Antineoplastični lijekovi

Knežević, Monika

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:182:032513

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Department of Chemistry, Osijek



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Odjel za kemiju
Sveučilišni preddiplomski studij kemije

Monika Knežević

Antineoplastični lijekovi

Završni rad

Mentorica: izv. prof. dr. sc. Mirela Samardžić

Osijek, 2019.

SAŽETAK

Antineoplastični lijekovi ili citostatici su skupina lijekova koji se koriste u svrhu liječenja stanica raka. Otkriven je i opisan veliki broj antineoplastičnih lijekova koji se međusobno razlikuju, a s obzirom na njihov mehanizam djelovanja mogu se podijeliti na: alkilirajuća sredstva, antimetabolite, interkalirajuće agense i antimetabolite biljnog podrijetla. U radu je opisana podjela i mehanizam djelovanja antineoplastika, primjena i određivanje njihove toksičnosti, nuspojave te sigurno rukovanje antineoplastičnim lijekovima.

KLJUČNE RIJEČI: kemoterapija, antineoplastični lijekovi, mehanizam djelovanja antineoplastičnih lijekova

ABSTRACT

Antineoplastic drugs or cytostatics are a group of drugs used to treat cancer cells. A large number of antineoplastic drugs that are mutually different has been discovered and described, and due to their mechanism of action, they can be divided into: alkylating agents, antimetabolites, intercalating agents and antimetabolites from plants. This paper describes the classification and mechanism of action of antineoplastic agents, application and detection of their toxicity, side effects and safe handling of antineoplastic drugs.

KEY WORDS: chemotherapy, antineoplastic drugs, mechanism of action of antineoplastic drugs

Sadržaj

1. UVOD 1

2. ANTINEOPLASTIČNI LIJEKOVI 2

3. PODJELA I MEHANIZAM DJELOVANJA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA 4

3.1. ALKILIRAJUĆA SREDSTVA 6

3.2. ANTIMETABOLITI 7

3.3. ANTIMETABOLITI BILJNOG PODRIJETLA 9

3.4. INTERKALIRAJUĆI AGENSI 10

3.5. OSTALI ANTINEOPLASTIČNI LIJEKOVI 11

4. PRIMJENA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA 13

5. ODREĐIVANJE TOKSIČNOSTI ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA 14

6. NUSPOJAVE ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA 15

6.1. GUBITAK KOSE 15

6.2. MUČNINA I DIJAREJA 15

6.3. OŠTEĆENJE USTA I SLUZNICE ŽDRIJELA 16

6.4. OŠTEĆENJE KOŠTANE SRŽI 16

6.5. OSTALE NUSPOJAVE 16

7. SIGURNO RUKOVANJE ANTINEOPLASTIČNIM LIJEKOVIMA NA RADNOM MJESTU 17

8. ZAKLJUČAK 19

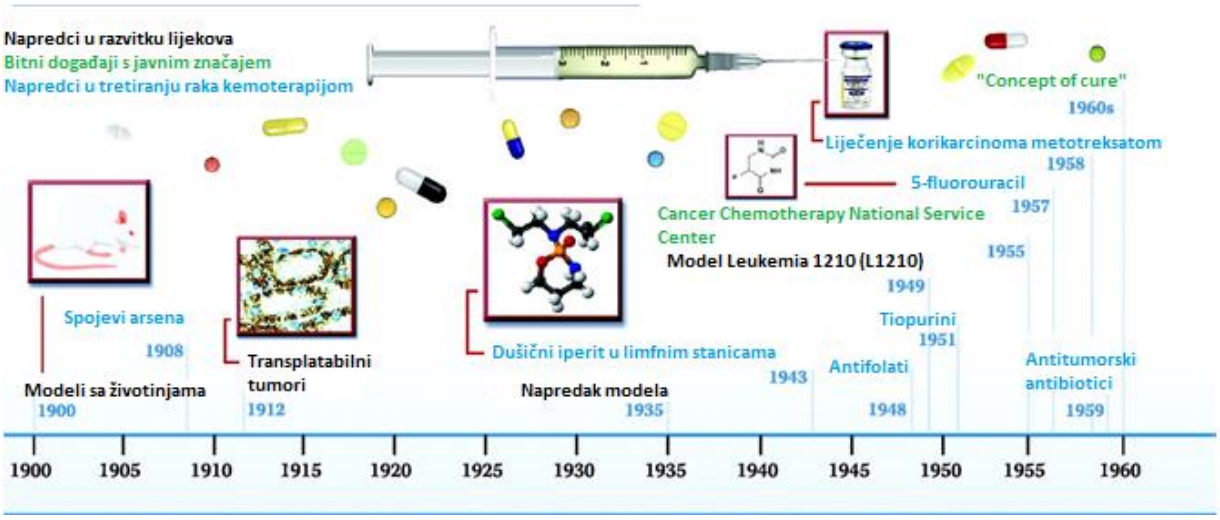
9. LITERATURA 20

1. UVOD

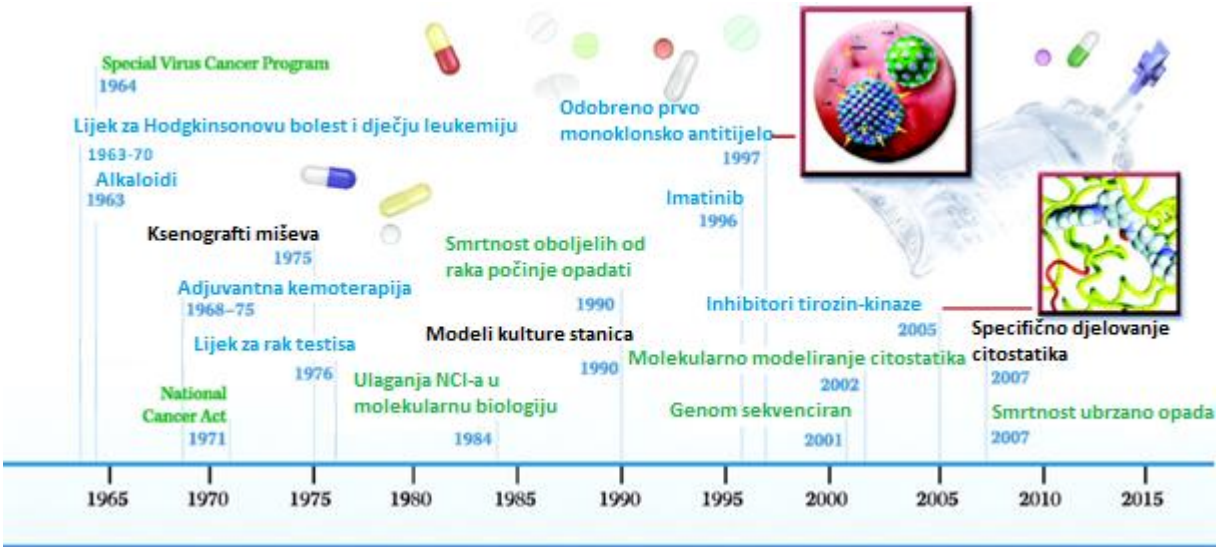
Zloćudni tumori su vrlo česti uzroci smrtnosti, a u Hrvatskoj se godišnje dijagnosticira oko 24000 slučajeva zloćudnih bolesti. Uz Mađarsku, Hrvatska ima najveći porast stope smrtnosti od raka u Europi u posljednjih 20 godina [1]. U posljednjih nekoliko desetaka godina, stopa smrtnosti od raka se u razvijenim zemljama bitno smanjila i to zahvaljujući boljim i razvijenijim metodama prevencije i ranog otkrivanja raka [1]. Kemoterapija, poznata još pod nazivom citostatska terapija, je metoda liječenja zloćudnih bolesti primjenom kemijskih sredstava koja uništavaju zloćudne stanice. Antineoplastični lijekovi ili citostatici je naziv za skupinu lijekova koja se koriste u svrhu liječenja stanica raka [2]. Zahvaljujući brojnim istraživanjima, otkriven je i opisan veliki broj antineoplastika koji se međusobno razlikuju, a s obzirom na njihov mehanizam djelovanja podijeljeni su u nekoliko skupina [3]. Što se tiče primjene antineoplastičnih lijekova, mogu se primijeniti na više različitih načina kao npr. venskim putem ili intravenski, peroralno ili oralno, intraperitonealno, intraarterijski, intrakavitarno i drugo. Kao i svaki lijek, tako i antineoplastični lijekovi mogu uzrokovati neke neželjene posljedice odnosno nuspojave. Antineoplastični lijekovi imaju i toksično djelovanje koje s obzirom na vrijeme koje je proteklo od primjene lijeka može biti rano (javlja se u nekoliko minuta ili sati), odgođeno (javlja se u nekoliko dana) ili kasno (javlja se u nekoliko tjedana, mjeseci ili godina) [4]. Antineoplastični lijekovi imaju široku primjenu u zdravstvenim ustanovama kao što su bolnice, klinike za onkologiju, hospicije, veterinarske klinike itd [5]. Početkom 20. stoljeća javlja se zainteresiranost stručnjaka za istraživanja antineoplastičnih lijekova te njihova primjena u liječenju stanica raka [6].

2. ANTINEOPLASTIČNI LIJEKOVI

Početkom 1900-ih godina, poznati njemački kemičar Paul Ehrlich je prvi upotrijebio naziv kemoterapija. Uporabom svog "modela zeca", 1908. godine, doveo je do razvoja spojeva koji sadrže arsen koji se primjenjuju za liječenje sifilisa. Zahvaljujući ovom događaju započinje era razvijanja antineoplastičnih lijekova te se Ehrlich smatra ocem kemoterapije. Nakon njega, zahvaljujući Georgeu Clowesu i njegovim idejama, doći će do razvoja antineoplastičnih lijekova. Ubrzo se javlja velika zainteresiranost stručnjaka za istraživanje antineoplastičnih lijekova i njihovog utjecaja u liječenju stanica raka. 1960-ih godina je dokazano pozitivno djelovanje alkaloida biljke *Vinca rosea* na Hodgkinsovnovu bolest i akutnu dječju leukemiju [6]. Na slikama 1 i 2 prikazan je razvoj antineoplastičnih lijekova od 1900. godine do danas.



Slika 1. Razvoj antineoplastičnih lijekova u razdoblju od 1900. godine do 1960-ih godina [6]

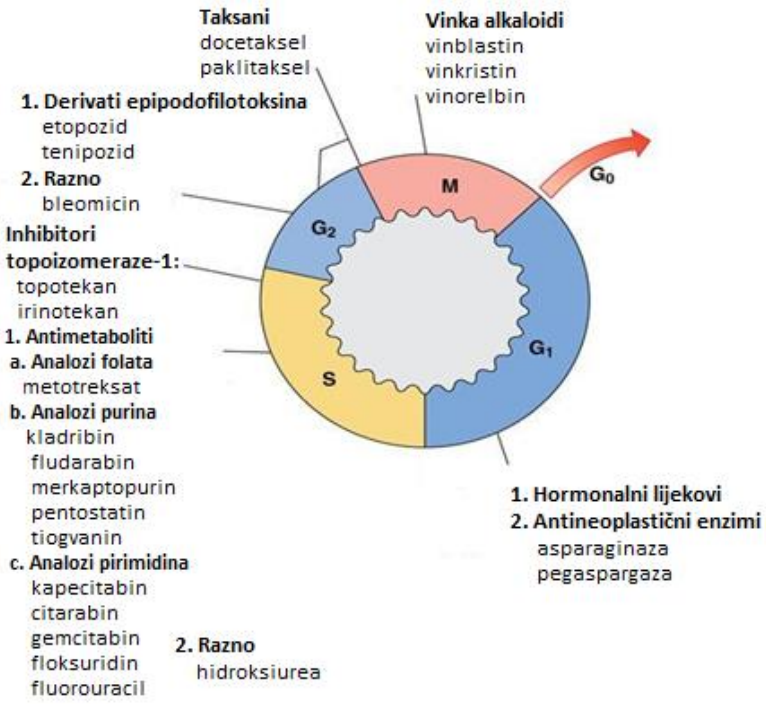


Slika 2. Razvoj antineoplastičnih lijekova od 1960-ih godina do danas [6]

Uporaba antineoplastika je velika. Mogu se upotrebljavati za uništavanje tumora, potaknuti ishode operacije ili radioterapije, smanjiti metastaze i ublažiti simptome raka [7]. Djelovanje antineoplastičnih lijekova nije selektivno, što znači da uništavanjem zloćudnih stanica, također oštećuju i zdrave stanice (npr. krvotvorne stanice, stanice sluznice probavnog trakta, spolne stanice itd.) [2]. Budući da se stanice raka često brže dijele od normalnih stanica, one su posebno osjetljive na antineoplastike. Učinci na normalne stanice su manje izraženi i zdrave stanice se brže oporavljaju. U terapiji liječenja stanica raka se koristi nekoliko vrsta antineoplastičnih lijekova koje imaju različite vrste učinaka [7]. Najčešća metoda je primjena kombinacije nekoliko različitih antineoplastičnih lijekova radi boljeg antitumorskog učinka. Takva vrsta kemoterapije se naziva kombinirana kemoterapija ili polikemoterapija [1]. Vrlo je važan izbor antineoplastika te se pri odabiru vrste treba pripaziti na nekoliko faktora, a to su: vrsta zloćudnog tumora, mjesto gdje se tumor nalazi, proširenost, njegov utjecaj na normalne tjelesne funkcije i stanje bolesnika.

3. PODJELA I MEHANIZAM DJELOVANJA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA

S obzirom na mehanizam djelovanja antineoplastični lijekovi se dijele u nekoliko skupina: alkilirajuća sredstva, antimetaboliti, interkalirajući agensi i antimetaboliti biljnog podrijetla [3]. Kako bi se shvatio mehanizam toksičnosti antineoplastika, potrebno je poznavati osnovne značajke staničnog ciklusa zato što u S-fazi najjače djelovanje imaju neki lijekovi koji remete sintezu DNA, dok neki lijekovi (npr. alkilirajući lijekovi, citotoksični antibiotici) u odnosu na stanični ciklus imaju nespecifično djelovanje [8]. Na slici 3 shematski je prikazan stanični ciklus i primjeri djelovanja antineoplastičnih lijekova.



Slika 3. Shematski prikaz staničnog ciklusa i primjeri djelovanja antineoplastičnih lijekova [9]

Da bi se stanica podijelila u dvije stanice kćeri, mora ispuniti nekoliko zadataka: mora rasti te kopirati svoj genetski materijal (DNA). Stanice izvršavaju ove zadatke u nekoliko koraka koje čine stanični ciklus. Stanični ciklus je kružni proces, a ne linearni put jer na kraju svakog kruga, dvije stanice kćeri mogu započeti isti proces ponovno od početka. U eukariotskim stanicama faze staničnog ciklusa su podijeljene u dvije glavne faze: interfazu (stanica raste i pravi kopiju svoje DNA) i fazu mitoze (stanica dijeli svoju DNA na dva dijela i dijeli citoplazmu, formirajući dvije nove stanice). Interfaza se sastoji od triju podfaza: G1, S i G2 faze [10]. G1 faza se često naziva faza rasta jer u toj fazi raste stanica. Tijekom ove faze, stanica sintetizira različite enzime i hranjive tvari koje su kasnije potrebne za replikaciju DNA i staničnu diobu [11]. U S fazi, koja se javlja između G1 i G2 faze, dolazi do repliciranja DNA molekule. Također duplira centrosome koji su glavna organizacijska središta mikrotubula. Centrosomi pomažu u odvajanju DNA tijekom faze mitoze. Tijekom G2 faze stanica još više raste, stvara proteine i organele te počinje reorganizirati svoj sadržaj u pripremi za mitozu [10]. Mitoza (M faza) je proces stanične diobe u kojem se jedna roditeljska stanica razdvaja i tvori dvije nove stanice kćeri. Tijekom mitoze, DNA se duplicira i nastale dvije stanice su identične s roditeljskom stanicom. Mitoza se sastoji od četiri faze: profaze, metafaze, anafaze i telofaze. Dvije dodatne faze, interfaza i citokineza, javljaju se prije i nakon mitoze. Veoma je bitno pravilno reguliranje staničnog ciklusa kako bi se osigurao normalan rast stanica. Ako stanica nastavi kroz stanični ciklus, iako nije zadovoljila odgovarajuće kontrolne točke, ona može nastaviti nekontrolirano rasti. To može dovesti do stvaranja tumora i raka. Zapravo, mnoge vrste raka su uzrokovane mutacijama u proteinima ciklina, koji omogućuju stanicama da zaobiđu odgovarajuće kontrolne točke i nastave rasti [11].

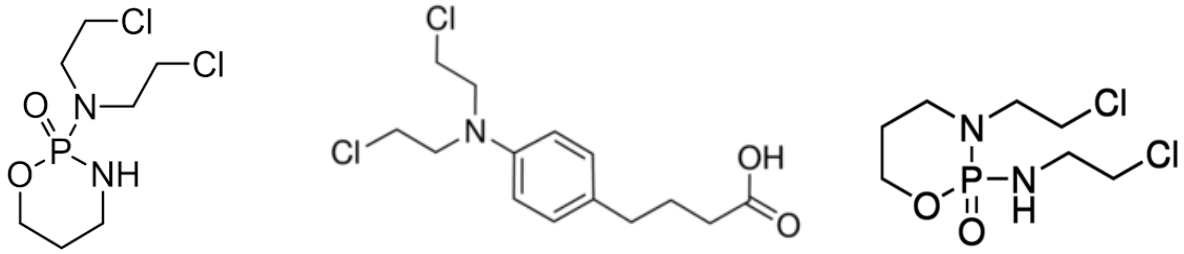
3.1. ALKILIRAJUĆA SREDSTVA

Alkilirajuća sredstva su spojevi koji stvaraju kovalentne veze s nukleinskim kiselinama i proteinima te dovode do mutacija i poremećaja funkcije genetičkog materijala. Upravo to dovodi do smrti stanice [12]. Tumorske stanice su razvile otpornost na alkilirajuće agense što je posljedica pojačanog popravka DNA, povećanja inaktivacije lijeka te smanjenja stanične propusnosti za lijek. U 19. stoljeću je sintetiziran prvi alkilirajući agens, sumporni iperit, koji se u Prvom svjetskom ratu koristio kao kemijsko oružje. Nakon njega je sintetiziran i dušični iperit koji se 1942. godine prvi put klinički primjenjuje. Što se tiče kemijske strukture, alkilirajuća sredstva imaju jednu ili dvije (aktivnije su) alkilne skupine koje reagiraju s biološki važnim dijelovima stanice. Skupina bifunkcionalnih alkilirajućih agenasa se dijeli na:

- dušične imperite (klorambucil, ciklofosfamid, ifosfamid, mekloretamin, melfalan);
- derivate nitrozouree (karmustin, streptozocin);
- alkilsulfonate (busulfan);
- triazene (dakarbazin, temozolomid);
- etilenimine (tiotepa, altretamin) [3].

Alkiliranje se najčešće odvija na N^7 položaju gvanina. Alkilirajući agensi sadrže dvije reaktivne kloretilne skupine koje u rekaciji s N^7 u gvaninu drugog lanca DNA molekule mogu dovesti do unakrsnog povezivanja lanaca. Ako se molekula DNA i protein unakrsno povežu, nastaju oštećenja koja narušavaju njihove funkcije te time uzrokuju smrt stanice. Ciklofosfamid, koji pripada skupini dušičnih imperita, je najčešće korišteno alkilirajuće sredstvo [8]. Jedna od potencijalnih prednosti ovog spoja se odnosi na njegovu visoku oralnu biodostupnost. Može se primijeniti na dva načina: oralnim i intravenoznim putem. Sustav citokroma P450 prevodi ciklofosfamid u 4-hidroksiciklofosfamid koji se nalazi u ravnoteži s aldofosfamidom [13]. Ovi aktivni metaboliti ulaze u tumorska i zdrava tkiva gdje nastaju fosforamid iperit i akrolein neenzimskim cijepanjem aldofosfamida [13]. Srodan lijek ciklofosfamidu je ifosfamid. Također skupini dušičnih imperita pripadaju klorambucil i melfalan koji se primjenjuju *per os* (na usta). U skupini alkilsulfonata najvažniji predstavnik je busulfan koji reagira sa –SH-skupinama u aminokiselinama i proteinima. Karmustin i streptozocin pripadaju skupini derivata nitrozouree. U skupini triazena se nalaze dakarbazin te

predstavnik novije generacije temozolomid. Svi ovi navedeni lijekovi alkiliranjem DNA molekule mogu izazvati oštećenja u DNA kao što su lomovi, otvaranje prstenova itd., koja zatim dovode do raznih mutacija [8]. Na slici 4 prikazane su strukture nekih predstavnika alkilirajućih sredstava.



(a) (b) (c)

Slika 4. Prikaz struktura: (a) ciklofosfamid [14], (b) klorambucil [15], (c) ifosfamid [16]

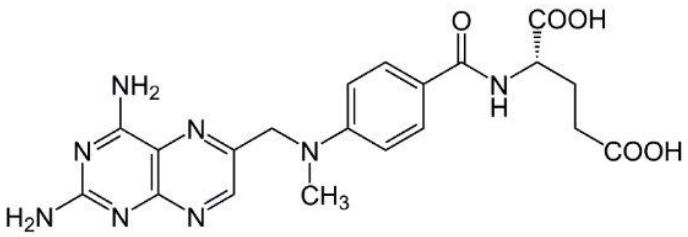
Što se tiče nuspojava, mučnina i povraćanje mogu biti ozbiljni problemi koji se javljaju prilikom korištenja ovih sredstava. Alkilirajuća sredstva su kancerogene prirode, a postoji i povećani rizik od sekundarnih zloćudnih bolesti, posebice akutne mijeloične leukemije [13].

3.2. ANTIMETABOLITI

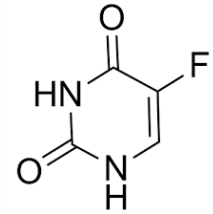
Antimetaboliti pripadaju skupini antineoplastika koji svojom strukturom nalikuju fiziološkim međuproduktima staničnih procesa [12]. Njihovo djelovanje se zasniva na različitim mehanizmima. Nadmeću se za aktivna mjesta na enzimima i žele se ugraditi u nukleinske kiseline te time narušavaju sintezu DNA ili RNA molekula što dovodi do inhibicije rasta ili smrti stanice [8]. Antimetaboliti se dijele prema dva kriterija - prema kemijskoj strukturi i prema mehanizmu djelovanja. Podjela prema kemijskoj strukturi uključuje: analoge folne kiseline, analoge pirimidina i analoge purina. Podjela prema mehanizmu djelovanja uključuje:

inhibitore dihidrofolat-reduktaze, inhibitore timidilat-sintetaze, inhibitore ribonukleotid-reduktaze, inhibitore adenozin-deaminaze te inhibitore DNA-polimeraze [17].

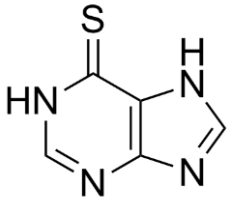
Metotreksat koji je snažan inhibitor dihidrofolat-reduktaze pripada skupini analoga folne kiseline. Rezultat njegovog djelovanja je inhibicija sinteze tetrahidrofolata koji nosi ugljik u enzimskim procesima uključenim u sintezu timidilata, purinskih nukleotida, aminokiselina serina i metionina. Inhibicija ovih različitih metaboličkih procesa utječe na sintezu DNA i RNA molekula i ključnih staničnih proteina. Metotreksat se primjenjuje intravenskim, intratekalnim (davanje lijeka u cerebrospinalni likvor) i oralnim putem [13]. U skupinu analoga purina pripadaju 6-merkaptopurin i 6-tiogvanin koji inhibiraju *de novo* sintezu purina. 5-fluorouracil je najčešći predstavnik analoga pirimidina te je inhibitor timidilat-sintetaze. Gemcitabin i kapecitabin su predstavnici novije generacije skupine antimetabolita. Gemcitabin se veže na DNA molekulu i inhibira sintezu DNA dok se kapecitabin prevodi u fluorouracil. Svi navedeni lijekovi djeluju u S-fazi staničnog ciklusa [8]. Na slici 5 prikazane su strukture nekih predstavnika antimetabolita.



(a)



(b)

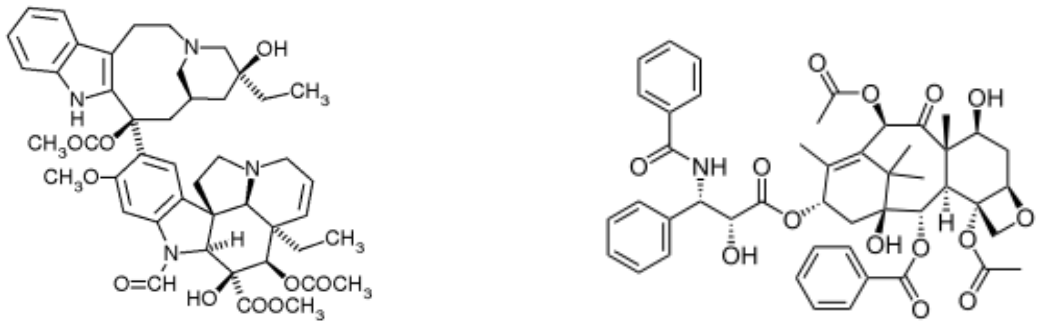


(c)

Slika 5. Prikaz strukture: (a) metotreksat [18], (b) 5-fluorouracil [19], (c) 6-merkaptopurin [20]

3.3. ANTIMETABOLITI BILJNOG PODRIJETLA

Antimetaboliti biljnog podrijetla se prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti u dvije skupine: one koji inhibiraju mitozu i one koji inhibiraju funkcije kromatina. U skupinu inhibitora mitoze pripadaju vinka-alkaloidi, taksani i njihovi analozi. Vinka-alkaloidi i njihovi analozi vežu se na tubulin, osnovni građevni element mikrotubula koji stvaraju diobeno vreteno (tvorevina stanice građena od mikrotubula koji se tijekom diobe stanica vežu za centromere kromosoma te tako omogućuju odvajanje kromosoma između dviju stanica kćeri) [8]. Postoje prirodni i sintetski vinka-alkaloidi. U prirodne vinka-alkaloide se ubrajaju vinkristin i vinblastin, a u sintetske vindesin i vinorelbin [8]. Vinablastin je alkaloid koji potječe iz vinove loze *Vinca rosea.* Njegov mehanizam djelovanja uključuje polimerizaciju tubulina što narušava sastavljanje mikrotubula koji su važan dio citoskeleta i diobenog vretena. Ima kliničku aktivnost u liječenju Hodgkinovih i ne-Hodgkinovih limfoma, raka dojke i raka zametnih stanica. Vinkristin je također alkaloid koji potječe iz vinove loze *Vinca rosea* i ima sličnu strukturu kao i vinoblastin. Paklitaksel i docetaksel su lijekovi koji pripadaju skupini taksana. Lijekovi koji narušavaju funkciju kromatina su etopozid i tenipozid koji su polusintetski glikozidni derivati podofilotoksina te inhibitori DNA-topoizomeraze II, enzima koji sudjeluje u selektivnom odmatanju pojedinih odsječaka DNA tijekom transkripcije i udvostručavanja [13]. Etopozid i tenipozid stvaraju kompleks s DNA-topoizomerazom II što dovodi do narušavanja njene funckije i stvaranja jednolančanih i dvolančanih lomova u DNA molekuli [8]. Na slici 6 su prikazane strukture nekih predstavnika antimetabolita biljnog podrijetla.

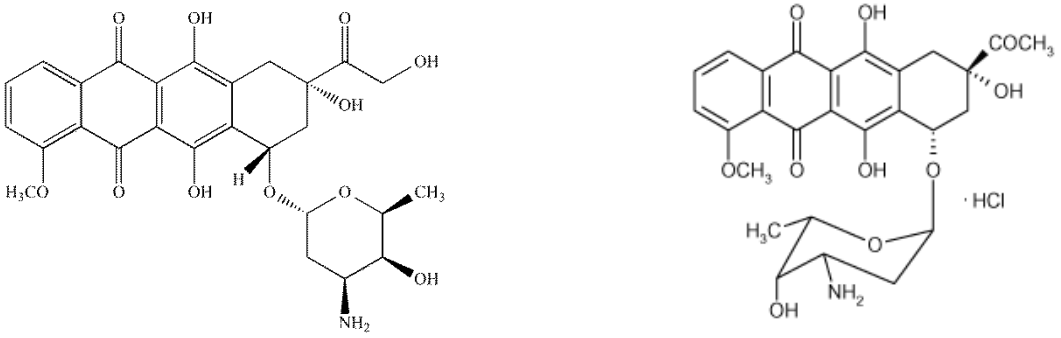


(a) (b)

Slika 6. Prikaz struktura: (a) vinkristin [21], (b) paklitaksel [22]

3.4. INTERKALIRAJUĆI AGENSI

Imaju različite mehanizme djelovanja, ali većina se ubacuje (interkalira) između parova baza u DNA i narušava sintezu i/ili funkciju nukleinskih kiselina, dok neki izazivaju lomove u DNA i inhibiciju enzima DNA-topoizomeraze II [8]. Aktinomicin D je lijek koji pripada skupini interkalirajućih agensa koji inhibira sintezu mRNA. Doksorubicin i daunomicin su predstavnici antraciklinskih antibiotika koji svojim vezanjem na dvolančanu molekulu DNA i umetanjem između lanaca narušavaju sintezu DNA i RNA molekula, inhibitori su DNA-topoizomeraze II te uzrokuju dvolančane i jednolančane lomove u DNA molekuli [8]. Doksorubicin pripada skupini najvažnijih lijekova koji se koriste za liječenje tumora, karcinoma dojke, endometrija, jajnika, testisa, štitnjače itd. Najčešće se koristi u kombinaciji s nekim drugim lijekovima protiv karcinoma kao što su ciklofosfamid, cisplatin i 5-FU. Iz ove skupine lijekova, prvi lijek koji je bio izoliran je daunorubicin koji se i dalje upotrebljava u liječenju akutne mijeloične leukemije [13]. U skupinu interkalirajućih agenasa pripadaju i bleomicin i mitomicin C koji uzrokuju inhibiciju sinteze DNA molekule. Razlikuju se po tome što bleomicin u manjoj koncentraciji, a mitomicin C u višim koncentracijama utječu i na inhibiciju sinteze RNA molekule [8]. Na slici 7 su prikazani predstavnici interkalirajućih agenasa.

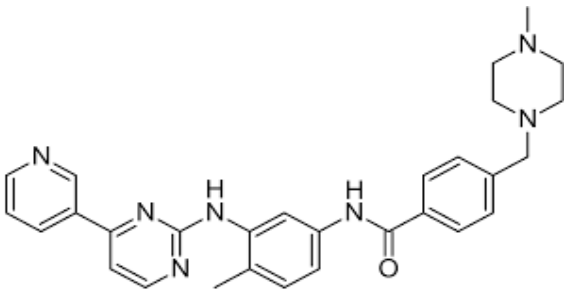


(a) (b)

Slika 7. Prikaz struktura: (a) doksorubicin [23], (b) daunomicin [24]

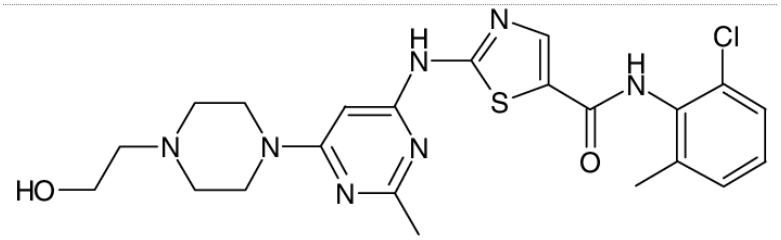
3.5. OSTALI ANTINEOPLASTIČNI LIJEKOVI

Postoji i veliki broj antineoplastičnih lijekova koji nisu svrstani u klasičnu podjelu lijekova, a odobreni su od strane Američke agencije za hranu i lijekove. Imatinib (slika 8) je inhibitor tirozin kinaze Bcr-Abl onkoproteina. Koristi se u svrhu liječenja kronične mijeloične leukemije (CML). Kod CML dolazi do promjene na kromosomu 22 koji se naziva Philadelphia kromosom (nastaje spajanjem kromosoma 22 s kromosomom 9). Imatinib se oralno vrlo dobro apsorbira te se metabolizira u jetri, uz uklanjanje metabolita. Također je učinkovit u liječenju gastrointestinalnih stromalnih tumora (mezenhimalni tumori probavnog sustava) koji eksprimiraju c-kit (receptor tirozin kinaze; mutirani gen koji uzrokuje pretjeranu aktivaciju stanice). Konzumiranje imatiniba može uzorkovati mučnine i povraćanje [13].



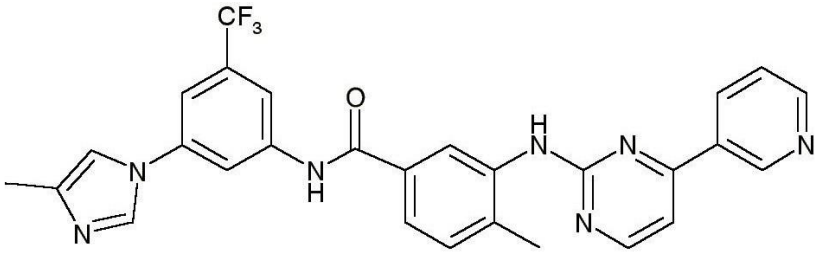
Slika 8. Prikaz strukture imatiniba [25]

Dasatinib (slika 9) je odobren za uporabu u liječenju kronične mijeloične leukemije (KML) i akutne limfoblastične leukemije (ALL) s pozitivnim Philadelphia kromosomom s otpornošću ili netolerancijom na imatinib terapiju [13]. Također pripada skupini lijekova koje nazivamo inhibitori kinaze (enzimi koji kataliziraju prijenos fosforilne skupine s ATP na neki akceptor). Djeluje tako što blokira djelovanje abnormalnog proteina koji signalizira da se stanice raka umnožavaju i upravo to pomaže zaustaviti širenje stanica raka [26].



Slika 9. Prikaz strukture dasatiniba [27]

Nilotinib (slika 10) je druga generacija fenilamino-pirimidin molekule koja inhibira Bcr-Abl, c-kit i PDGFR-β tirozin kinaze. U usporedbi s imatinibom, nilotinib ima veći afinitet vezanja (od 20 do 50 puta) za Abl kinazu. Upotrebljava se za liječenje kronične mijeloične leukemije [13].



Slika 10. Prikaz strukture nilotiniba [28]

Imatinib, dasatinib i nilotinib se metaboliziraju u jetri, uglavnom CYP3A4 jetrenim mikrosomalnim enzimom [13].

4. PRIMJENA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA

Što se tiče primjene antineoplastičnih lijekova, mogu se primijeniti na više različitih načina:

- venskim putem ili intravenski (iv.) – injekcijom u venu ruke ili noge (duljina primjene varira od intravenskog bolusa do kontinuiranih višednevnih infuzija) ili centralnim ili perifernim venskim kateterom;
- peroralno, per os ili oralno tj. uzimanje na usta - bolesnicima najprihvatljiviji način (broj citostatika koji se uzimaju peroralno sve je veći – tablete, kapsule);
- intraperitonealno – injekcijom u trbušnu šupljinu (npr. cisplatin se katkad tako rabi u liječenju raka jajnika);
- intraarterijski (npr. 5-fluorouracil u liječenju primarnog raka jetre ili pojedinačnih metastaza u jetri);
- intrakavitarno – općenit naziv za primjenu citostatika injekcijom u tjelesne šupljine (npr. mokraćni mjehur, prsnu šupljinu, trbušnu šupljinu) ili jetru;
- intraperikardijalno – injekcijom unutar srčane maramice (npr. doksorubicin pri postojanju zloćudnog perikardijalnog izljeva);
- intrapleuralno – injekcijom unutar plućne maramice (npr. bleomicin pri postojanju mezotelioma);
- intravezikalno – kateterom u mokraćni mjehur (npr. doksorubicin u liječenju raka mokraćnog mjehura);
- intralezionalno – injekcijom direktno u područja tumora;
- intramuskularno – injekcijom u mišić;
- intratekalno – injekcijom u lumbalni dio kralježnice tj. u spinalnu tekućinu između kralježaka na donjem dijelu leđa (npr. metotreksat u liječenju leukemije koja se proširila na moždane ovojnice);
- subkutano – injekcijom u potkožno tkivo;
- topički – u obliku kreme na površinu kože [4].

5. ODREĐIVANJE TOKSIČNOSTI ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA

Istraživači su izradili senzore na bazi stanice koji se mogu koristiti u procjeni sigurnosti antitumorskih lijekova, proučavanjem interakcija između lijekova i stanica u različitim vrstama raka. Uspješno su koristili ove senzore za ispitivanje interakcija između antitumorskih lijekova i stanica raka dojke. Također se ovi senzori mogu upotrebljavati za praćenje učinkovitosti antitumorskih lijekova za liječenje pojedinih vrsta tumora [29].

Drugi najveći uzrok smrtnosti ženske populacije je rak dojke. Postojeće metode za otkrivanje toksičnosti lijekova protiv raka dojke i drugih karcinoma su dugotrajne i složene.

Kako bi stvorili jednostavnu i ekonomičnu tehnologiju za otkrivanje toksičnosti antitumorskih lijekova, istraživači su razvili senzore na bazi stanica koji sadrže elektrode. Koristili su ove senzore za izvođenje elektrokemijskih ispitivanja za analizu interakcija između anilinokinazolina (antitumorski lijek) i ljudskih stanica raka dojke. Osim ispitivanja toksičnih učinaka antitumorskih lijekova na stanice raka dojke, također su mjerili impedanciju koja je stvorena interakcijama između antitumorskih lijekova i stanica raka dojke.

Senzor prepoznaje stanice koje se uzgajaju na površinama elektroda i stanice koje se tijekom postupka liječenja odvajaju od površine elektrode. S povećanjem koncentracije antitumorskih lijekova, povećao se i udio stanica raka koje su umrle. Koautor ovog istraživanja, Rangadhar Pradhan, je zaključio da je ova metoda bolja od trenutnih metoda za proučavanje antitumorskih lijekova koje imaju slabi učinak i koje završavaju smrću stanica na površinama senzora [30].

6. NUSPOJAVE ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA

Kao i svaki lijek, tako i antineoplastični lijekovi mogu uzrokovati neke neželjene posljedice odnosno nuspojave. Neke od nuspojava su manje ili više zajedničke svim antineoplastičnim lijekovima, dok postoji i veliki broj specifičnih nuspojava koje može uzrokovati svaki antineoplastični lijek. Antineoplastični lijekovi imaju i toksično djelovanje koje s obzirom na vrijeme koje je proteklo od primjene lijeka može biti rano (javlja se u nekoliko minuta ili sati), odgođeno (javlja se u nekoliko dana) ili kasno (javlja se u nekoliko tjedana, mjeseci ili godina) [4]. Naravno, nuspojave se razlikuju od jedne osobe do druge, ovise o vrsti antineoplastičnih lijekova, dozama i načinu na koje naše tijelo reagira na lijekove. Najčešće nuspojave koje se javljaju za vrijeme liječenja su mučnina, gubitak kose i umor.

6.1. GUBITAK KOSE

Ne uzrokuju svi antineoplastični lijekovi gubitak kose. Korištenje određenih antineoplastičnih lijekova dovodi do uništavanja brzo dijelećih tumorskih stanica i usporavaju njihov rast. Također uništavaju i zdrave stanice kao što su stanice folikula dlake koje su zaslužne za rast kose. Nakon završetka kemoterapije kosa se obnavlja.

6.2. MUČNINA I DIJAREJA

Mučnina je jedna od najčešćih nuspojava kemoterapije. Uzrokovana je stimulacijom receptora za povraćanje u središnjem živčanom i probavnom sustavu. Kao i kod ostalih štetnih učinaka kemoterapije, simptomi mučnine ovise o lijeku i njegovoj dozi. Mučnina može dovesti do povraćanja nekoliko sati nakon primjene tretmana ili može trajati od 2 do 4 dana. Danas postoje moderni preventivni lijekovi koji nastoje ublažiti simptome mučnine. Dijareja je također jedna od najčešćih nuspojava kemoterapije uzrokovana oštećenjem crijevne sluznice.

6.3. OŠTEĆENJE USTA I SLUZNICE ŽDRIJELA

Sluznice usne šupljine i ždrijelo su brzo obnovljiva tkiva i kao takvi su osjetljivi na štetne učinke antineoplastičnih lijekova. Opseg oštećenja sluznice može varirati. Nakon kemoterapije, sluznice usne šupljine i ždrijela se počnu crvenjeti te se stvaraju čirevi. Pijenje i jedenje postaje otežano i bolno, a kod nekih je čak i gutanje sline problematično. Česte su gljivične infekcije, a moguća je i pojava herpesa.

6.4. OŠTEĆENJE KOŠTANE SRŽI

Krvne stanice su formirane u koštanoj srži koja se nalazi u kostima. Kemoterapija uzrokuje smanjenje količine bijelih krvnih stanica, krvnih pločica i hemoglobina. Anemija je posljedica smanjenja eritrocita u koštanoj srži te se njihovim nedostatkom javljaju umor, slabost, glavobolja itd. Također se javljaju i razne infekcije kao posljedica smanjenja količine leukocita [7].

6.5. OSTALE NUSPOJAVE

Još neke od nuspojava koje se javljaju nakon primjene kemoterapije su stomatitis (upala membrane i tkiva u usnoj šupljini i cijeloj sluznici probavnog trakta); dehidracija; konstipacija; alergijske reakcije; izlazak antineoplastika iz krvne žile u okolno tkivo; upala sluzokože jednjaka; anemija, kronični umor; krvarenje i modrice; upala i stvaranje ugrušaka u površinskim venama; febrilna neutropenija; srčana toksičnost; bubrežna toksičnost; oštećenje mokraćnog mjehura; plućna i neurološka toksičnost; oštećenje jetre itd [4]. Do oštećenja srca može doći nakon primjene antraciklina; oštećenja jetre nakon primjene lomustina ili L-asparaginaze; oštećenja pluća nakon primjene bleomicina ili busulfana; oštećenja mokraćnih organa nakon primjene cisplatina ili ifosfamida; oštećenja živčanog sustava nakon primjene prokarbazina ili vinka alkaloida te oštećenja sluha nakon primjene cisplatina [1].

7. SIGURNO RUKOVANJE ANTINEOPLASTIČNIM LIJEKOVIMA NA RADNOM MJESTU

Antineoplastični lijekovi imaju široku primjenu u zdravstvenim ustanovama. Koriste se u bolnicama, klinikama za onkologiju, hospicijama, domovima za skrb, veterinarskim klinikama itd. Postavlja se pitanje koji je rizik upotrebe antineoplastičnih lijekova. Toksičnost antineoplastičnih lijekova predstavlja rizik onima koji se koriste tim lijekovima. Do izlaganja može doći kontaktom kože, udisanjem aerosola i čestica lijeka, uzimanjem hrane zagađene lijekom i iglom, a sve navedno je uzrokovano aktivnostima kao što su priprema i davanje lijeka, rukovanje s pacijentom, prijevoz i zbrinjavanje otpada itd. Neadekvatne mjere nadzora mogu dovesti do bolova u trbuhu, gubitka kose, povraćanja i oštećenja jetre, gubitka fetusa i malformacija kod djece trudnica, nastajanja mutagene aktivnosti i mutacija itd. Svatko tko radi s pacijentima koji uzimaju antineoplastične lijekove je izložen riziku od izlaganja, a to su farmaceuti, farmaceutski tehničari, liječnici i medicinsko osoblje, laboranti i drugi. Također su izloženi i veterinari zbog uporabe antineoplastičnih lijekova kod životinja.

Kontrola tvari opasnih za zdravlje 2002 (COSHH), koju je razvilo tijelo nadležno za zdravlje, sigurnost i okoliš u UK, je definirala antineoplastične lijekove kao opasne tvari. COSHH smatra da poslodavci moraju procijeniti rizike od rukovanja antineoplastičnim lijekovima za zaposlenike i bilo koju drugu osobu koja je izložena ovim lijekovima te poduzeti odgovarajuće mjere predostrožnosti kako bi ih zaštitili. Neke od mjera su:

- utvrditi opasnost - koji se antineoplastični lijekovi koriste i koji su njihovi mogući štetni učinci na zdravlje;
- odlučiti tko bi bio izložen i na koji način - izloženost površinskom kontaminacijom bočica za lijekove ili curenjem lijekova tijekom pripreme i davanja. Posebno su u opasnosti zaposlenice koje su trudne jer neki lijekovi mogu biti štetni za nerođeno dijete. Također u opasnosti mogu biti i oni koji su indirektno izloženi kao što su čistači, izvođači radova i radnici na poslovima održavanja.
- procijeniti rizik - kolika je vjerojatnost da bi antineoplastici uzrokovali bolest i jesu li postojeće mjere predostrožnosti adekvatne.

Također se i zaposlenici zdravstvenih ustanova moraju brinuti za svoje zdravlje i sigurnost, a tako i za druge osobe koje se nalaze u njihovoj blizini [31]. Obuka zaposlenika se mora održavati svake godine, a tako se i upute moraju ažurirati i pregledavati barem jednom godišnje. Svaki zaposlenik mora zabilježiti izloženost antineoplastičnim lijekovima. Prilikom dokumentacije, mora zabilježiti vrstu i količinu antineoplastičnih lijekova s kojima je došao u dodir. Što se tiče prostora pripreme antineoplastičnih lijekova, ona se mora odvijati u odvojenom i čistom radnom prostoru.

Što se tiče opreme za osobnu zaštitu, ona mora biti u skladu sa standardima Europske unije. Svi zaposlenici moraju nositi opremu koja se sastoji od zaštitnog ogrtača, zaštitnih rukavica, zaštite za oči, zaštitne opreme za disanje i drugo [32].

8. ZAKLJUČAK

Sve je veći broj ljudi koji boluju od zloćudnih bolesti, a samim time raste i stopa smrtnosti. Kako bi se pokušao smanjiti broj oboljelih od takve vrste bolesti, potrebno je pristupiti kemoterapiji čija je svrha liječenje zloćudnih bolesti primjenom kemijskih sredstava koja uništavaju te stanice. Skupina tih kemijskih sredstava koja se koristi za liječenje raka naziva se antineoplastični lijekovi ili citostatici. Povijest razvoja antineoplastičnih lijekova datira još od 1900-ih godina pa sve do danas, a upravo zahvaljujući Georgeu Clowes i njegovim idejama dolazi do razvoja antineoplastika. S obzirom na brojna istraživanja, veliki broj antineoplastičnih lijekova je otkriveno i opisano te se mogu podijeliti u nekoliko skupina: alkilirajuća sredstva, antimetaboliti, interkalirajući agensi i antimetaboliti biljnog podrijetla. Najčešće se primjenjuje kombinacija nekoliko različitih antineoplastičnih lijekova radi boljeg antitumorskog učinka. Nažalost, primjenom ove skupine lijekova javljaju se i brojne nuspojave, a najčešće su mučnina, umor, gubitak kose, oštećenje koštane srži itd. Antineoplastični lijekovi se primjenjuju u mnogim zdravstvenim ustanovama te je potrebno pažljivo rukovati s njima jer može doći do mnogih neželjenih posljedica kako za zaposlenike tako i za osobe koje su prisutne u njihovom okruženju.

9. LITERATURA

[1] http://www.zzjzpgz.hr/nzl/27/kemo.htm (09.07.2018.)

[2] https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/27160/Kemoterapija-u-lijecenju-zlocudnih-bolesti.html (09.07.2018.)

[3] www.onkologija.hr/kemoterapija/ (09.07.2018.)

[4] R. Kiralj, M. Pongrac, Z. Puharić, M. Žulec, Đ. Grabovac, Primjena citostatika-učinkovitost i štetnost, Hrvatski časopis za javno zdravstvo 13 (2017) 96-105.

[5] http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.htm (09.07.2018.)

[6] V. T. DeVita Jr., E. Chu, A History of Cancer Chemotherapy, Cancer Res. 68 (2008) 8643-8653.

[7] https://www.allaboutcancer.fi/treatment-and-rehabilitation/cytostatics/ (10.07.2018.)

[8] N. Kopjar, D. Želježić, V. Kašuba, R. Rozgaj, Antineoplastični lijekovi kao čimbenik rizika u radnom okolišu: mehanizmi djelovanja na razini stanice i pregled metoda za otkrivanje njihovih genotoksičnih učinaka, Institut za medicinska istraživanja i medicine rada, Zagreb, Arh. Hig. Rada Toksikol. 61 (2010) 121-146.

[9] https://nursekey.com/antineoplastic-drugs-part-1-cancer-overview-and-cell-cycle-specific-drugs/ (10.07.2018.)

[10] https://www.khanacademy.org/science/biology/cellular-molecular-biology/mitosis/a/cell-cycle-phases (19.07.2019.)

[11] https://sciencing.com/happens-cell-not-copy-dna-chromosomes-before-divides-3340.html (19.07.2019.)

[12] http://e-skola.biol.pmf.unizg.hr/odgovori103.htm (11.07.2018.)

[13] B. G. Katzung, S. B. Masters, A. J. Trevor, Basic & clinical pharmacology, Dvanaesto izdanje, McGraw Hill Medical, 2012.

[14] https://www.pharmaffiliates.com/en/pa0383000.html (19.07.2019.)

[15] https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c0253?lang=en&region=HR (19.07.2019.)

[16] https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/i4909?lang=en&region=HR (19.07.2019.)

[17] J. M. Berg, J. L. Tymozcko, L. Stryer, Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 2014.

[18] https://www.chemistanddruggist.co.uk/content/methotrexate (19.07.2019.)

[19] http://www.selleckchem.com/products/Adrucil(Fluorouracil).html (17.07.2018.)

[20] https://www.medchemexpress.com/6-Mercaptopurine.html (19.07.2019.)

[21] https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Vincristine.png (18.07.2018.)

[22] https://sh.wikipedia.org/wiki/Paklitaksel (18.07.2018.)

[23] http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/D/doxorubicin.html (19.07.2019.)

[24] https://www.indiamart.com/pharmasam-limited/daunomycin.html (18.07.2018.)

[25] https://en.wikipedia.org/wiki/Imatinib (18.07.2018.)

[26] https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a607063.html (19.07.2019.)

[27] https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-dasatinib_fig1_6398119 (19.07.2019.)

[28] https://www.reagentsdirect.com/index.php/nilotinib.html (19.07.2019.)

[29] https://www.natureasia.com/en/nindia/article/10.1038/nindia.2014.15 (19.07.2019.)

[30] R. Pradhan, S. Rajput, M. Mandal, A. Mitra, S. Das, Frequency dependent impedimetric cytotoxic evaluation of anticancer drug on breast cancer cell, Biosensors and Bioelectronics 55 (2014) 44-50.

[31] http://www.hse.gov.uk/healthservices/safe-use-cytotoxic-drugs.htm (15.07.2018.)

[32] http://www.esop.li/downloads/library/Q5_Croatian.pdf (16.07.2018.)