

VYUŽITÍ SMĚROVANÝCH LÉČIV V PROTINÁDOROVÉ A IMUNOSUPRESIVNÍ TERAPII

ŘÍHOVÁ B., ¹TROHALM J., JELÍNKOVÁ M., ŠTASTNÝ M., HOVORKA O., ¹PLOCOVÁ D., ¹ŠUBR V., ¹ULBRICH K.

THE USING OF TARGETABLE DRUGS IN ANTITUMOR AND IMMUNOSUPPRESSION THERAPY

Léčba malignit účinnými nízkomolekulárními cytostatiky je prakticky vždy doprovázena nežádoucími vedlejšími účinky. Dochází sice především k poškození aktivně proliferujících tkání a orgánů jako je kostní dřeň, gonády a gastrointestinální trakt, ale léčbou mohou být a také bývají ohroženy i další orgány jako jsou játra, srdce nebo i ledviny. Je to dáno tím, že cytotoxické léčivo nerozezná normální tkáň od tkáně patologicky pozměněné a působí na obě stejně. Chemický, biochemický a farmakologický výzkum vyvinul v posledních desetiletích řadu velmi účinných cytostatik. Většina z nich se však do klinické praxe nikdy nedostala právě pro svou neúnosnou vedlejší toxicitu. Není proto divu, že je tolik pozornosti věnováno t.zv. afinitní terapii. Otcem myšlenky není nikdo menší než Paul Ehrlich, který již v roce 1906 vyslovil přání nasměřovat a omezit působení léčiv jen na nemocnou tkáň a zamezit poškozujícím efektům na tkáň zdravé. Myšlenka geniálně jednoduchá však potřebovala více než půl století, aby mohla být realizována.

Co je to afinitní terapie a k čemu slouží? Jejím úkolem je akumulace léčiva v cílové tkáni a omezení jeho působení na normální tkáň a orgány. Jako taková nachází své uplatnění nejenom při léčbě malignit, ale také při léčbě autoagresivních autoimunitních onemocnění a při imunosupresi transplantovaných pacientů. Afinitní terapie a) používá ke směřování léčiv protilátky nebo jejich F(ab)₂ fragmenty, hormony, karbohydráty, růstové faktory nebo interakci streptavidinu (avidinu) s biotinem. V posledním z výjmenovaných případů se monoklonální protilátky konjugují s biotinem a účinná látka, tj. radionuklid nebo cytostatické léčivo se naváže se streptavidinem nebo s avidinem; b) umocňuje lytický proces tím, že pomocí bispecifických protilátek usnadňuje kontakt mezi maligní tkání, která má být odstraněna a cytotoxickými buněčnými elementy jako jsou cytotoxické T lymfocyty, NK buňky, monocyty a makrofágy. Princip metody spočívá v tom, že po-

lovina bispecifické protilátky rozpoznává povrchový antigen maligní tkáně, zatím co její druhá polovina rozpoznává některý z povrchových receptorů cytotoxických buněk. Existují ovšem i další variace ve kterých například polovina bispecifické protilátky rozpoznává léčivo a její druhá polovina některý z povrchových antigenů maligní tkáně a podobně; c) aktivuje lokálně jinak inaktivní léčivo, a to specifickým působením vybraných enzymů. Jde o tzv. metodu ADEPT (Antibody-Directed Enzyme Prodrug Therapy). V tomto případě je nejprve podán konjugát protilátky s enzymem a po něm jako substrát netoxické proléčivo, které se působením enzymu změní v toxický produkt; d) do afinitní terapie je možno s určitým omezením počítat i t.zv. polymerní bioadheziva, jejichž úkolem je zpomalit průchod účinných látek gastrointestinálním traktem (Říhová, 1997 a).

Konjugát připravený pro účely afinitní terapie musí splňovat řadu kritérií. Především nesmí být sám o sobě systémově toxický, nesmí být imunogenní, musí být stabilní (a pokud možno neaktivní) během transportu a aktivovat se až lokálně v místě svého působení. Při jeho přípravě se nesmí inaktivovat ani léčivo ani směřující struktura a v neposlední řadě jeho příprava nesmí být příliš nákladná.

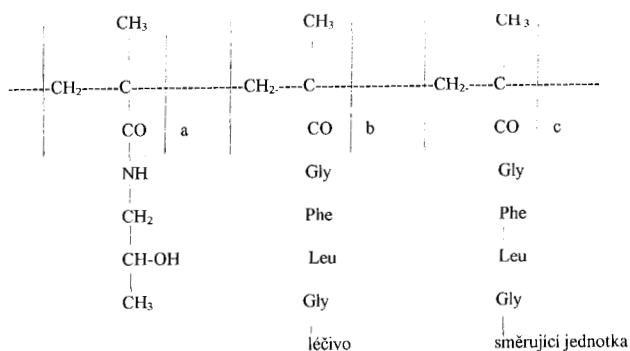
Na počátku se vázala léčiva se směřujícími strukturami přímo. Byly to většinou protilátky namířené proti některému povrchovému antigenu cílové tkáně. Protože v první generaci těchto léčiv se vázaly nesmírně účinné toxiny (difterický toxin, cholerový toxin, ricin, abrin) s monoklonálními protilátkami, byly výsledné konjugáty nazývány imunotoxiny (Moolten a spol., 1972; Davies a O'Neill, 1973; Everall a spol., 1977; Arnon a Sela, 1982; Vitetta a spol., 1982; Raso, 1982; Neville a Youle, 1982; Thorpe a Ross, 1982; Jansen a spol., 1982; Vitetta a spol., 1993) a některé z nich se dostaly i do klinického testování. Později se jako účinné složky začalo využívat radionuklidů (Press a spol., 1993).

Kromě protilátek (Laserman a spol., 1980; Říhová a Říha, 1984; Říhová a Kopeček, 1985; Oseroff a spol., 1986; Hasan, 1988; Říhová a spol., 1988, 1992, 1993) se uplatňují jako směřující struktury také lektiny (Chang a spol., 1977), hormony (Oeltnan a Heath 1979; O'Harre a spol., 1993), růstové faktory (Hubbard a spol., 1979), karbohydráty (Duncan a spol., 1985; Říhová a spol., 1993), protein A (Laserman a spol., 1980) a řada dalších.

Časem se ukázalo, že přímé navazování léčiva na směřující molekulu má řadu nevýhod. Není-li totiž navazování provedeno

Mikrobiologický ústav Akademie věd České republiky, Praha, a ¹Ústav makromolekulární chemie Akademie věd České republiky, Praha
The Institute of Microbiology, Czech Academy for Sciences, Prague, and ¹The Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy for Sciences, Prague

Address for correspondence: B. Říhová, RND, DSc, Mikrobiologický ústav AV ČR, Vídeňská 1083, 142 20 Praha 4, Česká republika.
Phone: +420.2.475.2267, Fax: +420.2.472.1143, Internet: Rihova@biomed.cas.cz



Obr. 1. Schematická struktura HPMA kopolymeru s postranními řetězci tvořenými tetrapeptidem GlyPheLeuGly. a=85–99 mol%, b=2–5 mol%, c=1–5 mol% (obsah postranních řetězců záleží na typu konjugátu).

mimořádně šetrně, obě složky tj. jak léčivo, tak i směřující protilátka často ztrácí své biologické vlastnosti, výsledný produkt může být špatně rozpustný, není dobře definován a někdy je i málo účinný nebo dokonce neúčinný. Navíc se léčivo z protilátkového nosiče nevolňuje kontrolovanou rychlostí, což je pro dobrý terapeutický efekt mnohých kancerostatik nezbytné (Šubr a spol., 1992). Většinu výše vyjmenovaných problémů řeší použití nosiče, molekuly, na kterou jsou jak biologicky aktivní látka, tak i směřující struktura navázány kovalentní vazbou. V praxi bývá nosičem molekula buď přirozeného nebo syntetického polymeru. Syntetické polymery mají oproti přirozeným polymerům řadu výhod, z nichž nejdůležitější je možnost definovaně je modifikovat. Syntetických polymerů využívaných jako nosičů léčiv je dnes celá řada (Ringsdorf, 1975; Ryser a spol., 1978; Pitt a spol., 1979; Decher a spol., 1984; Hasan, 1988; Maeda a Matsumura 1989; Kery a spol., 1990; Ouchi a spol., 1990; Pedley a spol., 1994; Soyez a spol., 1997). Mezi nimi má významné postavení kopolymer na bázi N-(2-hydroxypropyl)metakrylamidu, česko-slovenský patent, syntetický vodorozpustný nosič biologicky aktivních látek (Kopeček a spol., 1981, 1991; Kopeček, 1982, 1984; Kopeček a Duncan, 1987; Duncan a spol., 1987, 1988; Duncan, 1992; Ulbrich a spol., 1980, 1981, 1987; Ulbrich, 1991, 1994; Říhová a spol., 1983, 1986, 1988, 1990, 1991, 1992, 1993, 1995, 1996 a; Seymour a spol., 1987).

Syntetický vodorozpustný nosič N-(2-hydroxypropyl) metakrylamid (HPMA)

Kopolymer HPMA je tvořen základním polymerním řetězcem, který nese postranní oligopeptidické sekvence, končící reaktivní p-nitrofenyl esterovou skupinou. Pomocí této skupiny jsou aminolýzou navazována jak léčiva, tak i směřující molekuly obsahující alifatické NH₂ skupiny (obr. 1). Většinou jde o protilátky nebo karbohydráty.

Pokud léčivo poškozuje cytoplazmatickou, lysozomální nebo jadernou membránu, jako je tomu například u fotoaktivovatelných léčiv, není biodegradovatelnost oligopeptidických sekvencí pro farmakologickou účinnost konjugátu nezbytná. Jinak je tomu ale u léčiv působících intracelulárně, například u cytostatik antracyk-

linové řady. Tam je biodegradovatelnost postranních oligopeptidických spojek lysozomálními (endozomálními) enzymy a následně intracelulární uvolnění farmakologicky aktivního léčiva pro terapeutický účinek konjugátu nezbytné (Duncan a spol., 1982; Rejmanová a spol., 1983, 1985; Ulbrich a spol., 1980, 1981; Říhová a Kopeček, 1985; Říhová a spol., 1986, 1988; Duncan a spol., 1986, 1987, 1988; Šubr a spol., 1992). Nejčastěji používanou biodegradovatelnou sekvencí je tetrapeptid GlyPheLeuGly (Duncan a spol., 1987, 1988; Duncan, 1992; Říhová a spol., 1986, 1988, 1991, 1992, 1993, 1995, 1996 a). Takto připravené syntetické konjugáty jsou nazývány polymerními proléčivými (Kopeček a Duncan, 1987), protože jsou během transportu krevním řečištěm neaktivní a aktivují se až lokálně v místě svého předpokládaného působení (Rejmanová a spol., 1983). Použije-li se pro navazování antracyklinového antibiotika místo štěpitelné sekvence GlyPheLeuGly sekvence neštěpitelná například GlyGly, výsledkem je prakticky nulová farmakologická aktivita výsledného konjugátu.

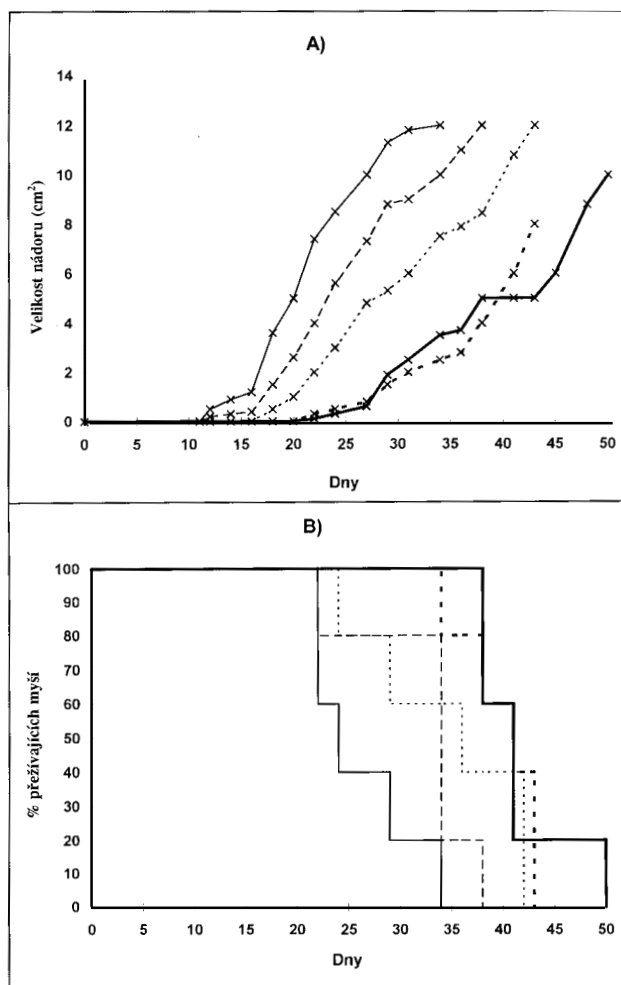
Důležitou vlastností HPMA nosiče je skutečnost, že bílkoviny, které jsou na něm navázány a slouží jako směřující struktury, mají až o několik řádů nižší imunogenicitu ve srovnání s původními sloučeninami (Říhová a Kopeček, 1985; Flanagan a spol., 1990). Tento fakt je neobyčejně významný pro případnou klinickou praxi, protože tvorba neutralizujících protilátek, doprovázející poměrně často terapii imunotoxiny, představuje závažnou komplikaci při opakované a dlouhodobé léčbě.

Uvedená polymerní proléčiva jsou studována jak pro své možné použití v protinádorové terapii (Duncan a spol., 1987, 1988; Říhová a spol., 1993, 1996 a, b), tak i pro jejich možné využití jako směřovaných imunopresiv (Říhová a spol., 1992, 1993, 1996 a). Jejich výhodou je i významně delší poločas, po který přetrvávají v krvi ve srovnání s volným léčivem (Říhová a spol., 1989 a).

Využití směřovaných HPMA konjugátů v protinádorové terapii

Ve většině případů byla jako možná léčiva testována antibiotika antracyklinové řady jako je daunomycin, doxorubicin či farmorubicin, pozornost byla ale také věnována fotoaktivovatelnému léčivu chlorinu e₆. HPMA konjugáty jsou lysozomotropní, tj. dostávají se do buňky receptorem mediovanou endocytózou a snížením kultivační teploty z 37 °C na 4 °C znamená výrazně snížený farmakologický efekt (Říhová a spol., 1990). Rychlost receptorem mediované endocytózy závisí jak na charakteru povrchového receptoru cílové tkáně, tak i na jeho ligandu, tj. směřující struktuře (Říhová, 1997 b) a většinou bývá přímo úměrná farmakologické aktivitě konjugátu.

Jak již bylo řečeno, v případě antracyklinových antibiotik je pro terapeutický efekt konjugátu zcela nezbytné, aby oligopeptidická sekvence, která nese léčivo byla biodegradovatelná. Jen tak se může účinná biologická látka v lysosomech (endosomech) z konjugátu uvolnit, dostat se do cytoplazmy a odtud do jádra, kde interkalací do DNA způsobí inhibici mitózy a apoptózu zasažené buňky. HPMA konjugáty s daunomycinem nebo doxorubicinem jsou vysoce účinné jak in vitro, tak in vivo. Byly úspěšně použity proti myši leukemii L1210, Walkerovu sarkomu a myšímu melanomu (Duncan, 1992), myšímu T-buněčnému lymfomu EL4 (Říhová a spol., 1996 b) (obr. 2) a lidskému ovariálnímu karcinomu (Peterson a spol., 1996). Menší účinnost byla pozorována



Obr. 2. Srovnání vlivu doxorubicinu směrovaného antithymocytárním globulinem (ATG), anti-Thy 1.2 monoklonální protilátkou nebo jejím F(ab'), fragmentem. A. na růst T-lymfomu EL4, B. na přežívání myší s T-lymfomem EL4. — kontrola, - - - DOX, 12,5 mg/kg, ATG-GFLG-HPMA-GFLG-DOX, 25 mg/kg, — antiThy1.2(mAb)-GFLG-HPMA-GFLG-DOX, 25 mg/kg, — antiThy1.2(F(ab')₂)-GFLG-HPMA-GPFLG-DOX, 25 mg/kg.

u konjugátů s 5-fluorouracilem, které byly testovány u lidského kolorektálního karcinomu (Putnam a spol., 1997). Pro směrování byly použity buď protilátky (Říhová a spol., 1986, 1988, 1995, 1996 a, b; Peterson a spol., 1996) nebo karbohydráty (Duncan a spol., 1987, 1988; Duncan, 1992; Říhová a spol., 1991, 1993; Putnam a spol., 1997).

Výběr vhodné směrovací struktury je jeden z nejdůležitějších, ne-li vůbec nejdůležitější faktor ovlivňující úspěšnost léčby (Říhová, 1997 b). Pokusy se směrovanými radionuklidy ukázaly, že pro terapeutickou účinnost může být rozhodující nejenom charakter samotného receptoru na cílové buňce, ale dokonce i to, proti jakému epitopu příslušného receptoru je směrující protilátka namířena. Je-li epitop orientován blíže k buněčné membráně, je výsledný konju-

gát účinnější (Press a spol., 1988). Pro konjugáty obsahující jako nosiče syntetické polymery na bázi HPMA sice podobné údaje zatím nemáme k dispozici, ale víme, že různé směrující monoklonální protilátky dávají konjugátu různou farmakologickou účinnost (Jelínková a spol., 1998). Při srovnávání protilátek, namířených proti MHC gp II. třídy, CD4, CD25 a Thy 1.2 receptorům se ukázalo, že nejučinnější jsou konjugáty doxorubicinu, směrované protilátkami proti Thy 1.2 a CD4 antigenu (tab. 1).

Jde-li však o léčivo s jiným mechanismem působení, štěpitelnost oligopeptidických sekvencí není podmínkou a i konjugát obsahující neštěpitelnou spojku s léčivem je účinný (Říhová a spol., 1991, 1993). Jako příklad možno uvést fotoaktivovatelné léčivo chlorin e₆. Jeho farmakologická účinnost je založena na tom, že po ozáření světlem o vlnové délce 662 nm uvolňuje singletový kyslík, který rozruší nejbližší buněčnou membránu. Podle lokalizace konjugátu to může být buď membrána plazmatická nebo lysosomální. Důsledkem je vždy buněčná dezintegrace.

Tab. 1. Vliv monoklonálními protilátkami směrovaného doxorubicinu na proliferaci myších T lymfocytů.

Vzorek	Koncentrace doxorubicinu µg/ml	Proliferace spontánní Con A* (% kontrol)	
P- GlyPheLeuGly-DOX	100	33	22
	10	84	68
	1	92	97
	0,1	115	99
P GlyPheLeuGly-DOX	100	52	6
	10	84	48
	1	112	95
GlyPheLeuGly-I-A	0,1	104	112
P GlyPheLeuGly-DOX	100	22	12
	10	63	28
	1	75	54
GlyPheLeuGly-CD4	0,1	108	115
P GlyPheLeuGly-DOX	100	67	34
	10	84	42
	1	99	105
GlyPheLeuGly-CD25	0,1	104	104
P GlyPheLeuGly-DOX	100	49	4
	10	49	11
	1	77	29
GlyPheLeuGly-Thy 1.2	0,1	105	45
Doxorubicin (DOX)	100	8	3
	10	12	8
	1	29	19
	0,1	47	39

* Con A... mitogenem stimulované T-buňky. Koncentrace Con A = 1,25 µg/jamka.

Hodnoty reprezentují % kontrol. Průměrná proliferace nestimulovaných kontrol byla 2078±211 c.p.m., průměrná proliferace Con A stimulovaných kontrol byla 28 602±332 c.p.m.

Tab. 2. Fotodynamická aktivita chlorinu e_6 směrovaného anti-thymocytární protilátkou (ATS) nebo galaktozinem (gal).

Vzorek	Koncentrace chlorinu e_6 (M)	% mrtvých buněk
P	Gly-chlorin e_6	100
		51
	Gly-ATS	46
P	Gly-chlorin e_6	85
		21
	Gly-gal	10
P-chlorin e_6		89
		10
		9
chlorin e_6		100
		29
		22
kontrola	—	8

Zabývali jsme se otázkou, zda účinnější směrovací strukturou jsou protilátky nebo karbohydráty. Naše předběžné výsledky s chlorinem e_6 mluví sice ve prospěch protilátek (tab. 2), ale podrobnější a přesnější pokusy teprve probíhají. V případě chlorinu e_6 jsme totiž srovnávali účinnost HPMA konjugátu směrovaného galaktosaminem proti lidské hepatokarcinové linii PLC/PRF/5 a HPMA konjugátu směrovaného anti-Thy 1.2 protilátkami proti myším T-splenocytům (Říhová a spol., 1991, 1993). Pokusy in vitro ukázaly, že volné léčivo dosáhlo fotodynamicky účinné intracelulární koncentrace již po jedné hodině inkubace stejně jako léčivo v konjugátu, který byl směrován protilátkami. Léčivo v konjugátu směrovaném galaktosaminem potřebovalo k dosažení srovnatelné intracelulární koncentrace inkubaci tříhodinovou. Příčin může být celá řada a jsou v současnosti analyzovány. Patří mezi ně: a) různý charakter receptorů na cílových tkáních proti kterým se směrovalo; b) různý počet receptorů; c) různá affinita receptorů ke směřující struktuře tj. ligandu; d) různá rychlost receptorem mediované endocytózy a e) různý intraendozomální nebo intralysozomální osud obou konjugátů.

Oba typy konjugátů byly vysoce účinné. Fotodynamický efekt po ozáření jsme pozorovali ještě při koncentraci chlorinu e_6 10–8 M (tab. 2), zatím co neozářené vzorky nebyly vůbec toxické. Směrované konjugáty byly prokazatelně převážně jen v místech jejich terapeutického účinku což v praxi znamená, že by se pacienti nemuseli po terapii chránit několik týdnů před působením slunečního světla. Směrování fotoaktivovatelného léčiva, jako je chlorin e_6 , vlastně znamená dvojnásobné omezení nespecifické toxicity. Směrováním se dostává účinná látka převážně jen do místa potřebného terapeutického působení, kde se navíc lokálně aktivuje ozářením. Fotodynamická terapie se používá jak pro léčbu maligních (Spikes a Jori, 1987; Bayley a spol., 1987; Dougherty, 1988), tak i pro léčbu autoagresivních autoimunitních onemocnění (Morrison, 1981; Steele a spol., 1988; Lynch a spol., 1989; Říhová a spol., 1991, 1993).

Využití směrovaných HPMA konjugátů v imunosupresivní terapii

Cyklosporin A (CsA) je vysoce lipofilní undekapeptid plísňového původu, který je pro své výrazné imunosupresivní účinky hojně využíván při orgánových transplantacích a k prevenci GVHD u kostně dřeňových transplantací. Uplatnění bude mít zřejmě v budoucnu i u řady autoimunitních chorob. Ačkoliv má CsA určitou funkční afinitu k imunokompetentním buňkám a je tedy relativně specifický pro imunitní systém, přesto mohou být léčbou poškozeny ledviny, mozek, játra (Mihatsch a spol., 1986; Ryffel a spol., 1988; Rossmann a spol., 1991) a v novější době se objevují i údaje o toxicitě postihující thymus. Ta se projevuje poškozeným vyžíváním thymocytů, což v experimentálních zvířecích modelech vede k ustavení akutních autoimunitních stavů (Sorokin a spol., 1986; Sakaguchi a Sakaguchi, 1988; Bucy a spol., 1993).

Jedním z problémů cyklosporinové terapie je i fakt, že jeho vazebná kapacita vůči leukocytům je relativně nízká ve srovnání s vazebnou kapacitou vůči erytrocytům. Uvádí se například, že po intravenózní aplikaci se během několika minut naváže 40–70 % CsA na červené krvinky a 30–50 % na cholesterol a triacylglyceroly obsahující lipoproteiny (Ryffel a spol., 1982). To ovšem způsobuje, že třeba podat daleko více léčiva, než je ve skutečnosti nezbytně nutné. Zjistili jsme, že cyklosporin A navázaný na HPMA nosič a směrovaný anti-CD3 protilátkou se akumuluje převážně v T-lymfocytech a současně se jeho vazba na erytrocyty a serové lipoproteiny výrazně sníží (Šťastný a spol., 1996). Protilátkou směrovaný cyklosporin A je farmakologicky účinný in vitro i in vivo, inhibuje smíšenou lymfocytární reakci (MLR) i uvolňování IL-2 T-lymfocyty a myší myelomovou linií X63Ag8-653 s vneseným genem pro IL-2 (tab. 3) (Říhová a spol., 1992, 1996 a; Šťastný a spol., 1997). Směrovaný CsA není nefrotoxický (Říhová a spol., 1992; Rossmann a spol., 1997) a má významně sníženou

Tab. 3. Uvolňování IL-2 myší EL4 T-buněčnou lymfomovou linií (Thy 1.2^a) a myší myelomovou linií X63Ag8-653(IL-2, Thy 1.2)^a po inkubaci s volným a anti-thymocytární protilátkou směrovaným cyklosporinem A.

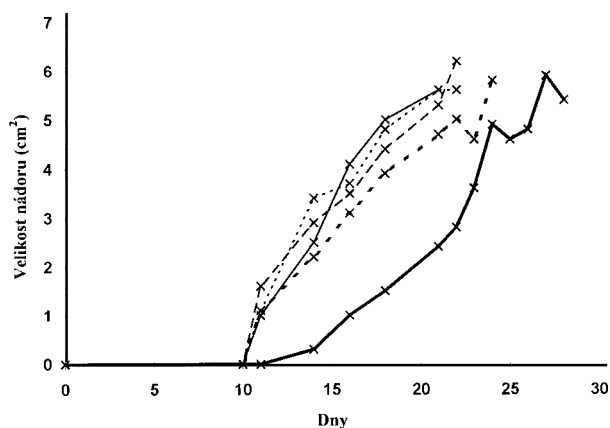
Vzorek	Koncentrace CsA $\mu\text{g/ml}$	Jednotky EL4	IL-2/10 ⁶ buněk/48h X63Ag8-653(IL-2)
P	GlyPheLeuGly-CsA	0.1	68
		1	72
	GlyPheLeuGly-ATS	10	54
		100	48
P-GlyPheLeuGly-ATS	—	28	71
P-GlyPheLeuGly-CsA		0.1	67
		1	68
		10	51
		100	39
CsA		0.1	64
		1	57
		10	37
		100	25

^a gen pro IL-2 vnesen transfekcí

toxicitu vůči thymu, která je pravděpodobně důsledkem omezené penetrace konjugátu krevně-thymovou bariérou (Šťastný a spol., 1996, 1997; Rossmann a spol., 1997). Pro klinickou praxi by přicházelo v úvahu použití směrovaného cyklosporinu A zejména v období těsně po transplantaci, kdy kadaverozní ledviny prakticky vždy po určitou dobu trpí ischemií a jsou proto mimořádně citlivé k působení CsA. Po určité době by nákladnější terapie směrovaným cyklosporinem mohla být nahrazena konvenční léčbou léčivem volným. Za úvahu stojí také otázka použití směrovaného cyklosporinu u dětí po kostně dřevné transplantaci tak, aby se u nich předešlo možnému poškození vyzrání imunokompetentních buněk v thymu.

HPMA konjugáty jako nerozpustné biodegradovatelné hydrogely

Syntetické polymery jsou k dispozici nejenom jako vodorozpustné materiály, ale také jako nerozpustné hydrogely. Takové hydrogely byly syntetizovány na bázi N-(2-hydroxypropyl) metakrylamidu (HPMA) a N,O-dimetakryloylhydroxylaminu (DMHA) (Ulbrich a spol., 1993). Testovány byly ty, které obsahovaly buď volný doxorubicin nebo vodorozpustný polymerní doxorubicin navázaný na hlavní polymerní řetězec přes oligopeptidickou spojku GlyPheLeuGly. Hydrogelové vazby jsou hydrolyticky štěpeny in vitro i in vivo při pH 7,4, a proto se transplantované hydrogely v organizmu beze zbytku rozkládají. Hustota polymerní sítě rozhoduje o rychlosti gelové degradace, a tím i o rychlosti uvolňování inkorporovaného léčiva. Je proto možné připravit hydrogely, ze kterých se léčivo uvolňuje ve dnech až týdnech (Ulbrich a spol., 1993). Potvrdili jsme, že léčivo ve formě hydrogelu je významně účinnější, než je jeho volná forma pravděpodobně hlavně proto, že terapeuticky účinné množství je uvolňováno kontinuálně. Hydrogelové cytostatikum je účinné jak při aplikaci preventivní (implantováno den po inokulaci EL4 T-buněčného myšního lymfomu), tak při aplikaci terapeutické (aplikováno 10. den po inokulaci nádoru tj. v období počátku jeho agresivního růstu) (obr. 3). Hydro-



Obr. 3. Vliv různých forem doxorubicinu podaného devátý den růstu experimentálního myšního T-lymfomu EL4. Rychlost degradace gelů 16–17 h. — * — kontrola, - - * - - DOX, 12,5 mg/kg, . . . * . . . ATG-GFLG-HPMA-GFLG-DOX, 25 mg/kg, - - * - - antiThy1.2(mAb)-GFLG-HPMA-GFLG-DOX, 25 mg/kg, - - * - - antiThy1.2(F(ab')2)-GFLG-HPMA-GPFLG-DOX, 25 mg/kg.

gely s antracyklinovými antibiotiky jsou také méně myelotoxické pravděpodobně proto, že nutná terapeutická dávka je nižší (Říhová a spol., 1997 c).

Snížená systémová toxicita a možnosti překonání mnohočetné lékové rezistence směrovanými konjugáty

Jak již bylo řečeno na začátku, smyslem afinitní terapie není jenom akumulovat léčivo v cílové tkáni, ale také omezit jeho vedlejší toxické účinky, poškozující zdravé tkáně. Ohrožena bývá především kostní dřev, která obsahuje hematopoetické a lymfopoetické prekurzory, extrémně citlivé na většinu cytostatik. Zjistili jsme, že zatímco volný daunomycin výrazně redukuje hematopoetické prekurzory v kostní dřevě testované jako CFU-s, myelotoxicita jeho protilátkou směrovaného konjugátu je nižší až o dva řády (Říhová a spol., 1988, 1989 b). Výrazně sníženou toxicitu směrovaného léčiva potvrdila i histologická analýza jater, sleziny, srdce a ledvin (Říhová a spol., 1988; Rossmann a spol., 1997). O snížené toxicitě vůči thymu pojednával předchozí odstavce.

Směrování zvyšuje účinnost cytostatika i v případě, že maligní nádor je relativně necitlivý na působení léčiva volného (Priebe a Perez-Soler, 1993; Říhová a spol., 1996 a, b). V současnosti zjišťujeme, zda a kdy lze směrováním navodit úspěšnou terapii při stavech definované mnohočetné lékové rezistence.*

Literatura

- Arnon R., Sela M.:** Targeted chemotherapy: Drugs conjugates to antitumor antibodies. *Cancer Surv.*, 1, 1982, s. 429—446.
- Bayley H., Gasparro F., Edelson R.:** Photoactivatable drugs. *TIBS*, 8, 1987, s. 138—143.
- Bucy R.P., Xu X.Y., Li J., Huang G.:** Cyclosporin A-induced autoimmunity in mice. *J. Immunol.*, 151, 1993, s. 1039.
- Chang T.M., Neville D.M.:** Artificial hybrid protein containing a toxic protein fragment and a cell membrane receptor-binding moiety in a disulfide conjugate. 1. Synthesis of diptheria toxin fragment A-S-S-human placental lactogen with methyl-5-bromovaleimidate. *J. Biol. Chem.*, 252, 1977, s. 1505—1514.
- Davies D.A.L., O'Neill G.J.:** In vivo and in vitro effects of tumor specific antibodies with chlorambucil. *Brit. J. Cancer*, 1973, Suppl. 28, s. 285—298.
- Decher G., Emmelius M., Ringsdorf H.:** Synthesis and antitumor activity of daunorubicin-containing polymers. S. 40—41. In: *Proc. 26th Microsymposium on Polymers in Medicine and Biology*, 1984.
- Dougherty T.J.:** Photodynamic therapy. S. 175—188. In: Withers H.R., Peters L.J. (Eds.): *Innovation in Radiation*. New York, Springer Verlag 1988.
- Duncan R., Cable H.C., Lloyd J.B., Rejmanová P., Kopeček J.:** Degradation of side-chains of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers by lysosomal thiolproteinases. *Biosci. Rep.*, 2, 1982, s. 1041—1046.
- Duncan R., Lloyd J.B., Rejmanová P., Kopeček J.:** Methods of targeting of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers to particular cell types. *Makromol. Chem.*, 1985, Suppl. 9, s. 3—12.

* Práce byla vypracována za podpory grantu GA ČR číslo 307/96/K 226 a za podpory grantu Ministerstva průmyslu a obchodu České republiky číslo PZ-Z2/24/97.

- Duncan R., Seymour L.W., Scarlett L., Lloyd J.B., Rejmanová P., Kopeček J.:** Fate of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers with pendent galactosamine residues after intravenous administration to rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 800, 1986, s. 62–71.
- Duncan R., Kopečková-Rejmanová P., Strohalm J., Hume I.C., Cable H.C., Pohl J., Lloyd J.B., Kopeček J.:** Anticancer agents coupled to N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers. I. Evaluation of daunomycin and puromycin conjugates in vitro. *Brit. J. Cancer*, 55, 1987, s. 165–174.
- Duncan R., Kopečková P., Strohalm J., Hume I.C., Lloyd J.B., Kopeček J.:** Anticancer agents coupled to N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers. 2. Evaluation of daunomycin in vivo against L1210 leukemia. *Brit. J. Cancer*, 57, 1988, s. 147–156.
- Duncan R.:** Drug-polymer conjugates: potential for improved chemotherapy. *Anticancer Drugs*, 3, 1992, s. 175–210.
- Ehrlich P.:** *Studies in Immunity*. John Wiley & Sons, New York, 1906.
- Everall J.D., Dowd P., Davies D.A.L., O'Neill G.J., Rowland G.F.:** Treatment of melanoma by passive humoral immunotherapy using antibody drug system. *Lancet* ii/8048, 1102-1106, 1977.
- Flanagan P.A., Duncan R., Říhová B., Šubr V., Kopeček J.:** Immunogenicity of protein. N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer conjugates in A/J and B10 mice. *J. Bioact. Compat. Polymers*, 5, 1990, s. 151–166.
- Hasan T.:** Selective phototoxicity using monoclonal antibody-chromophore conjugates. *Proc. SPIE* 997, 1988, s. 42–47.
- Hubbard A.L., Wilson G., Asgwell G., Stukenbrok H.:** An electron microscope autoradiographic study of the carbohydrate recognition systems in rat liver. II. Intracellular fates of the 125I-ligands. *J. Cell. Biol.*, 83, 1979, s. 65–81.
- Jansen F.K., Blythman H.E., Carrière D., Caselias P., Gros P., Laurent J.C., Paolucci F., Pau B., Poncelet P., Richer G., Vidal H., Voisin G.A.:** Immunotoxins: Hybrid molecules combining high specificity and potent cytotoxicity. *Immunol. Rev.*, 62, 1982, s. 185–216.
- Jelínková M., Strohalm J., Plocová D., Šubr V., Šťastný M., Ulbrich K., Říhová B.:** Targeting of human and mouse T-lymphocytes by monoclonal antibody-HPMA copolymer-doxorubicin conjugates directed against different T-cell surface antigens. *J. Control. Rel.*, 1998, v tlači.
- Kery V., Novotny L., Tihlarik K.: Preparation properties and antileukemic activity of arabinosylcytosine polysaccharide conjugates. *Int. J. Biochem.*, 22, 1990, s. 1203–1207.
- Kopeček J., Rejmanová P., Chytrý V.:** Polymers containing enzymatically degradable bonds. I. Chymotrypsin catalyzed hydrolysis of p-nitroanilides of phenylalanine and tyrosine attached to side-chains of copolymers of N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide. *Makromol. Chem.*, 182, 1981, s. 799–809.
- Kopeček J.:** Biodegradation of polymers for biomedical use. S. 305–320. In: Benoit H., Rempp P. (Eds.): *IUPAC Macromolecules*. Oxford, Pergamon Press 1982.
- Kopeček J.:** Synthesis tailor-made soluble polymeric drug carriers. S. 41–62. In: Anderson J.M., Kim S.W. (Eds.): *Recent Advances in Drug Delivery Systems*. New York, Plenum Press 1984.
- Kopeček J., Duncan R.:** Targetable polymeric prodrugs, *J. Control. Rel.*, 6, 1987, s. 315–327.
- Kopeček J., Rejmanová P., Strohalm J., Ulbrich K., Říhová B., Chytrý V., Duncan R., Lloyd J.B.:** Synthetic polymeric drugs. *US Pat.*, 5, 1991, s. 883.
- Laserman L.D., Barbet J., Kourilsky F., Weinstein J.N.:** Targeting to cells of fluorescent liposomes covalently coupled with monoclonal antibody or protein A. *Nature*, 288, 1980, s. 602–604.
- Lynch D.H., Haddad S., King V.J., Ott M.J., Straight R.C., Jolles C.J.:** Systemic immunosuppression induced by photodynamic therapy (PDP) is adoptively transferred by macrophages. *Photochem. Photobiol.*, 49, 1989, s. 453–458.
- Maeda H., Matsumura Y.:** Tumorotropic and lymphotropic principles of macromolecular drugs. *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 6, 1989, s. 193–210.
- Mihatsch M.J., Thiel G., Ryffel B.:** Morphology of cyclosporin nephropathy. *Progr. Allergy*, 38, 1986, s. 447–465.
- Moolten F.L., Capparil N.J., Cooperband S.R.:** Antitumor effects of antibody-diphtheria toxin conjugates: Use of hapten-coated tumor cells as an antigenic target. *J. Natl. Canc. Inst.*, 49, 1972, s. 1057–1062.
- Morrison W.L.:** Photoimmunology. *J. Invest. Dermatol.*, 77, 1981, s. 71–76.
- Neville D.M., Youle R.J.:** Monoclonal antibody-ricin or ricin A chain hybrids: Kinetic analysis of cell killing for tumor therapy. *Immunol. Rev.*, 62, 1982, s. 75–91.
- O'Harre K.B., Duncan R., Strohalm J., Ulbrich K., Kopečková P.:** Polymeric drug-carriers containing doxorubicin and melanocyte stimulating hormone: In vitro and in vivo evaluation against murine melanoma. *J. Drug Targeting*, 1, 1993, s. 217–229.
- Oeltman T.N., Heath E.C.:** A hybrid protein containing the toxic subunit of ricin and the cell specific subunit of chorionic gonadotropin. II. Biologic properties. *J. Biol. Chem.*, 254, 1979, s. 1028–1032.
- Oseroff A., Ohuoha D., Hasan T., Bommer J., Yarmush M.:** Antibody targeted photolysis: Selective photodestruction of human T-cell leukemia cells using monoclonal antibody-chlorin e_6 conjugates. *PNAS*, 83, 1986, s. 8744–8748.
- Ouchi T., Fujimo A., Tanaka K.:** Synthesis and antitumor activity of conjugates of poly(alpha-malic acid) and 5-fluorouracil bound via ester, amide or carbamoyl bonds. *J. Control. Rel.*, 12, 1990, s. 143–153.
- Peterson C.M., Lu J.M., Sun Y., Peterson C.A., Shiah J.-G., Straight R.C., Kopeček J.:** Combination chemotherapy and photodynamic therapy with N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer-bound anticancer drugs inhibit human ovarian carcinoma heterotransplanted in nude mice. *Cancer Res.*, 56, 1996, s. 3980–3985.
- Pedley R.B., Boden J.A., Begent R.H., Turner A., Heines A.M.R., King D.J.:** The potential for enhance tumour localisation of poly(ethylene glycol) modification of anti-CEA antibody. *Brit. J. Cancer*, 70, 1994, s. 1126–1130.
- Pitt G.G., Gratzl M.M., Jeffcoat A.R., Zweidinger R., Schindler A.:** Sustained drug delivery systems. II. Factors affecting release rates from poly(E-caprolactons) and related biodegradable polyesters. *J. Pharm. Sci.*, 68, 1979, s. 1534–1539.
- Press O.W., Martin J.P., Thorpe P.E., Vitetta E.S.:** Ricin A-chain containing immunotoxins directed against different epitopes on the CD2 molecule differ in their ability to kill normal and malignant T cells. *J. Immunol.*, 141, 1988, s. 4410–4417.
- Press O.W., Eary J.F., Appelbaum F.R., Martin P.J., Badger Ch.C., Nelp W.B., Glenn S., Butchko G., Fisher D., Porter B., Matthews D.C., Fisher L.D., Bernstein I.D.:** Radiolabeled-antibody therapy of B-cell lymphoma with autologous bone marrow support. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 1219–1224.

- Priebe W., Perez-Soler R.:** Design and tumor targeting of anthracyclines able to overcome multidrug resistance: a double-advantage approach. *Pharmacol. Ther.*, 60, 1993, s. 215—234.
- Putnam D.A., Omelyanenko V., Říhová B., Kopeček J.:** The biorecognition and anticancer activity of polymer glycoconjugates containing 5-fluorouracil. *J. Control. Rel.*, 1997, v tlači.
- Raso V.:** Antibody-targeted delivery of toxic molecules to antigen-bearing target cells. *Immunol. Rev.*, 62, 1982, s. 93—117.
- Rejmanová P., Pohl J., Baudyš M., Kostka V., Kopeček J.:** Polymers containing enzymatically degradable bonds. 8. Degradation of oligopeptide sequences in N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers by bovine cathepsin B. *Makromol. Chem.*, 184, 1983, s. 2009—2020.
- Rejmanová P., Kopeček J., Duncan R., Lloyd J.B.:** Stability in rat plasma and serum of lysosomally degradable oligopeptide sequences in N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers. *Biomaterials*, 6, 1985, s. 45—48.
- Ringsdorf H.:** Structure and properties of pharmacologically active polymers. *J. Polymer. Sci. Symp.*, 51, 1975, s. 135—144.
- Rossmann P., Jirka J., Chadimová M., Reneltová I., Saudek F.:** Arteriosclerosis of the human renal allograft: morphology, origin, life history and relationship to cyclosporin therapy. *Virchows Archiv A Pathol. Anat.*, 418, 1991, s. 129—141.
- Rossmann P., Říhová B., Strohalm J., Ulbrich K.:** Morphology of rat kidney and thymus after native and antibody-coupled cyclosporin A application (reduced toxicity of targeted drug). *Folia Microbiol.*, 42, 1997, s. 277—287.
- Ryffel B., Gotz V., Heuberger B.:** Cyclosporine receptors on human lymphocytes. *J. Immunol.*, 129, 1982, s. 1978—1982.
- Ryffel B., Foxwell B.M., Gee A., Greiner B., Woerly G., Mihatsch M.J.:** Cyclosporin-relationship of side effects to mode of action. *Transplantation*, 46, 1988, Suppl., s. 90S—96S.
- Ryser H.J.P., Shen E.Ch., Merk F.B.:** Membrane transport of macromolecules: new carrier functions of proteins and poly(amino acids). *Life Sci.*, 22, 1978, s. 1253—1260.
- Říhová B., Ulbrich K., Kopeček J., Mančal P.:** Immunogenicity of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers-potential hapten or drug carriers. *Folia Microbiol.*, 28, 1983, s. 217—227.
- Říhová B., Říha I.:** Immunological problems of polymer-bound drugs. *CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 1, 1984, s. 311—374.
- Říhová B., Kopeček J.:** Biological properties of targetable poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide]-antibody conjugates. *J. Control. Rel.*, 2, 1985, s. 289—310.
- Říhová B., Kopeček J., Kopečková-Rejmanová P., Strohalm J., Plocová D., Semorádová H.:** Bioaffinity therapy with antibodies and drugs bound to soluble synthetic polymers. *J. Chromatogr. (Biomed. Appl.)*, 376, 1986, s. 221—233.
- Říhová B., Kopečková P., Strohalm J., Rossmann P., Větvíčka V., Kopeček J.:** Antibody-directed affinity therapy applied to the immune system: In vivo effectiveness and limited toxicity of daunomycin conjugates to HPMA copolymers and targeting antibody. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 46, 1988, s. 100—114.
- Říhová B., Vereš K., Fornůsek L., Ulbrich K., Strohalm J., Větvíčka V., Bilej M., Kopeček J.:** Action of polymeric prodrugs based on N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers. II. Body distribution and T-cell accumulation of free and polymer-bound [¹²⁵I]daunomycin. *J. Control. Rel.*, 10, 1989 a, s. 37—49.
- Říhová B., Bilej M., Větvíčka V., Ulbrich K., Strohalm J., Kopeček J., Duncan R.:** Biocompatibility of N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers containing adriamycin. *Biomaterials*, 10, 1989 b, s. 335—342.
- Říhová B., Větvíčka V., Strohalm J., Ulbrich K., Kopeček J.:** Action of polymeric prodrugs based on N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide copolymers. I. Suppression of the antibody response and proliferation of mouse splenocytes in vitro. *J. Control. Rel.*, 9, 1990, s. 21—32.
- Říhová B., Krinick N.L., Kopeček J.:** Targetable photoactivatable drugs. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2, 1991, s. 238—242.
- Říhová B., Jegorov A., Strohalm J., Mařha V., Rossmann P., Fornůsek L., Ulbrich K.:** Antibody-targeted cyclosporin A. *J. Control. Rel.*, 19, 1992, s. 25—40.
- Říhová B., Krinick N.L., Kopeček J.:** Targetable photoactivatable drugs. 3. In vitro efficacy of polymer-bound chlorin *e*₆ toward human hepatocarcinoma cell line (PLC/PRF/5) targeted with galactosamine and to mouse splenocytes targeted with anti-Thy-1.2 antibodies. *J. Control. Rel.*, 25, 1993, s. 71—87.
- Říhová B.:** Antibody-targeted polymer-bound drugs. *Folia Microbiol.*, 40, 1995, s. 367—384.
- Říhová B., Strohalm J., Plocová D., Šubr V., Šrogl J., Jelínková M., Šírová M., Ulbrich K.:** Cytotoxic and cytostatic effects of anti-Thy 1.2 targeted doxorubicin and cyclosporin A. *J. Control. Rel.*, 40, 1996 a, s. 303—319.
- Říhová B., Jelínková M., Strohalm J., Novák M., Šťastný M., Ulbrich K.:** Combined immunotherapy with antibody-targeted doxorubicin. *Proc. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 23, 1996 b, s. 111—112.
- Říhová B.:** Targeting of drugs to cell surface receptors. *Critical Rev. Biotechnol.*, 17, 1997 a, s. 149—169.
- Říhová B.:** Receptor-mediated targeted drug or toxin delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, 1997 b, v tlači.
- Říhová B., Šrogl J., Jelínková M., Burešová M., Šubr V., Ulbrich K.:** HPMA-based biodegradable hydrogels containing different forms of doxorubicin; antitumor effects and biocompatibility. *Ann. Acad. Sci. USA*, 1997 c.
- Sakaguchi S., Sakaguchi N.:** Thymus and autoimmunity. *J. exp. Med.*, 167, 1988, s. 1479.
- Soyez H., Schacht E., Jelínková M., Říhová B.:** Biological evaluation of mitomycin C bound to a biodegradable polymeric carrier. *J. Control. Rel.*, 47, 1997, s. 71—80.
- Seymour L.W., Duncan R., Strohalm J., Kopeček J.:** Effect of molecular weight of N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymers on body distribution and rate of excretion after subcutaneous, intraperitoneal and intravenous administration in rats. *J. Biomed. Mater.*, 21, 1987, s. 1341—1358.
- Sorokin R., Kimura H., Schroeder K., Wilson D.H., Wilson D.B.:** Cyclosporin A induced autoimmunity. *J. exp. Med.*, 164, 1986, s. 1615.
- Spikes J.D., Jori G.:** Photodynamic therapy of tumors and other diseases using porphyrins. *Laser Med. Sci.*, 2, 1987, s. 3—15.
- Steele J.K., Liu D., Stammers A.T., Whitney S., Levy J.G.:** Suppressor deletion therapy: Selective elimination of T suppressor cells in vivo using a hematoporphyrin conjugated monoclonal antibody permits animals to reject syngeneic tumor cells. *Cancer Immunol. Immunother.*, 26, 1988, s. 125—131.

Šťastný M., Říhová B., Strohalm J., Ulbrich K.: Comparison of the binding kinetics of antibody-targeted N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide (HPMA)-bound doxorubicin in vitro and in vivo. *J. Control. Rel.*, 42, 1996, s. 229–236.

Šťastný M., Ulbrich K., Strohalm J., Rossmann P., Říhová B.: Abnormal differentiation of thymocytes induced by free cyclosporin A is avoided when CsA bound to HPMA copolymer carrier is used. *Transplantation*, in press 1997.

Šubr V., Strohalm J., Ulbrich K., Duncan R., Hume I.C.: Polymers containing enzymatically degradable bonds. XII. Release of daunomycin and adriamycin from poly-N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide drug carriers in vitro and antitumor activity measured in vivo. *J. Control. Rel.*, 18, 1992, s. 123–132.

Thorpe P.E., Ross W.C.J.: The preparation and cytotoxic properties of antibody-toxin conjugates. *Immunol. Rev.*, 62, 1982, s. 119–158.

Ulbrich K., Zacharieva E.I., Obereigner B., Kopeček J.: Polymers containing enzymatically degradable bonds. V. Hydrophilic polymers degradable by papain. *Biomaterials*, 1, 1980, s. 99–204.

Ulbrich K., Strohalm J., Kopeček J.: Polymers containing enzymatically degradable bonds. III. Poly-[N-(2-hydroxypropyl) methacrylamide] cha-

ins connected by oligopeptide sequences cleavable by trypsin. *Makromol. Chem.*, 182, 1981, s. 1917–1928.

Ulbrich K., Koňák Č., Tuzar Z., Kopeček J.: Solution properties of drug carrier based on poly [N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide]-containing biodegradable bonds. *Makromol. Chem.*, 188, 1987, s. 1261–1272.

Ulbrich K.: Water soluble polymeric carriers of drugs. *J. Bioact. Compat. Polymer.*, 6, 1991, s. 348–357.

Ulbrich K., Šubr V., Seymour L.W., Duncan R.: Novel biodegradable hydrogels prepared using the divinyllic crosslinking agent N,O-dimethylacryloylhydroxylamine. 1. Synthesis and characterisation of rates of gel degradation, and rate of release of model drugs, in vitro and in vivo. *J. Control. Rel.*, 24, 1993, s. 181–190.

Ulbrich K.: Rozpusťné polymerné nosiče pro směřování a kontrolované uvolňování léčiv. *Chem. Listy*, 89, 1994, s. 30–40.

Vitetta E.S., Krolick K.A., Uhr J.W.: Neoplastic B cells as targets for antibody-ricin A chain immunotoxins. *Immunol. Rev.*, 62, 1982, s. 159–183.

Vitetta E.S., Thorpe P.E., Uhr J.W.: Immunotoxins: magic bullets or misguided missiles? *Immunol. Today*, 14, 1993, s. 252–264.

Do redakcie došlo 22.5.1998.

PREDSTAVUJEME NOVÉ KNIHY

Corey-Bloom J. (Ed.): Adult Neurology. Mosby's Neurology/Psychiatry Access Series.

St. Louis—Baltimore—Boston—Carlsbad—Chicago—Minneapolis—New York—Philadelphia—Portland—London—Milan—Sydney—Tokyo—Toronto, Mosby 1998, 144 tabuliek, 67 obrázkov, 436 strán.

Cieľom tejto Mosby série je poskytnúť lekárom najnovšie poznatky z daného odboru v oblasti etiopatogenézy, diagnostiky a liečby, pričom sa využívajú veľmi moderné ale osvedčené didaktické prvky spracovania odborných kníh. Táto séria je nenapodobiteľná v tom, ako pracuje s informáciou, ako ju pripravuje pre čitateľa a ako dokonale sa jej to darí. Čitateľ, ktorý siahne po knihe, zostáva s ňou v tesnom spojení a dokáže z nej čerpať nielen ako zo základného zdroja, ale kniha ho sprevádza pri riešení denných odborných problémov a svojou prehľadnosťou a vysokou odbornosťou mu dokáže slúžiť aj ako príručný zdroj informácií.

Na príprave 23 kapitol tejto knihy sa zúčastnilo 31 významných osobností a uznávaných odborníkov, z ktorých viacerí sú autormi známych monografií vo svojom odbore.

Knihu je rozdelená na tri základné časti: neurologická propedeutika dospelých, všeobecná neurológia a špeciálna časť. V propedeutike sú 3 kapitoly - neurologická anamnéza a vyšetrenia, EEG a evokované potenciály a elektrodiagnostika neuromuskulárnych ochorení. Vo všeobecnej časti sú kapitoly venované problematike synkopy a záchvaty, vertigo, bolesť, poruchy spánku, demencia a kó-

ma. Špeciálna časť potom opisuje hlavné skupiny neurologických ochorení - epilepsia, cievne ochorenia, traumatické poškodenie centrálného nervového systému, poruchy pohybu, neuromuskulárne choroby, infekcie nervového systému, demyelinizačné ochorenia, neoplázie, degeneratívne a systémové choroby. V závere knihy je zoznam použitej literatúry usporiadaný podľa kapitol. Významnou pomôckou je dnes už nevyhnutný rozsiahly vecný index.

Po odbornej stránke autori prinášajú overené poznatky, ktoré sú "dotiahnuté" up-to-date. Využívajú klinické skúsenosti k tomu, aby poskytli úplný návod ako dokonale "spracovať" pacienta, ako čo najefektívnejšie určiť správnu diagnózu a dospieť k správnej terapii. Využívajú pri tom klasické postupy, ale aj najmodernejšie metódy a techniky.

Po formálnej stránke je kniha nesmierne pútavá. Využíva nielen klasické textové členenia, tabulky a obrázky, ale v knihe je množstvo vybraných dôležitých informácií, ktoré sú uvedené ako zvýraznené boxy (perly a perličky, boxy, konzultuj keď...). Výhodou tejto formy spracovania - prezentovania dôležitých informácií je ich výborná percepčia a dostupnosť pri opakovanom štúdiu.

Knihu odporúčam do pozornosti všetkým neurológom, psychiatrom ale aj všeobecným lekárom, ktorí ocenia jej obsah i formu a pre ktorých bude isto cenným zdrojom mnohých informácií, nových súvislostí i overením ich algoritmov pri manažmente neurologického pacienta a diagnostike a liečbe jeho ochorení.

M. Bernadič