

АНТИБЛАСТОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



Конечно, мы должны ценить огромные успехи медицинской науки, техники и фармакологии, однако нельзя забывать, что человек смертен. Необходимо относиться к больному со здоровым реализмом, чтобы у него не складывалась иллюзия всемогущества врачей

Папа Иоанн Павел II

Ø **Злокачественные опухоли —**
заболевание клеток, при котором
под влиянием разных причин
(канцерогены, вирусы и т. д.)
происходит нарушение в механизмах
контроля, управляющих
пролиферацией и дифференциацией
клеток.

Ø От онкологических заболеваний на земном шаре умирает ежегодно 6 млн. человек.

Ø В борьбе со злокачественными новообразованиями большую роль играет:

• медикаментозная терапия

• хирургическое лечение

• лучевая терапия

Методы лечения онкологических заболеваний

Хирургия

- ∅ при удалении опухоли остается неуверенность, что удалены все опухолевые клетки и не было метастазирования

Радиотерапия

- ∅ тяжелые побочные эффекты и также нет уверенности в отсутствии предшествующего метастазирования

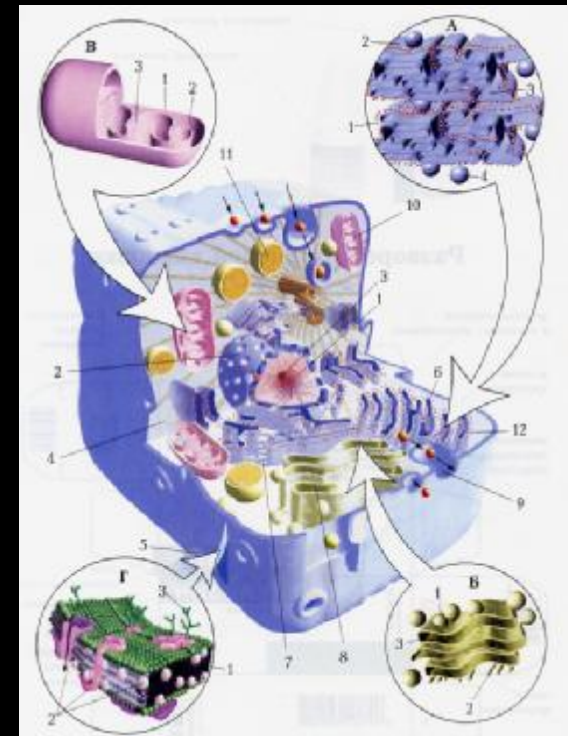
Химиотерапия

- ∅ Лечение всего организма и, в том числе, метастазов
- ∅ Тяжелые побочные эффекты
- ∅ Химиотерапию часто сочетают с хирургическим лечением и радиотерапией

Ø Сочетание оперативного вмешательства с лучевой терапией получило название **комбинированного метода лечения.**

Ø Совместное применение лекарственного лечения с лучевой терапией или с хирургическим вмешательством, а также использование всех трех методов одновременно, носит название **комплексного лечения.**

Ø Химиотерапия злокачественных опухолей - это использование с лечебной целью лекарственных препаратов, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки.



Возможности современной химиотерапии:

- ∅ Возможно излечение с помощью лекарственной терапии: **хориокарциномы матки, злокачественных герминогенных опухолей (яичка, яичников, вне гонадные), анального рака, острого лимфобластного лейкоза у детей, ЛГМ, опухоли Беркитта, хронического миелолейкоза.**
- ∅ Высокая частота регрессии опухоли, продление жизни, излечение менее чем у 10% больных: **саркомы Юинга, рака предстательной железы, рака яичников, МРЛ, рака мочевого пузыря, рака гортани, опухоли Вильмса, миеломной болезни, острого лейкоза и др.**

Возможности современной химиотерапии:

- ∅ Регрессия опухоли у 20-50% больных, возможно продление жизни: рак желудка, рак пищевода, колоректальный рак, нейробластома у детей, меланома, рак молочной железы, рак тела матки, саркома мягких тканей и др.
- ∅ Малочувствительные к лекарственной терапии: рак печени, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы, рак почки, рак шейки матки, рак влагалища.

Чувствительность опухолей к современным методам лекарственного лечения

Возможно излечение с помощью химиотерапии	Химиотерапия дает высокую частоту регрессии и продление жизни; излечение наступает менее, чем у 10% больных	Достигается регрессия опухоли у 20 - 50% больных, редко — продление жизни	Малочувствительны к химиотерапии
<p>Хорионэпителиома матки Опухоль Беркитта Острый лимфобластный лейкоз у детей Злокачественные опухоли яичка Лимфогранулематоз</p>	<p>Острые лейкозы Миеломная болезнь Эригрения Саркома Юинга Рак предстательной же-лезы Рак яичников Рак легкого (мелкоклеточный) Рак тела матки Опухоль Вильмса Эмбриональная рабдомиосаркома у детей Лимфосаркомы Ретинобластома</p>	<p>Рак желудка и толстой кишки Хронические лейкозы Нейробластома у детей Меланома Рак молочной железы Плоскоклеточный рак головы и шеи Рак гортани Рак мочевого пузыря Саркомы мягких тканей Остеогенная саркома Глиобластома Кортикостерома</p>	<p>Немелкоклеточный рак легкого Рак пищевода Рак печени Рак поджелудочной железы Рак щитовидной железы Рак почки Рак шейки матки Рак влагалища</p>

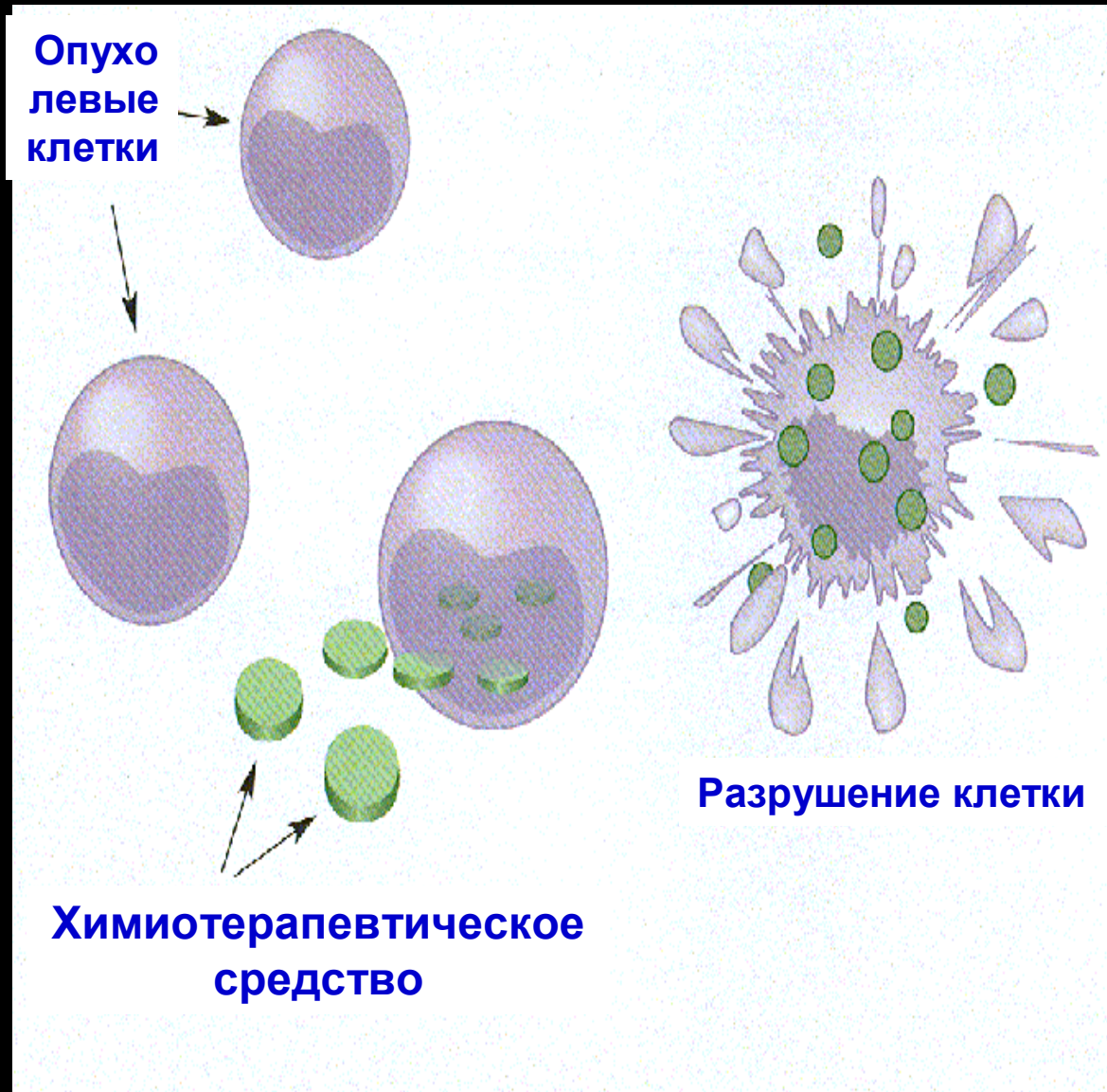
Химиотерапия эффективна:

Ø При первичной терапии диссеминированных опухолей (лейкозы).

Ø Для уменьшения объема опухоли, не подлежащей хирургическому вмешательству или лучевой терапии;

Ø Для разрушения отдаленных микрометастазов после успешно проведенного хирургического, лучевого или комбинированного лечения.

Химиотерапия



Ø Системное влияние

Ø Воздействие на метаболизм клеток, торможение их деления

Ø Воздействие на здоровые быстрорастущие клетки

Общие предпосылки химиотерапии опухолей

- ∅ Химиотерапевтические препараты при раке обычно применяют, исходя из того, что раковые клетки растут и делятся быстрее нормальных.
- ∅ Поэтому применяемые препараты должны поражать быстро делящиеся клетки в большей степени, чем нормальные.
- ∅ В связи с этим, **основные побочные эффекты** связаны, как правило, с угнетением репликации быстро делящихся клеток – подавление костномозгового кроветворения и иммунитета, а также алопеция.
- ∅ Из-за раздражения хеморецепторов пусковой зоны рвотного центра возникает тошнота и рвота.

Химиотерапия

- Ø К системной ХТ относится введение препаратов рассчитанное на общий (резорбтивный) эффект.
- Ø Регионарная ХТ - введение цитостатика в сосуды, питающие новообразование.
- Ø При локальной ХТ цитостатики в соответствующих лекарственных формах (мази, растворы) наносят на поверхностные опухолевые очаги (кожные язвы), вводят в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит) или в спинномозговой канал (интратекально) при поражении мозговых оболочек, внутрипузырно при новообразованиях мочевого пузыря и т.п.

Показания к применению химиотерапии.

- ∅ Как самостоятельный метод радикального лечения химиотерапия применяется только при высокочувствительных опухолях.
- ∅ Чаще ее назначают с паллиативной целью при распространенных формах опухолей.

Показания к применению химиотерапии.

- ∅ В последние годы химиотерапия используется совместно с хирургическим и лучевым методами для проведения комплексной терапии.
- ∅ Иногда химиотерапию назначают до оперативного лечения, с целью перевода распространенной опухоли в операбельное состояние.

Показания к применению химиотерапии.

- ∅ В других случаях лекарственные препараты применяют после радикальной операции для уничтожения оставшихся в организме опухолевых клеток с целью профилактики метастазирования и рецидивирования опухоли.
- ∅ Этот вид терапии носит название адъювантной и длится около 1-2 лет после операции.

**К основным принципам химиотерапии
опухолей, имеющим практическое значение,
относятся:**

- ∅ Подбор препарата соответственно спектру его противоопухолевого действия.**
- ∅ Выбор оптимальной дозы, режима и способа применения препарата, обеспечивающий лечебный эффект без необратимых побочных явлений.**
- ∅ Учет факторов, требующих коррекции доз и режимов во избежание тяжелых осложнений химиотерапии.**

**К основным принципам химиотерапии
опухолей, имеющим практическое значение,
относятся:**

- ∅ Противоопухолевые препараты обычно применяют, когда диагноз опухоли подтвержден гистологическим исследованием;**
- ∅ Лечебный эффект химиотерапии должен оцениваться по объективным показателям, которые отражают реакцию опухоли на противоопухолевый препарат;**
- ∅ Не следует применять химиотерапию, если отсутствуют условия для выявления (диагностики) и лечения возможных побочных эффектов противоопухолевого препарата.**

Эффективность ХТ повышается при комбинации препаратов с разными механизмами действия.

Ø Некоторые из разработанных комбинаций оказались настолько эффективными, что используются в качестве оптимальных стандартных схем при лечении ряда злокачественных опухолей.

Например:

- ü CAMP (циклофосфан, адриамицин, метотрексат, прокарбазан) при раке легкого;
- ü MOPP (эмбихин или мустарген, винкристин или онковин, натулан или прокарбазин, преднизолон) при лимфогранулематозе;

Эффективность ХТ повышается при комбинации препаратов с разными механизмами действия.

- ü VAMP (винкристин, метотрексат или аметоптерин, меркаптопурин, преднизолон) при острых лейкозах, злокачественных лимфомах;**
- ü CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил);**
- ü Э+З (циторабин, рубомицин) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни;**
- ü COP (циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при хронических лимфолейкозах;**
- ü BACOP (блеомицин, адриамицин, циклофосфан, винкристин или онковин, преднизолон) при лимфо- и ретикулосаркомах, миеломной болезни.**

Побочное действие химиотерапевтических препаратов.

Местное побочное действие:

- ∅ некроз мягких тканей при попадании препаратов под кожу;
- ∅ флеботромбоз, тромбофлебит.

Общее токсическое действие:

- ∅ чаще всего оказывается на костный мозг (лейкопения, тромбоцитопения);
- ∅ очень выраженная реакция эпителия ЖКТ (тошнота, рвота, диарея);
- ∅ возможно поражение кожи и репродуктивных органов;
- ∅ реже возникают осложнения со стороны сердца, печени, легких.

Побочное действие химиотерапевтических препаратов.

Обычно степень выраженности и специфичность побочных эффектов связана с особенностями используемых средств:

- Ø для адриамицина характерна кардиотоксичность;
- Ø блеомицин, производные нитрозомочевины могут вызвать пневмониты и легочный фиброз;
- Ø при применении 5-фторурацила возможны изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ- кровотечения;
- Ø лечение винбластином и винкристином может явиться причиной токсических полиневритов;
- Ø платидиам отличается нефротоксичностью;
- Ø для метотрексата, карминомицина характерна гепатотоксичность;

Степень выраженности побочных эффектов зависит от дозы препарата, но варьирует у отдельных больных.

Лекарственная резистентность (Drug Resistance)

Механизмы приобретенной резистентности

- Ø Увеличение выброса ксенобиотика вследствие повышения экспрессии р-гликопротеина – транспортного белка
- Ø Снижения накопления вещества в клетке (methotrexate)
- Ø Ускорения инактивации (mercaptopurine)
- Ø Использования клеткой альтернативных путей (antimetabolites)
- Ø Ускорения репарации повреждений вызванных алкилирующими веществами

Повышение эффективности химиотерапии:

- ∅ создание новых более избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов для моноХТ,**
- ∅ разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полиХТ),**
- ∅ оптимизация методик применения препаратов (дозирование, режим применения),**
- ∅ совершенствование ХТ как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей,**
- ∅ применение других лекарственных препаратов с целью уменьшения побочного действия противоопухолевых препаратов и др.**

Противопоказания к химиотерапии.

- Ø беременным;
- Ø больным в терминальной стадии заболевания, в состоянии кахексии;
- Ø при выраженной сердечно-легочной недостаточности;
- Ø при тяжелых органических патологиях печени и почек;
- Ø при декомпенсированном сахарном диабете;
- Ø выраженная анемия (гемоглобин менее 60 г/л), лейкопения (менее 3 млн. в литре), тромбоцитопения (менее 1 млн. в литре);
- Ø выраженная аллергия.

ОСНОВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

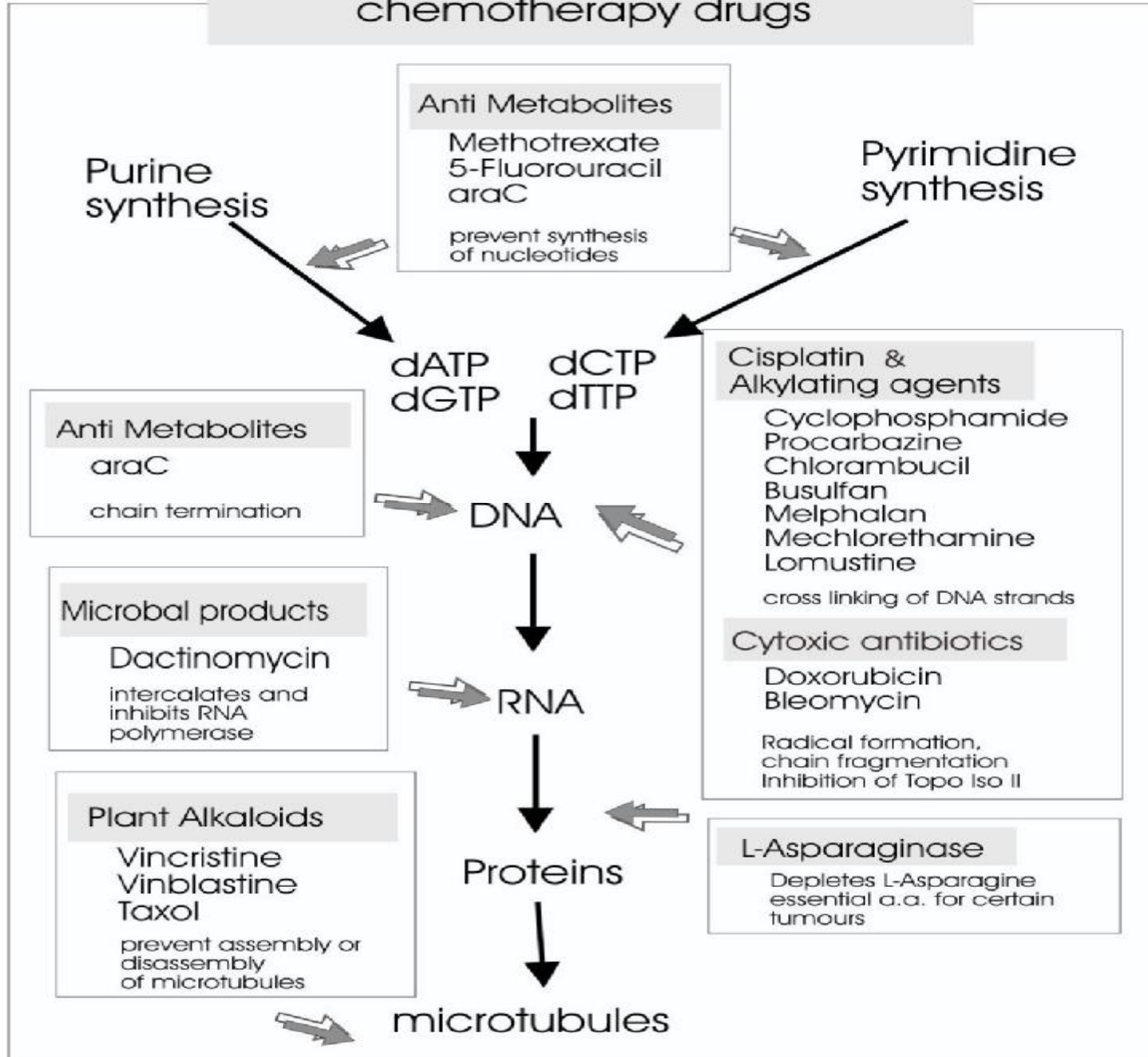
1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОБРАЗУЮЩИЕ КОВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗИ С ДНК)

Хлорэтиламины	Мехлоретамин (Эмбихин, Мустарген), хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран), сарколизин, Допан, циклофосфамид (Циклофосфан), цифелин, ифосфамид, хлорсиперазин (Проспидин)
Азиридины (этиленимины)	Тиофосфамид (Тиотеф), альтретамин (Гексаметилмеламин, Гексален), Фторбензотеф, Имифос, Фотрин
Эфиры дисульфоновых кислот	Бусульфан (Миелосан, Милеран)
Производные нитрозомочевины	Нитрозометилмочевина, кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), нимустин (ACNU), араноза, фотемустин (Мюстофоран), стрептозоцин (Занозар), лизомустин
Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин, циклоплатам, оксалиплатам (Элоксатин)
Триазины	Дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (Натулан), темозоламид (Темодал)

2. Антиметаболиты

Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат, триметрексат, пеммерексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтетазы	Ралтитрексид (Томудекс)
Антагонисты пиримидина ÛФторпиримидины Ûаналоги цитидина	Фторурацил, тегафур (Фторафур), УФТ (тегафур/урацил), капецитабин (Кселода) Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	Меркаптопурин, тиогуанин, пентоксатин, кладрибин, флударабин (Флюдара)
Ингибиторы рибонуклеазидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбамид)

Site of action of cancer chemotherapy drugs



3. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

Актиномицины	Дактиномицин (Космиген)
Антрациклины	Даунорубицин (Рубомицин), доксорубицин (Адриамицин), эпирубицин (Фарморубицин), карминомицин, идарубицин (Заведос), валрубицин (Вальстар), пегилированный липосомный доксорубицин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новантрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицетин, пепломицин
Производные ауреоловой кислоты	Оливомицин, пликамицин (Митрамицин)
Прочие антибиотики	Брунеомицин, митомицин (Митомицин-С)

4. Препараты растительного происхождения

Ингибиторы митоза: • Винкаалкалоиды • таксаны	Винбластин (Розевин), винкрестин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин) Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)
Ингибиторы топоизомераз ДНК: • ингибиторы топоизомеразы I • ингибиторы топоизомеразы II • подофиллотоксины	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто) Этопозид (Вепезид) Тенипозид (Вумон)

5. Ферментные препараты

аспарагиназа (L-аспарагиназа)

6. Гормоны и антигормоны

Андрогены	Тестостерона пропионат, медротестерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
Эстрогены и их производные	диэтилстильбэстрола дифосфат (Фосфэстрол), этинилэстрадиол, хлортрианизен, синэстрол, полиэстрадиола фосфат (Эстрадурин)
Прогестины	Медроксипрогестерон (Провера), мегестрол (Мегейс), гестонорон (Депостат)
Кортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
Антиэстрогены: ÷селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM) ÷селективные супрессоры эстрогенных рецепторов	Тамоксифен Фульвестрант (Фазлодекс)
Антиандрогены	Бикалутамид (Касодекс), нитуламид (Анандрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)
Суперагонисты релизинг гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH)	Гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Простап, Энантон), трипторелин (Декапептил), бусерелин (Супрефакт)
Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), аминоклутетимид (Ориметен, Мамомит), экземестан (Аромазин)
Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митоган (Хлодитан, Лизодрен, ортопара-ДДД)
Гормоны щитовидной железы	Лиотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамустин (Эстрацит), преднимустин

7. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

Моноклональные антитела: - к рецепторам EGF -к рецепторам VEGF - к антигену CD20	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс) Бевацизумаб (Авастин) Ритуксимаб (Мабтера)
Малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ: - BCR-ABL, c-kit, PDGF - EGFR	Иматиниб (Гливек) Гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)
Антисмысловые нуклеотиды	Облимерсен (Генасенс)
Ретиноиды	АТРА, третиноин

8. Модификаторы биологических реакций

Цитокины: •интерфероны (ИФН) •интерлейкины (ИЛ)	ИФН-α (Инtron А, Роферон А, Реаферон), ИФН-γ Алдезлейкин (ИЛ-2, Пролейкин)
Колониестимулирующие факторы (КСФ)*	Г-КСФ: филграстим (Нейпоген); ленограстим (Граноцит). ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); эритропоэтины (Эпрекс, Рекормон, Эритростим), Мегакариоцитарный КСФ: тромбопоэтин; опрелвекин (ИЛ-11, Ньюмега).
Неспецифические иммуномодуляторы	БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликопад

*КСФ, относящиеся к цитокинам, не являются собственно противоопухолевыми препаратами

Препараты, сопутствующие лечению злокачественных новообразований

Ø Амифостина

Ø МЕСНА (мистаброн)

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- ∅ **Синтетические противоопухолевые препараты, созданы в 30-е XX века в Германии в ходе подготовки ко второй мировой войне, когда проводились исследования по увеличению токсичности ядов нарывного действия - серосодержащих горчичных масел (иприта).**
- ∅ **Было обнаружено, что замещение атома серы на атом азота, т. е. переход к азотистым горчичным маслам (азотистый иприт), сопровождается желаемым повышением токсичности.**

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- ∅ Показатель возросшей эффективности - исчезновение лимфоцитов и гранулоцитов из крови кроликов, в связи с чем и возникла идея о возможной эффективности этих веществ при лимфоидном раке.
- ∅ Азотистые иприты как противораковые вещества были впервые испытаны при экспериментальной лимфоме мышей.
- ∅ В качестве объектов исследования на человеке были выбраны больные лимфосаркомой в последней стадии заболевания, не поддающейся рентгеновскому воздействию.
- ∅ Исход лечения, продолжавшегося 10 дней у первого больного был обнадеживающим.

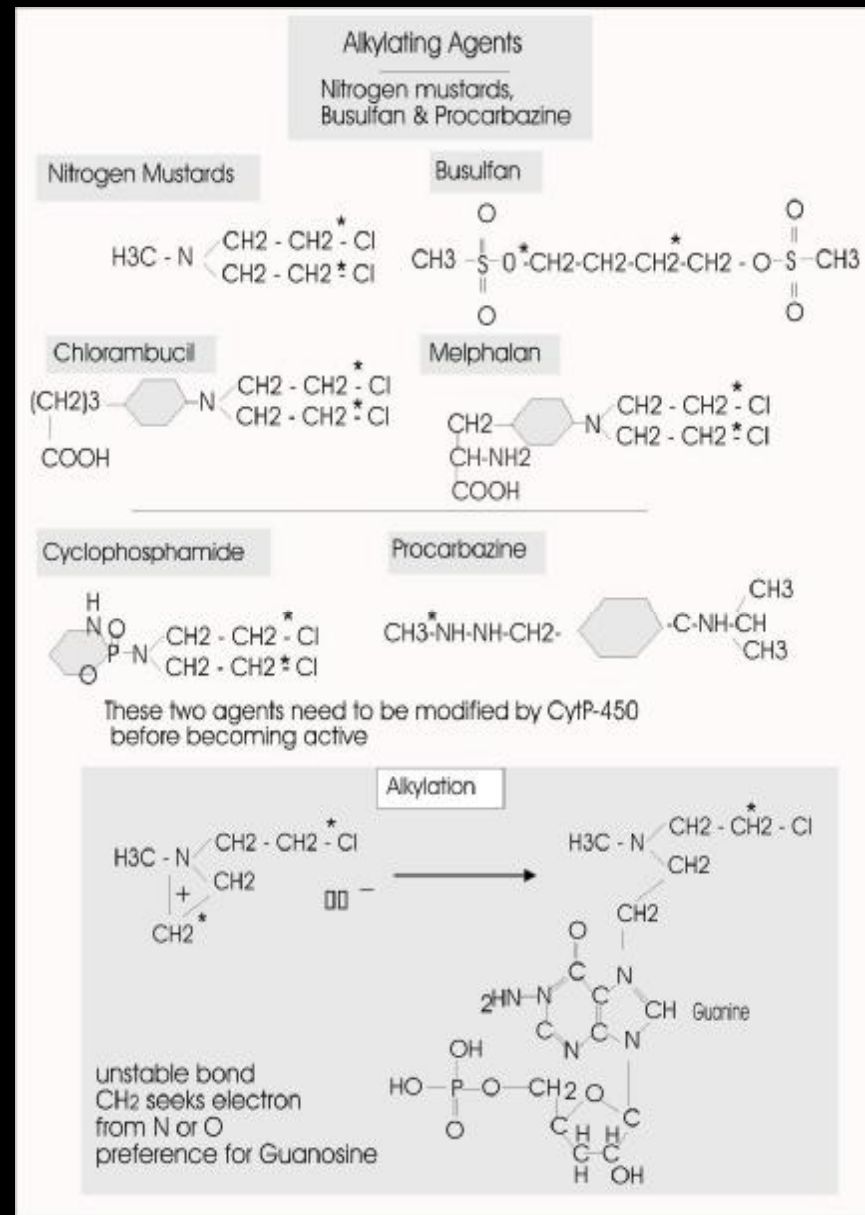
АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- Ø Однако по мере **восстановления функции костного мозга** опухоль вновь стала развиваться.
- Ø Кроме того, после повторных курсов лечения опухоль приобрела устойчивость к препарату.
- Ø **Первые представители этой группы - эмбихин, ТиоТЭФ, миелосан, начали применяться уже в конце 40-х - начале 50-х годов XX века и используются до сих пор для лечения хронического миелолейкоза, лимфогранулематоза, опухолей яичников, молочных желез, легкого и ретинобластомы.**

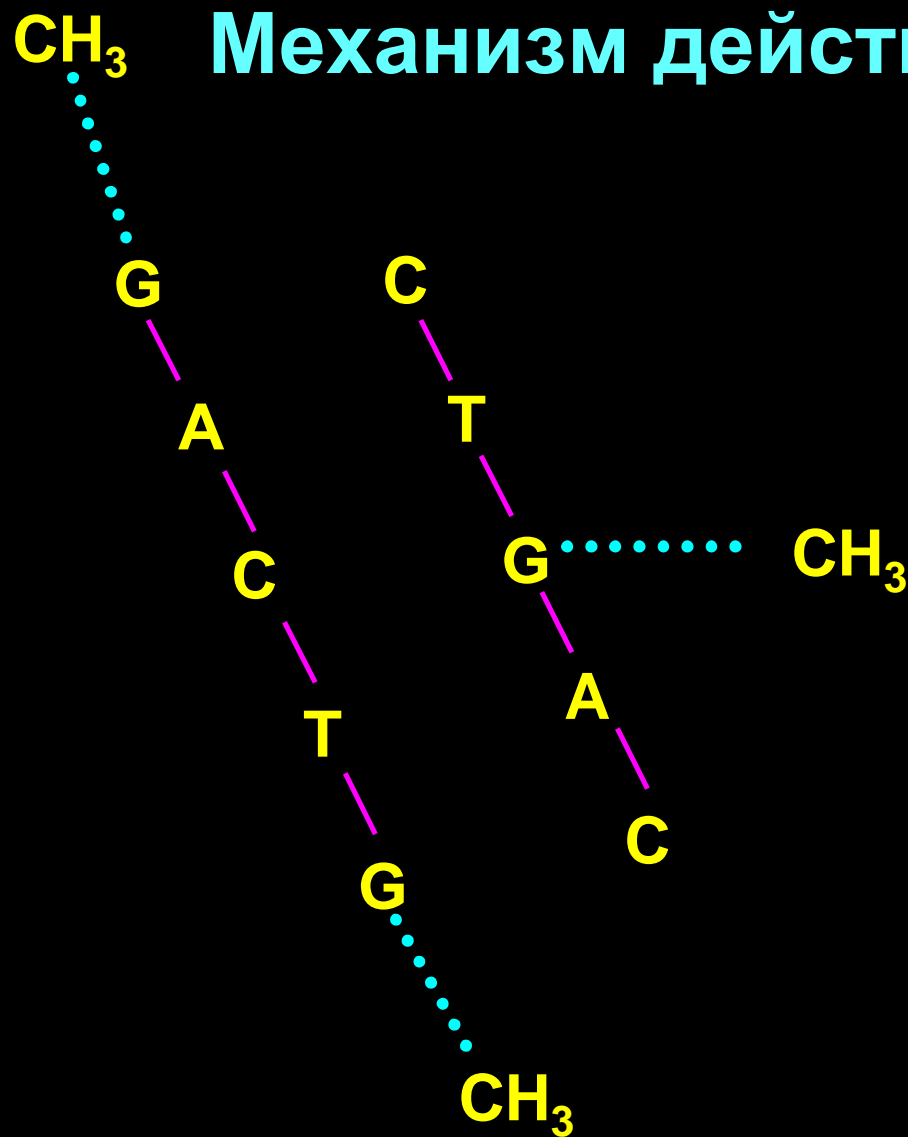
АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ☐ **Содержат алкилирующие группы, которые могут ковалентно связываться с нуклеиновыми кислотами и белками (замещения атома водорода на алкильную группу CH_2^+), обычно имеется 2 алкильные группы.**
- ☐ **В водных растворах - легко диссоциируют с образованием высокореактивных катионов карбониевых или сульфониевых.**
- ☐ **Далее происходит внутримолекулярная циклизация с образованием иона этиленимония, который может прямо или через образование карбониевого иона присоединять алкильную группу к нуклеозидам ДНК (главным образом, к гуанину).**



Механизм действия алкилирующих ЛП



Вещество может быть монофункциональным, приводя к алкилированию гуанинов

Механизм действия алкилирующих ЛП

Вещество может
быть
бифункциональным,
приводя к
алкилированию
гуанинов

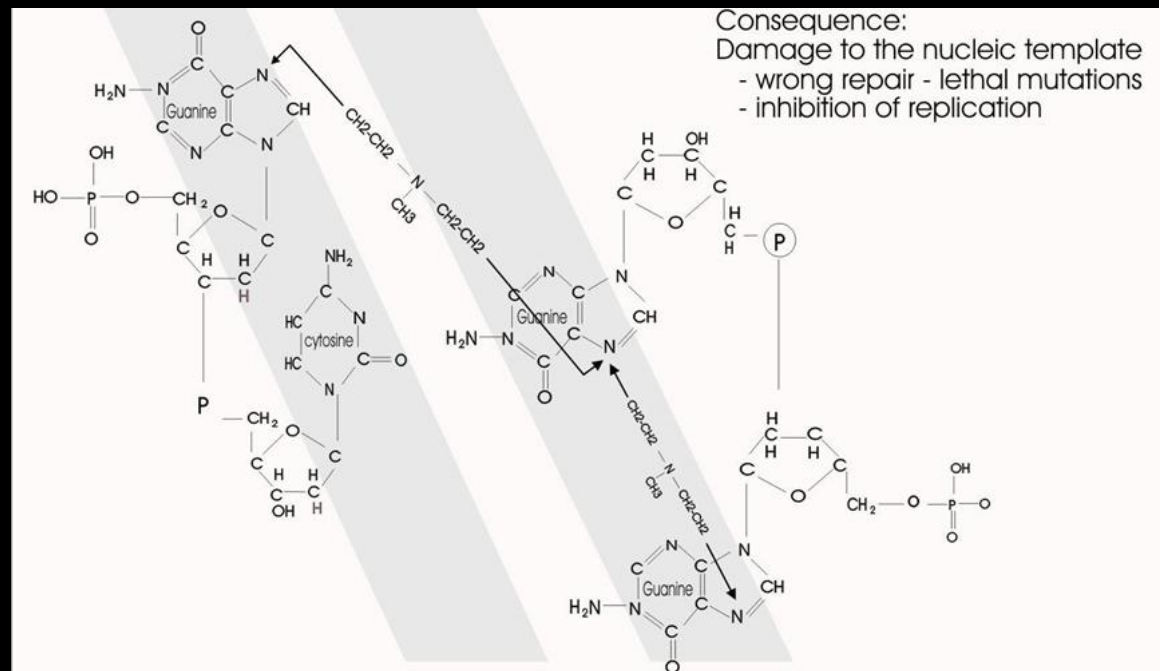
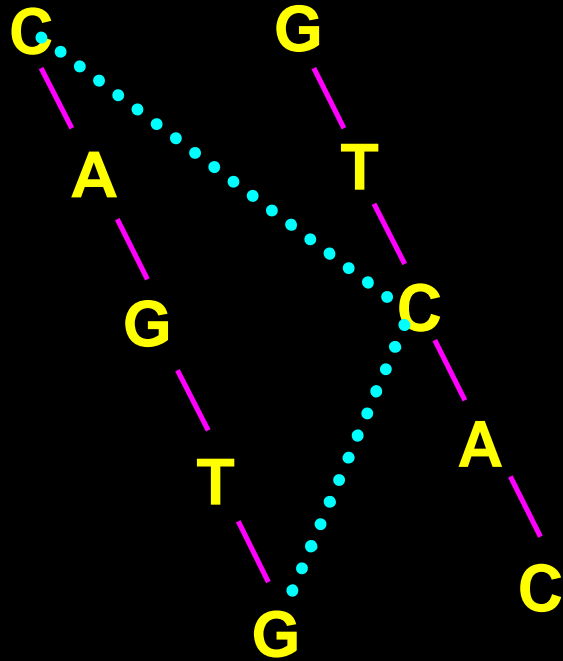
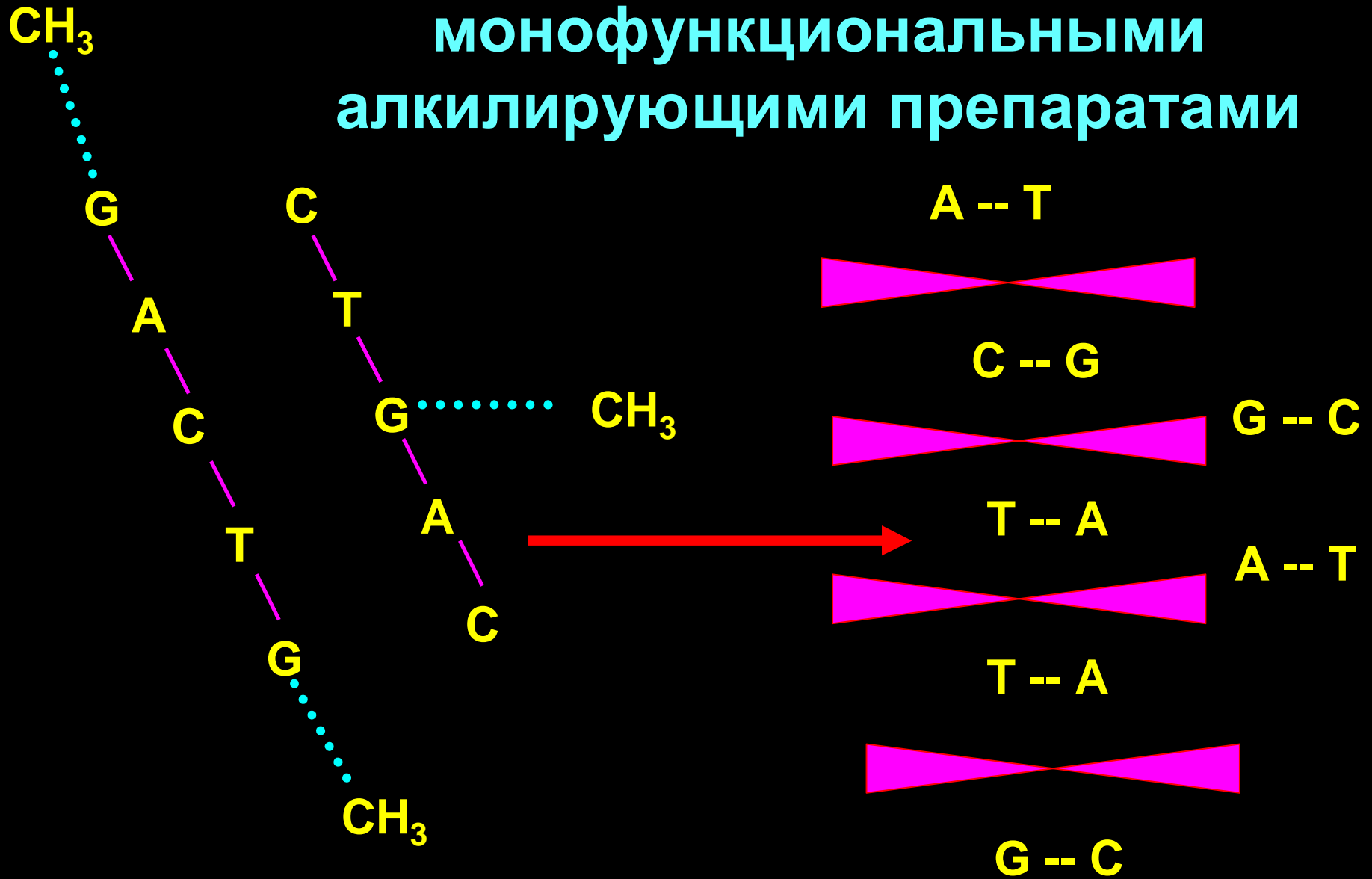
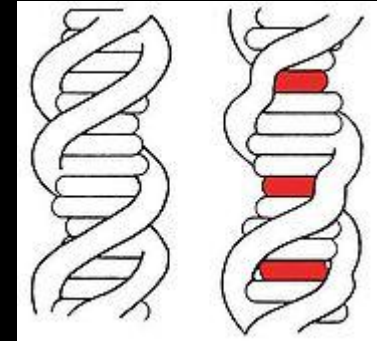


Схема нарушения репликации ДНК монофункциональными алкилирующими препаратами



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



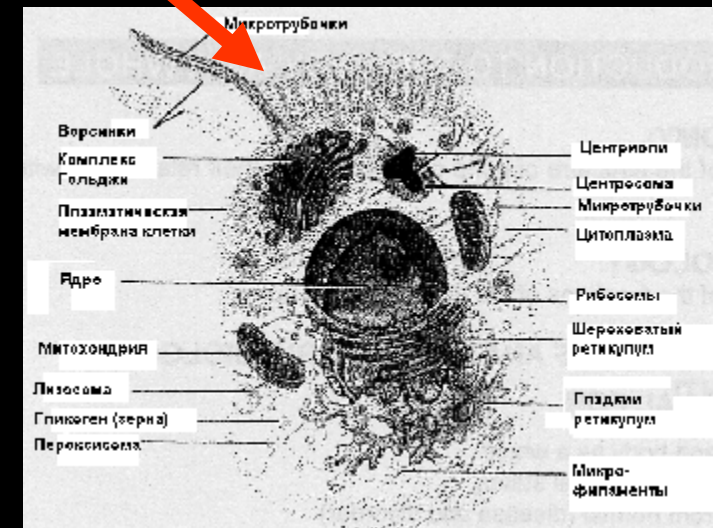
- ∅ 1. Образуются сшивки и разрывы в молекулах ДНК, а также сшивки между ДНК и ядерными белками. Это приводит к нарушению процессов репликации и транскрипции.
- ∅ 2. Алкилирование РНК приводит к нарушению белкового синтеза.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Ø **Проявлением** цитотоксического действия алкилирующих соединений являются повреждение мембран:

- ü Плазматической
- ü Митохондриальной
- ü Микросомальной.



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ∅ Это приводит к гибели опухолевой клетки, однако наряду с опухолевыми клетками сильно страдают эпителий кишечника, клетки органов кроветворения и иммунной системы.
- ∅ Поэтому избирательность действия первых противоопухолевых препаратов алкилирующего типа была низкой.
- ∅ Как же можно увеличить избирательность действия алкилирующих соединений?

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- ∅ Известно, что опухолевые клетки активнее нормальных клеток поглощают из плазмы крови и концентрируют в себе некоторые метаболиты.
- ∅ Поэтому для повышения избирательности действия противоопухолевых препаратов было предложено присоединять к ним аминокислоты, пурины, пиримидины и сахара.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

- ∅ Эта идея привела к созданию допана, сарколизина, асалина, лофенала, фопурина и др. средств с большей избирательностью действия, чем у их предшественников.
- ∅ С их внедрением в 60-е годы в онкологическую практику стало возможным получение длительных ремиссий и даже излечение больных семиномой, миеломой, лимфо- и ретикулосаркомаами, опухолью Юинга, лимфогранулематозом, раком яичников.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ø Главный недостаток алкилирующих ЛП - их высокая кишечная и гематотоксичность.

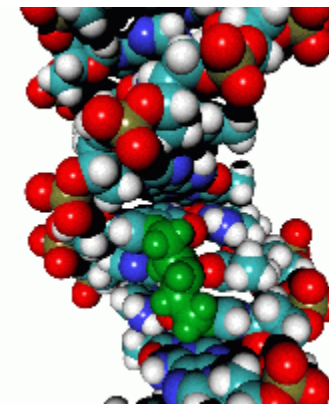
Ø Среди транспортных форм алкилирующих агентов самым широким спектром действия и меньшим влиянием на кроветворение обладает циклофосфан.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)

Фармакокинетика.

- ∅ Существует несколько лекарственных форм циклофосфана, в связи с чем возможно его введение внутривенно, внутримышечно, в полости и через рот.
- ∅ Сам циклофосфан неактивен. Под действием микросомальной оксидазной системы печени он подвергается биотрансформации, превращаясь в активный метаболит - альдофосфамид (циклофосфамид и акролеин).
- ∅ В нормальных тканях альдофосфамид подвергается ферментативному окислению с образованием неактивных метаболитов.
- ∅ В опухолях уровень альдегиддегидрогеназы снижен, и этим объясняется избирательность действия циклофосфана.



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)

Нежелательные эффекты

- ∅ **Желудочно-кишечные** расстройства (тошнота, рвота, анорексия, стоматит, редко — токсический гепатит).
- ∅ **Угнетение кроветворения** (лейкопения, редко — анемия).
- ∅ **Урологические расстройства** в виде геморрагического цистита.
- ∅ Вследствие выведения с мочой продукта распада циклофосфана (акролеина) - задержка выведения мочи из-за усиления продукции антидиуретического гормона, рак мочевого пузыря;
- ∅ **Алоpecia.**
- ∅ **Аменорея, азооспермия.**

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)

Показание к применению

- ∅ При лимфогранулематозе, реткулосаркоме, множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе, раке яичников, молочной железы, саркоме мягких тканей, ретинобластоме тела матки, мелкоклеточном раке легкого.
- ∅ Назначается в виде инъекций в/м и в/в, а также перорально.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ЦИКЛОФОСФАН (циклофосфамид)

∅ Иммунодепрессивный эффект циклофосфана используют в терапии таких неопухолевых заболеваний, как гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системные васкулиты, красная волчанка, а также для профилактики отторжения пересаженных тканей (в комбинации с другими иммунодепрессантами).

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Миелосан (бусульфан)

Ø Эфир метен-сульфо-оксилана.

Ø Цитотоксичность обусловлена взаимодействием с тиоловыми группами аминокислот и белков (а не с ДНК).

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Миелосан

Побочные явления

- ∅ Угнетение кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения и анемия
- ∅ Эндокринные нарушения: аменорея, гинекомастия, гиперпигментация кожи.
- ∅ Легочная токсичность. Описан синдром “бисульфанового” легкого (миелосан - бисульфанмилеран). Он проявляется постоянным кашлем, нарастающей одышкой, обусловлен интраальвеолярной экссудацией фибрина с последующей органификацией.
- ∅ Сосудистая дистония.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ Миелосан (бусульфан)

∅ В настоящее время не применяют в качестве противоопухолевого средства.

∅ Его используют для разрушения миелоидного ростка перед трансплантацией костного мозга при лейкозе.

∅ Вводится перорально.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Сарколизин

- ∅ Применяется при семиноме яичка, лимфо- и ретикулосаркоме, костной опухоли Юинга, миеломной болезни. При семиноме яичка сарколизин дает положительный результат даже при наличии метастазов.
- ∅ Назначают как перорально, так и внутривенно, и в полости.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Сарколизин

Нежелательные побочные эффекты

- Ø **Желудочно-кишечные расстройства**
(тошнота, рвота, анорексия, стоматит).
- Ø **Угнетение кроветворения**
(лейкопения, тромбоцитопения).
- Ø **Алопеция.**
- Ø **Аменорея, азооспермия.**

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

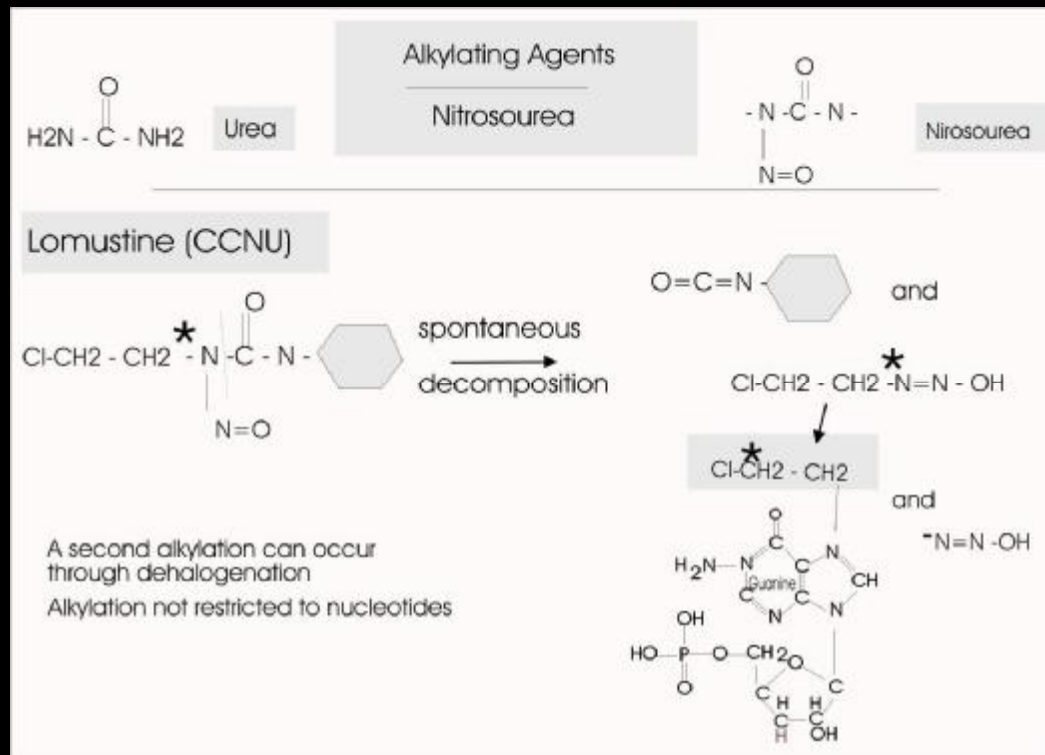
Тиофосфамид (ТиоТЭФ)

- ∅ Назначается при раке яичников, молочной железы, легкого, мочевого пузыря.
- ∅ Может вводиться в/в, в/м, внутриартериально и в полости. Возможно введение непосредственно в опухоль.
- ∅ Побочные эффекты аналогичны сарколизину.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Нитрозомочевина (НММ)

∅ Нитрозомочевина является пролекарством и для проявления своего эффекта требует предварительной активации.



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Нитрозомочевина (НММ)

- ∅ Применяется при мелкоклеточном раке легкого, при лимфогранулематозе и десциминированной меланоме.
- ∅ Назначают в виде внутривенных инъекций.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Нитрозомочевина (НММ)

Нежелательные реакции.

∅ Из побочных явлений при применении производных нитрозомочевины отмечаются тошнота, рвота, флебиты, угнетение кроветворения.

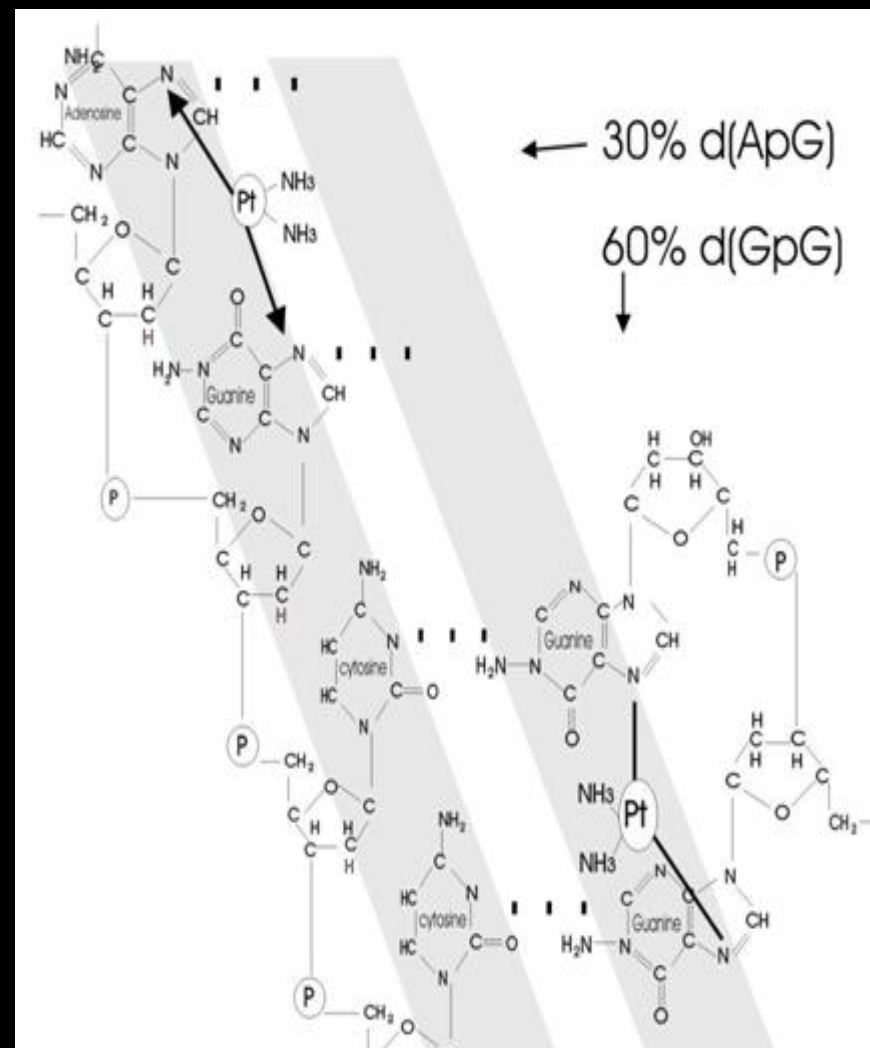
∅ Последнее особенно выражено при длительном приеме препаратов.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин (платинол), карбоплатин.

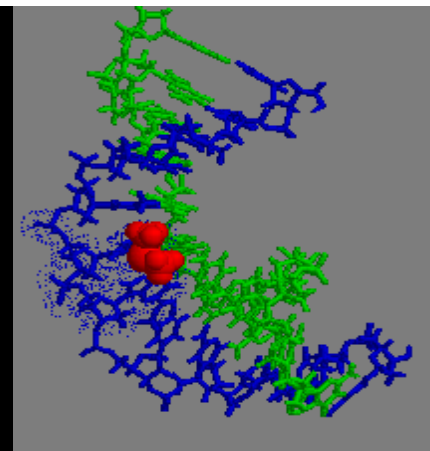
Фармакодинамика

❌ **Механизм антибластомного действия объясняют способностью препаратов проникать в клетку и присоединять алкильные группировки к остаткам гуанина противоположных нитей ДНК, образуя поперечные связи, что нарушает репликацию и транскрипцию ДНК.**



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин, карбоплатин.



Фармакодинамика

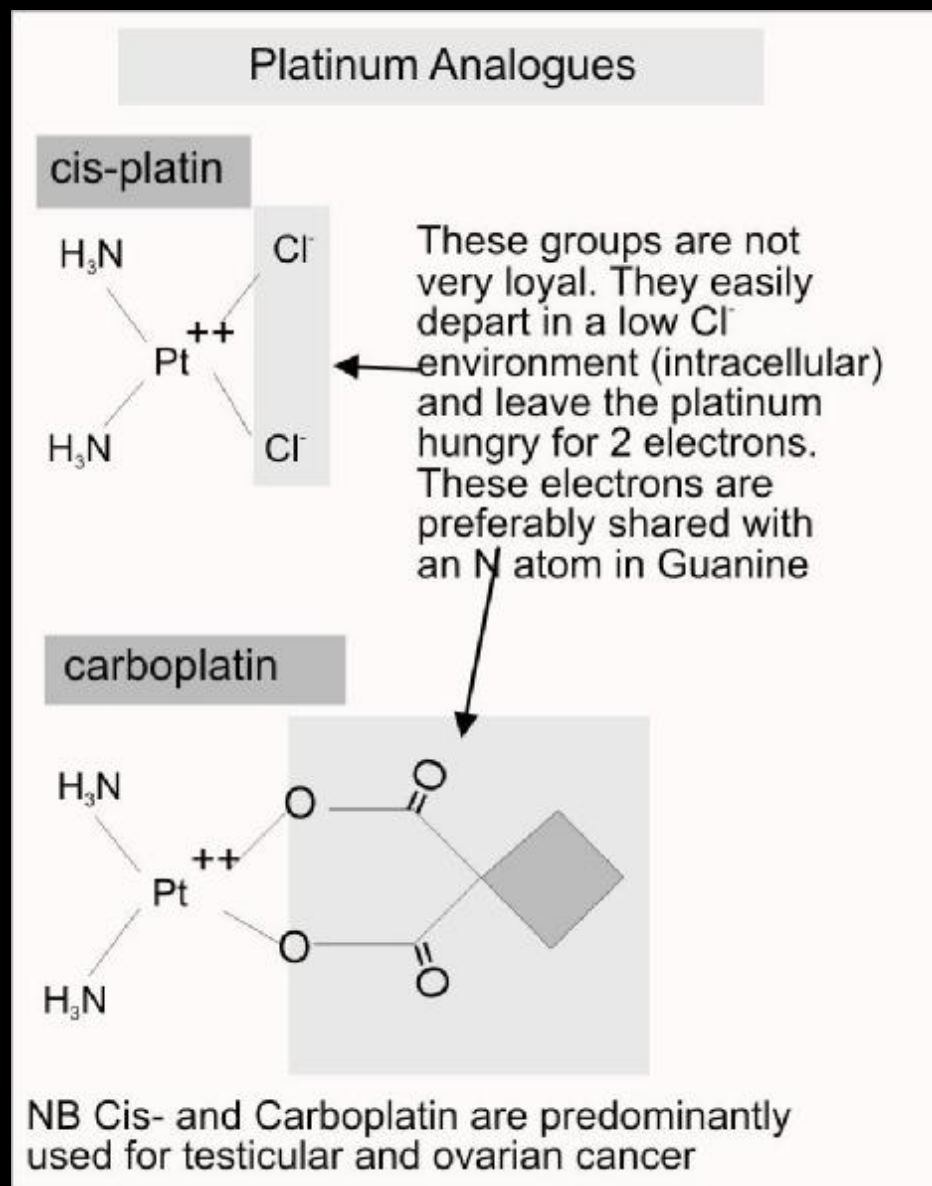
- ∅ Вводят цисплатин внутривенно (при приеме внутрь неэффективен).
- ∅ Большая часть его связывается с белками плазмы крови.
- ∅ Через гематоэнцефалический барьер проникает плохо.
- ∅ Частично выделяется почками.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин (платинол), карбоплатин.

Фармакодинамика

∅ **Отличия в том, что эффект карбоплатина сохраняется более длительное время, хотя и возникает позднее (через 18 часов после введения), чем при введении цисплатина (через 6-8 часов).**



АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин (платинол).

Показания

- ∅ **Применяют в основном в сочетании с другими антибластомными препаратами** при злокачественных опухолях яичка, раке яичников, мочевого пузыря, плоскоклеточном раке головы, шеи, раке эндометрия, а также при лимфомах.
- ∅ **Используют для внутривенных инъекций.**

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Карбоплатин

Показания

∅ Применяют главным образом при раке органов репродуктивной системы (в частности, при раке яичника).

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин (платинол), карбоплатин.

Нежелательные побочные эффекты

∅ Препарат обладает выраженной токсичностью.

ü Поражает канальцы почек,

ü Тошнота, рвота,

ü Нарушение слуха,

ü Периферические невриты,

ü Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы,

ü Аллергические реакции.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Цисплатин (платинол), карбоплатин.

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Карбоплатин вызывает гораздо менее тяжелые побочные эффекты, чем цисплатин, но способен угнетать кроветворение.**
- ∅ Ототоксическое действие карбоплатина проявляется прежде всего у детей, у взрослых – наблюдается редко.**

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСПИДИН

Показания

- Ø Рак гортани, рак глотки, саркома Капоши.
- Ø Назначают в виде внутривенных, внутримышечных инъекций и местно.

АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСПИДИН

Нежелательные побочные эффекты

∅ Гипотензия

∅ Парестезия

∅ Головокружение

∅ Снижение аппетита.

! Не оказывает выраженного угнетающего действия на функции крови.

Основные показания к применению ряда синтетических цитотоксических средств

Группы	Препараты	Основное применение
<i>Алкилирующие средства</i> 1. Хлорэтиламины	Циклофосфан	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХЛЛ), лимфомы, болезнь Ходжкина; рак молочной железы, яичников, бронхов.
2. Этиленимины	Тиофосфамид	Рак мочевого пузыря.
3. Производные нитрозомочевины	Кармустин	Опухоли мозга, множественная миелома, лимфомы.
4. Производные метансульфоновой кислоты	Ломустин	Лимфомы, опухоли мозга
5. Соединения платины	Миелосан	Лейкемия (ХМЛ).
	Цисплатин	Рак яичка, мочевого пузыря, яичников, опухоли в области головы и шеи

ОЛЛ — острая лимфобластическая лейкемия; ОМЛ — острая миелогенная лейкемия; ХЛЛ — хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ — хроническая миелогенная лейкемия.

Антиметаболиты

Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат, триметрексат, пеммерексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтетазы	Ралтитрексид (Томудекс)
Антагонисты пиримидина ÛФторпиримидины Ûаналоги цитидина	Фторурацил, тегафур (Фторафур), УФТ (тегафур/урацил), капецитабин (Кселода) Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	Меркаптопурин, тиогуанин, пентоксатин, кладрибин, флударабин (Флюдара)
Ингибиторы рибонуклеазидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбамид)

Антиметаболиты

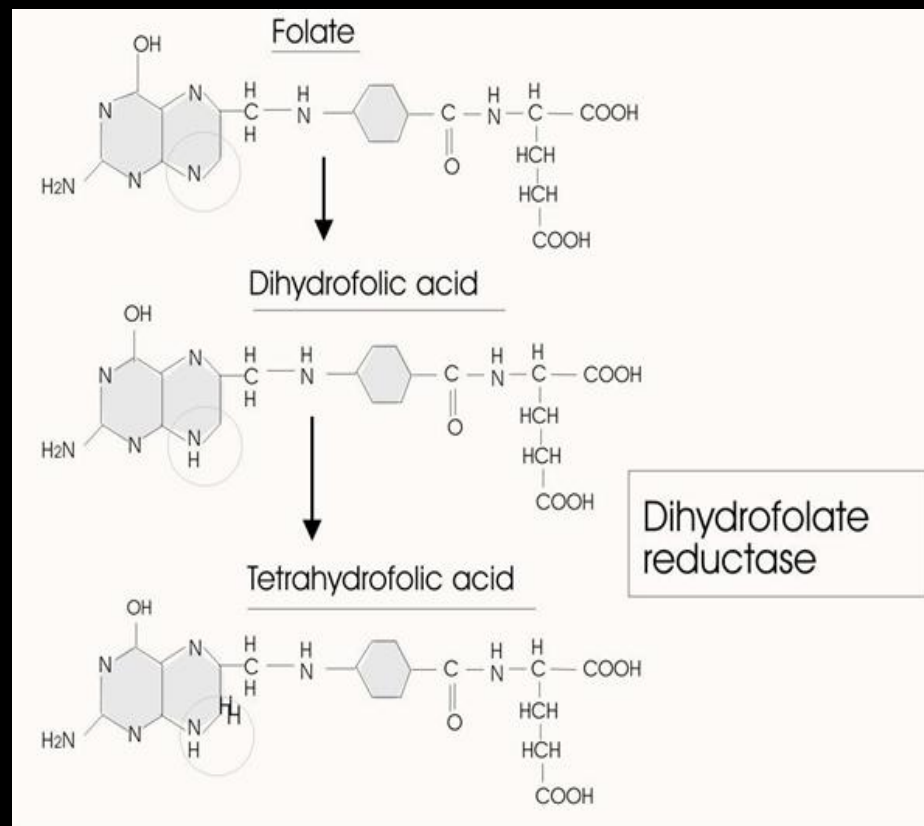
АНТИФОЛАТЫ.

∅ Для того, чтобы быстро делиться, опухолевая клетка нуждается в постоянном притоке строительного материала.

∅

∅ Важнейшие из них - это восстановленные фолаты, пиридин-нуклеотиды и глутамин.

∅ Если вводить в организм ложные аналоги этих соединений, то можно вызвать дефицит строительного материала.



Антиметаболиты

∅ Это послужило стимулом к созданию в 50-е годы трех первых групп антиметаболитов:

ü аналогов фолиевой кислоты
аминоптерин, метотрексат

ü аналогов глутамина
азасерин, диазооксолейцин

ü аналога никотинамида
6-аминоникотинамид и др.

Антиметаболиты

Ø Из первых препаратов только метотрексат нашел клиническое применение, сначала при лечении острых лейкозов, а затем хориокарциномы, остеогенной саркомы, рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого.

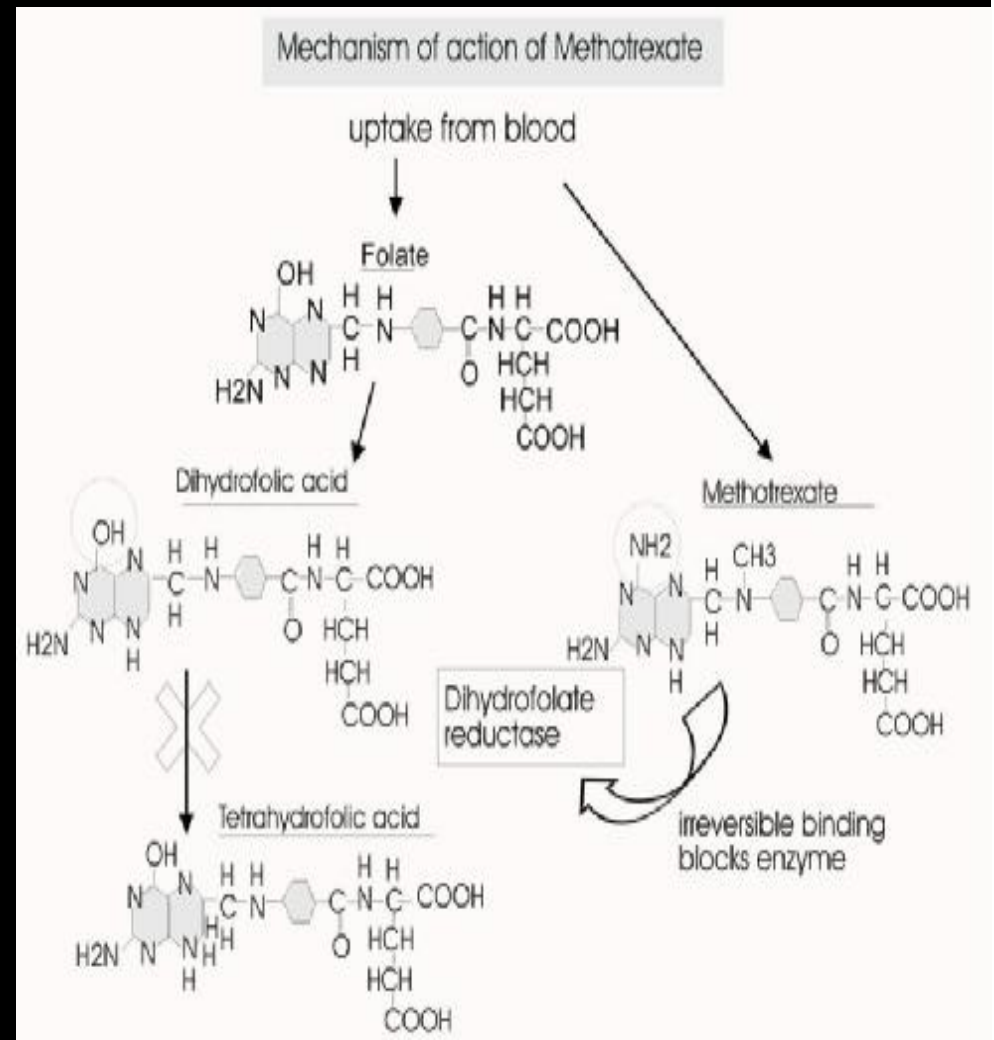
АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Метотрексат

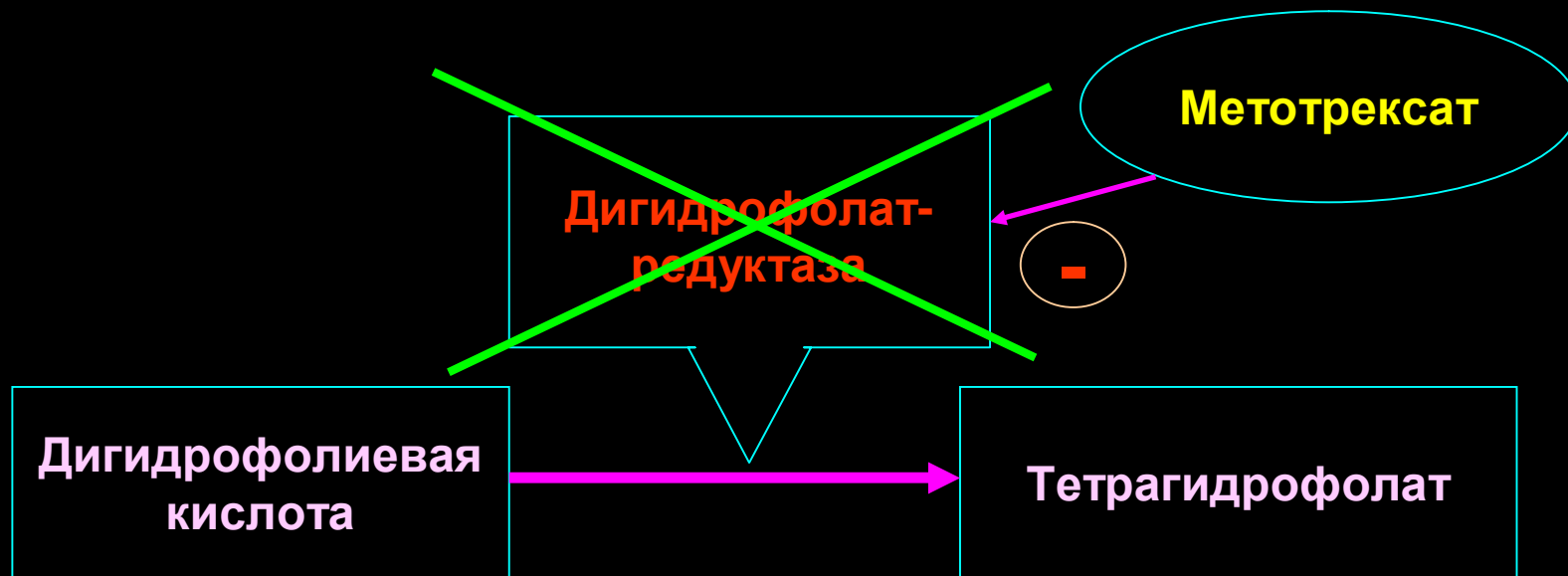
Механизм антибластомного эффекта

∅ **угнетает** дигидрофолатредуктазу (ДГФР), что нарушает превращение фолиевой кислоты в тетрагидрофолат, в результате чего угнетается синтез ДНК, репликация клеток и синтез в них белка.

∅ **А также ингибирует** тимидилатсинтетазу, нарушает образование пиримидиновых оснований



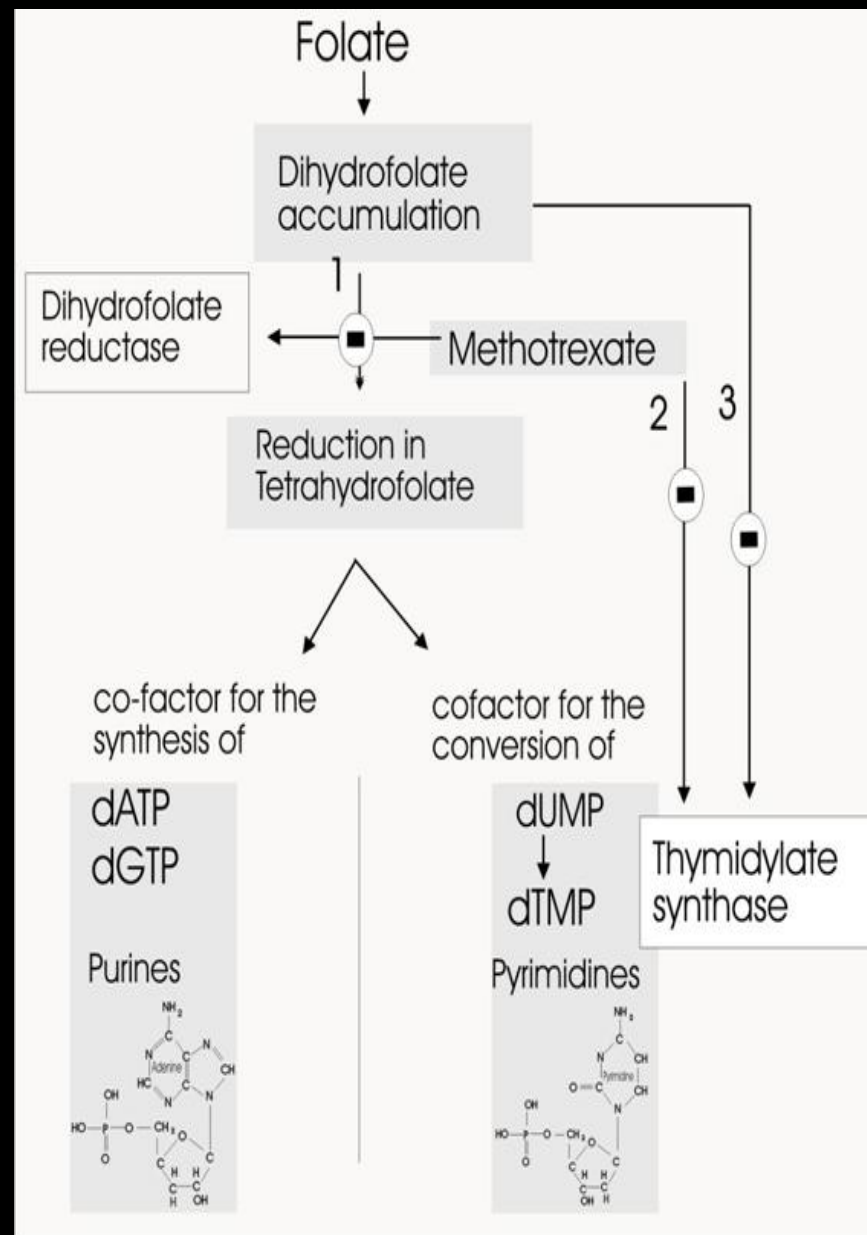
Механизм действия метотрексата



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Метотрексат

- ∅ Имеются 2 аспекта механизма действия метотрексата - **антипуриновый** и **антипиримидиновый**, результатом которых являются нарушения синтеза фолатов, требующихся для синтеза предшественников ДНК.
- ∅ Определены концентрации препарата, требующиеся для угнетения пиримидинового, а также пуринового синтеза, причем антипуриновый эффект метотрексата вызывает гибель клеток через короткий промежуток времени.
- ∅ В то же время концентрации вещества, необходимые для торможения лишь тимидилатсинтетазы, не способны вызвать гибель клеток. Полагают, что антипуриновое действие препарата выше в опухолевых клетках, чем в нормальных.



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Метотрексат

Фармакокинетика.

∅ Назначается в/в, в/м или per os.

∅ Хорошо всасывается,
терапевтические концентрации
сохраняются 3-12 часов.

∅ Высокий процент проникновения в
ткани (кроме ЦНС).

∅ После отмены длительное время
обнаруживается в почках и печени.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Метотрексат

Показание к применению

- ∅ Лейкозы, хорионэпителиома матки.
- ∅ Эффективен при острых лейкозах в основном у детей.
- ∅ При полихимиотерапии опухолей яичка, раке молочной железы, легкого.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Метотрексат

Нежелательные побочные эффекты

∅ Угнетение кроветворения.

∅ Тошнота, рвота, алопеция.

∅ У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.

∅ Язвенные поражения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, язвенный стоматит.

∅ Конъюнктивиты.

Антагонисты пурина

Ø Среди большого числа антагонистов пурина наибольшее применение в онкологической практике получил 6-меркаптопурин (серосодержащий аналог гипоксантина).

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Меркаптопурин

Механизм антибластомного эффекта

∅ Является аналогом аденина, в организме превращается в 6-тиоинозиновую кислоту, которая нарушает синтез и препятствует включению пуринов в полинуклеотиды.

∅ Это ведет к блокаде синтеза ДНК и гибели клеток.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Меркаптопурин

∅ Применяют при остром лейкозе у детей и взрослых, при миелолейкозе.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Меркаптопурин

Нежелательные побочные эффекты

∅ Угнетение кроветворения.

∅ Тошнота, рвота.

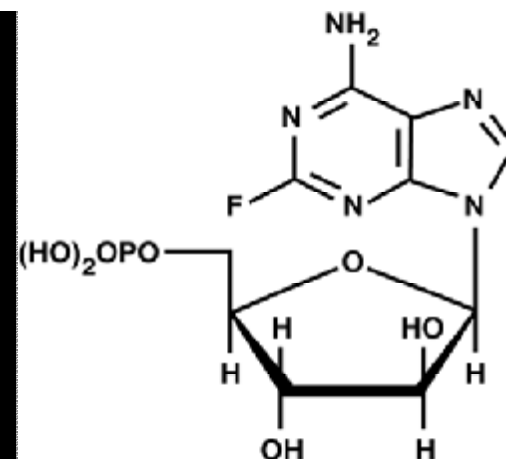
∅ У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.

∅ Алопеция

∅ Кожные дерматиты

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Флударабин



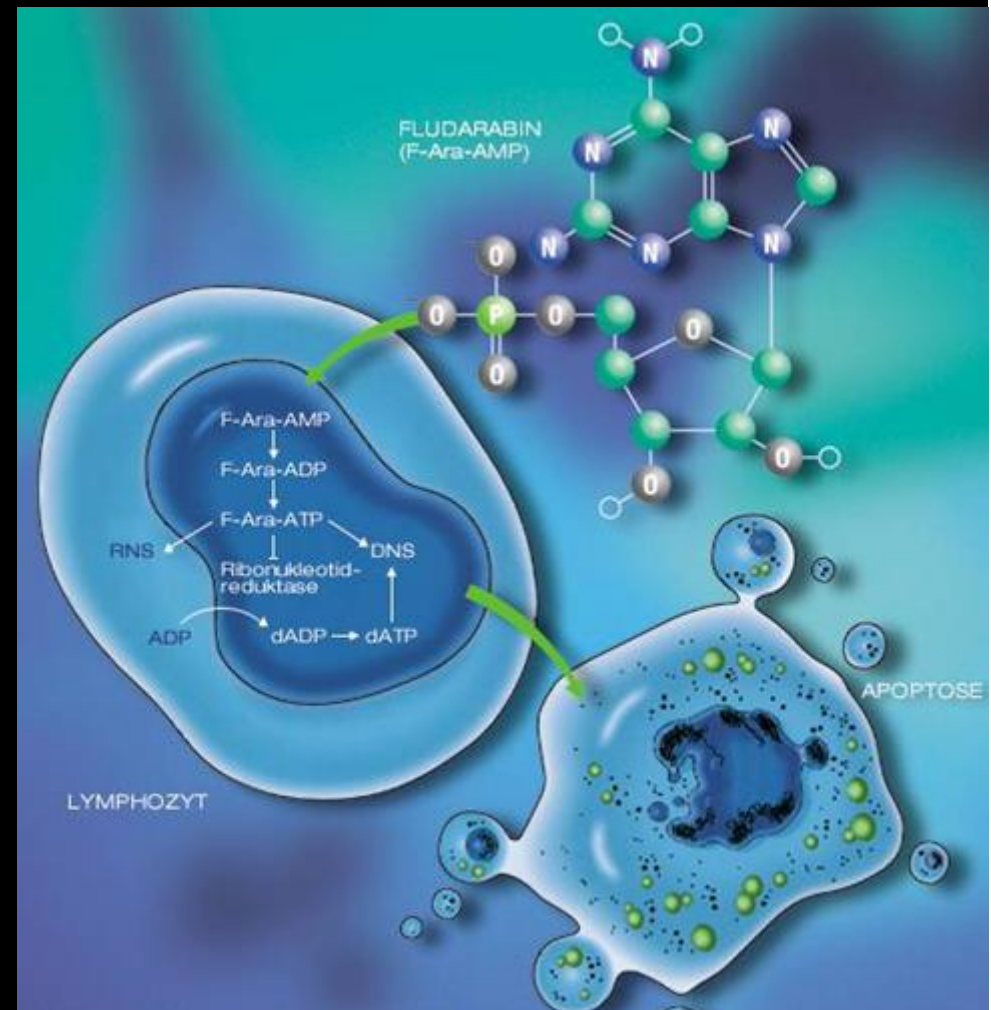
∅ Действие Флударабина неспецифично, однако препарат избирательно накапливается в лимфоцитах, особенно в лейкемических.

∅ Возможно, это связано с большим уровнем фосфорилирования в опухолевых клетках

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Флударабин

- ∅ Фосфатная форма хорошо растворима в воде - *2-F-Ara-AMF* (Флудара)
- ∅ Структура идентична нуклеозиду аденозину
- ∅ Ингибирование ряда ферментов, необходимых для синтеза ДНК и РНК
- ∅ Нарушение синтеза ДНК и РНК
- ∅ Апоптоз опухолевой клетки



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Антагонисты пириимидина

Фторурацил

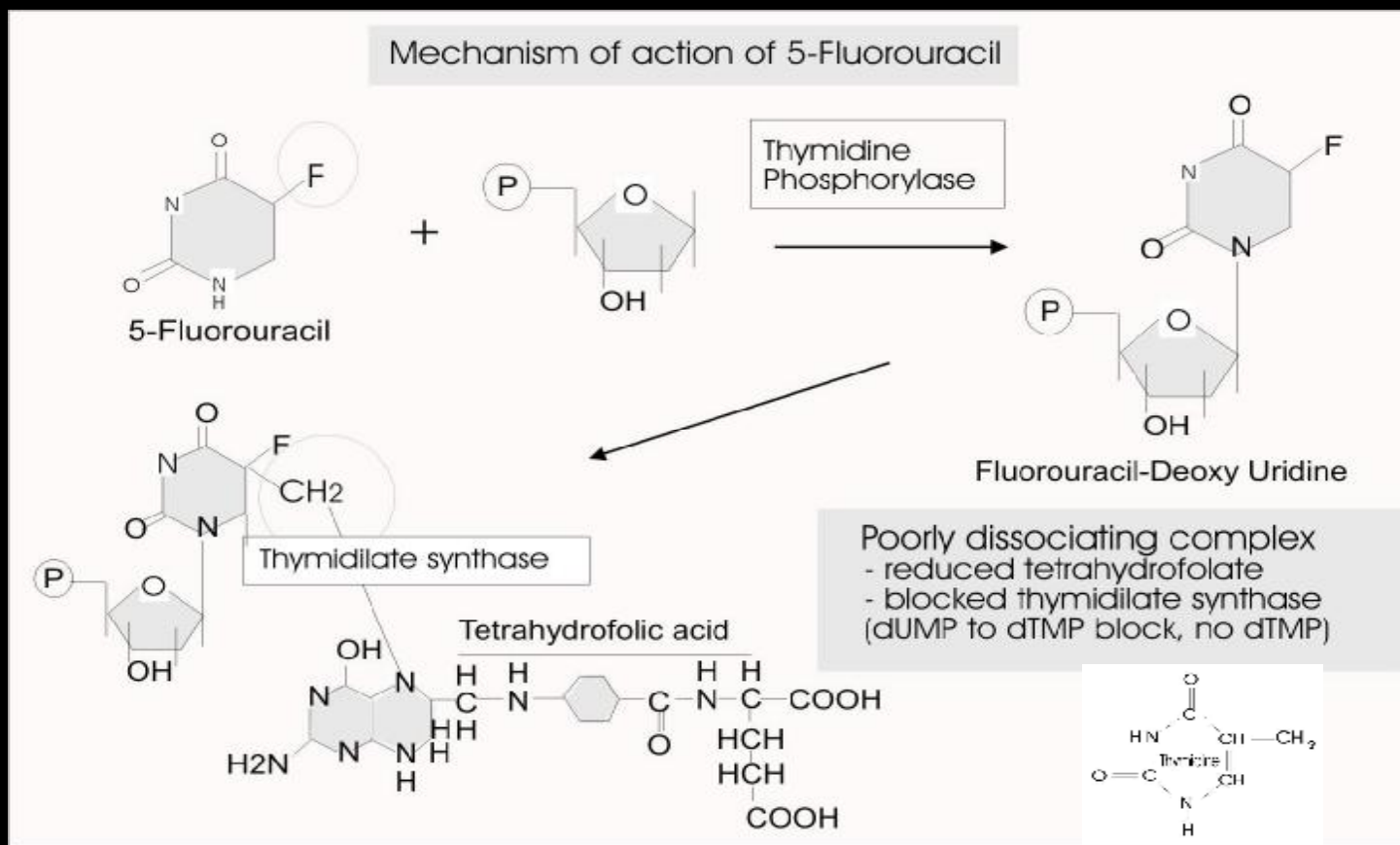
Механизм действия.

- ∅ Важными для действия фторурацила являются уридинфосфорилазный и тимидинфосфорилазный пути его биотрансформации.
- ∅ Метаболитами фторурацила (5-фторурацила) являются 5-фторуридин, 5-фтордезоксифторуридин и их фосфаты.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторурацил

Первым аспектом механизма действия фторурацила после его превращения во фторурацил-трифосфат является его включение в РНК, что нарушает посттранскрипционные процессы РНК.



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторурацил

Ø Вторым очень важным аспектом действия препарата является ингибирование образующимися метаболитами фторурацила тимидилатсинтазы, ответственной за превращение дезоксиуридилевой кислоты в тимидилевую.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторафур

- ∅ **Являясь** транспортной формой фторурацила со своеобразной кинетикой, обеспечивает длительные невысокие концентрации фторурацила в тканях.
- ∅ **Способен также вступать в ковалентную связь с макромолекулами клеток.**
- ∅ Действует быстрее фторурацила **на поврежденные клетки ЖКТ (уже через 24 часа), а фторурацил - позже 24 часов.**

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторурацил

∅ Применяют при раке желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, печени, яичников, молочной железы.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторурацил, фторафур

- Ø Назначают при раке молочной железы, толстой кишки, желудка, яичников.
- Ø Применяют внутрь в виде капсул и натриевую соль для внутривенного использования.

АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Фторурацил, фторафур

Нежелательные побочные эффекты

- Ø Изъязвления слизистой ЖКТ и ЖКТ - кровотечения.
- Ø «Синдром кистей и стоп» - покраснение ладоней и стоп, связанное с повреждающим действием фторурацила на эндотелий сосудов.
- Ø Угнетение кроветворения.
- Ø Тошнота, рвота.
- Ø У ряда больных наблюдается нарушение функции печени.
- Ø Алопеция
- Ø Кожные дерматиты

Основные показания к применению ряда синтетических цитотоксических средств

Группы	Препараты	Основное применение
<i>Антиметаболиты</i> 1. Антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ), лимфомы, опухоли в области головы и шеи, рак молочной железы, бронхов
2. Антагонисты пурина	Меркаптопурин	Лейкемии (ОЛЛ, ОМЛ, ХМЛ)
3. Антагонисты пиримидина	Фторурацил	Рак толстой кишки, молочной железы, желудка, опухоли в области головы и шеи
	Цитарабин	Лейкемии (ОМЛ)

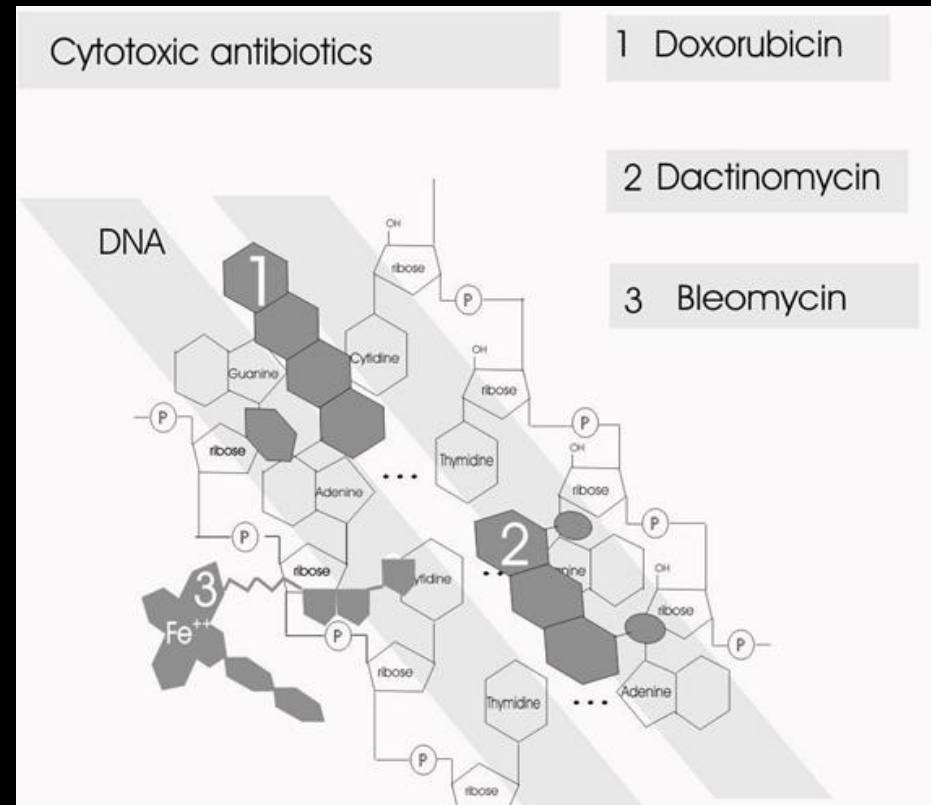
ОЛЛ — острая лимфобластическая лейкемия; ОМЛ — острая миелогенная лейкемия; ХЛЛ — хроническая лимфоцитарная лейкемия; ХМЛ — хроническая миелогенная лейкемия.

Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

Актиномицины	Дактиномицин (Космиген)
Антрациклины	Даунорубин (Рубомицин), доксорубин (Адриамицин), эпирубин (Фарморубин), карминоцин, идарубин (Заведос), валрубин (Вальстар), пегилированный липосомный доксорубин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новантрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицетин, пепломицин
Производные ауреоловой кислоты	Оливомицин, пликамицин (Митрамицин)
Прочие антибиотики	Брунеомицин, митомицин (Митомицин-С)

Противоопухолевые антибиотики

- ∅ В основе противоопухолевого действия всех антибиотиков лежат 2 эффекта:
- ü Способны взаимодействовать с ДНК опухолевых клеток и вызывать дефекты в её структуре, приводящие к нарушениям процессов репликации и транскрипции.
- ü Повреждают клеточную мембрану.



АНТИБИОТИКИ

Доксорубицин (адриамицин)

Относится к антрациклиновым антибиотикам.
(образуется *Streptomyces peuceticus var caesius*)

Механизм действия

- ∅ Внедряясь между парами оснований ДНК, изменяют конфигурацию ее спиралей.
- ∅ Конформационные изменения ДНК нарушают удлинение ее нитей и функцию ДНК-полимеразы.
- ∅ Нарушается и синтез белка, так как снижается активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы.

АНТИБИОТИКИ

Доксорубицин (адриамицин)

Фармакокинетика

- ∅ Вводят только в/в.
- ∅ До 75% введенного количества присутствует в связанной с белком форме.
- ∅ Метаболизируется в печени, соединяясь с остатками глюкуроновой кислоты.
- ∅ Метаболиты выводятся преимущественно с желчью, частично с мочой.
- ∅ Основной метаболит доксорубицинол обладает кардиотоксичностью.

АНТИБИОТИКИ

Доксорубицин (адриамицин)

Ø Его используют как составную часть стандартной схемы лечения рака молочной железы, желудка, яичника, болезни Ходжкина, лимфогранулематоза, остеогенных сарком, миеломы и острого лимфолейкоза.

АНТИБИОТИКИ

Доксорубин (адриамицин)

Нежелательные побочные эффекты

∅ Кардиотоксичность, сердечная недостаточность

∅ Иммунодепрессивное действие

∅ Гематотоксичность (лейкопения, тромбоцитопения)

∅ Тошнота, рвота

∅ Алопеция

∅ Аллергические реакции

АНТИБИОТИКИ

Блеомицин

Продукт жизнедеятельности гриба
Streptomyces verticillus.

Механизм действия

∅ Превращается в комплекс гема, который связывается с ДНК и вызывает распад ее нитей при репликации (вызывает фрагментацию молекул ДНК).

АНТИБИОТИКИ

Блеомицин

Фармакокинетика

- ∅ Препарат плохо всасывается, поэтому вводится парентерально (в/в или в/м).
- ∅ Слабо связывается с белками плазмы (около 10%).
- ∅ Распределяется главным образом в тканях кожи, легких, почек, полости брюшины и лимфы.

АНТИБИОТИКИ

Блеомицин

∅ Назначают при плоскоклеточном раке легкого, полости рта, миндалин, гортани, пищевода, лимфогранулематозе, при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей яичка и ряде других опухолевых заболеваний.

АНТИБИОТИКИ

Блеомицин

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Применение блеомицина ограничивают его токсическое действие на легкие (пневмониты и легочный фиброз, пневмония), кожные поражения, диспепсические явления.
- ∅ Иммунодепрессивное действие.
- ∅ Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.

АНТИБИОТИКИ

Блеомицин

- ∅ На кроветворение блеомицин влияет в относительно небольшой степени, так как в костном мозге присутствует большое количество блеомицингидролазы, которая инактивирует этот антибиотик.
- ∅ На блеомицин не распространяется множественная лекарственная устойчивость.

АНТИБИОТИКИ

Брунеомицин

Продукт жизнедеятельности гриба
Actinomyces albus var. *bruneomycini*.

Механизм действия

∅ Ингибирование синтеза ДНК

∅ Вводят только в/в

АНТИБИОТИКИ

Брунеомицин

∅ Применяют при лимфогранулематозе, ретикулосаркоме и лимфосаркоме, хроническом лимфолейкозе и опухоли Вильмса.

АНТИБИОТИКИ

Брунеомицин

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Анорексия, тошнота, рвота
- ∅ Гематотоксичность (лейко- и тромбоцитопения)
- ∅ Боли в ЖКТ, понос, стоматит
- ∅ Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.
- ∅ Иммунодепрессивное действие.

АНТИБИОТИКИ

Оливомицин

Продукт жизнедеятельности гриба
Actinomyces olivoreticuli.

Механизм

- ∅ Избирательное подавление ДНК-зависимого синтеза РНК.
- ∅ Вводят препарат в/в.
- ∅ При изъязвлении поверхностно расположенных опухолей применяют местно в виде мазей.

АНТИБИОТИКИ

Оливомидин

Ø Применяют при опухолях яичка (семиноме, эмбриональном раке, тератобластоме), лимфоэпителиоме, ретикулосаркомах, меланоме, хорионэпителиоме матки, раке шейки матки.

АНТИБИОТИКИ

Оливомидин

Нежелательные побочные эффекты

∅ Анорексия, тошнота, рвота

∅ Возможно поражение слизистых оболочек дрожжеподобными грибами.

∅ Иммунодепрессивное действие.

∅ Кардиотоксичность.

∅ Лихорадка.

АНТИБИОТИКИ

Митомицин

Продукт жизнедеятельности гриба
Streptomyces caespitosus.

Механизм действия

- ∅ Является эффективным моно- или бифункциональным алкилирующим средством по отношению к ДНК млекопитающих.
- ∅ Вводят внутривенно.

АНТИБИОТИКИ

Митомицин

∅ Применяют при аденокарциноме желудка, карциноме шейки матки, кишечника, поджелудочной железы, мочевого пузыря.

АНТИБИОТИКИ

Митомицин

Нежелательные побочные эффекты

∅ Угнетение кроветворения

∅ Тошнота, рвота, стоматит, диарея

∅ Кардиотоксичность.

**! Обладает слабой
иммунодепрессивной активностью.**

Препараты растительного происхождения

Ингибиторы митоза:

• **Винкаалкалоиды**

Винбластин (Розевин), винкрестин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин)

• **Таксаны**

Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)

Ингибиторы топоизомераз ДНК:

• **Ингибиторы топоизомеразы I**

Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто)

• **Ингибиторы топоизомеразы II**

Этопозид (Вепезид)

• **Подофиллотоксины**

Тенипозид (Вумон)

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

Алкалоиды барвинка розового
(*Vinca rosea* L.) :

∅ **Винбластин (розевин)**

∅ **Винкристин**

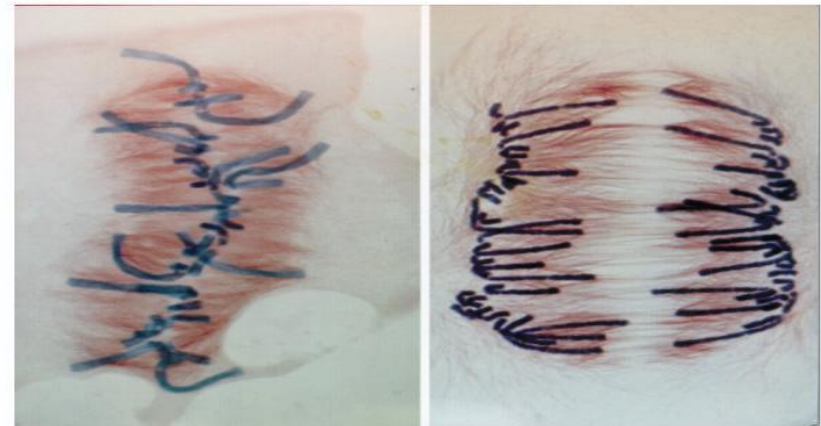
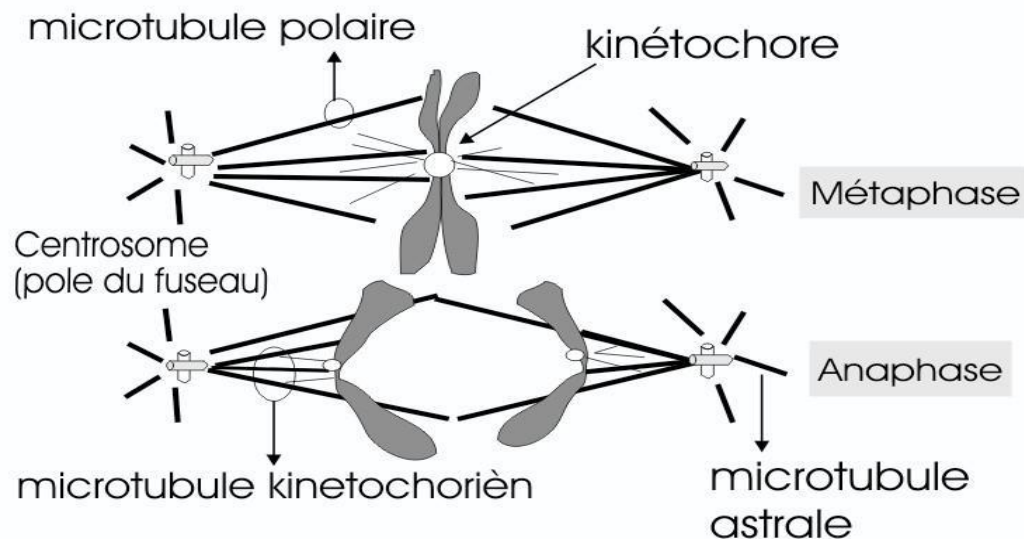
Алкалоид безвременника
великолепного (*Colchicum speciosum*
Stev.) и безвременника осеннего
(*Colchicum autumnale* L.). :

∅ **Колхамин**

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

Механизм

- Ø Обладая определенным сродством к тубулину и, связываясь с ним, приводят к расщеплению микротрубочек и образованию спиральных агрегатов (протофиламентов) с дезинтеграцией митотического веретена.
- Ø Таким образом деление клеток останавливается в метафазе (S1 фазе).



les microtubules sont une cible pour la chimiothérapie anticancéreuse

- Vincristine > empêche la polymérisation de la tubuline
- Vinblastine > stabilise les microtubules, pas de ségragation des chromosomes
- Taxol >

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ (ИНГИБИТОРЫ МИТОЗА)

Винбластин (розевин), Винкристин

Фармакокинетика

- ∅ **Препараты вводятся внутривенно. Винбластин не проникает через ГЭБ, в отличие от винкристина, который действует на ЦНС.**
- ∅ **Винбластин метаболизируется в печени изоферментом цитохрома P450 с образованием активных соединений.**
- ∅ **Винбластин обладает наиболее коротким периодом полувыведения среди всех известных алкалоидов барвинка и его клиренс осуществляется наиболее быстро.**
- ∅ **Винкристин задерживается в клетках дольше.**

Винбластин (розевин)

Показания

- ∅ Рекомендуется при генерализованных формах лимфогранулематоза и при хорионэпителиоме матки, раке молочной железы.
- ∅ Кроме того, так же как и винкристин, широко используют в комбинированной химиотерапии опухолевых заболеваний.

Винкристин

Показания

∅ В качестве одного из компонентов комплексной терапии острого лейкоза, а также других гемобластозов и истинных опухолей, в частности при нейробластоме.

Винбластин (розевин)

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Угнетение кроветворения,
- ∅ Диспепсические явления, боли в животе.
- ∅ Токсические полиневриты, парестезии.
- ∅ Алопеция, желтуха.
- ∅ Препарат обладает выраженным раздражающим действием и может быть причиной флебитов.

Винкристин

Нежелательные побочные эффекты

∅ Неврологические нарушения (атаксия, нарушение нервно-мышечной передачи, невралгия, парестезия),

∅ Поражение почек (полиурии, дизурии)

∅ Алопеция, язвенный стоматит.

! Мало угнетает кроветворение.

Колхамин

- ∅ Колхамин (демеколцин, омаин) применяют местно в мазях (0,5%) при раке кожи (без метастазов).
- ∅ При этом злокачественные клетки погибают, а нормальные клетки эпителия практически не повреждаются.
- ∅ Однако во время лечения может возникать раздражающий эффект (гиперемия, отек, боль), что заставляет делать перерывы в лечении.
- ∅ После отторжения некротических масс заживление раны происходит с хорошим косметическим эффектом.

Колхамин

Ø Ранее колхамин использовался в таблетках, но при резорбтивном действии он довольно сильно угнетает кроветворение, вызывает поносы, выпадение волос.

Ферментные препараты

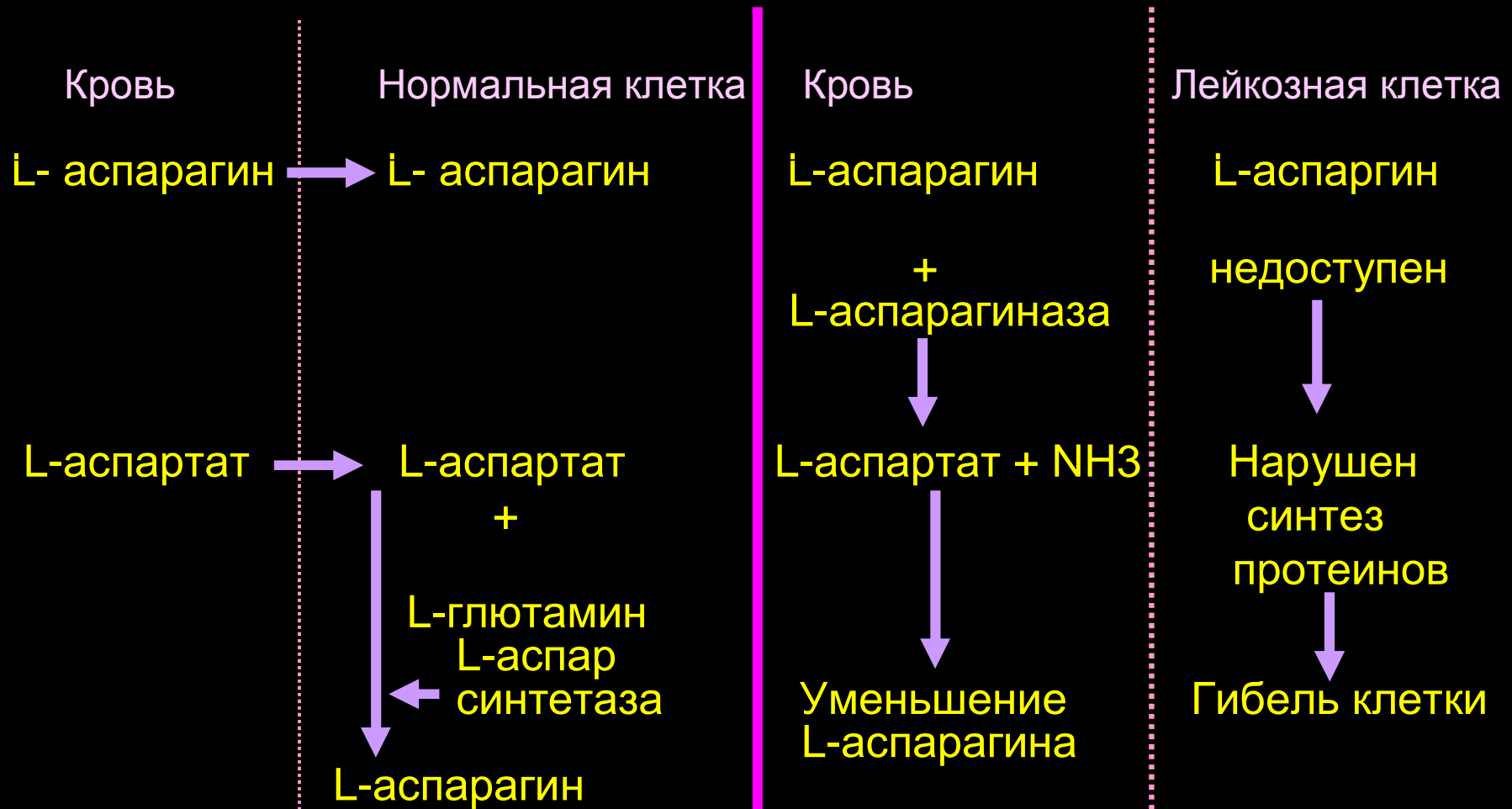
Øаспарагиназа (L-аспарагиназа)

L - АСПАРАГИНАЗА

Механизм

- ∅ Этот фермент снижает содержание в клетке аспарагина – аминокислоты, абсолютно необходимой для синтеза клеточных белков, обеспечивающих рост и метаболизм.
- ∅ Уменьшение уровня аспарагина сопровождается торможением белкового синтеза и приводит к гибели клеток.

L - АСПАРАГИНАЗА



В лейкозных клетках, в отличие от нормальных, аспарагин является необходимой аминокислотой.

L - АСПАРАГИНАЗА

Показания

- Ø Установлено, что этот фермент оказывает положительное действие при лимфомах.
- Ø Острая лимфобластная лейкемия.
- Ø Вводят препарат внутривенно.

L - АСПАРАГИНАЗА

Нежелательные побочные эффекты

∅ Гепатотоксичность,

∅ Нарушение функции поджелудочной железы,

∅ Угнетение синтеза фибриногена,

∅ Аллергические реакции.

Гормоны и антигормоны

Андрогены	Тестостерона пропионат, медротестерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
Эстрогены и их производные	диэтилстильбэстрола дифосфат (Фосфэстрол), этинилэстрадиол, хлортрианизен, синэстрол, полиэстрадиола фосфат (Эстрадурин)
Прогестины	Медроксипрогестерон (Провера), мегестрол (Мегейс), гестонорон (Депостат)
Кортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
Антиэстрогены: Ü селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM) Ü селективные супрессоры эстрогенных рецепторов	Тамоксифен Фульвестрант (Фазлодекс)
Антиандрогены	Бикалутамид (Касодекс), нитуламид (Анандрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)
Суперагонисты релизинг гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH)	Гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Простап, Энантон), трипторелин (Декапептил), бусерелин (Супрефакт)
Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), аминоклутетимид (Ориметен, Мамомит), экземестан (Аромазин)
Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митоган (Хлодитан, Лизодрен, ортопара-ДДД)
Гормоны щитовидной железы	Лиотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамустин (Эстрацит), преднимустин

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Ø Из гормональных препаратов для лечения опухолей используют в основном следующие группы веществ:

• андрогены: тестостерона пропионат, тестэнат и др.;

• эстрогены: синэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол и др.;

• кортикостероиды: гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон.

АНДРОГЕНЫ

Механизм

∅ Подавление продукции эстрогенов.

Показания

∅ Женщинам при раке молочной железы с сохраненным менструальным циклом и в том случае, когда менопауза не превышает 5 лет.

∅ Вводят внутримышечно.

АНДРОГЕНЫ

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Вирилизация (огрубение голоса, чрезмерный рост волос на лице и теле),
- ∅ Головокружение, тошнота,
- ∅ Гиперкальциемия, гиперкальциурия,
- ∅ Гепатотоксичность,
- ∅ Нарушения сердечной деятельности.

ЭСТРОГЕНЫ

Механизм

∅ Подавляют продукцию гонадотропных гормонов гипофиза, которые опосредовано стимулируют рост опухолевых клеток.

Показания

∅ Рак предстательной железы.

∅ Рак молочной железы у женщин с менопаузой более 5 лет.

ЭСТРОГЕНЫ

Нежелательные побочные эффекты

∅ **Феминизация (гинекомастия),**

∅ **Снижение свертываемости крови с
гемморагическими явлениями,**

∅ **Тошнота, рвота, зуд.**

КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Показания

Ø острый и хронический лейкоз и лимфолейкоз, лимфогранулематоз, поздняя стадия рака молочной железы и простаты.

Антиандрогенные средства **Флутамид (флуцином)**

Является нестероидным соединением производным фенилпропанамида.

Механизм

- ∅** **Заключается в антагонизме с андрогенными рецепторами.**
- ∅** **Тормозит транспорт и связывание дигидротестостерона в ядрах клеток органа-мишени (предстательной железе) с рецепторами.**

Антиандрогенные средства **Флутамид (флуцином)**

Фармакокинетика

- ∅ Препарат вводят внутрь.
- ∅ Он хорошо и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- ∅ Активно метаболизируется в печени, $T_{1/2}$ соответствует примерно 5 — 6 ч.
- ∅ Флутамид и его метаболиты выводятся почками.

Антиандрогенные средства
Флутамид (флуцином)

Показания

- ∅ Рак предстательной железы
(паллиативное лечение).**

Антиандрогенные средства

Флутамид (флуцином)

Нежелательные побочные эффекты

∅ При длительном применении возможны гинекомастия, боли в области грудных желез.

∅ Гиперчувствительность.

∅ Либидо и половая потенция обычно не страдают.

ü С осторожностью следует назначать больным с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (могут развиваться отеки).

Антиандрогенные средства
Нилутамид (анандрон)

Ø Нестероидный антиандрогенный препарат, близкий по структуре и по действию к флутамиду.

Антиэстрогенные препараты Тамоксифена цитрат (нолвадекс)

Синтетический препарат нестероидной структуры.

Механизм

Ø Специфически связывается с эстрогенными рецепторами опухоли молочной железы и препятствует образованию эстрогенрецепторного комплекса с эндогенным лигандом – 17-β-эстрадиолом, что устраняет стимулирующее влияние на рост опухоли эндогенных эстрогенов.

Антиэстрогенные препараты Тамоксифена цитрат (нолвадекс)

Показания

Øэстрогензависимые опухоли
молочной железы, особенно у
женщин в менопаузе, при раке
эндометрия.

Антиэстрогенные препараты

Тамоксифена цитрат (нолвадекс)

Фармакокинетика

∅ Применяется энтерально.

∅ В организме интенсивно метаболизируется. Один из метаболитов по антиэстрогенной активности превосходит тамоксифен. Выделяются продукты превращения тамоксифена главным образом кишечником.

Антиэстрогенные препараты Тамоксифена цитрат (нолвадекс)

Нежелательные побочные эффекты

- ∅ Вагинальные кровотечения,
- ∅ Покраснение кожи с ощущением жара, тошнота, рвота,
- ∅ Дерматит, головокружение,
- ∅ Тромбоцитопения, лейкопения,
- ∅ Гиперкальциемия
- ∅ Желудочно-кишечные расстройства

Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

Моноклональные антитела: - к рецепторам EGF -к рецепторам VEGF - к антигену CD20	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс) Бевацизумаб (Авастин) Ритуксимаб (Мабтера)
Малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ: - BCR-ABL, c-kit, PDGF - EGFR	Иматиниб (Гливек) Гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)
Антисмысловые нуклеотиды	Облимерсен (Генасенс)
Ретиноиды	АТРА, третиноин

Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

- ∅ Выделенная в конце XX - начале XXI века группа молекулярно-нацеленных (таргетных) препаратов отличается от классических цитостатиков тем, что мишенью них препаратов являются белки, участвующие в канцерогенезе и определяющие способность опухоли к прогрессии и метастазированию.
- ∅ Противоопухолевым действием обладают также некоторые препараты группы иммуномодуляторов и модификаторов биологических реакций.

Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

Ø Успехи молекулярной биологии, позволившие установить механизмы регуляции деления и гибели клеток, открыли перспективы создания противоопухолевых таргетных препаратов – молекулярно-нацеленного действия, получивших название таргетных препаратов (от англ. Target – мишень, цель). В принципе, первыми препаратами нацеленного действия были созданные в 80-90-е годы XX в. блокаторы рецепторов стероидных гормонов (антиандрогены), традиционно рассматриваемые в классе гормональных препаратов.

Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

- ∅ С развитием биотехнологий появились реальные возможности создания препаратов, направленно действующих на белки, участвующих в канцерогенезе и определяющих способность опухоли к прогрессии и метастазированию
- ∅ Конкретными мишенями этих препаратов являются рецепторы факторов роста (EGFR-1, EGFR-2, HER-2/neu, c-kit, PDGFR и др.), белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул (нерецепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы и др.), молекулы, контролирующие апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез (VEGF, матриксные металлопротеиназы и др.).

Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

- ∅ Более 300 таргетных препаратов изучается с точки зрения возможности их использования в клинике, однако практическое применение пока получили лишь немногие из них: иматиниб мезилат, трастузумаб, ритуксимаб, gefitinib, bevacizumab.
- ∅ По-видимому в ближайшее время войдут в практику также cetuximab и erlotinib.

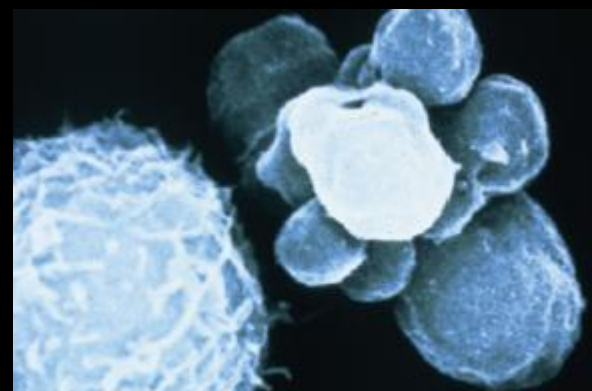
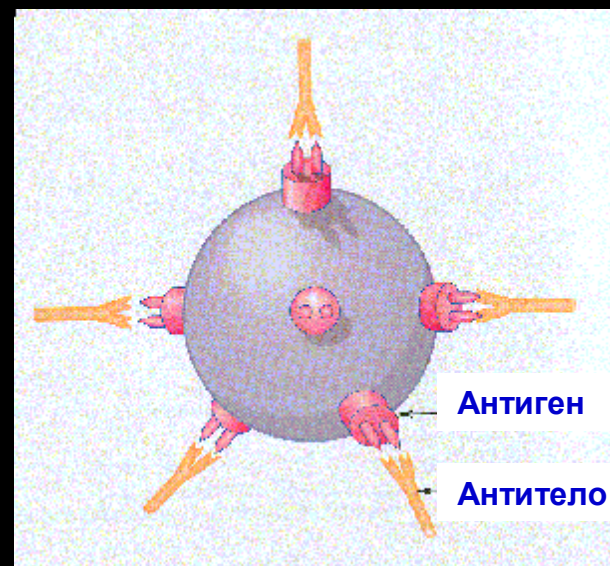
Препараты на основе моноклональных антител.

- ∅ Прогресс в молекулярной биологии и биотехнологии открыл огромные возможности для развития новых подходов к лечению больных онкологическими заболеваниями.
- ∅ Достижения в области генной инженерии моноклональных антител (МКА) позволили создать новые перспективные гуманизированные антитела, которые активно изучаются в онкологической практике.
- ∅ Сенсацией в клинической онкологии явилось высокоэффективное использование моноклональных антител – Герцептина и Мабтеры.
- ∅ Именно эти лекарства открыли новый раздел в современном лечении злокачественных опухолей – направленную биотерапию.
- ∅ Использование МКА позволяет целенаправленно уничтожать опухолевые клетки.

Иммунотерапия, моноклональные антитела

Прицельное действие

∅ Возможность прямого разрушения раковой клетки, внедрения токсической субстанции или радиоизотопа



Трастузумаб (Герцептин)

Фармакологическое (иммунологическое) действие

- ❌ Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (ЭФР), (HER2).
- ❌ Эти антитела представляют собой IgG1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющие комплиментарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.
- ❌ HER2 (также neu или c-erbB2) является прото-онкогеном из семейства рецепторов эпидермального фактора роста - рецепторных тирозинкиназ.
- ❌ HER2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора.
- ❌ Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что, в свою очередь, вызывает постоянную активацию рецептора HER2.
- ❌ Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 25-30% больных.

Трастузумаб (Герцептин)

- ∅ При введении препарата больным с метастатическим раком молочной железы и ранними стадиями рака молочной железы в виде коротких внутривенных инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг один раз в неделю фармакокинетика носит дозо-зависимый характер.
- ∅ Нагрузочная дозы (4 мг/кг) и еженедельная поддерживающая доза 2 мг/кг.
- ∅ **Герцептин вводят только внутривенно капельно!**
- ∅ **Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!**

Трастузумаб (Герцептин)

Показания

- ∅ **Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:**
 - а) в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
 - б) в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
 - в) в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).
- ∅ **Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии:** после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной), и лучевой терапии.
- ∅ **Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения Герцептином является обязательным.**

Трастузумаб (Герцептин)

- Ø Применение Герцептина в комбинации с паклитакселом в качестве терапии первого ряда у женщин с метастазирующим РМЖ и гиперэкспрессией HER2 достоверно увеличивает медиану времени до прогрессирования заболевания, по сравнению с применением только паклитаксела (увеличивается на 3.9 месяцев (с 3.0 до 6.9 месяцев)).
- Ø Назначение Герцептина в комбинации с паклитакселом увеличивает также частоту ремиссии и годовую выживаемость.

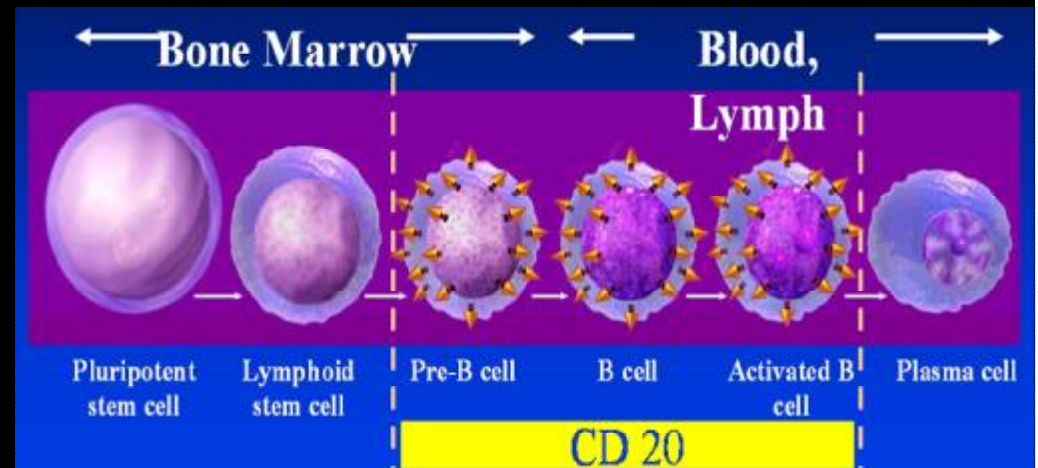
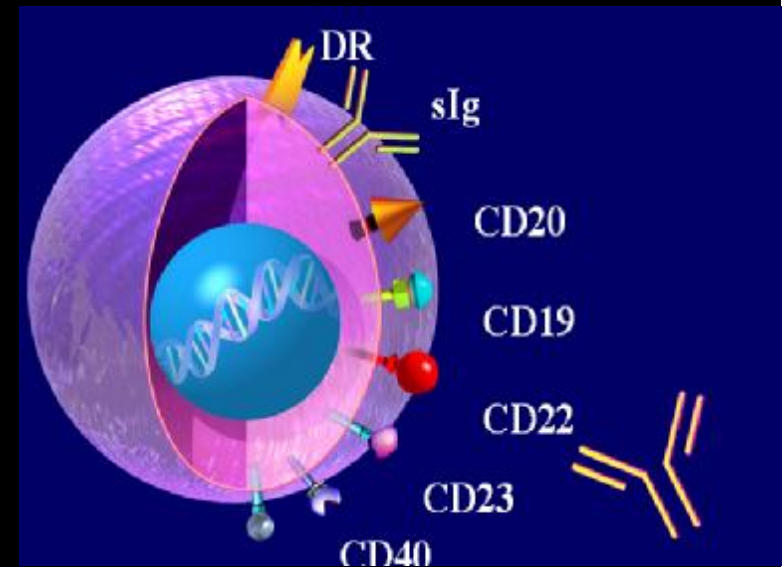
Трастузумаб (Герцептин)

Побочное действие

- ❌ Развитие побочных действий возможно примерно у 50% больных. Наиболее частыми побочными действиями являются инфузионные реакции.
- ❌ *Инфузионные реакции*: в ходе первой инфузии часто возникают: озноб, лихорадка, тошнота, рвота, боли, тремор, головные боли, кашель, головокружение, одышка, гипертензия, кожная сыпь и слабость.
- ❌ *Организм в целом*: часто (у 10% и более пациентов): слабость, боли и дискомфорт в грудной клетке, боли в молочной железе, лихорадка, озноб, периферические отеки, мукозит, увеличение веса, лимфангиэктатический отек, гриппоподобный синдром; редко (возникают у более 1%, но менее 10% пациентов): катетер-ассоциированные инфекции, боли в области шеи, боли в плечах, недомогание, снижение веса, herpes zoster, грипп.
- ❌ *Органы пищеварения*: диарея (27%), тошнота, рвота, дисгевзия, запор, стоматит, гастрит, боли в животе, боли в эпигастрии, гепатотоксичность.
- ❌ *Костно-мышечная система*: артралгия, миалгия, боли в конечностях, оссалгия, спазмы и судороги мышц.
- ❌ *Органы дыхания*: кашель, одышка, боли в горле и гортани, носовое кровотечение, выделения из носа, назофарингит.

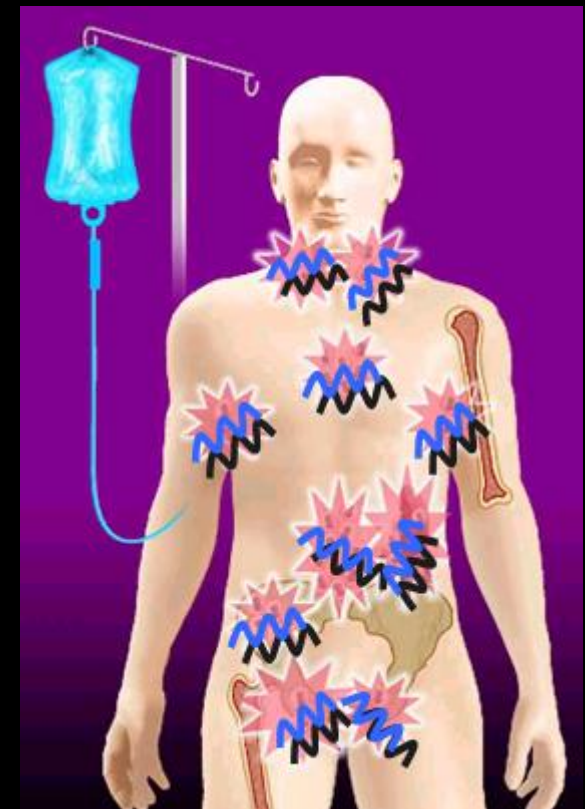
Ритуксимаб (Мабтера)

- ∅ β-клетки лимфом содержат антигены, которые могут быть мишенью действия.
- ∅ CD-20 не экспрессируется на стволовых или плазматических клетках.
- ∅ Моноклональные антитела, специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, инициируют лизис В-клеток.
- ∅ Показания.
- ∅ β-клеточная неходжкинская лимфома (рецидивирующая или химиоустойчивая).



Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

Ø Моноклонально – радиоиммунные -
Ибритумомаб тиуксетана (Зевалин)



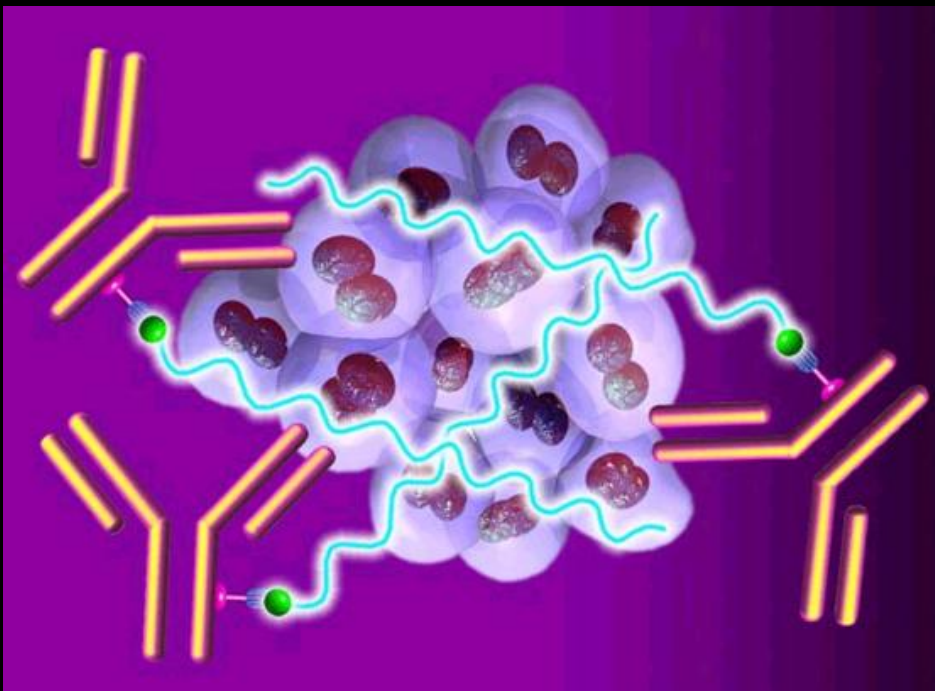
Ибритумомаб тиуксетана (Зевалин)

- ∅ представляет собой рекомбинантное IgG1-каппа моноклональное антитело, специфичное против β -клеточного антигена CD20, находящегося на поверхности злокачественных и нормальных В-лимфоцитов.
- ∅ После связывания с антителом CD20 не отсоединяется от клеточной мембраны и не интернализуется.



Ибритумомаб тиуксетана (Зевалин)

- Ø Ибритумомаб тиуксетана, меченный иттрием-90, специфически связывается с β -клетками, включая злокачественные клетки, экспрессирующие CD20.
- Ø Изотоп иттрий-90 представляет собой чистый бета-излучатель со средней длиной пробега бета-частиц примерно в 5 мм, что обуславливает его способность убивать как клетки-мишени, так и соседствующие с ними клетки.



- Ø Перед введением Зевалина вводят ритуксимаб для устранения способности циркулирующих β -клеток связывать активную субстанцию Зевалина.
- Ø Это приводит к более специфичному накоплению радиоактивного компонента в лимфоме после введения Зевалина.
- Ø По сравнению со стандартной монотерапией, ритуксимаб в этом случае назначается в уменьшенной дозе.

Бевацизумаб

- ∅ Получают по технологии рекомбинантной ДНК в системе для экспрессии, представленной клетками яичников китайского хомячка. Состоит из 214 аминокислот, молекулярный вес около 149 тыс. Да.
- ∅ Представляет собой рекомбинантные гиперхимерные (гуманизированные, приближенные к человеческим) моноклональные IgG1 антитела, которые селективно связываются и ингибируют биологическую активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Фармакологическое действие

- ∅ Селективно связываясь с биологически активным фактором роста эндотелия сосудов, нейтрализует его. Ингибирует его связывание с рецепторами на поверхности эндотелиальных клеток, что приводит к снижению васкуляризации опухоли и угнетению ее роста. Подавляет метастатическое прогрессирование заболевания и снижает микрососудистую проницаемость при различных опухолях человека, включая рак ободочной кишки, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы

Бевацизумаб

Показания

∅ *Метастатический колоректальный рак: в качестве терапии первой линии в комбинации с химиотерапией производными фторпиримидина.*

Противопоказания

∅ *Гиперчувствительность, метастазы в центральной нервной системе, почечная и/или печеночная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст.*

Режим дозирования

∅ *Только медленно внутривенно капельно (струйно вводить нельзя!), 5 мг/кг, 1 раз каждые 14 дней. Необходимое количество препарата разводят до 100 мл стерильным 0.9% раствором NaCl. Начальную дозу препарата вводят в течение 90 мин после химиотерапии, последующие дозы можно вводить до или после химиотерапии.*

Бевацизумаб

Побочные эффекты

- ∅ При комбинированной терапии с иринотеканом + фторурацилом + лейковорином (ИФЛ) или фторурацилом + лейковорином.
- ∅ Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, артериальная тромбоэмболия (в т.ч. инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемическая атака); тромбоз глубоких вен, хроническая сердечная недостаточность.
- ∅ Со стороны органов кроветворения: лейкопения, нейтропения, анемия.
- ∅ Со стороны пищеварительной системы: боль в животе, диарея, запоры, кровотечение из прямой кишки, стоматит, кровоточивость дёсен, перфорация желудочно-кишечного тракта.
- ∅ Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, одышка, ринит.
- ∅ Со стороны кожных покровов: сухость кожи; эксфолиативный дерматит, изменение цвета кожи.
- ∅ Со стороны нервной системы: извращение вкуса, анорексия, обморок, ишемия сосудов головного мозга.

Иматиниб (Гливек)

- ∅ Ингибитор протеинтирозинкиназы (Vcr-Abl тирозинкиназы) – аномального фермента, кодируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию Vcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, вызывает их апоптоз. Не обладает селективностью; подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.
- ∅ **Показания.** Хронический миелолейкоз.

Блокаторы передачи сигнала - ингибиторы тирозинкиназы

Ø **Иматиниб мезилат** (торговые названия — **Гливек**) **противолейкозный цитостатический препарат, один из представителей нового класса таргетных цитостатиков, избирательно воздействующих на клетки, имеющие те или иные характерные для опухолей генетические дефекты.**

Фармакологическое действие

- Ø **Ингибитор протеинтирозинкиназы (Vcr-Abl тирозинкиназы) – аномального фермента, кодируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе.**
- Ø **Подавляет пролиферацию Vcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, вызывает их апоптоз.**
- Ø **Не обладает селективностью, подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.**

Иматиниб мезилат

Фармакокинетика

- ∅ После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98 %.
- ∅ Связывание с белками плазмы составляет около 95 % (главным образом с альбумином и кислым альфа-гликопротеином, в незначительной степени — с липопротеином).
- ∅ Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровяном русле, является N-деметилованное пиперазиновое производное, которое *in vitro* обладает фармакологической активностью, сходной с таковой неизмененного активного вещества.
- ∅ В неизмененном виде выводится около 25 % дозы (20 % — с калом и 5 % — с мочой). Остальное количество иматиниба выводится в виде метаболитов.

Иматиниб мезилат

Показания

- ∅ хронический миелолейкоз в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе;
- ∅ лечение неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолей ЖКТ (у взрослых пациентов).

Режим дозирования

- ∅ При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза Гливека зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе — 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз/сут во время еды, запивая полным стаканом воды.
- ∅ Рекомендуется осторожность при обращении с содержимым капсулы во избежание контакта со слизистой глаз или случайного вдыхания (для женщин детородного возраста). После вскрытия капсулы следует сразу вымыть руки.
- ∅ Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется эффект.

Иматиниб мезилат

Побочное действие

- ∅ **Со стороны системы кроветворения:** очень часто — нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто — фебрильная нейтропения; иногда — панцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения.
- ∅ **Со стороны обмена веществ:** анорексия;
- ∅ **Со стороны ЦНС:** головная боль, головокружение, нарушение вкуса, парестезии, бессонница, геморрагический инсульт, обморок, периферическая невропатия, гипестезия, сонливость, мигрень, депрессия, нарушение памяти, тревога, снижение либидо.
- ∅ **Со стороны органа зрения:** конъюнктивит, повышение слезоотделения, затуманивание зрения;.
- ∅ **Со стороны пищеварительной системы:** тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, рефлюкс-эзофагит, изъязвление полости рта, повышение печеночных ферментов;
- ∅ **Дерматологические реакции:** периорбитальные отёки, дерматит, экзема, сыпь, отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость;
- ∅ **Со стороны организма в целом:** задержка жидкости, отёки, лихорадка, слабость, озноб;

Блокаторы передачи сигнала - ингибиторы тирозинкиназы

Гефитиниб (Иресса)

Ø Селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (ТРЕФР); тормозит рост различных линий опухолевых клеток человека, метастазирование и ангиогенез.

Ø **Показания.** Местно распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерный к терапии препаратами платины и доцетакселом.

Гефитиниб (Иресса)

Побочные действия:

- ⊘ Наиболее часто (20%): диарея, кожная (в т.ч. угревая) сыпь, зуд, сухость кожи. Обычно, проявляются в течение первого месяца применения препарата и, как правило, обратимы.
- ⊘ Со стороны органов кроветворения: гематурия, носовое кровотечение.
- ⊘ Со стороны пищеварительной системы: диарея (в отдельных случаях - выраженная), тошнота, рвота, анорексия, стоматит, дегидратация, бессимптомное повышение активности "печеночных" трансаминаз; редко - панкреатит.
- ⊘ Со стороны органа зрения: конъюнктивит, блефарит.
- ⊘ Со стороны кожных покровов: сыпь (пустулезная), зуд, сухость кожи на фоне эритемы, изменения ногтей, алопеция; очень редко - токсический эпидермальный некролиз и мультиформная экссудативная эритема.

Эрлотиниб (Тарцева)

- Ø Ингибитор ЭФР; тормозит рост опухолевых клеток и/или приводит к их гибели.
- Ø **Показания.** Рак легкого после неэффективности применения обычных схем химиотерапии. I линия терапии местно распространенного, неоперабельного или метастатического рака ПЖ.

Сорафениб (Нексавар)

- ∅ Ингибитор ферментов из группы киназ. Ингибирование размножения опухолевых клеток сопровождается уменьшением ангиогенеза в опухолевой ткани.
- ∅ Показания. Метастатический почечно-клеточный рак, рак печени.

ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ОСЛАБЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Амифостина

Ø Обладает комплексобразующей активностью; защищает клетки, не вовлеченные в опухолевый рост, от цитотоксического действия противоопухолевых средств; уменьшает вероятность возникновения гемато-, нефро-, нейро- и ототоксических реакций.

Показания.

Ø Профилактика гематотоксичности ДНК-связывающих противоопухолевых средств.
Профилактика нефро-, нейро- и ототоксичности препаратов платины.

Мистаброн (месна)

- Ø Муколитический препарата, донатор сульфгидрильных групп.
- Ø Антидот акролеина (метаболит противоопухолевых средств из группы оксазафосфоринов), раздражающего слизистую оболочку мочевого пузыря.
- Ø Уменьшая нефротоксические эффекты оксазафосфоринов, не ослабляет их противоопухолевого действия.

Показания.

- Ø Локальная защита от уротоксических эффектов при лечении оксазафосфоридами (ифосфамид, циклофосфамид) в высоких дозах (>10 мг/кг).

Трописетрон

∅ Противорвотный препарат;
селективно блокирует
серотониновые 5-HT₃-рецепторы.

Показания.

∅ Предотвращение тошноты и рвоты
во время проведения химиотерапии
опухолей.

Кальция фолинат

∅ Антидот антагонистов фолиевой кислоты; предотвращает повреждение клеток костного мозга, обеспечивает сохранность гемопоэза.

Показания.

∅ Интоксикация антагонистами фолиевой кислоты. Рак толстой кишки, включая прямую кишку (в качестве вспомогательной терапии).

Ленограстим

- ∅ **Рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор** (белок из группы цитокинов). Стимулирует рост клеток костного мозга. Уменьшает токсичность и улучшает переносимость высокодозной химиотерапии. Увеличивает выживаемость больных с рецидивами злокачественных лимфом и отечно-инфильтративной формы РМЖ.
- ∅ **Показания.** Нейтропения: на фоне применения противоопухолевых препаратов (лечение, первичная и вторичная профилактика), идиопатическая, врожденная, циклическая, после трансплантации костного мозга.

Дексразоксан

- ∅ Комплексообразующее средство; аналог ЭДТА, который в клетках миокарда подвергается гидролизу и образует комплекс с железом, что нарушает формирование комплекса антрациклин–железо и, следовательно, предотвращает кардиотоксическое действие антрациклинов.
- ∅ **Показания.** Профилактика кардиомиопатии, хронической кумулятивной кардиотоксичности антрациклинов (при проведении цитотоксической терапии антрациклинами у пациентов с благоприятным отдаленным прогнозом, получавших ранее или получающих одновременно лучевую терапию; с рецидивом опухолевого заболевания после адьювантной химиотерапии антрациклинами; с АГ, СД; у лиц старше 65 лет и детей с онкологическими заболеваниями), саркома Капоши на фоне СПИДа.

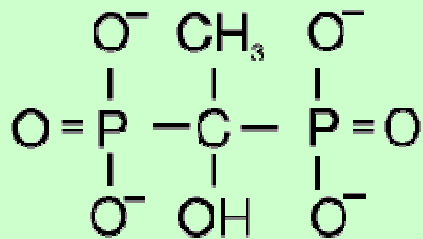
**Костная ткань и
опухолевый
процесс**

Bone and cancer

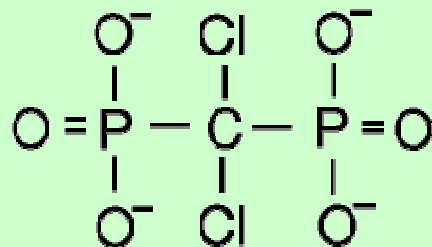
Скелетные осложнения

Ø Боль в костях	50 - 90%
Ø Переломы	10 - 40%
Ø Компрессия позвонков	< 10%
Ø Карциноз спинного мозга	< 10%
Ø Гиперкальциемия	10 - 20%

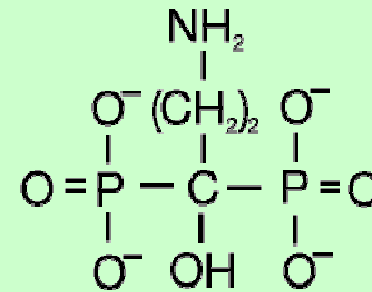
Для лечения указанных осложнений созданы бисфосфонаты - синтетические аналоги природных пирофосфатов (P-C-P).



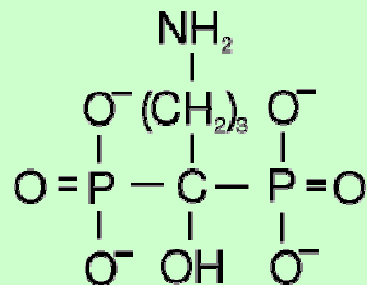
etidronate



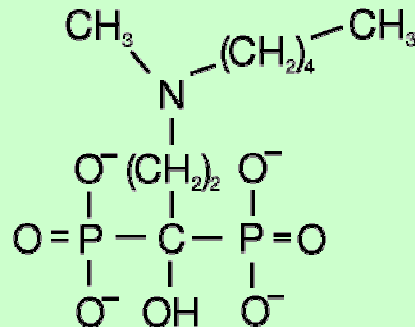
clodronate



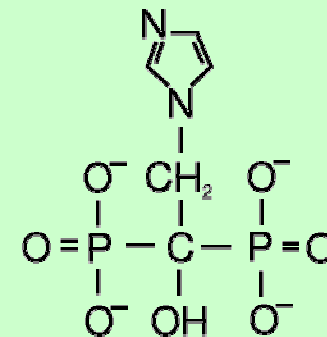
pamidronate



alendronate



ibandronate



zoledronic acid

Фармакологические свойства

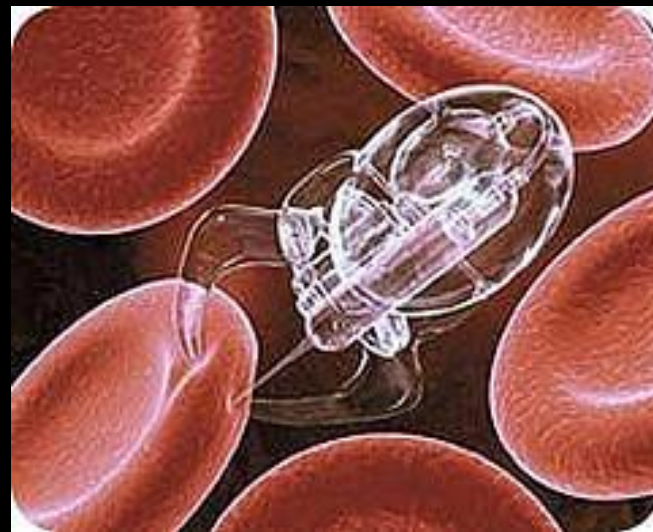
Ø Высокое сродство к гидроксиапатитам
кости

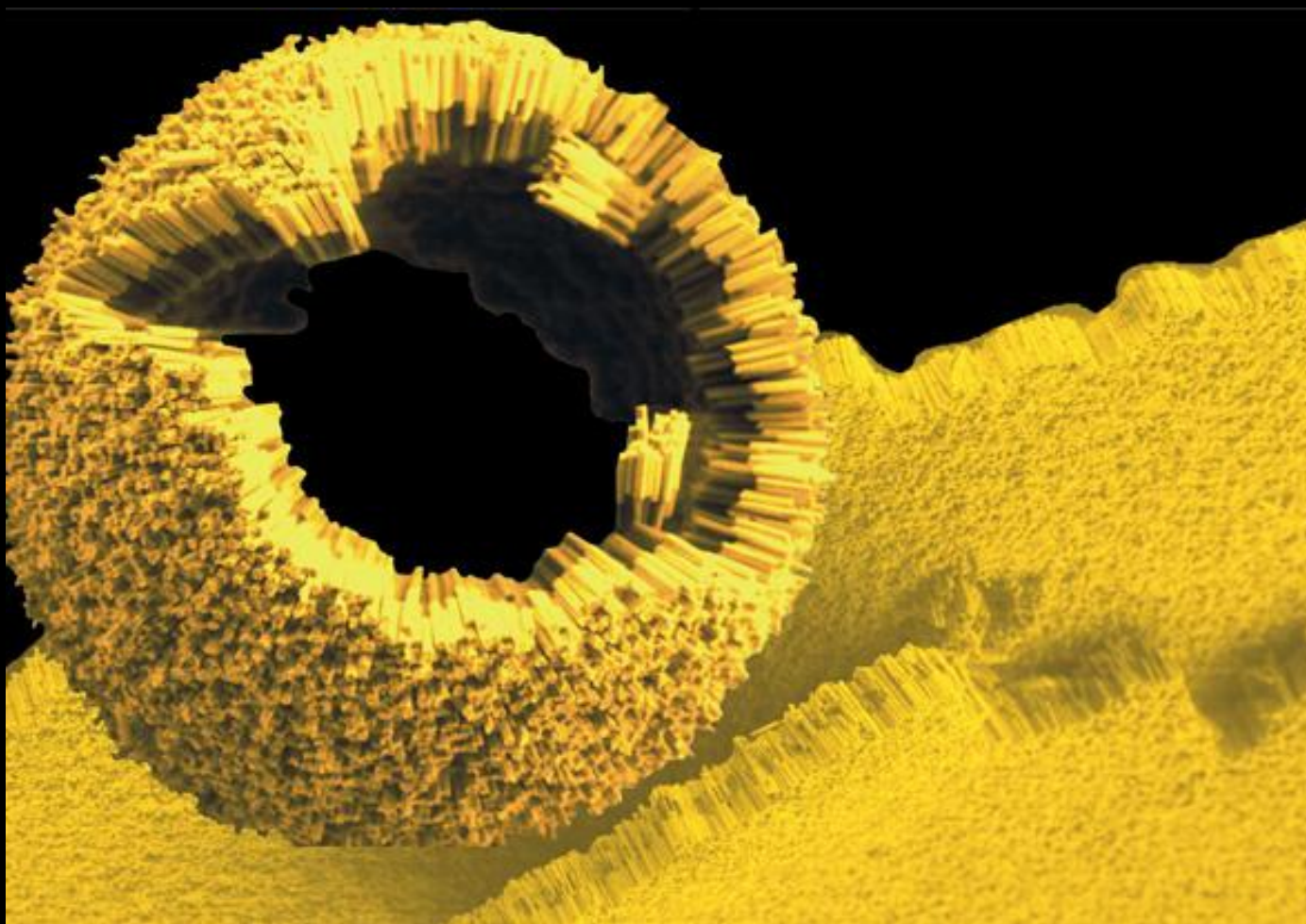
ü Избирательно поглощаются костной
тканью

ü Ингибируют активность остеокластов

ü Индуцируют апоптоз остеокластов

НАНОТЕХНОЛОГИИ

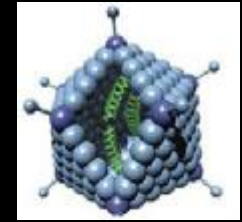




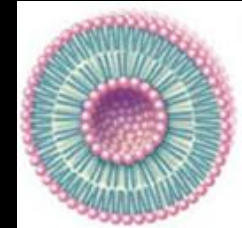
**«золотой» полимер – потенциальный
носитель лекарственных препаратов**

ТРАНСПОРТНЫЕ СВОЙСТВА НАНОЧАСТИЦ

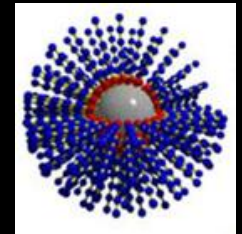
∅ НЕОРГАНИЧЕСКИЕ НАНОЧАСТИЦЫ
(ЗОЛОТЫЕ, СИЛИКАТНЫЕ, МАГНИТНЫЕ И ДР.)



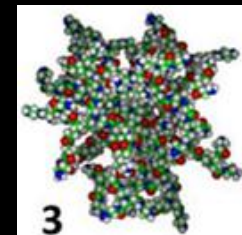
∅ ОРГАНИЧЕСКИЕ (НА ОСНОВЕ
ПОЛИСАХАРИДОВ, ПОЛИАКРИЛАТОВ И ДР.).



∅ ЛИПОСОМЫ И ПОЛИМЕРНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ

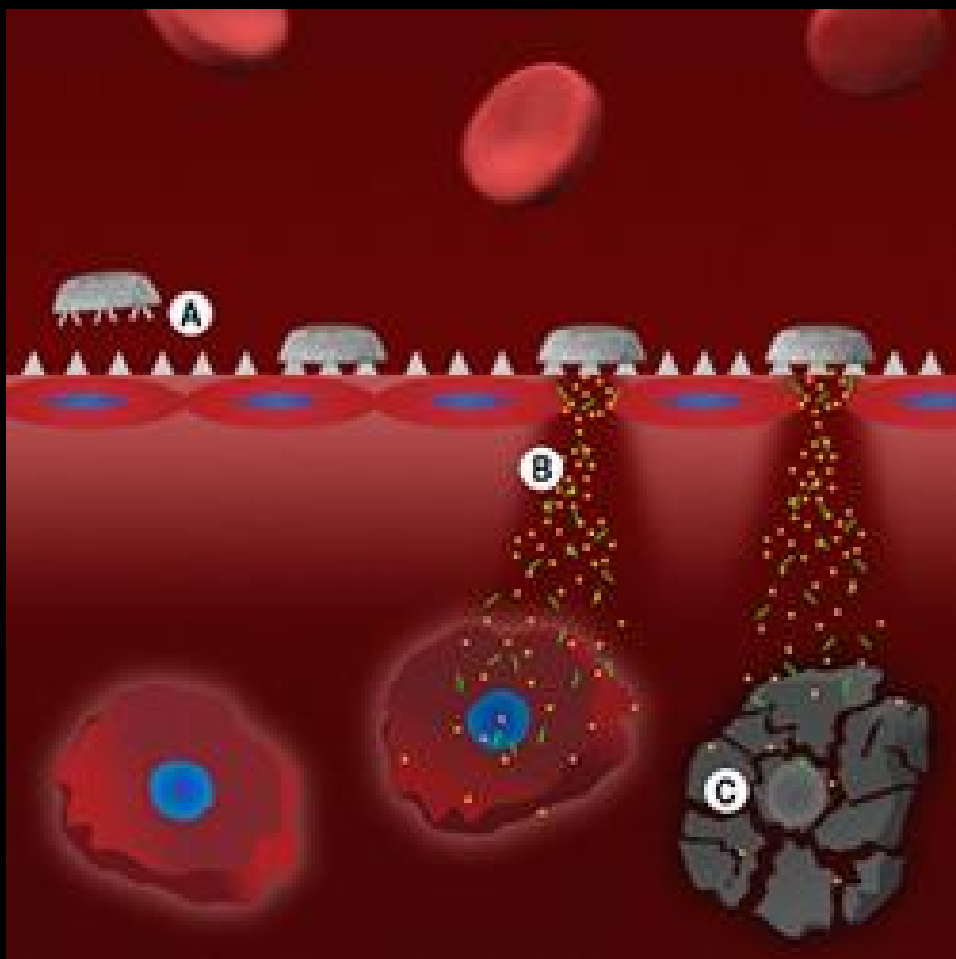


∅ ПОЛИМЕРНЫЕ МИЦЕЛЛЫ



∅ АКТИВНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ





Многоуровневая система доставки препарата

- Ø А - приземление
- Ø В - проникновение
- Ø С - целевая
доставка к
опухолевой ткани

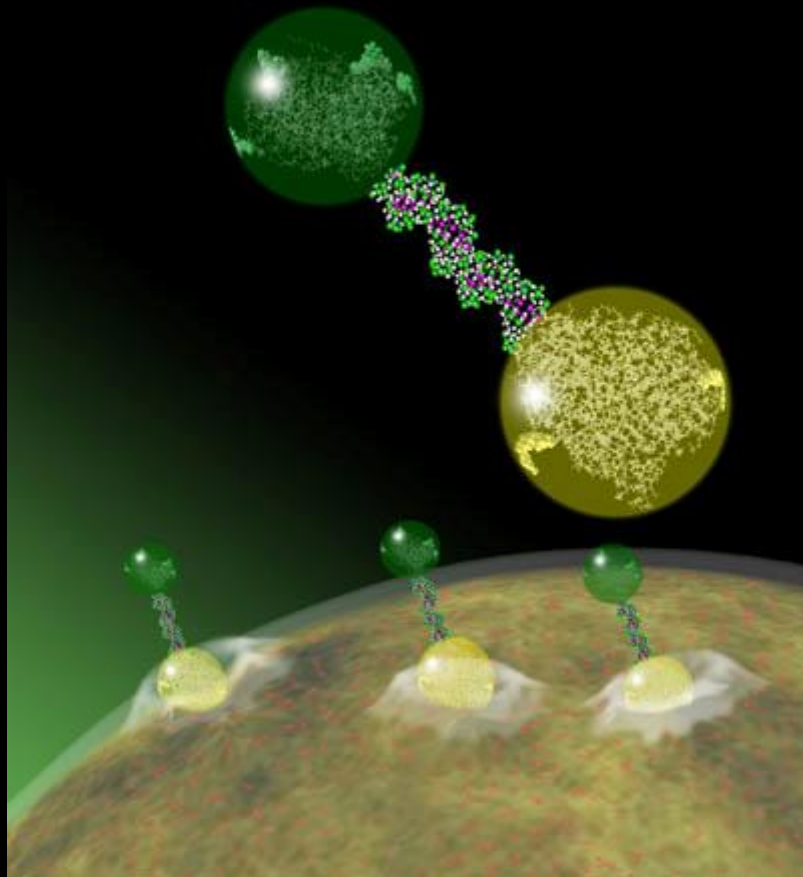
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ С КЛЕТКОЙ



- ЛС Встроено в нанотубулы

ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ

- ∅ 1.ЛИПОСОМЫ (МУЛЬТИЛАМЕНАРНЫЕ ДО 10 МКМ И СОСТОЯЩИЕ ИЗ 1 ЛАМЕЛЫ -20-50 НМ (ПЛАСТИНКИ) – ПРЕПАРАТ ЦЕЛИКС.
- ∅ 2.НАНОСФЕРЫ, НА КОТОРЫХ РАПРЕДЕЛЯЕТСЯ АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО – ПРЕПАРАТ ПЕГАСИС (ЛЕЧ. ГЕПАТИТА С).
- ∅ 3.НАНОКАПСУЛЫ СОСТОЯЩИЕ ИЗ ПОЛИМЕРНОЙ ОБОЛОЧКИ, ОХВАТЫВАЮЩЕЙ ПОЛОСТЬ С ЖИДКОСТЬЮ – ПРЕПАРАТ НЕЙЛАСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙТРОПЕНИИ.
- ∅ 4.АКТИВНЫЕ НАНОКРИСТАЛЛЫ (200-600 НМ) В ВИДЕ СУСПЕНЗИИ.
- ∅ 5.ДЕНДРИМЕРЫ (ДЕРЕВО) РАЗВЕРТВЛЁННЫЕ ДО РАЗМЕРОВ МЕЛКИХ ПРОТЕИНОВ, НА НИХ РАСПОЛАГАЕТСЯ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО, ПРИМЕР – ВИВИГЕЛЬ, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СПИДА.



- Целевая доставка лекарства
- Микроскопические диски из пористого силикона для доставки противоопухолевых препаратов