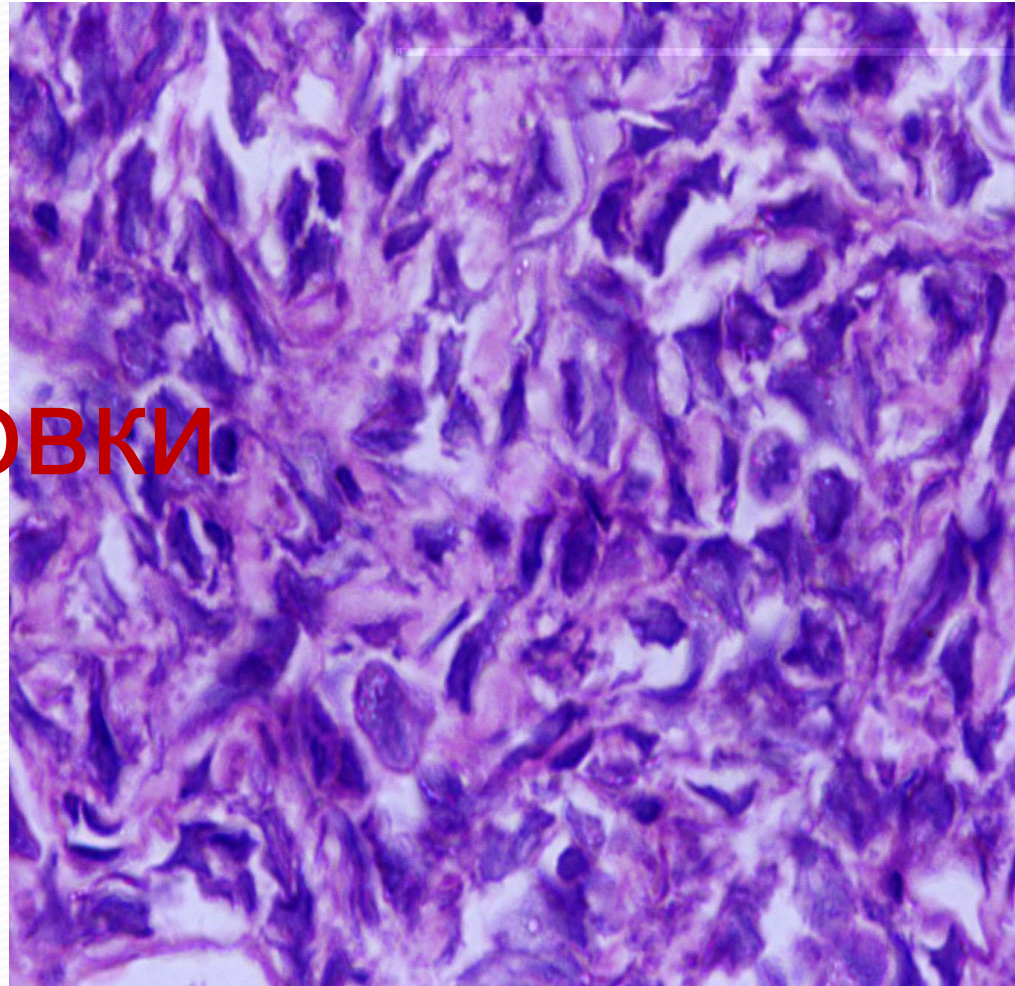


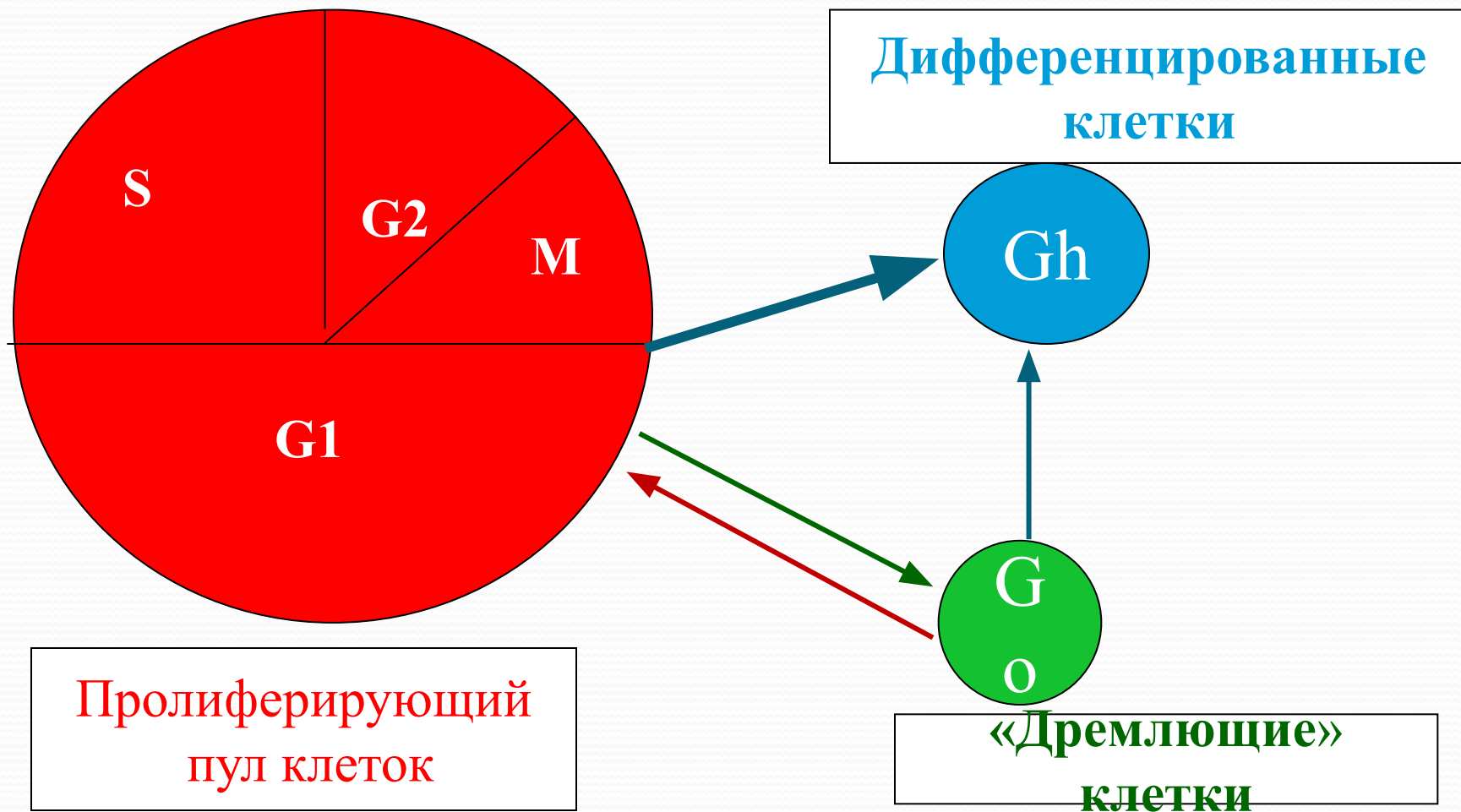


**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

Злокачественные новообразования – это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явления их дифференцировки



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОПУЛЯЦИИ КЛЕТОК И СХЕМА МИТОТИЧЕСКОГО ЦИКЛА



Виды фармакотерапии заболеваний, связанных с

опухолевым ростом:

ХИМИО-, ГОРМОНО-, ИММУНО-, БИОТЕРАПИЯ

1. Комплексная (+ с оперативным вмешательством (1) и/или радиотерапией (2)):

- АДЪЮВАНТНАЯ (ПОСЛЕ 1 и /или 2)

Цель - эрадикация микрометастазов

→ ↓ риск рецидива

- НЕОАДЪЮВАНТНАЯ (ДО 1 и /или 2)

Цель - ↓ размеров опухоли

- оценка чувствительности опухоли
к химиотерапии.

2. Самостоятельная

- при гемобластозах
- при десиминированных солидных опухолях

Принципы рациональной противоопухолевой фармакотерапии

1. Монохимиотерапия;
2. Комбинированное назначение препаратов - ПХТ:
 - охватывающих **разные фазы клеточного цикла**;
 - обладающих **разным механизмом действия**;
 - имеющие **различные побочные эффекты**, →↓
суммации токсических эффектов;
 - **ФК**: быстродействующие, но дающие кратковременный эффект, с пролонгированными препаратами, действие которых наступает медленно.

Механизмы РЕЗИСТЕНТНОСТИ опухолевой клетки к лекарственным препаратам:

- ↓ *проницаемости* клеточной мембраны опухолевой клетки для цитостатика;
- ↑ амплификация гена *MDR* с ↑ актив-ти Р-ГП;
- Образование *усеченных форм циторецепторов*;
- ↓ *активности ферментов опухоли*, образующих реактивные метаболиты;
- ↑ 2-й фазы биотрансформации препарата;
- *уход от апоптоза*: ↑ экспрессии гена *Bcl-2*;
изменение соотношения генов *P-53м/P-53д*;
- *Уход из-под иммунного надзора*
- ↑ процессов *репарации ДНК* опухолевой клетки;

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Непосредственно влияющие на опухолевую клетку

I. Классические цитостатические средства (в отношении фаз клеточного цикла)

- Антиметаболиты (S и G₁)
 - ЛС, угнетающие ф-ии транскрипционных факторов (G₂ и S)
 - Митозные яды (M)
 - Алкилирующие средства
 - П/опухолевые антибиотики (межкаланты)
 - Ферментные препараты
- циклоспецифичные
- циклоНеспецифичные

II. Средства, влияющие на регуляторные процессы патогенеза опухолевого роста в клетке

- Гормональные препараты и их антагонисты
- Ингибиторы молекул, ответственных за *опухолевую трансформацию и прогрессию* в клетках (таргетные средства)
- Препараты, индуцирующие дифференцировку опухолевых клеток

Опосредованное влияние на опухолевую клетку

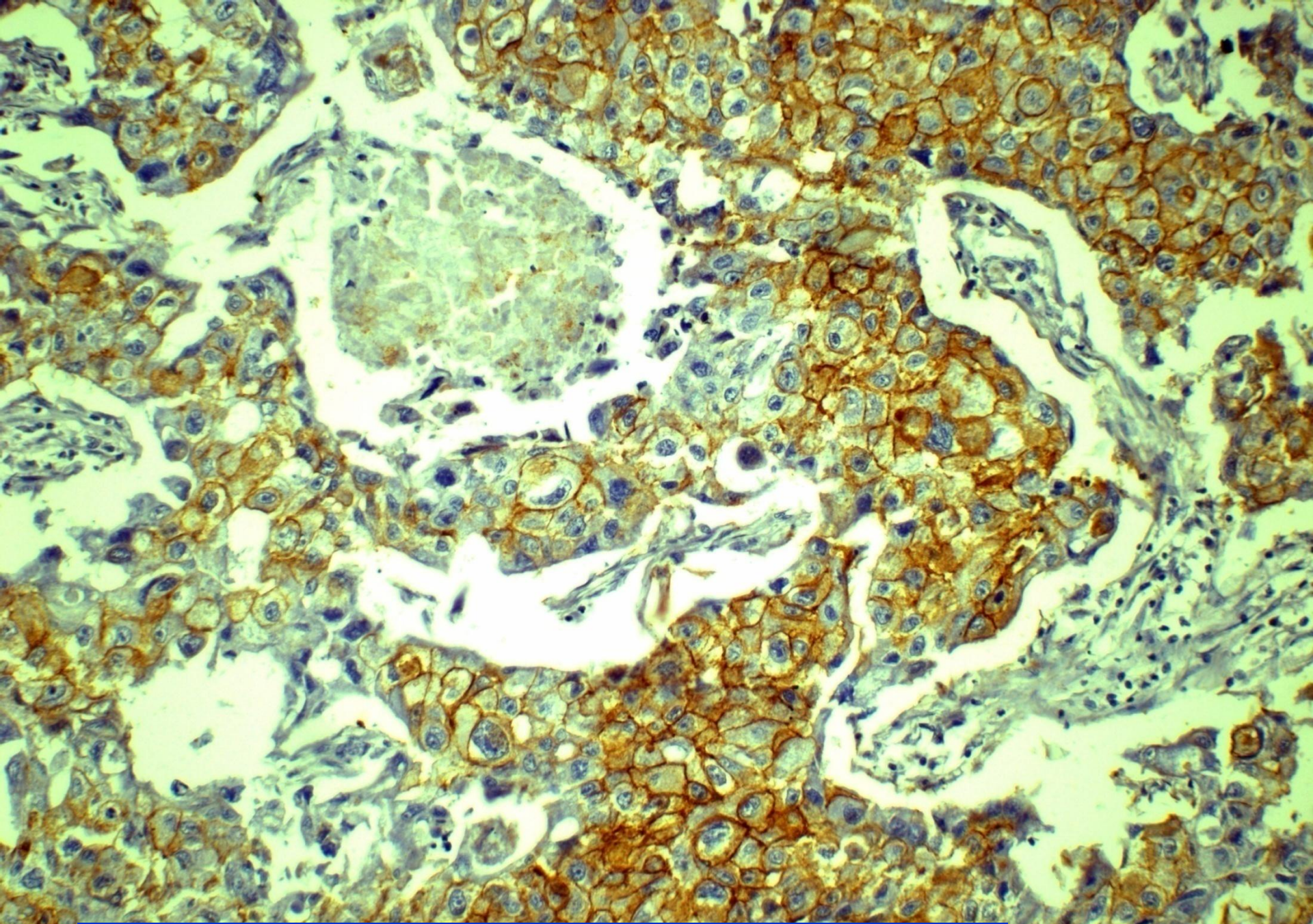
III. Ингибиторы опухолевого неоангиогенеза (антиангиогенные)

IV. Иммуотропные средства

Средства, влияющие на регуляторные процессы патогенеза опухолевого роста

ТАРГЕТНЫЕ препараты – ЛС, прицельно действующие на **молекулярные мишени**, присущие **конкретному пулу** опухолевых клеток.

УСЛОВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ – молекулярно-генетическая диагностика **гиперэкспрессии рецепторов** и/или **амплификации онкогенов**



Экспрессия Her-2/neu

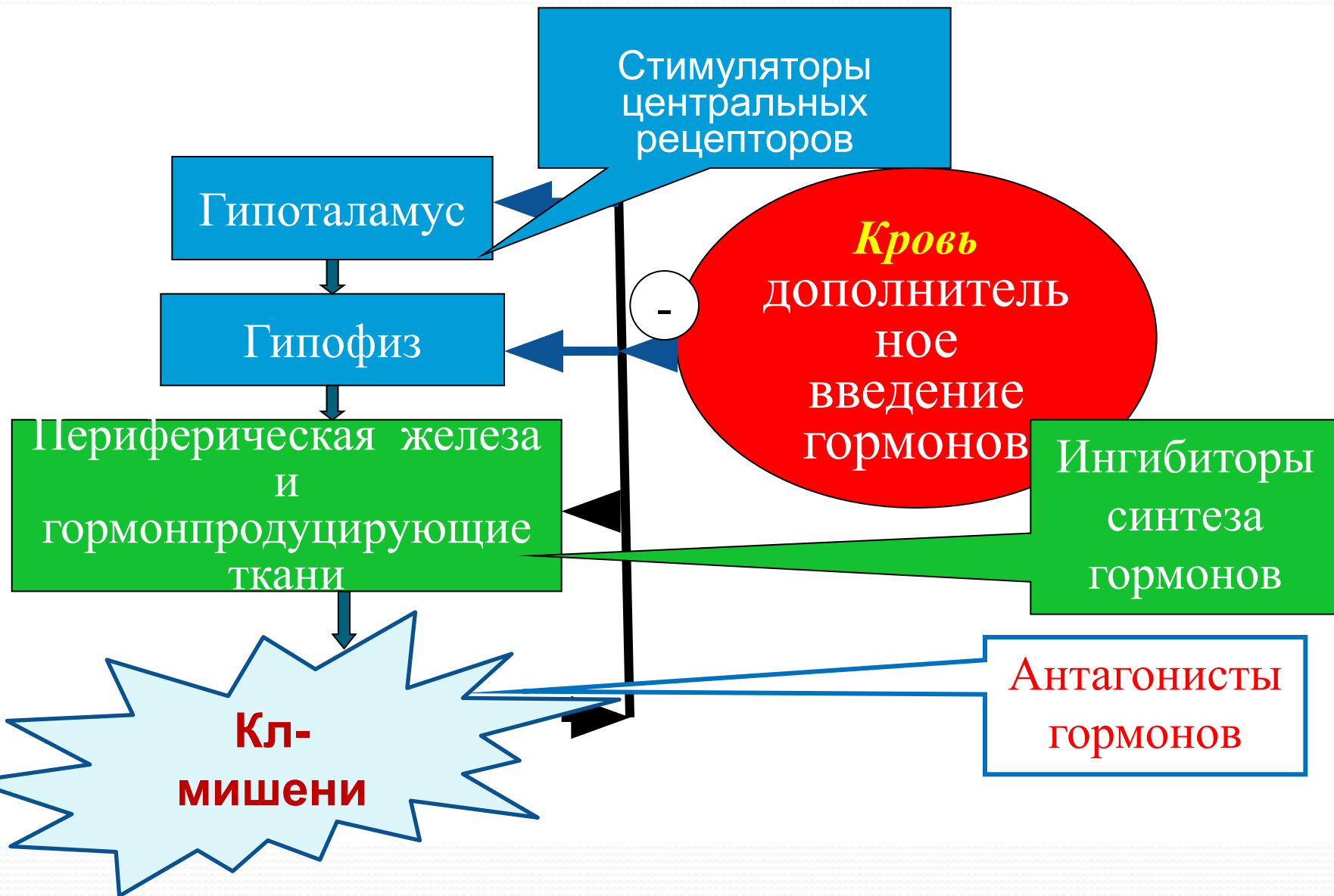
ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНЗАВИСИМЫХ ОПУХОЛЕЙ

Гормональные средства их

гомологи и антагонисты

Принцип данной фармакотерапии – устранение ростстимулирующего влияния (пролиферация, рост, миграция опухолевой клетки) эндогенных гормонов на ткани-мишени: молочная железа, матка, предстательная железа и др.

Фармакотерапевтические воздействия на гормонзависимую опухоль



Препараты широкого спектра действия

(блокирующие гонадотропную функцию гипофиза – антагонисты ЛГ):

1. Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона:

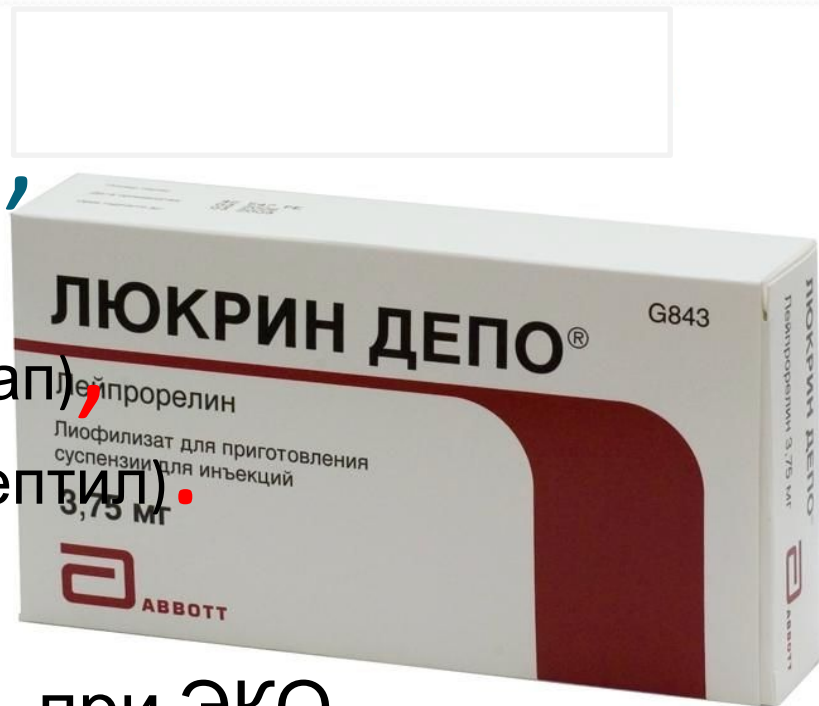
бусерелин (супрефакт),

гозерелин (золадекс),

лейпрорелин (простап),

трипторелин (декапептил).

Показания: рак ПЖ, МЖ, эндометриоз, фибромы матки, при ЭКО



2. Прогестины :

Медроксипрогестерона ацетат (провера), мегестрол (мегейс), гестонорона капроат (депостат)

Механизм действия :

- ↓ секреции ГТГ (ФСГ и ЛГ) гипофизом → ↓ продукции тестостерона, эстрадиола - факторов роста опухоли,
- прямое цитотоксическое действие на гормонально-чувствительные клетки опухоли.

Показания к применению

(паллиативное лечение - помощь направленное на облегчение состояния пациента, чьё заболевание не поддаётся лечению):

- диссеминированный рак молочной железы,
- рецидивирующий неоперабельный рак эндометрия,
- рак яичников,
- рак предстательной железы (ПЖ),
- аденома ПЖ у больных с противопоказаниями к оперативному лечению.
- анорексия, кахексия (без явных причин) у больных СПИДом,
- кахексия у инкурабельных (неизлечимых) онкологических пациентов.

Лечение эстрогенпозитивных опухолей

1. Подавление оси Гпт-Гпф-яичники:

Частичный агонист центральных стероидных рецепторов : даназол (дановал)

Андрогены : **тестостерона пропионат**, медрол -
тестостерона пропионат (пролотестон);

2. Подавление синтеза эстрогенов на периферии:

Ингибиторы ферментов (ароматазы) :

1-ое поколение аминоглутетимид (ориметен, мамомит)

2-ое поколение а) **анастрозол** (аримидекс),
летрозол (фемара),
б) экземестан (аромазин).

3. Антиэстрогены – бл. эстрогеновых р-ов:

а) **тамоксифен** (зитазониум, нолвадекс),
торемифен (фарестон);

б) **фулвестрант** (фазлодекс)

Лечение андрогенпозитивных опухолей

1. Подавление оси Гпт-Гпф-семенники:

Эстрогены: *нестероидные* - гексэстрол (синэстрол), фосфэстрол, хлортианизен;

стероидные - **этинилэстрадиол**
(микрофоллин), полиэстрадиол (эстрадурин)

2. Подавление синтеза андрогенов на периферии

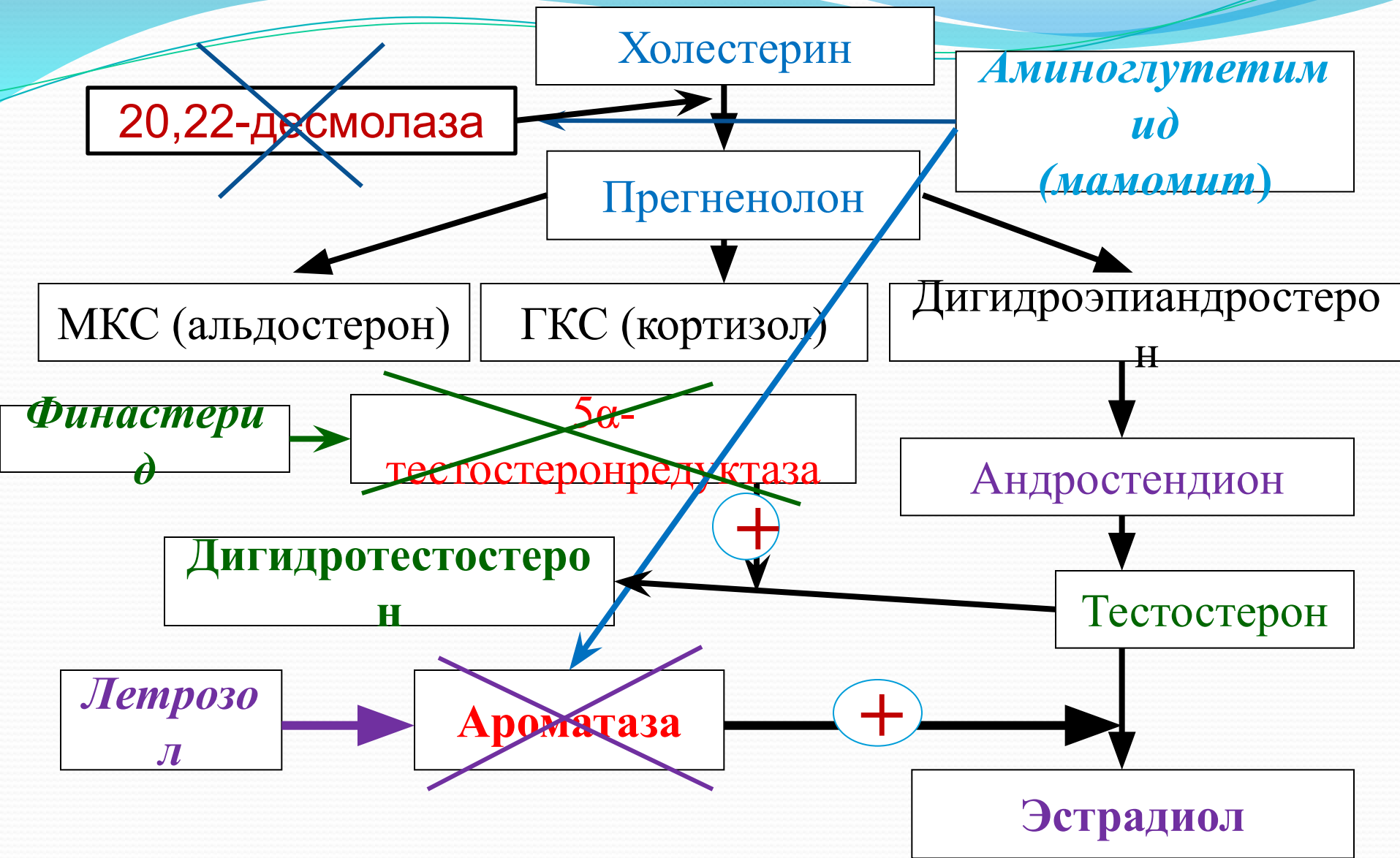
● **Ингибиторы 5 α -тестостеронредуктазы:**

финастерид (проскар), дутастерид

3. Антиандрогены (антагонисты рецепторов):

● **Стероидной структуры** – ципротерон
(андрокур)

● **Нестероидной** – **бикалутамид** (касодекс),
флутамид (флуцином), нилутамид (анандрон).



Механизм действия ингибиторов синтеза гормонов

Глюкокортикостероиды в лечении злокачественных опухолей

Преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон

1. Противоопухолевый эффект

(лимфобластные лейкозы, лимфогранулематозы, лимфосаркомы)

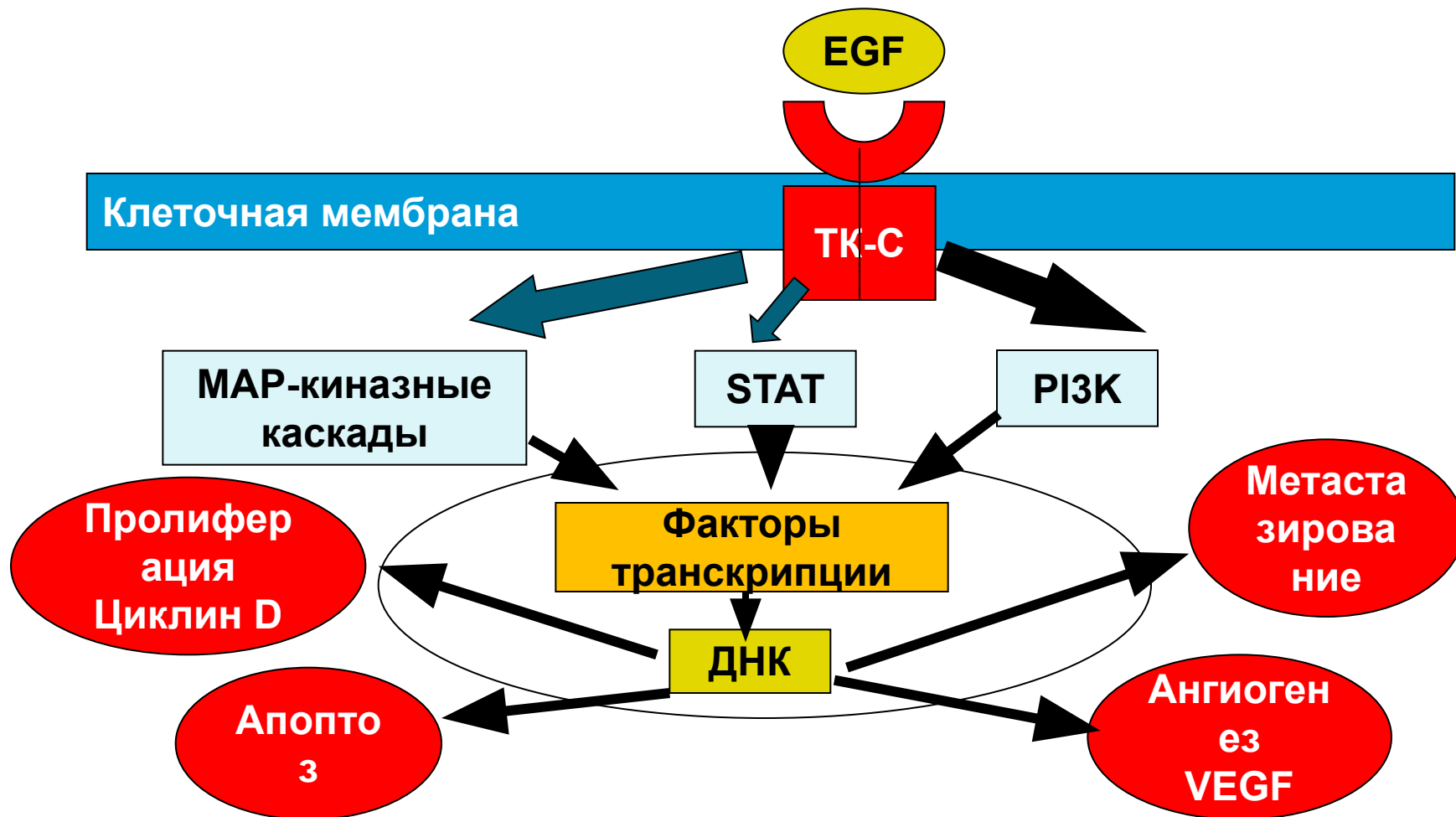
- Прямое лимфолитическое действие - подавляют транспорт глюкозы и процессы окислительного фосфорилирования → снижают энергообеспечение опухолевой клетки

2. Симптоматическая терапия - уменьшают

- Гиперкальциемию, гипертермию
- Рвоту
- Воспалительные процессы, отек мозга

**Молекулярно-
нацеленные препараты
- ингибиторы молекул,
ответственных за
опухолевую
трансформацию и
прогрессию в клетке**

Мишени патогенетической противоопухолевой терапии (передача ростового сигнала в клетку)



Препараты, блокирующие передачу ростового сигнала к факторам транскрипции

1. **МАТ** к *поверхностным клеточным антигенам/онкогенам и рецепторам* на мембране опухолевых клеток

- CD_{20} В-лф - ритуксимаб (МабТера - НХЛ, РА, СКВ);
- $CD52$ - алемтузумаб (campath-1G - ХЛЛ);
- $ErbB_1$ (HER-1) - цетуксимаб (эрбитукс)
колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи ;
- $ErbB_2$ (HER-2/neu) - трастузумаб (герцептин)
- метастатический РМЖ

2. **Ингибиторы протеинкиназ:**

- гефитиниб (иресса) немелкоклеточный рак легкого,
лапатиниб (тайверб) - РМЖ
- иматиниб (гливек) В-Лф ПОЗИТИВНЫХ ПО
 $Bcr-Abl$ - ОЛЛ, ХМЛ

3. ИНГИБИТОР ПРОТЕАСОМЫ 26S - Бортезомиб (велкейд)



Модифицированная борная кислота –
↓ селективный протеолиз белков конъюгированных
с убиквитином – нарушение механизма
поддержания клеточного гомостаза → индукция
апоптоза (множественная миелома)

Миеломные клетки (in vitro) в 1000 раз более
восприимчивы к апоптозу, вызванному бортезомибом,
чем нормальные клетки

Механизм действия МКА –

лизис опухолевых клеток за счет клеточной и/или **КОМПЛЕМЕНТ-ЗАВИСИМОЙ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ**,
индукции апоптоза

Механизм действия ингибитора ТК-EGFR

конкурентно связывается с активными центрами ТК-азы, препятствуя ее аутофосфорилированию.

Эффекты - прерывание передачи
ростстимулирующих сигналов к факторам
транскрипции:

- прекращение клеточного деления
- восстановление способности к апоптозу
- нарушение адгезивности и подвижности
- ↓ протеолитической активности опухолевых клеток

СРЕДСТВА, УСКОРЯЮЩИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Ретиноиды: **третиноин** (весаноид), **цис-ретиноевая кислота** (роаккутан)

Механизм: метаболиты, связавшись с ядерными рецепторами, способны вмешиваться в регуляцию синтеза ДНК.

Эффекты:

- Восстановление экспрессии мембранных рецепторов
- Нормализация соотношения
пролиферация / дифференцировка клеток

Показания: меланома, базально- и сквамозноклеточные карциномы кожи, кожная Т-клеточная лимфома, аденокарцинома ШМ

ЛС, опосредованно влиятельные на опухолевую клетку

III. Ингибиторы опухолевого
неоангиогенеза (антиангиогенные)

IV. Иммунотропные средства

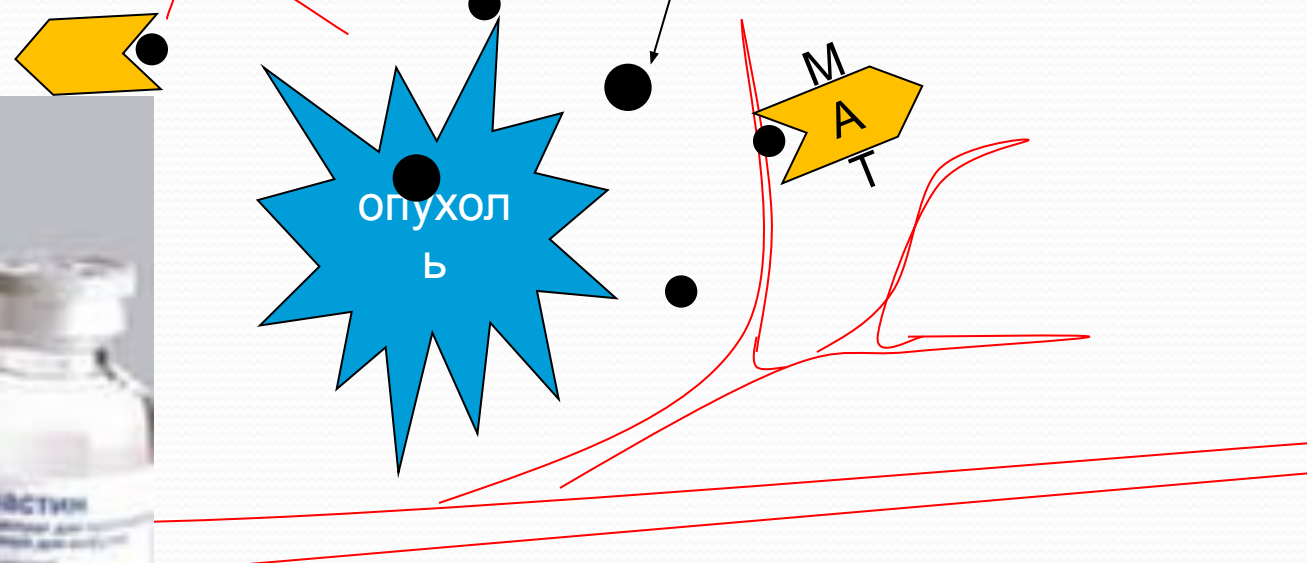
ИНГИБИТОРЫ НЕОАНГИОГЕНЕЗА

1. МКА к VEGF: **бевацизумаб (авастин)** - метастатический колоректальный рак
2. Ингибиторы матриксных металлопротеиназ: **неовастат** - *натуральный* **приномастат, маримастат** – *синтетические* - немелкоклеточный рак лёгкого 3-4 стадии

ПРЕИМУЩЕСТВО АНГИОГЕННЫХ ЛС:

- клетки эндотелия сосудов легко доступны;
- не вырабатывается устойчивость к препаратам;
- эффективны для лечения широкого спектра солидных опухолей;
- не должны вызывать серьезных осложнений.

VEGF-фактор роста
эндотелия сосудов,
стимулирующий рост
сосудов по
направлению
к опухоли



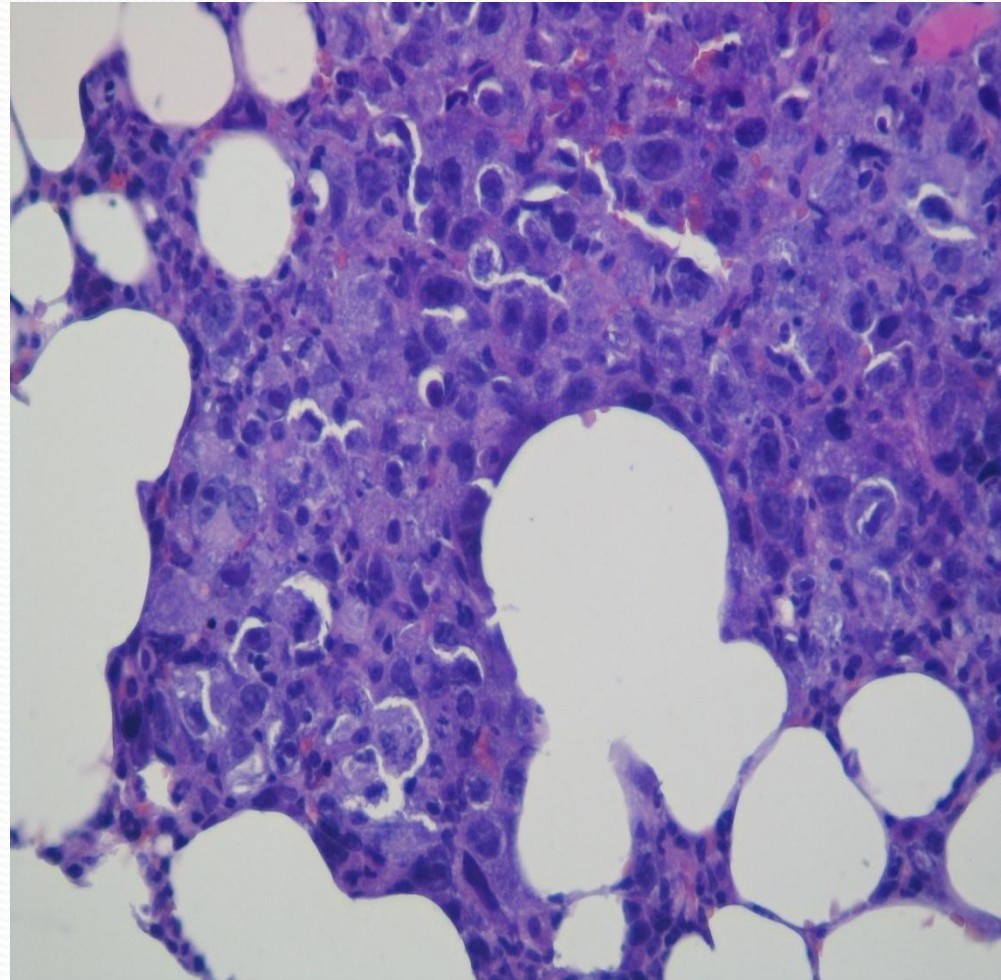
Механизм действия МАТ к фактору
роста эндотелия сосудов

Фармакодинамика ингибитора VEGF

Механизм – МКА

связывают, поступающие из опухоли «сигналы» (VEGF), необходимые для миграции и пролиферации эндотелиальных клеток.

Эффект - прекращается поступление питательных веществ и кислорода к опухоли, а соответственно ее рост и метастазирование.



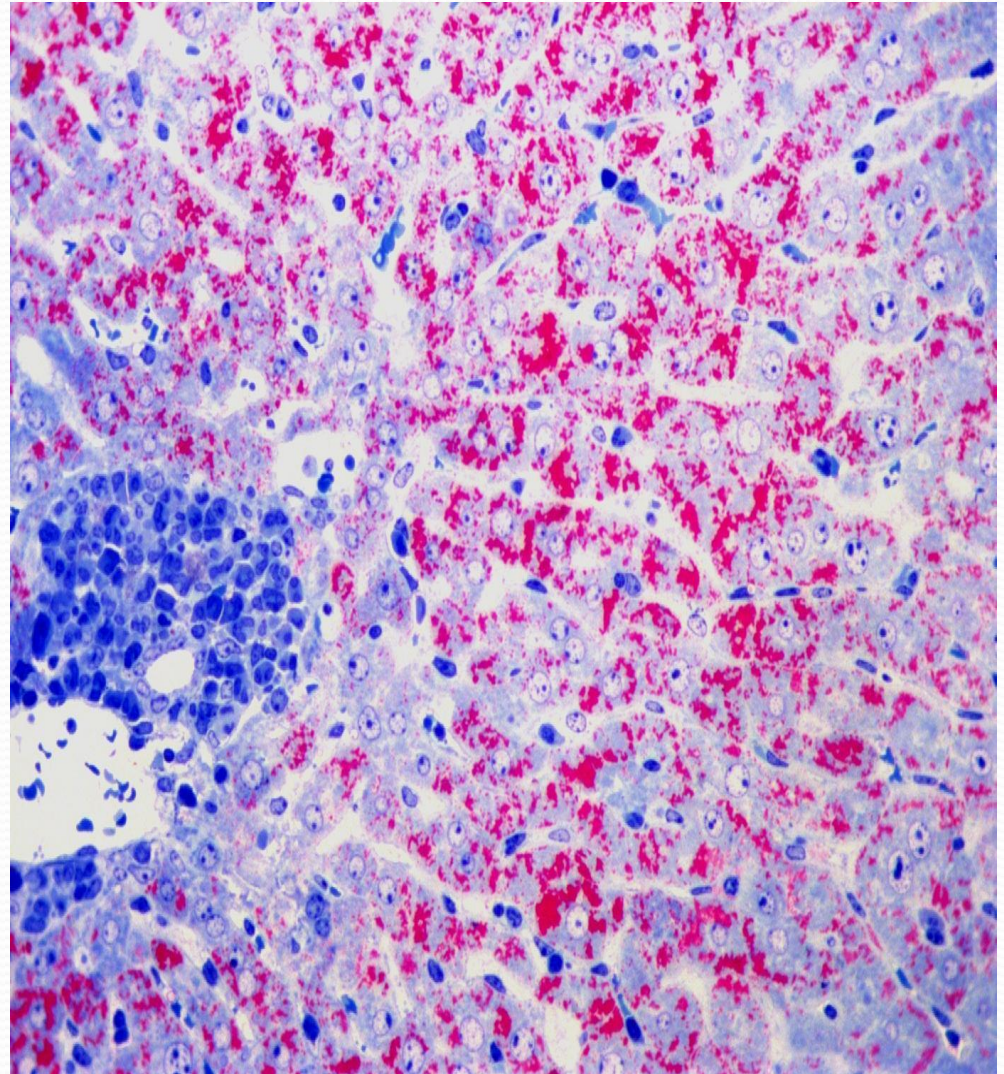
Фармакодинамика ингибиторов ММ

Механизм

- Ингибируют протеолиз (предотвращают пенетрацию базальной мембраны эндотелия)

Эффекты

- Нарушают адгезивные свойства опухолевых клеток
- Предотвращают внедрение (инвазию) опухолевых клеток - метастазирование



ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

- индуцируют иммунный ответ в отношении опухолевых клеток

Цитокиновые препараты:

- Препараты ИНФ α : интерферон- α
- Рекомбинантные препараты ИЛ-2: пролейкин, альдеслейкин, ронколейкин

Механизм действия:

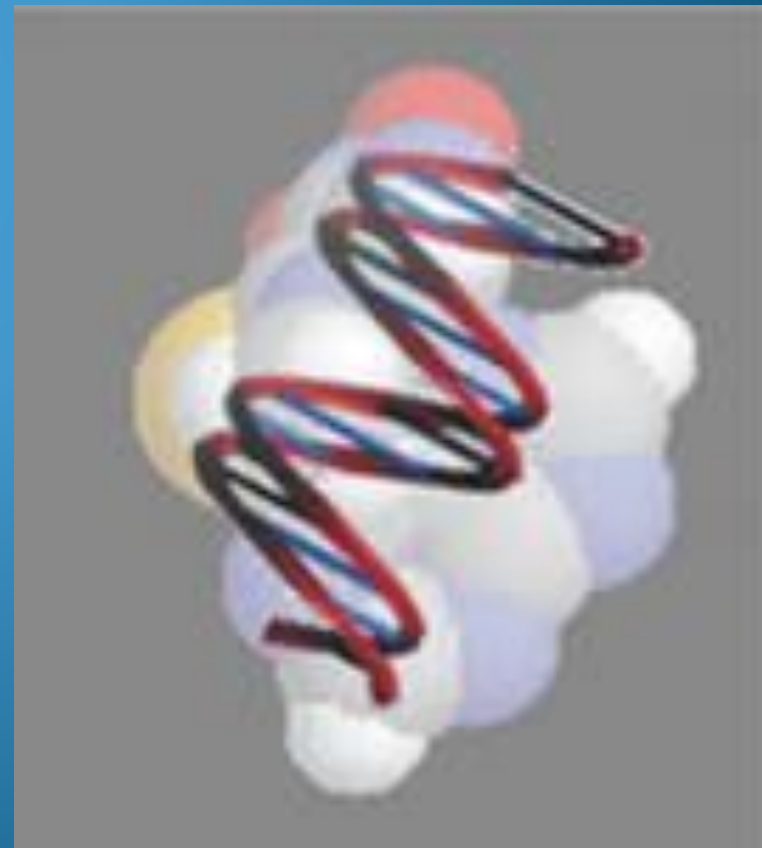
↑ активности ЦТЛф и ЕК, макрофагов, распознающих и лизирующих опухолевые клетки в соответствии с АГ представительство

Леналидомид (ревлимид)

1. Иммуностимулирующее
2. Ангиогенное: снижает миграцию эндотелиальных клеток образующих микрососуды

ЦИТОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Нарушающие структуру и
функции ДНК, РНК,
синтез белка



АНТИМЕТАБОЛИТЫ

Аналоги фолиевой кислоты:

метотрексат, эдатрексат, пеметрексед (алимта), **ралтитрексед** (томудекс),

Аналоги пуринов (аденин, гуанин):

6-меркаптопурин (пуринитол), тиогуанин (ланвис), **флударабина фосфат** (флудара), **кладрибин** (2-хлордеоксиаденозин)

Аналоги пиримидинов (урацил/тимин,

цитизин): **5-флуороурацил** (фторурацил), тегафур (фторафур), **капецитабин** (кселода), **гемцитабин** (гемзар), **цитарабин** (цитозар), **гидроксикарбамид** (гидреа, литалир).

Принципы действия антиметаболитов

- Препараты под воздействием опухолевых ферментов (фосфорилирование) должны пройти «летальный синтез», т.е. превратиться в биологически активные метаболиты.
- Последние по своей структуре подобны нормальным продуктам метаболизма нуклеотидов и, включаясь вместо последних в процессы обмена, действуют как конкурентные ингибиторы ключевых ферментов важных синтетических процессов.
- Нарушают синтез ДНК и РНК опухолевых клеток

Механизм действия антиметаболитов

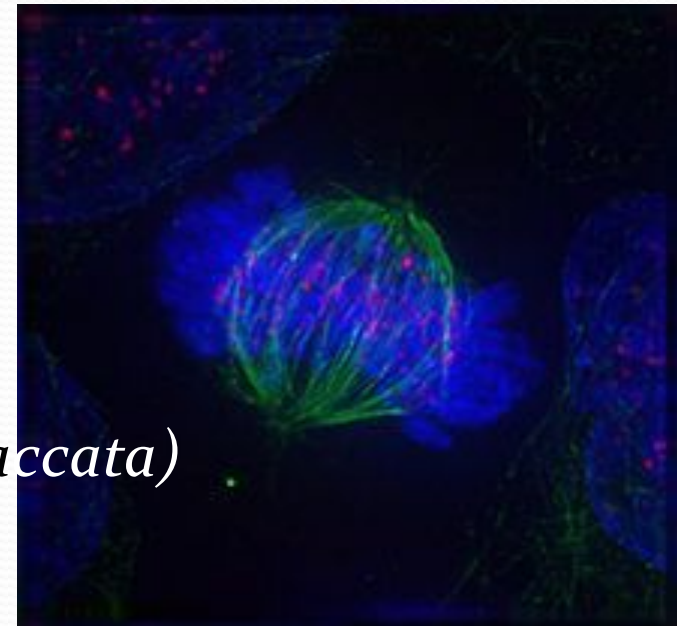
антифолаты	<p>↓ ДГФР и тимидинсинтетазу</p> <p>Дигидрофолиевая → тетрагидрофолевая</p>
Меркаптопурин → 6-тио-ИМФ	<p>↓ ИМФ-дегидрогеназу</p> <p>инозиновая к-та → гуаниловая и адениловая</p>
Фторпиримидины 5-Фтор-2-- дезоксидурин-5-МФ (урацил)	<p>↓ тимидилатсинтетазу → нарушает синтез тимидин-МФ</p>
Аналоги цитизина (Цитарабин) Арабинозил-ЦФ ₃ /ЦФ ₂	<p>↓ ДНК-полимеразу → ↓ репликацию и репарацию ДНК</p>
Гидроксикарбамид (Hydroxyurea)	<p>↓ рибонуклеотидредуктазу</p> <p>рибонуклеотиды → дезоксирибонуклеотиды</p> <ul style="list-style-type: none">• ↓ проникновение тимидина в ДНК

МИТОЗНЫЕ ЯДЫ

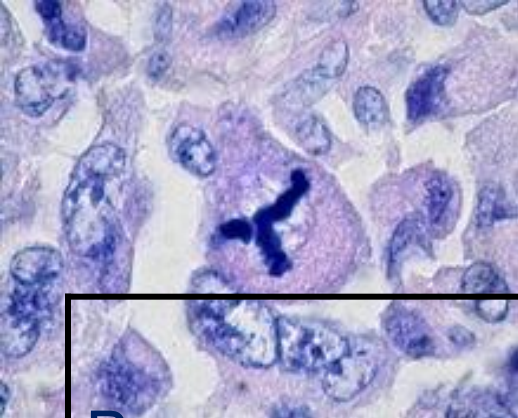
(нарушают функции микротрубочек митотического ахроматинового веретена)

Алкалоиды

- **барвинка розового (винкаалкалоиды)** (*Vinca rosea L.*):
ВИНКРИСТИН (онковин), **ВИНБЛАСТИН** (розевин), **ВИНОРЕЛЬБИН** (навельбин)
- **безвременника великолепного** (*Colchicum Speciosum Stev.*):
ДЕМЕКОЛЬЦИН (колхамин),
КОЛХИЦИН
- **тисового дерева (таксаны):** **ДОЦЕТАКСЕЛ** (таксотер) - (*Taxus brevifolia*) ,
ПАКЛИТАКСЕЛ (таксол) - (*Taxus baccata*)



Механизм действия антимитотических средств



Винка-
алкалоиды и
*алкалоиды
безвременни
ка -*

↓ образования
митотического
веретена

В результате повреждения или полной **дезорганизации митотического веретена** клеточное деление нарушается на стадии метафазы, хромосомы не могут разойтись к полюсам клетки (образуются полиплоидные клетки).

Препятствуют метаболизму глутамата и возможному синтезу НК

Таксаны –
стабилизаторы
полимеризации
микротрубочек

Активируют «сборку» микротрубочек из димеров β -тубулина, стабилизируют сформировавшееся веретено деления и препятствуют распаду микротрубочек и динамической реорганизации этого белка.

ЛС, изменяющие функции транскрипционных факторов



1. ИНГИБИТОРЫ ТОПОИЗОМЕРАЗ:

1. Ингибиторы топоизомеразы-1

Полусинтетические аналоги камптотецина

(*Camptotheca acuminata*) : **иринотекан**, топотекан → **SN-38**

2. Ингибиторы топоизомеразы-2

Природные (комплекс веществ из корневищ с корнями подофилла щитовидного (*Podophyllum peltatum* L.)) - **подофиллин (рак гортани)**

Синтетические производные подофиллотоксина :
тенипозид, этопозид

2. **Трабектедин (Йонделис)** связывается с **МАЛОЙ БОРОЗДКОЙ ДНК** → подавляет транскрипцию РНК, репликацию ДНК и систему репарации нуклеотидов (меланома, липо- и лейомиосаркома, **немелкоклеточный рак легкого, рак яичника**)

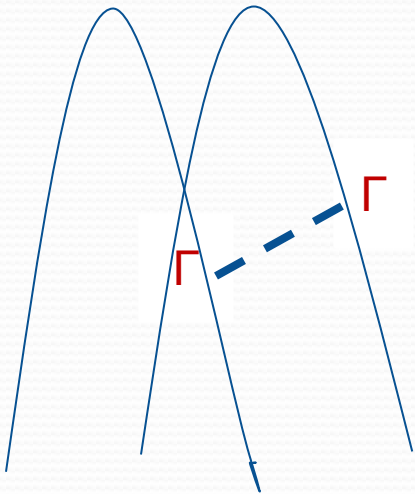
АЛКИЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

- **Хлорэтиламины:** мехлорэтамин (эмбихин), хлорэтиламиноурацил (допан), хлорамбуцил (хлорбутин, лейкеран), мелфалан (сарколизин, алкеран), циклофосфамид (циклофосфан, эндоксан), ифосфамид;
- **Этиленимины (азиридины):** Тиофосфамид (тиоТЭФ);
- **Производные нитрозомочевины:** ломустин (CCNU), кармустин (BiCNU), фотемустин;
- **Алкилсульфонаты кислоты:** Бусульфан (миелосан);
- **Комплексные препараты платины:** Цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин;
- **Производные триазена** Дакарбазин, прокарбазин (натулан), темозоломид (темодал);

Механизм действия алкилирующих средств

1. Алкилирование биомолекул

- Образование **электрофильных** активных этилениминных **групп** (карбониевых, сульфониевых, азониевых), их **ковалентное взаимодействие с нуклеофильными** группами азотистых оснований, тиоловыми группами ядерных и рибосомальных белков (моно-, бифункциональные)



- Образование меж- и внутрицепочечных «сшивок» → деформация связей, разрывы → прекращение транскрипции РНК, репликации ДНК → ↓ деления клеток

2. Нарушение структуры и функции биомембран митохондрий и микросом (↓ переноса электронов и транспорта веществ)

3. Карбо-моилирование лизиновых остатков ядерных и рибосомальных белков

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ АНТИБИОТИКИ

(межкаланты)

Антрациклины и родственные соединения

доксорубицин, эпирубицин (фарморубицин),
пегилированная липосомальная
форма доксорубицина (келикс);

идарубицин; даунорубицин (рубомидин);

Антрацендионы: митоксантрон (трексан)

Актиномицины: дактиномицин (космеген)

Пр. ауреловой к-ты: оливомицин,
пликамицин

Митозаны: митомицин-С (митолем)

Флеомицины: блеомицин (бленоксан)

Механизм действия противоопухолевых антибиотиков

Нарушают ДНК – зависимый синтез РНК в
опухолевой клетке:

1. Интеркалируют ДНК →
Вызывают одиночные разрывы в ДНК
2. Изменяют подвижность и транспорт ионов
через мембрану опухолевой клетки
3. Генерируют ферментзависимые
сверхкислородные радикалы кислорода и
повреждают клеточные мембраны

Ферментные препараты, эффективные при лечении опухолевых заболеваний

Препарат	Механизм действия	Показания
L-Аспарагиназа (краснитин, онкаспар)	Дезаминирование аспарагина в крови → его дефицит, нарушение метаболизма и деления оп. клеток	Острый лимфобластный лейкоз, ретикулосаркома, лимфосаркома

ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ И ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

1. Местнораздражающее действие
2. Системные, неспецифические НР:
 - а) Угнетение функции костного мозга (85-90%) → Гематостимуляторы:

- стимуляторы лейкопоэза ($0,5 \times 10^9 / \text{л}$ –

- Г-КСФ: **филграстим** (нейпоген), ленограстим (граноцит); *F*

- ГМ-КСФ - молграмостим (лейкомакс),

- рекомбинантный человеческий

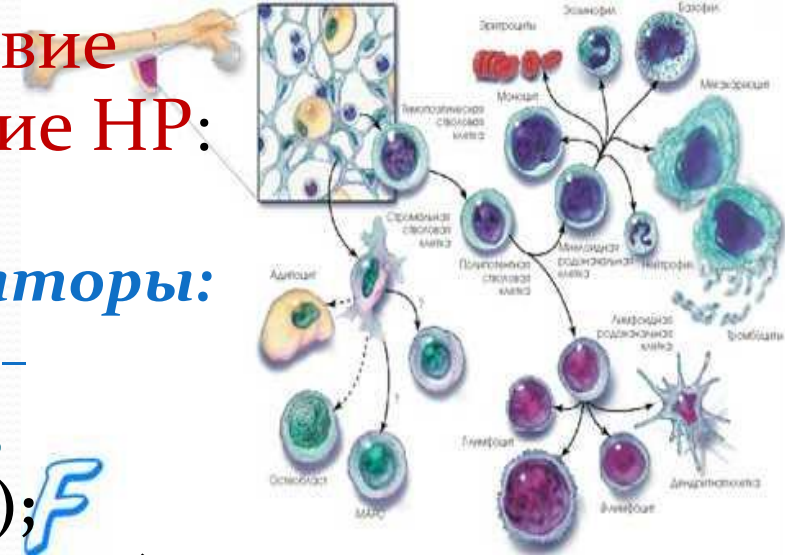
интерлейкин-1 β беталейкин

- стимулятор тромбопоэза ($20 \times 10^9 / \text{л}$):

Мегакариоцитарный КСФ: опрелвекин (ньюмега)

- стимуляторы эритропоэза :

Эритропоэтины: **эпоэтин- β** (рекормон) и **эпоэтин- α** (эпрекс);



б) Гастроинтестинальная токсичность

(90%)

Эметогенное действие (тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея) → **Антиэметики:**

- антагонисты 5-НТ₃-рецепторов: **ондансетрон**, тописетрон, гранисетрон
- антагонисты дофаминовых рецепторов: **метоклопрамид**, домперидон (мотилиум)
- бензодиазепины лоразепам, диазепам
- кортикостероиды **дексаметазон** и др.

Мукозиты – воспалительные (эритематозные и эрозивно-язвенные) поражения слизистой рта, глотки, пищевода и в целом ЖКТ



Рис. 1. Поражение слизистой оболочки ротовой полости и губ пациентки Н.

в) Аллопеция

г) иммунный дисбаланс:

- аллергические реакции анафилактического типа
- аутоиммунные осложнения
- подавление иммунного ответа, развитие септицемии

д) инфекционные осложнения:

- ЦМВ (рентиты, интериты, интерстициальные пневмонии),
- герпетическая инфекция → ацикловир, ганцикловир;
- кандидозы,
- пневмоцисты → бисептол, дапсон, пентамидин.

е) Гиперкальциемия

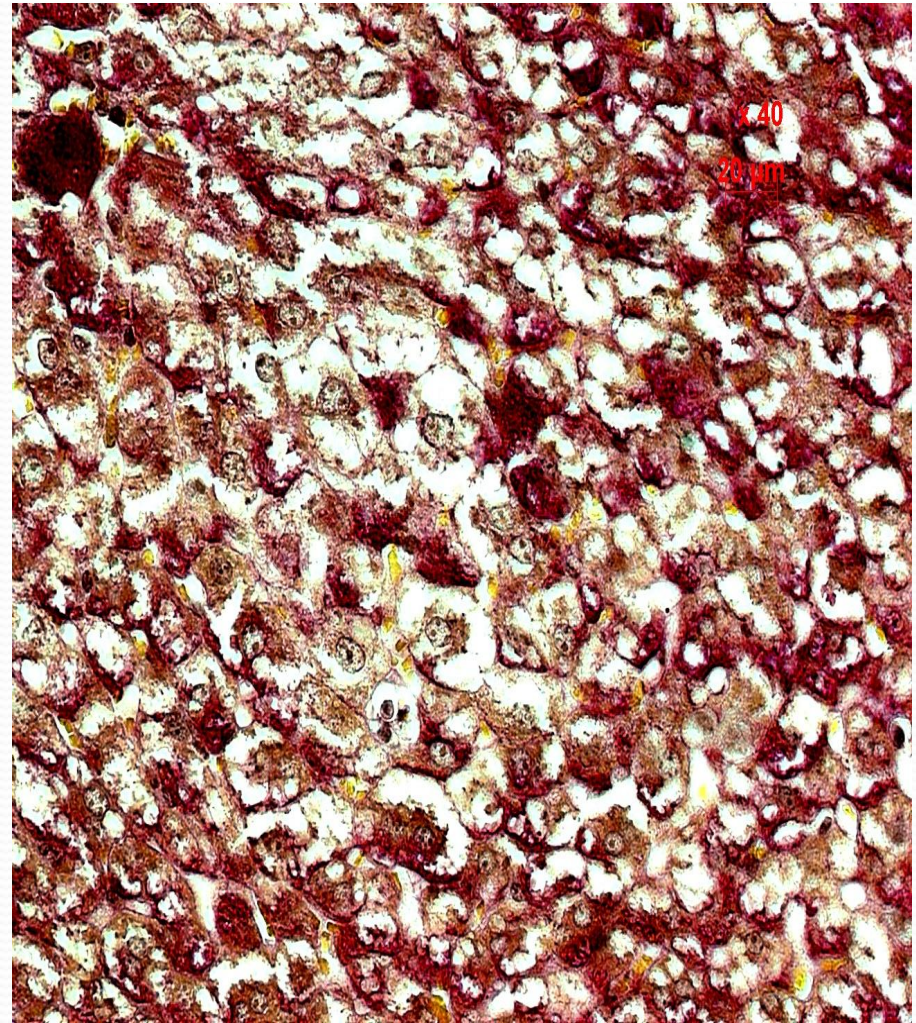
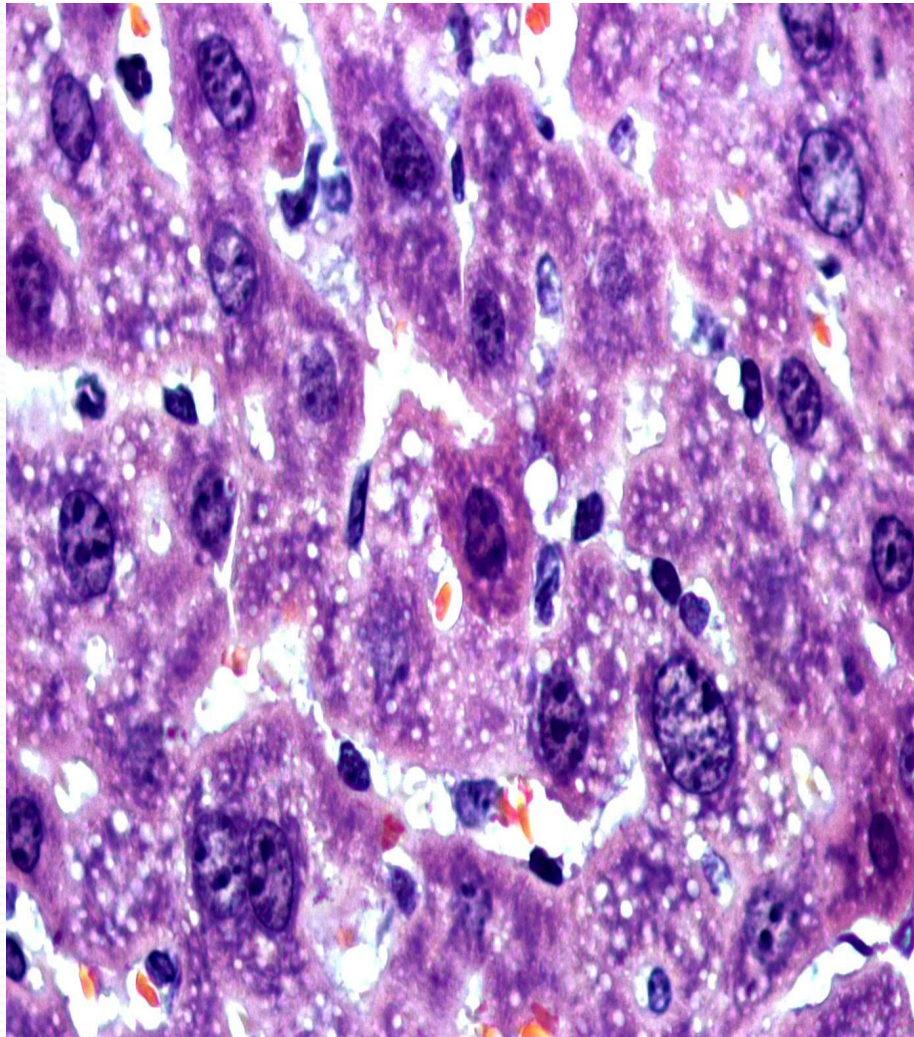
- **Ингибиторы костной резорбции:** бифосфонаты (алендроновая и золедроновая кислоты)

Системные, сравнительно специфические нежелательные эффекты:

- **Периферическая нейропатия**
(препараты платины, винкристин)
- **Органотоксичность:**
 - кальция фолинат (лейковорин) – на фоне антифолатов,*
 - амифостин (этиол) – алкилирующие агенты.*
- а) **Хронические кардиомиопатии**
(антрациклины, циклофосфан)
Кардиопротектор - дексразоксан (кардиоксан)

б) Гепатотоксичность

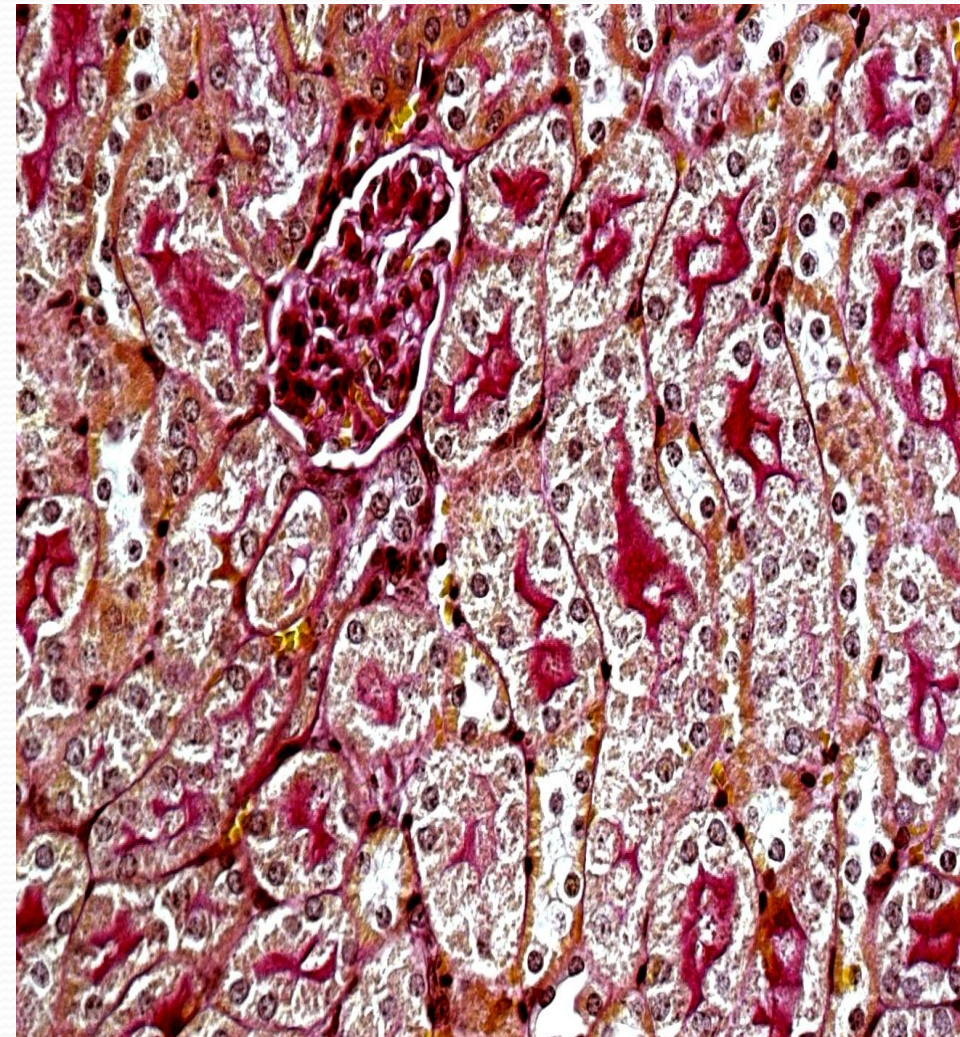
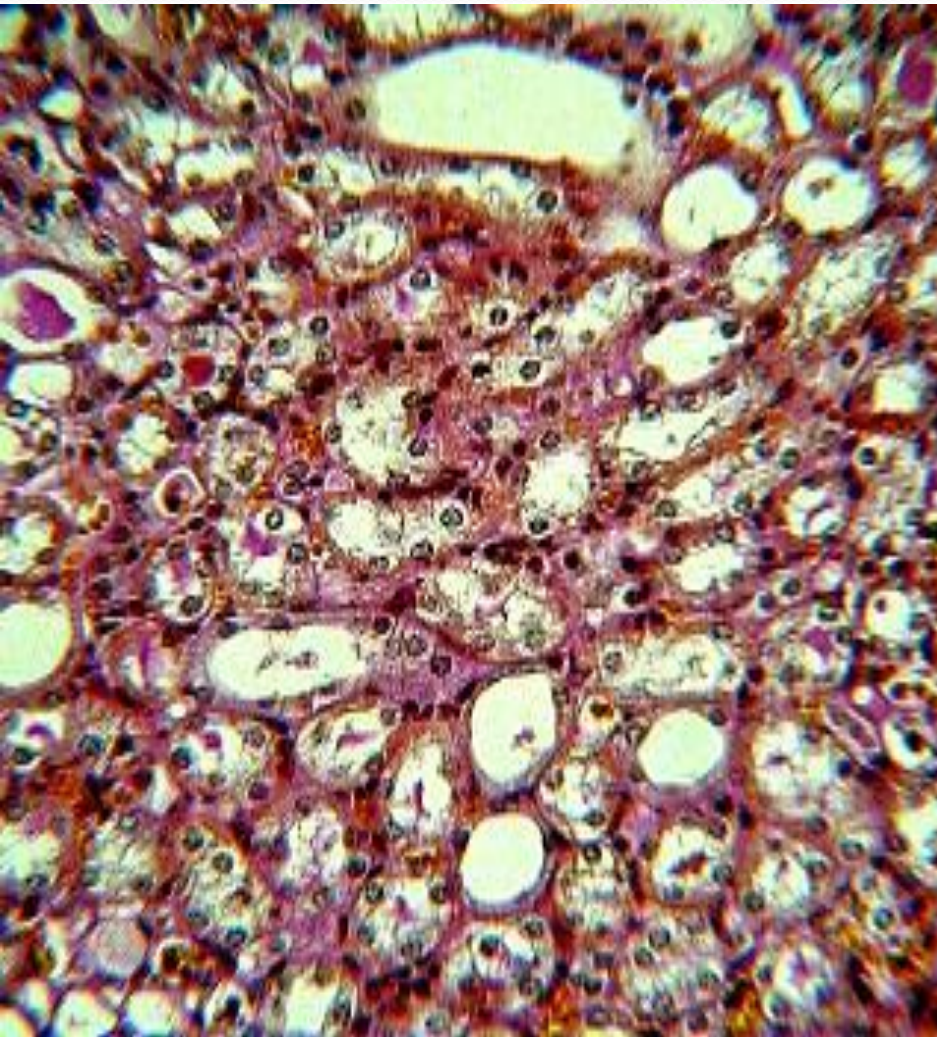
Гепатопротекторы: Силимарин(легалон),
ЛИВ-52



в) Нефротоксичность

(Циклофосфан, препараты платины)

Гидратация. *Уропротекторы* - Уромитексан (Месна)



Системные, сравнительно специфические нежелательные эффекты (продолжение)

- г) **Повреждение плода** (эмбрио-, фетотоксическое, тератогенное действия)
- д) **Нарушение оогенеза и сперматогенеза** (аменорея, олиго- или азооспермия, могут вызвать стерильность как у мужчин, так и у женщин).
- е) **Вторичный канцерогенез, мутагенез**