

Лекция

**ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ
СРЕДСТВА
(ПРОТИВОБЛАСТОМНЫЕ)**

д.м.н., профессор Ларионов Л.П.

ПЛАН

1. Исторический аспект изыскания и разработки химиотерапевтических средств – 20-й век и победа многих заболеваний.
2. 21-й век - век в котором мы живём.
3. ОСНОВНОЙ СОСТАВ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.
4. ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ СРЕДСТВ.
5. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП.
6. АНТИМИТОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА.

7. АЛКАЛОИДЫ И ДРУГИЕ ВЕЩЕСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ НА ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ.
8. АНТИБИОТИКИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ.
9. ФЕРМЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ.
10. ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ.
11. ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ АНТАГОНИСТЫ (ингибиторы), ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

- 20-й век, и век в котором мы живем, увидели торжество человека над многими их давними болезнями. Например, малярия, тифы, чума, оспа, холера и др.
- Большинство инфекционных заболеваний обуздано за исключением гриппа.
- Однако сейчас среди причин, вызывающих смерть, на 1-ом месте стоят заболевания сердца – 38,9%.
- На 2-ом – рак – 16,2%, на 3-ем – сосудистые заболевания, на 4-ом же месте находится не болезнь, а совокупность подстерегающих несчастных случаев, в том числе войн.

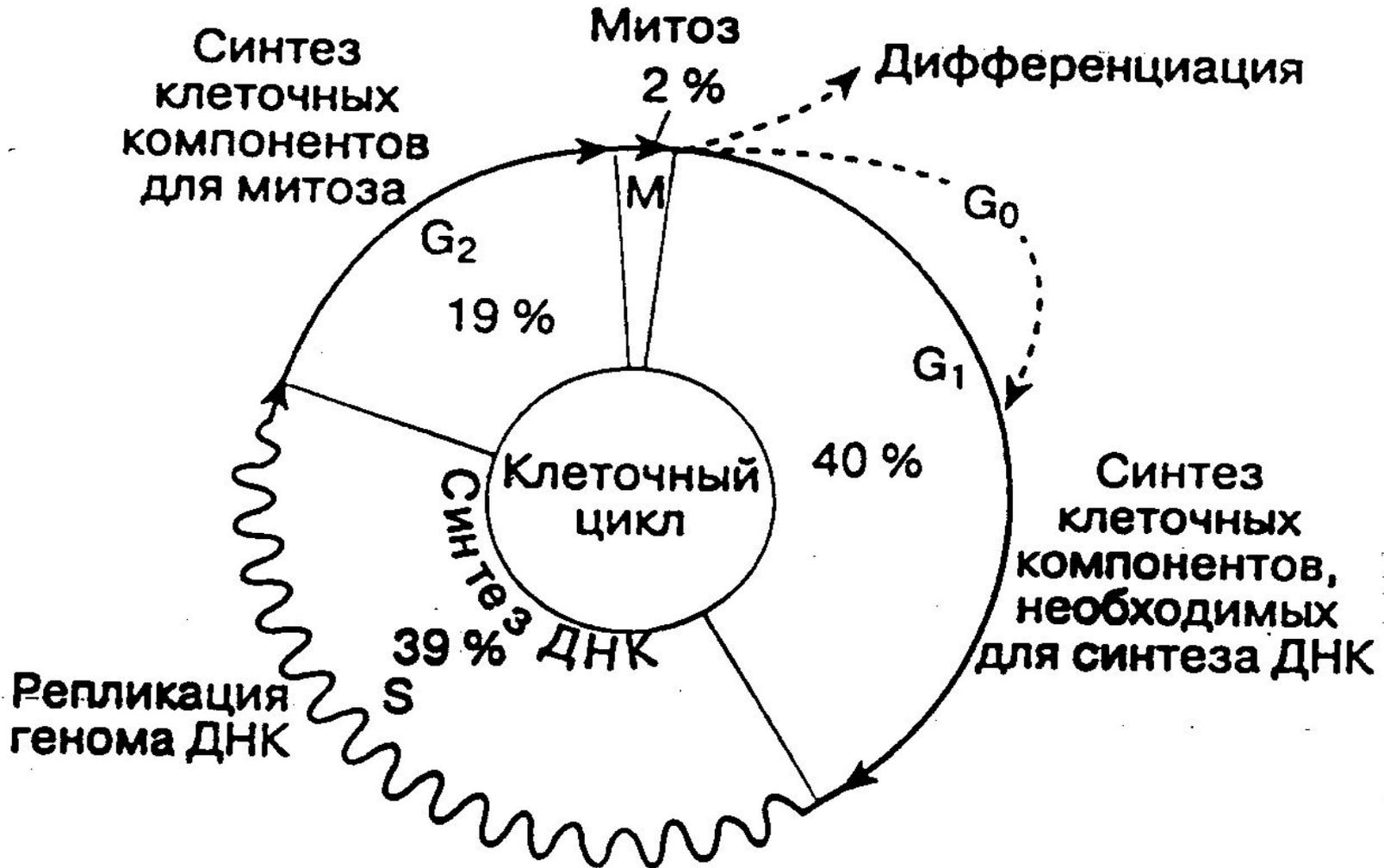
- Однако хотя сердечные заболевания уносят жизнь человечества в два раза больше, чем рак, но они не вызывают массовой паники.
- Судя по всему, их воспринимают как вполне приемлемый способ завершения наших земных дел.
- Для большинства населения рак – это нечто загадочное, некое тотальное зло. Но надо сказать, что такая точка зрения не вполне соответствует действительности.

- Раковая болезнь была хорошо известна Гиппократу, который родился в 406 г. до н.э. и достигшему, как гласит предание, 109 летнего возраста. Историки утверждают, будто он лечил рак горла прижиганием и указывал на необходимость приступать к лечению как можно раньше.

- Начало 20-го столетия - в онкологии было предложено два открытия: в 1915 г. японские ученые профессор К. Ямогива с проф. К. Ишикавой в течении 6-ти месяцев втирали кроликам в кожу каменноугольную смолу вызывали рак, а спустя 15 лет Эрнест Кеннеурей и его коллеги по Лондонскому Королевству онкологическому госпиталю впервые синтезировали химические канцерогены из каменноугольной смолы Химикалий-3,4-бензпирен. После чего стало возможным экспериментировать.

- С 1955 по 1966 год пришлось проверить действие 257 тысяч различных веществ. Однако из каждой тысячи испытанных препаратов только один был признан пригодным для клинической проверки.

Нормальная клетка, информация к ядру - Злокачественная клетка?



- Злокачественные клетки размножаются – иногда быстро, иногда медленно – беспорядочным и неконтролируемым образом; в процессе этого безудержного размножения они вторгаются в окружающую нормальную ткань и разрушают её. Они могут покидать место, где первоначально возникли, и распространяются по всему организму, создавая новые колонии беспорядочных, агрессивных клеток. Такие колонии, или вторичные образования, называются метастазами.

- С другой стороны, организм часто и без серьезных болезненных результатов переносит так называемые «доброкачественные» опухоли, локализованные и неагрессивные.
Канцерогены: никотин, различные смолы, асбест, многие металлы – никель, железо, бериллий, хром, свинец, цинк, медь, кобальт и др.
- Во время операции раковые клетки «бросаются» в рассыпную от хирурга, создавая колонии злокачественных клеток вдалеке от места, где они зародились, - вот что создает подлинную угрозу.

- В Советском Союзе исследования проблемы злокачественных образований имели и в настоящее время в России имеют долгую и славную историю. Уже в 1903 г. в Москве открылся первый центр по лечению больных при злокачественных образованиях и исследованию развития раковых клеток, который после Вел. Окт. революции вырос в Московский НИОИ им. П.А. Герцена (в настоящее время переименован им. Блохина Н.Н.). Многие диспансеры выросли в крупные онкологические центры (Свердловский онкологический центр).

Большой вклад в химиотерапию злокачественных опухолей внесли Л.И.Чеботарев, Н.Н.Блохин, Л.Ф. Ларионов.



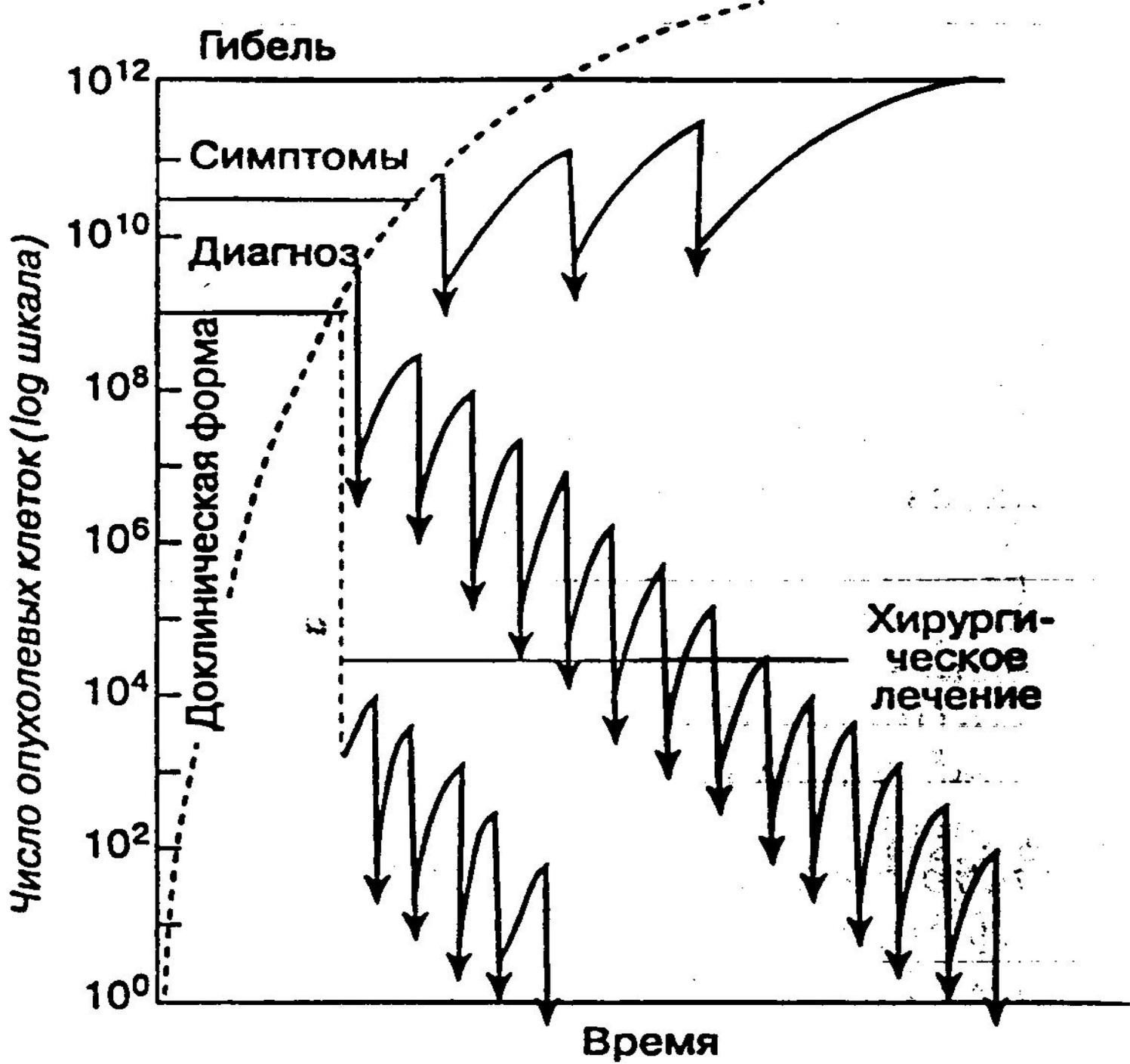
Николай Николаевич Блохин
(21.04.1912-16.05.1993 гг.)



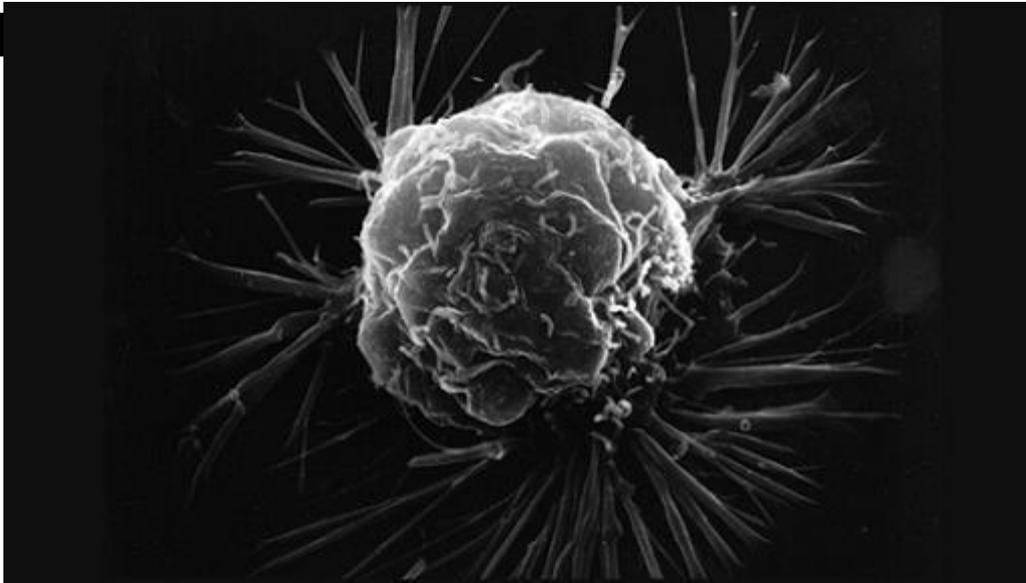
Ларионов Леонид
Федорович
(02.08.1902-10.01.1973)

Лечение:

Хирургия – это жесткая
необходимость. Мы
содрогаемся при мысли о
хирургическом вмешательстве
из-за отсутствия активных
высококачественных
химиопрепаратов.



- Лучевая терапия представляется не столь жесткой: плоть не терзают, кровь не проливается. Однако живая здоровая ткань все же разрушается; медленный дремотный процесс, в ходе которого, казалось бы не случается ничего особенного, может в конце концов вылиться в нечто, не менее мучительное и опасное, чем хирургическая операция





- По всей вероятности при любом из наших недугов идеальное лечение – проглатывать через несколько часов таблетки, порошки, запивая их водой, или использовать инъекционные растворы.
- Однако касаясь противораковых лекарств, то их поиск затрудняет ряд неблагоприятных обстоятельств. До сих пор полностью не известен этиологический фактор, который вызывает новообразование. Химиотерапия рака является трудной задачей, поскольку необходимо научиться разрушать все клетки множества разновидностей опухолей, не причиняя в тоже время непоправимого вреда ни одной из здоровых тканей.
- В подобных условиях следует считать значительным достижением уже то, что все же удалось разработать соединения, которые оказывают на опухоли избирательное действие и могут вызывать относительно полную регрессию некоторых опухолей у животных и человека.

- Из общей фармакологии мы с вами знаем, что из себя представляет обратимое, необратимое и избирательное действие.
- На сегодняшний день для лечения больных с опухолями выделяют три основных группы фармакологических средств.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ:

- РАДИОПРОТЕКТОРЫ,
- ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ,
- ИММУНОТРОПНЫЕ.

Основной состав нуклеиновых кислот:

	<u>РНК</u>	<u>ДНК</u>
ПУРИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ	АДЕНИН ГУАНИН	АДЕНИН ГУАНИН
ПИРИМИДИНОВ ЫЕ ОСНОВАНИЯ	ЦИТОЗИН УРАЦИЛ	ЦИТОЗИН ТИМИН
	Фосфорная кислота Д-рибоза	Фосфорная кислота Д- дезоксирибоза

I. СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ СРЕДСТВА (Аминокислоты):

- **- МЕРКАМИНА гидрохлорид**
- **- МЕРКАМИНА АСКОРБИНАТ
(Бекаптан, Ламбратен) – первые соедин.**
- **- ЦИСТАМИНА дигидрохлорид.**

II. ИНДОЛИЛАЛКИЛАМИНЫ:

- **- СЕРОТОНИНА адипинат**
- **- МЕСКАМИН**
- **- КАТЕХОЛАМИНЫ**
- **- ФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ**
- **- ДИКСАФЕН**

III. РАЗНЫЕ:

- **- БАТИЛОЛ**
- **- ЛИНИМЕНТ тизана**
- **- МАЗЬ ДИЭТОНА**
- **- АЭРОЗОЛЬ «Лиоксазол»**

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОБЛАСТОМНЫХ СРЕДСТВ

1. АНТАГОНИСТЫ ФОЛЛЕВОЙ КИСЛОТЫ
(Аналоги фолиевой кислоты):

- - МЕТОТРЕКСАТ (Трексан)

2. АНТАГОНИСТЫ ПУРИНОВ (Аналоги
пуринов):

- - МЕРКАПТОПУРИН (Леупурин)
- - ТИОГУАНИН (Ланвис)
- - ФОПУРИН (Пумитепа).

3. АНТАГОНИСТЫ ПИРИМИДИНА (Аналоги
пиримидина):

- - ФТОРУРАЦИЛ (Флуороурацил)
- - ФТОРАФУР (Цитофур)
- - ЦИТАРАБИН (Алексан, Цитозар).

Рассмотрим антиметаболиты – аналоги фолиевой кислоты

- Антиметаболитами называются вещества близкие по химической структуре к природным продуктам обмена веществ (метаболитам) и ингибирующие превращения и физиологическую активность этих эндогенных соединений.
- К антиметаболитам, применяемым в качестве противоопухолевых средств, относится ряд препаратов, являющихся структурными аналогами фолиевой кислоты (метотрексат), пуринов (меркаптопурин, тиогуанин и др.) и пиримидинов (фторурацил, фторафур, цитарабин).
- Цитостатическое действие всех этих препаратов связано с нарушением синтеза

Метотрексат → **ФЕРМЕНТ**
ФОЛАТРЕДУКТАЗА ↓

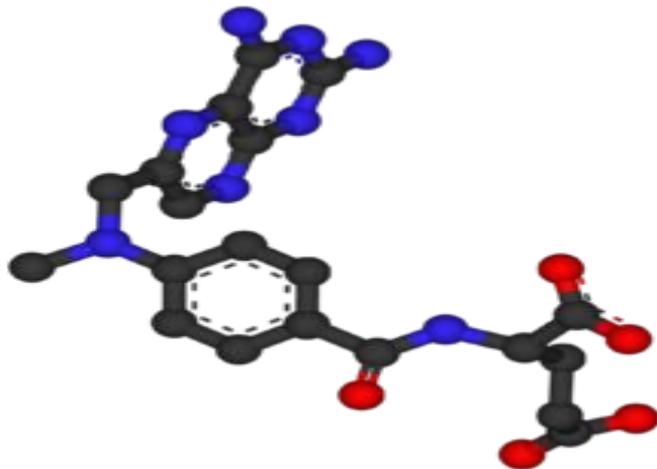
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА ↓

АКТИВНАЯ ФОРМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ ↓

ТЕТРАГИДРОФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА ↓

БИОСИНТЕЗ ДНК РНК

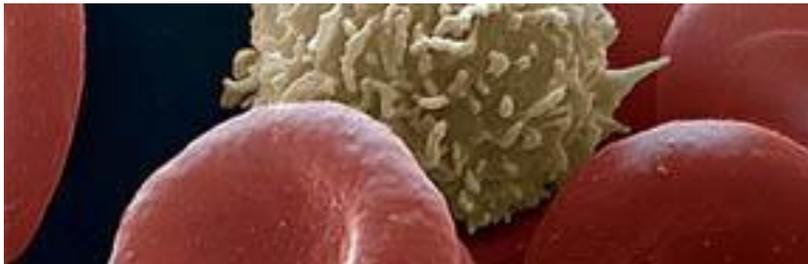
- Метотрексат выпускается в виде натриевой соли (для инъекций) лиофилизированной сухой пористой массы желтого цвета (темно-желтого) по 0,005; 0,05 и 0,1 г.
- Так как по хим. структуре метотрексат близок к кислоте фолиевой, поэтому он является её антиметаболитом – антагонистом.



- В связи с антифолиевым эффектом препарат подавляет клеточный митоз, рост активно пролиферирующих тканей (в том числе костного мозга), тормозит рост злокачественных образований.
- **Применяют** метотрексат внутрь; а в виде натриевой соли – в/м, в/в и интратекально при острых лейкозах, при хорионэпителиоме матки, молочной железы.
- **Выделяется** почками преимущественно в неизмененном виде.
- **Побочные эффекты.** Угнетение форменных элементов крови, угнетение слизистой кишечника, тошнота, рвота, нарушение функции печени, конъюнктивиты.

- **Меркаптопурин** при влиянии на опухолевую клетку превращается в активные ингибиторы фермента тинидинсинтетазы, участвующего в синтезе нуклеиновых кислот.
- **МЕРКАПТОПУРИН** (Антиметаболит – аналог пуринов, т.е. 6-МЕРКАПТОПУРИН ПО ХИМ. СТРУКТУРЕ БЛИЗОК К АДЕНИНУ (6-аминопурин), ГИПОКСАНТИНУ (6-оксипурин), ГУАНИНУ (2-амино-6-оксипурин). ОН НАРУШАЕТ БИОСИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ И НАРУШАЕТ РОСТ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ ТКАНЕЙ И ОКАЗЫВАЕТ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ

- Применяют меркаптопурин при остром лимфобластном лейкозе, остром миелобластном лейкозе, для профилактики и лечения нейролейкемии.
- Назначают внутрь в табл. Обязательно проводят гематологический контроль и функции печени.



- **ФТОРУРАЦИЛ** при впливанні на опухолеву клітку превращається в 5-фтор-2-дезоксидурин-5-монофосфат, котрих являється конкурентним інгібітором фермента тимидинсинтетази, приймаючого участь в синтезі нуклеинових кислот



- **Фторурацил** является структурным (антиметоболитом) аналогом пириимидина выпускается в виде 5% раствора натриевой соли в ампулах по 5 мл и таблетках по 0,05 г.
- **ПРИМЕНЯЮТ** при иноперабельном и рецидивирующем раке желудка, толстой и прямой кишки, раке молочной железы, яичников, при раке поджелудочной железы.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:** угнетение кроветворения, диарея, язвенный стоматит, снижение аппетита, рвота, дерматиты.
- **ПРОТИВОПОКАЗАН** при лейкопении, тромбоцитопении, заболеваниях печени и почек, при беременности, кахексии, язвенной болезни желудка и 12-пёрстной кишки, язвенном колите.
- **ВВОДЯТ фторурацил** в/в (медленно) по 10-15 мг/кг массы больного ежедневно до возникновения первых побочных эффектов (явлений), которые обычно развиваются между 8-м и 15-м днями лечения. Могут быть и другие курсы лечения.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП:

- **ЦИСПЛАТИН (Платидиамин, Онкоплатин и др.), ПЛАТИН, КАРБОПЛАТИН (Циклоплатин), ПРОКАРБАЗИН (Натулан), ГИДРОКСИМОЧЕВИНА (Гидреа), МИТОКСАНТРОН (Новатрон).**
- **АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ ЦИСПЛАТИНА и др. ПРЕПАРАТОВ ЭТОЙ ГРУППЫ ЯВЛЯЮТСЯ ИХ ИЗОМЕРЫ – ЦИС-изомер.**



- **Механизм** противоопухолевого действия связан со способностью присоединяться к бифункциональному алкилированию нитей ДНК, что ведет к длительному подавлению биосинтеза нуклеиновых кислот и гибели злокачественной клетки.
- Способность цисплатина вызывать регрессию первичных опухолей метастазов связано также с влиянием его и на иммунную систему организма.

- **ПРИМЕНЯЮТ** цисплатин отдельно или в комплексной терапии (в сочетании с метотрексатом, циклофосфаном, тиогуанином, противоопухолевыми антибиотиками и др.) при злокачественных опухолях яичка и яичников, раке шейки матки, мочевого пузыря, при плоскоклеточном раке области головы и шеи, при остеогенной саркоме.
- **ЕГО ПРИМЕНЯЮТ** так же в комплексной терапии лимфогранулематоза и лимфосарком.
- **Вводят** раствор цисплатина в/в, соблюдая при этом различные курсы лечения.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ : нарушение функции почек, тошнота, рвота, потеря аппетита, головокружение, шум в ушах, понижение слуха, анафилактические реакции, лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: при нарушении функции почек и печени, угнетении костного мозга, недостаточности кровообращения, язвенной болезни желудка и 12-п кишки, при беременности и индивидуальной непереносимости.

- Во время лечения необходимо постоянно следить за биохимическим состоянием крови, мочи и других факторов.

- **ПРОКАРБАЗИН (Натулан)** по химической структуре имеет элементы сходства с нитрозометилмочевинной и дакарбазином, за счет этого накапливается препарат в опухолевых клетках, происходит самоокисление, внутриклеточное образование перекисных и гидроокисных радикалов, что по существу имитирует эффект ионизирующей радиации.
- Применяют прокарбазин при злокачественных заболеваниях лимфатических тканей: при лимфогранулематозе, лимфосаркоме, ретикулосаркоме, хроническом лимфолейкозе.
- Назначают внутрь, начиная с 50 мг, с постепенным увеличением на 50 мг до суточной дозы 250-300 мг. Дают препарат в 1-2 -3 приема ежедневно в течение 15-20 дней или до развития лейкопении и тромбоцитопении.

- С наступления эффекта дозу постепенно уменьшают до поддерживающей, обычно 150-50 мг в день.
- Общая доза на курс лечения обычно составляет 4-7 г.
- Прокарбазин можно назначать в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: тошнота, рвота, парестезии, сонливость, спутанность сознания, атаксия, аллергические кожные высыпания, алопеция.

- Может вызывать угнетение гемопоэза.
- Должен быть чёткий контроль за состоянием биохимических показателей анализов крови.

- **ГИДРОКСИМОЧЕВИНА (гидреа)** как химическое соединение она была синтезирована в 1869 г. и лишь 1982 г. была доказана её клин. эффективность при лечении некоторых форм онкологических заболеваний.
- **Механизм** противоопухолевого действия данного соединения связан с его способностью ингибировать рибонуклеозиддифосфатредуктазу, являющуюся одним из ключевых ферментов, участвующих в биосинтезе ДНК.
- Препарат хорошо всасывается из) проникает ч/з ГЭБ.

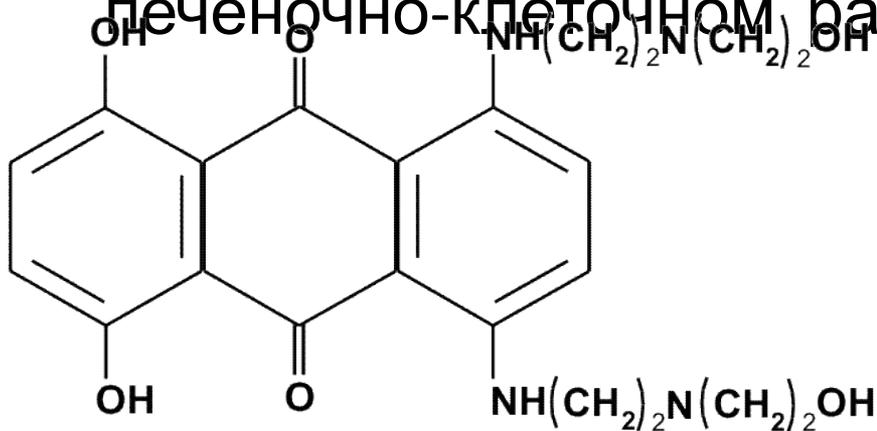


- **Назначают** внутрь в капсулах по 0,5 г 3-4 раза в день при хроническом Миелолейкозе, лимфогранулематозе, меланоме, при метастазах рака молочной железы.
- **Курс** лечения 3-4 недели.
- **Возможные** диспептические расстройства, кожные аллергические реакции, лейкопения, мегалобластическая анемия, тромбоцитопения.
- **Противопоказана** при нарушении функции костного мозга, тяжелой анемии, при кормлении грудным молоком.

МИТОКСАНТРОН

является синтетическим противоопухолевым средством

- По химическому строению (наличие антрахинонового ядра) имеет элементы сходства с противоопухолевыми антрациклиновыми антибиотиками (см. доксорубин, рубомицин). Применяют при раке молочной железы с наличием метастазов, лимфомах, острых лейкозах и при обострении хронического миелолейкоза, при печеночно-клеточном раке.



Mitoxantrone



АНТИМИТОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- РАДИОМИМЕТИКИ, ПРЕДОТВРАЩАЮЩИЕ МИТОЗ: РАДИОАКТИВНЫЕ ИЗОТОПЫ - ИОД-¹³¹, ФОСФОР-³²; КОЛЛОИДНЫЙ РАСТВОР МЕТАЛЛИЧЕСКОГО ЗОЛОТА, СОДЕРЖАЩИЙ ИЗОТОП-¹⁹⁸ Аи, СТАБИЛИЗИРОВАННЫЙ ЖЕЛАТИНОМ.

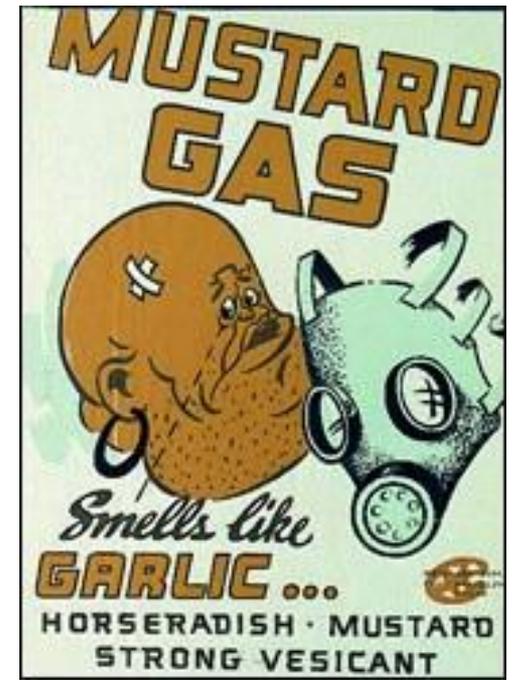
Его применяют при раковых клетках лимфаузлов, плевры, брюшины и др. Вводят препарат непосредственно в опухоль или близ её. Дозируются в мКю.

Побочные эффекты: кровотечения. Некроз тканей.

- АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ:
ХЛОРЭТИЛАМИНЫ (ЭМБИХИН, ДОПАН, ХЛОРБУТИН, САРКОЛИЗИН, ЦИКЛОФОСФАН, ЛОФЕНАЛ, ПАФЕНЦИЛ);
- ЭТИЛЕНИМИНЫ (ТИОФОСФАМИД, БЕНЗОТЭФ, ФТОРБЕНЗОТЭФ, ДИИОДБЕНЗОТЭФ, ДИПИН, ТИОДИПИН, ФОСФЕМИД, ИМИФОС, ФОТРИН,

Первые крупные успехи в области современной химиотерапии онкологических заболеваний были достигнуты в 40-х годах прошлого века, когда во время 2-й мировой войны стали подробно изучать влияние на организм БОВ – иприта, или бис-(β-хлорэтил)-сульфида и азотистого иприта, или трихлорэтиламина. Еще ранее (в 1919 г) стало известно, что азотистый иприт вызывает лейкопению и аплазию костного мозга.

Дальнейшие исследования показали, что азотистый иприт оказывает специфическое цитотоксическое действие на лимфоидные ткани и обладает противоопухолевой активностью при лимфосаркоме у мышей. В 1942 г. были начаты клинические испытания трихлорэтиламина, что положило начало эре современной химиотерапии опухолей.



ЭФИРЫ ДИСУЛЬФОНОВЫХ КИСЛОТ (АЛКИЛСУЛЬФОНАТЫ): МИЕЛОСАН, МИЕЛОБРОМОЛ

- Эти препараты обладают специфической способностью оказывать угнетающее влияние на миелоидную ткань. Избирательно подавляют гранулоцитопоз и оказывают антилейкемический эффект при хроническом миелолейкозе. Действие препаратов проявляется преимущественно в уменьшении количества незрелых гранулоцитов.
- Препараты назначают внутрь по определённой схеме при хроническом миелолейкозе.

- **ЭМБИХИН (МУСТАРГЕН) и др.** За счет алкилирующих свойств реагируют с нуклеофильными центрами белковых молекул, нарушая синтез ДНК (в меньшей степени РНК), в результате чего нарушается жизнедеятельность клеток и блокируется их митотическое деление.
- **ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ** к ЭТИМ веществам ЯДЕР КЛЕТОК ГИПЕРПЛАЗИРОВАННЫХ (опухолевых) тканей, в том числе лимфоидных.
- **БИС-(β-ХЛОРЕТИ)**-амины легко взаимодействуют с нуклеопротеидами клеточных ядер кроветворных тканей.

- ЭМБИХИН активен при хроническом миелозе, лимфо- и ретикулосаркоме, лимфогранулематозе, мелкоклеточном раке легкого. В настоящее время его применяют в основном при лечении лимфогранулематоза в системе комплексной терапии.
- **Вводят** эмбихин в/в по «ударной» методике, его вводят в течение 4-х дней в общей дозе 0,4 мг/кг (массы больного) – однократно. Могут использоваться другие методы и курсы лечения.
- **При в/в введении**, чтобы раствор не попал под кожу – возможная инфильтрация и некроз тканей!!!
- **Опасность попадания на слизистые оболочки и кожу больного и медперсонала.** Тошнота, рвота, головная боль, глубокое угнетение функции костного мозга (с летальным исходом).

Сарколизин также является производным бис-(β -хлорэтил)-амина и аминокислоты фенилаланина.

- Механизм действия подобен.
- Применяют для лечения больных с миеломой, семиномой яичка, при раке яичников, молочной железы, при ретикулосаркоме, злокачественной ангиоэндотелиоме, опухоли Юинга. Иногда в комбинации с колхамином применяют при раке пищевода и желудка.

- **Циклофосфан** используется ещё и как иммунодепрессивное средство. Он подавляет пролиферацию участвующих в иммунном ответе лимфоцитарных клонов. При этом он действует преимущественно на В-лимфоциты.
- **Проспидин** мало действует в терапевтических дозах на кроветворение.

**СОЕДИНЕНИЯ ,СОДЕРЖАЩИЕ ГРУППЫ
ЭТИЛЕНАМИНА И ЭТИЛЕНДИАМИНА,**
относятся к алкилирующим веществам и по
механизму действия близки к производным
бис-(β -хлорэтил)-амина.

- **Тиофосфамид; бензотэф;
фторбензотэф; дипин; фосфемид и др.**
Они оказывают цитостатическое действие и
угнетают развитие пролиферирующей, в
том числе злокачественной ткани.
- **Нитрозомочевины и триазены** также
являются цитостатическими
алкилирующими препаратами.

АЛКАЛОИДЫ И ДРУГИЕ ВЕЩЕСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ:

- **ВИНБЛАСТИН, ВИНКРИСТИН,
КОЛХАМИН, КОЛХИЦИН, МАЗЬ
КОЛХАМИНОВАЯ, ПОДОФИЛЛИН,
ЭТОПОЗИД (Венезид), ПАКЛИТАКСЕЛ.**
Активные вещества этих препаратов
связываются с молекулами тубулина,
тормозят образование митозного
веретена и тем самым блокируют деление
опухолевой клетки, Т.Е. **БЛОКИРУЮТ
МИТОЗ НА СТАДИИ МЕТАФАЗЫ.**



Рак кожи. а — больная Н. Базилома на боковой поверхности носа; б — та же больная после лечения колхаминовой мазью (по К. Ш. Кочкаревой)

- **ВИНБЛАСТИН** угнетает лейкопоэз, тромбоцитопоэз. Мало влияет на эритропоэз. Применяют его при болезни Ходжкина, лимфо- и ретикулосаркоме, хронической лейкемии, раке бронхов, яичка. Используют специальные схемы применения.
- **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ** – общая слабость, потеря аппетита, тошнота, рвота, боль в желудке, парестезии, альбуминурия, желтуха, стоматит, крапивница, депрессия, алопеция, флебиты.
- **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** - при угнетении кроветворной системы, желудочно-кишечных заболеваниях.

АНТИБИОТИКИ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ:

- ДАКТИНОМИЦИН (Актиномицин Д),
- РУБРОМИЦИНА ГИДРОХЛОРИД,
- ДОКСОРУБИЦИНА гидрохлорид (Адриабластин, АДРИАМИЦИН),
- КАРМИНОМИЦИН,
- ОЛИВОМИЦИН,
- БРУНЕОМИЦИН,
- МИТОМИЦИН,
- РЕОМИЦИН,
- БЛЕОМИЦИН,
- БЛЕОМИЦИНА гидрохлорид.

- **Дактиномицин** – антибиотик группы актиномицинов из продуктов жизнедеятельности *Str. Parvullus* и других актиномицетов.
- В основе механизма действия лежит образование комплекса антибиотика с ДНК и нарушение её матричной активности.
- Дактиномицин относится к группе межкалантов – внедряющихся между слоями пар оснований ДНК.

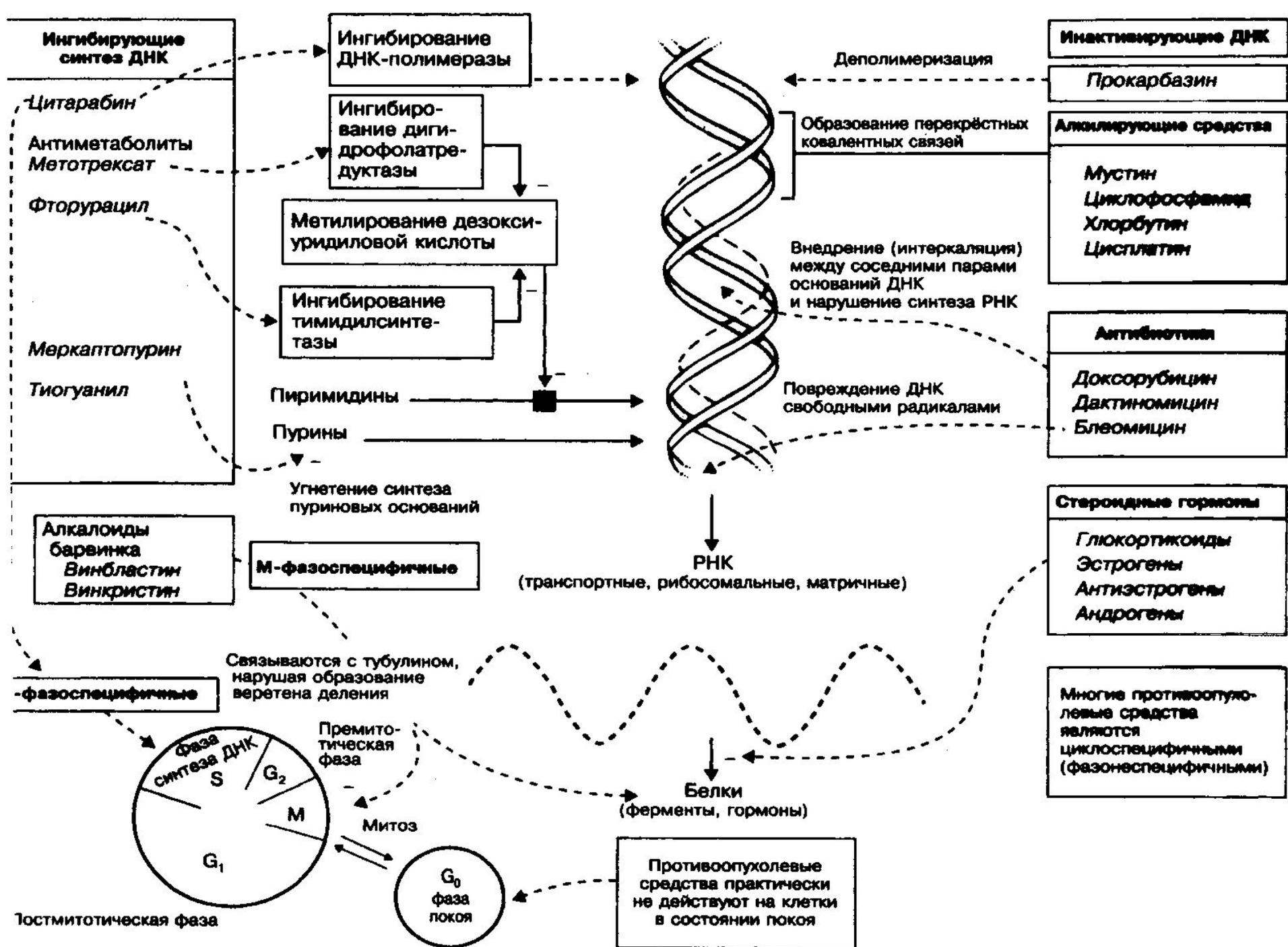


- **Применяют** дактиномицин самостоятельно или чаще всего в сочетании с другими лекарственными средствами и лучевой терапией при трофобластической болезни (хориокарциноме матки), опухоли Вильмса, ретикулосаркоме, рабдомиосаркоме (у детей), опухоли Юинга, злокачественных опухолях яичка, лимфогранулематозе и других опухолях.
- **Вводят** в/в по 1 мл (500 мкг) 5-7 дней. Может быть курс лечения повторен через 3-8 недель.
- **Побочные эффекты:** тошнота, повышение t^0 тела, стоматит, кожные высыпания, алопеция, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.
- **Противопоказания:** общее тяжелое состояние, лейко- и тромбоцитопения, беременность, при нарушениях функций печени, почек.

- **РУБОМИЦИНА** гидрохлорид **БЛОКИРУЕТ МАТРИЧНУЮ АКТИВНОСТЬ ДНК** в системах ДНК-зависимой РНК-полимеразы, **ЧТО ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ СИНТЕЗА НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ.**
- Рубомицина гидрохлорид обладает антимикробной и противоопухолевой активностью и оказывает **МЕЖКАЛАНТНОЕ** действие. Это антибиотическое вещество, продуцируемое микроорганизмом *Actinomyces coscruleorubidus*, и относится к группе антибиотиков антрациклинового ряда.

- **Применяют** при хорионэпителиоме матки, остром лейкозе, ретикулосаркозе.
- **Вводят** в/в!!! ежедневно по 0,8 мг/кг массы тела больного в течение 5 дней. После 7-10 дней перерыва (если больной хорошо переносит лечение), то в дальнейшем вводят 0,5-0,8 мг/кг в сутки 3-5 дней.
- Возможно комбинировать с другими противоопухолевыми препаратами.
- **Побочные** эффекты: гранулоцитопения и тромбоцитопения. При передозировке тошнота, рвота, головная боль, потеря аппетита.

- **Карминомицин.**
- **Оливомицин.**
- **Реумицин** для внутривенного и эндолюмбального введения.
- **Блеомицин** накапливается в коже. Он эффективен при раке кожи и слизистых оболочек.



ФЕРМЕНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

- **L-АСПАРАГИНАЗА (Краснитин, Лейназа)** является ферментом, продуцируемым разными штаммами кишечной палочки (E. Coli).
- Выпускается во флаконах лиофилизированном виде (М Е).
- Как фермент аспарагиназа способствует дезаминированию аминокислоты аспарагина, превращая её в аспарагиновую кислоту.
- **Противоопухолевый** эффект связан со способностью фермента аспарагиназы нарушать метаболизм аминокислоты аспарагина, необходимой лейкозным клеткам для их развития.
- В первую очередь дефицит аспарагина влияет на клеточные мембраны.
- Применяют L-Аспарагиназу самостоятельно или в комбинации с другими лекарственными средствами при остром лимфобластном лейкозе, лимфосаркоме и ретикулосаркоме.
- Вводят в/в струйно или капельно в изотоническом растворе хлорида натрия.

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ:

- Процессы пролиферации и дифференцирования раковых клеток окончательно выходят из-под контроля внешних механизмов, и малигнизированная клетка не распознаётся компонентами иммунной системы из-за того, что она не достигает достаточной степени чужеродности или в результате активного подавления иммунного ответа.

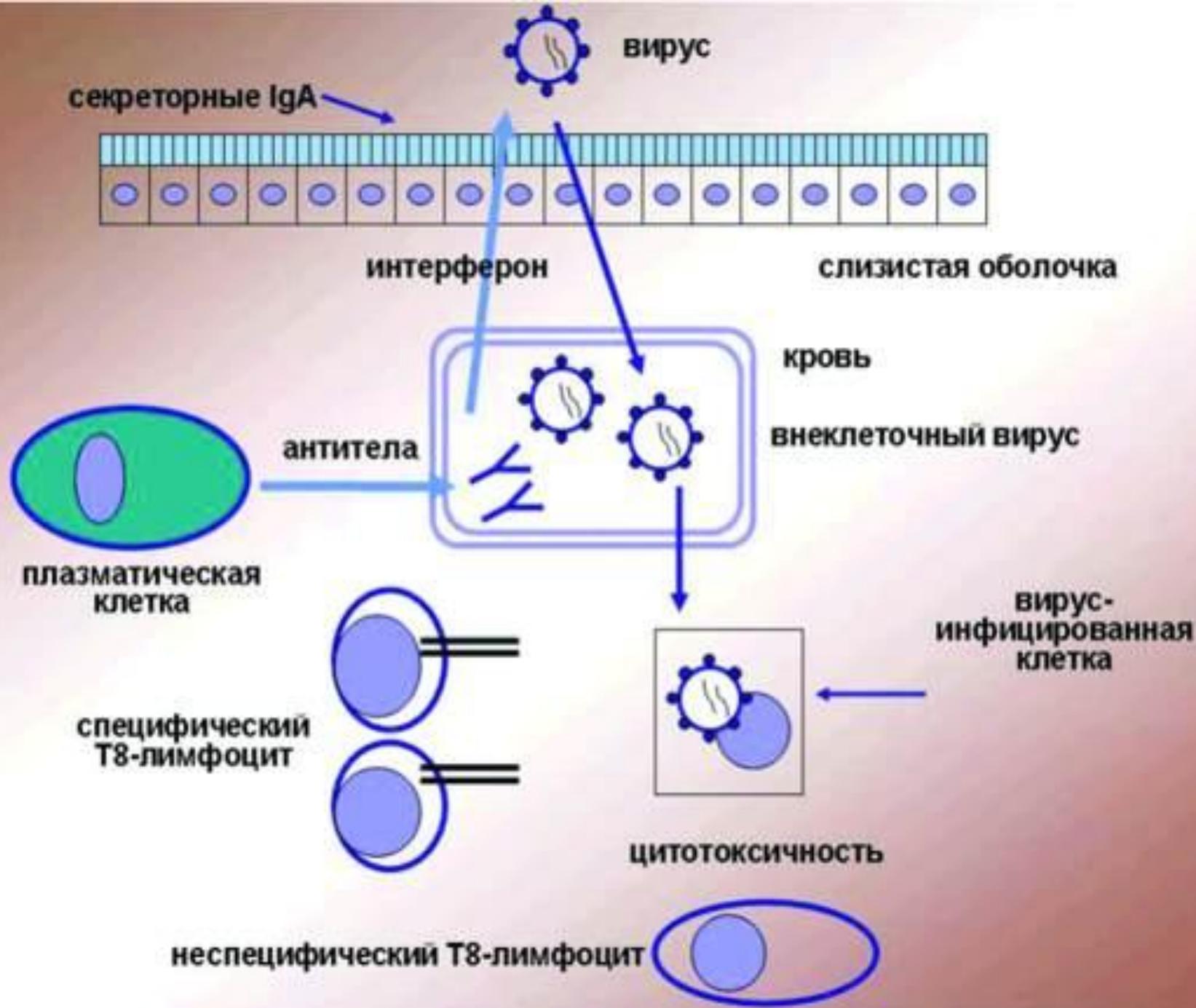
- При злокачественных опухолях проявляется вторичный иммунодефицит, при этом снижается количественно и функционально показатели клеточного иммунитета, затрагивающего Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты/макрофаги, LAK-клетки, а также другие клетки, значимые для обеспечения эффективной противоопухолевой защиты.

Можно выделить три степени иммуносупрессии, ассоциированным с опухолевым ростом

- Угнетение системы иммунореактивности на тканевом (локальном) уровне при превращении единичной опухолевой клетки в опухолевый зачаток.
- Иммуносупрессия на системном уровне под действием факторов опухолевых клеток.
- Общая иммунодепрессия, возникающая в следствии нарушения процессов регуляции.

- Уже давно известно о наличии в сыворотке опухоленосителей, блокирующих факторов, затрудняющих реализацию цитотоксического потенциала эффекторными клетками разного типа.
- Этим фактором могут быть антитела к опухолевым клеткам. Экранирование опухолевых клеток такими антителами от повреждения цитотоксическими лимфоцитами названо феноменом усиления опухолевого роста. Связывание антител с мембранными опухолевыми антигенами приводит к экранированию мембран опухолей от цитотоксических лимфоцитов.

- Имму́нный ответ при развитии опухоли нарушается как на этапе презентации антигена, так и на этапе реализации эффекторной функции. Первыми клетками, которые подвергаются атаке со стороны опухоли, являются дендритные. Дендритные клетки – это высокоспециализированная субпопуляция клеток, основной функцией которых является поглощение, процессинг и презентация антигенов эффекторным клеткам в составе молекул главного комплекса гистосовместимости в комбинации с костимулирующими молекулами.



Основными задачами иммунотерапии опухолей являются:

- Стабилизация опухолевого процесса;
- Достижение регрессии опухолевого узла.
- Наибольший эффект получен при проведении терапии рекомбинантными препаратами интерферонов и некоторых интерлейкинов в частности, ИЛ-2. В настоящее время ИЛ-2 – один из основных препаратов , включенных в современные схемы лечения иммуногенных опухолей, таких как меланома, почечноклеточный рак, рак мочевого пузыря, некоторые виды опухолей головного мозга.
- ИЛ-2 – это основной цитокин, запускающий иммунный ответ и активирующий факторы, участвующие именно в противоопухолевой защите

Механизм действия

- ИЛ-2 с одной стороны, способствует увеличению экспрессии МНС (главный комплекс гистосовместимости – от англ. - major histocompatibility complex –МНС) 1 класса, что улучшает распознаваемость чужеродных антигенов опухоли, а с другой – стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов.
- **Интерферон** – также способен активировать экспрессию молекул МНС-1 класса на поверхности опухолевой клетки.

КЛАССИФИКАЦИЯ ВИДОВ ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Виды иммунотерапии	Методы иммунотерапии
Активная иммунотерапия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вакцинотерапия 2. Использование моноклональных антител
Пассивная иммунотерапия	<p>Клеточная: LAK-терапия (Лимфо кинактивированные киллеры); TIL-терапия (Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухоль.)</p> <p>Терапия сенсibilизированными лимфоцитами.</p> <p>Терапия с использованием дендритных клеток</p> <p style="text-align: center;">Цитокилотерапия: IL-2, 4, 10, 12; TNFα и γ (фактор некроза опухоли).</p>
Генная терапия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Введение генов апоптоза (p53, BAX) 2. Введение интерлейкиновых генов (IL-2) 3. Введение костимулирующих молекул (B7) 4. Введение генов молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC)
Иммунотерапия в сочетании с химиотерапией или дифференцирующей	<ol style="list-style-type: none"> 1. IFN-α (интерферон) + IL-2 + химиопрепарат 2. IFN-α + IL-2 + производные 13-цис-ретиноевой кислоты (Изоtretинин)

Классификация видов иммунотерапии при злокачественных опухолях

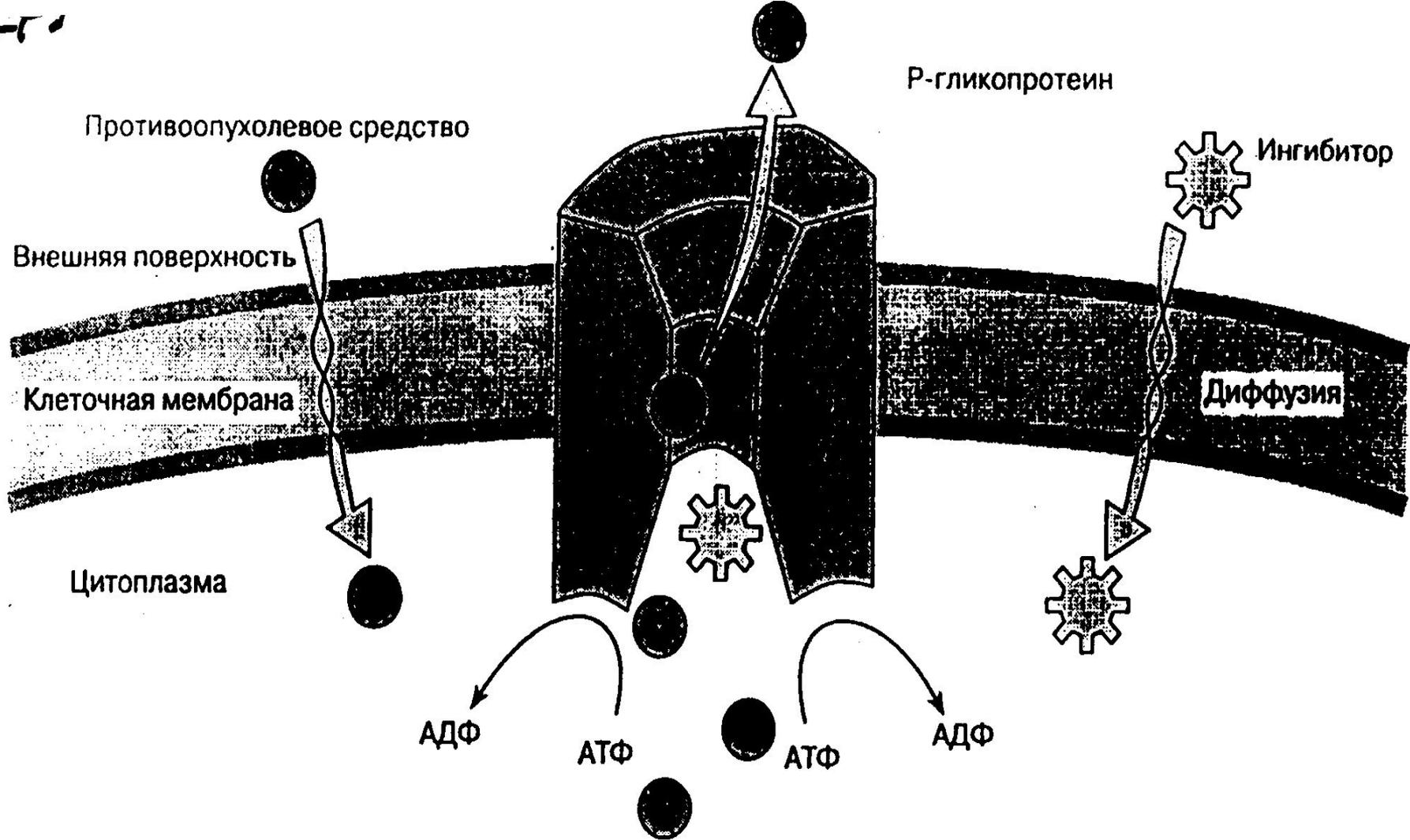
- Активная иммунотерапия подразумевает воздействие на иммунную систему организма человека с целью получения эффективного иммунного ответа против опухолевых клеток. К ней относится активная специфическая иммунотерапия с использованием различных противоопухолевых вакцин.
- Пассивная иммунотерапия подразумевает введение в организм больного рекомбинантных цитокинов или иммунокомпетентных клеток. В соответствии с основным компонентом, используемым при лечении, пассивная иммунотерапия подразделяется на клеточную и цитокинотерапию.

Методы клеточной иммунотерапии

1. Генная терапия – метод лечения, основанный на возможности введения в организм различных генов в составе вирусных, плазмидных или химических векторов. В качестве эффекторных генов чаще всего используют гены апоптоза (P53, BAX), интерлекинов (ИЛ-2), костимулирующих молекул или гены главного комплекса гистосовместимости (HLA B7, MHC I и II).

2. Химиоиммуноterapia и комбинация иммунотерапии с дифференцированной терапией. Это вид иммунотерапии в настоящее время является наиболее эффективным и широко используется в клинической практике.

- Опухолями, чувствительными к иммунотерапии, признаны меланома и почечноклеточный рак, причем при метостатических формах этот вид лечения является предпочтительным. В значительно меньшей степени к иммунотерапии чувствительны опухоли мочевого пузыря, прямой кишки и некоторые новообразования головного мозга.



6-3. Схематическая концепция молекулярного Р-гликопротеинового транспорта препарата, отвечающего за множественную лекарственную резистентность опухолевых клеток. АТФ используется для запуска процесса выведения. Он состоит из 12 трансмембранных доменов с двумя местами связывания АТФ, только одно из которых задействовано для транспорта препарата. Верапамил, хинидин, циклоспорин и некоторые другие препараты способны подавить транспорт в низких концентрациях (3 мкмоль/л), действуя, по-видимому, как конкурирующие субстраты

МЕТОДЫ КЛЕТОЧНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ:

- **ЛАК-ТЕРАПИЯ – МЕТОД ИММУНОТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЙ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНОГО ЛИМФОКИН – АКТИВИРОВАННЫХ КИЛЛЕРОВ-ЛИМФОЦИТОВ, БОЛЬШАЯ ЧАСТЬ ИЗ КОТОРЫХ ПРЕДСТАВЛЕНА НАТУРАЛЬНЫМИ КИЛЛЕРАМИ: КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ В ПРИСУТСТВИИ ИНТЕРЛЕЙКИНА-2.**
- **TIL-ТЕРАПИЯ – МЕТОД ИММУНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННЫЙ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНОГО ЛИМФОЦИТОВ, КОТОРЫЕ ИНФИЛЬТРИРУЮТ ОПУХОЛЬ И СОДЕРЖАТ В СВОЕМ СОСТАВЕ РАЗНЫЕ СУБПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК.**

- **ТЕРАПИЯ СЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ – МЕТОД, ОСНОВАННЫЙ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНОГО ЛИМФОЦИТОВ, КОТОРЫЕ ВНЕ ОРГАНИЗМА ПОДВЕРГАЮТСЯ ИОНИЗИРУЮЩЕМУ ОБЛУЧЕНИЮ, ВОЗДЕЙСТВИЮ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫХ ЛУЧЕЙ ИЛИ КАКИХ-ЛИБО ДРУГИХ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ АКТИВАЦИЮ КЛЕТОК.**
- **ТЕРАПИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ – ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ОТ БОЛЬНОГО И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ВНЕ ОРГАНИЗМА ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК.**
- **ПРИ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИСПОЛЬЗУЮТ: IL-2, IL-4, IL-10, IL-12; TNF- α (ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ); IFN- α (ИНТЕРФЕРОН); IFN- γ (ИНТЕРФЕРОН).**

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

И ИХ АНТАГОНИСТЫ (ингибиторы), ПРИМЕНЯЕМЫЕ
ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

- **АНДРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**
(МЕДРОТЕСТРОНА пропионат);
- **ЭСТРОГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**
(ФОСФАСТРОЛ – Хонван,
ХЛОРТРИАНИЗЕН, ПОЛИЭСТРАДИОЛ-
фосфат-Эстрадурин, ЭСТРАЦИТ);

- **ГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (Прогестины): ГЕСТОНОРОНКАПРОАТ (Депостат), МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА ацетат (Депо-провера, Провера);**
- **АНТИЭСТРОГЕНЫ: ТАМОКСИФЕН, ТОРЕМИФЕН;**
- **АНТИАНДРОГЕНЫ: ФЛУТАМИД (Флуцином, Флюцином), ЦИПРОТЕРОНАЦЕТАТ (Андрокур), ФИНАСТЕРИД (Проскар), ПЕРМИКСОН;**
- **ИНГИБИТОРЫ БИОСИНТЕЗА ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ: ХЛОДИТАН, АМИНОГЛЮТЕТИМИД (Мамомит, Приметон)**