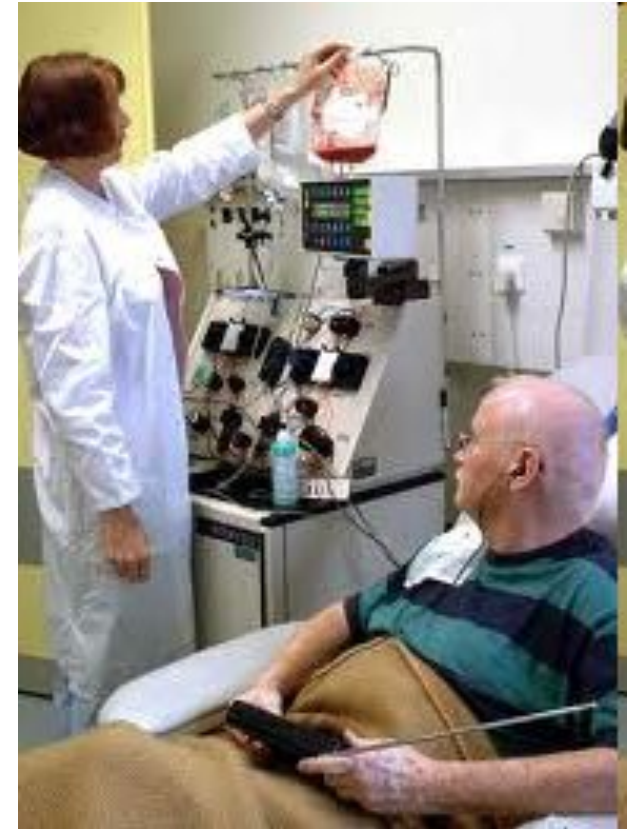

Противоопластомные средства

Кафедра общей и клинической фармакологии



Противоопухолевое лечение включает следующие виды терапии

- хирургическую
- лучевую
- **противоопухолевую химиотерапию** с применением цитостатиков и гормонов
- *иммунотерапию.*
- Под **цитостатиками** понимают вещества, которые уничтожают быстроделющиеся клетки опухолей.
- Действие цитостатиков неспецифично, т.к. они действуют на все быстро делящиеся клетки. Отсюда и их высокая токсичность. Так, цитостатики повреждают клетки костного мозга (панцитопения и др.), эпителий слизистых оболочек (их воспаление и изъязвление), гаметоциты (нарушения репродуктивной функции), клетки иммунной системы (ослабление иммунитета!).



Противораковая химиотерапия показана:

- a) при диссеминированных неоперабельных опухолях (*паллиативное лечение*);
- b) для уничтожения метастазов опухолей после оперативного лечения или радиотерапии.

Чем более злокачественна опухоль, тем быстрее она растёт, и тем более она чувствительна к химиотерапии!



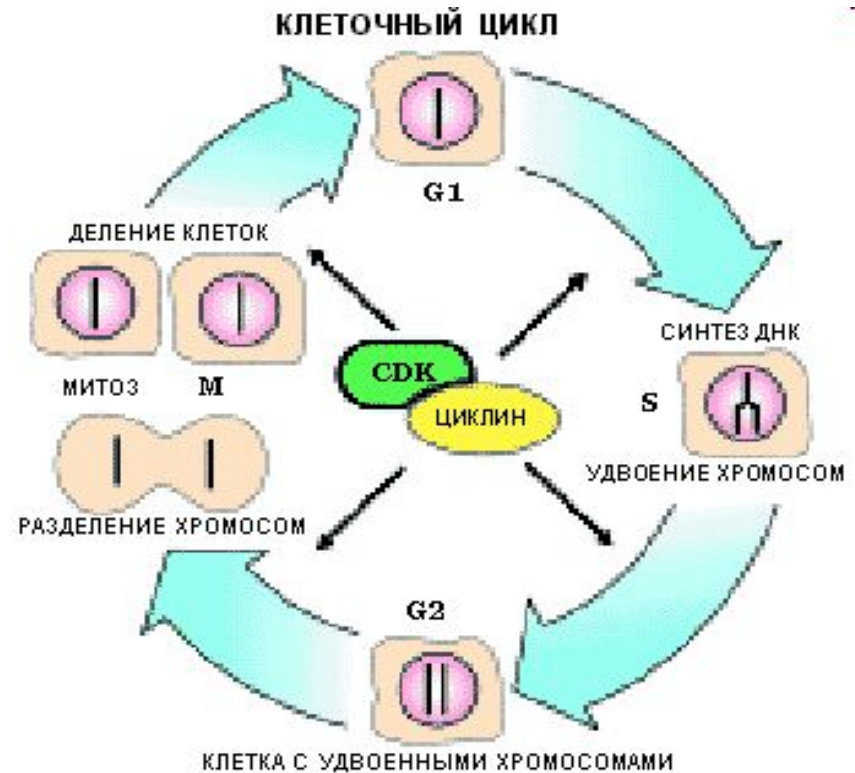
Принципы лечения цитостатиками

1. начинать лечение как можно раньше;
2. использовать комбинации лекарств для профилактики развития устойчивости опухоли к химиотерапии;
3. отдавать предпочтение лечению большими дозами с перерывами в лечении, чем лечению малыми дозами, но непрерывно;
4. подбирать лекарства с учетом спектра противоопухолевой активности;
5. применять лечение (дозы, длительность лечения, комбинирование лекарств) в соответствии с поставленной целью — уничтожению опухоли до последней клетки (*total cell kill*);
6. учитывать влияние цитостатиков на клеточное деление



Клеточный цикл деления клетки включает

- а) фазу покоя (G₀): клетки не делятся и в принципе нечувствительны к химиотерапии;
- б) фазу роста 1 (G₁): происходит синтез ферментов, необходимых для последующего синтеза ДНК;
- в) фазу синтеза ДНК (S);
- г) фазу роста 2 (G₂): происходит синтез клеточных компонентов, необходимых для митоза,
- д) фазу митоза (M): происходит деление клеток.



Дозирование
цитостатиков
имеет свои
особенности -
обычно они
назначаются из
расчёта на
площадь тела
(M^2).



Классификация химиотерапевтических препаратов

- Химиотерапевтические средства по влиянию на клеточную пролиферацию подразделяются на
 - циклоспецифические
 - циклонеспецифические.
 - Циклоспецифические - средства, которые действуют только на растущие (пролиферирующие) клетки.
 - К ним относят
 - антиметаболиты,
 - препараты алкалоидов растений
 - антибиотик **блеомицин**.
 - Циклоспецифические средства используются при быстрорастущих опухолях (гемобластозы и др.).



Классификация химиотерапевтических препаратов

- Циклонеспецифические средства - вещества эффективные, как при быстро-, так и при медленнорастущих опухолях.
- К ним относят
 - алкилирующие средства,
 - антибиотики.



Классификация

противоопухолевых средств

1. Алкилирующие средства.
2. Антиметаболиты пуринов, пиримидинов и фолиевой кислоты.
3. Препараты алкалоидов растений.
4. Антибиотики.
5. Ферментные препараты.
6. Гормональные противоопухолевые средства.
7. Противоопухолевые вещества разного химического строения.
8. Радиоактивные изотопы (радий, кобальт, золото, фосфор, йод).



Алкилирующие средства

- Это большая и очень важная с практической точки зрения группа препаратов.
- Механизм действия: присоединение алкильных групп к нуклеиновым кислотам и белкам. Наиболее важное значение имеет нарушение структуры и функции ДНК, заключающееся в связывании и/или фрагментация цепочек ДНК. Они влияют на все фазы клеточного цикла, т.е. *циклонеспецифичны*, однако сильнее действуют на быстроделющиеся клетки



Алкилирующие средства

По химическому строению

подразделяются на:

- *производные азотистого иприта:* мехлоретамин (мустарген, хлорметин), циклофосфамид (циклофосфан), хлорамбуцил (лейкеран, хлорбутин), мелфалан (алкеран, сарколизин);



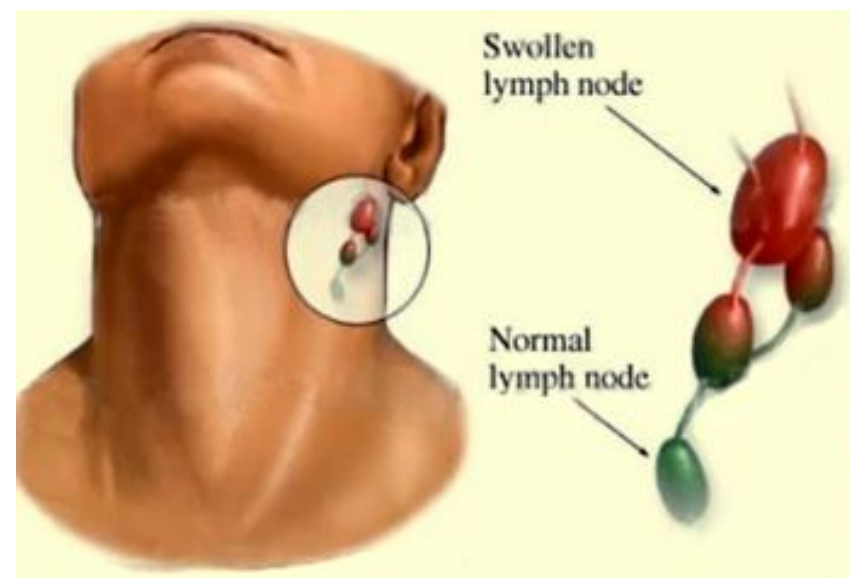
Алкилирующие средства

- *эфиры сульфоновой кислоты:* бусульфан;
- *производные нитрозомочевины:* стрептозоцин, кармустин, ломустин, тиотепа;
- *триазены:* дакарбазин;
- *алкилирующие вещества другого химического строения:* цисплатин (цисплатин Лэнс), пипоброман (верцит).



Особенности отдельных групп и препаратов

Производные азотистого иприта. Мехлоретамин – исторически первый цитостатический препарат с преимущественной активностью в отношении лейкозных клеток и сравнительно малой активностью в отношении клеток солидных опухолей. В настоящее время применяется для комбинированного лечения лимфогранулематоза. Отличается сильным местным раздражающим действием, поэтому назначается только внутривенно.



Особенности отдельных групп и препаратов

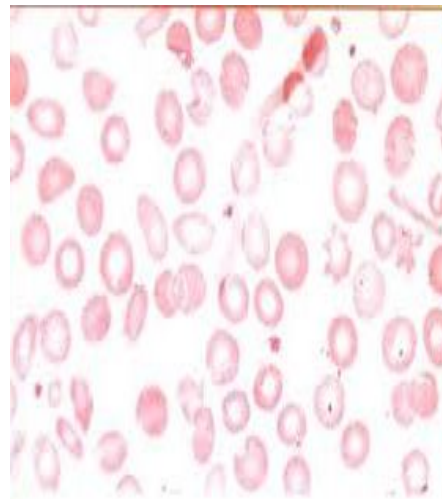
- Циклофосфамид – препарат, содержащий активную цитостатическую группу в связанной форме, которая проявляет эффект только после доставки в опухолевые клетки. Обладает широким спектром противоопухолевой активности, действует мягче, чем другие алкирующие вещества на кроветворение.
- Хлорамбуцил менее токсичен, чем хлорметин и циклофосфамид. Назначается внутрь при хроническом лимфолейкозе, при котором является одним из лучших средств.
- Мелфалан является препаратом выбора при ретикулоэндотелиозе, миеломной болезни, опухолях половой сферы у мужчин и женщин и др. Отличается особенно сильным канцерогенным действием и угнетает костномозговое кроветворение.



Особенности отдельных групп и препаратов

Эфиры сульфоновой кислоты.

Бусульфан сравнительно малотоксичен, используется для приёма внутрь, является средством выбора при хроническом миелолейкозе. Изредка вызывает легочной фиброз и угнетение коры надпочечников.

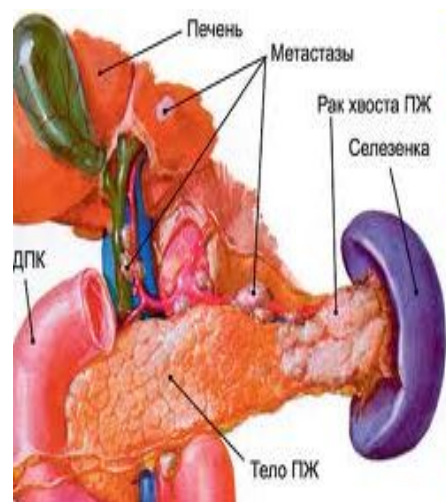


Особенности отдельных групп и препаратов

Производные нитрозомочевины в отличие от других алкилирующих средств

- а) не обладают перекрестной устойчивостью опухолей к ним и к другим алкилирующим средствам;
- б) кроме алкилирующего действия блокируют ферментные системы, необходимые для синтеза нуклеиновых кислот;
- в) хорошо проникают через ГЭБ, поэтому являются одними из главных средств при опухолях мозга.

Стрептозоцин накапливается в островковом аппарате поджелудочной железы, поэтому является средством выбора при опухолях бета-клеток островкового аппарата.



Особенности отдельных групп и препаратов

Триазепы.

Дакарбазин освобождает диазометан, который ковалентно связывает SH-группы биомолекул. В качестве пуринового аналога обладает свойствами антиметаболита.

Сравнительно малотоксичен. Назначается парентерально при меланоме,

лимфогранулематозе и саркомах мягких тканей.



Особенности отдельных групп и

препаратов

Алкилирующие вещества другого химического строения.

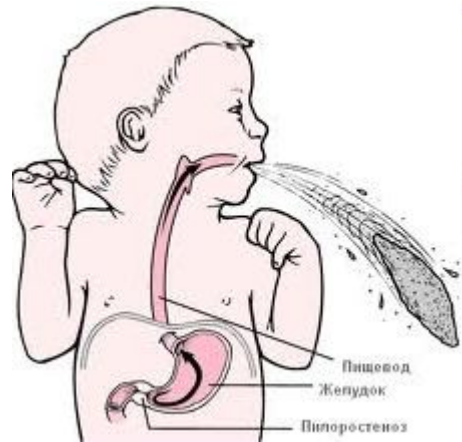
Отличаются от остальных алкилирующих средств большей токсичностью, поэтому применяются редко.

- **Цисплатин** представляет собой неорганическое соединение платины, обладающей значительной токсичностью. Он нефро- и ототоксичен, вызывает нарушение костномозгового кроветворения. Применяется при опухолях яичка, яичников, мочевого пузыря, остеосаркоме, при опухолях головы, шеи, опухоли Вилмса.
- **Пипоброман** обладает относительно избирательным действием на красный кровяной росток, поэтому применяется при эритремии.
- **Гексаметилмеламин (алтретамин)** используется при устойчивом к другому лечению раке яичников. Вызывает сравнительно слабое угнетение костномозгового кроветворения, но обладает нейротоксичностью.
- Некоторые алкилирующие средства практически вышли из употребления (**триазиквон, дегранол, миелобро**



Основные нежелательные явления

- острые, т.е. возникающие вскоре после введения в организм: тошнота и рвота
- отдалённые: угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения и др.).



Антиметаболиты

Антиметаболиты, напоминая естественные компоненты клетки, являются своеобразным «фальшивым» строительным материалом для всех быстро делящихся клеток, что приводит к их гибели. Такой механизм действия обуславливает *отсутствие у них острой токсичности* (только подострая и хроническая токсичность). Антиметаболиты *циклоспецифичны*, действуют только S-фазе клеточного цикла и не влияют на по

клетки.



Антиметаболиты

Антиметаболиты делят на

а) фолиевой кислоты: метотрексат.

б) пиримидиновых оснований: фторурацил (5-фторурацил), тегафур (фторафур), гемцитабин (гемзар), цитарабин (цитозар), азацитидин.

в) пуриновых оснований: меркаптопурин. тиогванин (ланвис). азатиоприн (имуран) и флудараб



Метотрексат

Механизм действия: ингибирует фермент редуктазу и превращение фолиевой кислоты в ее активную форму – тетрагидрофолиевую кислоту. Создается дефицит этого метаболита и становится невозможным деление клетки.

Показания к применению: острый лимфолейкоз, хориокарцинома, лимфома Баркитта, карциномы шеи и головы, рак молочной железы. Большие дозы метотрексата применяются при остеосаркоме. В этом случае в конце лечения для профилактики возникновения мегалобластической анемии необходимо применять антагонист метотрексата - **лейковорин (фолиниевая кислота)**, допустимо применять также **фолиевую кислоту**.



Фторурацил

Механизм действия: фторурацил превращается в организме в различные активные метаболиты, которые воздействуют на растущие клетки двумя путями:

- 1) первый метаболит - 5-фтордеоксиуридин монофосфат - необратимо связывается с ферментом тимидилатсинтетазой, необходимой для синтеза ДНК. В результате происходит нарушение роста и гибель клетки;
- 2) второй метаболит - 5-фторуридин трифосфат - встраивается в цепочку РНК, нарушая её функцию.

Таким образом, фторурацил оказывает цитотоксическое действие за счёт повреждения и ДНК, и РНК.



Фторурацил

Показания к применению: медленно растущие, солидные опухоли (карциномы ЖКТ, яичников, молочной железы и т. д.); колоректальный рак (Duke's C) лечится фторурацилом в комбинации с иммуномодулятором левамизолом (декарис); при местном применении фторурацил эффективен при поверхностных базальноклеточных карциномах.



Другие антиметаболиты пиримидиновых оснований

Цитарабин (цитозин арабинозид) в организме подвергается фосфорилированию в активный метаболит **цитозин арабинозид трифосфат**. Этот метаболит конкурентно ингибирует ДНК-полимеразу, что приводит к блокаде синтеза ДНК. Подобно предыдущему веществу, цитарабин встраивается в цепочку РНК, нарушая её функцию. Таким образом, нарушается функция обеих нуклеиновых кислот (ДНК и РНК).

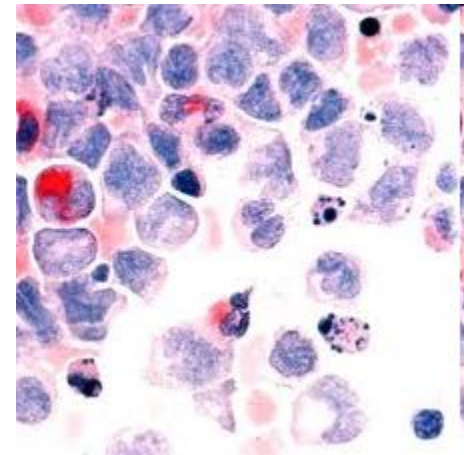
Показания к применению: острый миелолейкоз.



Другие антиметаболиты пиримидиновых оснований

Азацитидин оказывает разностороннее цитотоксическое действие. Он фосфорилируется с помощью **уридин-цитидин киназы** в моноклеотидную форму - **азацитидин 5-фосфат**. Последний ингибирует фермент (**оротидилат декарбоксилазу**), что приводит к торможению синтеза пиримидиновых нуклеотидов. Кроме того, азацитидин встраивается в нуклеиновые кислоты, что нарушает синтез ДНК, РНК и белка.

Показания к применению:
острые лейкозы.



Антиметаболиты пуриновых оснований

- Меркаптопурин метаболизируется трансферазой в нуклеотидную форму (6-тиоинозиновую кислоту), которая ингибирует ферменты пуринового обмена, что нарушает функции ДНК и РНК. *Показания к применению:* поддержание ремиссии при остром лимфолейкозе.
- Тиогуанин обладает аналогичным механизмом действия. *Показания к применению:* острый миелолейкоз.
- Азатиоприн в последние годы для лечения опухолей не применяется. Он используется (наряду с метотрексатом) как иммуносупрессор при лечении аутоиммунных заболеваний.
- Флударабин является синтетическим аналогом пуриновых нуклеидов. Он нарушает синтез ДНК и РНК. *Показания к применению:* хронический лимфолейкоз, волосато-клеточная лейкемия.



Побочные эффекты

- угнетение костномозгового кроветворения
- нарушениями ЖКТ (тошнота, рвота понос)
- подагра (из-за распада клеток опухоли в организме образуется много пуриновых оснований, которые идут на синтез мочевой кислоты и развивается гиперурикемия); для профилактики рекомендуется назначать аллопуринол (300 - 800 мг/д).



Дополнительная информация

К антиметаболитам относят также пентостатин - ингибитор аденозиндеаминазы. Это вещество действует не только на фазу S, но и на фазу G1. В результате тормозится синтез АТФ и нуклеиновых кислот. Пентостатин оказался пригодным для лечения устойчивых форм волосатоклеточного рака и хронического лимфолейкоза.



Препараты алкалоидов растений

К ним относят

- а) препараты барвинка (*Vinca rosea*) - винбластин, винкристин, винорелбин (винкарельбин);
- б) производные алкалоида подофиллотоксина (из растения *Podophyllum peltatum*) – этопозид (этопозид Эбеве), тенипозид;
- г) камптотекины – топотекан (гикамтин), иринотекан



Препараты алкалоидов растений

в) препараты тисса (*Taxus baccata*, *Taxus brevifolia*) – паклитаксел (абитаксел, митотакс, паклитаксел Лэнс, паксен, таксол), доцетаксел (таксотер);



Препараты барвинка

Препараты барвинка (*Vinca rosea*) - винбластин, винкристин, винорелбин сходны по химическому строению, но различаются по показаниям. Почти всегда они используются в комбинациях с другими противоопухолевыми веществами.

Механизм действия заключается в торможении синтеза микротрубочек, входящих в состав митотического веретена, необходимого для равномерного распределения ДНК при делении клетки. При присоединении алкалоидов барвинка к тубулину, входящему в состав микротрубочек (для этого необходим гуанозинтрифосфат) нарушается равновесие между процессами полимеризации и деполимеризации тубулина, что блокирует образование микротрубочек, а значит, и митотического веретена. Таким образом, вещества этой группы не только циклоспецифичны (действуют во время деления клетки), но и фазоспецифичны (нарушают фазу М



Препараты барвинка

Показания к применению.

Винбластин применяется (вместе с блеомицином и цисплатином) для лечения метастазов рака яичка, лимфогранулематоза и других опухолей лимфоидной ткани.

Винкристин применяется для лечения острого лимфолейкоза у детей, лимфогранулематоза и иных опухолей лимфоидной ткани, саркомы мягких тканей, опухоли Вилмса и других быстро растущих опухолей.

Винорелбин применяется для лечения мелкоклеточного рака лёгких и метастазов рака соска.

Винорелбин наименее токсичен из веществ этой подгруппы.

В клинике некоторых европейских стран используется также **виндезин**. Он близок по свойствам к **винорелбину**, но менее нейротоксичен.



Препараты барвинка

Побочные реакции: все препараты, кроме винкристина, вызывают тошноту и рвоту вскоре после применения. При длительном применении нередко развиваются

- угнетение костномозгового кроветворения (особенно после винбластина);
- периферические невриты, парестезии и арефлексия (особенно от винкристина);
- нарушения ЖКТ (особенно от винкристина); гиперурикемия.



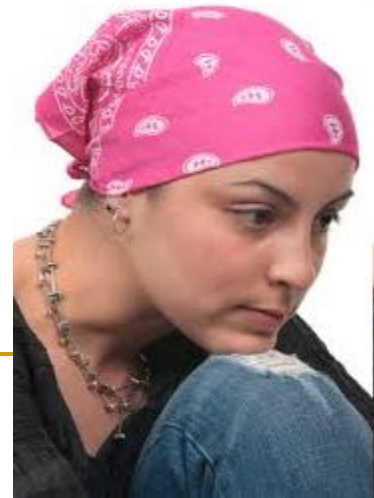
Производные алкалоида подофиллотоксина

Механизм действия: циклоспецифичные вещества, повреждающие ДНК клетки за счет блокады топоизомеразы II в конце фазы S и в фазе G2.

Применение: острый моноцитарный лейкоз, рак яичка, мелкоклеточный рак лёгких (этопозид) и различные опухоли лимфоидной ткани (тенипозид).

Этопозид и тенипозид связываются с белками плазмы крови, поэтому не проникают в мозг (т.е. непригодны для лечения опухолей мозга).

Побочные реакции: тошнота, рвота и гипотензия (острые), угнетение костномозгового кроветворения, облысение (при хроническом применении).



Препараты тисса

Механизм действия: нарушают образование митотического веретена подобно препаратам барвинка, которые в отличие от них действуют на образование микротрубочек только в присутствии гуанозинтрифосфата.

Показания к применению: рак яичников и молочной железы, мелкоклеточном раке лёгких, раке шеи, головы и др.

Побочные реакции: тошнота, рвота, аритмии и гипотензия (острые), угнетение костномозгового кроветворения и периферическая нейропатия (при длительном применении).

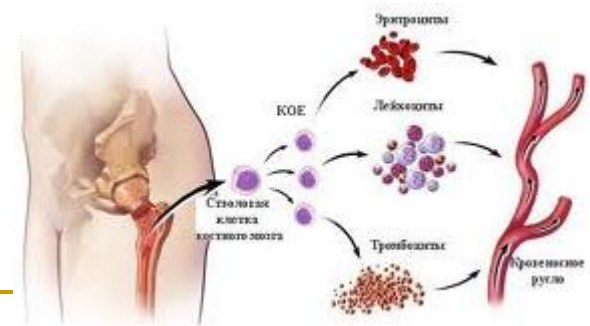


Камптотекины

Механизм действия: блокада топоизомеразы I и повреждение ДНК подобно препаратам подофиллотоксина.

Применение: топотекан используют в тех же ситуациях, что и паклитаксел. Иринотекан является заменителем фторурацила для лечения рака толстой и прямой кишки.

Побочные реакции встречаются часто: тошнота, рвота (острые), угнетение костномозгового кроветворения (при хроническом применении).



Антибиотики

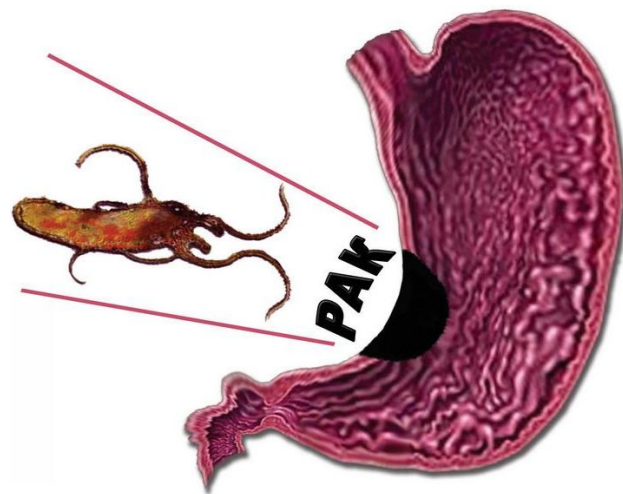
Противоопухолевые антибиотики продуцируются грибом *Streptomyces sp.*. К этой группе относят

- антрациклины I поколения: доксорубицин (адрибластин быстрорастворимый), даунорубицин (рубомицин);
- антрациклины II поколения: эпирубицин (веро-эпирубицин), идарубицин (вифенд), акларубицин, рубидазон, митоксантрон.
- Кроме этого к антибиотикам относят: блеомицин (блеоцин), митомицин (митомицин-С Киова), пликамицин, дактиномицин.



Антибиотики

Представители II поколения по спектру противоопухолевого действия напоминают доксорубицин или даунорубицин, но, одновременно, они менее токсичны и менее эффективны. Поэтому препараты II поколения применяются не во всех странах мира.



Антибиотики

- Механизм действия: связывание с ДНК, нарушение транскрипции кода ДНК на рибосомальные РНК и торможении синтеза РНК.
- Эти вещества *циклонеспецифичны*, т.е. тормозят все фазы клеточного цикла. Исключением является **блеомицин**, который специфически нарушает фазу G2 (т.е. *циклоспецифичен*).



Антибиотики

Показания к назначению:

- **Доксорубин** имеет широкий противоопухолевый спектр и в составе комбинированной терапии применяется при опухолях половых желез, щитовидной железы, лёгких, различных саркомах и гемобластозах.
- **Даунорубин**, напротив, имеет узкий противоопухолевый спектр, его главное применение - острые лейкозы.
- **Митомицин** отличается высокой токсичностью. Тем не менее, он незаменим для уничтожения гипоксических стволовых клеток солидных опухолей (наряду с лучевой терапией). Обычное применение митомицина – чешуйчатоклеточная карцинома шейки матки, аденокарциномы поджелудочной железы, желудка и лёгких, изредка - метастазы рака толстой кишки и местно (инсталляции в мочевой пузырь) - для лечения папилломатоза мочевого пузыря.



Антибиотики

Показания к назначению:

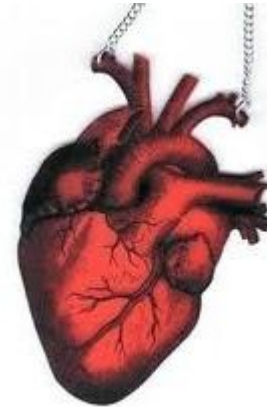
- **Пликамицин** обладает уникальным действием снижать уровень кальция в плазме (подавление остеокластов), поэтому он применяется, главным образом, для снижения гиперкальциемии, связанной со злокачественными опухолями. Кроме того, это резервный препарат для лечения рака яичка.
- **Дактиномицин** отличается сильным раздражающим действием на ткани. Применяется исключительно при опухоли Вилмса и диссеминированной хориокарциноме.
- **Блеомицин** используется при лечении рака яичка, молочной железы, яичников, чешуйчатоклеточных карциномах шейки матки, кожи, головы, шеи, полового члена и прямой кишки.



Антибиотики

Побочные реакции:

кроме типичных для всех цитостатиков тошноты, рвоты, угнетения костномозгового кроветворения и облысения, доксорубицин и даунорубицин обладают кардиотоксичностью. Блеомицин, напротив, сравнительно слабо влияет на костномозговое кроветворение.



Ферментные препараты

К данному типу противоопухолевых средств относится препарат аспарагиназа (L - аспарагин амидогидролаза), действующий в фазе G1. Она разрушает аспарагин плазмы, без которого не растут (не синтезируют белок) опухолевые клетки, т.к. в отличие от нормальных, не могут сами синтезировать аспарагин. *Применяется* аспарагиназа при остром лимфобластном лейкозе у детей (вместе с винбластином). *Побочные эффекты:* тошнота, лихорадка, аллергические реакции, угнетение костномозгового кроветворения, изредка - облысение и кардиотоксичность



Гормональные противоопухолевые средства

Гормональные средства отличаются от цитостатиков значительно меньшей токсичностью. При гормонозависимых опухолях подавление синтеза гормона или его действия на специфические рецепторы приводит к уменьшению или даже полной регрессии опухоли.



Гормональные противоопухолевые средства

Глюкокортикоиды (преднизолон, преднизон, гидрокортизон) вызывают лимфопению и уменьшение массы лимфоидной ткани в организме. Применяются при лимфолейкозах и различных лимфомах. При длительном назначении глюкокортикоидов развивается ряд тяжёлых побочных эффектов, в том числе остеопороз, снижение иммунитета, гипертензия, стероидный диабет, нарушения психики (эйфория, психоз, депрессия) и язвенная болезнь.



Гормональные противоопухолевые средства

Половые гормоны тормозят по принципу отрицательной обратной связи синтез половых гормонов в организме за счет угнетения выработки гонадотропных гормонов гипофиза и соответствующих гормонов половых желез. Это приводит к снижению скорости роста гормонозависимых опухолей половой сферы. Обычно применяются гормоны противоположного пола, т.к. существует антагонизм между действием таких гормонов.



Гормональные противоопухолевые средства

- Эстрогены (диэтилстильбэстрол, этинилэстрадиол, фосфэстрол) уменьшают синтез андрогенов и применяются при раке простаты.
- Андрогены (тестостерон, флюоксиместерон) используются для лечения рака молочной железы у женщин.
- Гестагены (гидроксипрогестерон, медроксипрогестерон, мегестрол) применяются при раке простаты, а также у женщин в связи с антиэстрогенным действием гестагенов при раке молочной железы и эндометрия. Гестагены также уменьшают кахексию при раке и СПИД.
- Аналоги гонадотропин-релизинг гормона (АГРГ): гoserелин (золадекс), леупролид в результате постоянной стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы снижают выделение лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов («фармакологическая кастрация»).



Гормональные противоопухолевые средства

Антигормоны (ингибиторы рецепторов гормонов) которые блокируют соответствующие рецепторы гормонов на клетках опухолей.

а) Антиэстрогены: тамоксифен, торемифен (фарестон), анастрозол (аримидекс), экземестан (аромазин).

б) Антиандрогены: флютамид.



Гормональные противоопухолевые средства

Антагонисты гормонов коры надпочечников: МИТОТАН, КЕТОКОНАЗОЛ, МЕТИРАПОН, АМИНОГЛЮТЕТИМИД, МИФЕПРИСТОН, СПИРОНОЛАКТОН.



Противоопухолевые вещества разного химического строения

Гидроксикарбамид тормозит синтез ДНК за счёт торможения фермента **рибонуклеотидредуктазы** (торможение фазы S). Используется как резервный препарат при миелолейкозе и меланоме. Главный побочный эффект это тяжёлое угнетение костномозгового кроветворения.



aptekaonline.ru

Противоопухолевые вещества разного химического строения

Прокарбазин (натулан) ингибирует синтез РНК и ДНК. Хорошо проникает в мозг. Используется, главным образом, при лимфогранулематозе, реже - при злокачественном ретикулезе, меланоме и др. Очень токсичен, кроме присущей всем цитостатикам токсичности, обладает нефротоксичностью, вызывает галлюцинации и тетурамоподобные реакции.



Противоопухолевые вещества разного химического строения

Амсакфин тормозит синтез ДНК. Используется при остром миелоидном лейкозе, устойчивом к действию антибиотиков- антрациклинов или цитарабину, а также раке яичников и лимфомах. При введении возможна остановка сердца, типичны также гематологические нарушения. Близкий, но более токсичный препарат нитракрин применяется чаще всего при раке яичников. Кроме обычных для цитостатиков нарушений вызывает упорную рвоту и обладает сильным местнораздражающим действием.



Противоопухолевые вещества разного химического строения

- Разоксан - цитостатик, влияющий на фазу G2.
Применяется редко. Используется при всех видах сарком и лимфомах. Вызывает *побочные эффекты* типичные для всех цитостатиков.
- *Элиптинум* - растительный препарат, использующийся при раке слюнных желез (накапливается в слюнных железах). *Побочные эффекты*: нарушения ЖКТ, уменьшение выделения слюны.

