

# Κεφάλαιο 43

## Αλκαλοειδή της βίνκα ρόζεα

Ε. Ευδάκης  
Γ. Μαρκάτος

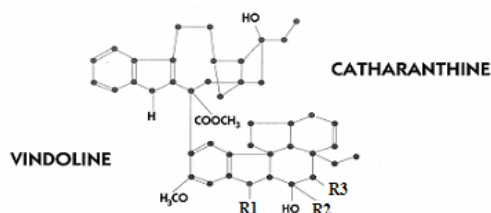
### ΓΕΝΙΚΑ – ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ

Τα αλκαλοειδή της βίνκα (vinca alkaloids) είναι μεταξύ των πρώτων κυτταροτοξικών φαρμάκων που αποκαλύφθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν στην αντιμετώπιση των νεοπλασματικών νόσων. Τα αλκαλοειδή της βίνκα λαμβάνονται από τα φύλλα του φυτού *Catharanthus roseus* ή παράγονται ημισυνθετικά. Το φυτό αυτό, με παλαιότερη ονομασία *Vinca rosea*, ήταν γνωστό για τις υποτιθέμενες υπογλυκαιμικές του ιδιότητες, ωστόσο η φαρμακολογική έρευνα αποκάλυψε το 1959 ότι κάποια από τα συστατικά του εμφανίζουν έντονη κυτταροτοξική δράση<sup>1</sup>.

Από όλα τα αλκαλοειδή της βίνκα που υπάρχουν στη φύση, μόνον η βινκριστίνη (vincristine) και η βινβλαστίνη (vinblastine) χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Επίσης, δύο ημισυνθετικά παράγωγα της βινβλαστίνης, η βινδεσίνη (vindesine) και η βινορελμπίνη (vinorelbine) έχουν ευρεία κλινική εφαρμογή<sup>2</sup>.

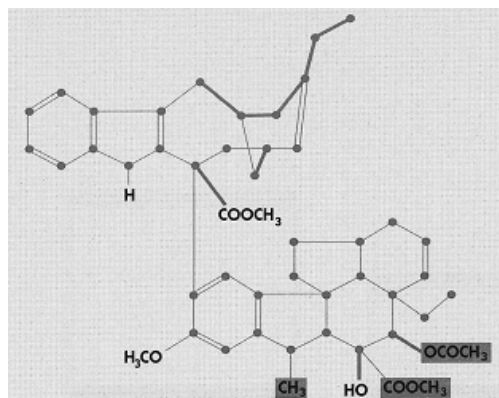
Τα αλκαλοειδή της βίνκα (εικόνες 1 και 2) είναι μεγάλα διμερή ασύμμετρα μόρια που αποτελούνται από δύο τμήματα με πολλαπλούς δακτυλίους: ένα πυρήνα ινδόλης (καθαρανθίνη) και ένα πυρήνα διυδρο-ινδόλης (βινδολίνη). Παρόλο που η βινκριστίνη και η βινβλαστίνη διαφέρουν μόνο σε μια ομάδα στον πυρήνα της βινδολίνης (η βινκριστίνη έχει φορμυλική ενώ η βινβλαστίνη μεθυλική ομάδα), το αντινεοπλασματικό φάσμα και οι παρενέργειές τους εμφα-

νίζουν εντυπωσιακές διαφορές.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
VINBLASTINE	- CH <sub>3</sub>	- COOCH <sub>3</sub>	- OCOCH <sub>3</sub>
VINCRISTINE	- CHO	- COOCH <sub>3</sub>	- OCOCH <sub>3</sub>
VINDESINE	- CH <sub>3</sub>	- CONH <sub>2</sub>	- OH

Εικόνα 1. Χημική δομή βινβλαστίνης, βινκριστίνης και βινδεσίνης



Εικόνα 2. Χημική δομή της βινορελμπίνης

Η βινδεσίνη (διακετυλ-βινβλαστίνη) είναι ημισυνθετικό παράγωγο αλλά και φυσιολογικός μεταβολίτης της βινβλαστίνης, διαφέρει δε από αυτήν σε δύο ομάδες στον πυρήνα της βινδολίνης. Η βινορελμπίνη (5'-υδρο-βινβλαστίνη) είναι ημισυνθετικό παράγωγο της βινβλαστίνης, με δομική τροποποίηση του πυρήνα της καθαρανθίνης<sup>2,3</sup>.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Τα αλκαλοειδή της βίνκα είναι ειδικοί του κυτταρικού κύκλου αντινεοπλασματικοί παράγοντες και η κυτταροτοξική τους δράση οφείλεται στην προκαλούμενη από αυτά διαταραχή της οργάνωσης και της λειτουργίας των μικροσωληναρίων<sup>4</sup>. Ως γνωστόν, τα μικροσωληνάκια αποτελούν αναπόσπαστο μέρος του κυτταροσκελετού και διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο σε πολλές ζωτικές λειτουργίες των κυττάρων, όπως στη διαίρεση, στη χημειοταξία, στην πρόσφυση, στην ενδοκυτταρική διακίνηση και αποθήκευση ουσιών, στην μεταφορά μνημάτων από υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό των κυττάρων κλπ<sup>5</sup>.

Τα μικροσωληνάκια αποτελούνται από πολυμερισμένα ετεροδιμερή δύο παρόμοιων πολυπεπτιδίων, της τουμπουλίνης  $\alpha$  (tubulin  $\alpha$ ) και της τουμπουλίνης  $\beta$  (tubulin  $\beta$ ). Οι τουμπουλίνες περιέχουν περίπου 450 αμινοξέα και έχουν μοριακό βάρος 55.000 kDa. Τα μόρια της τουμπουλίνης  $\alpha$  συνδέονται εν σειρά με τα μόρια της τουμπουλίνης  $\beta$  και σχηματίζουν τα πρωτοϊνίδια. Η ένωση συνολικά 13 πρωτοϊνιδίων οδηγεί στο σχηματισμό του μικροσωληναρίου<sup>5,6</sup>.

Τα αλκαλοειδή της βίνκα αναστέλλουν τον πολυμερισμό των διμερών των τουμπουλινών και τον σχηματισμό των πρωτοϊνιδίων και των μικροσωληναρίων και επάγουν τον αποπολυμερισμό των μικροσωληναρίων<sup>7</sup>. Τα αλκαλοειδή της βίνκα συνδέονται άμεσα με τις τουμπουλίνες  $\alpha$  και  $\beta$  σε δύο τουλάχιστον θέσεις, που είναι διαφορετικές από τις θέσεις σύνδεσης της κολχικίνης, των ταξανών και της τριφωσφορικής γουανωσίνης. Η μια θέση σύνδεσης χαρακτηρίζεται από υψηλή συγγένεια προς τα αλ-

καλοειδή της βίνκα και βρίσκεται στα άκρα των μικροσωληναρίων, ενώ η άλλη παρουσιάζει χαμηλή συγγένεια προς αυτά και βρίσκεται στις πλάγιες περιοχές τους. Η αναστολή του σχηματισμού της μιτωτικής ατράκτου από τα αλκαλοειδή της βίνκα συνεπάγεται τη διακοπή της μίτωσης στη μετάφαση, την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την επαγωγή της απόπτωσης<sup>5,7</sup>.

Εκτός από την δράση τους στα μικροσωληνάκια, τα αλκαλοειδή της βίνκα παρουσιάζουν και άλλες βιολογικές δράσεις, άγνωστης προς το παρόν κλινικής σημασίας, που περιλαμβάνουν (α) την αύξηση του ρυθμού σύνθεσης του c-AMP, (β) την τροποποίηση της εξαρτώμενης από την καλμοδουλίνη μεταφοράς ιόντων ασβεστίου, (γ) τη μείωση του σχηματισμού t-RNA και DNA-πολυμεράσης, (δ) την αναστολή της εισόδου γλουταμικού οξέος στα κύτταρα, και (ε) τη μείωση της σύνθεσης συγκεκριμένων πρωτεϊνών και λιπιδίων<sup>3,6</sup>.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ

Για την *in vitro* ταχεία ανάπτυξη αντίστασης στα αλκαλοειδή της βίνκα ευθύνονται δύο κυρίως μηχανισμοί. Ο πρώτος αφορά τη γνωστή σαν αντίσταση σε πολλαπλά φάρμακα (multidrug resistance, MDR) ενώ ο δεύτερος περιλαμβάνει την αντίσταση που προέρχεται από τη δομική ή λειτουργική τροποποίηση των τουμπουλινών.

Η MDR οφείλεται στην υπερέκφραση του *mdr-1* γονιδίου που κωδικοποιεί για μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 1.280 αμινοξέων, την P-γλυκοπρωτεΐνη ή P170, με μοριακό βάρος 170 kDa<sup>8</sup>. Η P170, που φυσιολογικά εκφράζεται στο επιθήλιο των νεφρικών σωληναρίων, στο βλεννογόνο του εντέρου, στο ήπαρ, στο πά-

γκρεας, στο μυελό των επινεφριδίων και σε άλλους ιστούς, δρα ως αντλία εξόδου ποικίλων ουσιών και φαρμάκων από τα κύτταρα. Η λειτουργία της P170 απαιτεί την παρουσία ενέργειας, που φυσιολογικά προσφέρεται από την ATP. Η παρουσία της P170 οδηγεί σε μείωση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης των αλκαλοειδών της βίνκα και, κατά συνέπεια, σε κυτταρική αντοχή. Τα νεοπλασματικά κύτταρα με υπερέκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης είναι ανθεκτικά όχι μόνο στα αλκαλοειδή της βίνκα αλλά και σε πολλούς άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, που περιλαμβάνουν τις ανθρακυκλίνες, τη μιτοξαντρόνη, την ετοποσίδη, την ακτινομυσίνη D, τη μιτομυκίνη C, τις ταξάνες κλπ<sup>8</sup>.

Το 1994 αποκαλύφθηκε μια άλλη διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η σχετιζόμενη με την πλειοτροπική φαρμακευτική αντίσταση πρωτεΐνη 1 (multidrug resistance associated protein 1, MRP1), με μοριακό βάρος 190 kDa, που έχει 15% ομολογία με την P170 (9). Το γονίδιο για την MRP1 εδράζεται στο χρωμόσωμα 16p13.1 ενώ αυτό για την P-170 στο χρωμόσωμα 7q21.1.

Η υπερέκφραση της MRP1, συνεπεία ενίσχυσης του γονιδίου της, οδηγεί σε ελαττωμένη συγκέντρωση των αντινεοπλασματικών φαρμάκων στο εσωτερικό των κυττάρων και σε τροποποίηση της ενδοκυττάριας κατανομής τους. Παρόμοια με την P170, η MRP1 προσφέρει αντίσταση προς αρκετούς αντινεοπλασματικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων και τα αλκαλοειδή της βίνκα.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της MDR αποτελεί η δυνατότητα υπέρβασής της με διάφορους φαρμακολογικούς παράγοντες. Σε *in vitro* μελέτες η MDR αναστέλλεται με την εφαρμογή σχετικά υ-

ψηλών συγκεντρώσεων βεραπαμίλης, κινιδίνης, διλτιαζέμης, αμιδοαρόνης, κινιδίνης, κυκλοσπορίνης A και τριφλουπεραζίνης<sup>10</sup>. Η χρησιμοποίηση αυτών των παραγόντων στην κλινική πράξη, σε δόσεις επαρκείς για την αναστολή της φαρμακευτικής αντίστασης, είναι προβληματική εξαιτίας των σοβαρών τους παρενεργειών. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της P-γλυκοπρωτεΐνης μειώνει τα επίπεδά της, και σήμερα εξετάζονται σε κλινικές μελέτες<sup>6</sup>.

Ο δεύτερος μηχανισμός αντίστασης στα αλκαλοειδή της βίνκα σχετίζεται με δομικές ή λειτουργικές μεταβολές των  $\alpha$  και  $\beta$  τουμπουλινών, που μπορεί να προέρχονται είτε από μεταλλάξεις των γονιδίων τους είτε από μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις τους<sup>11</sup>. Οι διαταραχές αυτές των τουμπουλινών έχουν σαν συνέπεια τη μείωση της συνδεσής τους με τα αλκαλοειδή της βίνκα, ενώ παράλληλα αυξάνουν την αντίσταση των μικροσωληναρίων στην αποσυναρμολόγηση.

Εκτός από τους επίκτητους μηχανισμούς αντίστασης υπάρχουν και εγγενείς παράγοντες που προσδιορίζουν την ευαισθησία και την αντίσταση των διάφορων ιστών στα αλκαλοειδή της βίνκα. Αυτοί περιλαμβάνουν την κατανομή των ισότυπων των τουμπουλινών στους διάφορους ιστούς, την ενδοκυτταρική συγκέντρωση των αλκαλοειδών της βίνκα, το χρόνο παραμονής τους στο κύτταρο και την παρουσία ουσιών που τροποποιούν την αλληλεπίδρασή τους με τις τουμπουλίνες. Οι παράγοντες αυτοί ερμηνεύουν τις ευρείες διακυμάνσεις της συγκέντρωσης των αλκαλοειδών της βίνκα στους διάφορους ιστούς, καθώς

και τις διαφορετικές φαρμακολογικές και τοξικές τους επιδράσεις<sup>2,4</sup>.

## **ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ**

Από τα αλκαλοειδή της βίνκα, μόνον η βινορελμπίνη χορηγείται από το στόμα και παρεντερικά, ενώ οι τρεις άλλοι παράγοντες χορηγούνται μόνο παρεντερικά. Υψηλές συγκεντρώσεις των αλκαλοειδών της βίνκα στο πλάσμα επιτυγχάνονται αμέσως μετά την ταχεία ενδοφλέβια έγχυσή τους, γρήγορα όμως μειώνονται εξαιτίας της σύνδεσής τους με τις τουμπουλίνες στους διάφορους ιστούς. Η απομάκρυνση από το πλάσμα είναι τριφασική, με μεγάλο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής<sup>12</sup>.

Ο όγκος κατανομής των αλκαλοειδών της βίνκα είναι μεγάλος και ο ρυθμός κάθαρσης υψηλός. Η βινκριστίνη έχει το μεγαλύτερο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής και το μικρότερο ρυθμό κάθαρσης, η βινβλαστίνη έχει το μικρότερο τελικό χρόνο ημίσειας ζωής και το μεγαλύτερο ρυθμό κάθαρσης, ενώ η βινδεσίνη και η βινορελμπίνη παρουσιάζουν ενδιάμεσες τιμές<sup>2</sup>. Ο μεγάλος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής και ο μικρός ρυθμός κάθαρσης της βινκριστίνης είναι ενδεχόμενο να ευθύνονται για τη σημαντική νευροτοξική της δράση. Τα αλκαλοειδή της βίνκα μεταβολίζονται στο ήπαρ από τον ισότυπο CYP3A του κυτοχρώματος P-450 και απεκκρίνονται κυρίως από τη χολή. Από τα ούρα απεκκρίνεται μόνο ένα μικρό ποσοστό του φαρμάκου<sup>6,12</sup>. Κατά συνέπεια, η δόση τους θα πρέπει να μειώνεται δραστικά σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας, και συγκεκριμένα να μειώνεται κατά 50% όταν η τιμή της χολερυθρίνης είναι 1,5-3mg% και κατά 75% όταν η τιμή της χολερυθρίνης είναι άνω των 3mg%. Τροποποίηση της δοσολογίας

δεν απαιτείται σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας. Η φαρμακολογία και η φαρμακοκινητική των αλκαλοειδών της βίνκα διαφέρουν σημαντικά από άτομο σε άτομο, εξαιτίας των διαφορών στα επίπεδα των ιστικών πρωτεϊνών και στο ρυθμό του ηπατικού μεταβολισμού και της χολικής κάθαρσης<sup>2,3</sup>.

## **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Σε *in vitro* μελέτες τα αλκαλοειδή της βίνκα αναστέλλουν την είσοδο των επιποδοφυλλοτοξινών στα νεοπλασματικά κύτταρα και μειώνουν την κυτταροτοξική τους δράση, η κλινική όμως σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης δεν είναι γνωστή<sup>13</sup>. Σε *in vitro* επίσης μελέτες, η παρουσία βινκριστίνης και βινβλαστίνης συνεπάγεται αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης της μεθοτρεξάτης<sup>14</sup>. Ωστόσο, η ταυτόχρονη θεραπεία με αλκαλοειδή της βίνκα και μεθοτρεξάτη δεν φαίνεται να δημιουργεί προβλήματα στην κλινική πράξη, αφού η ελάχιστη συγκέντρωση των αλκαλοειδών που απαιτείται για αυτήν τη δράση διατηρείται για βραχύ μόνο χρονικό διάστημα μετά την ενδοφλέβια χορήγησή τους. Η L-ασπαραγινάση μειώνει την ηπατική κάθαρση των αλκαλοειδών της βίνκα και αυξάνει την τοξικότητά τους και, επομένως, αντενδείκνυται η ταυτόχρονη χορήγησή τους. Τα αλκαλοειδή της βίνκα θα πρέπει να χορηγούνται 12 έως 24 ώρες πριν τη χορήγηση της L-ασπαραγινάσης<sup>3</sup>. Ο συνδυασμός της μιτομυκίνης C με τα αλκαλοειδή της βίνκα μπορεί να προκαλέσει δύσπνοια και βρογχόσπασμο<sup>15</sup>.

Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που αναστέλλουν τον ισότυπο CYP3A του κυτοχρώματος P-450 (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, κετοконаζόλη, ιτρακο-

ναζόλη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, κορτικοστεροειδή, ομεπραζόλη, ταμοξιφαίνη, αμιοδαρόνη) οδηγεί σε μείωση του ηπατικού μεταβολισμού και αύξηση της τοξικότητας των αλκαλοειδών της βίνκα. Τα αλκαλοειδή της βίνκα μειώνουν τη συγκέντρωση της φαινυτοΐνης στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν στην εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (16). Μειωμένα επίπεδα φαινυτοΐνης έχουν παρατηρηθεί μέχρι και 10 ημέρες μετά τη χορήγηση βινκριστίνης και βιμπλαστίνης.

### ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Αν και δομικά παρόμοια, τα αλκαλοειδή της βίνκα διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους όσον αφορά τις παρενέργειες. Η βινκριστίνη είναι το μοναδικό κυτταροτοξικό φάρμακο που η δοσοπεριοριστική του τοξικότητα είναι η περιφερική νευροπάθεια<sup>17</sup>. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα των άλλων αλκαλοειδών της βίνκα είναι η μυελοκαταστολή.

Ο πρώτος αντινεοπλασματικός παράγοντας που αναγνωρίστηκε σαν νευροτοξικός ήταν η βινκριστίνη. Οι νευρολογικές διαταραχές αφορούν το περιφερικό, το κεντρικό και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της νευροτοξικότητας είναι η εκφύλιση των νευραξόνων και η ελάττωση της ικανότητάς τους για μεταβίβαση των ερεθισμάτων<sup>17,18</sup>.

Αρχικά εμφανίζονται συμμετρική διαταραχή της αισθητικότητας και παραισθησίες στα περιφερικά τμήματα των άνω και κάτω άκρων που, εφόσον συνεχιστεί η θεραπεία, επεκτείνονται στα κεντρικότερα τμήματα των άκρων. Σε μερικές περιπτώσεις οι παραισθησίες συνοδεύονται από καυστικό άλγος. Τις διαταραχές της αισθητικότητας ακο-

λουθούν αδυναμία των άκρων, νευρικός πόνος, μείωση ή απώλεια των εν τω βάθει τενόντιων αντανακλαστικών, αταξία και κινητικές διαταραχές, όπως πτώση του άκρου ποδός και του καρπού, πάρεση και παράλυση<sup>18</sup>.

Η προσβολή των κρανιακών νευρών είναι ασυνήθης και εκδηλώνεται με βράγχος φωνής, οφθαλμοπληγία, πάρεση του προσωπικού νεύρου, καθώς και με άλγος στο φάρυγγα, την παρωτίδα και τις γνάθους<sup>6,17</sup>. Η συγκέντρωση της βινκριστίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα είναι μικρή και κατά συνέπεια, οι τοξικές εκδηλώσεις από αυτό είναι σπάνιες. Από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι πιθανό να εμφανιστούν ανησυχία, σύγχυση, κατάθλιψη, αϋπνία, οπτικές διαταραχές, παραισθήσεις, σπασμοί, κώμα και απρόσφορη έκκριση της αντιδιουρητικής ορμόνης<sup>3,18</sup>.

Η προσβολή του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι σπάνια και παρατηρείται συνήθως μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων ή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Η τοξικότητα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα εκδηλώνεται με δυσκοιλιότητα, κοιλιακές κράμπες, παραλυτικό ειλεό, διαταραχές της στύσης και της εκσπερμάτισης, επίσχεση των ούρων και ορθοστατική υπόταση<sup>2,18</sup>.

Η επίπτωση και η βαρύτητα της νευροτοξικότητας σχετίζεται άμεσα με την ιδιαίτερη κάθε φορά δόση της βινκριστίνης καθώς και με τη διάρκεια της θεραπείας και τη συνολική δόση του φαρμάκου. Η συνήθης πρακτική στους ενήλικες είναι ο περιορισμός της ανώτερης κάθε φορά δόσης στα 2mg, αφού η χορήγηση υψηλότερων δόσεων συνδυάζεται με βαριά νευροτοξικότητα<sup>19</sup>. Οι πλείστοι ασθενείς θα εμφανίσουν νευρολογικές διαταραχές μετά από μια συνολι-

κή δόση ίση ή μεγαλύτερη από 25mg. Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ή με προϋπάρχουσα νευροπάθεια (διαβητική, αλκοολική ή οικογενή – νόσος των Charot-Marie-Tooth) μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή νευροτοξικότητα με μικρότερη συνολική δόση βινκριστίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση νευροτοξικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα πλατίνης ή ταξάνης, αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής νευροτοξικότητας<sup>6,17</sup>. Οι ενήλικες είναι περισσότερο ευαίσθητοι, σε σχέση με τα παιδιά, και μπορεί να παρουσιάσουν νευροτοξικότητα πρώιμα, μετά από τις πρώτες δόσεις της βινκριστίνης, αν και συνήθως γίνεται κλινικά έκδηλη μετά από συνολική δόση 15 - 20mg. Γενικά, υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην ευαισθησία από άτομο σε άτομο. Η νευροτοξικότητα είναι συνήθως αναστρέψιμη, αν και κάποια συμπτώματα μπορεί να επιμένουν για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της θεραπείας ή ακόμη και δια βίου.

Η πρόληψη της νευροτοξικότητας δεν είναι σήμερα εφικτή. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση γλουταμικού οξέος από το στόμα μειώνει κάπως την περιφερική νευροπάθεια από τη βινκριστίνη, με άγνωστο ακόμη μηχανισμό<sup>20</sup>. Σύμφωνα με δύο μικρές μελέτες, τη νευροτοξικότητα από τα αλκαλοειδή της βίνκα φαίνεται να μειώνουν ο insulin-like growth factor-1 και το ανάλογο της ACTH<sup>4,9</sup>, η ORG 2766, ωστόσο δεν υπάρχει επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων των μελετών αυτών<sup>21,22</sup>. Η προφυλακτική χορήγηση των βιταμινών Β<sub>1</sub>, Β<sub>6</sub> και Β<sub>12</sub>, όπως και του φυλλικού οξέος είναι αναποτελεσματική.

Στην κλινική πράξη, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να τροποποιείται η θεραπεία σε περι-

πτωση εμφάνισης νευροτοξικότητας. Γενικά, η αντιμετώπιση της ήπιας νευροτοξικότητας περιλαμβάνει τη μείωση της δόσης ή την αραίωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της βινκριστίνης, ενώ σε περίπτωση εκδήλωσης σοβαρής νευροτοξικότητας απαιτείται μόνιμη διακοπή της θεραπείας.

Η νευροτοξικότητα των άλλων αλκαλοειδών της βίνκα είναι πιο σπάνια και λιγότερο σοβαρή σε σχέση με αυτήν της βινκριστίνης<sup>26</sup>. Η νευροτοξικότητα εξαρτάται από την ιδιαίτερη κάθε φορά δόση του φαρμάκου όπως και από τη συνολική του δόση, ενώ οι κλινικές εκδηλώσεις είναι παρόμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν για τη βινκριστίνη. Οι παράγοντες αυτοί φαίνεται να προκαλούν συνηθέστερα βλάβη του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που εκδηλώνεται με δυσκοιλιότητα και, σε σοβαρότερες καταστάσεις, με παραλυτικό ειλεό<sup>17,18</sup>. Η βινορελμπίνη παρουσιάζει την μικρότερη από όλα τα αλκαλοειδή συγγένεια με τα μικροσωληνάκια των νευραξόνων και εμφανίζει τη μικρότερη επίπτωση σοβαρής νευροπάθειας.

## **ΑΛΛΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ**

Η κύρια δοσοπεριοριστική τοξικότητα της βινβλαστίνης, της βινδεσίνης και της βινορελμπίνης είναι η ουδετεροπενία<sup>2,3</sup>. Λιγότερο συχνά παρουσιάζονται αναιμία και θρομβοπενία. Η μυελοκαταστολή εκδηλώνεται στην αρχή της δεύτερης εβδομάδας μετά τη θεραπεία και διαρκεί συνήθως 5-10 ημέρες. Η βινκριστίνη, στις κλινικά χορηγούμενες δόσεις, δεν εμφανίζει μυελοτοξική δράση. Τα αλκαλοειδή της βίνκα δεν προκαλούν αθροιστική μυελοτοξικότητα.

Η βλεννογονίτιδα είναι συχνή παρενέργεια της βινβλαστίνης, εμφανίζεται σπανιότερα με τη βινορελμπίνη και τη

βινδεσίνη και ακόμη πιο σπάνια με τη βινκριστίνη. Μεμονωμένες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας έχουν αναφερθεί μετά από χορήγηση βινορελμπίνης<sup>23</sup>.

Η ενδοφλέβια χορήγηση των αλκαλοειδών της βίνκα μπορεί να προκαλέσει φλεβίτιδα και σκλήρυνση της φλέβας, ιδιαίτερα όταν αυτή δεν ξεπλένεται με φυσιολογικό ορό μετά το πέρας της έγχυσης του φαρμάκου. Η εξαγγείωση των αλκαλοειδών της βίνκα συνεπάγεται σοβαρή ιστική καταστροφή, γι αυτό και η χορήγησή τους απαιτεί κατάλληλη φλέβα, η λειτουργία της οποίας θα πρέπει απαραίτητως να ελέγχεται πριν την έγχυση του φαρμάκου. Σε περίπτωση εξαγγείωσης διακόπτεται άμεσα η έγχυση και επιχειρείται αναρρόφηση του φαρμάκου που έχει διαφύγει στους γειτονικούς ιστούς. Η άμεση υποδόρια χορήγηση 150-1500 μονάδων υαλουρονιδάσης αραιωμένης σε φυσιολογικό ορό μειώνει την ιστική καταστροφή. Η υαλουρονιδάση ενίεται σε 6 διαφορετικές θέσεις κυκλοτερώς γύρω από το σημείο της εξαγγείωσης<sup>3,24</sup>. Παράλληλα εφαρμόζονται τοπικά θερμά επιθέματα επί μία ώρα, κάθε 6 ώρες, για 3-5 ημέρες. Μελέτες σε πειραματόζωα δεν ανέδειξαν σημαντικό όφελος από τη χορήγηση υδροκορτιζόνης, διφαινυδραμίνης, ισοπροτερενόλης, διττανθρακικών και λευκοβορίνης.

Μια ιδιαίτερη παρενέργεια όλων των αλκαλοειδών της βίνκα είναι το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης που εκδηλώνεται λίγες ώρες μετά τη χορήγησή τους και διαρκεί για 2-3 ημέρες<sup>2,12</sup>. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αύξηση του σωματικού βάρους, ανορεξία, ναυτία, εμέτους, μυϊκή αδυναμία, ταχυκαρδία και δύσπνοια, σε σοβαρότερες δε περιπτώσεις κεφα-

λαλγία, διαταραχές της συμπεριφοράς, απώλεια της προσοχής, σύγχυση, υπνηλία, σπασμούς και κόμα. Τα οιδήματα χαρακτηριστικά απουσιάζουν. Η κλινική εικόνα επιβαρύνεται σε περίπτωση παρεντερικής χορήγησης υγρών. Ο εργαστηριακός έλεγχος αποκαλύπτει υπονατριαιμία και μείωση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος. Η ωσμωτική πίεση των ούρων είναι μεγαλύτερη από εκείνη του πλάσματος και η συγκέντρωση του νατρίου στα ούρα είναι σχετικά υψηλή παρά την υπονατριαιμία. Η αντιμετώπιση του συνδρόμου περιλαμβάνει βασικά τη στέρηση των υγρών και τη χορήγηση φουροσεμίδης. Σε βαριά συμπτωματική υπονατριαιμία χορηγείται με προσοχή υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 5%<sup>6,12</sup>.

Σπάνιες παρενέργειες των αλκαλοειδών της βίνκα είναι η αλωπεκία, η οξεία καρδιακή ισχαιμία, το θωρακικό άλγος χωρίς ενδείξεις ισχαιμίας, ο πυρετός, το φαινόμενο Raynaud, το σύνδρομο πालμών-πελμάτων, η πνευμονίτιδα, η ηπατική βλάβη (αύξηση τρανσαμινασών και χολερυθρίνης), το άλγος στην περιοχή του όγκου, η δερματίτιδα, τα εξανθήματα και η φωτοευαισθησία<sup>3</sup>.

## **BINKRISTINΗ**

Μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση 1,4mg/m<sup>2</sup>, η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ανέρχεται σε 0,4μmol<sup>6</sup>. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό 48-75%. Η βινκριστίνη διέρχεται ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η κάθαρση από το πλάσμα είναι βραδεία και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ποικίλει από 23-85 ώρες<sup>12</sup>. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται κυρίως με τη χολή. Ποσοστό μόλις 12% της ραδιοσημασμένης βινκριστίνης απεκκρίνεται στα ούρα εντός 72 ωρών (το ήμισυ

περίπου αφορά μεταβολίτες της βινκρι-  
στίνης).

Η βινκριστίνη χρησιμοποιείται, σε συνδυασμό με άλλους αντινεοπλασματικούς παράγοντες, στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, της νόσου του Hodgkin, των λεμφωμάτων non-Hodgkin's, των σαρκωμάτων των μαλακών μοριών, του σαρκώματος Ewing και του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα. Επίσης χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας.

Σε εβδομαδιαία σχήματα, η δόση της βινκριστίνης είναι 0,050 - 0,065 mg/Kg/εβδομάδα στα παιδιά και 1,4mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα στους ενήλικες. Η συνολική κάθε φορά δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2mg. Σε πολλαπλόν μνέλωμα χορηγείται σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 96 ωρών, σε δόση 0,2mg/m<sup>2</sup>/ημερησίως (μαζί με αδριαμυκίνη και δεξαμεθαζόνη – σχήμα VAD).

### **BINBLΑΣΤΙΝΗ**

Μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση της συνήθους δόσης των 6mg/m<sup>2</sup> η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ανέρχεται σε 0,4μmol. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20-24 ώρες<sup>12</sup>. Η βινβλαστίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P-450 CYP3A και ένας από τους δραστικούς της μεταβολίτες είναι η 4-deacetylvinblastine (δηλαδή η βινδεσίνη). Όπως και η βινκριστίνη, απεκκρίνεται κυρίως με τη χολή, και η δόση της θα πρέπει να μειώνεται σε ηπατική ανεπάρκεια<sup>26</sup>.

Η βινβλαστίνη χορηγείται συνήθως σε δόση 6 mg/m<sup>2</sup>, ενώ σε καρκίνο του μαστού χορηγείται και σε δόση 1,5-2mg/m<sup>2</sup> σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση για 5 ημέρες σε συνδυασμό με τη μιτομυκίνη C. Σε διάφορους συνδυασμούς χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της νόσου

του Hodgkin's, των λεμφωμάτων non-Hodgkin's, του σαρκώματος Kaposi, του χοριοκαρκινώματος, της ιστιοκυττάρωσης X και του καρκίνου των όρχεων, του νεφρού, της ουροδόχου κύστης και του μαστού.

### **BINΔΕΣΙΝΗ**

Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό, μετά από την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση 3 mg/m<sup>2</sup> βινδεσίνης, ανέρχεται σε 0,1-1,0 μmol, ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 20-24 ώρες<sup>2,6</sup>. Συνήθως, η βινδεσίνη χορηγείται ταχέως ενδοφλεβίως σε δόση 4mg/m<sup>2</sup> στα παιδιά και 3mg/m<sup>2</sup> στους ενήλικες, κάθε εβδομάδα. Ωστόσο έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα σχήματα, όπως 1,3mg/m<sup>2</sup> ημερησίως για 5 ημέρες σε κύκλο των 21 ημερών ή συνεχής στάγδην ενδοφλέβια έγχυση<sup>3</sup>.

Η βινδεσίνη χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (σε συνδυασμό με πλατίνη ή μιτομυκίνη), αν και τα τελευταία χρόνια έχει εν πολλοίς αντικατασταθεί από τη βινορελμπίνη. Δραστικότητα παρουσιάζει επίσης σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, σε συμπαγείς όγκους των παιδιών, σε κακώθες μελάνωμα και σε καρκίνο του νεφρού, του οισοφάγου, του τραχήλου της μήτρας και του μαστού.

### **BΙΝΟΡΕΑΜΠΙΝΗ**

Η βινορελμπίνη είναι το μοναδικό αλκαλοειδές της βίνκα που χορηγείται τόσο από το στόμα όσο και παρεντερικά. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της βινορελμπίνης είναι 18-49 ώρες<sup>2,6</sup>. Η βινορελμπίνη δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ορού και στα αιμοπετάλια. Είναι το πλέον λιπόφιλο από τα αλκαλοειδή της βίνκα και, κατά συνέπεια, εμφανίζει υψηλή συγκέντρωση στους διάφορους ιστούς,



όχι όμως στο κεντρικό νευρικό σύστημα αφού δεν διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Όπως και με τα άλλα αλκαλοειδή της βίνκα, ο μεταβολισμός της επιτελείται στο ήπαρ, μέσω του ισοενζύμου CYP3A του P-450. Απεκκρίνεται κυρίως με τη χολή, ενώ από τους νεφρούς απομακρύνεται το 16-25%<sup>2,3</sup>.

Η βινορελμπίνη χορηγείται ενδοφλέβια σε δόση 25-30mg/m<sup>2</sup> κάθε εβδομάδα. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορηγούμενης βινορελμπίνης είναι 43%. Η από του στόματος δοσολογία της βινορελμπίνης είναι 60-80mg/m<sup>2</sup> κάθε εβδομάδα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον ορό εμφανίζονται 1-2 ώρες μετά την χορήγηση από το στόμα.

Η βινορελμπίνη συνιστά βασικό φάρμακο στην αντιμετώπιση του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα τόσο σε ασθενείς με πρώιμη νόσο, σε συνδυασμό με την πλατίνα, όσο και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο είτε σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Επίσης, είναι ιδιαίτερα δραστική σε καρκίνο του μαστού, όπου χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλους κυταροτοξικούς παράγοντες ή με μονοκλωνικά αντισώματα (Herceptin)<sup>2,6</sup>. Επιπρόσθετα, η βινορελμπίνη έχει αξιόλογη δράση στη νόσο του Hodgkin, στα λεμφώματα μη Hodgkin και στον καρκίνο της ωοθήκης, του τραχήλου της μήτρας και του προστάτη<sup>2</sup>.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Johnson IS, Armstrong JG, Gorman M, Burnett JP. The Vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res*, 23: 1390, 1963
2. Rowinsky E, Tolcher A. Antimicrotubule Agents. In: DeVita VT, Hellman S,

Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th Edition. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins, 2005

3. Rowinsky E, Conehower R. Microtubule-Targeting Drugs. In: Perry M, Editor. *The Chemotherapy Source Book*, 2nd Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997
4. Jordan MA. Mechanism of action of anti-tumor drugs that interact with microtubules and tubulin. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents*, 2: 1, 2002
5. Gelfand VI, Bershadsky AD. Microtubule dynamics: mechanism, regulation, and function. *Annu Rev Cell Biol*, 7: 93, 1991
6. Beck W, Cass C, Houghton P. Microtubule-targeting anticancer drugs derived from plant and microbes. In: Holland-Frei, *Cancer Medicine*, 5th Edition, 2000
7. Correia JJ, Lobert S. Physicochemical aspects of tubulin-interacting antimetabolic drugs. *Curr Pharm Des*, 7: 1213, 2001
8. van der Bliek AM, Borst P. Multidrug resistance. *Adv Cancer Res*, 52: 165, 1989
9. Zaman GJ, Floens JM, van Leusden MR, et al. The human multidrug resistance-protein MRP is a plasma membrane drug-efflux pump. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91: 8822, 1994
10. Beck WT. Multidrug resistance and its circumvention. *Eur J Cancer*, 26: 513, 1990
11. Druckman S, Kavallaris M. Microtubule alterations and resistance to tubulin-binding agents. *Int J Oncol*, 21: 621, 2002
12. Rowinsky EK, Donehower RC. The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacol Ther*, 52: 35, 1992
13. Yalowich JC. Effect of microtubule inhibition on etoposide accumulation and DNA damage in human K562 cells in vitro. *Cancer Res*, 47: 1010, 1987
14. Bender RA, Bleyer WA, Frisby SA. Alteration of methotrexate uptake in human leukemia cells by other agents. *Cancer Res*, 35: 1305, 1975
15. Chan JD. Pharmacokinetic drug interactions of vinca alkaloids. Summary of case

- reports. *Pharmacotherapy*, 18: 1304, 1998
16. Jarosinski PF, Moscow JA, Alexander MS, et al. Altered phenytoin clearance during intensive chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *J Pediatr*, 112: 996, 1988
  17. Weiss R. Adverse Effects of Treatment – Neurotoxicity. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 7th Edition. Philadelphia: JB Lippincott Williams & Wilkins, 2005
  18. Peltier AC, Russell JW. Recent advances in drug-induced neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 15: 633, 2002
  19. Haim N, Epelbaum R, Ben-Shahar M, et al. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*, 73: 2515, 1994
  20. Jackson DV, Wells HB, Atkins JN, et al. Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid. *Am J Med*, 84: 1016, 1988).
  21. Strong DB, Wenk ML, Contreras PC. Effects of insulin-like growth factor-1 on the neurotoxicity and efficacy of antineoplastic agents (abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res*, 35: A1921, 1994
  22. van Kooten B, van Diemen HAM, Groenhout KM, et al. A pilot study on the influence of a corticotrophin (4-9) analogue on vinca alkaloid-induced neuropathy. *Arch Neurol*, 49: 1027, 1992
  23. Tester W, Forbes W, Leighton J. Vinorelbine-induced pancreatitis. *J Natl Cancer Inst* 89: 1631, 1997
  24. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol*, 14 [Suppl 3]: iii26-30, 2003