

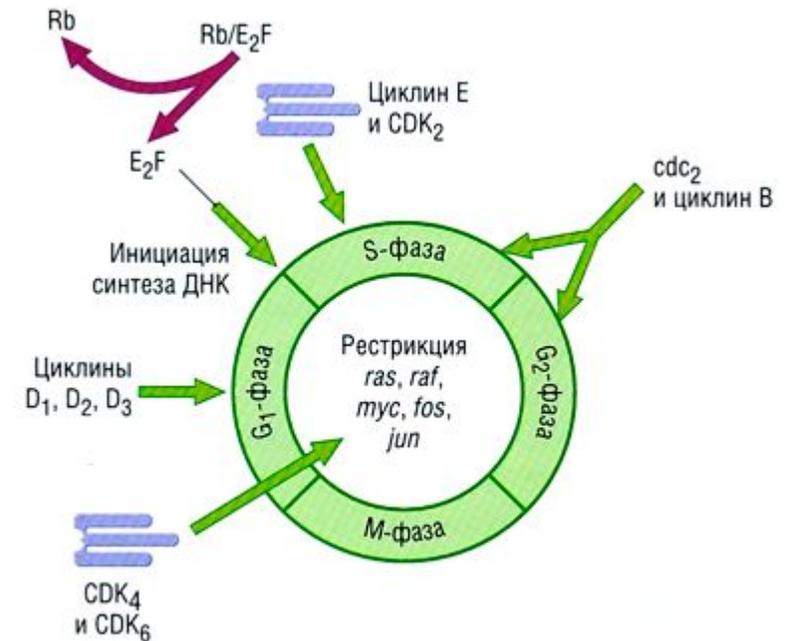
Противоопухолевая химиотерапия

Химиотерапия — применение лекарственных веществ для уничтожения или инактивации клеток опухоли

- Для понимания механизма действия противоопухолевых препаратов необходимо знание основных процессов клеточной пролиферации. Нормальные клетки находятся на одной из трех стадий:
 - стадия активного деления (клеточный цикл);
 - стадия дифференцировки (гибнущие клетки);
 - стадия покоя.
- Различают четыре отдельные фазы клеточного цикла: S, G1, G2 и M.
- Во время S-фазы повышается активность таких ферментов репликации, как тимидинкиназа, ДНК-полимераза, дигидрофолатредуктаза, рибонуклеотидредуктаза, РНК-полимераза II и топоизомеразы I и II. Контроль перехода G2-M, когда происходит репарация ДНК или завершается синтез реплицирующейся ДНК, представляет собой критический элемент регуляции нормального клеточного цикла. Иногда G1-фаза может отсутствовать, например у эмбриональных клеток, или же быть столь длительной, что клетки впадают в неактивное, покоящееся состояние (G0).

Клеточный цикл и некоторые важные регуляторные белки

- В S-фазе происходит активный синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), она длится примерно 12-18 час; G2-фаза длится 1-8 час, число хромосом удваивается (4n). Продолжительность митоза (M) составляет около 1-2 час. Длительность G1 фазы варьирует, и поздняя G1 фаза ассоциирует с повышением уровня ферментов, синтезирующих ДНК. В комплексной регуляции точки рестрикции на старте S-фазы участвуют циклины и циклин-зависимые киназы (CDK), которые продолжают регулировать CDK на протяжении всего клеточного цикла. *cdc2* — белок 2 цикла клеточного деления, важный продукт гена, контролирующего прохождение клеточного цикла; E2F — фактор транскрипции; *ras*, *raf*, *myc*, *fos*, *jun* — клеточные гомологи вирусных онкогенов, участвующие в клеточной пролиферации; Rb — белок ретинобластомы.



- **Цитотоксические вещества** блокируют клеточный цикл. Все цитотоксические противоопухолевые лекарства препятствуют прохождению клетками клеточного цикла, приводя к синхронизации и замедлению пролиферации быстро размножающихся клеток. Результатом является снижение чувствительности к лекарствам в S-фазе.
- **Цитотоксичность пропорциональна** общей лекарственной экспозиции. Фармакокинетика противоопухолевых лекарств — это сложный процесс. Сначала вещество должно проникнуть в отдельные злокачественные клетки, а затем взаимодействовать со своими молекулярными мишенями. Поскольку это взаимодействие часто обратимо, по крайней мере сначала, цитотоксическая концентрация должна сохраняться все это время.
- Кроме того, число индивидуальных **взаимодействий** между лекарством и молекулами-мишенями, необходимое для киллинга одиночной клетки, может быть очень велико. Подсчитано, что для киллинга одной клетки с ее ДНК должен связаться как минимум 1 млн молекул цисплатина.
- **Комбинации противоопухолевых препаратов** стали применять после того, как было обнаружено, что использование одного препарата не дает значительной ремиссии или не излечивает пациента.

- **Лекарства**, используемые для комбинированной терапии, должны обладать определенными свойствами:
 - оказывать эффект при использовании в отдельности;
 - вызывать преимущественно полный ответ (гибель всех клеток опухоли), а не частичный (гибель менее 50% клеток);
 - биохимические механизмы действия препаратов должны быть разными для воздействия на опухоль, содержащую гетерогенную клеточную популяцию;
 - препараты не должны обладать сходным побочным действием, т.к. в этом случае необходимо снижать их дозы, что приводит к утрате аддитивного эффекта комбинации.
- По многим **показателям** различные опухоли являются гетерогенными, включая чувствительность к лекарственным веществам, в результате нестабильности их генетической конституции. Злокачественные клетки способны мутировать, что крайне важно для терапии, поскольку такие мутации могут привести к возникновению резистентности к лекарствам. В большинстве случаев такая резистентность определяется свойствами конкретного типа опухолей.
- **Клинически резистентность** может стать очевидной, когда чувствительные клоны опухоли погибают, а резистентные выживают и становятся доминирующими. Излечимость пропорциональна числу злокачественных клеток, и, в соответствии с гипотезой Голди-Колдмана, существует более высокая вероятность мутации, приводящих к лекарственной резистентности, в более многочисленной клеточной популяции.

- На протяжении развития **опухоли** рост популяции опухолевых клеток происходит нелинейно. Рост популяции опухолевых клеток лучше всего описывает кинетика Гомпертца, характеризующаяся медленным линейным ростом опухоли при ее минимальной и максимальной величине и экспоненциальным ростом на промежуточной стадии.
- Замедление роста **опухоли** и гибель злокачественных клеток коррелируют с цитологическими и пространственными факторами. Близость к кровеносным сосудам и доступ к кислороду являются существенными факторами, определяющими жизнеспособность и рост злокачественной клетки, что ведет к важным терапевтическим последствиям в случае применения:
 - радиационной терапии, где кислород представляет собой важный метаболит;
 - химиотерапии, когда многие противоопухолевые препараты целенаправленно поражают делящиеся клетки.
- **Дозолимитирующая токсичность** противоопухолевых препаратов в отношении нормальных тканей часто прямо коррелирует со скоростью роста тканей. Нормальные ткани можно разделить на различные типы на основании кинетики пролиферации их клеток:
 - быстро пролиферирующие ткани : костный мозг, слизистая оболочка кишечника, репродуктивные органы и волосяные фолликулы;
 - медленно пролиферирующие ткани : трахея, эпителий бронхов, печень, почки и эндокринные органы;
 - непролиферирующие ткани (у взрослых): скелетные мышцы, миокард, костная и нервная ткани. Из всех органов костный мозг наиболее чувствителен к нежелательному антипролиферативному действию противоопухолевых препаратов.

Классификация противобластомных средств

- Алкилирующие соединения
- Антиметаболиты
- Антибиотики с противоопухолевой активностью
- Препараты растительного происхождения
- Ферментные препараты
- Гормоны и их антагонисты
- Цитокины
- Моноклональные антитела

Механизм действия противобластных средств

- Алкилирующие соединения нарушают репликацию ДНК и деление клеток.
- Антиметаболиты нарушают синтез нуклеиновых кислот (РНК, ДНК).
- Противоопухолевые антибиотики угнетают синтез и функции нуклеиновых кислот.
- Растительные препараты блокируют митоз в стадии метафазы.

Механизм действия препаратов

- **Алкилирующие агенты.** Механизм их действия объясняется образованием прочных ковалентных связей с цепочкой ДНК. Известно, что они способствуют ошибкам считывания информации и, в итоге, подавлению синтеза соответствующих данному коду белков. Существует естественная защита от данных агентов в виде глутатионовой системы, поэтому высокое содержание глутатиона в опухоли будет указывать на слабую эффективность лечения данной группой химиотерапевтических препаратов.
- **Антибиотики.** Часть антибиотиков обладает противоопухолевой активностью, воздействуя на клетку в разные фазы цикла (G1, S, G2), поэтому все они имеют разные механизмы воздействия на работу клетки.
- **Антиметаболиты.** Механизм их действия связан с блокированием (конкурентным или неконкурентным) естественных метаболических (обменных) процессов в клетке. Конкурентное блокирование бывает в случае, если препарат занимает место в цепочке превращений веществ вместо естественного метаболита. Например, метотрексат по структуре похож на фолиевую кислоту, необходимую для нормальной жизнедеятельности клетки. Поэтому метотрексат будет блокировать ее использование, конкурентно ингибируя работу обслуживающего ее фермента дигидрофолатредуктазы. Клетка при этом погибает за счет избыточного накопления окисленной формы фолата.
- **Антрациклины.** Имеют в своем составе антрациклиновое кольцо, которое способно взаимодействовать с ДНК. Считается также, что они способны ингибировать топоизомеразу-II и образовывать большое количество свободных радикалов, которые, в свою очередь, также могут повреждать структуру ДНК.

Механизм действия препаратов (продолжение)

- **Винкалкалоиды.** Названы так в честь растения *Vinca rosea*, из которого они получены. Механизм их действия объясняется возможностью связывания белка тубулина, формирующего цитоскелет клетки. Цитоскелет необходим клетке и в фазе покоя и при митозе. Отсутствие цитоскелета нарушает правильное расхождение хромосом в процессе деления, что в итоге приводит клетку к гибели. Более того, злокачественные клетки более чувствительны к виналкалоидам, чем здоровые клетки, т.к. комплекс «винка-тубулин» в опухолевой ткани более стабилен. Примеры препаратов: винбластин, винкристин, виндезин.
- **Препараты платины.** Платина относится к тяжелым металлам, а потому токсична для организма. Механизм действия схож с механизмом действия алкилирующих агентов. Попадая внутрь клетки препараты платины способны взаимодействовать с ДНК, нарушая ее структуру и функцию.
- **Этиподофиллотоксины.** Синтетические аналоги веществ из экстракта мандрагоры. Действуют на ядерный фермент топоизомеразу-II и собственно ДНК. Примеры препаратов: Этопозид, тенипозид.
- **Другие цитостатики.** Невзирая на различные пути воздействия, конечные точки приложения их напоминают уже перечисленные препараты. Часть из них по действию напоминает алкилирующие агенты (дакарбазин, прокарбазин), часть можно условно отнести к антиметаболитам (L-аспарагиназа, гидроксимочевина).

Алкилирующие соединения

- Хлорэтиламины: эмбихин, сарколизин, хлорамбуцил, мелфалан, ифосфамид, хлорбутин, циклофосфан, проспидин
- Этиленимины: тиофосфамид, альтретамин
- Производная метансульфоновой кислоты: миелосан
- Производные нитрозомочевины: стрептозоцин, ломустин, кармустин, нимустин
- Триазины: дакарбазин, прокарбазин, темозоламид (Темодал)
- Соединения платины: цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

- **Пауль Эрлих в 1898 г.** разработал первый противоопухолевый препарат — метилнитрозомочевину.
- Во время войны 1914-1918 гг. в качестве кожно-нарывного отравляющего вещества на Западном фронте был использован иприт. Попадая на кожу, он вызывал тяжелые кожные поражения, а при вдыхании — отек легких.
- В **США** в 1943 г. было получено производное иприта — азотиприт (мехлорэтамин). Когда случайно было обнаружено, что при воздействии на организм он вызывал лимфопению, этот агент стали использовать для лечения пациентов со злокачественными лимфопролиферативными расстройствами; в результате наступало частичное или полное выздоровление, хотя и временное. Мехлорэтамин, мелфалан, циклофосфамид, хлорамбуцил и ифосфамид получили широкое клиническое применение.
- Препараты нитрозомочевины кармустин, ломустин обладают выраженными липофильными свойствами и легко проникают через гематоэнцефалический барьер, поэтому их используют для лечения опухолей головного мозга.

Алкилирующие средства

- Алкилирующие средства — неоднородная группа соединений, которые способны *in vivo* вызывать присоединение алкильных групп к ДНК и другим макромолекулам. Активность препарата зависит от его физических и химических свойств — липофильности, способности проникать через биологические мембраны, устойчивости в водном растворе и сродства к различным участкам макромолекул. Некоторые наиболее эффективные препараты, например циклофосфамид и производные нитрозомочевины, приобретают способность к алкилированию лишь *in vivo* в результате сложных химических превращений.

Эффект алкилирующих средств

- Основной фармакологический эффект алкилирующих средств — нарушение репликации ДНК и деления клеток. Способность этих препаратов повреждать ДНК в быстро делящихся клетках объясняет как их противоопухолевое действие, так и многие побочные эффекты. В первую очередь страдают ткани с высоким пролиферативным индексом, но некоторые препараты повреждают и те ткани, где этот индекс невелик (печень, почки), а также зрелые лимфоциты. Хотя алкилированию подвергаются и покоящиеся клетки, цитотоксичность резко усиливается, если ДНК повреждается во время подготовки клетки к делению. Если системы репарации успевают устранить повреждение ДНК до начала деления, то гибели клетки не происходит.
- В отличие от многих других противоопухолевых препаратов алкилирующие средства действуют на клетки во всех периодах клеточного цикла. Тем не менее, это действие обычно проявляется при вступлении клетки в период S — клеточный цикл останавливается.
- Механизм гибели клетки при алкилировании ДНК детально не изучен. Показано, что в нормальных клетках костного мозга и слизистой ЖКТ повреждение ДНК вызывает остановку клеточного цикла на границе периодов G1 и S, после чего происходит репарация ДНК или, если ДНК повреждена слишком сильно, развивается апоптоз. Эти процессы регулирует белок p53, и при мутации или делеции гена TP53 опухолевые клетки избегают апоптоза и продолжают пролиферировать.

- Большинство клеток способно к репарации ДНК; по-видимому, репарация играет большую роль в низкой чувствительности покоящихся клеток к алкилирующим средствам, в избирательности действия этих средств на различные типы клеток и в развитии устойчивости. Алкилирование одной цепи ДНК обычно устраняется достаточно легко, но сшивка цепей, возникающая, например, при действии хлорэтиламинов, требует более сложных систем репарации. На фоне низких доз этих препаратов клетка может устранить часть сшивок, но при повышении дозы их число резко возрастает, вызывая распад ДНК
- Механизм проникновения алкилирующих средств в клетки-мишени изучен недостаточно. Хлорметин, по-видимому, попадает в клетки опухолей мышей путем активного транспорта, как аналог холина. Мелфалан, будучи аналогом фенилаланина, переносится по меньшей мере двумя системами активного транспорта, в норме переносимыми лейцином и другие нейтральные аминокислоты. Липофильные препараты (производные нитрозомочевины, кармустин и ломустин) проникают в клетки путем диффузии.

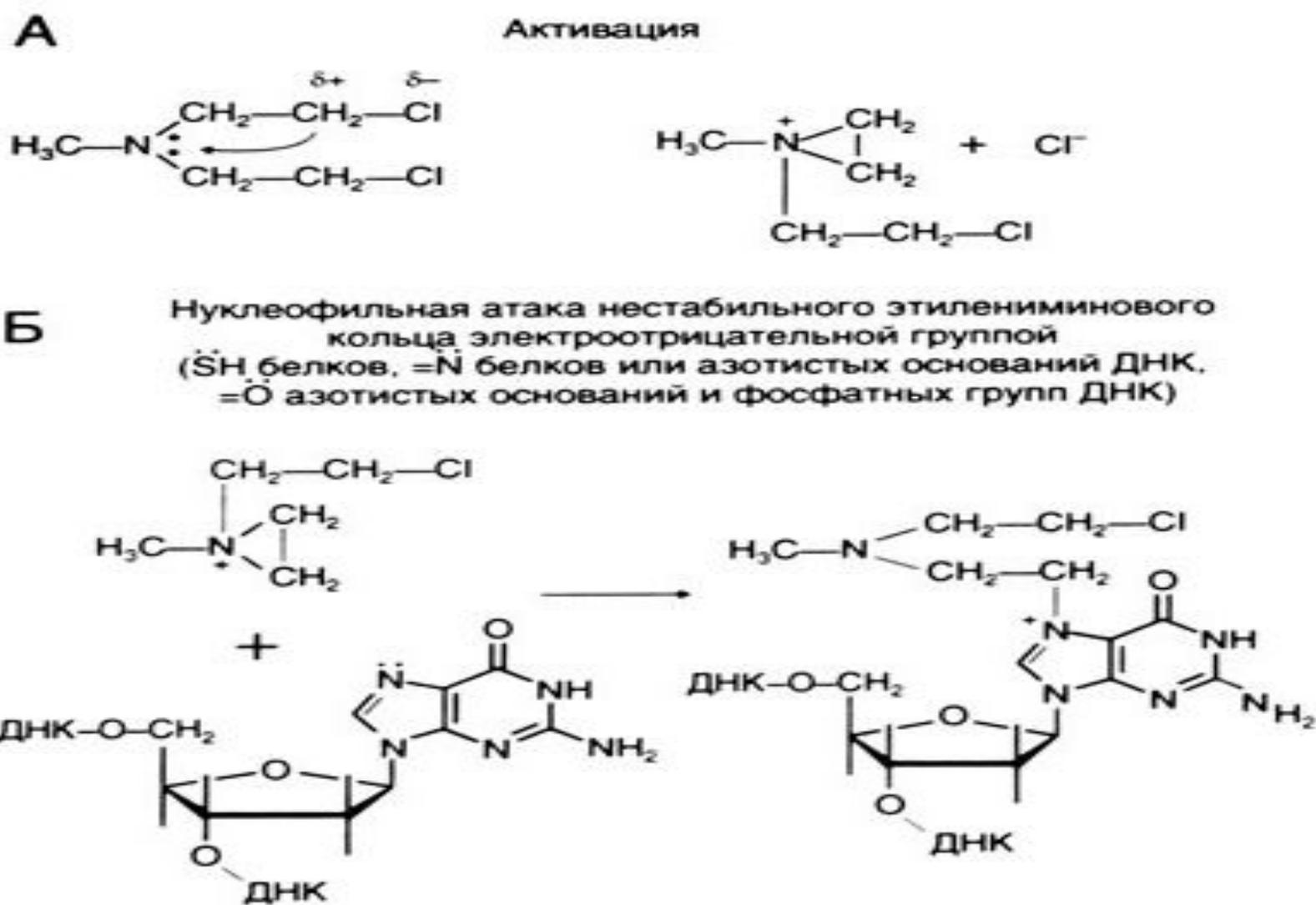


Рисунок 52.1. Механизм действия алкилирующих средств.

Побочные эффекты алкилирующих препаратов

- Большинство препаратов сильно угнетают кроветворение, в меньшей степени страдают слизистые. Хлорметин, мелфалан, хлорамбуцил, циклофосфамид и ифосфамид вызывают раннюю нейтропению: число нейтрофилов снижается до минимума на 6—10-е сутки и восстанавливается на 14—21-е сутки. Циклофосфамид реже других препаратов вызывает тромбоцитопению. Кармустин и ломустин вызывают отсроченную тромбоцитопению и нейтропению, которые достигают максимума через 4—6 нед и затем постепенно проходят.
- Алкилирующие средства угнетают клеточный и гуморальный иммунитет, поэтому их применяют при аутоиммунных болезнях. На фоне стандартных доз угнетение иммунитета обратимо.
- Кроме системы кроветворения алкилирующие средства поражают быстро делящиеся клетки слизистых, вызывая стоматит и слущивание слизистой кишечника. Особенно важную роль поражение слизистой ЖКТ играет при высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга, поскольку это осложнение чревато развитием сепсиса.
- Все алкилирующие средства вызывают пневмосклероз, длительное лечение производными нитрозомочевины чревато почечной недостаточностью, ифосфамид в высоких дозах часто поражает ЦНС, вызывая эпилептические припадки, кому и иногда смерть. При метаболизме циклофосфамида и ифосфамида образуется акролеин, вызывающий поражение почек и тяжелый геморрагический цистит. Предотвратить последний помогает месна (2-меркапто-этансульфонат) — она содержит сульфгидрильную группу и связывает акролеин в моче.

Антиметаболиты

- Антагонисты фолиевой кислоты: метотрексат, пеметрексед (алимта)
- Антагонисты пурина: меркаптопурин, тиогуанин, флударабин
- Ингибиторы тимидилатсинтазы: Ралтитрексед (Томудекс)
- Антагонисты пиримидина:

Фторпиримидины: фторурацил, фторафур, тегафур/урацил (УФТ), капецитабин (Кселода)

Аналоги цитидина: цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)

Механизм действия

- Фолиевая кислота вначале должна быть восстановлена дигидрофолатредуктазой до ТГФК, после чего может присоединять различные одноуглеродные группы и переносить их на другие молекулы. Метотрексат и другие антагонисты фолиевой кислоты с высоким сродством к дигидрофолатредуктазе нарушают образование ТГФК, вызывая дефицит восстановленных фолатов и накопление токсичных полиглутаматов и гидрофолиевой кислоты. При этом тормозятся реакции переноса одноуглеродных групп, необходимые для синтеза пуринов и дТМФ; в итоге нарушаются синтез нуклеиновых кислот и другие обменные процессы. Токсическому действию метотрексата препятствует фолинат кальция (кальциевая соль 5-формил-ТГФК), который попадает в клетку с помощью переносчика восстановленных фолатов и превращается в другие производные ТГФК.
- Как большинство антиметаболитов, метотрексат лишь отчасти избирателен в отношении опухолевых клеток и поражает также быстро пролиферирующие нормальные клетки, в том числе костного мозга и слизистой ЖКТ. Антагонисты фолиевой кислоты действуют в периоде S и наиболее активны в отношении клеток, находящихся в логарифмической фазе роста.

Побочные эффекты

- Основные побочные эффекты метотрексата и других антагонистов фолиевой кислоты связаны с поражением быстро пролиферирующих клеток костного мозга и слизистых. Стоматит и угнетение кроветворения (в частности, тромбоцитопения) достигают максимума на 5—10-е сутки после введения препарата. В тяжелых случаях возможны спонтанные кровотечения и угрожающие жизни инфекции, поэтому иногда таким больным проводят профилактическое переливание тромбоцитарной массы, а при лихорадке назначают антибиотики широкого спектра действия. Если выведение метотрексата не нарушено, побочные эффекты обычно проходят в течение 2 нед, но при почечной недостаточности выведение препарата нарушается и развивается стойкое угнетение кроветворения. В связи с этим дозу метотрексата при ХПН снижают пропорционально уменьшению СКФ.
- Метотрексат может вызвать пневмонит: в легких возникают очаговые инфильтраты, быстро исчезающие при отмене препарата; повторное лечение иногда проходит без этого осложнения. Предположение, что пневмонит имеет аллергическую природу, пока не доказано.
- Важнейший побочный эффект в случае длительного назначения метотрексата (при псориазе и ревматоидном артрите) — фиброз и цирроз печени. У больных псориазом, получавших метотрексат внутрь в течение 6 мес и более, риск портального фиброза был выше, чем на фоне другого лечения. Это осложнение требует отмены препарата. Высокие дозы метотрексата могут вызвать преходящее повышение активности печеночных ферментов, но риск стойких изменений невелик.
- Кроме того, метотрексат вызывает алопецию, дерматит, поражение почек, нарушение овуляции и сперматогенеза, а также обладает тератогенным действием.

Фторпиримидины – механизм действия

- **Механизм действия.** Для проявления цитотоксического действия фторурацил нуждается в активации путем рибозилирования и фосфорилирования. Существует несколько путей образования фтор-УМФ из фторурацила. Другие изменения, в том числе встраиваться в РНК. Ключевую роль для цитотоксического действия играют превращение фтор-УМФ во фтор-УДФ, восстановление фтор-УДФ рибонуклеозидци-фосфатредуктазой до фтордезокси-УДФ и последующее дефосфорилирование до фтордезокси-УМФ — мощного ингибитора тимидилатсинтазы..
- Фтордезокси-УМФ образует ковалентные связи с тимидилатсинтазой и 5,10-метилтен-ТГФК.



Другие механизмы действия фторурацила:

- Нарушение процессинга РНК
- Включение в ДНК

Рисунок 52.10. Точка приложения фтордезокси-УМФ. ДГФК – дигидрофолиевая кислота, дТМФ – дезокси-ТМФ, дТТФ – дезокси-ТТФ, дУМФ – дезокси-УМФ.

Взаимодействие фторпиримидинов с препаратами

Препарат	Предполагаемые механизмы взаимодействия
Цисплатин	Фторурацил нарушает репарацию вызванных цисплатином разрывов цепей ДНК. Цисплатин усиливает ингибирование тимидилатсинтазы, повышая запасы восстановленных фолатов
Интерфероны	Способствуют активации фторурацила. Препятствуют повышению синтеза тимидилатсинтазы
Фолинат кальция	Усиливает ингибирование тимидилатсинтазы, повышая запасы восстановленных фолатов

Применение фторпиримидинов

- Фторурацил вызывает ремиссию у 10—20% больных с метастазирующими опухолями молочной железы и ЖКТ; кроме того, эффективен при раке яичников, шейки матки, мочевого пузыря, предстательной и поджелудочной желез и ротоглотки.
- Больным в удовлетворительном состоянии (без истощения и нарушения кроветворения) фторурацил назначают еженедельно по 750 мг/м² (без фолината кальция) или по 500—600 мг/м² (с фолином кальция), лечение длится 6—8 нед. Другая схема — по 500 мг/м²/сут в течение 5 сут с повторением курса каждый месяц, при сочетании с фолином кальция дозу снижают до 375—425 мг/м² из-за риска стоматита и поноса. Кроме того, фторурацил вводят путем длительной в/в инфузии: продолжительностью до 21 сут (по 300 мг/м²/сут) или в течение 48 ч с повторением курса каждые 2 нед..

Фторурацил, Капецитабин

- Капецитабин показан при химиотерапии метастазирующего рака молочной железы при неэффективности паклитаксела с антрациклинами, рак толстого кишечника . Его назначают внутрь (2500 мг/м²/сут в 2 приема во время еды) в течение 2 нед, после чего делают перерыв на 1 нед. Этот цикл повторяют еще два раза.
- Фторурацил обладает радиосенсибилизирующим действием и назначается на фоне облучения при местнораспространенных опухолях головы и шеи, раке пищевода, легкого и прямой кишки.

Фторурацил, Капецитабин

- **Побочные эффекты.** Фторурацил имеет побочные эффекты, которые обычно проявляются поздно, и в начале лечения сложно предсказать их риск и тяжесть. В первую очередь появляются снижение аппетита и тошнота, за ними следуют стоматит и понос, развитие которых указывает на то, что введена уже достаточная доза. Поражение слизистых на всем протяжении ЖКТ может вести к профузному поносу, шоку и смерти, особенно при длительной инфузии фторурацила или его сочетании с фолинатом кальция. При введении фторурацила в/в струйно на первый план выходит угнетение кроветворения. Число лейкоцитов достигает минимума через 9—14 сут после первого введения препарата, иногда наблюдаются также тромбоцитопения и анемия. Возможны выпадение волос вплоть до полной алопеции, поражение ногтей, дерматит, гиперпигментация и атрофия кожи. Наблюдается кардиотоксическое действие, особенно острая боль в груди с признаками ишемии на ЭКГ. Ввиду узкого терапевтического диапазона фторпиримидинов лечение должно проводиться под контролем опытного химиотерапевта.
- Побочное действие капецитабина в целом то же, что и фторурацила (понос, угнетение кроветворения); несколько чаще встречается прогрессирующая ладонно-подошвенная эритро-дизестезия — покраснение, шелушение, боль и парестезия кистей и стоп.

Антибиотики с противоопухолевой активностью

- Актиномицины: дактиномицин
- Антрациклины: рубомицин, доксорубицин (адриамицин), эпирубицин (Фарморубицин), карминомицин, пегилированный липосомальный доксорубицин (Келикс)
- Антрацендионы: митоксантрон (Новантрон)
- Флеомицины: блеомицин, блеомицетин
- Производные ауреловой кислоты: оливомицин
- Другие: брунеомицин, митомицин

Антрациклины

- Антрациклины и их производные относятся к наиболее мощным противоопухолевым препаратам. Даунорубин и доксорубин выделяют из культур *Streptomyces peucetius caesius*. Спектр активности доксорубина включает многие солидные опухоли. Существенным недостатком антрациклинов является их кардиотоксичность, приводящая к развитию дилатационной кардиомиопатии, часто необратимой.
- **Механизм действия.** Описано несколько биохимических нарушений, вызываемых антрациклинами и антрацендионами, каждое из которых или все в совокупности могут лежать в основе лечебного и токсического действия этих препаратов. Антрациклины и их аналоги вклиниваются в молекулу ДНК, вызывая нарушение репликации и транскрипции, одно- и двухцепочечные разрывы ДНК, сестринские хроматидные обмены, оказывая тем самым мутагенное и канцерогенное действие на клетку. Разрывы ДНК возникают за счет связывания противоопухолевых препаратов с комплексом, состоящим из ДНК-топоизомеразы II и ДНК, что препятствует устранению разрывов ДНК, созданных ферментом. Благодаря хиноновым группам антрациклины образуют свободные радикалы в растворе, а также в нормальных и опухолевых клетках. В присутствии НАДФН они восстанавливаются НАДФН-оксидазой в нестабильные семихиноны, которые быстро реагируют с кислородом, образуя супероксидные радикалы. Последние способны превращаться в перекись водорода и гидроксильные радикалы, которые окисляют азотистые основания ДНК. Выработка свободных радикалов существенно ускоряется при взаимодействии доксорубина с ионами железа.

Блеомицины

- Группа антибиотиков, повреждающих ДНК. Умезава и сотр. впервые выделили их из культуры *Streptomyces verticillus*. Препарат блеомицин содержит смесь блеомицинов А2 и В2, которые представляют собой гликопептиды, связывающие медь. Блеомицины различаются только структурой концевого карбоксиамида, которую можно изменить путем добавления в питательную среду различных аминов. Интерес к блеомицинам привлекла их высокая активность при плоскоклеточном раке легкого, раке шейки матки, опухолях головы и шеи, а также при лимфомах и опухолях яичка. Эти препараты слабо подавляют кроветворение и иммунитет, однако вызывают необычное поражение кожи и легких. Поскольку блеомицины отличаются от других противоопухолевых препаратов по токсичности и механизму действия, они играют важную роль в полихимиотерапии.
- **Механизм действия.** Блеомицин имеет ряд любопытных биохимических свойств, но его цитотоксическое действие связано с окислением дезоксирибозы цТМФ и других нуклеотидов с образованием одно- и двухцепочечных разрывов ДНК. In vitro блеомицин вызывает задержку клеток в периоде G₂, во многих из них возникают хромосомные aberrации, включая разрывы, делеции, фрагментацию, а также транслокации. Блеомицин вызывает разрывы ДНК в присутствии ионов Fe²⁺ и кислорода и переносит электроны с Fe на кислород, образуя свободные
- **Применение.** Блеомицин назначают по 10—20 мг/м² в/в или в/м еженедельно или 2 раза в неделю. Кроме того, возможно введение п/к, внутривенно и внутривезикулярно. При общей дозе выше 250 мг резко возрастает риск поражения легких, поэтому такие дозы следует применять с большой осторожностью. Впрочем, поражение легких иногда наблюдается и при более низких дозах (см. ниже).
- Блеомицин хорошо помогает при герминогенных опухолях яичка и яичников. Его сочетание с цисплатином и этопозидом или винбластином позволяет излечивать опухоли яичка; в комбинации с цисплатином и другими препаратами он высокоэффективен при плоскоклеточном раке, включая опухоли головы и шеи, пищевода и половых органов. Блеомицин часто включают в состав схем полихимиотерапии лимфогранулематоза и лимфом.
-

Побочные эффекты блеомицина

- Блеомицин мало влияет на кроветворение. Основное побочное действие блеомицина — поражение легких, вплоть до угрожающего жизни пневмосклероза. Вначале появляются сухой кашель и крепитация, а на рентгенограмме — диффузная инфильтрация в нижних отделах легких, напоминающая интерстициальную пневмонию и раковый лимфангиит. В дальнейшем могут появиться пневмосклероз, полости в легких, ателектазы (вплоть до долевых) и даже ограниченные затемнения легочных полей. Блеомицин вызывает поражение легких в 5—10% случаев, причем 1% больных умирает именно от этого осложнения. У большинства больных, перенесших пневмонит, функция легких обычно значительно улучшается, но пневмосклероз бывает необратимым. Исследование функции внешнего дыхания не позволяет выявить поражение легких на ранней стадии; в частности, диффузионная способность легких снижается лишь при общей дозе блеомицина выше 250 мг. Риск поражения легких зависит от дозы и резко возрастает при дозах выше 250 мг. Другие факторы риска — возраст старше 70 лет, сопутствующие болезни легких, а также разовые дозы выше 30 мг/м². Высокая во время анестезии или ИВЛ могут вызвать или усугубить поражение легких у больных, ранее получавших блеомицин. Специфических методов лечения этого осложнения нет, проводится обычная симптоматическая терапия. Эффективность глюкокортикоидов не доказана. Другие побочные эффекты блеомицина — лихорадка, головная боль, тошнота и рвота.

- **Механизм действия.** Митомицин активируется в клетке путем ферментативного или спонтанного восстановления хинонового кольца и отщепления метоксигруппы и становится моно-или бифункциональным алкилирующим средством (Verweij et al., 2001). In vitro восстановление наблюдалось преимущественно в условиях гипоксии. Митомицин образует сшивки ДНК между атомом N-6 аденина и атомами O-6 или N-7 гуанина, нарушает репликацию, вызывает одно- и двухцепочечные разрывы ДНК. Он обладает сильным радиосенсибилизирующим действием, а у грызунов оказывает тератогенное и канцерогенное действие. Механизмы устойчивости включают нарушение активации, инактивацию восстановленного хинонового кольца и выведение из клетки под действием Р-гликопротеида (Dorr, 1988; Crooke and Bradner, 1976).

Применение. Митомицин вводят по 6—10 мг/м² в/в струйно с интервалами в 6 нед, обычно в сочетании с другими цитостатиками. В дальнейшем дозу корректируют в зависимости от картины крови. Попадание препарата в подкожную клетчатку вызывает тяжелые местные реакции. Кроме того, митомицин применяется внутривенно при поверхностных опухолях мочевого пузыря (Voccardo et al., 1994).

- Различные сочетания митомицина с фторурацилом, цисплатином и доксорубицином используют при раке шейки матки, желудка, толстой кишки, молочной железы, мочевого пузыря, легкого и опухолях головы и шеи. Митомицин обладает радиосенсибилизирующим действием, поэтому сочетания химиотерапии митомицином с лучевой терапией продолжают привлекать внимание исследователей.
- **Побочные эффекты.** Основное значение имеет угнетение кроветворения с выраженными лейкопенией и тромбоцитопенией; на фоне высоких доз иногда наблюдается отсроченная кумулятивная панцитопения с восстановлением числа форменных элементов крови лишь через 6—8 нед. Наблюдаются также тошнота, рвота, понос, стоматит, дерматит, лихорадка и недомогание. Наиболее опасное побочное действие — гемолитико-уремический синдром, связанный с повреждением эндотелия: при общей дозе более 50 мг/м² могут внезапно развиться гемолиз, неврологическая симптоматика, интерстициальная пневмония и повреждение почечных клубочков с ОПН. При общей дозе 70 мг/м² и более риск ОПН достигает 28% (Valavaara and Nordman, 1985). Лечение гемолитико-уремического синдрома не разработано, переливание крови чревато отеком легких. Митомицин вызывает пневмосклероз; при общей дозе более 30 мг/м² изредка возникает сердечная недостаточность (Verweij et al., 1988). Наконец, митомицин усиливает кардиотоксичность доксорубицина (Bachuret al., 1978).

-

Препараты растительного происхождения

Ингибиторы митоза:

- Винкаалкалоиды (торможение образования митотического веретена) - алкалоиды барвинка розового: винбластин, винкристин, винорельбин (Навельбин)
- Алкалоиды тисового дерева (таксаны) – стабилизаторы полимеризации трубочек: паклитаксел (таксол), доцетаксел (таксотер), NAB-паклитаксел (Абраксан)
- Эпотилоны: Иксабепилон (Икземпра)

Ингибиторы топоизомераз ДНК:

Ингибиторы топоизомеразы I – топотекан (Гикамптин), иринотекан (Кампто)

Ингибиторы топоизомеразы II - подофиллотоксины: этопозид, тенопозид

Алкалоиды безвременника великолепного: колхамин, колхицин

Алкалоид, влияющий на транскрипцию ДНК: трабектедин (Йонделис)

Алкалоиды розового барвинка

- **Историческая справка.** В фольклоре различных стран описаны целебные свойства розового барвинка (*Catharanthus roseus*, прежнее название *Vinca rosea*), растения семейства кутровых. Экстракты розового барвинка испытывались как сахаропонижающие средства, однако было замечено, что они вызывали лейкопению и аплазию костного мозга у крыс. Из этих экстрактов были выделены димерные алкалоиды винбластин, винкрестин, винлейрозин и винрозидин. Два из них — винбластин и винкрестин — сейчас играют важную роль в лечении лейкозов, лимфом и опухолей яичка. Полусинтетический препарат винорельбин применяют при раке легкого и молочной железы. Алкалоиды розового барвинка обладают мощным и избирательным противоопухолевым действием, но сильно отличаются по влиянию на нормальные ткани. Винкрестин входит в стандартные схемы химиотерапии лейкозов и солидных опухолей у детей и часто применяется при лимфомах у взрослых. Благодаря слабому угнетению кроветворения он имеет большое значение для полихимиотерапии лейкозов и лимфом. Винбластин показан при опухолях яичка и лимфомах, а также в качестве химиотерапии второй линии при солидных опухолях. Отсутствие нейротоксичности делает винбластин ценным препаратом при опухолях яичка (в сочетании с цисплатином) и рецидивирующих лимфомах. К винорельбину чувствительны немелкоклеточный рак легкого и рак молочной железы; по мере проведения новых испытаний показания к винорельбину расширяются. Винорельбин обладает низкой нейротоксичностью и умеренно угнетает кроветворение.
Источник:
- Все алкалоиды розового барвинка нейротоксичны, а винкрестин обладает характерным кумулятивным действием. Первыми и наиболее частыми симптомами являются онемение и покалывание в конечностях и утрата сухожильных рефлексов, затем присоединяется мышечная слабость. Расстройства чувствительности обычно не требуют немедленного снижения дозы, однако при двигательных нарушениях в большинстве случаев приходится отменять препарат. Изредка развивается паралич голосовых складок и глазодвигательных мышц. Высокие дозы винкрестина вызывают тяжелые запоры. Неумышленное инт-ратекальное введение винкрестина вызывает тяжелое поражение ЦНС с эпилептическими припадками и комой, обычно ведущее к смерти (Williams et al., 1983).

Механизмы устойчивости

- . Несмотря на структурное сходство разных алкалоидов розового барвинка, полной перекрестной устойчивости к ним не наблюдается. Однако после лечения лишь одним природным цитостатиком клетки могут становиться полирезистентными, то есть нечувствительными сразу ко многим препаратам различного строения. Так развивается перекрестная устойчивость к алкалоидам розового барвинка, эпиподофиллотоксинам, таксанам и антрацикпинам. В культуре полирезистентных клеток обнаружены изменения хромосом, свидетельствующие об амплификации генов, и повышение уровня Р-гликопротеида — мембранного белка, активно выводящего препараты из. Антагонисты кальция, например верапамил, способны устранять полирезистентность такого типа. Полирезистентность может быть связана и с белками-переносчиками семейства MRP (Multidrug Resistance-associated Protein). Наконец, устойчивость к алкалоидам розового барвинка вызывают мутации, приводящие к нарушению связывания р-тубулина с препаратами. Побочные эффекты. При лечении винбластином или винорельбином лейкопения достигает максимума через 7—10 сут. Обычные дозы винкристина (1,4—2 мг/м²) мало влияют на кроветворение. Все три препарата вызывают алопецию, а при попадании в ткани — некроз.

Винбластин

- Винбластин (в сочетании с блеомицином и цисплатином) наиболее эффективен в качестве индукционной химиотерапии метастазирующих опухолей яичка, однако сейчас вместо него все шире применяют этопозид. Винбластин активен при лимфомах, особенно при лимфогранулематозе, вызывая ремиссии в 50—90% случаев. Многие лимфомы сохраняют чувствительность к винбластину на фоне устойчивости к алкилирующим средствам. Кроме того, этот препарат помогает при саркоме Капоши, нейробластоме, раке молочной железы, хориокарциноме
- **Побочные эффекты.** Кроме миело- и нейротоксичности препарат иногда оказывает побочное действие на ЖКТ, вызывая потерю аппетита, тошноту, рвоту и понос. Изредка встречаются алопеция, стоматит и дерматит. Попадание препарата под кожу вызывает ограниченное воспаление и флебит. Местное введение гиалуронидазы и теплый компресс помогают предупредить эти явления за счет более быстрого удаления препарата из области введения.

Паклитаксел

- Паклитаксел был выделен из коры коротколистного тиса *Taxusbrevifolia*. Препарат нарушает митоз, но, в отличие от алкалоидов розового барвинка и колхицина, он не ингибирует, а стимулирует сборку микротрубочек. Это основной препарат для полихимиотерапии устойчивых к цисплатину опухолей — рака яичников, молочной железы, легкого, пищевода, мочевого пузыря, а также опухолей головы и шеи. Дозы, способы введения и сочетания паклитаксела с другими препаратами продолжают изучаться

Структурно-функциональная зависимость. Паклитаксел — дитерпеноидное соединение, которое включает таксановое ядро и боковую цепь у атома С-13, необходимую для противоопухолевого действия. Путем модификации этой цепи был получен более активный препарат — доцетаксел, эффективный при раке молочной железы и яичников. Изначально паклитаксел выделяли из коры тиса, но сейчас его получают в больших количествах полусинтетическим путем — из 10-дезацетил баккатина, содержащегося в листьях тиса. Осуществлен и полный синтез паклитаксела. Паклитаксел гидрофобен и поэтому вводится с растворителем, содержащим 50% этилового спирта и 50% полиоксиэтилированного касторового масла (кремофор EL). Последнее часто вызывает аллергические реакции, поэтому перед введением паклитаксела назначают H₁- и H₂-блокаторы и глюкокортикоиды

Механизм действия

- Внимание к паклитакселу привлекла его способность вызывать сборку микротрубочек при низкой температуре и в отсутствие ГТФ. Препарат связывается с Р-тубулином и препятствует разборке микро-трубочек, из-за чего в клетке накапливаются пучки микротрубочек и их конгломераты причудливой формы, а клеточный цикл останавливается в митозе. Цитотоксичность паклитаксела зависит от его концентрации и продолжительности действия. Его эффект уменьшают препараты, блокирующие клеточный цикл в периоде S и препятствующие началу митоза. Идет поиск оптимальных сочетаний паклитаксела с другими противоопухолевыми препаратами, включая доксорубицин и цисплатин. Отмечено, что введение паклитаксела после цисплатина замедляет элиминацию паклитаксела и усиливает токсичность по сравнению с обратной последовательностью введения.
- Показано, что устойчивость к паклитакселу некоторых линий опухолевых клеток связана с усилением экспрессии гена ABCB1, кодирующего Р-гликопротеид, и с мутациями гена Р-тубулина. Клиническое значение этих находок не ясно. Паклитаксел вызывает апоптоз, но его активность в отношении экспериментальных опухолей не требует присутствия нормального белка p53. Фармакокинетика. Паклитаксел вводят путем в/в инфузии продолжительностью 3 или 24 ч с интервалами в 3 нед или путем в/в инфузии продолжительностью 1 ч еженедельно.

- **Применение.** Паклитаксел назначают при метастазирующем раке яичников и молочной железы, он также высокоактивен в составе индукционной и адъювантной полихимиотерапии рака молочной железы (McGuire et al., 1996; Seidman, 1998). В зависимости от схемы и предыдущего лечения химиотерапия второй линии, включающая паклитаксел, вызывает ремиссию у 20—30% больных. Кроме того, паклитаксел эффективен при раке легкого, пищевода, мочевого пузыря и опухолях головы и шеи (Redman et al., 1998).
- **Побочные эффекты.** Основное значение имеет угнетение кроветворения: нейтропения обычно возникает через 8—11 сут и проходит в течение 3-й недели после введения препарата. На фоне препаратов Г-КСФ хорошо переносятся дозы до 250 мг/м² (в виде инфузии в течение 24 ч); в таких случаях на первый план выходит нейротоксичность (Kohn et al., 1994). Высокие дозы могут вызвать тяжелую сенсорную полинейропатию по типу «носков» и «перчаток», особенно при диабетической или алкогольной нейропатии в анамнезе. На протяжении нескольких суток после введения препарата часто наблюдается миалгия. Инфузии в течение 72 и 96 ч и еженедельное введение вызывают выраженный стоматит.
- Менее длительные инфузии паклитаксела (в течение 1—6 ч) раньше часто приводили к аллергическим реакциям, но назначение дексаметазона, дифенгидрамина и H₂-блокаторов резко снижает их риск. Если инфузия продолжается 96 ч, то премедикация не требуется. Если инфузия продолжается 3 или 24 ч, то нередко возникает бессимптомная брадикардия, иногда отмечаются пароксизмы бессимптомной желудочковой тахикардии, проходящие без лечения.
-

Подофиллотоксины

- Подофиллотоксин, выделяемый из подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum*), использовался североамериканскими индейцами и первыми поселенцами как рвотное, слабительное и противоглистное средство. Два полусинтетических гликозида подофиллотоксина — этопозид и тенипозид — активны при ряде злокачественных новообразований, включая лейкозы у детей, лимфогранулематоз, крупноклеточные лимфомы, опухоли яичка и мелкоклеточный рак легкого. Подофиллотоксин, подобно алкалоидам розового барвинка, связывается с тубулином (но на другом участке), однако этопозид и тенипозид в обычных концентрациях на микротрубочки не действуют **Механизм действия.** Этопозид и тенипозид близки по механизму действия и спектру противоопухолевой активности. Они образуют тройной комплекс с ДНК-топоизомеразой II и ДНК. При этом фермент разрезает обе цепи ДНК, однако раскручивания суперспирали ДНК с последующим устранением разрыва не происходит. Фермент остается связанным со свободным концом ДНК, поэтому в клетке накапливаются разрывы ДНК и в итоге она гибнет. Эпиподофиллотоксины наиболее активны в периодах S и G2. Причины устойчивости к этим препаратам — амплификация гена ABCB1, кодирующего P-гликопротеид, мутации или снижение активности ДНК-топоизомеразы II, а также мутации гена TP53, необходимого для апоптоза.

Этопозид

Применение. При опухолях яичка этопозид вводят в/в по 50—100 мг/м² ежедневно в 1—5-й дни курса или по 100 мг/м² в 1,3 и 5-й дни. При мелкоклеточном раке легкого его вводят в/в по 50—120 мг/м² ежедневно в 1—3-й дни курса или назначают внутрь по 50 мг/сут в течение 21 сут. Курсы повторяют каждые 3—4 нед. Препарат вводят медленно, в течение 30—60 мин, чтобы избежать артериальной гипотонии и бронхоспазма, по-видимому, вызываемых растворителями (в воде этопозид растворяется плохо). Этопозид в основном применяют при опухолях яичка (в сочетании с блеомицином и цисплатином) и мелкоклеточном раке легкого (в сочетании с цисплатином и ифосфамидом). Кроме того, к этопозиду чувствительны лимфомы, острый миелолейкоз, а также саркома Капоши при. Так как основное побочное действие этопозид — угнетение кроветворения, он удобен для высокодозной химиотерапии: в сочетании с ифосфамидом и карбоплатином этопозид назначают в общей дозе 1,5—2 г/м²

Побочные эффекты. В первую очередь этопозид вызывает лейкопению, достигающую максимума на 10—14-е сутки и проходящую к 3-й неделе после окончания курса. Тромбоцитопения наблюдается реже и обычно выражена умеренно. Тошнота, рвота, стоматит и понос возникают примерно у 15% больных при в/в введении препарата и у 55% больных при приеме внутрь. Характерна преходящая алоpecia. Встречаются лихорадка, флебит, дерматит и аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. Поражение печени наблюдается в основном при высоких дозах.

Препараты платины

В 1965 г. Розенберг и сотр. обнаружили цитотоксическое действие комплексных соединений платины, показав, что ток, пропущенный между платиновыми электродами, погруженными в питательную среду, нарушает пролиферацию *Escherichia coli*. Вскоре выяснилось, что это обусловлено образованием неорганических соединений платины в присутствии ионов хлора и аммония. Наиболее активным из этих соединений оказался цисплатин, нашедший широкое клиническое применение. В дальнейшем было получено более 100 различных препаратов платины. Спектр активности цисплатина весьма широк, особую ценность представляет его действие на эпителиальные опухоли. Он служит основой схем химиотерапии, позволяющих излечивать опухоли яичка; препарат показал высокую активность при раке яичников, мочевого пузыря, пищевода, легких, а также при опухолях головы и шеи.

Механизм действия. Связавшись с ДНК, цисплатин нарушает репликацию и транскрипцию, а также вызывает мутации и разрыв цепи. Хотя четкая зависимость между связыванием препаратов платины с ДНК и их активностью не установлена, противоопухолевый эффект, по-видимому, зависит от способности клеток к образованию и накоплению комплексов платины с ДНК. Количественная оценка цитотоксического действия этих комплексов затруднена, так как сложно определить роль генетических особенностей и средовых факторов, действующих на нормальные и опухолевые клетки, а кроме того, роль других противоопухолевых препаратов, обычно назначаемых вместе с препаратами платины. Тем не менее, согласно экспериментальным исследованиям, решающее значение для цитотоксичности имеют сшивки между гуанином и аденином.

Цисплатин

- **Применение.** Цисплатин вводят по 20 мг/м² в/в ежедневно в течение 5 сут или по 100 мг/м² каждые 4 нед. Чтобы избежать поражения почек, перед цисплатином вводят 1—2 л физиологического раствора. Сам цисплатин разводят в 5% глюкозе или физиологическом растворе и вводят в течение 6—8 ч. Во время приготовления и введения раствора нельзя использовать иглы и другие приспособления, содержащие алюминий, так как последний инактивирует цисплатин.
- Комбинация цисплатина, блеомицина и этопозиды (или винбластин) излечивает опухоли яичка в 85% случаев. Цисплатин эффективен при раке яичников в сочетании с паклитакселом, циклофосфамидом или доксорубицином. Кроме того, к цисплатину чувствительны рак мочевого пузыря, рак тела матки, мелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи и некоторые солидные опухоли у детей. Наконец, цисплатин оказывает радиосенсибилизирующее действие.
- **Побочные эффекты.** Благодаря инфузионной терапии и диуретикам поражение почек на фоне цисплатина сейчас возникает намного реже. Однако ототоксическое действие при этом сохраняется. Оно проявляется звоном в ушах и снижением слуха в области высоких частот (4—8 кГц), бывает односторонним, носит кумулятивный характер и тяжелее протекает у детей. Почти всегда возникают выраженные тошнота и рвота, но их можно ослабить с помощью блокаторов серотониновых рецепторов и высоких доз глюкокортикоидов. Длительное лечение и высокие дозы ведут к нейропатии, она может прогрессировать даже после отмены препарата. Цисплатин умеренно угнетает кроветворение: наблюдаются преходящие лейкопения, тромбоцитопения и анемия. Часто наблюдаются электролитные нарушения, включая снижение концентрации магния, кальция, калия и фосфатов в крови. Гипокальциемия и гипомагниемия связаны с потерей этих ионов с мочой; эти нарушения могут сопровождаться тетанией. Рекомендуется следить за концентрацией магния в плазме. Описаны также гиперурикемия, эпилептические припадки, гемолитическая анемия и аритмии. В течение нескольких минут после введения возможны анафилактикоидные реакции, включая отек лица, бронхоспазм, тахикардию и снижение АД; в этих случаях показано в/в введение адреналина, глюкокортикоидов и H₁-блокаторов.

-

Карбоплатин

- Карбоплатин по механизму действия и спектру активности соответствует цисплатину. Однако эти препараты существенно различаются по строению, фармакокинетике и токсичности
- Карбоплатин менее активно, чем цисплатин, вступает в химические реакции и слабо связывается с белками плазмы. Поэтому кровь практически не содержит продуктов гидролиза карбоплатина, и почти весь препарат выводится почками в неизменном виде; $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Платина карбоплатина, ковалентно связанная с белками плазмы, выводится медленнее ($T_{1/2}$ составляет 5 сут и более).
- Карбоплатин переносится достаточно хорошо. Он реже, чем цисплатин, вызывает тошноту и рвоту, он также менее нейро-, ото- и нефротоксичен. Основное побочное действие — угнетение кроветворения, в первую очередь тромбоцитопения. При раке яичников (после циторедуктивной операции), немелкоклеточном раке легкого и поздней стадии мелкоклеточного рака легкого карбоплатин по эффективности не уступает цисплатину, но при герминогенных опухолях, раке пищевода и опухолях головы и шеи карбоплатин менее эффективен. Карбоплатин можно назначить онкологическим больным, которым противопоказан цисплатин, например при почечной недостаточности, упорной тошноте, значительном снижении слуха и нейропатии. Карбоплатин используют для высокодозной терапии с трансплантацией костного мозга или стволовых клеток крови. При почечной недостаточности дозу уменьшают пропорционально снижению СКФ. Предложена формула для расчета дозы карбоплатина :
- Доза (мг) = ПФК x (СКФ + 25).
- При монотерапии карбоплатином его доза рассчитывается для ПФК 5—7 мг I мин x мл⁻¹ (AUC)
- Карбоплатин вводят в/в не быстрее чем за 15 мин. Обычная доза — 360 мг/м² с интервалами в 4 нед. Карбоплатин используют прежде всего при раке яичников (в сочетании с паклитакселом или циклофосфамиллом), а также при раке легкого, мочевого пузыря, опухолях головы и шеи.
-

Оксалиплатин

- Основной побочный эффект — нейропатия, включающая парестезию и дизестезию в руках, ногах, глотке и во рту. Нейропатию часто провоцирует пребывание на холоде; она носит кумулятивный характер и при общей дозе 1560 мг/м² в той или иной степени наблюдается у 75% больных. Оксалиплатин умеренно угнетает кроветворение, а тошноту и рвоту позволяют предотвратить блокаторы серотониновых рецепторов. В присутствии ионов хлора и щелочей оксалиплатин неустойчив.
- Подобно цисплатину, оксалиплатин имеет широкий спектр активности; он эффективен при раке яичников, шейки матки и герминогенных опухолях. В отличие от цисплатина оксалиплатин (в сочетании с фторурацилом) нашел широкое применение при раке толстой кишки, вероятно, за счет того, что его действие не зависит от ферментов репарации неспаренных нуклеотидов

Другие средства

- Ферментный препарат: L-аспарагиназа
- Модификаторы биологических реакций:

Цитокины: интерферон-альфа (ИФНа) – Интрон А, Роферон А, Реаферон), Интерферон у
Интерлейкин (ИЛ) – алдеслейкин (ИЛ-2, Пролейкин)

Колонiestимулирующие факторы (КСФ):

- Г-КСФ – филграстим (Нейпоген), ленограстим (Граноцит), ПЭГ-фиграстим (Неуластин)
- ГМ-КСФ: мограмоcтим (Лейкомакс), эритропоэтины (эпрекс, рекормон), дарбэпоэтин (Аранепс)
- Мегакариоцитарный КСФ: опролвекин (ИЛ-11, Ньюмега)

Неспецифические иммуномодуляторы

- БЦЖ, иммунофан, полиоксидоний, ликопид, галавит

Бисфосфонаты: Золедроновая кислота (Зомета), памидроновая кислота (Аредиа), ибандроновая кислота (Бондронат), Клодроновая кислота

Резистентность к алкилирующим препаратам

- **Резистентность** к алкилирующим препаратам обусловлена несколькими факторами:
 - снижением транспорта через мембрану (например, мелфалан, цисплатин);
 - связыванием препарата посредством глутатион-S-трансферазы в цитоплазме и инактивированием;
 - метаболизмом с образованием неактивных продуктов (например, такими ферментами, как дегидрогеназа I, или же могут быть гидроксильированы хлорэтильные группы активных связывающих участков циклофосфамида или мелфалана).
- **Дозозависимый побочный эффект** всех алкилирующих агентов — миелосупрессия (снижение числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). Часто возникают тошнота и рвота, а также тератогенез и атрофия гонад, хотя в последнем случае эффект варьирует в зависимости от типа лекарства, лечения, схемы применения и пути введения. С лечением сопряжен также основной риск развития лейкозов и канцерогенеза. Другие побочные эффекты:
 - алопеция при использовании циклофосфамида;
 - интерстициальный пневмонит, вызываемый нитрозомочевинной и бусульфаном;
 - токсические явления со стороны почек и мочевого пузыря при введении циклофосфамида и ифосфамида.

Побочные эффекты противоопухолевых средств

	лейкопения	тромбоцитопения	рвота	нефротоксичность	раздражение	гепатотоксичность
Алкилирующие соединения	+	+	+	+		
Антиметаболиты	+	+		+		+
Растительные препараты	+	+	+		+	
Гормоны и антигормоны			+			
Ферменты						+
Цитокины	+	+	+	+		
Моноклональные антитела	+		+			

Нарушение фертильной функции

- Нарушение функции гонад при лечении злокачественной опухоли наиболее вероятно при использовании алкилирующих агентов и облучения. Этот эффект является дозозависимым.
- Примерно у 80% мужчин с болезнью Ходжкина, получавших комплексное лечение мехлорэтамином, винкристином, прокарбазином и преднизолоном, возникает олиго- или азооспермия, и около 50% выздоравливают в течение 4 лет. Главным виновником этого побочного эффекта служит прокарбазин.
- У женщин, получавших такую терапию, возникают аменорея, вагинальная атрофия и гипоплазия эндометрия, которые зависят от дозы и возраста. Вероятность необратимых изменений и наступления менопаузы, обусловленных недостаточностью яичников, увеличивается с возрастом. Причинами этих изменений чаще всего является применение алкилирующих агентов и облучения.

Канцерогенез, индуцированный химиотерапией

Канцерогенные химические вещества и некоторые лекарства могут вызвать рак. Одним из основных факторов, обуславливающих канцерогенные свойства, служит взаимодействие этих веществ с ДНК.

Риск возникновения опухолей при использовании лекарств может быть высоким, низким или неопределенным. Наиболее часто лекарственно индуцированные опухоли ассоциированы с применением противоопухолевых препаратов:

- Алкилирующие агенты особенно влияют на развитие опухолей гемопоетической системы.
- Используемые в низких дозах в течение длительного периода алкилирующие агенты с большой вероятностью могут вызвать лейкоз (обычно через 3-7 лет от начала лечения);
- В результате химиотерапии рака яичников частота возникновения острого нелимфоцитарного лейкоза (ОНЛ) возрастает в 27 раз;
- При лечении мелфаланом миеломы частота возникновения ОНЛ приблизительно через 4 года возрастает в 214 раз (17% общей частоты), однако через 20 лет после лечения рака молочной железы комбинацией циклофосфида, метотрексата и 5-фторурацила повышения частоты ОНЛ не наблюдали.
- Повышение частоты возникновения ранних лейкозов (например, ОНЛ менее чем через 2 года после лечения) с хромосомной транслокацией в 11q23 отмечено у пациентов, получавших препараты, действующие на топоизомеразу II, такие как этопозид и доксорубин.

Резистентность к химиотерапии. Фармакологические убежища

- Если **опухоль** некурабельна, определенная доля злокачественных клеток резистентна к лечению. Резистентность клеток, которая клинически проявляется во время инициального лечения, носит название резистентности de novo. Если же в результате лечения в опухоли сначала погибают нерезистентные клетки, такую резистентность называют приобретенной.
- **Резистентность de novo** может быть генетически обусловленной (т.е. клетки изначально резистентны) или возникать в результате того, что лекарства не способны действовать на клетки-мишени вследствие существования барьеров, например гематоэнцефалического (т.е. злокачественные клетки находятся в фармакологическом «убежище»).
- **Генетическая лекарственная резистентность de novo** — свойство индивидуальной клетки, передающееся ее потомкам. Одна из детально изученных форм генетической резистентности связана с появлением аномального механизма транспорта лекарств, в результате этого либо снижается поступление противоопухолевых препаратов в клетки, либо повышается выход этих препаратов из клеток через клеточную мембрану. Веществами-транспортёрами могут быть главным образом естественные продукты, например растительные алкалоиды (антрациклины, эпиподофиллотоксины, алкалоиды барвинка и паклитаксел). Множественная лекарственная резистентность возникает вследствие точковой мутации или амплификации гена *mdr 1*. Ген *mdr* является членом функционально разнообразного суперсемейства, гены которого кодируют трансмембранные транспортные белки и ионные каналы, в том числе гены мембранного белка резистентности и муковисцидоза.
- **Фармакологические «убежища»** — это недоступные для лекарств компартменты, защищенные гематоэнцефалическим и гематотестикулярным барьерами.
- **Фармакологические «убежища»** могут создаваться в солидных опухолях вследствие того, что кровоснабжение и диффузия лекарств (соответственно, их доступ к опухолевым клеткам) ограничены так называемым «палисадом» (расположение клеток опухоли последовательными рядами). Неподходящий местный ацидоз также может обусловить резистентность. Внеклеточный ацидоз внутри опухоли способен вызвать ионизацию препаратов с низкой величиной *КА* (например, в случае доксорубина) и уменьшить их проникновение в клетки через мембрану.

- Приобретенная лекарственная **резистентность** никогда не развивается у неопухолевых клеток. Приобретенная резистентность к противоопухолевым лекарствам — неточный термин, поскольку он не позволяет дифференцировать исходно существующую генетическую резистентность, которая становится очевидной лишь после гибели чувствительных клеток, и приобретенную генетическую резистентность, действительно индуцированную собственно химиотерапией или возникающую во время лечения спонтанно. Приобретенная резистентность никогда не развивается в нормальных клетках, а является свойством нестабильного мутабельного генома трансформированных злокачественных клеток. В клинических условиях приобретенная резистентность означает, что терапевтическое соотношение (соотношение между минимальной терапевтической и токсической дозами) не является стабильным.

Лекарственная резистентность

- Множественная приобретенная лекарственная резистентность экспрессируется как доминантный фенотип. Перенос гена может вызвать резистентность у злокачественных клеток. Количество Р-гликопротеина (P-GP170), обнаруженное на поверхности клеток, обладающих множественной лекарственной резистентностью, коррелирует со степенью резистентности. Экспрессия этого белка может быть повышена онкогенами, такими как Ras или мутантный p53.
- Мембранный белок резистентности представляет собой АТФ-связывающий белок плазматической мембраны молекулярной массой 190 000 кДа, обуславливающий приобретенную множественную лекарственную резистентность, подобную создаваемой MDR-белком P-GP170. В культуре ткани обнаружено уменьшение захвата препаратов вследствие делеции или изменения транспортного механизма
- Приобретенная резистентность может возникнуть вследствие усиления метаболизма препаратов в злокачественных клетках. Ферменты инактивируют многие препараты посредством окисления и восстановления, и их повышенная активность может инактивировать лекарственные вещества. Например, альдегиддегидрогеназа окисляет циклофосфамид с образованием его неактивных метаболитов/

- Изменение внутриклеточной концентрации белков-мишеней может привести к развитию приобретенной резистентности:
 - 1) повышение концентрации белка-мишени вследствие амплификации гена, например амплификации дигидрофолатредуктазы в резистентных к метотрексату клетках, может повысить уровень белка-мишени до такой степени, что он превысит способность захватывать препарат и связывать его для создания эффективной концентрации лекарства;
 - 2) снижение концентрации топоизомеразы уменьшает повреждение ДНК и изменяет цитотоксичность лекарств, которые используют топоизомеразу I или II как важный промежуточный продукт для повреждения ДНК и киллинга;
 - 3) компарментализация белков-мишеней, удаляющая их из участка цитотоксического взаимодействия, также может привести к резистентности.
- Измененные белки-мишени часто обнаруживаются у клеток опухолевых линий, обладающих высокой резистентностью. Мутации, в результате которых изменяется последовательность аминокислот белков-мишеней, могут модифицировать активный участок и снизить или устранить связывание препаратов, как это происходит в случае резистентности, опосредованной мутацией топоизомеразы I (камптотецины) и II (этопозид), дигидрофолатредуктазы (метотрексат) и тимидилатсинтетазы (5-фторурацил).
- Мутация, приводящая к формированию фенотипа множественной лекарственной резистентности, возникает поэтапно. Если в распоряжении врача есть два эффективных препарата, резистентность можно предотвратить или замедлить ее развитие, используя эти препараты попеременно.

RECIST 1.1 включает оценку основных (target lesions) и дополнительных (non-target lesions) очагов опухолевого поражения (роста).

Оценка основных очагов (количественная) осуществляется по критериям:

- **CR (полный ответ):** исчезновение всех основных очагов. Любой из увеличенных лимфатических узлов (основных или дополнительных) должен иметь короткую ось менее 10 мм;
- **PR (частичный ответ):** уменьшение суммы диаметров основных очагов не менее чем на 30%;
- **PD (прогрессирование заболевания):** увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов, которая в абсолютном выражении составляет не менее 5 мм; появление одного или нескольких новых очагов;
- **SD (стабилизация заболевания):** несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD.

Оценка дополнительных очагов (качественная):

- **CR:** исчезновение всех дополнительных очагов и нормализация уровня опухолевых маркеров. Все лимфатические узлы должны иметь размер менее 10 мм по короткой оси;
- **Non-CR/Non-PD:** сохранение одного или нескольких основных очагов и/или сохранение уровня опухолевого маркера выше нормы;
- **PD:** однозначная прогрессия дополнительных очагов, появление одного или нескольких новых очагов.

Grade refers to the severity of the AE (adverse events)

Grades

Displays Grades 1 through 5 with unique clinical descriptions of severity for each AE based on this general guideline:

- Grade 1 Mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated.
- Grade 2 Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL*.
- Grade 3 Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL**.
- Grade 4 Life-threatening consequences; urgent intervention indicated.
- Grade 5 Death related to AE.