

ANTRAKSİKLİNLER VE KARDİYAK TOKSİSİTELER

Osman KOZLUCA¹

Antrasiklinler bilindiği gibi dünyada en yaygın kullanılan ve en etkili antineoplastik ajanlardan bir grup oluşturmaktadır. Bunlar arasında ağırlığı halihazırda doxorubicin ve epirubicin meydana getirmektedir. Bu ilaçların kullanımlarında karşımıza çıkan en önemli problem kümülatif doz sınırlayıcı kardiotoksisitedir.

ABD'de hücre bölünmesi ile ilgili olan ve anti tümör etkili actinomyceslerin izole edilmesinden sonra, 1950'lerde İtalya'da Farmitalia tarafından antikanser bileşikler ile ilgili bir çalışma başlatıldı. 1957'de güneydoğu İtalya'da Castel Del Monte yöresinden toplanan toprak örneklerinde kırmızı pigment üreten bir streptomyces kolonisi geliştirildi. Bu mikroorganizma Daunomycin adlı bir antibiotik üretti. Bu yeni ajanın antitümör aktivitesi 1963'de Dimarko tarafından gösterildi. Daha sonra Fransız Dubost ve Rhone Poulenc SA. firması rubidomycin adlı bir ilaç geliştirdi. Bu ilacın klinik deneyler sonunda özellikle AML de etkili olduğu ortaya kondu. Bu iki ilacın daha sonra aynı madde olduğu bulundu ve ikisini birden daunorubicin adı verildi.

Daha sonra Farmitalia grubu mavi-yeşil renkli bir başka streptomyces nesli yarattı. Bu nesilden de Adriamisin olarak bilinen 14 hidroksidaunomisin üretti (18,32). Bu ilacın hayvan sistemlerinde etkinliği 1968'de gösterildi ve daunomisin (DNR) daha aktif olduğu bulundu. Yapılarındaki tek fark bir OH-grubudur. Ancak anti tümör aktivitelerinde çok büyük farklar vardır ve bu Bonadonna tarafından belirgin şekilde ortaya konmuştur.

Yapılarındaki son derece küçük görülen farklılıklara karşın büyük etkinlik farklarının bulunması orijinal olarak doxorubicin sentezleyen streptomiceslerden mutant nesiller oluşturup yeni türevler üretilmesi konusunu ilginç hale getirmiştir. Bunlara bir örnek Sovyetler Birliği'nde geliştirilen carminomisin'dir. Ayrıca kaynak bileşikte bir takım modifikasyonlarla da klinik olarak yararlı analoglar geliştirilmeye devam etmektedir. Bunlara bir örnek ise Upjohn Company tarafından geliştirilen ve 1948'den beri NCI'da çalışılan Menogarildir.

Ana molekülde biyolojik olarak aktif yerlerdeki kimyasal modifikasyonlarla doxorubicin (adriamicin) analogları yaratılması bu manada hayli ilginç bir araştırma konusudur. Bu bölgeler antrasiklinlerin C-9 ve C-14 bölgeleridir. Doxorubicin'in DNR'den üretilmesi de bu zincirde C-14 bölgesindeki değişikliklerle olmuştur. Bir diğer major modifikasyon bölgesi C-7 de sugar Daunosamine'dir. Bu terapotik açıdan çok değerlidir. Çünkü antrasiklinlerin hücre içine girmesi, hücre içi

dağılımı, bu karbonhidrat bölgenin yapısı ve sterokimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu farmakokinetik açıdan da önemlidir, çünkü kanser kemoterapisinde klinikte karşılaşılan zorlukların büyük bir kısmı etkinliği invitro deneylerle gösterilmiş olan ajanların hedefe yöneltilmesi ve hedef üzerinde gerekli konsantrasyonun temin edilmesidir. Bu nedenle bu karbonhidrat yapının sterokimyasal modifikasyon çalışmaları çok ümit vericidir.

Yapısı üzerinde modifikasyon çalışmaları yapılan üçüncü major saha, antrakininon ringidir. Bu yapıdaki değişiklikler antrasiklinin DNA stabilitesini değiştirebilir, reseptör moleküllere ya da redox potansiyeline doğru bir seçicilik yaratabilir. Bilinmektedir ki bu ajanların biyolojik aktiviteleri DNA ile kompleks oluşturma kabiliyetlerine ve DNA replikasyon ve transkripsiyonu için gerekli enzimleri inhibe edebilmelerine bağlıdır.

Şimdiye kadar binden fazla antrasiklin analogu geliştirilmiştir. Bunlar prelinik çalışmalarla antitümör etkileri, kardiotoksisite, v.s. özellikleri açısından değerlendirilip doxorubicin'e karşı avantaj göstermeyenler elimine edilmektedir. Ancak eşdeğer yararlılığı görülen ya da bazı avantajları olanlar klinik kullanıma girmiştir. Epirubicin bunlardan birisidir. Doxorubicin'den farkı Daunosamindeki C-4 pozisyonunda OH-grubu konfigürasyonundaki değişikliktir. Doxorubicin'e hemen hemen eşdeğer antitümör etki ve daha az kardiotoksisite hayvan sistemlerinde gösterilmiştir (3,31).

Epirubisininden başka idarubisin ve menogaril üzerinde de çalışılmaktadır. Tedavi yararı açısından bir avantaj sağlayıp sağlamayacağını zaman gösterecektir. Doxorubicin diğer birçok antikanser ajan gibi yan etkileri açısından klinik bir problemdir, ancak kanser sahasındaki etkinliği kullanılmasından vazgeçilemeyecek kadar önemlidir. Dimarco ve arkadaşlarının daha iyi bir DNR olarak geliştirdikleri Doxorubicin'in akut kardiak toksisiteside olmakla beraber asıl problem kümülatif doza bağlı kronik kardiak toksisitedir (6,18). Bu olayın etyopatogenezini ortaya çıkarmak için yapılan çalışmalar ise kısaca şöyledir: İlacın metabolizması sırasında ortaya çıkan serbest radikallerin bu toksisiteye neden olabileceği ileri sürülmüştür (2,22,27). Doxorubicin'den daha süratle metabolize edilen ve hemen hemen onun yarı süresinde elimine olan epirubicinle kardiak toksisitenin daha az olması bunu desteklemektedir (3). Yapılan diğer çalışmalarda hücre içinde lipid membranların peroksidasyonu ve dolayısıyla makromoleküllerin harabiyetine yol açan serbest radikal reaksiyonlarında Fe'in katalizör rol oynadığı (20,22) oluşan serbest radikallere karşı hücre, mevcut bulunan üç temel savunma enzim sis-

¹ Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü

teminden selenyum bağı GSH peroksidaz, katalaz ve SOD (süper oksitdismütaz) dan kalp kasında yalnızca birincisinin bulunduğu ve özellikle kalp adedesinde toksik etki nedeniyle ortaya çıkan klinik tablonun kalpteki zayıf detoksifikasyonla ilgili olabileceği (8), ayrıca bu ortaya çıkan serbest radikallerin kalp kası hücrelerinde DNA da hasara yol açtığı (8) ve invitro deneylerde antrasiklinlere bağı intraselüler Ca^{++} overload'u vuku bulduğu, bununla çeşitli metabolik prosesler sonucu hücre ölümüne konusunda ipucu verir niteliktedir. Doxorubicin verildiğinde kardiyak L tipi şişme meydana geldiği, buna bağı geç Ca yüklenmesi olduğu, bunun metabolik faaliyetler sırasında ATP'nin süratle harcanmasına neden olduğu, hücre içi Ca^{++} homeostazını sağlayan mekanizmaların bozulmasının da irreversible hücre hasarıyla neticelendiği öne sürülmüştür (13,19,25).

Buraya kadar anlaşıldığına göre doxorubicin verilen bir canlıda ilacın elektrofilik özelliği dolayısıyla oksidasyon redüksiyon reaksiyonları olduğu, Fe'in bu reaksiyonlarda katalizör rol oynadığı, ortaya çıkan süperoksitlerin hücre makromoleküllerinde harabiyete yol açtığı bu arada yine doxorubicin'e bağı olarak Ca^{++} homeostazının bozulduğu, bununda hücre ölümüne katkı yaptığı, özetle son derece kompleks bir mekanizmanın bu olaya yol açtığı bellidir.

Antrasiklinlere bağı kronik kardiyak toksisitenin önlenmesi konusunda birçok çalışma yapılmış ve önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bunlar arasında yavaş ve sürekli infüzyonla doxorubicin kalp kasında daha düşük seviyelerde tutulması (21), başka antirasiklin analoglarının geliştirilmesi (3,31). N. Acetyl sistein (9), catechin (17), E. vitamini (30), glutathione (23,28,33), gibi ajanlarla bu toksisitenin önlenmesi, metal bağlayıcı özelliği olan bir takım ajanlarla Fe'in bağlanarak serbest radikal oluşum reaksiyonlarını katalize etmesinin engellenmesi sayılabilir (12). Ayrıca Ca antagonistleri ile yapılan bazı çalışmalarda doxorubicin kardiyak toksisitesini potansiyelize ettikleri (19,25,26), bazı çalışmalarda ise doxorubicin'in kalp kasında bulunduğu 21 gün içinde Ca antagonisti çalışmaları ise doxorubicin kalp kasını tamamen terk ettiği için kardiyak toksisiteyi geç Ca yüklenmesini önleyerek azaltabildikleri ifade edilmektedir. Gerek Piccinini ve gerekse Villani (24,29) doxorubicin'in kalp kasında bulunduğu dönemde (verilişinden itibaren özellikle ilk iki gün yüksek konsantrasyondadır ve tamamen kalp kası hücrelerini terk etmesi 21 gün almaktadır). Ca antagonistleri kullanımının doxorubicin toksisitesini arttırdığı, buna mukabil kalp kasını tamamen terk ettikten sonra verilmesi halinde kardiyak toksisiteyi belirgin şekilde azalttığını bildirmektedirler.

Antrasiklinlere bağı kardiyak toksisitenin önlenmesi konusunda flavonoidlerden bazıları antioksidan-serbest radikal süpürücü ve metal iyonları bağlayıcı (chelatable) özellikleri dolayısıyla ilginç bir seçenek oluşturabilirler. Özellikle karaciğer üzerinde toksik tablolar yaratarak oluşturulan hayvan modellerinde detoksifikasyona yardımcı oldukları literatürden anlaşılmaktadır. Yapılan in-

vitro ve invivo birçok deney bu maddelerin yukarıda saydığımız özelliklerini hayvan sistemlerinde gösterebileceğini ortaya koymuştur (4,5,11,14,16,20). Bu amaçla yaptığımız çalışmada flavonoid grubu maddelerden biri olan catechinin doxorubicin'a bağı kardiyak toksisiteyi azaltabildiği ortaya çıkmıştır (17).

Kanserin ilaçla tedavisi konusunda karşımıza çıkan zorluklar genelde ilaç toksisiteyi, ilaca karşı rezistans gelişmesi, maliyetlerin yüksekliği, yeni kombinasyon denemelerine karşı beklenen tedavi edici etkinin elde edilememesi sayılabilir. Kanser kemoterapisinde yukarıda saydığımız konularda yapılan çalışmalar ile yeni doxorubicin türevleri geliştirilmesi, bu ilacın toksisitesinin önlenmesi ve bu arada terapötik etkinliğin artırılması girişimleri ileri için ümit vermektedir. Özellikle kardioproteksiyon sağlayan ajanların sitotoksik etkinliği azaltıp azaltmadığı konusunun araştırılması ve kendileri de kanser sağaltımında etkinlik gösterebilecek kombinasyonlar üzerinde durulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Azuma J, Sperialakis N, Hasegawa H, et al. Adriamycin cardiotoxicity: Possible pathogenic mechanisms. *J Molec Cell Cardiol* 13:381-397,1981.
2. Bachur NR, Gordon SL, Gee MV, et al. A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. *Res* 38:1745-1750,1978.
3. Bonfante V, Ferrari L, Brambilla C, et al. New anthracycline analog in advanced breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:1379-85,1986.
4. Bors W, Heller W, Michael G, et al. Flavonoids as antioxidants: determination of radical scavenging efficiencies. *Methods Enzymol.* 186:343-355,1990.
5. Cesar GF, Virginia SM, Graciela EF, et al. Flavonoids as antioxidants evaluated by in vitro and in situ liver chemiluminescence. *Biochem. Pharmacol* 36:717-720,1987.
6. Bristow MR, Mason JW, Bingham ME, Daniels JR. Dose-effect and structure function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Hear J* 102:709,1981.
7. Danesi R, Del Tacca M, Soldani G. Measurement of the S-T segment as the most reliable electrocardiogram parameter for the assesment of adriamycin-induced cardiotoxicity in the rat. *J Pharmacol Meth* 16:251-8,1986.
8. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against eractive oxygen metabolites. Alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 65:128-135,1980.
9. Doroshow JH, Locker GY, Ifrim I, and Myers CE. Prevention of doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-acetyl-cysteine. *J Clin Invest* 68:1053-1064,1981.
10. Goorin AM, Borow KM, Goldman A. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: Its natural history in children. *Cancer* 47:2810-2816,1981.
11. Havsteen B. Commentary: Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochem Pharmacol* 32:1141-1148,1983.
12. Herman EH, Ferrans VJ. Pretreatment with ICRF-187 provides long-lasting protection against chronic daunorubicin cardiotoxicity in rabbits. *Cancer Chemothep Pharmacol* 16:102-6,1986.
13. Holmberg SRM, Poole-Wilson PA, Williams AJ. Interactions of doxorubicin and mitoxantrone with the calcium release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circulation* 80:141-2,1986.
14. Husain R, Cillard J, Cillard P, et al. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. *Photochemistry*

26:2489-2491,1987.

15. Jensen RA, Acton EM. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of ECG, transmembrane potential and structural effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 6:186-200,1984.

16. Joseph T, Cillard J, Cillard P, et al. Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radical. *Phytochemistry* 25:283-285,1986.

17. Kozluca O, Olcay O, Sürücü S, Güran Z, Kulaksız T, Üskent N. Prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity by catechin. *Cancer Letters* 98:1-6,1995.

18. Lenaz L, Page J. Cardiotoxicity of Adriamycin and related anthracyclines. *Cancer Treat Rev* 3:111-120,1976.

19. Maisch B, Gregor O, Zues M, Kocksiek K. Acute effect of calcium channel blockers on adriamycin exposed adult cardiocytes. *Basic Res Cardiol* 80:625-35,1985.

20. Morel I, Lescoat G, Cagrel P. et al. Antioxidant and iron chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.* 5:13-19,1993.

21. Monti E, Piccinini F, Villani F, Favalli L. Myocardial contractility and heart pharmacokinetics of doxorubicin after a single i.v. administration in rat. *Cancer Chemother Pharmacol* 18:289-91,1986.

22. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC. Adriamycin: The role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 197:165-167,1977.

23. Olson RD, Macdonald JS, Van Boxtel CJ, Boerth RC, Harbison RD, Solonim AE, Freeman RW, Oates JNA.

Regulatory role of glutathione and soluble sulphhydryl groups in the toxicity of adriamycin. *J Pharmacol Exp Ther* 215:450-55,1980.

24. Piccinini F, Monti E, Favalli L, Villani F. Effect of verapamil on doxorubicin induced cardiomyopathy. *Ann NY Acad Sci* 522:555-5,1988.

25. Rabkin SW, Otten M, Polimeni PL. Increased mortality with cardiotoxic in rabbits treated with verapamil and adriamycin. *Oncology* 44:302-6,1987.

26. Stephens LC, Wang Y, Schultheiss TE, Jardine JH. Enhanced cardiotoxicity in rabbits treated with verapamil and adriamycin. *Oncology* 44:302-6,1987.

27. Thayer WS. Adriamycin simulated superoxide cardiomyopathy by reduced glutathione. *Cancer Chemother Pharmacol* 28:365-369,1991.

29. Villani F, Monti E, Piccinini F, Favalli L, Lanza E, Rozza A, Poggi P. Relationship between doxorubicin-induced ECG changes and myocardial alterations in the rats. *Tumori* 72:323-9,1986.

30. Wang Y, Madanat FF, Kimball JC, et al. Effect of vitamin E against adriamycin-induced toxicity in rabbits. *Cancer Res* 40:1022-7,1980.

31. Weiss RB, Sarosy G, Clagett-Carr K, Russo M, Leyland-Jones B. Anthracycline analogs: the past, present and future. *Cancer Chemother Pharmacol* 18:185-97,1986.

32. Young RC, Ozols RF, Myers CE. The anthracycline antineoplastic drugs. *N Engl J Med* 305:139-153,1981.

33. Yoda Y, Nakazawa M, Abe T, Kawakami Z. Prevention of doxorubicin myocardial toxicity in mice by reduced glutathione. *Cancer Res* 46:2551-56,1986.