

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

## Acta Haematologica Polonica

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/achaem](http://www.elsevier.com/locate/achaem)

### Praca poglądowa/Review

# Danazol – możliwości wykorzystania w leczeniu chorób hematologicznych



## Danazol – options of usage for the treatment of haematological diseases

Arkadiusz Macheta\*, Agnieszka Szymczyk, Monika Podhorecka

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku UM w Lublinie, Kierownik: Dr hab. n. med. Marek Hus, Lublin, Poland

#### INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 18.03.2014

Zaakceptowano: 31.03.2014

Dostępne online: 13.04.2014

Słowa kluczowe:

- danazol
- niedokrwistość
- małopłytkowość
- zespoły mielodysplastyczne
- przewlekła białaczka limfocytowa

Keywords:

- Danazol
- Anemia
- Thrombocytopenia
- Myelodysplastic syndrome
- Chronic lymphocytic leukemia

#### ABSTRACT

Danazol is an attenuated synthetic hormone with weak androgenic effects. It has unique properties similar to those of corticosteroids and has a structure related to testosterone and ethisterone. Danazol is widely used for endometriosis and in mammary gland dysplasia treatment. Among the others, it can be also a therapeutical option for patients with autoimmune disorders, such as immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia. The attempts of danazol therapy in neoplastic hematological proliferations were also reported. In this article we present the literature review of options of danazol usage in hematology.

© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

### Wprowadzenie

Danazol to nieestrowy, steroidowy hormon syntetyczny o strukturze chemicznej zbliżonej do testosteronu i ethisteronu, wykazujący słabe działanie androgenne, jak również

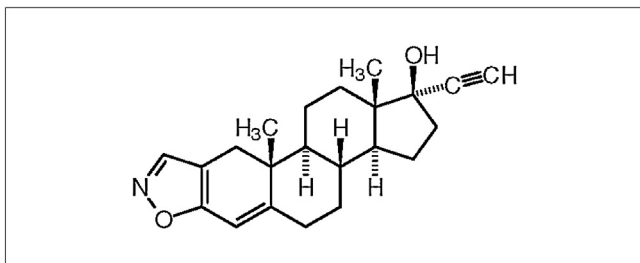
minimalne powinowactwo z receptorami progesteronowymi i estrogenowymi. W nomenklaturze systematycznej związek ten nosi nazwę 17 $\alpha$ -Pregna-2,4-dien-20-yno[2,3-d]isoxazol-17 $\beta$ -olu (Ryc. 1) [1, 2]. Klinicznie danazol to inhibitor gonadotropiny, powszechnie stosowany w terapii endometriozy oraz

\* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 11, 20-081 Lublin, Polska. Tel.: +48 815340214; fax: +48 815345605.

Adres email: [arek.macheta@gmail.com](mailto:arek.macheta@gmail.com) (A. Macheta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2014.04.005>

0001-5814/© 2014 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.



Ryc. 1 – Struktura chemiczna danazolu  
Fig. 1 – Chemical structure of danazol

dysplazji gruczołu piersiowego [1]. Lek ten jest także wykorzystywany w wielu niepowiązanych ze sobą chorobach immunologicznych [3, 4]. Z powodzeniem stosuje się go w terapii małopłytkowości autoimmunologicznej (ITP), układowego toczenia rumieniowatego (SLE) i zespołów mielodysplastycznych (MDS), a także zespołu antyfosfolipidowego (APS) [5–9]. Stosowany jest również jako anaboliczny środek dopingujący, jako że jego działanie zwiększa rozwój i siłę mięśni, zmniejsza czas regeneracji, zmęczenia i jednocześnie intensyfikuje agresywność. Szkodliwość substancji związana jest z działaniem anabolicznym, co zależne jest zarówno od dawki, jak i od okresu stosowania leku [1].

Prezentowana praca stanowi przegląd doniesień dotyczących zastosowania danazolu w leczeniu chorób hematologicznych, a także potencjalnych możliwości jego działania w przypadku schorzeń, w których użycie tego leku nie jest powszechnie praktykowane.

### Farmakokinetyka danazolu

Danazol jest wchłaniany z przewodu pokarmowego i metabolizowany w wątrobie, wchłanianie jest znacznie zwiększone, jeśli jest on przyjmowany z pokarmem. Okres półtrwania danazolu wynosi 3–6 godzin po pojedynczej dawce, przy czym zwiększa się do około 26 godzin przy wielokrotnym dawkowaniu. Głównymi metabolitami leku są ethisteron, 2-hydroksymetylethisteron i 17-hydroksymetylethisteron. Danazol i jego metabolity są wydalane z moczem i kałem.

Wiele badań wskazuje, że danazol ma istotny wpływ na metabolizm lipoprotein i ich stężenie w osoczu krwi. Mimo że nie do końca wyjaśniony jest mechanizm, odpowiedzialność za zmiany w profilu lipidowym tłumaczy się obniżeniem frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL). Badania wskazują także na znamienny wzrost stężenia lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), natomiast w tym przypadku nie jest to tendencja tak konsekwentna, jak w przypadku spadku HDL [10–12].

Mechanizm modyfikacji gospodarki lipidowej przy leczeniu danazolem opisano na podstawie danych dotyczących takiego działania w przypadku podobnych strukturalnie hormonów steroidowych. Proponuje się model, w którym danazol wywiera wpływ regulacyjny na trzy procesy kluczowe w metabolizmie lipoprotein: aktywność lipazy wątrobowej, funkcje receptora LDL, aktywność acetylotransferazy licytyno-cholesterolowej (LCAT) [12].

Dane epidemiologiczne wskazują, że modyfikacje ilościowe i jakościowe we frakcjach LDL i HDL związane z działaniem danazolu mogą zwiększać ryzyko miażdżycy. Z drugiej strony jednak związek ten zmniejsza stężenie fibrynogenu i lipoproteiny A w surowicy, sprzyja fibrylizacji i powoduje wzrost stężenia plazminogenu, a takie zmiany uznawane są za korzystne czynniki przeciwmiażdżycowe. Efekt długoterminowego wpływu danazolu na choroby układu sercowo-naczyniowego nie jest dostatecznie poznany, dlatego należy zachować ostrożność przy stosowaniu leku przez okres dłuższy niż 12 miesięcy. Dotyczy to zwłaszcza przypadków istnienia dodatkowych czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. W trakcie stosowania danazolu zasadne wydaje się więc kontrolowanie zmian frakcji lipoprotein w osoczu i ewentualne rozważenie alternatywnej formy leczenia, gdy poziom LDL osiąga niebezpieczne wartości, tj. powyżej 4,5 mmol/l [12].

### Zastosowanie danazolu w leczeniu pierwotnej małopłytkowości immunologicznej i niedokrwistości autoimmunohemolitycznej

Idiopatyczna plamica małopłytkowa (ITP), inaczej zwana pierwotną małopłytkością immunologiczną, jest chorobą o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzującą się izolowaną małopłytkością wynikającą z nadmiernego niszczenia płytek krwi oraz zaburzeń ich wytwarzania w szpiku kostnym. Klinicznie może mieć postać ostrą (trwającą krócej niż 6 miesięcy) i przewlekłą (>6 miesięcy). Wyróżnia się także oporną ITP, niereagującą na standardowe procedury terapeutyczne, do których należy aplikacja leków steroidowych czy zabieg splenektomii. Do grupy chorób o podłożu autoimmunologicznym należy również niedokrwistość autoimmunohemolityczna (AIHA), która jest schorzeniem wynikającym z przedwczesnego niszczenia krwinek czerwonych poprzez przeciwciała skierowane przeciwko antygenom błonowym własnych erytrocytów [13]. Leczenie AIHA polega z jednej strony na wyrównaniu parametrów czerwokrwinkowych i zapobieganiu bądź leczeniu powikłań hemolizy, z drugiej zaś na usunięciu czynnika, który ją powoduje [14].

Zastosowanie danazolu w terapii ITP było przedmiotem wielu badań. Wykazano, że korzystne działanie tego leku wiąże się z regulacją zaburzonej funkcji supresorowych komórek T, hamowaniem wytwarzania przeciwciał czy też ilości dostępnych receptorów Fc [15–17]. Pierwsze wyniki zastosowania danazolu u chorych na ITP opublikowali Ahn i wsp. [15] podając lek 22 pacjentom przez co najmniej 2 miesiące. Autorzy wykazali, że całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) wyniósł 59% przy 9-miesięcznej medianie czasu trwania odpowiedzi. Kolejne doświadczenia przeprowadzone ponownie przez Ahn i wsp. [18] oraz Maloisel i wsp. [19] dowodzą, że leczenie danazolem przy ORR w granicach 61,4–67%, dawało średni okres trwania odpowiedzi odpowiednio 17,8 i 22,6 miesiąca. Średni czas reakcji na leczenie wynosił 3,1 miesiąca. Warto także zauważyć, że odpowiedź ta utrzymywała się u 10–15% pacjentów po upływie 6 miesięcy [18, 19]. Istnieją doniesienia, że proces leczenia ITP danazolem powinien trwać co najmniej 6 miesięcy [20]. Opublikowane są także prace dokumentujące długotrwałe remisje z udziałem

tego leku w ITP. Maloisel i wsp. [19] opisali trwający 119 miesięcy średni czas remisji, przy czym u 42% pacjentów stwierdzono utrzymanie się remisji po 10 latach.

Powszechnie uznana dawka danazolu w leczeniu ITP zwykle kształtuje się na poziomie 200–800 mg na dobę [20]. Istnieją jednak badania stwierdzające, że są przypadki pacjentów, którzy nie reagują na danazol w dawce 400–800 mg, natomiast reagują na mniejszą dawkę – 50 mg na dobę. Warty uwagi jest także fakt, że czas remisji może być dłuższy przy stosowaniu niższej dawki [18, 19, 21]. Utrzymujące się remisje były opisywane także u pacjentów, którzy nie zostali poddani uprzednio zabiegowi usunięcia śledziony, co wskazuje, że danazol może być alternatywą dla splenektomii. Istotną klinicznie jest także dobra tolerancja na ten farmaceutyk, przy czym odnotowywane czasem działania niepożądane dotyczą głównie takich objawów jak przyrost (rzadziej utrata) masy ciała, wzmożona senność, bóle mięśniowe, zaburzenia czynności wątroby, wysypka skórna, świąd czy łagodna wirylizacja. Tego typu negatywne skutki terapii danazolem zasadniczo ustępują po kilku tygodniach leczenia, a czasem nawet już przy zmniejszeniu jego dawki [20]. Danazol jest syntetycznym androgenem i co za tym idzie wykazuje nieznaczne działanie maskulinizujące. Może to stanowić pewien problem, biorąc pod uwagę, że podstawowymi wskazaniami do jego użycia są choroby z pogranicza ginekologii oraz endokrynologii. Pewną zaletą jest fakt, że lek ten wywiera synergistyczne działanie w stosunku do glikokortykosteroidów, co jest podstawą do stopniowego obniżania dawki kortykosteroidów i łagodzenia ich działania niepożądanego [22]. Obecnie danazol uznany jest za lek III rzutu w terapii ITP u dorosłych pacjentów, ma zastosowanie w przypadku nieefektywności uprzedniej terapii kortykosteroidami oraz splenektomii [23].

Korzystne efekty zastosowania danazolu wykazano również u chorych na AIHA. Ahn i wsp. [24] ocenili grupę 15 pacjentów z tym typem niedokrwistości i z obecnością przeciwciał typu ciepłego. Lek w dawkach 600–800 mg/dobę dołączano do wcześniej stosowanych schematów leczenia lub podawano w skojarzeniu z wysokimi dawkami prednizonu. U 12 pacjentów z AIHA oraz współistniejącymi zaburzeniami nienowotworowymi oraz u 1 z 3 pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą chorobie nowotworowej, stwierdzono znaczny wzrost hematokrytu w okresie 1–3 tygodni. Następnie dawki glikokortykosteroidów zmniejszono do minimum lub wstrzymano ich aplikację, a danazol zredukowano do dawki 200–400 mg/dobę. W rezultacie stężenie przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko antygenom erytrocytów oraz stężenie składnika C3 dopełniacza ulegały zmniejszeniu w trakcie trwania terapii, jedynie w przypadku stężenia składowej C3 dopełniacza różnice z okresu przed i po leczeniu były istotne statystycznie. Autorzy udowodnili, że danazol wykazywał skuteczność w leczeniu AIHA niezależnie od nasilenia choroby i efektywności poprzednich schematów terapeutycznych, jednocześnie sugerując, że w dłuższej perspektywie czasowej zastosowanie danazolu może być bardziej skuteczne od aplikacji glikokortykoidów.

Kolejne badania przeprowadzone przez Ahn i wsp. [25] potwierdziły korzystne działanie danazolu w leczeniu zarówno AIHA, jak i ITP. Spośród 96 pacjentów z ITP leczonych danazolem 61% uzyskało bardzo dobrą lub dobrą odpowiedź

kliniczną, przy czym zauważono znaczne różnice w skuteczności leczenia w określonych grupach chorych – 82% odpowiedzi stwierdzano u starszych kobiet, w porównaniu z jedynie 18% w grupie kobiet młodszych. Wśród 28 pacjentów cierpiących na AIHA kliniczną odpowiedź stwierdzono u 77% chorych z niedokrwistością idiopatyczną i 60% z wtórną postacią choroby. W porównaniu z glikokortykoidami danazol charakteryzował się znacznie łagodniejszymi działaniami ubocznymi, w wielu przypadkach możliwe było wyłączenie ich ze schematu leczenia. Stwierdzono, że około 1/3 pacjentów z ITP, którzy nie reagowali na działanie glikokortykoidów, odpowiadała na danazol.

### Danazol a zespoły mielodysplastyczne i ostre białaczki

Remisje spontaniczne w przypadku ostrej białaczki są zdarzeniem niezwykle rzadko występującym, publikowanym jedynie w formie opisów przypadków. Tego typu przypadków z domniemaną rolą zastosowania danazolu opublikowali Damaj i wsp. [26]. U 72-letniego pacjenta z rozpoznaniem ostrej białaczki szpikowej na podłożu MDS zastosowano trwającą 3 miesiące terapię paliatywną z użyciem danazolu, którą przerwano z powodu stwierdzenia hepatotoksyczności. U chorego zaobserwowano normalizację parametrów morfologii krwi oraz eradykację komórek blastycznych zarówno we krwi, jak i w szpiku. W badaniach wykonanych po okresie 1,5 roku od leczenia danazolem stwierdzono jedynie nieznaczną małopłytkowość, natomiast liczba krwinek białych oraz stężenie hemoglobiny nieprzerwanie utrzymywały się na prawidłowym poziomie. Odpowiedź na pytanie, czy danazol może wykazywać bezpośrednie oddziaływanie na funkcję szpiku, a tym bardziej mechanizm tego procesu nie są wystarczająco poznane i jasne. W opisanym przypadku udokumentowano wzrost komórkowości szpiku i normalizację morfologii krwi obwodowej, ale zagadką pozostaje, czy to właśnie leczenie danazolem spowodowało taką odpowiedź mimo braku bezpośredniego działania cytotoksycznego wobec komórek białaczkowych. Autorzy sugerują, że w omawianym przypadku na skutek uszkodzenia hepatocytów, które pojawiło się jako efekt uboczny stosowanego leczenia, doszło do uwolnienia cytokin, co w połączeniu z immunologiczną aktywnością danazolu mogło spowodować spadek proliferacji komórek nowotworowych i stymulację prawidłowej hematopoezy.

Danazol ma udowodnioną skuteczność w normalizacji liczby płytek u chorych z MDS. Chan i wsp. [27] dokonali retrospektywnej oceny odpowiedzi na terapię danazolem w grupie 33 pacjentów. Danazol stosowano co najmniej przez okres 6 tygodni. U 25 pacjentów (76%) po 6 tygodniach stwierdzono istotny wzrost liczby płytek we krwi obwodowej, średnio z 42 do 60 G/L. U części chorych kontynuowano terapię, uzyskując po 12 tygodniach średnie stężenie płytek wynoszące 67 G/L. Średni czas trwania odpowiedzi wynosił 10 miesięcy, a leczenie było raczej dobrze tolerowane przez pacjentów. Wyniki te wskazują, że danazol może być skuteczny u pacjentów z małopłytkowością w przebiegu MDS. Mechanizm działania to prawdopodobnie regulacja o charakterze immunologicznym, a nie stymulacja megakariocytów, podobnie jak w przypadku chorych z ITP i AIHA.

## Zastosowanie danazolu w nowotworach mieloproliferacyjnych

Oceny słuszności zastosowania danazolu u pacjentów z należąca do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych pierwotną mielofibrozą dokonali Cervantes i wsp. [28]. Autorzy zakwalifikowali do leczenia danazolem siedmiu pacjentów, w tym czterech, którzy nie byli wcześniej leczeni, i trzech opornych na inne formy terapii. Lek w dawkach 600–800 mg/dobę podawano przez 6 miesięcy, po czym stopniowo zmniejszono dawki do minimalnej skutecznej lub wstrzymywano w przypadku braku reakcji hematologicznej. Za pełną odpowiedź kliniczną uznawano moment, w którym stwierdzano normalizację stężenia hemoglobiny i brak konieczności transfuzji krwi. Częściową odpowiedź definiowano jako zmniejszenie o co najmniej 30% potrzeby przetoczeń lub wzrostu hemoglobiny powyżej 10 g/l. Zastosowanie danazolu pozwoliło uzyskać u jednego pacjenta po uprzedniej splenektomii całkowitą odpowiedź kliniczną, a u trzech kolejnych częściową, ogółem stwierdzono więc 57% odpowiedzi. U trzech pozostałych pacjentów zaobserwowano istotny wzrost liczby płytek krwi, nie spełnili oni jednak przyjętych kryteriów odpowiedzi terapeutycznej. Odpowiedź na leczenie obserwowano najczęściej między trzecim a szóstym miesiącem leczenia. Autorzy stwierdzili, że danazol podawany w odpowiedniej dawce przez odpowiedni okres jest skuteczny w leczeniu znacznej części chorych z niedokrwistością w przebiegu pierwotnej mielofibrozy, u których nie stwierdza się splenomegalii, jak też u pacjentów po zabiegu usunięcia śledziony.

Chabannon i wsp. [29] opisali przypadek pacjenta z pierwotną mielofibrozą, u którego w wyniku zastosowania danazolu uzyskano przejściowe podwyższenie stężenia hemoglobiny i trombocytów. Podobnie, Levy i wsp. [30] opublikowali wyniki dotyczące 4 pacjentów z tym typem nowotworu mieloproliferacyjnego i towarzyszącą ciężką niedokrwistością, którzy po leczeniu danazolem uzyskali odpowiedź na terapię – dwóch chorych całkowitą, a dwóch częściową. W jednym z analizowanych przypadków nastąpiła poprawa – wzrost poziomu płytek krwi, a w dwóch przypadkach zaobserwowano także normalizację wielkości śledziony.

Fontana i wsp. [31] przedstawili wyniki badań potwierdzające skuteczność leczenia danazolem w grupie chorych w podeszłym wieku z zaawansowanymi nowotworami mieloproliferacyjnymi, którzy nie spełniali kryteriów zakwalifikowania do procedur przeszczepiania szpiku, a konwencjonalna terapia nie była u nich skuteczna. W grupie 18 chorych mediana wieku wynosiła 70,6 roku, u 16 osób zdiagnozowano pierwotną mielofibrozę, u 2 pierwotną nadpłytkowość. Danazol stosowano w dawkach 200–800 mg na dobę w połączeniu z chemioterapią (busulfan, merkaptopuryna, średnie dawki cytarabiny). W momencie uzyskania normalizacji wielkości śledziony oraz obrazu morfologicznego krwi przerywano chemioterapię, a dawki danazolu jedynie zmniejszano. U 61% chorych uzyskano długotrwałą remisję i poprawę jakości życia. U 3 pacjentów (17%) stwierdzono bardzo dobrą odpowiedź określoną poprzez normalizację morfologii krwi i wielkości śledziony, a u 8 (44%) odpowiedź częściową zdefiniowaną poprzez wzrost hematokrytu o co najmniej 7% i zmniejszenie wielkości śledziony o 50%. Średni czas trwania

remisji wynosił 45 miesięcy w grupie chorych z całkowitą remisją i 11 miesięcy z częściową. Na podstawie prezentowanych wyników można wnioskować, że danazol stanowi bezpieczną i skuteczną alternatywę w leczeniu zaawansowanych nowotworów mieloproliferacyjnych u pacjentów w podeszłym wieku.

## Zastosowanie danazolu w leczeniu niedokrwistości aplastycznej

Od wielu lat standardowa terapia niedokrwistości aplastycznej (AA) opiera się na schemacie leczenia immunosupresyjnego (IST), łączącego globulinę antytymocytarną (ATG) oraz cyklosporynę A (CsA). Jest to powszechnie uznana za pierwszą linię leczenia forma terapii u pacjentów niekwalifikujących się do przeszczepienia allogenicznego szpiku [32–34]. Pewną opcją terapeutyczną dla IST jest zastosowanie androgenów, w tym także danazolu. Jaime-Perez i wsp. [35] przeprowadzili badania w grupie 37 chorych z rozpoznąną AA, stosując zamiast schematu ATG + CsA danazol w dawce dobowej 300–600 mg przez 1 rok. Całkowity odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie wynosił 46% (17/37), a średni czas rozpoczęcia odpowiedzi około 3 miesiące, przy czym 5-letnie przeżycie kształtowało się na poziomie 41%.

Chuhjo i wsp. [36] przedstawili wyniki badań nad skutecznością danazolu w leczeniu chorych z nawrotową lub oporną na IST postacią choroby. Grupę 16 chorych leczono przez 12 tygodni danazolem w dawce 300 mg/dobę. Wszyscy chorzy zakończyli leczenie bez epizodów ciężkiej toksyczności, żadna z kobiet nie wykazała cech wirylizacji, prawdopodobnie z uwagi na niską dawkę leku. Pięciu chorych uzyskało częściową remisję (31,3%), natomiast zastanawiającym faktem jest, że uzyskały ją 3 z 4 (75%) kobiet, w porównaniu z jedynie 2 z 12 (17%) mężczyzn. Przyczyna tej istotnej różnicy związanej z płcią jest nieznaną, zwłaszcza że nie zaobserwowano różnic w odpowiedzi na danazol w innych chorobach autoimmunizacyjnych, jak ITP i AIHA [24, 25, 37, 38]. Warto jednak wspomnieć o wynikach uzyskanych przez Baciagalupo i wsp. [39]. Prowadzona przez nich terapia AA opierająca się na łączeniu leczenia immunosupresyjnego z podawaniem androgenu dawała korzyści jedynie u kobiet. Prawdopodobną przyczyną może być antagonistyczny efekt danazolu w stosunku do żeńskich hormonów płciowych, co skutkuje stymulującym wpływem na hematopoezę. Autorzy zwracają jednak uwagę na zasadność leczenia danazolem chorych, którzy nie reagują na leczenie IST, natomiast zależność skuteczności leczenia w grupie mężczyzn i kobiet radzą traktować z ostrożnością, gdyż obserwacje takie należałoby wykonać na większej grupie chorych [39].

## Potencjalne możliwości zastosowania danazolu w przewlekłej białaczce limfocytowej

Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL) jest najczęściej diagnozowanym typem białaczki u ludzi dorosłych i w wieku podeszłym, a jej przebieg wykazuje charakter bardzo heterogenny – u części cierpiących na PBL przebieg jest powolny



i chorzy nie wymagają leczenia przeciwnowotworowego przez wiele lat, a nawet cały okres choroby. Natomiast u niektórych choroba od początku przebiega bardzo agresywnie i u tych chorych wdrożenie terapii cytostatycznej ma miejsce wkrótce po ustaleniu rozpoznania choroby. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w leczeniu PBL w ostatnich latach, choroba ta jest wciąż nieuleczalna. Prowadzone badania koncentrują się na poszukiwaniu optymalnych schematów leczniczych, które pomogłyby osiągnąć cele terapeutyczne, jakimi u większości chorych jest uzyskanie całkowitej remisji oraz wydłużenie całkowitego czasu przeżycia. Najlepsze wyniki w tym zakresie uzyskuje się obecnie, stosując chemioterapię opierającą się na analogach nukleozydów purynowych w połączeniu z lekami alkilującymi i przeciwciałami monoklonalnymi. Należy jednak pamiętać o ograniczeniach w stosowaniu takich form terapii u osób w podeszłym wieku w gorszym stanie ogólnym czy też obciążonych poważnymi chorobami towarzyszącymi. Ponadto u części chorych z ograniczoną postacią choroby nie ma konieczności rozpoczynania leczenia cytostatycznego do czasu progresji choroby [40, 41]. Stąd nadal aktualna wydaje się potrzeba poszukiwania nowych, bardziej skutecznych i mało toksycznych leków dla chorych na PBL.

Wyniki badań Tunga i wsp. [42] opublikowane w 2012 roku w czasopiśmie „Leukemia” wskazują na potencjalne możliwości przeciwbiałaczkowego działania danazolu. Autorzy opisali przypadki chorych, u których po podaniu danazolu w połączeniu z glikokortykoidami zaobserwowano istotny spadek leukocytozy, który wzrastał po odstawieniu danazolu i ponownie ustępował po powrocie do terapii. Na podstawie obserwacji klinicznych przeprowadzono wstępne badania laboratoryjne na komórkach białaczkowych. Uzyskane wyniki świadczą o toksyczności danazolu wobec limfocytów PBL przy jego stężeniu powyżej 3  $\mu\text{M}$ , przy czym za optymalne przyjęto stężenie leku wynoszące 10  $\mu\text{M}$ . Mechanizm oddziaływania danazolu na komórki białaczkowe nie jest znany, opisywano natomiast wpływ leku na zmniejszenie produkcji cytokin zapalnych, takich jak interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ), które być może ograniczają zdolność proliferacji białaczkowych komórek w środowisku *in vivo*. Wstępne obserwacje opisane w tej pracy sugerują zasadność prowadzenia badań, których celem jest określenie, czy przeciwnowotworowy efekt danazolu może zostać w przyszłości wykorzystany do podniesienia skuteczności standardowych leków stosowanych w terapii PBL.

## Podsumowanie

Wzrastająca zachorowalność na nowotwory układu krwiotwórczego pociąga za sobą konieczność nieustannego poszukiwania substancji terapeutycznych, które umożliwią skuteczne leczenie przy jak najmniejszej liczbie działań niepożądanych. W historii medycyny wielokrotnie zdarzały się sytuacje, gdy substancje stosowane od lat w leczeniu danej jednostki chorobowej nagle zyskiwały nowe, odmienne wskazania terapeutyczne. Jako przykład podać można kwas acetylosalicylowy, stosowany pierwotnie jako środek przeciwbólowy, obecnie podawany przede wszystkim jako lek

antyagregacyjny. Również zalecana od wielu lat w leczeniu moczołki prostej jest wazopresyna, której pochodne znalazły zastosowanie w zapobieganiu krwawieniom w łagodnej postaci hemofilii, jak też w doraźnym obniżaniu ciśnienia w żyłakach przelyku u chorych z marskością wątroby. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku danazolu. Potencjalne możliwości zastosowania tego leku w hematologii wydają się być rozległe – na podstawie rezultatów licznych badań można przypuszczać, że danazol w niektórych przypadkach może być skuteczną alternatywą dla chemioterapii, aczkolwiek poczynione dotąd obserwacje wymagają jeszcze weryfikacji. Do korzyści płynących ze stosowania tego syntetycznego androgeny należy niewątpliwie zaliczyć fakt, że lek ten powoduje występowanie stosunkowo niewielu działań ubocznych, szczególnie w porównaniu z lekami cytostatycznymi.

---

## Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

---

## Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

---

## Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

---

## Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

---

## PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Al-Omar M, Al-Majed A, Sultan M, Gadkariem EA, Belal F. Voltammetric study of danazol and its determination in capsules and spiked biological fluids. *J Pharm Biomed Anal* 2005;37:199–204.
- [2] Sweetman SC, red. Martindale – the complete drug reference. 37th Edition, Pharmaceutical Press; 2011 [online, dostęp 15 lutego 2014].
- [3] Lee YJ, Horstman LL, Ahn YS. Danazol for Henoch-Schonlein purpura. *Ann Intern Med* 1993;118:827.
- [4] Tomino Y, Sakai H, Hanzawa S, et al. Clinical effect of danazol in patients with IgA nephropathy. *Jpn J Med* 1987;26:162–166.
- [5] Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia; unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;111:723–729.
- [6] Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evan's Syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1867–1870.

- [7] West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988;108:703-706.
- [8] Dasgupta B, Grahame R. Treatment with danazol for refractory thrombocytopenia in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1989;28:550-552.
- [9] Kavanaugh A. Danazol therapy in thrombocytopenia associated with the antiphospholipid antibody syndrome. *Ann Intern Med* 1994;121:767-768.
- [10] Crook D, Sidhu M, Seed M, O'Donnell M, Stevenson JC. Lipoprotein (a) levels are reduced by danazol, an anabolic steroid. *Atherosclerosis* 1992;92:41.
- [11] Lemay A, Brideau NA, Forest JC, Dodin S, Maheux R. Cholesterol fractions and apolipoproteins during endometriosis treatment by a gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist implant or by danazol. *Clin Endocrinol* 1991;35:3015.
- [12] Shepherd J. Danazol and plasma lipoprotein metabolism. *International Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994;159:35-40.
- [13] Michalewska B. Niedokrwistości autoimmunohemolityczne – znaczenie szczegółowej diagnostyki laboratoryjnej w rozpoznawaniu rzadkich przypadków. *Acta Haematol Pol* 2009;40:464-474.
- [14] Budziszewska BT, Sawicki W. Niedokrwistości hemolityczne – od rozpoznania do skutecznego leczenia. *Acta Haematol Pol* 2010;41:151-166.
- [15] Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, et al. Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-1400.
- [16] Manoharan A. Danazol therapy in patients with immune cytopenias. *Aust N Z J Med* 1987;17:613-614.
- [17] Ambriz R, Pizzuto J, Morales M, et al. Therapeutic effect of danazol on metrorrhagia in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Nouv Rev Fr Hematol* 1986;28:275-279.
- [18] Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in women. *Ann Intern Med* 1989;111:723-729.
- [19] Maloisel F, Andres E, Zimmer J, et al. Danazol therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: long-term results. *Am J Med* 2004;116:590-594.
- [20] Nakhoul IN, Kozuch P, Varma M. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006;4:136-144.
- [21] Ahn YS, Mylvaganam R, Garcia RO, et al. Low-dose danazol therapy in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med* 1987;107:177-181.
- [22] Szmydki-Baran A, Adamowicz-Salach A, Gołębiowska-Staroszczyk S. Danazol – skuteczny lek drugiego rzutu w idiopatycznej płamicy małopłytkowej u dzieci. Opis 3 przypadków. *Med Wieku Rozw* 2008;4:1130-1134.
- [23] Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol* 2013;98:24-33.
- [24] Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Ayub J, Pall LM. Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1985;102:298-301.
- [25] Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematol* 1990;84:122-129.
- [26] Damaj G, Lefre're F, Canioni D, et al. Remission of transformed myelodysplastic syndrome with fibrosis after danazol therapy. *Eur J Haematol* 2002;68:233-235.
- [27] Chan G, DiVenuti G, Miller K. Danazol for the treatment of thrombocytopenia in patients with myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2002;71:166-171.
- [28] Cervantes F, Hernandez-Boluda JC, Alvarez A, Nadal E, Montserrat E. Danazol treatment of idiopathic myelofibrosis with severe anemia. *Haematologica* 2000;85:595-599.
- [29] Chabannon C, Pegourie B, Sotto JJ, Hollard D. Clinical and hematological improvement in a patient receiving danazol therapy for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1990;32:165-166.
- [30] Levy V, Bourgarit A, Delmer A, et al. Treatment of agnogenic myeloid metaplasia with danazol: a report of four cases. *Am J Hematol* 1996;53:239-241.
- [31] Fontana V, Dudkiewicz P, Ahn ER, Horstman L, Ahn YS. Danazol therapy combined with intermittent application of chemotherapy induces lasting remission in myeloproliferative disorder (MPD): an alternative for the elderly with advanced MPD. *Hematology* 2011;16:90-94.
- [32] Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002;136:534-546.
- [33] Frickhofen N, Rosenfeld SJ. Immunosuppressive treatment of aplastic anemia with antithymocyte globulin and cyclosporine. *Semin Hematol* 2000;37:56-68.
- [34] Bacigalupo A, Brocchia G, Corda G, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): a pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood* 1995;85:1348-1353.
- [35] Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 2011;90:523-527.
- [36] Chuhjo T, Yamazaki H, Omime M, Nakao S. Danazol therapy for aplastic anemia refractory to immunosuppressive therapy. *Am J Hematol* 2008;83:387-389.
- [37] Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, et al. Danazol for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1983;308:1396-1399.
- [38] Ahn YS, Rocha R, Harrington WJ. Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia unmaintained remission and age-dependent response in women. *Blood* 1989;111:723-729.
- [39] Bacigalupo A, Chaple M, Hows J, et al. Treatment of aplastic anaemia (AA) with antilymphocyte globulin (ALG) and methylprednisolone (MPred) with or without androgens: A randomized trial from the EBMT SAA working party. *Br J Haematol* 1993;83:145-151.
- [40] Matutes E, Polliack A. Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 2000;4:22-47.
- [41] Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:279-287.
- [42] Tung S, Spaner DE. A role for Danazol in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2012;26:1684-1686.