Министерство здравоохранения Украины

Днепропетровская государственная медицинская академия

Кафедра медицинской и биологической химии

**Доклад**

**по предмету «Основы биохимического действия лекарственных средств»**

**Цитостатики: биохимические основы действия**

Работа

Студента 3 курса

мед. ф-та

Группы 341а

Гасыло Виталия Сергеевича

Днепропетровск

Опухоли - причины, типы

Опухолевый рост обусловлен различными этиологическими агентами. По данным экспериментальных исследований, опухоль развивается под воздействием ионизирующего и ультрафиолетового облучения, различных химических веществ, ДНК-вирусов некоторых классов с горизонтальной передачей; опухоль может быть обусловлена суперинфекцией некоторых РНК-вирусов и т. д.

Разнообразие этиологических факторов характерно и для человека.

В медицинской практике особое внимание врача могут привлечь курящие женщины и мужчины, работники некоторых профессий, связанные с потенциально канцерогенными веществами (анилиновые красители, радиоактивное излучение, асбест и т. д. ). Исключение или уменьшение концентрации этиологических факторов - реальный путь снижения заболеваемости злокачественными опухолями.

Опухоли могут быть доброкачественными и злокачественными. Первые состоят в основном из однотипных клеток, не отличающихся существенно по морфологии от нормальных клеток, с небольшой потенцией к росту, без способности к инвазии и метастазированию.

Многие доброкачественные опухоли сохраняют эти черты на протяжении всей жизни человека, редко перерождаясь в соответствующие злокачественные опухоли. Например, липома подкожной клетчатки, миома матки трансформируются в саркому крайне редко. Вместе с тем доброкачественные опухоли могут быть этапом развития рака и саркомы. Так, диффузный полипоз кишечника на протяжении жизни почти в 100% случаев переходит в рак.

Во многих случаях этап сохранения опухолью характеристик доброкачественного тканевого разрастания (предрак) может быть не столь очевиден, как при полипозе, но так или иначе такой этап, занимающий различный промежуток времени, существует. Малигнизацию связывают с повторными изменениями в генетическом аппарате опухолевых клеток, которые склонны к мутациям существенно больше нормальных клеток. В результате возникают новые клоны клеток, характеризующиеся резким клеточным полиморфизмом, атипией, прорастанием в прилежащие органы и способностью к росту в вида метастатических очагов в других органах и тканях.

Опухоли - лечение

При лечении больных со злокачественными опухолями возникают многообразные проблемы, решение которых требует участия не только онкологов, но и квалифицированных врачей других специальностей, которые должны четко представлять себе особенности основных лечебных методов, применяемых в онкологии, и возможности последующей реабилитации больных. Основные методы лечения: хирургическое вмешательство, лучевая терапия, химиотерапия, биотерапия.

В рамках данного доклада мы остановимся на химиотерапии, а конкретно - на цитостатических препаратах.

Химиотерапия в настоящее время становится важнейшим методом лечения при злокачественных опухолях. Химиотерапию назначают для уменьшения массы опухоли при неоперабельной опухоли, после операции для предупреждения развития метастазов (адъювантная химиотерапия) или при наличии метастазов. В последнее время применяют также химиотерапию при операбельных опухолях с последующим продолжением лечения (при учете чувствительности) после операции (неоадъювантная химиотерапия). При некоторых заболеваниях современная химиотерапия, являясь основным компонентом лечения, обеспечивает излечение значительного числа больных (злокачественные семиномные и несеминомные опухоли яичка, хорионэпителиома матки, локализованные формы остеогенной саркомы, рак молочной железы, саркома Юинга, нефробластомы у детей и др. ).

Чаще химиотерапия приводит к полной или частичной регрессии опухоли с различной длительностью ремиссии (диссеминированный рак молочной железы, яичника, меланома, мелкоклеточный рак легкого и др. ), что увеличивает продолжительность жизни больных и уменьшает клинические проявления заболевания.

Химиотерапия используется также при раке желудка, толстой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря, почки и т. д.

Противоопухолевые препараты применяют самостоятельно или в составе лекарственных комбинаций, что позволяет достичь наибольшей эффективности лечения. В основе химиотерапии лежит различие в ответе нормальных и опухолевых клеток на цитостатическое воздействие.

Наиболее значительные успехи химиотерапии отмечаются при чувствительных опухолях небольших размеров, масса которых быстро увеличивается и обладает наибольшей чувствительностью к препарату. В дальнейшем в крупных опухолевых узлах время удвоения опухоли возрастает, падает фракция роста, снижается эффективность химиотерапии. Важное значение имеют и другие биологические характеристики опухоли, особенности фармакокинетики препаратов и др.

Наибольшая эффективность противоопухолевых препаратов достигается путем их применения в рациональных комбинациях. Сведения о синергизме лекарств получают в результате предклинических исследований. При различных злокачественных опухолях человека существуют рекомендации по наиболее эффективной химиотерапии - так называемой первой линии, а также для дальнейшего лечения при недостаточном эффекте (вторая и третья линии).

Актуален вопрос о рациональных режимах лечения.

Принцип достижения максимального лечебного эффекта в короткий срок разделяется большинством онкологов.

Немного истории

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

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

Вскоре, был синтезирован ряд производных бис-(b-хлорэтил) амина, или бис-(2- хлорэтил) - амина, и некоторые из них нашли применение в качестве противоопухолевых средств. По механизму действия препараты этой группы рассматриваются как алкилирующие вещества, так как они образуют ковалентные связи (проявляя алкилирующее свойство) с нуклеофильными соединениями, в том числе с биологически столь важными радикалами, как фосфаты, амины, сульфгидрильные, имидазольные группы и др.

Цитотоксические и другие эффекты алкилирующих соединений обусловлены в первую очередь алкилированием структурных элементов ДНК (пуинов, пиримидинов). Вслед за бис-(b-хлорэтил) - аминами были получены цитостатические алкилирующие соединения других химических групп: этиленимины, алкилированные сульфонаты, триазены. В начале 60-х годов были обнаружены противоопухолевые вещества другого механизма действия - антиметаболиты.

Метотрексат, имеющий структурное сходство с фолиевой кислотой и являющийся ее антиметаболитом, оказался эффективным при некоторых опухолях человека, особенно при хориокарциноме у женщин и при острой лейкемии.

## Классификация цитостатических препаратов

### Алкилирующие препараты

· Хлорэтиламины

o эмбихин

o сакролизин

o допан

o хлорбутин

o циклофосфан

o проспидин

o Циклофосфамид

· Этиленимины

o тиофосфамид

· Производные метансульфоновой кислоты

o миелосан

· Производные нитрозомочевины

o нитрозометилмочевина

o ломустин

o кармустин

o нимустин

· Триазины

o дакарбазин

o прокарбазин

· Соединения платины

o цисплатин

o карбоплатин

o оксалиплатин

### Антиметаболиты

· Антагонисты фолиевой кислоты

o метотрексат

· Антагонисты пурина

o Меркаптопурин

o флударабина фосфат

· Антагонисты пиримидинов

o фторурацил

o фторафур

o цитарабин

### Антибиотики с противоопухолевой активностью

· Актиномицины

o Дактиномицин

· Антрациклины

o Рубомицин

o Доксорубицин

o Карминомицин

o Митоксантрон

o Даунорубицин

o Идарубицин

o Эпирубицин

· Флеомицины

o блеомицин

o блеомицетин

· Производные ауреоловой кислоты

o оливомицин

· Разного химического строения

o брунеомицин

o митомицин

### Препараты растительного происхождения

· Алкалоиды барвинка розового

o винбластин

o винкристин

· Алкалоиды тисового дерева (таксаны)

o таксол

o таксотер

· Подофиллотоксины, выделяемые из подофилла щитовидного

o этопозид

o тенипозид

· Алкалоиды безвременника великолепного

o колхамин

o колхицин

### Ферментные препараты

· L-аспарагиназа

### Гормоны и их антагонисты

· Андрогены

o тестостерона пропионат

o медротестрона пропионат

o тетрастерон

· Эстрогены

o диэтилстильбэстрол, фосфэстрол, этинилэстрадиол

· Гестагены

o оксипрогестерона капронат

o медроксипрогестерона ацетат

· Антагонисты эстрогенов

o тамоксифен

o торемифен

· Антагонисты андрогенов

o флутамид

o андокур

· Агонисты (аналоги) гонадотропин рилизинг-гормона

o трипторелин

o гозерелин

o лейпрорелин

o бусерелин

· Ингибиторы ароматазы

o аминоглютетимид

o летрозол

· Глюкокортикоиды

o преднизолон

o дексаметазон

### Цитокины

· Интерфероны

o α-интерферон

· Интерлейкины

o альдеслейкин

### Моноклональные антитела

· герцептин

### Интеркаланты

### Антитубулины

### Ингибиторы топоизомеразы I

· Иринотекан

· Топотекан

### Ингибиторы топоизомеразы II

· Этопозид

· Тенипозид

### Ингибиторы тирозинкиназ

· Тайверб (лапатиниб)

Алкилирующие препараты имеют в своем составе или способны образовывать алкильные группировки, которые способны ковалентно связываться с различными клеточными элементами и, что особенно важно, с ДНК. Алкилируя ДНК, эти препараты препятствуют процессам считывания информации и репликации, что приводит к гибели клетки. Алкилирующие агенты особенно эффективны против делящихся клеток. К этой группе препаратов относятся такие препараты, как циклофосфан, новэмбехин, миелосан, нитрозометилмочевина. Побочными эффектами являются угнетение кроветворения, диспепсические расстройства (рвота, понос). .

Антиметаболиты являются антагонистами естественных метаболитов клетки, представляя собой их близкие структурные аналоги. Эта группа включает в себя аналоги пурина (меркаптопурин), пиримидина (фторурацил) и фолиевой кислоты (метотрексат). Механизм их действия связывают с нарушением синтеза жизненно важных для клетки компонентов ДНК и РНК. Меркаптопурин и метотрексат чаше всего используют при опухолях крови, тогда как фторурацил весьма эффективен при солидных опухолях - раке молочной железы, желудка, кишечника.

Противоопухолевые антибиотики - оказывают свое действие не только на микроорганизмы, но и на делящиеся клетки макроорганизма. Механизм их действия связывают с угнетением синтеза нуклеиновых кислот. К ним относятся дактиномицин, оливомицин, рубомиции, блеомицин и другие. Кроме типичных для всех противоопухолевых средств побочных эффектов, препараты этой группы способны вызвать кандидоз - поражение дрожжеподобными грибками. Кроме того, они обладают выраженным раздражающим и иммунодепрессивным действием.

Препараты растительного происхождения - представляют собой алкалоиды различных растений. Механизм их действия не до конца выяснен. Винкристин и винбластин используют для парентерального введения, подофиллин может применяться внутрь, а колхамин используется только местно.

Гормоны и их антагонисты - применяются в основном при гормонозависимых опухолях яичников, матки и молочных желез у женщин и раке простаты у мужчин. Принцип лечения состоит в применении гормонов противоположного пола для угнетения стимулирующего влияния на рост опухоли собственных половых гормонов. Например, при раке простаты вводят эстрогены, а при раке молочной железы - андрогены. Другое направление в подобной терапии заключается в создании антагонистов естественных гормонов (антагонист эстрогенных гормонов - тамоксифен, антагонист андрогенных гормонов - флутамид).

Рассмотрим некоторые упомянутые препараты подробнее

. Циклофосфан

Противоопухолевое средство алкилирующего действия, оказывает также иммунодепрессивное действие. Является неактивной транспортной формой, распадающейся под действием фосфатаз с образованием активного компонента непосредственно в клетках опухоли, "атакует" нуклеофильные центры белковых молекул, нарушает синтез ДНК и РНК, блокирует митотическое деление.



. Цисплатин

Противоопухолевое средство алкилирующего типа, производное Pt. Угнетает синтез ДНК (связывается с ДНК клеток с образованием внутри- и межспиральных сшивок, которые изменяют структуру ДНК), что ведет к длительному подавлению синтеза нуклеиновых кислот и гибели клетки. В меньшей степени подавляет синтез белка и РНК. Не обладает фазовой специфичностью. Комплексы Pt с цис-расположением атомов галогенов могут образовывать устойчивые хелатные комплексы с пуриновыми и пиримидиновыми компонентами молекулы нуклеиновых кислот, формируя т.о. связи внутри одной нити или параллельных нитей двойной спирали ДНК. Противоопухолевому действию отчасти способствует иммунодепрессивное влияние. Терапевтический эффект сохраняется в течение нескольких дней после введения.





. Метотрексат

Противоопухолевое, цитостатическое средство группы антиметаболитов, подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. Особо чувствительны к действию быстропролиферирующие ткани: клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, эпителиальные клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого пузыря, полости рта. Наряду с противоопухолевым обладает иммунодепрессивным действием.

. Меркаптопурин

Противоопухолевое средство, антиметаболит. По структуре близок к пуриновым основаниям (гуанину, гипоксантину, входящим в состав нуклеиновых кислот), является тиоловым производным, конкурентным антагонистом гипоксантина. Включение в соответствующие метаболические реакции нарушает синтез нуклеиновых кислот, играющих важную роль в процессах пролиферации тканей, в т.ч. опухолевых. Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксанингуанинфосфорибозилтрансферазу, переводящую препарат в тиоинозиновую кислоту (ТИК). ТИК подавляет ряд реакций с участием инозиновой кислоты (ИК), включая превращение ИК в ксантиновую и адениловую кислоты. Кроме того, в ходе метилирования ТИК образуется вещество, блокирующее наряду с самой ТИК глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатаминотрансферазу - фермент, инициирующий путь пуринового синтеза рибонуклеотидов. Резистентность опухолей зачастую связана с потерей способности клеток образовывать ТИК.





. Рубомицин

Противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, продуцируемый Streptomyces coeruleorubidis, с цитостатическим действием. Действует на S-фазу митоза. Блокирует матричную функцию ДНК, нарушая синтез нуклеиновых кислот и белка. Противоопухолевая активность реализуется также через взаимодействие с мембранами и образование свободных радикалов семихинонного типа. Характеризуется высокой антимитотической активностью и низкой избирательностью действия. Терапевтический эффект при острых лейкозах развивается после 2-3 инъекций (значительно уменьшается число бластных клеток в крови и костном мозге). Снижение общего количества лейкоцитов продолжается на протяжении 2 нед после окончания курса. Токсичность наиболее высока при внутрибрюшинном способе введения.







6. Винкристин

Противоопухолевое средство растительного происхождения, алкалоид из барвинка розового (Vinca rosea L.), блокирует метафазу митоза (связываясь с белком тубулином, приводит к разрыву митотического веретена). В высоких дозах подавляет синтез нуклеиновых кислот и белка.

. Тамоксифен

Противоопухолевое антиэстрогенное средство. Конкурентно ингибирует рецепторы эстрогенов в органах-мишенях и опухолях, происходящих из этих органов. В результате возникает комплекс (препарат-рецептор-кофактор переноса), который после транслокации в клеточное ядро предотвращает гипертрофию клеток, зависящих от эстрогенного регулирования. Обладает антигонадотропными свойствами, подавляет синтез Pg в опухолевой ткани.



Тормозит прогрессирование опухолевого процесса, стимулируемого эстрогенами. Способность блокировать эстрогены может сохраняться в течение нескольких недель после однократной дозы. Кроме того, тамоксифен может вызывать овуляцию у женщин при ее отсутствии, стимулируя высвобождение из гипоталамуса ГРФ, стимулирующий высвобождение гонадотропных гормонов гипофиза. У мужчин с олигоспермией повышает концентрацию ЛГ и ФСГ, тестостерона и эстрогенов в сыворотке крови. Тамоксифен и некоторые его метаболиты (N-дезметилтамоксифен, 4-гидрокситамоксифен) являются сильными ингибиторами оксидаз смешанной функции системы цитохрома P450 печени, однако клиническое значение этих эффектов не определено.

. Флутамид

Противоопухолевое средство, антиандроген. Конкурентно блокирует взаимодействие андрогенов с их клеточными рецепторами; препятствует проявлению биологических эффектов мужских половых гормонов в андрогенчувствительных органах. Взаимодействуя с рецепторами андрогенов в гипоталамусе и гипофизе, прерывает отрицательную обратную связь между семенниками и гипоталамо-гипофизарной системой. В результате растормаживается секреция гонадотропных гормонов и возрастает их концентрация в крови и моче, а также тестостерона в плазме. Способность флутамида препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне служит дополнением к лекарственной "кастрации", вызываемой агонистами ЛГ-рилизинг гормона (ЛГРФ). Не обладает эстрогенной, антиэстрогенной, гестагенной и антигестагенной активностью. Способствует уменьшению размеров и плотности предстательной железы, уменьшает количество и размеры метастазов в тканях при раке предстательной железы, ослабляет боли в костях.



Выводы

опухоль химиотерапия цитостатический препарат

Таким образом, в этом докладе, я постарался по возможности полно отобразить спектр препаратов, помогающих в борьбе с очень страшным заболеванием - раком. Конечно, одними цитостатиками редко удается обойтись и избежать хирургического вмешательства, однако, эти препараты, несмотря на побочные эффекты и токсичность, остаются незаменимыми для подавления роста новообразований и предотвращения рецидивов заболевания.

Литература

М. Д. Машковский - Лекарственные средства

Также использованы материалы онлайн-энциклопедии wikipedia.org