσιάζεται μετά την χορήγηση 200mg/m² και μπορεί να γίνει δόσο-περιοριστική η τοξικότητα όταν η συνολική δόση πλατίνας ξεπεράσει τα 400 mg/m². Τα συμπτώματα είναι δυνατόν να χειροτερεύουν ακόμα και μετά την διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου και συμπεριλαμβάνουν απώλεια της ιδιοδεκτικής αφήςΑ και παλαισθησίας, μείωση των τενοντίων αντανακλαστικώνΜ και σύνδρομο Lhermitte. Η αποδρομή τους μπορεί να επέλθει μετά την πάροδο αρκετών μηνών.

7) *Υπερουριχαιμία*: είναι ασυνήθης και συνοδεύει την εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας.

8) *Σποραδικά* μπορεί να παρουσιαστεί *δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος* με ορθοστατική υπότασηΟ.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

40 έως 120mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 με 4 εβδομάδες, ή 20 έως 40mg/m² ενδοφλεβίως ημερησίως για 3 έως 5 ημέρες κάθε 3 με 4 εβδομάδες.

Πριν από την χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται λεπτομερής εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης >60 ml/min), καθώς και έντονη ενυδάτωση και διούρηση (ποσό ούρων 100 έως 150ml/ώρα το δίωρο πριν από την χορήγηση της πλατίνας). Αναλόγως των αναγκών χρησιμοποιείται φουροσεμίδα και μαννιτόλη.

Χρειάζεται καθημερινή παρακολούθηση των ηλεκτρολυτών ορού, του μαγνησίου και του ασβεστίου καθώς και αντιεμετική αγωγή για ισχυρά εμετογόνα σχήματα.

Η μείωση της ακοής είναι σχετική αντένδειξη για να δοθεί το φάρμακο.

CARBOPLATIN (Paraplatin, CBDC)

Ενδείξεις: Καρκίνος ωοθηκών, ενδομητρίου και πνεύμονος, καθώς και άλλοι τύποι καρκίνου στους οποίους είναι δραστική η πλατίνα.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός:

Πρόκειται για βαρύ μέταλλο με μηχανισμό δράσης παρόμοιο με αυτόν της πλατίνας, αλλά με διαφορετικό προφίλ τοξικότητας. Συνδέεται με ομοιοπολικούς δεσμούς με το DNA και προκαλεί διασταυρούμενη σύνδεση (cross links) μεταξύ των αλυσίδων, δράση που είναι ανεξάρτητη του κυτταρικού κύκλου (cell cycle non specific). Παρουσιάζει επίσης σημαντικό βαθμό διασταυρούμενη αντίσταση με την πλατίνα. Ο χρόνος ημισείας ζωής στο πλάσμα είναι μόνο 2 με 3 ώρες και απεκκρίνεται στα ούρα σε ποσοστό 70%.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή* (αναιμία, λευκοπενία και θρομβοπενία), με μέσο χρόνο ναδίρ τις 21 ημέρες. Είναι πιο έντονη σε ασθενείς που έχουν μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης ή που έχουν λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν. Η αναιμία συνήθως ανταποκρίνεται στη χορήγηση ερυθροποιητίνης.

2) *Γαστρεντερικό:* Ναυτία και εμετός παρατηρούνται, αλλά δεν είναι τόσο έντονα όσο στην πλατίνα. Αρκετά συχνά μπορεί να παρουσιασθεί αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

3) *Νεφροτοξικότητα:* Σποραδικά μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης ορού. Πιο συχνή είναι η απώλεια ηλεκτρολυτών με τα ούρα, με μείωση του νατρίου ορού, του καλίου, του ασβεστίου και του μαγνησίου.

4) *Διάφορα:* η αλωπεκία, η περιφερική νευροπάθειαΠ και η τοξικότητα από το ΚΝΣΤ είναι ασυνήθεις παρενέργειες,

ενώ σπανίως μπορεί να παρατηρηθεί βλεννογονίτιδαB, αλλεργικές αντιδράσεις και αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομοA.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

Πρόκειται για λιγότερο νεφροτοξικό φάρμακο σε σχέση με την πλατίνα και έτσι δεν χρειάζεται προενυδάτωση και μετενυδάτωση.

Εάν κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 ml/min, δόση καρμποπλατίνας $360\text{mg}/\text{m}^2$.

Εάν κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 41 και 59 ml/min, δόση καρμποπλατίνας $250\text{mg}/\text{m}^2$.

Εάν κάθαρση κρεατινίνης είναι μεταξύ 16 και 40ml/min, δόση καρμποπλατίνας $200\text{mg}/\text{m}^2$.

Εάν χρησιμοποιηθεί η φόρμουλα Calvert, η δόση της καρμποπλατίνας υπολογίζεται ως εξής:

Συνολική δόση (σε mgr) = επιθυμητός βαθμός AUC x (GFR + 25).

Σε προθεραπευμένους ασθενείς, χρησιμοποιούμε βαθμό AUC 4 έως 6. Σε μη προθεραπευμένους ασθενείς χρησιμοποιούμε βαθμό AUC 5 έως 7,5. Η διάρκεια χορήγησης του φαρμάκου είναι μία ώρα και επαναλαμβάνεται κάθε 3 με 4 εβδομάδες (AUC = area under the curve, GFR = glomerular filtration rate).

ΟΞΑΛΙΠΛΑΤΙΝΑ (diaminocyclohexane platinum, Eloxatin)

Ενδείξεις: καρκίνος παχέος εντέρου (μεταστατική νόσος και επικουρική θεραπεία).

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Προκαλεί διασταυρούμενη σύνδεση μεταξύ των ελίκων και των απλών αλύσεων του DNA και μ' αυτόν τον τρόπο αναστέλλει την μεταγραφή και τον αναδιπλασιασμό του. Περισσότερο από το 50% του φαρμάκου αποβάλλεται από τους νεφρούς.

Τοξικότητα:

1. Νευρικό σύστημα

α. Συχνή παρενέργεια είναι η νευροτοξικότηταN (δοσοπεριοριστική τοξικότητα), η οποία μπορεί να εμφανισθεί οξέως με την χορήγηση του φαρμάκου και να διαρκέσει περίπου μία εβδομάδα. Εκφράζεται κλινικά με παραισθησίεςΠ και δυσαισθησίες εκλυόμενες κυρίως από το κρύο, με την κατανομή γαντιού και κάλτσας. Χρόνια νευροπάθεια αισθητικού τύπου, λεπτές κινητικές διαταραχέςΔ και αταξία εμφανίζονται λιγότερο συχνά και είναι αθροιστικού τύπου παρενέργειες.

β. Λαρυγγόσπασμος μπορεί να αναπτυχθεί οξέως εντός των δύο πρώτων ωρών από την έγχυση και να διαρκέσει περίπου πέντε ημέρες. Προδιαθεσικοί παράγοντες μπορεί να είναι ο κρύος αέρας και τα κρύα ροφήματα και φαγητά, ενώ αντιθέτως μπορεί να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης του με ζεστά ροφήματα και ζεστές κομπρέσες.

2. *Μυελοκαταστολή:* Μετρίου βαθμού. Η πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας, θρομβοπενίας ή ουδετεροπενίας βαθμού 3 και 4 είναι 5%. Σπανίως μπορεί να παρατηρηθεί αιμολυτική αναιμία.

3. *Γαστρεντερικό:* Ναυτία, έμετοςE και διάρροιαΔ είναι συχνά, αλλά όχι έντονα.

4. *Διάφορα:* Συνήθεις παρενέργειες είναι η ωτοξικότηταΩ, η νεφροτοξικότηταN, η αλωπεκίαA και οι αναφυλακτικές αντιδράσειςA. Η στοματίτιδαΣ είναι συχνότερη όταν το φάρμακο συνδυάζεται με 5-φθοριουρακίλη.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

Η οξαλιπλατίνα χορηγείται σε διάλυμα δεξτρόζης 5%. Ως μονοθεραπεία $130\text{mg}/\text{m}^2$ σε δίωρη έγχυση κάθε 3 εβδομάδες ή $85\text{mg}/\text{m}^2$ σε 3ωρη έγχυση κάθε 2 εβδομάδες. Σε συνδυασμένη θεραπεία

85 έως 100mg/m² σε δώρη έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με φθοριοουρακίλη και λευκοβορίνη (σχήμα FOL-FOX).

NTAKAPBAZINH (Dimethyltriazenoimidazolecarboxamide, DTIC)

Ενδείξεις: Λέμφωμα Hodgkin, κακήθες μελάνωμα, σαρκώματα μαλακών μορίων.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: αναστέλλει την σύνθεση των πουρινών, του RNA και των πρωτεϊνών. Επίσης προκαλεί μεθυλίωση του DNA καθώς και απ' ευθείας βλάβη στο DNA. Το αρχικό φάρμακο είναι ανενεργό και χρειάζεται να ενεργοποιηθεί μέσω οξειδωτικής -N-μεθυλίωσης στο ήπαρ. Απεκκρίνεται κυρίως από τα ούρα και πολύ λίγο από το ήπαρ και τους πνεύμονες.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* είναι δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Το ναδίρ συμβαίνει δύο με τέσσερις εβδομάδες μετά την θεραπεία.

2) *Γαστρεντερικό:* Πρόκειται για ισχυρά εμετογόνο φάρμακο, με έναρξη των συμπτωμάτων 1 – 3 ώρες μετά τη χορήγηση και διάρκεια περίπου 12 ώρες.

3) *Διάφορα:* αλωπεκίαΑ, ηπατοτοξικότηταΗ, εξάνθημαΕ ή ουρτικάριαΟ και συνδρομήΓριππώδης που μοιάζει με γρίπη (κόπωση, μυαλγίες, ρίγη, πυρετός που παρουσιάζεται μία εβδομάδα μετά τη θεραπεία και διαρκεί μία έως τρεις εβδομάδες). Οι παρενέργειες που προαναφέρθηκαν είναι ασυνήθεις.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

150 έως 250 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 έως 5 κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

400 έως 500 mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 και 2 κάθε τρεις με τέσσερις εβδομάδες.

200mg/m² ενδοφλεβίως ημερησίως, σαν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 96 ωρών.

Χρειάζεται τροποποίηση της δόσης σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική ή νεφρική λειτουργία, ή ανεπαρκείς εφεδρείες όσον αφορά τον μυελό των οστών. Η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να γίνεται πολύ προσεκτικά και αυστηρά ενδοφλέβια, διότι σε περίπτωση εξαγγείωσης προκαλείται σοβαρή καταστροφή των γύρω ιστών. Ο πόνος κατά μήκος της φλέβας μέσω της οποίας χορηγείται το φάρμακο, μπορεί να μειωθεί εάν διαλυθεί η ντακαρβαζίνη σε 100 με 200ml διαλύματος γλυκόζης 5% και χορηγηθεί σε έγχυση διάρκειας μισής ώρας. Επίσης η τοπική εφαρμογή πάγου μπορεί να μειώσει τον πόνο.

TEMOZOΛΑΜΙΔΗ (Temodal)

Ενδείξεις: Αναπλαστικό αστροκύτωμα στην πρώτη υποτροπή, μεταστατικό μελάνωμα, εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: Το φάρμακο μετατρέπεται γρήγορα στον ενεργό μεταβολίτη MTIC ο οποίος έχει αλκυλιωτική δράση (προκαλεί μεθυλίωση του DNA στις θέσεις O⁶ και N⁷ της γουανίνης). Αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρικά σωληνάκια.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή* η οποία σποραδικά μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού. Δοσοπεριοριστική τοξικότητα.

2) *Γαστρεντερικό:* Η ναυτίαΝ, ο έμετοςΕ και η δυσκοιλιότηταΔ είναι συχνές παρενέργειες, ενώ σποραδικά μπορεί να παρατηρηθούν ανορεξίαΑ, κοιλιακός πόνοςΚ και ήπια άνοδος των τρανσαμινασών.

3) *Διάφορα:* συχνά μπορεί να παρατηρηθούν κεφαλαλγίαΚ, καταβολήΚ, κόπωσηΚ και πυρετόςΠ (20 με 65%). Σποραδική είναι η εμφάνιση εξανθήματοςΕ,

κνησμούκ, αγχώδους συνδρομήςΑ, περιφερικού οιδήματοςΠ και κατάθλιψηκ.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

150 έως 200mg/m² από το στόμα με άδειο στομάχι, καθημερινά για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες.

75mg/m² από του στόματος με άδειο στομάχι, κατά την διάρκεια ακτινοθεραπείας για 7 περίπου εβδομάδες.

Χρειάζεται τροποποίηση της δόσης όταν υπάρχει μέτρια έως σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην ντακαρβαζίνη (DTIC), διότι και τα δύο φάρμακα μεταβολίζονται σε MTIC.

ΠΡΟΚΑΡΒΑΖΙΝΗ (Natulan, N-methylhydrazine)

Ενδείξεις: Νόσος του Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματα, μελάνωμα, καρκίνος εγκεφάλου.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: το φάρμακο προκαλεί αλκυλίωση του DNA και μεθυλίωση των νουκλεϊνικών οξέων. Αναστέλλει την σύνθεση του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Μετά τη χορήγησή του, χρειάζεται να μεταβολισθεί σε ενεργό προϊόν. Διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αποδομείται στο ήπαρ σε ανενεργή προϊόντα, τα οποία αποβάλλονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Η πανκυτταροπενία είναι δόσοπεριοριστική τοξικότης και η αιματολογική αποκατάσταση μπορεί να είναι καθυστερημένη.

2) *Γαστρεντερικό:* Ναυτία και έμετοςΕ παρατηρούνται συχνά, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Η διάρροιαΔ δεν είναι συνηθισμένη, αλλά όταν συμβεί είναι σοβαρού βαθμού.

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* Στοματίτιδα, αλωπεκίαΑ, κνησμόςκ και φαρμακευτικό

εξάνθημαΕ είναι ασυνήθεις παρενέργειες.

4) *Νευρολογικές διαταραχές:* η προκαρβαζίνη προκαλεί διαταραχές από το ΚΝΣ και ήπια περιφερική νευροπάθειαΠ σε περίπου 10% των περιπτώσεων. Έχουν αναφερθεί κεφαλαλγίακ, ζάληΖ, αϋπνίαΑ, νυχτερινοί εφιάλτεςΝ, καταστολήκ, κατάθλιψηκ, ψυχωσική συνδρομήΨ, επιληπτικές κρίσειςΕ, μειωμένα εν τω βάθει αντανακλαστικάΜ, παραισθησίεςΠ, μυαλγίεςΜ και αταξίαΑ.

5) *Διάφορα:* Έχουν αναφερθεί δευτεροπαθείς νεοπλασίες όπως οξεία λευχαιμία και καρκίνος του πνεύμοναΔ. Ο κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα αυξάνεται στους καπνιστές. Σπανίως μπορεί να παρατηρηθούν διαταραχές όρασηςΔ, ορθοστατική υπότασηΟ και αντιδράσεις υπερευαισθησίαςΑ.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

100 mg/m² από το στόμα ημερησίως, για 10 έως 14 ημέρες σε συνδυασμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Η προκαρβαζίνη είναι αναστολέας της μονοαμινικής οξειδάσης και ως εκ τούτου αλληλεπιδρά με διάφορες ουσίες. Αυτές οι ουσίες θα πρέπει να αποφεύγονται για 2 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.

Πιθανές αντιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει το φάρμακο (σε διάφορους συνδυασμούς), είναι οι εξής:

- α) Σύνδρομο δισουλφιδράμης με αλκοόλ.
- β) Σοβαρή υπέρταση με συμπαθομιμητικές αμίνες, λεβοντόπα, μεθυλντόπα, κοκαΐνη, ναρκωτικά, βουσπιρόνη, καφεΐνη, μεθυλβενιδάτη (Ritalin). Επίσης φαγητά και ποτά που περιέχουν αμίνες (π.χ. τυρί που έχει υποστεί ζύμωση, μύρρα και κρασί, κρέας πουλερικό ή ψάρι καπνιστό ή σε μορφή πίκλας, και οποιοδήποτε υπερώριμο φρούτο).

γ) Υπόταση με αντιϋπερτασικά φάρμακα, ενδοραχιαία αναισθησία.

δ) Καταστολή του ΚΝΣ και αντιχολινεργική δράση με αντιϊσταμικά, φαινοθειαζίνες, βαρβιτουρικά και άλλα κατασταλτικά του ΚΝΣ.

ε) Υπερπυρεξία, σπασμούς και θάνατο με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, αναστολείς της μονοαμινικής οξειδάσης, φλουοξετίνη, συμπαθομιμητικές αμίνες. Η μεπεριδίνη και άλλα ναρκωτικά επίσης, μπορεί να προκαλέσουν υπόταση, αναπνευστική καταστολή και κώμα.

στ) Άλλα: Υπογλυκαιμία με ινσουλίνη ή σουλφονουλορίες. Αυξημένη αντιπηκτική δράση με κουμαρινικά παράγωγα. Ρίγη, υπεραερισμό και σύγχυση με τρυπτοφάνη.

ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Τα αντιβιοτικά αντινεοπλασματικά είναι φάρμακα τα οποία προέρχονται από μικροοργανισμούς. Πρόκειται για ουσίες που δρουν σε μη ειδική φάση του κυτταρικού κύκλου (cell cycle non specific) και είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε αργά αναπτυσσόμενους όγκους, με χαμηλό κλάσμα πολλαπλασιασμού των κυττάρων.

Έχουν διάφορους μηχανισμούς δράσης. Αρκετά από αυτά τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με το DNA μέσω παρεμβολής (intercalation), μια αντίδραση όπου το φάρμακο εισέρχεται ανάμεσα στα ζεύγη των βάσεων του DNA, δημιουργεί ελεύθερες ρίζες, μεταβάλλει την μεμβράνη του κυττάρου και επάγει την εξαρτώμενη από την τοποϊσομεράση II βλάβη του DNA. Η παρεμβολή αυτή δεν επιτρέπει τον αναδιπλασιασμό του, ούτε την παραγωγή αγγελιοφόρου RNA.

Ακτινομυκίνη D (Dactinomycin,

Cosmegen)

Ενδείξεις: Τροφοβλαστική νόσος της κυήσεως, σαρκώματα, καρκίνος όρχεος, όγκος Wilm's.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: παρεμβάλλεται ανάμεσα στα ζεύγη βάσεων του DNA και δεν επιτρέπει τη σύνθεση του αγγελιοφόρου RNA. Αναστέλλει την τοποϊσομεράση II. Το φάρμακο συνδέεται εκτενώς με τους ιστούς και έχει μακρό χρόνο ημισείας ζωής. Εκκρίνεται αμετάβλητο στη χολή και στα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* αποτελεί σοβαρή δόσοπεριοριστική τοξικότητα. Αρχίζει την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας με πιθανό ναδίρ τις 21 ημέρες.

2) *Γαστρεντερικό:* ναυτία και έμετος που μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού. Συνήθως συμβαίνουν κατά την διάρκεια των πρώτων ωρών μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και διαρκούν έως 24 ώρες.

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* ερύθημα, υπέρχρωση και αποφολίδωση του δέρματος, με επίταση των συμπτωμάτων εάν έχει προηγηθεί ή δίδεται συγχρόνως ακτινοθεραπεία. Επίσης μπορεί να επιταθεί η ύπαρξη βλεννογονίτιδας στην περιοχή του οροφάρυγγα, εάν έχει προηγηθεί ή εάν χορηγείται συγχρόνως ακτινοθεραπεία. Συχνά παρατηρείται αλωπεκία. Το φάρμακο προκαλεί νέκρωση των ιστών εάν εξαγγειωθεί.

4) *Διάφορα:* ανταγωνισμός της βιταμίνης ΚΑ. Θρόμβωση των ηπατικών φλεβών, ιδιαίτερα αν χρησιμοποιούνται μεγαλύτερες δόσεις σε μικρότερο χρόνο όπως π.χ. μία μόνο δόση 2,5mg σε σχέση με 0,5 mg ημερησίως για 5 ημέρες.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

0,4 έως 0,45mg/m² ενδοφλεβίως, τις ημέρες 1 έως 5 κάθε 2 με 3 εβδομάδες.

0,5mg/m² ημερησίως για 5 ημέρες, κάθε 3 με 4 εβδομάδες.

Το φάρμακο χορηγείται με αργή ενδοφλέβια έγχυση και σύγχρονη χορήγηση από την ίδια φλέβα υγρών, με μεγάλη προσοχή για να αποφευχθεί εξαγγελίωση. Πρέπει να προηγείται ισχυρή αντιεμετική αγωγή. Εάν υπάρχει ηπατική ή νεφρική βλάβη, χρειάζεται μείωση της δόσης κατά 50%.

ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ

Ενδείξεις: λεμφώματα, καρκίνος εκ πλακώδους επιθηλίου, καρκίνος όρχεος, πνευμονικές συλλογές κακοήθους αιτιολογίας (χρησιμοποιείται για να γίνει πλευροδεσία).

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: ενώνεται με το DNA προκαλώντας ρωγμές στην διπλή έλικα και αναστέλλοντας με αυτόν τον τρόπο την περαιτέρω σύνθεση του DNA, του RNA και των πρωτεϊνών. Δρα κυρίως στη φάση G₂ του κυτταρικού κύκλου αλλά και επίσης στις φάσεις S και M. Το ελεύθερο φάρμακο καθώς και τα προϊόντα μεταβολισμού του απεκκρίνονται με τα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* ΔΕΝ προκαλεί σοβαρή μυελοκαταστολή και γι' αυτό μπορεί να χορηγηθεί σε πλήρεις δόσεις σε συνδυασμό με μυελοκατασταλτικά φάρμακα.

2) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* αλωπεκία-ατοξικότητα, Α, στοματίτις, πάχυνση ευαισθησία ή και απώλεια των νυχιών, υπέρχρωση και αποφολιδωση του δέρματος, είναι συχνές παρενέργειες.

3) *Αναπνευστικό:* σε ασθενείς με λεμφώματα παρατηρούνται σποραδικά οξείες αναφυλακτικές αντιδράσεις Α ή κλινικό σύνδρομο που μοιάζει με πνευμονικό οίδημα Π.

4) *Πυρετός:* είναι συχνή παρενέργεια.

Σποραδικά μπορεί να συμβεί σοβαρή υπερπυρεξία, εφίδρωση, αφυδάτωση και υπόταση που να καταλήξει σε νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο.

Δόση και τρόπος χορήγησης: 10 έως 20 μονάδες/ m² ενδοφλεβίως ή ενδομυϊκώς, μία με δύο φορές την εβδομάδα.

30 μονάδες ενδοφλεβίως για 9 με 12 εβδομάδες (σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα στον καρκίνο του όρχεος).

60 μονάδες σε 100 ml φυσιολογικού ορού χορηγούνται ενδοϋπεζωκοτικά (στις περιπτώσεις που επιθυμούμε πλευροδεσία).

Σε ασθενείς με λέμφωμα, λόγω του ότι υπάρχει πιθανότητα οξείας αναφυλακτικής αντίδρασης, οξείας πνευμονικής τοξικότητας ή σοβαρής υπερπυρεξίας, χορηγούμε πριν από την πρώτη δόση της μπλεομυκίνης δοκιμαστική δόση μιας ή δύο μονάδων, ενδομυϊκά. Αν μετά την πάροδο τεσσάρων ωρών δεν συμβεί κάποια αντίδραση, μπορεί να γίνει η πλήρης χορήγηση του φαρμάκου.

Η συνολικά χορηγούμενη δόση της μπλεομυκίνης δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τις 400 μονάδες, διότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δόσης και εμφάνισης σοβαρή πνευμονικής ίνωσης Π. Το όριο αυτό είναι μικρότερο σε ηλικιωμένους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με προϋπάρχοντα προβλήματα από το αναπνευστικό.

Συνιστάται να γίνεται συχνή εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών, με έλεγχο για συμπτώματα όπως βήχας ή δύσπνοια, ακρόαση των πνευμόνων για παθολογικά ευρήματα, έλεγχος της ακτινογραφία θώρακος για διηθήσεις καθώς και λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής. Τέλος, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση οξυγόνου σε υψηλή πυκνότητα διότι μπορεί να προ-

καλέσει επιδείνωση της βλάβης των πνευμόνων.

Σε νεφρική ανεπάρκεια χρειάζεται μείωση της δόσης του φαρμάκου ως εξής:

Κρεατινίνη ορού mg/dl	% ποσοστό της πλήρους δόσης
2,5 – 4	25
4,0 – 6	20
6,0 – 10,0	10

ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ (Adriamycin)

Ενδείξεις:

- 1) Καρκίνος μαστού, ουροδόχου κύστεως, ήπατος, πνεύμονος, προστάτου, στομάχου και θυρεοειδούς.
- 2) Σαρκώματα οστών και μαλακών μορίων.
- 3) Νόσος του Hodgkin και μη Hodgkin λεμφώματα.
- 4) Πολλαπλούν μυέλωμα.
- 5) Οξεία λεμφοκυτταρική και μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία.
- 6) Όγκος Wilm's, νευροβλάστωμα και ραβδομυοσάρκωμα της παιδικής ηλικίας.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός:

Το φάρμακο παρεμβάλλεται στα ζεύγη βάσεων του DNA, αλληλεπιδρά με την τοποϊσομεράση II, αναστέλλει την DNA πολυμεράση και μ' αυτόν τον τρόπο προκαλεί ρωγμές στην διπλή έλικα του DNA. Δρα σε μη ειδική φάση του κυτταρικού κύκλου. Το 70% περίπου του φαρμάκου ενώνεται με πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζεται γρήγορα από το ήπαρ. Τα επίπεδα του φαρμάκου και των μεταβολιτών του στο πλάσμα είναι σχετικά παρατεταμένα και ένα μεγάλο ποσοστό τους απεκκρίνεται μέσω της χολής. Κάποιες χρωστικές απεκκρίνονται και μέσω του νεφρού, δίνοντας έτσι κόκκινο χρώμα στα ούρα.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοκαταστολή:* Δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Το ναδίρ της λευκοπενίας και της θρομβοπενίας παρατηρείται περίπου την 10^η με 14^η ημέρα με αποκατάσταση την 21^η ημέρα.

2) *Γαστρεντερικό:* ισχυρά εμετογόνο φάρμακο.

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* στοματίτιδα, αναστρέψιμη αλωπεκία η οποία αρχίζει περίπου 2 με 5 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αναμνηστική αντίδραση του δέρματος (ερύθημα και αποφολίδωση) σε περιοχές όπου έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία και χημική φλεβίτιδα και υπέρχρωση του δέρματος πάνω από τις φλέβες όπου έγινε η χορήγηση του φαρμάκου. Η εξαγγείωση προκαλεί πολύ σοβαρή καταστροφή των γύρω ιστών (εξέλκωση και νέκρωση).

4) *Κυκλοφοριακό:* μπορεί να προηγηθεί δυνητικά μη αναστρέψιμη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οφειλόμενη σε καρδιομυοπάθεια. Η επίπτωσή της εξαρτάται από την συνολικά χορηγούμενη δόση η οποία δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 550mg/m². Το όριο αυτό είναι χαμηλότερο (450mg/m²) εάν ο ασθενής έχει λάβει στο παρελθόν ακτινοθεραπεία στο μεσοθωράκιο ή λαμβάνει συγχρόνως κυκλοφωσφαμίδη.

Η εβδομαδιαία χορήγηση και η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση για 96 ώρες είναι λιγότερο καρδιοτοξικές. Για την προφύλαξη των ασθενών από την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, πρέπει να γίνονται (ανά 2 με 3 κύκλους χημειοθεραπείας) διαδοχικές μετρήσεις του κλάσματος εξώθησης της αριστεράς κοιλίας με ροδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή triplex καρδιάς. Η χορήγηση πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει κλινική εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας ή εάν το κλάσμα εξώθησης:

α. Μειωθεί κάτω από 45%.

β. Μειωθεί κάτω από 50%, εάν η μείωση είναι 10% ή περισσότερο από την τελευταία μέτρηση (π.χ. εάν υπάρχει μείωση από 59% σε 49%).

Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα μπορεί να παρατηρηθούν παροδικές μεταβολές όπως μείωση των δυναμικών, αρρυθμίες και μεταβολές στα κύματα ST και T. Η δεξτραζοξάνη είναι ένας καρδιοπροστατευτικός παράγων τον οποίο θα μπορούσε κανείς να σκεφτεί όταν η συνολική δόση της αδριαμυκίνης ξεπερνά τα 300mg/m².

5) *Διάφορα*: συχνά παρατηρείται κόκκινη χρώση των ούρων, ενώ σπανίως μπορεί να παρατηρηθούν πυρετός, ρίγη και αναφυλακτική αντίδραση.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

60 έως 75mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες (η σε συνεχή 96ωρη έγχυση).

30mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 και 8, κάθε 4 εβδομάδες (σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα).

Η δοξορουβικίνη θα πρέπει να χορηγείται αυστηρά ενδοφλεβίως, (με σύγχρονη χορήγηση υγρών από την ίδια φλέβα), η ως 96ωρη χορήγηση μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής. Θα πρέπει να λαμβάνονται όλες οι προφυλάξεις για να αποφευχθεί εξαγγείωση. Να ΜΗΝ χορηγείται εάν το κλάσμα εξώθησης είναι κάτω από 45% ή εάν υπάρχει στηθάγχη, καρδιακή αρρυθμία ή πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου. Τέλος, σε επηρεασμένη ηπατική λειτουργία χρειάζεται τροποποίηση της δόσης ως εξής: εάν χολερυθρίνη ορού 1,2 – 3mg/dl χορηγούμε το 50% της δόσης ενώ εάν η χολερυθρίνη ορού είναι 3 – 5mg/dl χορηγούμε το 25% της αρχικής δόσης.

ΔΑΟΥΝΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ (Daunomycin)

Ενδείξεις: οξείες λευχαιμίες.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: όπως αυτός της δοξορουβικίνης. Ενεργός μεταβολίτης είναι η δαουνομυσινόλη.

Τοξικότητα: όπως στη δοξορουβικίνη. Η δαουνορουβικίνη μπορεί να προκαλέσει οξεία θανατηφόρο καρδιομυοπάθεια, μήνες αφ' ότου η θεραπεία έχει σταματήσει. Η συνολικά χορηγηθείσα δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τα 500 – 600 mg/m².

Δόση και τρόπος χορήγησης:

45 με 60mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1,2 και 3 κάθε δύο εβδομάδες σαν θεραπεία εφόδου για έναν με δύο κύκλους σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

45mg/m² ενδοφλεβίως τις ημέρες 1 και 2 κάθε τέσσερις εβδομάδες σαν θεραπεία σταθεροποίησης, για έναν με δύο κύκλους σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα.

Χρειάζεται προσοχή, να μην γίνει εξαγγείωση της δαουνορουβικίνης, διότι είναι πολύ τοξική στους ιστούς. Όλες οι άλλες προφυλάξεις κατά την χορήγηση, καθώς και οι τροποποιήσεις δόσεων είναι ίδιες όπως και στην δοξορουβικίνη.

ΛΙΠΟΣΩΜΙΑΚΗ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ (Caelyx)

Ενδείξεις: Σάρκωμα Kaposi, πολλαπλόν μυέλωμα, καρκίνος ωοθηκών.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: πρόκειται για δοξορουβικίνη η οποία έχει ενσωματωθεί σε λιποσώματα (σωματίδια τα οποία αποτελούνται από διπλή μεμβράνη φωσφολιπιδίων). Έτσι το φάρμακο έχει μακρόν χρόνο ημισείας ζωής (διότι δεν απομακρύνεται μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος), διεισδύει στους ιστούς και εκεί απελευθερώνει την ενεργό ουσία που είναι η δοξορουβικίνη.

Τοξικότητα:

1) *Μυελοτοξικότητα*: Συχνή και εξαρτώμενη από τη δόση. Ενίοτε μπορεί να εί-

ναι σοβαρού βαθμού.

2) *Γαστρεντερικό*: ναυτία και έμετος είναι συχνά, ειδικά με υψηλότερες δόσεις. Σποραδικά μπορεί να προκληθούν διάρροια, δυσκοιλιότητα και ανορεξία.

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι*: η ερυθροδυσαισθησία παλαμών και πελμάτων είναι συνήθης παρενέργεια. Συχνά επίσης μπορεί να παρατηρηθεί στοματίτιδα και εξάνθημα. Η αλωπεκία είναι σποραδική παρενέργεια.

4) *Διάφορα*: α) Συμβάματα από την καρδιά (συμπεριλαμβανομένης καρδιομυοπάθειας ή συμφροητικής καρδιακής ανεπάρκειας) παρατηρούνται στο 5% με 10% των ασθενών. Πρόκειται για δόσοεξαρτώμενη παρενέργεια, η οποία φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή σε σχέση με την κλασσική δοξορουβικίνη. β) Σε ποσοστό 7% μπορεί να παρατηρηθούν οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση του φαρμάκου, οι οποίες εκδηλώνονται με ερυθρότητα και οίδημα του προσώπου, δύσπνοια, κεφαλαλγία, ρίγη, πόνο στη μέση, «σφίξιμο» στον θώρακα και υπόταση. Συνήθως παρατηρούνται κατά την διάρκεια της πρώτης έγχυσης και αν δεν συμβούν στην αρχή, είναι πολύ σπάνιο να συμβούν αργότερα. Οι αντιδράσεις αυτές αποδράμουν συνήθως εντός ολίγων ωρών (το πολύ ένα 24ωρο). γ) Σποραδικά επίσης μπορεί να παρατηρηθούν εξασθένιση, καταβολή δυνάμεων, πυρετός και πόνος στο σημείο της έγχυσης αν εξαγγειωθεί.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

20mg/m² ενδοφλέβια έγχυση σε ρυθμό 1 mg/min για την πρώτη δόση και σε έγχυση 30' για τις υπόλοιπες κάθε 2 με 3 εβδομάδες, σε σάρκωμα Kaposi.

40 – 50mg/m² ενδοφλέβια έγχυση κάθε τέσσερις εβδομάδες, σε καρκίνο ωοθηκών.

40mg/m² ενδοφλέβια έγχυση κάθε τέσσερις εβδομάδες μαζί με βινκριστίνη και δεξαμεθαζόνη σε πολλαπλούν μύελωμα.

Η λιποσωμιακή δοξορουβικίνη πρέπει να διαλύεται σε 250ml διαλύματος γλυκόζης 5%. Εάν εξαγγειωθεί, δεν προκαλεί νέκρωση των πέριξ ιστών, αλλά προκαλεί φλεγμονή και πόνο (irritant drug). Οι πρώτες δόσεις θα πρέπει να χορηγούνται με ρυθμό 1mg/min για να αποφευχθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

ΕΠΙΡΟΥΒΙΚΙΝΗ (4'– Epi - doxorubicin)

Πρόκειται για επιμερές της δοξορουβικίνης και ημισυνθετικό παράγωγο της δαουνοροβικίνης.

Ενδείξεις: καρκίνος του μαστού

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: όπως στην δοξορουβικίνη.

Τοξικότητα: όπως στην δοξορουβικίνη, αλλά προκαλεί εντονότερη ναυτία και έμετο. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρδιομυοπάθειας αυξάνει σημαντικά μετά από συνολικά χορηγούμενη δόση 900 mg/m².

Δόση και τρόπος χορήγησης: 100-120 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε τρεις εβδομάδες σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί η εξαγγείωση του φαρμάκου. Η σιμετιδίνη φαίνεται ότι αυξάνει τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

ΙΔΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ (4 – demethoxydaunorubicin, Idamycin)

Ενδείξεις: οξεία λευχαιμία

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: πλέον λιπόφιλο και με καλύτερη πρόσληψη από τα κύτταρα σε σχέση με τα άλλα αντιβιοτικά αντινεοπλασματικά που ανήκουν στην ομάδα των ανθρακυκλι-

νών. Παρόμοιος τρόπος δράσης και μεταβολισμός με αυτόν της δοξορουβικίνης. Ο ενεργός μεταβολίτης είναι η 13-epirubicinol.

Τοξικότητα: Παρόμοια με της δοξορουβικίνης. Παρ' όλο που η ιδιαιδική είναι λιγότερο καρδιοτοξική από τη δοξορουβικίνη και την δαουνορουβικίνη, χρησιμοποιούμε τα ίδια κριτήρια για την παρακολούθηση των ασθενών. Συνολική δόση πάνω από 150mg/m² συσχετίζεται με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Δόση και τρόπος χορήγησης:

12 με 13mg/m² ενδοφλεβίως ημερησίως για τρεις ημέρες, κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου. Χρησιμοποιούνται οι ίδια προφυλάξεις όπως και στις υπόλοιπες ανθρακυκλίνες, για να αποφευχθεί εξαγγελίωση του φαρμάκου.

ΜΙΘΡΑΜΥΚΙΝΗ (Mithracin)

Ενδείξεις: Υπερασβεστιαμία.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: αναστέλλει την δράση των οστεοκλαστών μέσω παρεμβολής στο DNA. Απομακρύνεται από τους νεφρούς σε ποσοστό 40%.

Τοξικότητα: μπορεί να παρατηρηθούν θρομβοπενία ή διαταραχές πηκτικότητας (δοσοπεριοριστική τοξικότητα). Συχνές παρενέργειες είναι ναυτία, έμετος, υποασβεστιαμία, υποφωσφαταιμία, υποκαλαιμία, υπομαγνησιαμία, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αζωταιμία και νέκρωση του δέρματος και των πέριξ ιστών αν εξεγγειωθεί. Σποραδικά μπορεί να παρατηρηθούν λευκοπενία, αναιμία, στοματίτιδα, διάρροια, ακνείκό εξάνθημα και κεφαλαλγία. Τέλος, σπάνιες παρενέργειες είναι η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, πυρετός και λήθαργος.

Δόση και τρόπος χορήγησης: ενδοφλέβια, με σύγχρονη χορήγηση υγρών και προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί εξαγγελί-

ωση του φαρμάκου. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία. 0,025mg/kgr κάθε 3 με 7 ημέρες.

MITOMYKINH (Mitocin C)

Ενδείξεις: καρκίνος ουροδόχου κύστεως (ενδοκυτταρικά), καρκίνος οισοφάγου, στομάχου, παγκρέατος και πρωκτού.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: το φάρμακο μετά από ενδοκυττάρια ενεργοποίηση λειτουργεί σαν αλκυλιώντας παράγοντας υπεισερχόμενο στη δομή και τη λειτουργία του DNA. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Περίπου 25% του ελεύθερου φαρμάκου και των μεταβολιτών του εκκρίνεται στα ούρα, αλλά η νεφρική δυσλειτουργία δεν επηρεάζει σημαντικά την απομάκρυνση του φαρμάκου.

Τοξικότητα:

1) **Μυελοτοξικότητα:** πρόκειται για σοβαρή αθροιστική και δοσοπεριοριστική τοξικότητα (ειδικότερα θρομβοπενία). Το ναδίρ παρατηρείται συνήθως την τέταρτη εβδομάδα, αλλά μπορεί να καθυστερήσει ακόμη περισσότερο. Ο μυελός χρειάζεται αρκετές εβδομάδες για να ανακάμψει και ορισμένες φορές η κυτταροπενία δεν αποκαθίσταται ποτέ.

2) **Γαστρεντερικό:** ήπια έως μέτρια ναυτία και έμετος, παρατηρούνται συχνά σε υψηλότερες δόσεις.

3) **Δέρμα – βλεννογόνοι:** Συχνά παρατηρούνται στοματίτιδα και αλωπεκία. Το φάρμακο εάν εξεγγειωθεί προκαλεί νέκρωση. Ερύθημα και νέκρωση του δέρματος μπορεί να συμβεί έως και μήνες μετά τη χορήγηση και μπορεί να εμφανισθεί σε απομεμακρυσμένο σημείο από τη φλεβοκέντηση.

4) **Διάφορα:** ασυνήθης παρενέργειες είναι η νεφρική τοξικότητα, ο πυρετός και η οξεία διάμεση πνευμονίτιδα (η οποία

παρατηρείται κυρίως όταν το φάρμακο δίδεται με βινμπλαστίνη και μπορεί να είναι σοβαρού βαθμού). Επίσης μπορεί να παρατηρηθούν δευτεροπαθείς νεοπλασίες και σπανίως αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.

Δόση και τρόπος χορήγησης: Σαν μονοθεραπεία, 10-20mg/m² ενδοφλεβίως κάθε 6 με 8 εβδομάδες. Σε συνδυασμούς, 5-10mg/m² κάθε 5 εβδομάδες. Το φάρμακο θα πρέπει να συγχορηγείται με υγρά από την ίδια φλέβα και να λαμβάνονται προφυλάξεις ώστε να αποφευχθεί τυχόν εξαγγείωση. Χρειάζεται μείωση της δόσης κατά 50 έως 75%, σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει ακτινοθεραπεία σε εκτεταμένα πεδία.

ΜΙΤΟΞΑΝΔΡΟΝΗ (Novantron, Dihydroxanthracenedione)

Ενδείξεις: οξεία λευχαιμία, καρκίνος προστάτου, μαστού, ωοθηκών, Hodgkin και Non-Hodgkin λέμφωμα.

Τρόπος δράσης και μεταβολισμός: η μιτοξανδρόνη ανήκει στις ανθρακενδιόνες, οι οποίες είναι ανάλογα των ανθρακυκλινών. Ο τρόπος δράσης τους είναι παρεμβολή (intercalation) στο DNA, ρωγμές στη μονή και διπλή άλυσσο του DNA και αναστολή της τοποϊσομεράσης II. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και οι μεταβολίτες του καθώς και ποσοστό αυτούσιου φαρμάκου απεκκρίνονται με τη χολή και τα ούρα.

Τοξικότητα:

- 1) *Μυελοτοξικότητα:* καθολική και δόσοπεριοριστική τοξικότητα.
- 2) *Γαστρεντερικό:* ναυτία και εμετός παρατηρούνται, αλλά με μικρότερη συχνότητα και ένταση σε σχέση με την αδριαμυκίνη.

3) *Δέρμα – βλεννογόνοι:* η αλωπεκία είναι συχνή αλλά επίσης μικρότερου βαθμού σε σχέση με την αδριαμυκίνη. Βλεννογονίτιδα παρατηρείται σποραδικά.

4) *Καρδιοτοξικότητα:* πιθανότατα μικρότερου βαθμού σε σχέση με την αδριαμυκίνη. Δεν είναι ξεκάθαρο το όριο της μεγαλύτερης ανεκτής δόσης, αλλά ο κίνδυνος φαίνεται να μεγαλώνει πάνω από συνολικά χορηγούμενη δόση 125mg/m².

5) *Διάφορα:* η εξαγγείωση προκαλεί τοπικό ερύθημα και οίδημα καθώς και παροδική μπλέ απόχρωση του δέρματος, αλλά σπάνια σοβαρή βλάβη και νέκρωση. Επίσης μπορεί να παρατηρηθεί μπλε χρωματισμός των ούρων, κνησμός, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, αλλεργικές αντιδράσεις και σπανίως ίκτερος, επιληπτικές κρίσεις και πνευμονική τοξικότητα.

Δόση και τρόπος χορήγησης: 12 - 14mg/m² ενδοφλεβίως σε έγχυση 30' κάθε 3 εβδομάδες (στη θεραπεία συμπαγών όγκων).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. DeVita V.T. Cancer Principles and Practice of Oncology, 7th Edition 2005, Lippincott Williams and Wilkins
2. Skeel R. T. Handbook of Cancer Chemotherapy, 6th Edition 2003, Lippincott Williams and Wilkins
3. Casciato D. A. Manual of Clinical Oncology, 5th Edition 2004, Lippincott Williams and Wilkins
4. www.bccancer.bc.ca στο link "cancer drug manual"
5. <http://online.lexi.com>