

Urychlení úpravy krvetvorby poškozené cytostatickou terapií (5-fluorouracil a cisplatina) p.o. aplikací IMUNORu[®]

Úvod

Myelosuprese (poškození krvetvorby) patří mezi nejčastější vedlejší účinky chemoterapie. Nemocného ohrožuje dvojnásobem. Jednak významně zvyšuje riziko závažných infekčních komplikací, jednak může být důvodem pro prodloužení intervalů mezi cykly chemoterapie nebo důvodem ke snížení dávky cytostatik. Tak může myelosuprese u některých nemocných ohrozit úspěšnost protinádorové léčby. V našich pokusech jsme testovali schopnost **IMUNORu[®]** stimulovat regeneraci krvetvorného systému, poškozeného aplikací 5-fluorouracilu (5-FU) nebo cisplatiny (cis-Pt).

Obě látky mají společný mechanismus: váží se na buněčnou DNA, blokují proliferaci a dělení buněk, a tím z terapeutického hlediska brání dalšímu růstu nádorových buněčné populace. Podaná dávka 5-FU nebo cis-Pt je ovšem limitována účinkem na proliferující nenádorové tkáně organismu, zejména tkáň krvetvornou. 5-FU i cis-Pt kriticky snižují počty leukocytů, které u lidí dosahuje při neutropenii IV. stupně absolutního počtu neutrofilů pod $0,5 \times 10^9$ /l, a chemoterapie může pokračovat až po úpravě krvetvorby. S cílem urychlit úpravu je podáván krvetorný růstový faktor G-CSF, stimuluje proliferaci progenitorových buněk pro granulocyty a makrofágy (GM-CFC) v kostní dřeni a jejich následnou diferenciaci. G-CSF se podává do dosažení hladiny leukocytů rovné 10×10^9 /l, přičemž tato terapie je značně finančně náročná.

Hemostimulační účinek **IMUNORu**[®] a jeho příznivý efekt na úpravu radiačního poškození krvetvorby (viz výše) naznačily, že by jeho aplikace mohla přispět k rychlejší úpravě krvetvorby poškozené cytostatickými chemoterapeutickými látkami, jejichž představiteli jsou např. 5-FU nebo cis-Pt. Cílem další studie bylo proto sledování vlivu doby podání **IMUNORu**[®] na úpravu krvetvorby do 10 dne po injekci 5-FU a cis-Pt.

Materiál a metody

Pokusná zvířata, testovaný preparát – viz studie „Biologická a krvetvorbu stimuluje aktivita **IMUNORu**[®]“, prezentovaná výše.

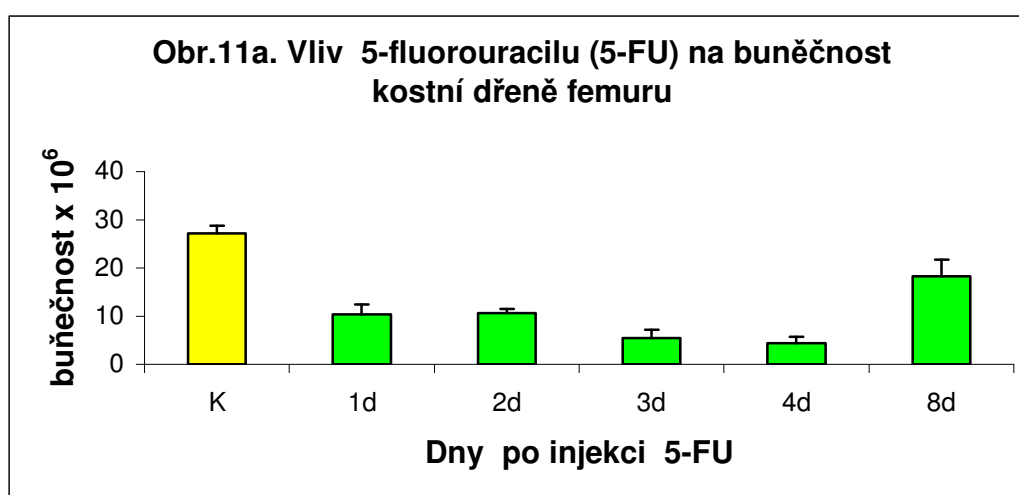
Testované látky: 5-fluorouracil (5-FU) (Sigma, St.Louis, MO, USA)) byl rozpuštěn ve fyziologickém roztoku a jednorázově aplikován intraperitoneálně (i.p.) v dávce 5 mg/myš (200 mg/kg) v objemu 0,2 ml. Cis-platina(II) diamin dichlorid (cis-Pt) (SIGMA-ALDRICH Chemie GmbH, SRN), byla rozpuštěna ve fyziologickém roztoku a aplikována jednorázově i.p. v dávce 0,125 mg/myš (5 mg/kg). **IMUNOR**[®] - viz výše. **IMUNOR**[®] byl podáván jednorázově 1. – 4. den po injekci cytostatika a byla sledována úprava počtu krvetvorných progenitorových GM-CFC v kostní dřeni do 10. dne po injekci.

Hematologické metody – viz výše.

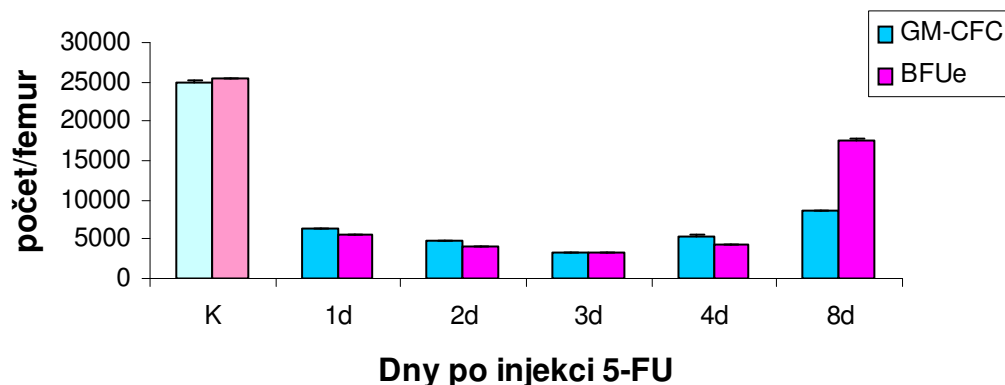
Výsledky a diskuse

Úprava krvetvorby poškozené 5-fluorouracilem (5-FU) po podání **IMUNORu**[®]: Po injekci 5-FU v dávce 200 mg/kg došlo v období mezi 1. a 8. dnem k významnému poškození krvetvorby, které se odrazilo v poklesu buněčnosti kostní dřeně femuru, počtu GM-CFC v kostní dřeni femuru a hmotnosti sleziny. Tento nálezn je shrnut v obr. 11 a, b, c. Sledované hodnoty dosáhly nejnižší úrovně ke 3. – 4. dnu po injekci 5-FU. **IMUNOR**[®] byl terapeuticky podáván jednorázově v dávce 1 mg/myš (40mg/kg) 1., 2., 3. nebo 4. den po injekci 5-FU.

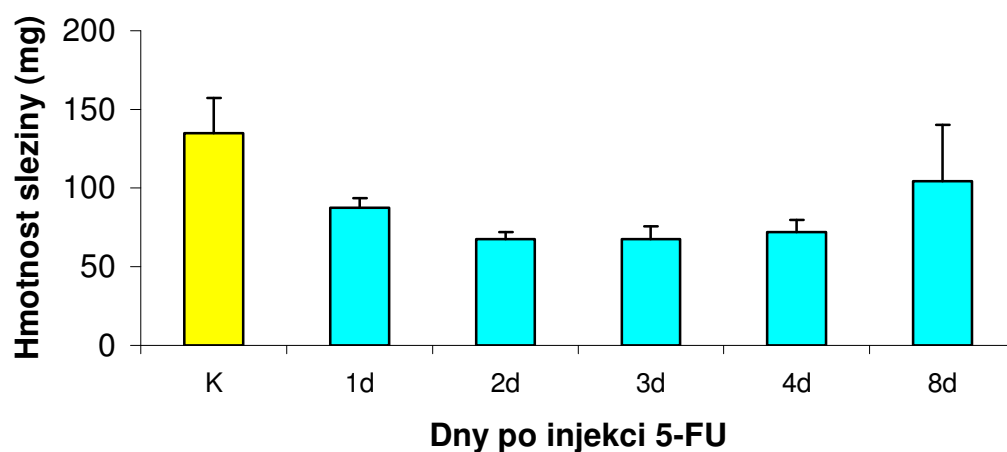
Desátý den po injekci 5-FU bylo vyhodnocována účinnost léčby, sledovaným parametrem byl počet GM-CFC ve femuru. Obr. 12 ukazuje, že nejvyšší efektivita aplikace **IMUNORu**[®] byla pozorována při jeho podání 3. nebo 4. den po 5-FU, kdy bylo na 10. den po 5-FU dosaženo statisticky významně ($P < 0,01$) vyššího počtu GM-CFC ve srovnání s neléčenými zvířaty.

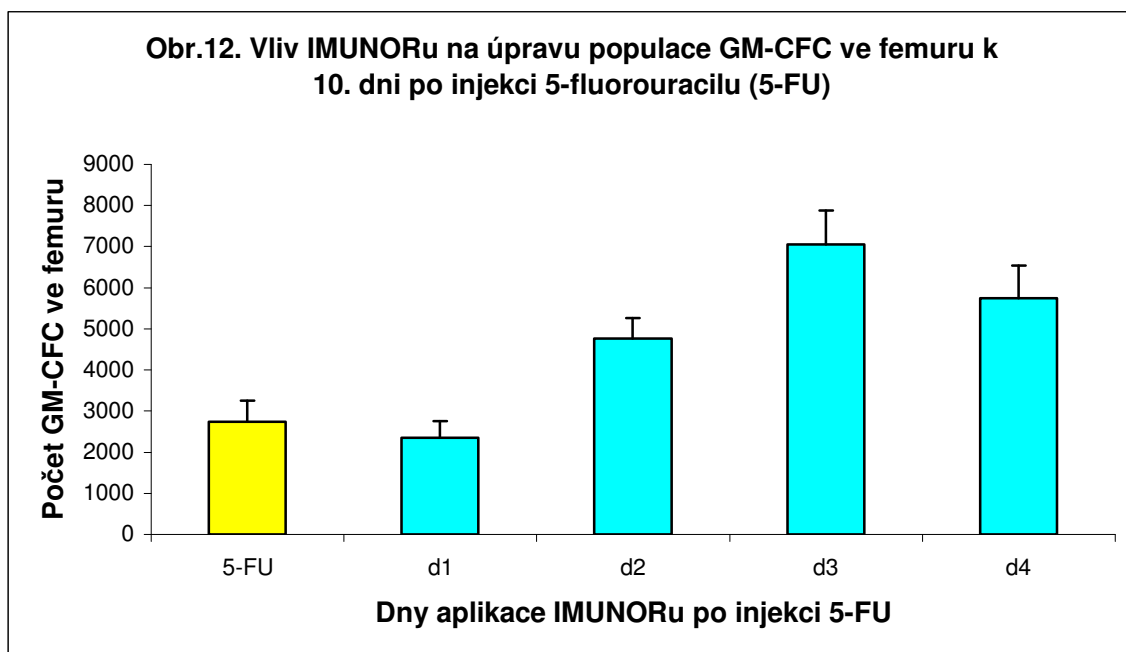


Obr.11b-Vliv 5-fluorouracilu (5-FU) na počty GM-CFC a BFUe v kostní dřeni femuru

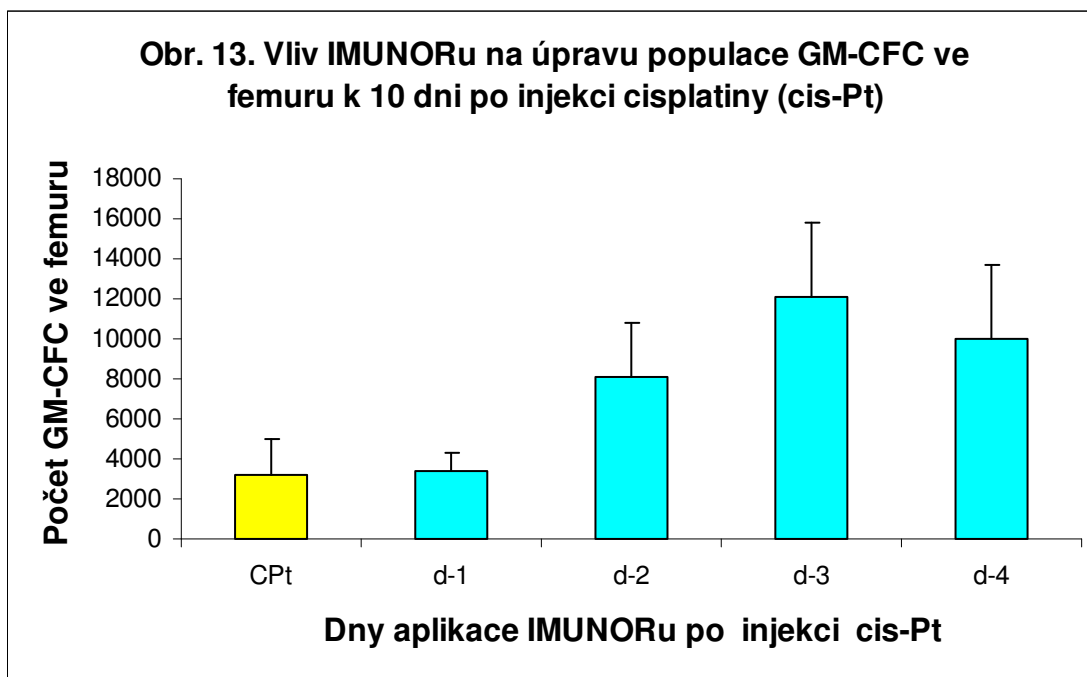


Obr. 11c. Vliv 5-fluorouracilu (5-FU) na hmotnost sleziny





Úprava krvetvorby poškozené cisplatinou (cis-Pt) po podání **IMUNORu**[®]: Také po injekci cis-Pt v dávce 5 mg/kg dochází k poškození krvetvorby analogickému tomu, které bylo ukázáno v souvislosti s 5-FU na obr. 11. Byl-li pokusným zvířatům jednorázově podán **IMUNOR**[®] 1., 2., 3. nebo 4. den po injekci cis-Pt, bylo, podobně jako v případě 5-FU pozorováno zvýšení počtu GM-CFC v kostní dřeni femuru s největší účinností dosaženou při aplikaci **IMUNORu**[®] 3. den po cis-Pt. V tomto experimentálním uspořádání bylo dosaženo statisticky významného ($P < 0,01$) zvýšení počtu GM-CFC ve femuru myší, léčených **IMUNORem**[®], ve srovnání s myšmi, které dostaly pouze cis-Pt, k 10. dni po injekci cis-Pt (obr. 13).



Výsledky ukazují, že **IMUNOR[®]** příznivě ovlivňuje úpravu krvetvorby poškozené 5-FU nebo cis-Pt. Optimální doba aplikace **IMUNORu[®]** je 3. den po injekci cytostatika. Z výsledků vyplývá, že terapeutický efekt **IMUNORu[®]** je spojen s jeho krvetvorbu stimulujícím účinkem. Lze předpokládat, že **IMUNOR[®]** vykazuje kostimulační působení s endogenními krvetvorbu stimulujícími faktory, indukovanými v organismu po injekci 5-FU nebo cis-pt.

Závěr

Výsledky našich studií přesvědčivě dokumentují, že **IMUNOR[®]** významně potencuje regenerační procesy v krvetvorbě, poškozené cytostatickou terapií. Urychlení úpravy terapeuticky navozené myelosuprese **IMUNOREm[®]** poukazuje na možnost rozšíření indikačního spektra **IMUNORu[®]** také na tyto situace, které se v klinické a zejména pak onkologické praxi vyskytují velmi často.

Literatura-Publikace:

Hofer,M., Vacek,A.,Holá,J.,Weiterová,L.,Štrejtová,D.:Peroral IMUNOR[®],a Low-Molekular-Weight Immunomodulator Prepared from Disintegrated and Ultrafiltered Leukocytes,Enhances Recovery from Myelosuppression Induced by Cisplatin or 5-Fluorouracil.Immunopharmacology and Immunotoxicology,28:1-11,2006