

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**Химиотерапия – это
использование с лечебной
целью лекарственных средств
тормозящих пролиферацию
или необратимо
повреждающих опухолевые
клетки**

Причины смертности

- Заболевания сердечно-сосудистой системы
- Травмы
- Злокачественные новообразования

Злокачественные новообразования

- **Солидные опухоли:**
 - эпителиальные - рак;
 - неэпителиальные - саркома.
- **Гемобластозы:**
 - лимфомы - внекостномозговые опухоли из кроветворных клеток;
 - лейкозы - опухоли кроветворной ткани, поражающие костный мозг.

Основные методы лечения солидных опухолей

- Хирургия
- Лучевая терапия
- Лекарственная терапия -
единственный системный
метод лечения

**Могут быть принципиально
излечены более чем в 50%
случаев с помощью
химиотерапии:**

- лимфогранулематоз**
- хорионкарцинома матки**
- опухоль Беркитта**
- герминогенные опухоли яичка**
- острый лимфобластный лейкоз
у детей**

При дополнении лечения «регионарными воздействиями» с частотой до 50% излечимы опухоль Вильмса, острые лейкозы, саркома Юинга, эпителиальные опухоли яичников, эмбриональная рабдомиосаркома у детей, лимфосаркомы.

Малочувствительны к химиотерапии:

- рак пищевода
- рак печени
- рак поджелудочной железы
- рак щитовидной железы
- рак почки
- рак шейки матки
- рак влагалища.

**ОСНОВНАЯ ЗАДАЧА -
РЕДУКЦИЯ ОПУХОЛЕВОЙ
МАССЫ
ПРЕОДОЛЕНИЕ
УСТОЙЧИВОСТИ ОПУХОЛИ К
ЛЕКАРСТВЕННЫМ
ПРЕПАРАТАМ**

- Препараты должны обладать умеренной или
высокой эффективностью при опухоли
данной локализации.
- При наличии нескольких препаратов
одного класса, обладающих близкой
эффективностью, предпочтение
отдается наименее токсичному.
- Использование наиболее эффективного
режима и дозы препарата.

- ▣ Предпочтительнее комбинировать цитостатики с разными механизмами действия и спектром токсичности.
- ▣ Комбинации цитостатиков должна применяться с постоянным интервалом, который должен быть максимально коротким и обеспечивать восстановление только наиболее чувствительных органов (в первую очередь костного мозга).

Химиотерапия - фундаментально эмпирический процесс

- Определение дозы (фаза 1)
- Последующее определение спектра активности нового агента (фаза 2) основано на эмпирической технологии

Противопоказания к химиотерапии.

Относительные:

- Угнетение кроветворения
- Острые инфекции

Абсолютные:

- Терминальное состояние больного с огромной массой опухолевой ткани.
- Значительные нарушения функции жизненно важных органов

- Механизмы действия большинства современных противоопухолевых веществ - неселективны: цель жизненноважные макромолекулы и/или метаболические пути, критически важные как для нормальных, так и для злокачественных клеток

Мишени для осложнений химиотерапии

- репродуктивные органы,
- лимфоидная ткань,
- волосяные фолликулы,
- эпителий ЖКТ,
- КОСТНЫЙ МОЗГ.

Классификация осложнений

- ▣ *Непосредственные-* наблюдаются в первые часы после введения препарата:
- ▣ рвота
- ▣ тошнота
- ▣ лекарственная лихорадка
- ▣ гипотензивный синдром
- ▣ аллергических реакции

Классификация осложнений

Ближайшие - проявляются в процессе химиотерапии, чаще к концу курса лечения:

- ▣ миелодепрессия,
- ▣ диспептический синдром,
- ▣ неврологические нарушения,
- ▣ токсические поражения мочевыделительной системы,
- ▣ поражения лёгких, миокарда,
- ▣ иммунодепрессия.

Классификация осложнений

- Реакции, проявляемые до 6 недель после окончания курса лечения - *отсроченные*: нарушения функции печени, миокарда, костного мозга.
- *Отдалённые* - развиваются позднее 6-8 недель после окончания курса (тератогенный, канцерогенный эффект).

Механизмы резистентности опухолевых клеток к цитостатикам

- Снижение поступления препарата
- снижение активирующих ферментов
- усиление инактивирующих ферментов
- увеличение количества ингибируемых ферментов
- усиление репарирования ДНК.
- Усиление выведения лекарства из клеток

- Противоопухолевые средства способны уничтожать опухолевые клетки (*цитотоксический эффект*)
- Угнетать пролиферативную активность (*цитостатический эффект*).

Клеточный цикл

- G1 - пресинтез,
- S - синтез,
- G2 - премитоз,
- M - митоз.
- G0 - фаза пролиферативного покоя.

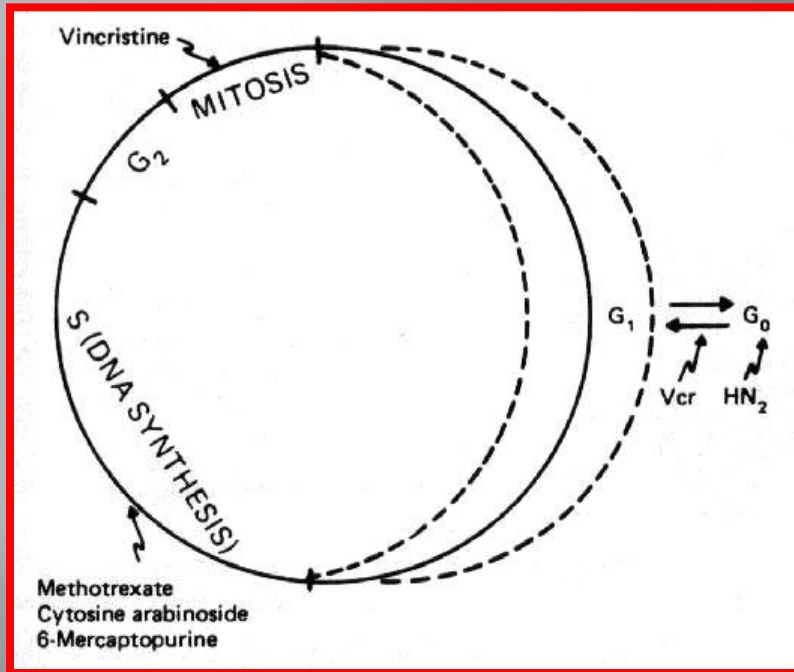
Число клеток в фазе G0
особенно

значительно в
распространённых и
медленнорастущих опухолях.

Клетки уязвимы- на границе фаз
G1 / S и в фазе S,

резистентны - в фазах G1 и G2.

Цитостатики и клеточный цикл



□ Циклозависимые:

Фазонеспецифичные:

циклофосфан, ифосфамид

бусульфан, хлорамбуцил,

5-фторурацил, ADR ,

дактиномицин

производные платины

прокарбазин, DTIC

Фазоспецифичные

G₁, S: 6-MP, 6-TG, MTX,

Ara-C,

G₂, M: VCR, VBL, VDS, BLE

тенипозид, вепезид

• Циклозависимые

• Стероиды

• ViCNU, CeeNU

- 2-Антиметаболиты
- 3-Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты
- 4-Препараты растительного происхождения
- 5-Ферментные препараты
- 6-Гормоны и антигормоны
- 7-Гормоноцитостатики
- 8-Модификаторы биологических реакций

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- **Хлорэтиламины** - эмбихин, хлорамбуцил, мелфалан, сарколизин, допан, циклофосфан, ифосфамид, миелобромол, проспидин.
- **Этиленимины** - тиофосфамид, гексаметилмеламин, фторбензотеф, имифос, фотрин.
- **Эфиры дисульфоновых кислот** - миелосан.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ

- **Производные нитрозомочевины** - BCNU, CCNU, ACNU, араноза, мюстофоран, стрептозотозин, нитруллин
- **Метилирующие агенты (тиразины)** - дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (натулан)
- **Комплексные соединения платины** - цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин

Циклонеспецефические препараты

Класс	Тип	Характеристика препарата
Алкилирующие препараты	Азотистые иприты	Мехлорэтамин
	Производные нитрозомочевины	Крамустин, ломустин

Циклоспецефические препараты

Класс	Тип	Характеристика препарата
Алкилирующие средства	Азотистые иприты	циклофосфамид
	Алифатические радикалы	Бусульфан
	Комплексные соединения	Цисплатин, карбоплатин
	Триазены	Дакарбазин
Вещества природного происхождения	Противоопухолевые антибиотики	Доксорубицин, дактиномицин

Препараты действуют на все фазы клеточного цикла

Фазоспецифические препараты

Фаза наибольшей активности	Класс	Тип	Препараты
Фаза G1	Вещества природного происхождения	Ферменты	Аспаргиназа
	Гормоны	Глюкокортикоиды	Преднизолон
Переход фаз G1 и S	Антиметаболиты	Аналог пуринов	Кладрибин
Фаза S (синтез ДНК)	Антиметаболиты	Аналоги пиримидинов	Гемцитабин, фторурацил
	Антиметаболиты	Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат
	Антиметаболиты	Аналоги пуринов	Флударабин
	Вещества природного происхождения	Ингибиторы топоизомеразы I	Топотекан
	Прочее	Аналоги мочевины	Гидроксимочевина
Фаза G2	Вещества природного происхождения	Противоопухолевые антибиотики	Блеомицин
		Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид
		Стабилизаторы микротрубочек	Паклитаксел
Митоз	Вещества природного происхождения	Ингибиторы митоза	Винкристин, винбластин, винорельбин и т.д.

- Цитостатики

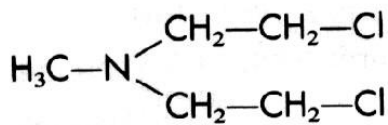
- Доксорубицин
- Эпирубицин
- Ифосфамид
- Циклофосфамид
- Цисплатин
- Карбоплатин
- 5-ФУ
- Капецитабин
- Паклитаксел
- Доцетаксел
- Винорельбин
- Гемцитабин
- Митоксантрон
- Оксалиплатин
- Иринотекан
- Этопозид
- Перметриксид
- Метотрексат
- Кармустин
- Дакарбазин
- ...

- Эндокринотерапия

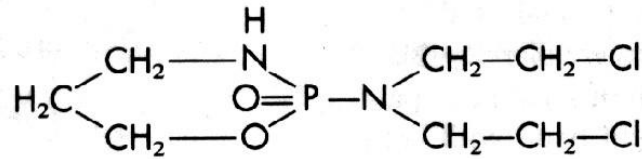
- Тамоксифен
- Анастрозол
- Экземестан
- Летрозол
- Фульвестрант
- Гозерелин
- Бузерелин
- Флутамид
- Бикалутамид
- ...

**Современный арсенал
препаратов для лечения
солидных опухолей...**

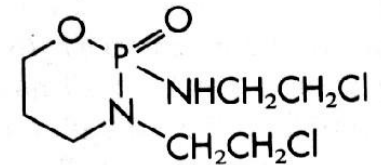
Классические алкилирующие агенты



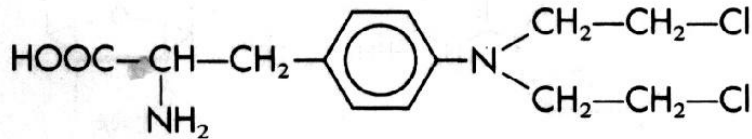
MECHLORETHAMINE



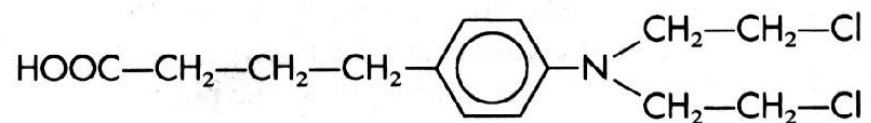
CYCLOPHOSPHAMIDE



IFOSFAMIDE



MELPHALAN



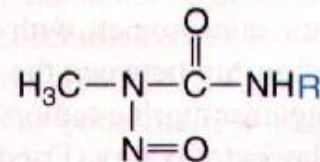
CHLORAMBUCIL

- Цитоксан (циклофосфамид)
- Холоксан (ифосфамид)
- Мелфалан
- Хлорамбуцил

Производные нитрозомочевины:

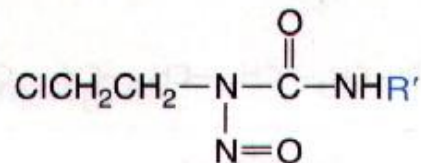
- Бикну (Висну, кармустин)
- Сиину (Сеену, ломустин)
- хорошая жирорастворимость
- кумулятивная и отсроченная миелотоксичность
- опухоли мозга

METHYLNITROSOUREAS (MNU)



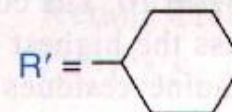
STREPTOZOCIN
R = 2-substituted glucose

2-CHLOROETHYLNITROSOUREAS (CNU)



CARMUSTINE (BCNU)
R' = —CH₂CH₂Cl

LOMUSTINE (CCNU)



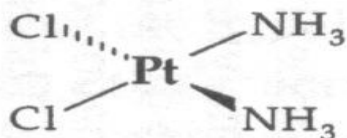
SEMUSTINE (METHYL-CCNU)



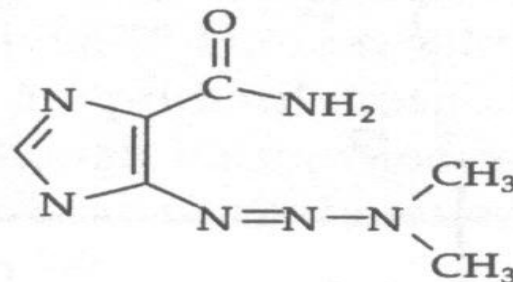
CHLOROZOTOCIN
R' = 2-substituted glucose

Неклассические алкилирующие агенты

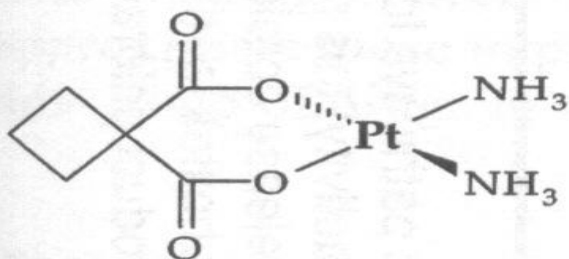
Cisplatin



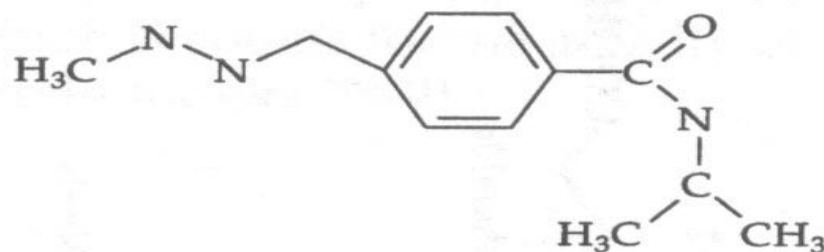
Dacarbazine



Carboplatin



Procarbazine



Платинол (цисплатин)

Дакарбазин

Параплатин (карбоплатин)

Прокарбазин

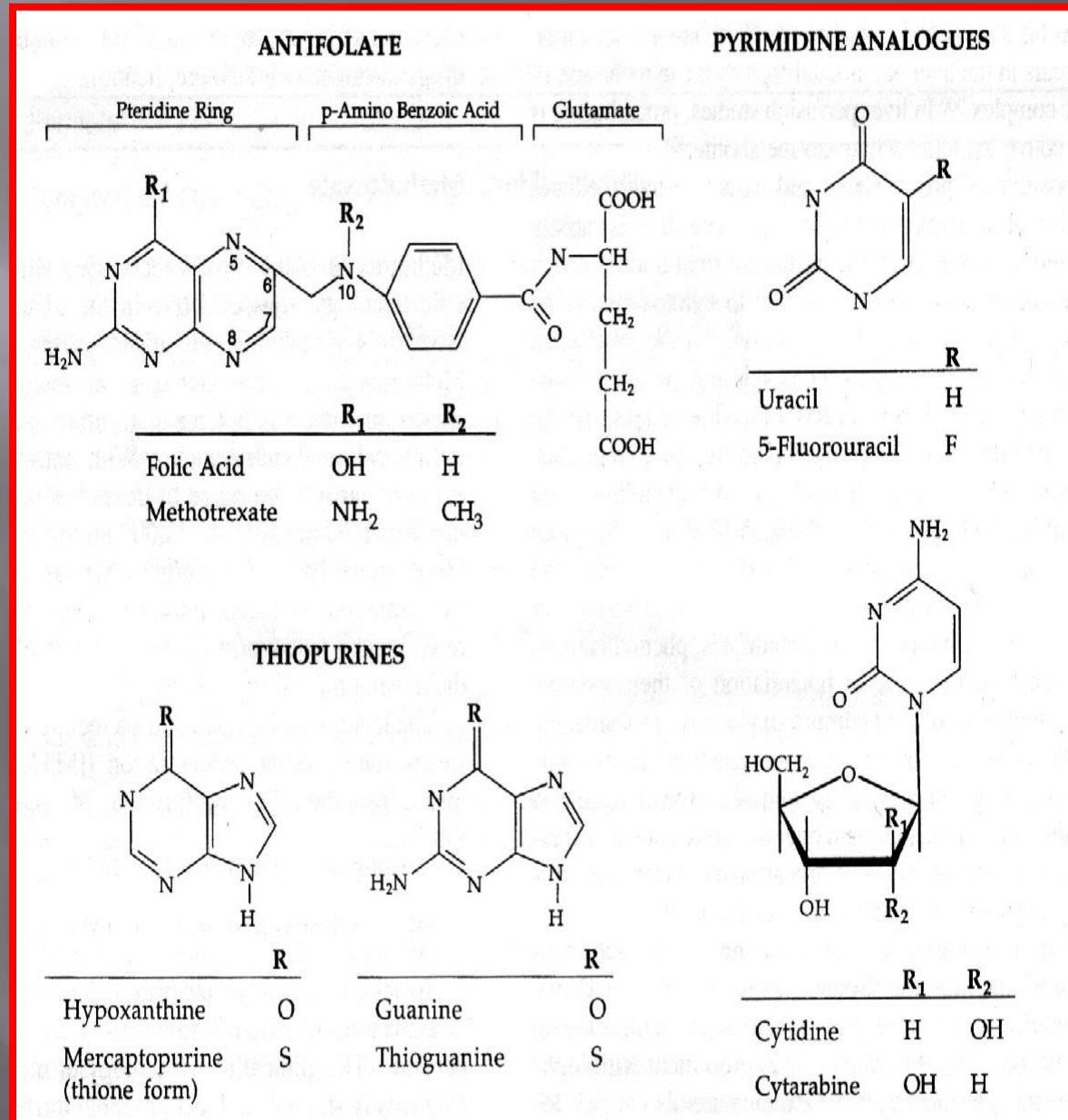
Антиметаболиты

Тиогуанин

Метотрексат

5-Фторурацил

Цитозар



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Антагонисты фолиевой кислоты

(метотрексат, эдатрексат, триметрексат)

Аналоги пиримидина (5-фторурацил, фторафур, капицитабин, томудекс, UFT)

Аналоги дезоксицитидина – цитозар, гемзар

Антагонисты пурина (6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин)

Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидреа)

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ:

Актиномицины (дактиномицин)

**Антрациклины (доксорубицин,
карминомицин, эпирубицин)**

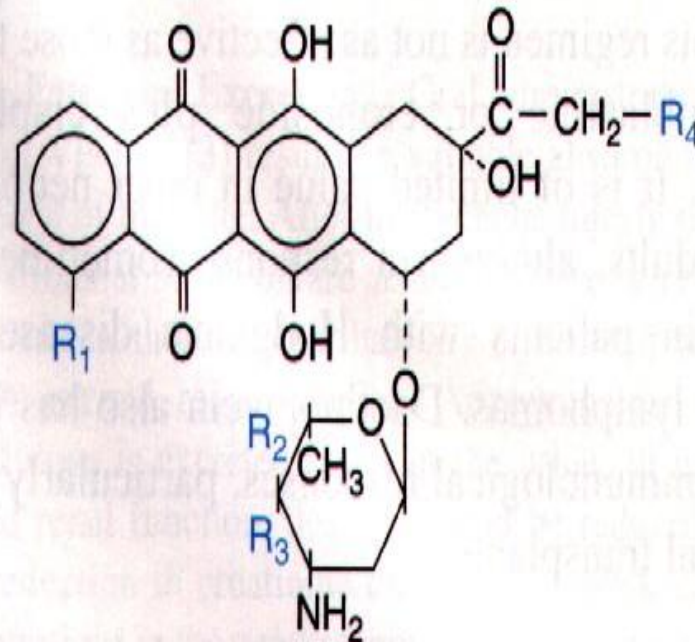
Флеомицины (блеомицин, пепломицин)

Антрациклины

- Препараты:
 - Доксорубин
 - Даунорубин
 - Эпирубин
 - Идарубин

- Лейкемии
- Сolidные опухоли

- Кардио - токсичность!

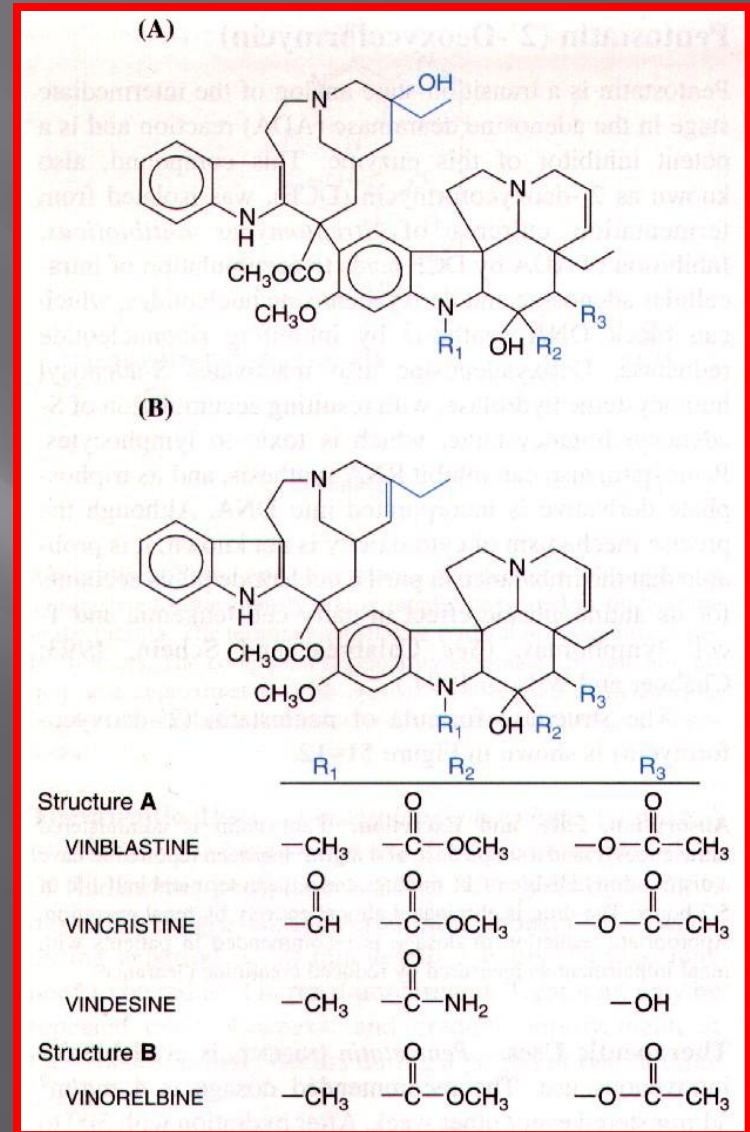


	DOXORUBICIN	DAUNORUBICIN	EPIRUBICIN	IDARUBICIN
R ₁ =	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H
R ₂ =	H	H	OH	H
R ₃ =	OH	OH	H	OH
R ₄ =	OH	H	OH	H

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

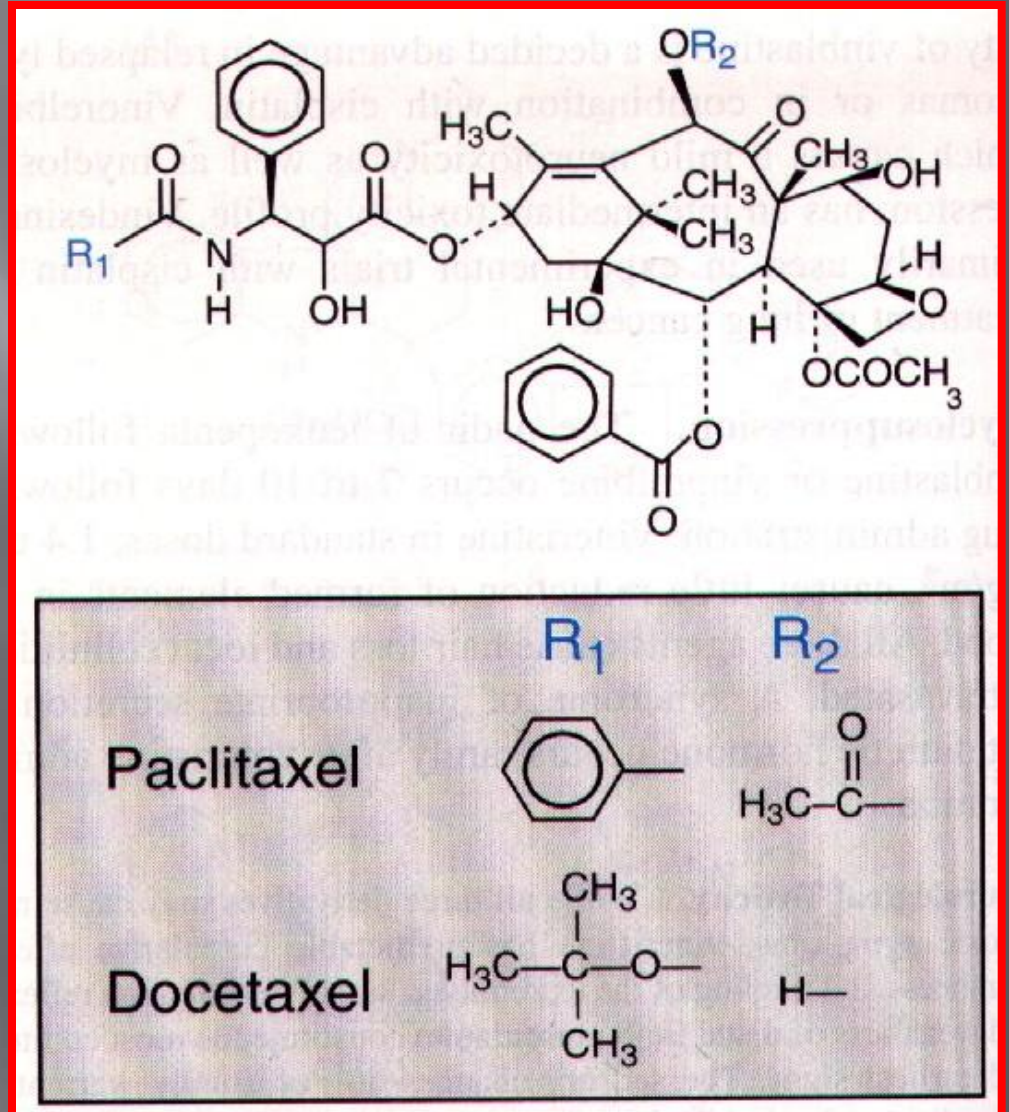
Винка-алкалоиды

- Винкристин, винбластин, виндезин, винорельбин
- Острые лейкемии
- Лимфомы
- Большинство солидных новообразований
- Нейротоксичность



Таксаны - разрушители клеточного скелета

- Паклитаксел
- Доцетаксел
- рак молочной железы, рак лёгкого, рак яичников, плоскоклеточный рак головы и шеи
- мягкотканые саркомы
- артралгии, сенсорная нейропатия, отёки, десквамация кожи

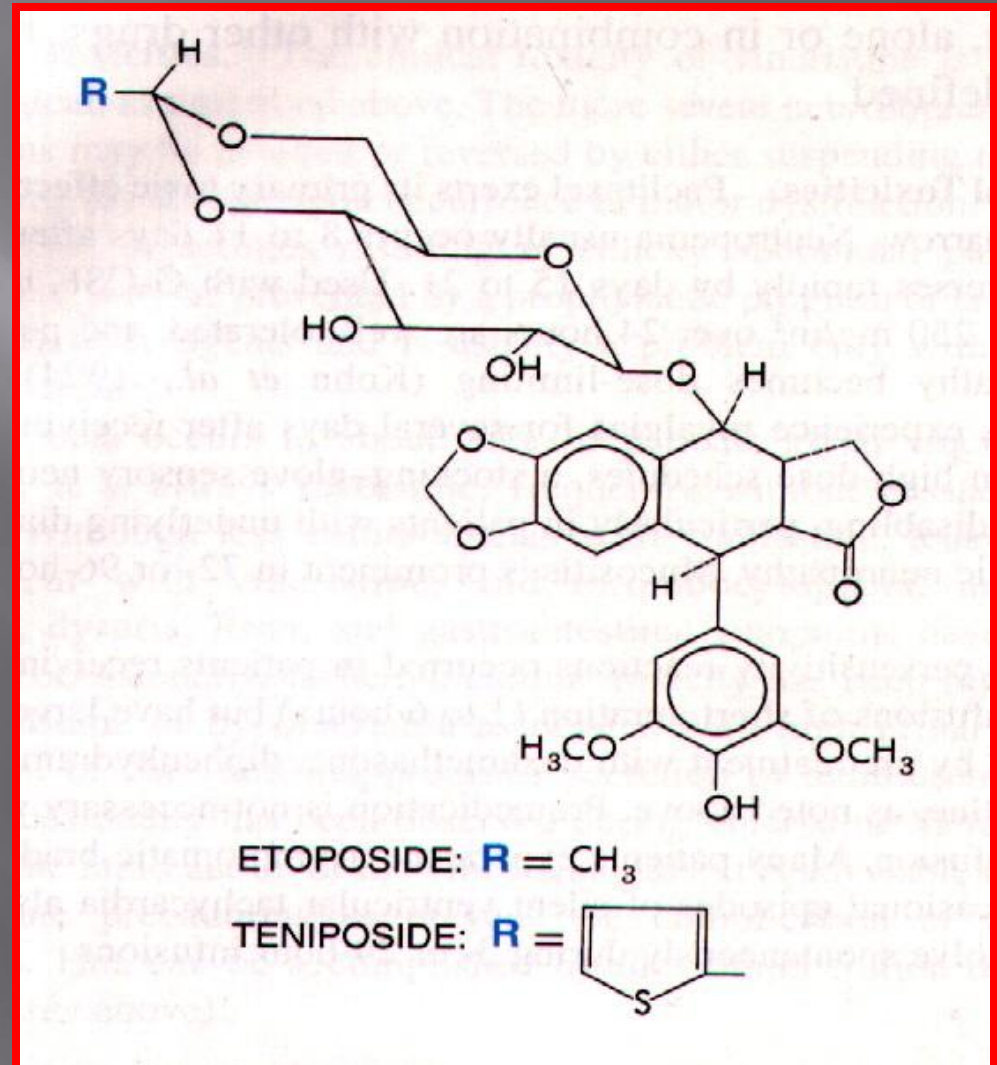


Кампотецины - ингибиторы топоизомеразы I

- **Иринотекан - требует применения имодиума (лоперамид): карцинома толстого кишечника**
- **Топотекан - концентрация в ликворе через 24ч инфузии 30%, через 72ч - 40%: карцинома яичников, AML, MDS, ХММЛ, рабдомиосаркома, нейробластома, злокачественная астроцитома**

Эпиподофилотоксины - ингибиторы топоизомеразы II

- Вепезид (этопозид)
VP-16
- Тенипозид - VM 26
- Лейкозы, лимфомы,
солидные опухоли
- Возможность
применения per os
(вепезид в капсулах) -
поддерживающая
терапия рецидивов
ОЛЛ, нейробластом,
паллиативная
терапия



**Ферменты, воздействующие на
опухолевую клетку
(L – аспарагиназа)**

ГОРМОНЫ И АНТИГОРМОНЫ

- АНДРОГЕНЫ
- ЭСТРОГЕН
- ПРОГЕСТИНЫ
- КОРТИКОСТЕРОИДЫ
- АНТИЭСТРОГЕНЫ
- ИНГИБИТОРЫ АРОМАТАЗЫ
- СУПЕРАГОНИСТЫ РЕЛИЗИНГ –
ГОРМОНА
- ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ
- АНАЛОГИ СОМАТОСТАТИНА

Модификаторы биологических реакций

• Цитокины

• Моноклональные антитела

• Дифференцирующие агенты

• Анти-ангиогенезные факторы

• Иммуномодуляторы экзогенного происхождения

Заключение

Развитие химиотерапии не только расширяет возможности лечения онкологических больных, улучшает качество их жизни, но и способствует формированию определённого оптимизма в обществе, по отношению к проблеме в целом.