

## LA-12 - potenciální cytostatikum českého původu?

Napsal uživatel Martin Ševc

Neděle, 24 Leden 2010 18:41 - Aktualizováno Neděle, 13 Únor 2011 22:42

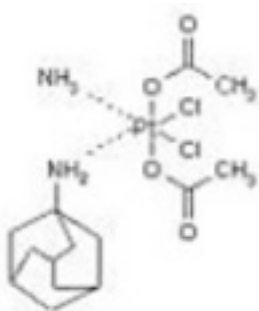
---

V úterý 19.1. 2010 jsem měl možnost pasivně se zúčastnit na **pracovním dnu Sekce technologie léků ČFS ČLS JEP**

Musím konstatovat, že z času načas je dobré zabrousit i jinam než do problematiky, která je mým denním chlebem. Nicméně, ani v úterý jsem nezůstal celkem o hladu. Nasýtily mně bývalí zaměstnanci bývalé Lachemy, když se rozmluvili, samozřejmě v rovině obecné a veřejnosti dnes pro ně beztrestně sdělitelné, o syntéze a zejména preklinickém zkoušení látky LA-12.

Látka českého původu je komplexem platiny s oxidačním číslem IV, s koordinačním číslem 6. Pro vyžití chemiků v nás uvádím chemický název doplněný vzorcem látky:

([OC-6-43]-bis[acetato][1-adamantylamine]amminedichloroplatinum [IV])



V současné době používáme v onkologii výlučně platnaté komplexy: cisplatina, carboplatina, oxaliplatina. Platnaté komplexy mají koordinační číslo 4. V řadě platnatých komplexů, tak jak je uvedena výše, stoupá organickost, nebo chcete-li klesá anorganickost, komplexů od cisplatiny k oxaliplatine. Stejným směrem klesá kompatibilita látek s fyziologickým roztokem až tak, že oxaliplatina ve svých HVLP formulacích, které dnes známe, je s fyziologickým roztokem absolutně inkompatibilní.

Budou-li autority benevolentní, dovolí nám zobecnění, které cisplatinu s carboplatinou řadí mezi univerzální cytostatika a to až do takové míry, že prakticky není maligní tumor, u kterého by jejich indikace nepřicházela v úvahu. Co se oxaliplatiny týče, je víceméně součástí armamentaria léčby kolorektálního karcinomu.

## LA-12 - potenciální cytostatikum českého původu?

Napsal uživatel Martin Ševc

Neděle, 24 Leden 2010 18:41 - Aktualizováno Neděle, 13 Únor 2011 22:42

---

Cisplatina je výrazně emetogenní a nefrotoxická, ve spektru toxicity carboplatiny figuruje spíše krevní toxicita - trombocytopenie, oxaliplatina se vyznačuje reverzibilní neurotoxicitou indukovanou chladem.

Platnaté komplexy jsou podávány parenterálně - i.v., u karcinomu ovarií je možná i i.p. aplikace cisplatiny a karboplatiny.

Novější platičité komplexy, neboli platina třetí generace, jsou podávány perorálně. Co víc, fungují in vivo na xenograftech lidských nádorových linií na platnaté komplexy rezistentních. Účinnou formou platičitých komplexů je platnatý komplex. Ano, platičité komplexy jsou p.o. prodrug formou účinných platnatých komplexů. Ptáte se, jak je tedy možné, že na ně nevzniká rezistence ve stejném rozsahu a stejnou rychlostí jako na platnaté komplexy?

Jednu z odpovědí nabízí glutationový fyziologický systém. Inaktivace platnatých komplexů je zprostředkována přestavbou komplexů. Přestavba spočívá ve změně ligandů komplexů - v integrování ligandů glutationu.

Reduktolýzu platičitých komplexů, která představuje změnu oxidačního čísla Pt atomu ze IV na II a odštěpení dvou acetátových ligandů za změny koordinačního čísla ze 6 na 4, zabezpečuje ten samý pool glutationu, který by měl nakonec inaktivovat vzniklý účinný-toxický platnatý komplex. Pool glutationu není nekonečný, proto na inaktivaci jej po reduktolýze není dost a platnatý komplex má volné pole působnosti.

Ostatně všem nám je notoricky známo povídání o předávkování paracetamolem a s ním související tvorbou toxického NAPQI. Nadbytek tohoto metabolitu vyčerpá pool glutationu. Abychom zamezili poškození jater volným NAPQI musíme pacientovi podat exogenní náhražku glutationu - N-acetylcystein.

Analogicky z výše uvedeného je možno odvodit odpověď na otázku: Jaký je mechanismus, kterým Ethiol (amifostin) zamezí toxicitě platiny?

## LA-12 - potenciální cytostatikum českého původu?

Napsal uživatel Martin Ševc

Neděle, 24 Leden 2010 18:41 - Aktualizováno Neděle, 13 Únor 2011 22:42

---

Samozřejmě vysvětlení rezistence nemůže být a určitě není tak jednoduché, jak popisují. Glutathion je třeba brát jako jeden z kamenů mozaiky.

Dále než LA-12 je mezi platičitými komplexy látka **satraplatin (ORPLATNA)**. Má za sebou již klinické zkoušení fáze III. ve druhé linii po selhání chemoterapie u hormon refrakterního karcinomu prostaty - SPARC trial. Firma Pharmion Ltd. stáhla v roce 2008 žádost o registraci Orplatny na EMEA. Dnes je Orplatnu nadále možné použít v klinické praxi mimo klinického hodnocení jenom v rámci programu Compassionate-use. Je faktem a možná i důvodem stažení žádosti o registraci, že SPARC trial nesplnil jeden ze svých primárních cílů - prodloužení přežití. V paliaci těžce předléčených pacientů se však nejedná o nic neobvyklého.

Ke statutu Orplatny viz:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/orplatna/H-888-WQ&A-cs.pdf>

Mezi hlavní non-hematologické nežádoucí účinky Orplatny patří i vzhledem k p.o. podání emeze. Nefro-, hemato-, neurotoxicita, se kterou se setkáváme u platnatých komplexů, zřejmě nebude tak výrazná u komplexů platičitých.

Možná však stojí za to poukázat na to, že léčbu Orplatnou může provázet neutropenie G4.

Pro objektivnější, mnou nezatížené, posouzení mínusů Orplatny viz i:

[http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=31629](http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=31629)

## LA-12 - potenciální cytostatikum českého původu?

Napsal uživatel Martin Ševc

Neděle, 24 Leden 2010 18:41 - Aktualizováno Neděle, 13 Únor 2011 22:42

---

Jedním dechem dvěma větami závěrem:

Přejme „naší“ LA-12-ce, ať alespoň dostane šanci prokázat, že má na to dostat se do klinické praxe. Zanícení jejích rodičů bylo pro mě příkladně skutečné.