

ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE BOLEZNI PROSTATE IN MEHURJA

DRUGS FOR TREATING DISEASES OF PROSTATE AND BLADDER

AVTOR / AUTHOR:

prof. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo,
Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: ales.obreza@ffa.uni-lj.si

1 UVOD

Pisni prispevek o zdravilih za lajšanje težav pri prekomerni aktivnosti sečnega mehurja (PASM) in zdravilih za zdravljenje raka prostate dopolnjuje članka o zdravilih za lajšanje težav, povezanih z benigno hiperplazijo prostate, objavljena v zadnji številki Farmaceutskega vestnika, ki je izšla v letu 2014 (1, 2). Sodobne sintezne zdravilne učinkovine, ki se uporabljajo v onkologiji, so bile pred nekaj leti predstavljene na simpoziju SFD (3), zato bodo podrobneje opisane le zdravilne učinko-

POVZETEK

V prispevku je predstavljen pregled zdravilnih učinkovin za lajšanje težav pri prekomerni aktivnosti sečnega mehurja in raku prostate. Prispevek dopolnjuje članka o zdravljenju benigne hiperplazije prostate, objavljena v decembrski številki Farmaceutskega vestnika, 2014.

KLJUČNE BESEDE:

prekomerna aktivnost sečnega mehurja, rak prostate, antiholinergiki, mirabegron, taksani, antiandrogeni, gonadoliberinski receptorji

POVZETEK

The most important active ingredients for alleviating symptoms of overactive bladder and treating prostatic cancer are presented in the paper. The manuscript complements the articles on the treatment of benign prostatic hyperplasia, published in the December issue of the Slovenian professional journal Farmaceutski vestnik.

KEY WORDS:

overactive bladder, prostatic cancer, anticholinergics, mirabegron, taxanes, antiandrogens, GnRH-receptors

vine iz podatkovne zbirke NCI (National Cancer Institute, ZDA), ki niso omenjene v članku iz leta 2009.

Pri pisanju prispevka sem si pomagal z že klasično literaturo: Hagerjevo podatkovno zbirko (4) in dvema zbirkama informacij o zdravilnih učinkovinah: A to Z drug facts (5) in AHFS Drug information index (6). V prispevku bom uporabljal le mednarodna nezaščitena imena INN, zdravilne učinkovine pa razdelil na osnovi veljavne ATC klasifikacije. Za osvežitev znanja farmacevtske kemije o omenjenih učinkovinah priporočam sodobni učbenik s tega področja (7, 8).

2 ZDRAVILNE UČINKOVINE ZA LAJŠANJE SIMPTOMOV PRI PREKOMERNO AKTIVNEM SEČNEM MEHURJU

Za lajšanje simptomov PASM se najpogosteje uporabljajo zdravilne učinkovine, ki jih po ATC klasifikaciji uvrščamo v skupino G04BD. V omenjeno skupino so večinoma uvrš-



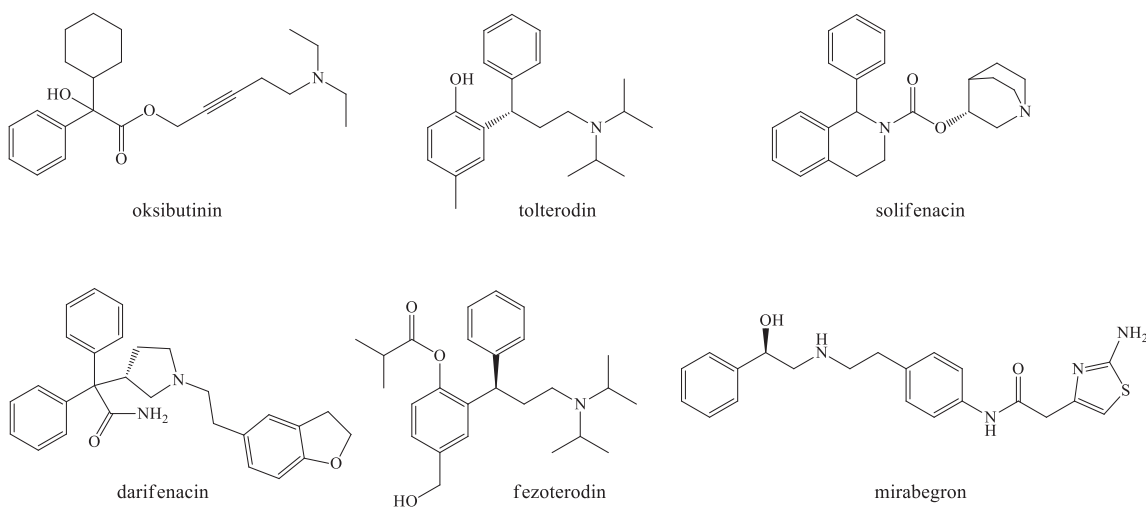
čeni antagonisti na muskarinskih receptorjih. Izjemi sta starejši in praktično obsoletni meladrazin in novejši mirabegron, ki je agonist adrenergičnih receptorjev beta₃.

G04B	zdravila za bolezni sečil
G04BD	zdravila za zdravljenje povečane pogostnosti uriniranja in inkontinence
G04BD01	emepronium
G04BD02	flavoksat
G04BD03	meladrazin
G04BD04	oksibutinin
G04BD05	terodilin
G04BD06	propiverin
G04BD07	tolterodin
G04BD08	solifenacin
G04BD09	tropium
G04BD10	darifenacin
G04BD11	fezoterodin
G04BD12	mirabegron

Večina novejših antiholinergikov je bila preverjena v 12 tednov trajajočih dvojno slepih, randomiziranih kliničnih študijah, s katerimi so potrdili njihovo učinkovitost in varnost. Med seboj se nekoliko razlikujejo po selektivnosti do posameznih podtipov muskarinskih receptorjev in jakosti neželenih učinkov. Za doseganje selektivnosti lahko izkoristimo dejstvo, da je za krčenje detruzorja med praznjenjem sečnega mehurja v največji meri odgovorna stimulacija M₃-muskarinskih receptorjev, čeprav v urinarnem

traktu prevladujejo M₂-muskarinski receptorji. Na splošno se učinkovine dobro prenašajo, neželeni učinki so redki, navadno blagi in značilni za uporabo antiholinergikov (npr. suha usta, utrujenost, zamegljen vid, zaprtost). Potrebna je previdnost pri bolnikih z glavkomom (9, 10). Strukture posameznih predstavnikov so predstavljene na Sliki 1. Vse molekule imajo bazični dušikov atom, zato se v peroralne farmacevtske oblike najpogosteje vgrajujejo v obliki soli z organskimi kislinami (jantarjevo, vinsko, fumarno), redkeje z anorganskimi.

Oksibutinin se navadno uporablja v obliki racemne zmesi in je relativno neselektiven antagonist na muskarinskih receptorjih. Gre za starejšo učinkovino z dobro poznanimi lastnostmi, ki se zlasti v ZDA še vedno pogosto uporablja. Tudi AHFS drug index jo uvršča na prvo mesto pri opisu učinkovin, ki se uporabljajo za relaksacijo gladkih mišičnih celic v steni urinarnega trakta (11). **Tolterodin** je difenilpropilaminski derivat, ki se uporablja v obliki (*R*)-stereoizomera. Učinkovina in njen hidroksimetilni metabolit sta neselektivna antagonista na M₂ in M₃-muskarinskih receptorjih. Oksibutinin in tolterodin se v glavnem metabolizirata v jetrih pod vplivom CYP3A4 (oksibutinin) in CYP2D6 (tolterodin). Razpolovna časa obeh zdravilnih učinkovin znašata 2-5 ur (5, 12). Strukturno je tolterodinu podoben **fezoterodin**, ki je predzdravilo, izopropilni ester hidroksimetilnega metabolita tolterodina (13), zaradi česar je tudi obnašanje fezoterodina v človeškem organizmu podobno kot pri tolterodinu.



Slika 1: Strukture zdravilnih učinkovin za lajšanje simptomov pri prekomerno aktivnem sečnem mehurju.
Figure 1: Structures of active ingredients for alleviating symptoms of overactive bladder.

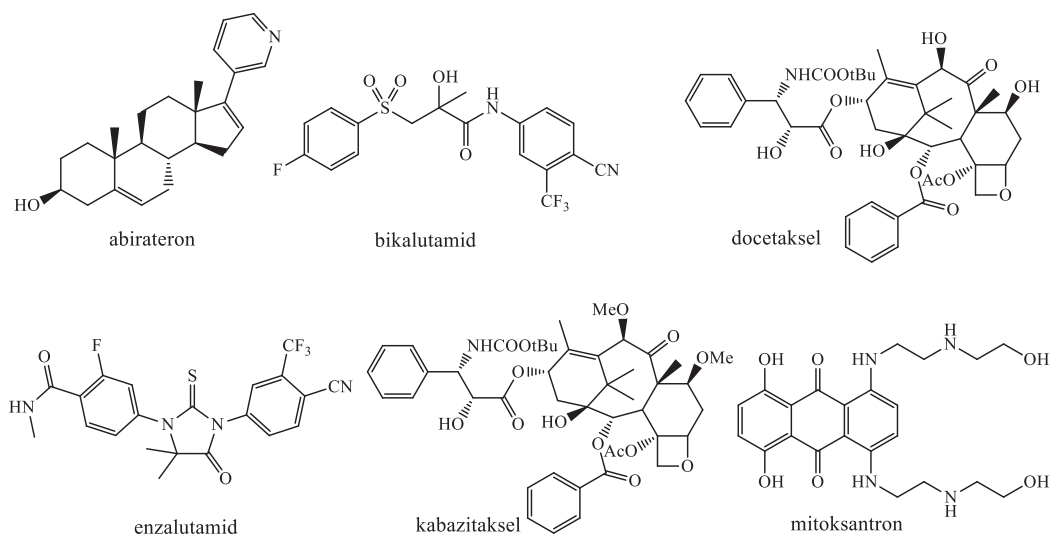
Med kompetitivne selektivne antagoniste na M_3 -muskarinskih receptorjih uvrščamo **solifenacin** in **darifenacin**. Solifenacin je feniltetrahidroizokinolinski derivat z azabicyclo[2.2.2]oktanskim premostenim sistemom kot bazičnim delom molekule (14). Difenilacetamidni derivat darifenacin je strukturno precej podoben klasičnim antiholinergikom, za razliko od njih pa ima na bazični dušik vezan še dodatni večji lipofilni fragment (15, 16). Omenjeni zdravilni učinkovini imata tudi bistveno daljši razpolovni čas, ki znaša 13-20 ur pri darifenacinu in 45-70 ur pri solifenacinu (5, 7). Med metabolnimi reakcijami prevladuje hidroksiliranje aromatskega obroča, hidroksiliranje na mestu 4 tetrahidroizokinolinskega obroča solifenacina in odvisno od strukture posameznih molekul *O*- in *N*-dealkiliranje, *N*-oksidacija. Za vse opisane zdravilne učinkovine velja, da se iz organizma izločajo v glavnem v obliki metabolitov z urinom, v manjši meri z blatom. Le majhen delež, v večini primerov manj kot 10 % zaužite količine, se izloči nespremenjene.

Mirabegron je novejša učinkovina, ki je na tržišče v EU in ZDA prišla šele v tem desetletju. Poleg tega se od prej obravnavanih zdravilnih učinkovin razlikuje tudi po mehanizmu delovanja, saj gre za selektivni agonist adrenergičnih receptorjev β_3 . Omenjeni podtip adrenergičnih receptorjev β prevladuje v detruzorju, njihova stimulacija naj bi preko aktivacije adenilat-ciklaze in povečane koncentracije cAMP privedla do relaksacije gladkih mišic (17). Neželjeni učinki naj bi bili pri uporabi mirabegrona manj izraziti

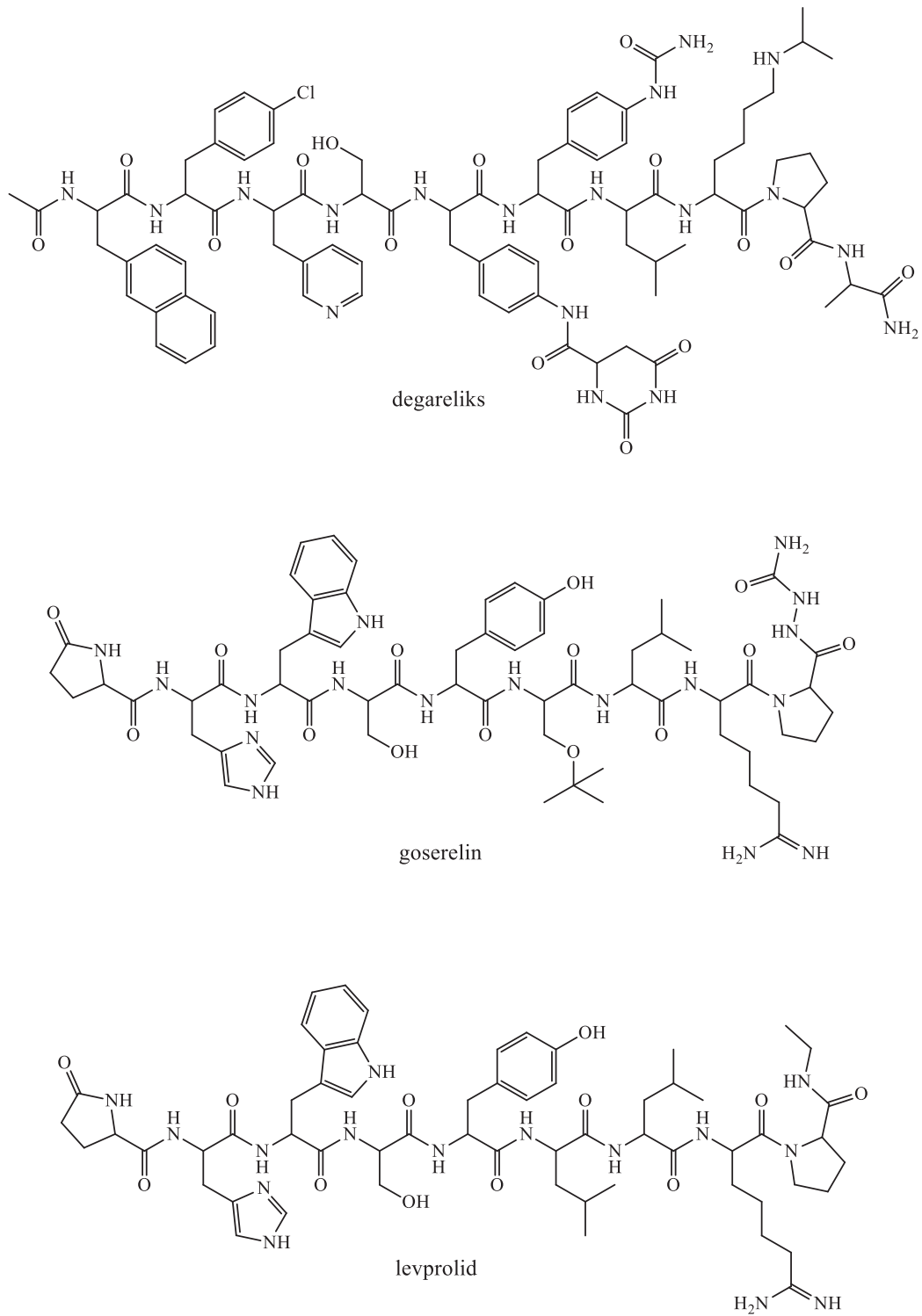
kot pri antiholinergikih, vendar je podobno kot pri drugih novih učinkovinah potrebno spremljanje uporabe v terapiji skozi daljše časovno obdobje. Morda bo v prihodnosti zanimiva tudi uporaba kombinacije selektivnih antiholinergikov in agonistov adrenergičnih receptorjev β_3 (18, 19). Na koncu poglavja o zdravilnih učinkovinah, ki se uporabljajo za lajšanje simptomov PASM, omenjam še injiciranje toksina botulina tipa A v detruzor, ki ga lahko uvrstimo med minimalno invazivne metode zdravljenja. Uporablja se zlasti v primerih, ko uporaba prej omenjenih učinkovin ni možna zaradi neželenih učinkov ali ni uspešna. Po nekaj mesecih, običajno pol leta, je potrebno ponovno injiciranje učinkovine (20, 21).

3 ZDRAVILNE UČINKOVINE, KI SE UPORABLJAJO ZA ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

Za zdravljenje raka prostate se uporabljajo protirakave učinkovine, ki se med seboj razlikujejo po strukturi in mehanizmu delovanja. V prispevku bomo predstavili devet učinkovin, ki so v ta namen navedene v podatkovni zbirki NCI. Razdelimo jih lahko v pet skupin. Njihove strukture so predstavljene v slikah 2 in 3 (22).



Slika 2: Strukture nepeptidnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje raka prostate.
Figure 2: Structures of nonpeptide active ingredients for treating prostatic cancer.



Slika 3: Strukture oligopeptidnih zdravilnih učinkovin za zdravljenje raka prostate.
 Figure 3: Structures of oligopeptide active ingredients for treating prostatic cancer.

Taksane so sprva izolirali iz kanadske tise (*Taxus brevifolia*), danes pa jih pridobivajo polsintezno. Pospešujejo sintezo mikrotubulov iz monomernih tubulinov, nastali mikrotubuli pa postanejo rezistentni na depolimerizacijo in se ne morejo oblikovati v delitveno vreteno, s čimer je moten proces celične delitve (23). Za taksane je značilen 15-členski triciklični obročni sistem, strukturne razlike med posameznimi predstavniki pa so majhne in so omejene na amidni fragment in skupine, vezane na obročni sistem. **Docetaksel** in **kabazitaksel** se razlikujeta le po tem, da sta pri docetakselu na obročni sistem vezani dve hidroksilni skupini, pri kabazitakselu pa dve metoksi skupini, zaradi česar je ta molekula nekoliko bolj lipofilna. Kabazitaksel ima tudi manjšo afiniteto do od ATP-odvisne iztočne črpalke P-gp, ki pospešuje izločanje ostalih taksanov iz rakavih celic. Uporablja se zlasti v kombinaciji s prednizonom. Učinkovini sta teratogeni, hkrati pa povzročata mielosupresijo. V literaturi so opisane močne preobčutljivostne reakcije, ki jih lajšamo z uporabo antagonistov histaminskih H₁-receptorjev (24, 25).

V skupino citotoksičnih antibiotikov uvrščamo številne naravne in polsintezne učinkovine, ki delujejo neposredno na molekulo DNA, ali zavirajo encime, ki so nujni za normalno delovanje nukleinskih kislin. Vsem je skupno večje planarno območje, s katerim se lahko vrinejo med bazne pare DNA (interkalacija) in tvorijo močne nekovalentne vezi z baznimi pari. Struktura DNA se na mestu vrinjenja deformira, kar onemogoča replikacijo. Učinkovine so bile sprva namenjene za terapijo bakterijskih infekcij, vendar se zaradi izraženega citostatičnega delovanja uporabljajo le še v terapiji rakavih obolenj. Najpomembnejšo skupino predstavljajo antraciklinski antibiotiki, kamor uvrščamo akklarubicin, daunorubicin, doksorubicin, epirubicin, idarubicin in **mitoksantron** (26). Mitoksantron je antracendionski derivat, ki se uporablja pri akutni nelimfocitni levkemiji in raku prostate, ki se ne odziva na hormonsko terapijo. Metaboliti mitoksantrona so izrazito modro obarvani, kar lahko privede do obarvanja urina, včasih tudi kože in beločnice pri pacientih (27).

Bikalutamid in **enzalutamid** sta peroralno uporabna nesteroidna antiandrogena iz ATC-skupine L02BB, v katero sodita še flutamid in nilutamid. Kot kompetitivna antagonista na androgenskih receptorjih zmanjšujeta učinek androgenov in upočasnjujeta rast raka prostate, ker zmanjšata od androgenov odvisno sintezo proteinov. Bikalutamid je starejša učinkovina, ki se najpogosteje kombinira z agonisti gonadoliberina. Iz prebavnega trakta se dobro absorbira in v veliki meri veže na plazemske proteine (96 %). Razpolovni čas znaša 7 dni, izloča se v obliki glukuronida z bla-

tom (28). Enzalutamid sodi med najnovejše učinkovine na področju zdravljenja raka prostate. Za razliko od bikalutamida ima v osrednjem delu molekule 2-tioksoimidazolidin-4-onski obroč, njegova afiniteta do androgenih receptorjev je približno petkrat večja kot pri bikalutamidu (29).

Leta 2011 je FDA odobrila uporabo **abiraterona** v kombinaciji s prednizonom za zdravljenje metastatskega na kastracijo rezistentnega raka prostate. Abirateron je zdravilna učinkovina, ki se navadno uporablja v obliki predzdravila abirateronacetata, ki ima hidroksilno kislino acetilirano. Po hidrolizi se sprosti abirateron, ki je selektivni ireverzibilni zaviralec citokroma P₄₅₀ 17 (CYP17), ključnega encima v biosintezi androgenov. Posledično zniža plazemske koncentracije testosterona in drugih androgenov v živalskih modelih in pri pacientih z rakom prostate (30).

Med oligopeptidnimi učinkovinami za zdravljenje raka prostate se uvrščajo agonista na gonadoliberinskih receptorjih **levprolid** (levprorelin) in **goserelin** ter antagonist **degareliks**. Stimulacija hipofize z gonadoliberinom vodi v povečano sproščanje LH, kar stimulira sintezo androgenov v testisih. Pri zdravljenju raka prostate je zaželeno, da so serumske koncentracije testosterona čim nižje, zato je uporaba antagonistov na gonadotropinskih receptorjih logična. V primeru uporabe agonistov je stimulacija hipofize konstantna, zato po začetni fazi povečanega izločanja LH pride do znižanja ravni sproščanja gonadotropina in zvižanja sinteze testosterona. Analogi gonadoliberina so nona- ali dekapeptidi, ki so v primeru agonistov strukturno zelo podobni endogenemu peptidu. Spremembe so le v šesti amino kislini, ki je v primeru GnRH glicin, pri agonistih, ki jih spoznamo po končnici -relin, pa se navadno uporabljajo nenaravne, sterično večje amino kisline, kar upočasni hidrolizo molekul in podaljša razpolovni čas. Spremembe so še v C-terminalnem delu oligopeptidov, ki povečajo afiniteto spojin za vezavo na receptor. V primeru antagonistov s končnico -reliks so spremembe večje, vsebujejo več ne-

ALI STE VEDELI?

Da je večina učinkovin za zdravljenje raka prostate, opisanih v tem prispevku, prišla na tržišče šele v zadnjih desetih letih. Podobno velja za mirabegron za lajšanje težav pri prekomerno aktivnem sečnem mehurju. Za razliko od njih so antiholinergiki klasična skupina učinkovin, ki je zaradi dolgotrajne uporabe v praksi zelo dobro poznana.

proteinogenih amino kislin, spremenjen pa je zlasti N-terminalni del (31, 32).

4 SKLEP

Poleg predstavljenih učinkovin so zlasti na področju zdravljenja raka prostate v uporabi in v zadnjih fazah kliničnih raziskav številne učinkovine z različnimi mehanizmi delovanja. Omenili bi lahko biološko zdravilo sipuleucel-T, radiofarmacevtike, ki vsebujejo ^{223}Ra , npr. $^{223}\text{RaCl}_2$, poleg njih pa učinkovine v III. fazi kliničnih preskušanj, kjer srečamo monoklonsko protitelo ipilimumab, kustirsena za gensko zdravljenje, zaviralce tirozin-kinaz, citokroma P450 17, antagonist na androgenskih receptorjih, cepiva. V bližnji prihodnosti bo vsaj nekaj novih učinkovin prišlo tudi na tržišče (33).

5 LITERATURA

- Ilaš J, Obreza A. Zdravila za zdravljenje benigne hiperplazije prostate. *Farm Vestn* 2014; 65: 337-343.
- Kočevar Glavač N, Janeš D. Benigna hiperplazija prostate – si lahko pomagamo z zdravilnimi rastlinami? *Farm Vestn* 2014; 65: 344-348.
- Obreza A. Sintezne zdravilne učinkovine v onkologiji. *Farm Vestn* 2008; 60: 48-60.
- Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe. CD-ROM, Springer-Verlag GmbH & Co. Heidelberg, 2008.
- Tatro DS, Borgsdorf LR. A to Z drug facts. Wolters Kluwer business, St. Louis, ZDA, 2006.
- AHFS Drug information 2015, American society of health-system pharmacists, ZDA, 2015.
- Fifer EK. Drugs affecting cholinergic neurotransmission. v: Lemke TL, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 309-339.
- Roche VF. Cancer and chemotherapy. v: Lemke TL, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1199-1267.
- Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, et al. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment. *J Urol* 2015, in press.
- Yoshimura N, Chancellor MB. Current and future pharmacological treatment for overactive bladder. *J Urol* 2002; 168: 1897-1913.
- Chapple CR, Abrams P. Comparison of darifenacin and oxybutynin in patients with overactive bladder: assessment of ambulatory urodynamics and impact on salivary flow. *Eur Urol* 2005; 48: 103-109.
- Nilvebrant L, Andersson KE, Gillberg PG, et al. Tolterodine – a new bladder-selective antimuscarinic agent. *Eur J Pharm* 1997; 327: 195-207.
- Garcia-Baquero R, Madurga B, Garcia MV, et al. New perspectives of treatment with fesoterodine fumarate in patients with overactive bladder. *Actas Urol Esp* 2013; 37: 83-91.
- Maniscalco M, Singh-Franco D, Wolowich WR, et al. Solifenacin succinate for the treatment of symptoms of overactive bladder. *Clin Ther* 2006; 28: 1247-1272.
- Haab F, Stewart L, Dwyer P. Darifenacin, an M3 selective receptor antagonist, is an effective and well-tolerated once-daily treatment for overactive bladder. *Eur Urol* 2004; 45: 420-429.
- Hajdinjak T, Leskovaar J. Darifenacin v praksi: rezultati šestmesečne raziskave IV. faze. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 288-297.
- Novara G, Cornu JN. Mirabegron as a new class of oral drug for overactive bladder syndrome: many positive perspectives, some concerns. *Eur Urol* 2013; 63: 306-308.
- Imran M, Najmi AK, Tabrez S. Mirabegron for overactive bladder: a novel, first-in-class β_3 -agonist therapy. *Urol J*. 2013; 10: 935-940.
- Abrams P, Kelleher C, Staskin D, et al. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: efficacy and safety results from a randomised, double-blind, dose-ranging, phase 2 study (Symphony). *Eur Urol* 2015; 67: 577-588.
- Smits MAC, Oerlemans D, Marcelissen TAT, et al. Sacral neuromodulation in patients with idiopathic overactive bladder after initial botulinum toxin therapy. *J Urol* 2013; 190: 2148-2152.
- Leskovaar J, Hajdinjak T. Vpliv toksina botulina na idiopatski in nevrogeni čezmerno aktivni sečni mehur. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 475-481.
- van Dodewaard-de Jong JM, Verheul HMW, Bloemendal HJ, et al. New treatment options for patients with metastatic prostate cancer: what is the optimal sequence? *Clin Genitourin Cancer* 2015; in press.
- Kumar N. Taxol-induced Polymerization of Purified Tubulin. *J Biol Chem* 1981; 256: 10435-10441.
- Galsky M, Dritselis A, Kirkpatrick P, et al. Cabazitaxel. *Nature Rev Drug Disc* 2010; 9: 677-678.
- Mangir N, Turkeri L. Docetaxel based chemotherapy in the treatment of patients with castration resistant prostate cancer. *Actas Urol Esp* 2014; 38: 515-522.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E et al. Anthracyclines: Molecular Advances and Pharmacologic Developments in Antitumor Activity and Cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 185-229.
- Langenhuijsen J, Crins T, Witjes J. Treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer with mitoxantrone. *Eur Urol Supp* 2006; 5: 95.
- Schnellhammer PF, Davis JW. An Evaluation of Bicalutamide in the Treatment of Prostate Cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004; 2: 213-219.
- Quintela ML, Mateos LL, Estevez SV, et al. Enzalutamide: A new prostate cancer targeted therapy against the androgen receptor. *Cancer Treat Rev* 2015; 41: 247-253.
- Logothetis CJ, Efsthathiou E, Manuquid F, et al. Abiraterone acetate. *Nature Rev Drug Disc* 2011; 10: 573-574.
- Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, et al. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: An unresolved controversy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 42-51.
- Steinberg M. Degarelix: A Gonadotropin-releasing hormone antagonist for the management of prostate cancer. *Clin Ther* 2009; 31: 2312-1331.
- Trewartha D, Carter K. Advances in prostate cancer treatment. *Nature Rev Drug Disc* 2013; 12: 823-824.