

Leki immunomodulujące zawierające grupę imidową

Praca pogładowa w ramach specjalizacji z farmacji szpitalnej

Autor: mgr farm. Wojciech Kwiecień

Kierownik specjalizacji: mgr farm. Przemysław Orlikowski

Leki immunomodulujące zawierające grupę imidową

Leki immunomodulujące zawierające grupę imidową (Immunomodulatory imide drugs – IMiDs) to grupa leków regulujących odpowiedź immunologiczną, które zawierają w swej budowie grupę imidową. Klasa IMiDs obejmuje talidomid oraz jego analogi (lenalidomid, pomalidomid i apremilast) [1].

Odkrycie właściwości przeciwingiennych i przeciwzapalnych talidomidu, zakazanego do stosowania w 1961 roku, doprowadziło do opracowania szeregu analogów o mniejszych skutkach ubocznych i zwiększonej sile działania oraz stworzyło nowe możliwości walki z chorobami nowotworowymi, a także niektórymi chorobami zapalnymi.

Wyróżniamy trzy generacje leków immunomodulujących zawierających grupę imidową:

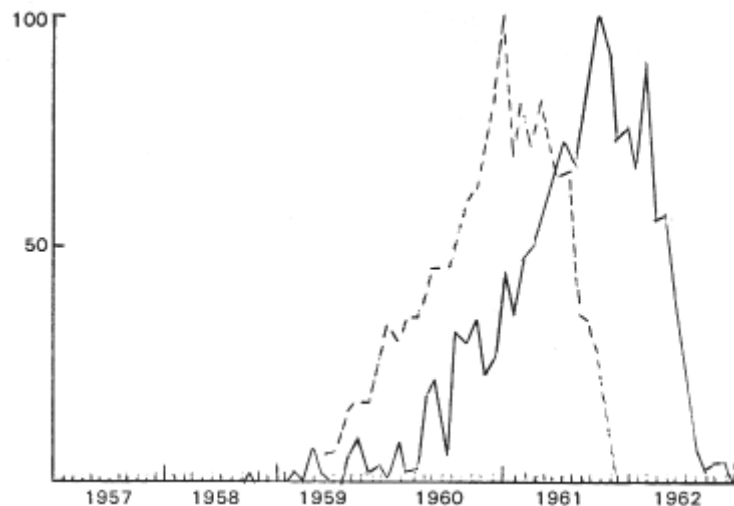
- I generacja: talidomid
- II generacja: lenalidomid, pomalidomid
- III generacja: apremilast

I generacja: talidomid

Talidomid będący pochodną kwasu α -N-ftalimidoglutarymidowego został po raz pierwszy zsyntetyzowany w roku 1954 przez W. H. Knutza, biochemika z koncernu Chemie Grünenthal. Jako lek został wprowadzony do obrotu w roku 1956, początkowo tylko na rynek farmaceutyczny w Republice Federalnej Niemiec pod nazwą Contergan, a wkrótce w 46 innych krajach pod różnymi nazwami (Distaval, Talimol, Kevadon, Nibrol, Sedimide, Quietoplex, Neurosedyn i wiele innych). Zyskał bardzo dużą popularność jako dostępny bez recepty lek uspokajający, nasenny pozbawiony działań ubocznych typowych dla barbituranów – nie wpływał na funkcje układu oddechowego, ani na koordynację ruchową. W samej tylko Republice Federalnej Niemiec w ciągu całego roku 1960 sprzedano ponad 14,5 ton talidomidu.

Ze względu na swoje działanie przeciwwymiotne i praktycznie brak efektów toksycznych (nie wykazano efektów toksycznych nawet przy dawkach rzędu 10 g/kg masy ciała) talidomid szczególnie chętnie był przepisywany ciężarnym kobietom w zapobieganiu porannym nudnościom towarzyszącym wczesnemu okresowi ciąży. Począwszy od 1960 roku

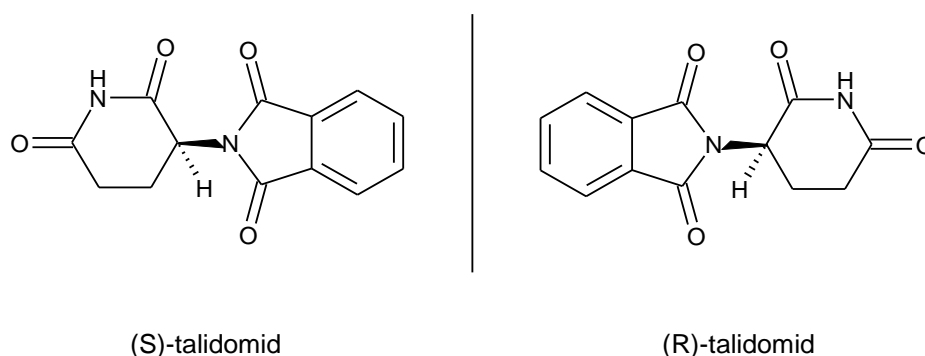
zaczęto obserwować na świecie wzrost urodzeń dzieci z bardzo rzadkimi wadami rozwojowymi (embriopatiami): amelią – brakiem kończyn; fokomelią (fokowatością) – niedorozwojem lub brakiem kości długich z obecnością dłoni lub stóp połączonych bezpośrednio z tułowiem; defektami rdzenia kręgowego; rozszczepem warg, podniebienia; deformacjami lub brakiem uszu; nieprawidłowościami w budowie serca, nerek, genitaliów i przewodu pokarmowego.



Ryc. 1. Wykres przedstawiający zależność między wielkością sprzedaży talidomidu w Republice Federalnej Niemiec (---), a liczbą przypadków embriopatii (—). Największa sprzedaż talidomidu - styczeń 1961, największa liczba embriopatii - październik 1961 [2].

Fakt ten początkowo nie był wiązany z nowym lekiem, jednak w roku 1961 australijski lekarz W. McBride odkrył, że jedyną wspólną cechą we wszystkich przypadkach fokomelii było to, że matki podczas ciąży przyjmowały talidomid. Wkrótce po publikacji McBride'a w magazynie Lancet i w świetle coraz częściej pojawiających się doniesień o teratogennym działaniu talidomidu, lek wycofano z rynku (z powodu tychże doniesień w USA Agencja do spraw Żywności i Leków – Food and Drug Administration, FDA – wstrzymała toczącą się procedurę rejestracyjną). Do tego czasu tragedią talidomidową zostało dotkniętych ok. 24 000 płodów, z czego połowa zmarła przed narodzeniem, a 40% w pierwszym roku życia. Uważa się, że obecnie na świecie żyje około pięć tysięcy osób dotkniętych tą tragedią. Późniejsze badania wskazały, że lek otrzymywany był jako mieszanina racemiczna, tzn. zawierająca równomolowe ilości enancjomerów, z których enancjomer o konfiguracji absolutnej R wykazuje działanie uspokajające, natomiast drugi enancjomer, o konfiguracji absolutnej S, odpowiada za działanie teratogenne. Wykazano,

że uszkodzenia płodu występowały po przyjęciu jednorazowej dawki talidomidu wynoszącej 50 mg lub 25 mg przez 2 do 3 dni [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11].



Ryc. 2. Wzory strukturalne enancjomerów talidomidu.

Do tej pory mechanizm teratogennego działania talidomidu nie został w pełni poznany. Jak dotąd, zostało przedstawionych ponad 12 możliwych mechanizmów teratogenności talidomidu, z których najbardziej prawdopodobne są następujące:

- Talidomid i jego metabolity specyficznie wiążą się z fragmentami DNA zawierającymi promotory genów odpowiedzialnych za angiogenezę. Wraz ze zmniejszeniem transkrypcji tych genów, zaburzeniu ulega prawidłowy proces angiogenezy co objawia się skróceniem kończyny.
- Talidomid ulega bioaktywacji przez peroksydazę chrzanową do wolnorodnikowych produktów pośrednich, z których powstają reaktywne formy tlenu utleniające DNA, glutation prowadząc do stresu tlenowego.
- Talidomid, imitując resztę tryptofanową, wiąże się z N-końcową domeną N-kadheryny, zakłócając komórkowy proces rozpoznawania i migracji komórek podczas embriogenezy.
- Talidomid inicjuje działanie teratogenne poprzez wiązanie się z cereblonem (CRBN) i hamowanie związanej z tym aktywności ligazy ubikwityny oraz dalszą degradację w proteasomie. Prowadzi to do gromadzenia się nieznanych substratów i ostatecznie powoduje wady rozwojowe [6, 12].

Historia talidomidu mogłaby się zakończyć krótko po jego wprowadzeniu na rynek, gdyby nie dość przypadkowe odkrycie działania leku w wyniszczającym zapalnym powikłaniu trądu – rumieniu guzowatym oraz doniesienia sugerujące jego skuteczność w leczeniu szpiczaka mnogiego. Odkrycia te stały się bodźcem do badań mających na celu

poznanie mechanizmów działania talidomidu i możliwości jego terapeutycznego zastosowania.

Tabela 1. Chronologiczne zestawienie badań nad talidomidem [3, 8, 9, 13, 14].

1954	Synteza talidomidu
1956	Wprowadzenie talidomidu na rynek farmaceutyczny jako leku uspokajającego
1961	Pierwsze doniesienia o neuropatii w czasie leczenia talidomidem oraz działaniu teratogennym; wycofanie talidomidu z rynku
1964	Wykazanie korzystnego działania talidomidu u chorych z rumieniem guzowatym trądownym
1965	Rejestracja talidomidu w Brazylii do leczenia chorych z rumieniem guzowatym trądownym; doniesienie o korzystnym działaniu talidomidu u chorych ze szpiczakiem mnogim
1988	Zastosowanie talidomidu w leczeniu przewlekłej choroby przeszczep przeciwko biorcy
1991	Udokumentowanie hamującego działania talidomidu na wytwarzanie TNF- α
1994	Udokumentowanie efektu hamującego angiogenezę
1996	Opracowanie analogów strukturalnych talidomidu
1998	Rejestracja talidomidu w USA do leczenia rumienia guzowatego trądownego
2006	Rejestracja talidomidu w USA do leczenia szpiczaka mnogiego
2006	Wpisanie talidomidu do katalogu świadczeń zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia

TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α

Do tej pory, oprócz działania nasennego, uspokajającego i przeciwwymiotnego, udowodniono działanie przeciwzapalne, immunomodulujące oraz przeciwnowotworowe talidomidu. Szczegółowe mechanizmy działania talidomidu zostały przedstawione w tabeli nr 2.

Tabela 2. Dotychczas poznane prawdopodobne mechanizmy działania talidomidu [6, 7, 9, 15, 16].

1.	Zmniejszenie wytwarzania TNF- α (50-80%), IL-1, IL-6, IL-12, GM-CSF
2.	Immunomodulacyjny wpływ na sekrecję cytokin wydzielonych przez limfocyty T (IL-2, INF- γ)

3.	Zwiększanie wytwarzania IL-4, IL-5, IL-8, IL-10
4.	Hamowanie angiogenezy (obniżenie poziomu VEGF, bFGF)
5.	Zwiększanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach szpiczaka i komórkach podścieliska szpiku (CD 11a, CD 11b, CD 11c, CD 18)
6.	Zwiększanie liczby limfocytów T CD 8 ⁺ (limfocyty supresorowe)
7.	Zwiększanie ekspresji markerów aktywacji limfocytów T
8.	Synergistyczne działania z CD 28 w przewodzeniu sygnałów komórkowych
9.	Zwiększenie liczby i aktywności komórek CD 56 (komórki NK)

bFGF (basic fibroblast growth factor) – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów

GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) – czynnik pobudzający tworzenie kolonii makrofagów

IL – interleukina

INF- γ – interferon γ

TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy nowotworów α

VEGF (vascular endothelial growth factor) – czynnik wzrostu komórek śródbłónka

Dokładne losy leku w organizmie, jak i jego metabolizm nie są znane. Dotychczasowe badania sugerują, że talidomid nie jest metabolizowany w wątrobie (w związku z tym nie wpływa na metabolizm innych leków poprzez inhibicję lub indukcję układu cytochromu P450) lecz prawdopodobnie przechodzi nieenzymatyczną hydrolizę w osoczu. Wykazano w badaniach, że talidomid podawany cztery razy dziennie w dawce 50 mg przez 18 dni zachowywał podobne parametry farmakokinetyczne przez cały okres badania co sugeruje, że talidomid nie indukuje lub nie hamuje własnego metabolizmu. [17, 18].

Stosowanie talidomidu wiąże się z licznymi objawami niepożądanymi, które bywają nawet powodem rezygnacji z leczenia. Podczas stosowania talidomidu zaobserwowano objawy niepożądane o charakterze ogólnym, takie jak gorączka, znaczne osłabienie uniemożliwiające prowadzenie aktywnego trybu życia. Najczęściej występowały objawy o charakterze neurologicznym: obwodowa neuropatia, senność, splątanie, drżenie mięśni, drętwienie i mrowienie kończyn, brak koordynacji ruchowej. Neuropatia występuje u 10-30% pacjentów stosujących talidomid. Nie stwierdza się korelacji między dawką i czasem stosowania talidomidu a wystąpieniem zmian neurologicznych. Powszechnie występują objawy ze strony przewodu pokarmowego: głównie zaparcia, rzadziej biegunki, nudności, wymioty. Mogą wystąpić powikłania dermatologiczne: od lekkich jak wysypka, do ciężkich jak nekroliza naskórka całego ciała, szczególnie w przypadku skojarzonego stosowania

talidomidu z deksametazonem. Opisano także objawy ze strony układu naczyniowego i krwiotwórczego: małopłytkowość, niedokrwistość, neutropenię, zakrzepowe zapalenie żył. Najpoważniejszym działaniem niepożądanym jest teratogenność. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące talidomid muszą stosować przynajmniej dwie skuteczne metody antykoncepcji, natomiast mężczyźni muszą stosować prezerwatywy lub powstrzymać się od kontaktów seksualnych [3, 6, 7, 15, 17, 18].

W 1964 roku Sheskin wykazał korzystne działanie talidomidu u pacjenta z rumieniem guzowatym trądownym (*erythema nodosum leprosum* – ENL), któremu podano talidomid ze względu na jego działanie nasenne – po drugiej dawce leku doszło do całkowitego ustąpienia objawów bólowych. Dalsze badania potwierdziły skuteczność leku u pacjentów z ENL. W 1965 roku w Brazylii oraz w 1998 roku w USA przez FDA talidomid został zarejestrowany do leczenia pacjentów z ENL [7, 8].

Mechanizm działania talidomidu w leczeniu rumienia guzowatego trądownego tłumaczy się przywróceniem prawidłowego stosunku limfocytów CD 4⁺/CD 8⁺ poprzez obniżenie poziomu limfocytów CD 4⁺. Drugim możliwym mechanizmem działania talidomidu jest wpływ na poziom TNF- α oraz INF. U pacjentów z ENL występuje podwyższony poziom TNF- α oraz obniżony poziom INF. Po 2 miesiącach leczenia talidomidem obserwowano obniżenie poziomu TNF- α o 59% oraz wzrost poziomu INF o 422%. Dawka początkowa talidomidu to 100 mg, trzy do czterech razy dziennie. Objawy ustępują złagodzeniu zwykle w ciągu kilku dni, następnie dawkę stopniowo zmniejsza się do 100 mg dziennie i kontynuuje leczenie do ustąpienia objawów [19, 20].

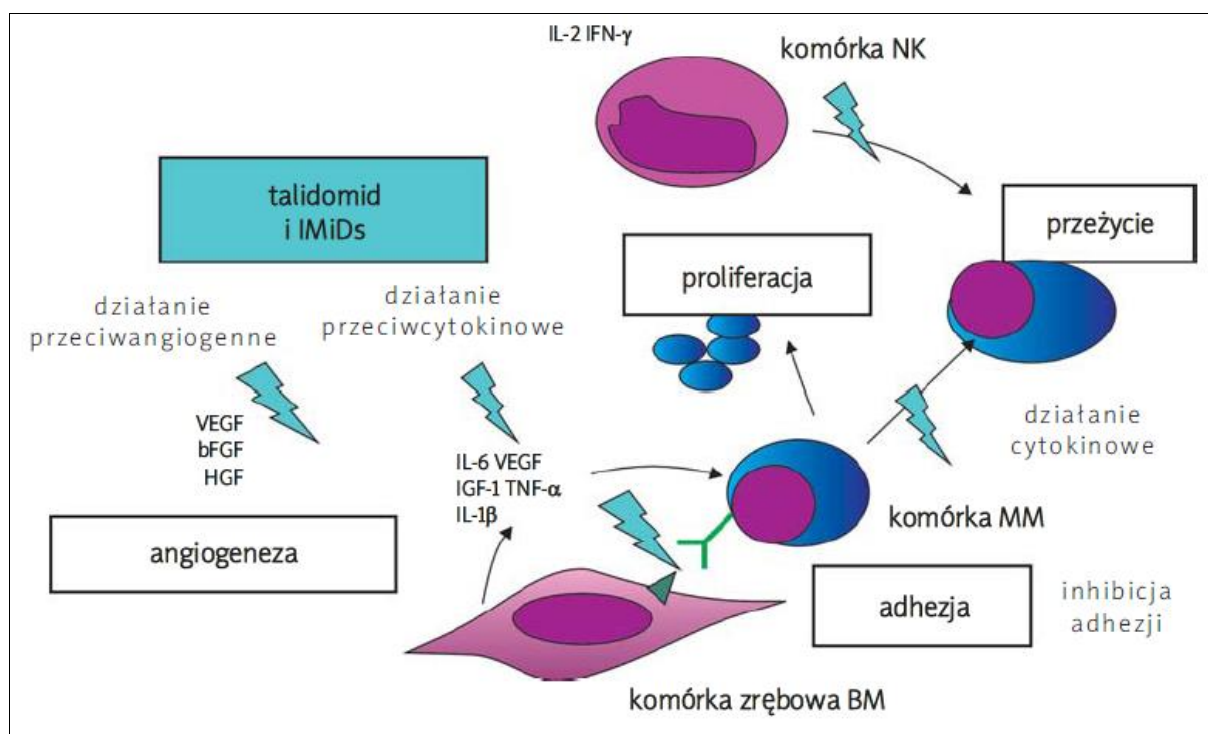


Ryc. 3. Zmiany skórne w ENL przed leczeniem talidomidem (1), po zastosowaniu talidomidu w dawce 200 mg dziennie przez 1 tydzień (2) i przez 6 tygodni (3) [9].

Pomimo wysokiej skuteczności leku, WHO wycofała w 2010 roku rekomendację dla jego stosowania w ENL z powodu niedostatecznej kontroli stosowania talidomidu w krajach rozwijających się i pojawienia się nowych przypadków embriopatii potalidomidowej (ponad tysiąc zarejestrowanych przypadków w Brazylii). Obecnie zalecanym przez WHO leczeniem jest stosowanie klofazyminy, która oprócz działania bakteriobójczego wykazuje również działanie przeciwzapalne [11, 21, 22].

W 1965 roku Olsen i wsp. wykazali, że podanie talidomidu pacjentowi ze szpiczakiem mnogim spowodowało zwolnienie procesu nowotworowego. Doniesienie to zostało wkrótce zapomniane i dopiero po latach znowu zainteresowano się talidomidem. W wyniku dalszych badań, w których wykazano wielokierunkowy wpływ talidomidu na komórki szpiczaka oraz na mikrośrodowisko szpiku kostnego, FDA w 2006 roku zarejestrowała talidomid do leczenia szpiczaka mnogiego. W tym samym roku talidomid został wpisany do katalogu świadczeń zdrowotnych Narodowego Funduszu Zdrowia i po akceptacji Ministerstwa Zdrowia może być importowany do Polski [13, 14, 15].

Talidomid zapobiega adhezji komórek szpiczaka, hamuje angiogenezę, wywiera działanie immunostymulujące i przeciwcytokinowe. Szczegółowe mechanizmy działania nie są do końca poznane, proponowane mechanizmy obejmują: bezpośrednie działanie na komórki szpiczaka, w tym zatrzymanie komórek w fazie G1 i/lub wywołanie apoptozy – jest to związane z przerwaniem działania anty-apoptycznego białek z rodziny Bcl-2, zablokowaniem przekazywania NF- κ B, oraz zahamowaniem produkcji IL-6; zahamowanie przylegania komórek nowotworowych do komórek zrębu szpiku kostnego częściowo w związku z zablokowaniem uwalniania IL-6; zmniejszenie angiogenezy na skutek zahamowania produkcji i uwalniania cytokin oraz czynników wzrostu; zwiększenie produkcji i uwalniania cytokin przez komórki T, takich jak IL-2 i IFN- γ , co prowadzi do zwiększenia liczby i działania cytotoksycznego komórek NK [14, 18].



Ryc. 4. Schematyczne przedstawienie proponowanych mechanizmów działania talidomidu i jego pochodnych (IMiDs). bFGF – zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów, BM – szpik kostny, HGF – czynnik wzrostu hepatocytów, IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu, IFN – interferon, IL – interleukina, komórka MM – komórka szpiczaka mnogiego, komórka NK – komórka natural killer, TNF – czynnik martwicy nowotworów, VEGF – naczyniowy czynnik wzrostu śródbłonna [14].

Leczenie talidomidem rozpoczyna się od dawki 200 mg na dobę. Stosowanie talidomidu w 2 dawkach podzielonych powoduje wystąpienie szybszej reakcji na lek w porównaniu do pojedynczej dawki raz na dobę. Następnie dawkę zwiększa się o 100 mg co tydzień. Najczęściej chorzy dobrze tolerują dawkę 300-400 mg talidomidu na dobę. Docelowa maksymalna dawka leku wynosząca 800 mg jest rzadko stosowana ze względu na występowanie działań niepożądanych. Nie jest znana minimalna skuteczna dawka talidomidu, natomiast reakcję na leczenie obserwowano już po 50-100 mg na dobę. Terapię prowadzi się odpowiednio dobraną dawką podtrzymującą tak długo jak występuje odpowiedź na lek. U kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy, a w czasie leczenia należy stosować skuteczne metody antykoncepcji, również w przypadku mężczyzn przyjmujących talidomid [13, 15, 23].

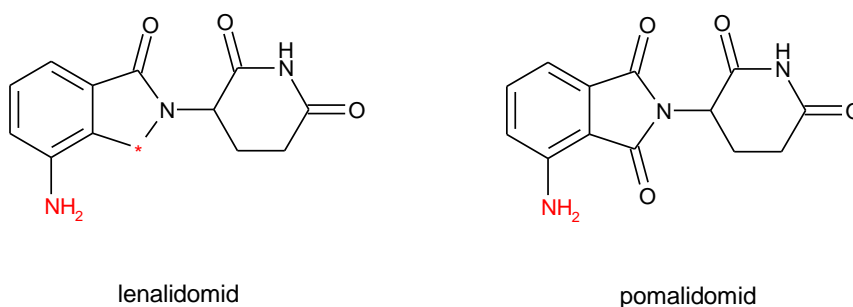
Aktualnie prowadzone są badania nad możliwością stosowania talidomidu w chorobie Crohna, chorobie zapalnej jelit, reumatoidalnym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, w zapobieganiu kacheksji w przebiegu gruźlicy, chorób nowotworowych i AIDS, nowotworach trzustki, nerki, prostaty, piersi, jelita grubego, zaawansowanym czerniaku, u chorych na AIDS, mięsaku Kaposiego, glejaku, sarkoidozie,

twardzinie układowej, chorobie Behçeta, toczeniu układowym, przewlekłej chorobie przeszczep przeciw biorcy, aftowym zapaleniu jamy ustnej, świerzbicę, nacieku limfocytarnym Jessnera, świądzie, także pochodzenia trądzikowego, towarzyszącemu moczniczy i rumieniowi wielopostaciowemu [5, 7, 10, 15, 16, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30].

Wraz ze wzrostem stosowania talidomidu w leczeniu, mając na uwadze jego teratogeny wpływ na płody ludzkie, najważniejszym zagadnieniem jest odpowiednia kontrola jego stosowania. W tym celu producent wprowadził kompleksowy program kontroli przepisywania, wydawania i używania tego leku zwany STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety), który wprowadza bardzo restrykcyjne zalecenia dotyczące terapii [31].

II generacja: lenalidomid i pomalidomid

Wielokierunkowość i szerokie spektrum działania talidomidu skłoniły badaczy do poszukiwania jego strukturalnych analogów, które posiadałyby większy potencjał leczniczy przy jednoczesnym zmniejszeniu nasilenia objawów niepożądanych. Zsyntetyzowano wiele analogów strukturalnych talidomidu, z czego zarejestrowane są lenalidomid (od 2006 roku) i pomalidomid (od 2013 roku), zaliczane do drugiej generacji [1, 9, 14, 32].



Ryc. 5. Wzory strukturalne lenalidomidu i pomalidomidu. Kolorem czerwonym zaznaczono zmiany w stosunku do struktury podstawowej talidomidu.

Druga generacja IMiDs wykazała silniejsze niż talidomid działanie w zwalczaniu szpiczaka mnogiego oraz przeciwzapalne i immunomodulujące. W przeciwieństwie do talidomidu, który wykazał niewielki wpływ na proliferację i przeżycie komórek szpiczaka, druga generacja IMiDs może wywoływać zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę bezpośrednio w komórkach szpiczaka mnogiego [33, 34, 35, 36].

Lenalidomid wiąże się bezpośrednio do cereblonu będącego częścią składową kompleksu ligazy E3 kulina RING ubikwityna, który zawiera białko DDB1 (ang. deoxyribonucleic acid damage-binding protein 1), kulinę 4 (CUL4) oraz białko regulatorowe kuliny 1 (Roc1). W komórkach hematopoetycznych lenalidomid, wiążąc się z cereblonem, rekrutuje białka substratowe Aiolos i Ikaros, które są czynnikami transkrypcyjnymi w komórkach limfatycznych. Prowadzi to do ich ubikwitynacji i następnie degradacji, co skutkuje bezpośrednią cytotoksycznością i działaniem immunomodulacyjnym [37].

Zarówno lenalidomid, jak i pomalidomid wykazują silniejsze działanie niż talidomid w wywoływaniu proliferacji limfocytów T oraz zwiększaniu produkcji IL-2 i interferonu γ . IMiDs drugiej generacji hamują również limfocyty T regulatorowe. Badania wykazały, że zarówno lenalidomid, jak i pomalidomid bezpośrednio wiążą mający wpływ na rozwój szpiczaka mnogiego cereblon ale z większymi powinowactwem w porównaniu z talidomidem. Ponadto badania kliniczne wykazały również, że pomalidomid jest aktywny w leczeniu szpiczaka, który jest oporny na lenalidomid [38, 39, 40].

Lenalidomid

Lenalidomid wskazany jest do stosowania w leczeniu: szpiczaka mnogiego (w monoterapii; w skojarzeniu z z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem), zespołów mieloblastycznych, chłoniaka z komórek płaszczka, chłoniaka grudkowego (w skojarzeniu z rytuksymabem). W zależności od schorzenia dzienna dawka lenalidomidu wynosi 10-20mg doustnie w dniach 1. do 21. powtarzanych w 28-dniowych cyklach. Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia lenalidomidem.

Lenalidomid nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, w związku z tym, wystąpienie jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji przy jednoczesnym podawaniu lenalidomidu oraz substratów tych enzymów jest mało prawdopodobne.

Do najczęstszych objawów niepożądanych przy stosowaniu lenalidomidu należą: neutropenia, trombocytopenia, leukopenia, biegunka, wysypka, zakażenia górnych dróg oddechowych, zmęczenie i niedokrwistość [37].

Pomalidomid

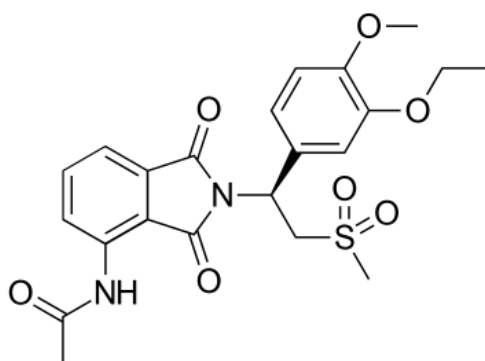
Pomalidomid wskazany jest do stosowania w leczeniu szpiczaka mnogiego w skojarzeniu z deksametazonem lub bortezomibem i deksametazonem u pacjentów, u których stosowano uprzednio schemat leczenia zawierający lenalidomid. Zalecana dzienna dawka początkowa pomalidomidu to 4 mg doustnie w dniach od 1. do 14. powtarzanych w 21-dniowych cyklach. Kobiety mogące zajść w ciążę muszą stosować co najmniej jedną właściwą metodę antykoncepcji przez co najmniej 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie leczenia, przez co najmniej 4 tygodnie po zakończeniu leczenia pomalidomidem.

Pomalidomid jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450, podstawowymi izoenzymami biorącymi udział w metabolizmie są CYP1A2 i CYP3A4, jest również substratem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie pomalidomidu z ketokonazolem - silnym inhibitorem CYP3A4/5 i glikoproteiny P lub karbamazepiną - silnym induktorem CYP3A4/5, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid. Natomiast jeśli z pomalidomidem podawane są silne inhibitory CYP1A2 (np. cyprofloksacyna, enoksacyna i fluwoksamina), należy zmniejszyć dawkę pomalidomidu o 50%. Podawanie pomalidomidu palaczom tytoniu, o którym wiadomo, że indukuje izoformę CYP1A2, nie miało istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na pomalidomid w porównaniu do ekspozycji na pomalidomid obserwowanej u osób niepalących. Pomalidomid nie jest induktorem ani inhibitorem izoenzymów cytochromu P-450 oraz nie hamuje żadnego z transporterów leków, które badano. Nie przewiduje się klinicznie istotnych interakcji lekowych w przypadku jednoczesnego podawania pomalidomidu z substratami tych szlaków metabolicznych.

Do najczęstszych objawów niepożądanych przy stosowaniu lenalidomidu należą: zaburzenia krwi oraz układu chłonnego, w tym niedokrwistość, neutropenia oraz trombocytopenia; zaburzenia ogólne w tym zmęczenie, gorączka, obrzęk obwodowy; zakażenia i zarażenia pasożytnicze, w tym zapalenie płuc [41].

III generacja: apremilast

W przeciwieństwie do leków z wcześniejszych generacji apremilast, zarejestrowany w 2014 roku, znalazł zastosowanie w leczeniu schorzeń dermatologicznych: czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz w leczeniu dorosłych z owrzodzeniami jamy ustnej związanymi z chorobą Behçeta.



Ryc. 6. Wzór strukturalny apremilastu.

Apremilast działa jako selektywny inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), enzymu rozkładającego cykliczny monofosforan adenozy (cAMP). W komórkach zapalnych PDE4 jest dominującym enzymem odpowiedzialnym za tę reakcję. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrost poziomu cAMP co obniża ekspresję wielu czynników prozapalnych, takich jak czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), interleukina 17, interleukina 23 oraz zwiększa poziom przeciwzapalnej interleukiny 10. Apremilast hamuje spontaniczną produkcję TNF- α w komórkach błony maziowej [42, 43, 44, 45, 46, 47].

W leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów apremilast stosowany jest w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby – LMPCh) u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh. W przypadku chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego apremilast stosuje się u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi, mają przeciwwskazania lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu lub psoralenu i światła ultrafioletowego A. W przypadku owrzodzeń w jamie ustnej związanymi z chorobą Behçeta apremilast wskazany jest u tych pacjentów, którzy są

kandydatami do leczenia systemowego. Zalecana dawka apremilastu to 30mg w podaniu doustnym dwa razy na dobę. Leczenie rozpoczyna się od dawki 10mg i stopniowo zwiększa do dawki 60mg. W czasie badań klinicznych największą poprawę obserwowano w czasie pierwszych 24 tygodni leczenia w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów i łuszczycy oraz w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia w przypadku choroby Behçeta. Jeżeli po upływie tego okresu u pacjenta nie zaobserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy ponownie poddać ocenie stosowane leczenie. Apremilast jest przeciwwskazany do stosowania w okresie ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć, że kobieta jest w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym mogące zajść w ciążę powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcyjną aby zapobiec zajściu w ciążę podczas leczenia.

Apremilast jest ekstensywnie metabolizowany na drogach zależnych jak również niezależnych od cytochromu P450, włączając w to utlenianie, hydrolizę oraz koniugację, co sugeruje, że zahamowanie pojedynczego szlaku eliminacji nie będzie prowadziło do znaczącej interakcji pomiędzy lekami. Metabolizm apremilastu przez utlenienie jest w pierwszej kolejności prowadzony przez CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP1A2 oraz CYP2A6. Apremilast podlega ekstensywnemu metabolizmowi, a w moczu i w kale znajduje się, odpowiednio, tylko 3% i 7% substancji czynnej. Głównym powstającym nieaktywnym metabolitem jest koniugat glukuronidowy O-demetylowanego apremilastu. W związku z faktem, że apremilast jest substratem dla CYP3A4, ekspozycja na apremilast jest obniżona podczas równoczesnego podawania z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4. W warunkach in vitro, apremilast nie hamuje ani nie indukuje enzymów należących do grupy cytochromu P450. W związku z tym jest mało prawdopodobne aby równoczesne podawanie apremilastu z substratami cytochromami P450 wpływało na klirens i ekspozycję na substancje czynne, które są metabolizowane przez cytochromy P450.

Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane związane ze stosowaniem apremilastu w łuszczycowym zapaleniu stawów i łuszczycy to zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Objawy te w większości mają charakter łagodny lub umiarkowany. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane apremilastu stosowanego w chorobie Behçeta to: biegunka (41,3%), nudności (19,2%), ból głowy (14,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (11,5%), ból w nadbrzuchu (8,7%), wymioty (8,7%) i ból pleców (7,7%), które najczęściej mają nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

występowały na ogół w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia i zazwyczaj przemijały w ciągu czterech tygodni [47].

Historia talidomidu przez wiele lat symbolizowała nieprzewidywalne zagrożenia, z jakimi może mieć do czynienia współczesna medycyna. Talidomid jest jednym z najbardziej problematycznych leków w historii medycyny – z jednej strony był przyczyną wielu ludzkich tragedii na przełomie lat 50-tych i 60-tych, z drugiej strony okazał się lekiem dającym nadzieję chorym na do tej pory nie w pełni uleczalne choroby; całkowicie zmienił obraz rynku farmaceutycznego i podejście do badań klinicznych; pozwolił lepiej poznać procesy embriogenezy, działania systemu immunologicznego, rozwoju nowotworów i innych stanów chorobowych, otwierając drogę do powstania kolejnych generacji leków regulujących te procesy. Najnowsze doniesienia związane z możliwym zapobieganiem rozwojowi choroby COVID-19 u pacjentów zarażonych wirusem SARS-CoV-2 stosujących apremilast potwierdzają tylko, że nowe możliwości jakie stoją przed tą grupą leków w leczeniu innych schorzeń pozostają nadal do odkrycia [48].

Literatura

1. Knight R: IMiDs: a novel class of immunomodulators. *Semin Oncol.* 2005, 32 (4 Suppl 5): S24-30.
2. Sjöström H, Nilsson R: Thalidomide and the power of the drug companies. Penguin 1972: 310.
<http://books.google.pl/books?id=BNNMAgAAQBAJ&pg=PA310&lpg=PA310&dq=#v=onepage&q&f=false>
3. Dmoszyńska A: Talidomid - nowe oblicze starego leku. *Pstępy Nauk Medycznych.* 2000, 4: 44-46.
4. Fuller K, Murphy C, Kirstein B, Fox S, Chambers T: TNF α Potently Activates Osteoclasts, through a Direct Action Independent of and Strongly Synergistic with RANKL. *Endocrinology* 2002, 143: 1108-1118.
5. Hus M, Dmoszyńska A: Talidomid – raz jeszcze. Nowe zastosowania kliniczne. *Annales UMCS.* 1999, 54: 119-126.
6. Meierhofer Ch, Wiedermann Ch: New insights into the pharmacological and toxicological effects of thalidomide. *Current Opinion in Drug Discovery & Development.* 2003, 6: 92-99.
7. Okafor M: Thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum and Other Applications. *Pharmacotherapy* 2003, 23: 481-493.
8. Stephens TD: Reinventing Thalidomide. *Chemistry in Britain.* 2001, 37: 38-40.
9. Teo SK: Properties of thalidomide and its analogues: implications for anticancer therapy. *AAPS Journal.* 2005, 7: 14-19.
10. Yasui K, Kobayashi N, Yamazaki T, Agematsu K: Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation. *Current Pharmaceutical Design.* 2005, 11: 395-401.
11. <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>
12. Ito T, Ando H, Suzuki T, et al. Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity. *Science.* 2010, 327:1345-1350.
13. <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm095651.htm>
14. Jurczyszyn A, Skotnicki A: Nowe leki w terapii szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia.* 2007, 11; 4: 186–194.
15. Rokicka-Piotrowicz M: Talidomid w leczeniu szpiczaka mnogiego. *Współczesna Onkologia* 2001, 5: 161-164.
16. Bauditz J, Wedel S, Lochs H: Thalidomide reduces tumour necrosis factor alpha and interleukin 12 production in patients with chronic active Crohn's disease. *Gut.* 2002, 50: 196-200.
17. http://www.celgene.ca.net/pdfs/Thalomid%20Product_Monograph_-_English_Version.pdf
18. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I: Podręcznik farmakologii i terapii Goodmana i Gilmana. Wydawnictwo Czelej. Lublin 2010: 595-596.
19. Meyerson M: Erythema nodosum leprosum – review. *International Journal of Dermatology.* 1996, 35: 389-392.
20. Haslett P, Roche P, Butlin R, Macdonald M, Shrestha N, Manandhar R, LeMaster J, Hawksworth R, Shah M, Lubinsky A, Albert M, Worley J, Kaplan G: Effective treatment of erythema nodosum leprosum with thalidomide is associated with immune stimulation. *JID.* 2005, 192: 2045-2053.
21. Paumgarten FJ, Chahoud I: Thalidomide embryopathy cases in Brazil after 1965. *Reprod Toxicol.* 2006, 22: 1–2.
22. <http://www.who.int/lep/research/Thalidomide.pdf>
23. <http://www.ihit.waw.pl/postepowanie.html>
24. Arend WP, Dayer JM: Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995, 38: 151-160.
25. Daly BM, Shuster S: Antipruritic action of thalidomide. *Acta Derm Venereol.* 2000, 80: 24-25.
26. Mazzon E, Muia C, Di-Paola R, Genovese T, De-Sarro A, Cuzzocrea S: Thalidomide treatment reduces colon injury induced by experimental colitis. *Shock.* 2005, 23: 556-564.
27. Pałgan K, Pałgan I, Dziedziczko A: Talidomid – nowe możliwości terapeutyczne w reumatologii i transplantologii. *Wiadomości Lekarskie* 2003, 56: 574-576.
28. Plamondon S, Ng SC, Kamm MA: Thalidomide in luminal and fistulizing Crohn's disease resistant to standard therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 25: 557-567.
29. Wie JC, Chan TW, Lin HS, Huang F, Chou CT: Thalidomide for severe refractory ankylosing spondylitis: a 6-month open-label trial. *J Rheumatol.* 2003, 30: 2627-2631.
30. Wilhelm SM, Taylor JD, Osiecki LL, Kale-Pradhan PB: Novel therapies for Crohn's disease: focus on immunomodulators and antibiotics. *Ann Pharmacother.* 2006, 40: 1804-1813.
31. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME: S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. *Clin Ther.* 1999, 21: 319-330.
32. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm338895.htm>
33. Muller GW, Corral LG, Shire MG, et al. Structural Modifications of Thalidomide Produce Analogs with Enhanced Tumor Necrosis Factor Inhibitory Activity. *J Med Chem.* 1996, 39:3238-3240.
34. Marriott JB, Muller G, Stirling D, et al. Immunotherapeutic and antitumour potential of thalidomide analogues. *Expert Opin Biol Ther.* 2001, 1:675-682.
35. Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol.* 2009, 2:36.
36. Quach H, Ritchie D, Stewart AK, et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010, 24:22–32.
37. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138636/anx_138636_pl.pdf
38. Galustian C, Meyer B, Labarthe MC, et al. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells. *Cancer Immunol Immunother.* 2009, 58:1033-1045.
39. Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia.* 2012 Nov, 26(11):2326-35.
40. Lacy MQ, Tefferi A. Pomalidomide therapy for multiple myeloma and myelofibrosis: an update. *Leuk Lymphoma.* 2011, 52:560–566.
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/immunovid-epar-product-information_pl.pdf
42. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs.* 2017 Mar, 77(4):459-472.
43. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Nov 14, 381(20):1918-1928.
44. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012 Jun 15, 83(12):1583-90.
45. Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol.* 2010 Feb, 159(4):842-55.
46. Kragstrup T, Adams M, Lomholt S, Nielsen M, Heftdal L, Schafer P, Deleuran B. IL-12/IL-23p40 identified as a downstream target of apremilast in ex vivo models of arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019, 11: 1759720X19828669.
47. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_pl.pdf
48. Olisova OY, Anpilogova EM, Svistunova DA. Apremilast as a potential treatment option for COVID-19: No symptoms of infection in a psoriatic patient. *Dermatol Ther.* 2020 Jul, 33(4):e13668.