

Міністерство освіти та науки України
Національний університет “Львівська політехніка”

Реферат на тему: “Протипухлинні засоби”
З навчальної дисципліни Фармакологія

Підготував:
Студент групи ФР-42
Псарук Олексій
Перевірили:
Болібрух Л.Д.
Кричковська А.Е.

Львів 2021

Злоякісна пухлина — це особлива патологічна форма проліферації клітин, спричиненої змінами клітини, що характеризується схильністю до неконтрольованого росту, незавершеної диференціації, а також до деструкції прилеглих тканин і формуванню віддалених метастазів.

Ракова клітина — це мутант нормальної клітини. Злоякісний ріст ракових клітин притаманний усім живим організмам, зокрема людині. Основною причиною захворювання на рак є фактори навколишнього середовища хімічної, фізичної та біологічної природи, а також гормональні та генетичні фактори.

На теперішній час одним з найбільш актуальних питань є зростання захворювань на рак. Фармакотерапія пухлинної патології, поряд з променевою терапією і хірургією, є найважливішою складовою в боротьбі з онкологічними захворюваннями. За останні роки вона збагатилась численними новими препаратами, які збільшують її ефективність і безпеку. Всі протипухлинні препарати поділяють на ряд груп залежно від хімічної структури.

У першу чергу, пухлини поділяють за комплексом клінічно-анатомогістологічних проявів та змін на доброякісні та злоякісні.

Для діагностики стану тканини, у медицині використовують гістологічні (це мікроскопічне дослідження зразків (гістологічних зрізів) ураженої тканини людського організму, які представлені у гістологічному препараті.), цитологічні (метод дозволяє оцінити якісні та кількісні зміни клітин, а також виявити наявність поза- і внутрішньоклітинних включень і мікроорганізмів) та рентгенологічні дослідження. Основним методом лікування пухлин залишається хірургічний, який у ряді випадків поєднується з призначенням хіміопрепаратів, гормональних засобів та променевою (рентгенівською або радіоізотопною) терапією.

Головним недоліком більшості протипухлинних препаратів є мала вибірковість дії стосовно пухлинних клітин. Крім того, швидко виникає

звикання клітин до препаратів. Процес звикання можна уповільнити шляхом комбінованого за-стосування препаратів з різною структурою і неоднаковим механіз-мом дії. Протибластомним засобам властиві тяжкі побічні і токсичні ефекти. При цьому уражаються кістковий мозок, слизові оболонки кишечника, виявлено негативний вплив на статеві залози (застосуван-ня протибластомних препаратів може зумовити стерильність). Ці за-соби також виявляють імунодепресивну, мутагенну і тератогенну дії. В деяких випадках для зменшення токсичної дії і підвищення ефек-тивності препаратів їх вводять внутрішньоартеріально безпосередньо до пухлини. Останнім часом як один з компонентів комбінованої тера-пії при пухлинних захворюваннях використовують імуностимулювальні засоби. В основі комбінованої терапії пухлин лежить принцип використання препаратів з різною хімічною будовою і механізмом дії.

Пухлини класифікують за їхньою локалізацією, біологічними ознаками, клінічними проявами, ступенем поширеності, гістологічною будовою та ін. Розподіл пухлин за стадіями процесу ґрунтується на тому, що результати лікування хворих із локалізованими пухлинами кращі, ніж із новоутвореннями, які виходять за межі органа. У хворих на рак (на відміну від непухлинних захворювань) клінічний діагноз можна вважати остаточно сформованим тільки тоді, коли визначена стадія пухлинного росту. Визначення і позначення стадії захворювання необхідні для вибору найбільш раціональної схеми лікування. Класифікація за системою ТИМ конкретно на ґрунті певних клінічних ознак характеризує ріст пухлин. Ця система застосовується для опису анатомічного поширення онкологічного захворювання і ґрунтується на 3 компонентах:

Т — поширеність первинної пухлини;

Н — стан регіонарних лімфатичних вузлів;

М — наявність або відсутність віддалених метастазів.

Класифікація протипухлинних засобів:

1. Алкілювальні засоби (циклофосфан, тіофосфамід, мієлосан);
2. Антиметаболіти (меркаптопурин, метотрексат, фторурацил);
3. Алкалоїди (колхамін, вінбластин, вінкристин);
4. Антибіотики (брунеоміцин, блеоміцин);
5. Гормональні та антигормональні засоби (фосфестрол, флутамід);
6. Ферментні засоби (L-аспарагіназа).

Алкілювальні засоби

Алкілювальні засоби — це препарати різноманітної хімічної будови, механізм дії яких пов'язаний з порушенням синтезу ДНК і різким пригніченням життєдіяльності пухлинних клітин. Здатність клітин до розмноження втрачається, особливо це стосується клітин, що швидко проліферують.

Класифікація алкілювальних засобів

- Похідні хлоретиламіну (циклофосфан, хлорбутин, сарколізін);
- Похідні етиленіміну (тіофосфамід, бензотеф).

Циклофосфамід (лат. *Cyclophosphamidum*) — синтетичний лікарський препарат, який за своєю хімічною структурою є похідним азотистого іприту, та застосовується переважно парентерально (переважно внутрішньовенно) та перорально. Циклофосфамід уперше синтезований та досліджувався американськими вченими Фрідманом і Селігманом у 1954 році.

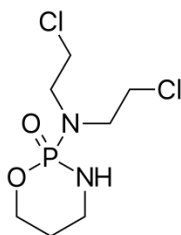


Рис. 1. Циклофосфамід

Механізм дії препарату полягає у дії його активних метаболітів на пухлинні клітини, внаслідок чого відбувається зшивка ДНК клітин пухлини, що призводить до зупинки мітозу пухлинних клітин та гальмування росту пухлини. Циклофосфамід застосовується для лікування раку яєчника, раку шийки матки та тіла матки, раку молочної залози, остеосаркомі, нейробластоми, семіноми яєчка, пухлині Юінга та пухлині Вільмса, мієломній хворобі, а також при лімфопроліферативних захворюваннях — лімфогранулематозі, гострому лімфобластному лейкозі, неходжкінських лімфомах, хронічному лімфолейкозі, переважно в складі комбінованої терапії, зокрема, сумісно з глюкокортикоїдними гормонами, вінкристином, флударабіном, етопозидом та бусульфаном.

Циклофосфамід швидко та добре всмоктується після перорального застосування, біодоступність препарату при пероральному застосуванні становить у середньому 75 %. Максимальна концентрація метаболітів препарату досягається протягом 2—3 годин після внутрішньовенного застосування. Циклофосфамід погано (на 12—14 %) зв'язується з білками плазми крові, проте його метаболіти зв'язуються з білками крові приблизно на 60 %. Циклофосфамід проникає через гематоенцефалічний бар'єр, через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко. Метаболізується препарат у печінці із утворенням переважно активних та частково неактивних метаболітів. Виводиться циклофосфамід із організму переважно із сечею у вигляді метаболітів, лише незначна препарату виводиться із жовчю. Період напіввиведення циклофосфаміду становить у дорослих у середньому 7 годин, у дітей 4 години. При порушенні функції печінки час напіввиведення препарату збільшується.

Хоча при застосуванні циклофосфаміду побічні ефекти спостерігаються досить часто, кількість їх дещо нижча, ніж при застосуванні інших цитостатиків. Серед побічних ефектів циклофосфаміду найчастішими є:

1. Алергічні реакції та з боку шкірних покривів — висипання на шкірі, свербіж шкіри, гіпергідроз, алопеція, еритема або знебарвлення шкіри, зміни з боку нігтів, набряк обличчя, гарячка, дерматит, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лаєлла, анафілактичний шок.

2. З боку травної системи — афтозний стоматит, нудота, блювання, діарея або запор, паротит, панкреатит, гастроентерит, гепатит, гепатотоксичність із імовірним розвитком печінкової недостатності, коліт, шлунково-кишкові кровотечі.

3. З боку нервової системи — головний біль, запаморочення, сплутаність свідомості, енцефалопатія, судоми, нейротоксичність у вигляді синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, мієлопатія, периферична нейропатія, невралгія, дизестезія, гіпестезія, порушення смакових відчуттів, гіпогевзія, паросмія, парестезії, тремор, порушення зору, кон'юнктивіт, слъозотеча, глухота або погіршення слуху, шум у вухах.

4. З боку серцево-судинної системи — артеріальна гіпертензія або гіпотензія, фібриляція передсердь, шлуночкова тахікардія, зупинка серця, фібриляція шлуночків, кардіогенний шок, ексудативний перикардит, кровотеча з міокарду, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, гостра серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, кардіоміопатія, міокардит, аритмії, брадикардія, подовження інтервалу QT на ЕКГ, зменшення фракції викиду, легенева емболія, венозний тромбоз, васкуліт, периферична ішемія, припливи крові.

5. З боку опорно-рухового апарату — артралгії, міалгії, спазми м'язів, склеродермія, гострий некроз скелетних м'язів.

Антиметаболіти

Антиметаболіти є антагоністами фолієвої кислоти та пурину, тобто порушують метаболізм ДНК і РНК. Препарати діють на різних етапах синтезу нуклеїнових кислот.

Меркаптопурин (лат. *Mercaptopurinum*) — синтетичний лікарський препарат, який за своєю хімічною структурою є аналогом пуринових основ, та застосовується перорально.

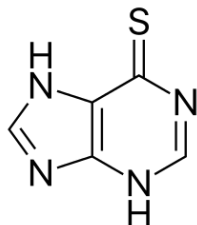


Рис. 2. Меркаптопурин

Механізм дії препарату полягає в інгібуванні синтезу пуринових нуклеотидів ДНК шляхом конкурентного метаболізму після його поглинання клітинами та його перетворення до нуклеотидів тіогуаніну, внаслідок чого гальмується синтез пуринових нуклеотидів у S-фазі мітозу. Оскільки мітотична активність більш виражена у клітин, які швидко ростуть, то меркаптопурин більш активний до клітин злоякісних пухлин, клітин слизової оболонки кишечника, клітин крові та ембріональних клітин. Меркаптопурин застосовується як протипухлинний препарат при різних видах раку: гострому лімфобластному лейкозі, хронічному мієлолейкозі, ретикульозах, хронічному гранулоцитарному лейкозі та хоріонепітеліомі. Меркаптопурин також застосовується при хворобі Крона та неспецифічному виразковому коліті. Меркаптопурин особливо активний до ембріональних клітин, тому його застосування при вагітності ймовірно може призвести до народження дитини із хромосомними аномаліями або іншими вадами розвитку. Окрім цього, меркаптопурин має виражену цитотоксичну (яка більше пов'язана із накопиченням метаболітів препарату в еритроцитах, а не з його концентрацією в плазмі крові) та імуносупресивну дію, що сприяє виникненню частих побічних ефектів при застосуванні препарату.

Меркаптопурин погано всмоктується після перорального застосування, біодоступність препарату сильно варіює становить від 5 до 37

%, що ймовірно пов'язано із першим проходженням препарату через печінку. Максимальна концентрація меркаптопурину досягається в середньому приблизно за 2,2 години після прийому препарату. Меркаптопурин погано зв'язується з білками плазми крові. Меркаптопурин погано проходить через гематоенцефалічний бар'єр, проникає через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко. Метаболізується препарат у печінці з утворенням як активних, так і неактивних метаболітів. Виведення препарату із організму трифазне, у першій фазі незмінений меркаптопурин виводиться із організму із періодом напіввиведення 45 хвилин, у другій фазі період напіввиведення метаболітів препарату складає 2,5 годин, а в третій фазі цей час складає 10 годин. Період напіввиведення меркаптопурину може змінюватися у хворих із порушеннями функції печінки або нирок.

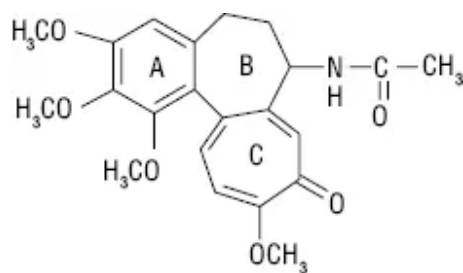
При застосуванні меркаптопурину побічні ефекти спостерігаються часто, переважна більшість із них спричинені порушенням метаболізму пуринових основ нуклеїнових кислот. Серед побічних ефектів препарату найчастішими є:

1. Алергічні реакції та з боку шкірних покривів — висипання на шкірі, фотодерматоз, надмірна пігментація шкіри, алопеція, гарячка.
2. З боку травної системи — виразковий стоматит, нудота, блювання, діарея, панкреатит, гастроентерит, зниження апетиту, виразки шлунково-кишкового тракту, некроз гепатоцитів, холестаза.
3. З боку сечостатевої системи — нефропатія, транзиторна олігоспермія.
4. Інфекційні ускладнення — зниження опірності до інфекцій (особливо вітряної віспи та Оперізуючого герпесу).
5. Зміни в лабораторних аналізах — анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз, панцитопенія, підвищення рівня сечової кислоти в крові.

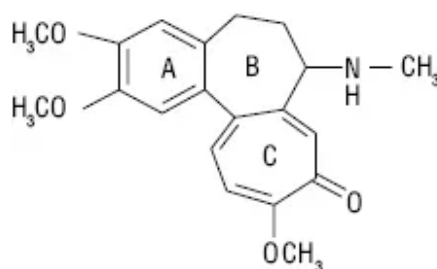
Алкалоїди

Алкалоїди — біологічно активні речовини, що містяться в рослинній сировині і виявляють різноманітні ефекти, в тому числі протипухлинний.

Колхіцин і колхамін — містяться у пізньоцвіту осінньому (*Colchicum autumnale* L.), токсичні речовини, які належать до групи мітотичних отрут. Колхіцин пригнічує лейко- і лімфопоез, викликає сильну гіперемію слизової оболонки ШКТ (за рахунок паралічу капілярів), знижує вивільнення гістаміну та інсуліну, підсилює перистальтику кишечника, вражає нирки і ЦНС. При тепловому обробленні не руйнується. Колхіцин зумовлює блокуючу дію на поділ клітинного ядра. Цю властивість лікарі використовують для запобігання росту пухлинних клітин при раку шкіри. Крім того, здатність колхіцину блокувати поділ ядра широко застосовують у генетичних та селекційних дослідках для отримання поліплоїдних рослин, штучних мутацій тощо. Колхамін у 10–18 разів менш токсичний. Виявляє антимітотичну властивість (блокує мітоз на стадії метафази), при парентеральному введенні інгібує ріст пухлинних тканин і пригнічує кровотворення. При безпосередньому контакті з клітинами пухлин (зокрема при раку шкіри) сприяє їх загибелі. Виявляє гіпотензивну, послаблювальну дію. Колхамінову мазь застосовують при ендофітній і екзофітній формах раку шкіри I і II стадії. Препарат, що містить колхіцин, застосовують для лікування пацієнтів із подагрою.



Колхіцин



Колхамін

Рис. 3. Колхіцин, Колхамін

Антибіотики

Антибіотики поряд з протимікробною активністю виявляють цитостатичні властивості, зумовлені пригніченням синтезу нуклеїнових кислот. Їх поділяють на декілька груп:

- 1) актиноміцини (дактиноміцин);
- 2) мітозани (мітоцин С, порфіроміцин);
- 3) похідні аурелової кислоти (олівоміцин, хромоміцини, мітраміцин);
- 4) антрацикліни (дауноміцин, рубоміцин, адриаміцин, карміноміцин);
- 5) стрептонігрини;
- 6) високомолекулярні сполуки білкової природи (блеоміцини, флеоміцини).

Блеоміцин (лат. *Bleomycinum*) - природний лікарський препарат, отриманий із продуктів життєдіяльності бактерії *Streptomyces verticillus*, який за своїм хімічним складом є глікопептидом (згідно з частиною класифікацій, належить до групи глікопептидних антибіотиків) та належить до групи протипухлинних антибіотиків. Блеоміцин застосовується

переважно внутрішньовенно, іноді внутрішньом'язово або внутрішньоартеріально, за необхідності також внутрішньопорожнинно.

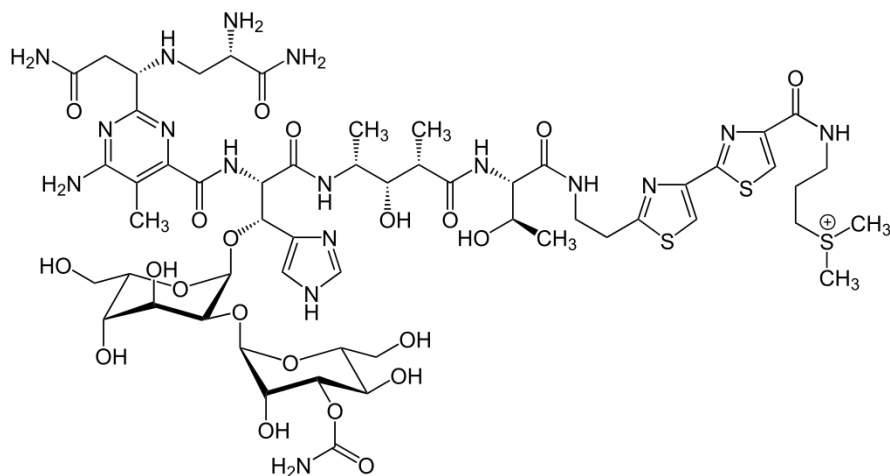


Рис. 4. Блеоміцин

Блеоміцин — природний лікарський засіб, отриманий із продуктів життєдіяльності бактерії *Streptomyces verticillus*, який за своїм хімічним складом є глікопептидом та належить до групи протипухлинних антибіотиків. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні синтезу та розщепленні молекул ДНК у пухлинних клітинах, а також у частковому інгібуванні синтезу РНК і білків в пухлинних клітинах. Блеоміцин застосовується у комбінації з іншими протипухлинними препаратами при різних видах раку: раку шкіри (у тому числі саркомі Капоші), стравоходу, легень, шийки матки, щитоподібної залози, молочної залози, рак ділянки голови та шиї, семіномі, саркомі м'яких тканин, лімфогранулематозі та неходжкінських лімфомах. Згідно з більшістю джерел, при застосуванні блеоміцину спостерігається значна кількість побічних ефектів, найхарактернішими із яких є легенева токсичність у вигляді облітеруючого бронхіоліту, еозинофільна гіперчутливість та інтерстиційний пульмоніт.

Блеоміцин швидко розподіляється в організмі після ін'єкції, після внутрішньовенного введення біодоступність препарату становить 100 %, після внутрішньопорожнинного застосування абсолютна біодоступність блеоміцину — 45 %. Препарат майже не зв'язується (близько 1 %) з білками

плазми крові. Блеоміцин після введення накопичується переважно в пухлинних клітинах шкіри та легень, значно менше в нирках, очеревині, лімфатичних вузлах і кістковому мозку. Препарат проходить через плацентарний бар'єр, даних за проникнення в грудне молоко немає. Метаболізується блеоміцин тканинними ферментами. Виводиться препарат із організму переважно із сечею, переважно у незміненому вигляді. Період напіввиведення блеоміцину складає 115—180 хвилин, і цей час може збільшуватися при порушеннях функції печінки або нирок.

При застосуванні блеоміцину побічні ефекти спостерігаються дуже часто, найхарактернішим є легенева токсичність у вигляді облітеруючого бронхіоліту, пневмофіброзу, еозинофільної гіперчутливості та інтерстиційний пульмоніт, який, згідно частини джерел, спостерігається в 46 % випадках застосування препарату. Причиною частих легневих, а також шкірних, побічних явищ препарату вважається відсутність ферменту блеоміцингідролази у шкірі та легенях.

Гормональні й антигормональні препарати

Гормональні й антигормональні препарати, що застосовують при злоякісних пухлинах.

Для лікування пацієнтів з пухлинними захворюваннями використовують:

- андрогени — тестостерону пропіонат, тестенат та ін.;
- естрогени — синестрол, фосфестрол, етинілестрадіол та ін.;
- кортикостероїди — преднізолон, дексаметазон, тріамцинолон.;
- антагоністи гормонів (тамоксифен флутамід).

Гормональні препарати відрізняються від цитостатичних засобів. Під їхнім впливом пухлинні клітини не гинуть, у них тільки гальмуються розмноження і здатність до диференціації. Андрогени застосовують для лікування хворих на рак молочної залози. Дія цих препаратів полягає у пригніченні продукції естрогенів. Ці естрогени застосовують у лікуванні

хворих на рак передміхурової залози. Терапію статевими гормонами поєднують з хірургічним і променевими методами лікування.

Флутамід (лат. *Flutamidum*) — синтетичний лікарський препарат, який відноситься до нестероїдних антагоністів андрогенів, що застосовується перорально. Уперше препарат синтезований у США в лабораторії компанії «Schering-Plough».

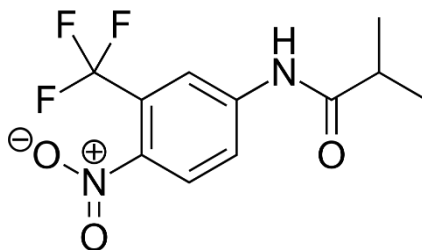


Рис. 5. Флутамід

Флутамід — синтетичний лікарський засіб, який відноситься до нестероїдних антагоністів андрогенів. Механізм дії препарату полягає у блокуванні андрогенних рецепторів у клітинах-мішенях простати, гіпоталамусу і гіпофізу, що призводить до інгібування зв'язування андрогенів з рецепторами, наслідком чого є блокування біологічних ефектів андрогенів, одним із яких є гальмування росту пухлини в передміхуровій залозі, а також попередження розвитку метастазування пухлини. Флутамід проте не має пригнічуючої дії на секрецію тестостерону та на чутливість гіпофізу до секреції гонадотропін-рилізінг гормону, що призводить навіть до збільшення концентрації тестостерону в крові. Флутамід також не має естрогенної, антиестрогенної, гестагенної та антигестагенної активності; не впливає також на рецептори мінералокортикоїдів і глюкокортикоїдів. Флутамід застосовується для лікування раку простати, у тому числі метастатичного, в поєднанні з хірургічним лікуванням або застосуванням агоністів гонадотропін-рилізінг гормону, а також для лікування хворих, які мають непереносимість до інших видів лікування або несприйнятливості інших видів терапії. Флутамід також застосовується для лікування інших

станів, коли необхідно зниження рівня чоловічих статевих гормонів, у тому числі гірсутизму, акне та синдрому полікістозних яєчників.

Флутамід швидко та добре всмоктується після перорального застосування, біодоступність препарату становить більше 90 %. Максимальна концентрація препарату в крові досягається протягом 2 годин після прийому препарату. Флутамід добре (на 94—96 %) зв'язується з білками плазми крові. Даних за проникнення флутаміду через плацентарний бар'єр та в грудне молоко немає. Препарат метаболізується у печінці з утворенням переважно активних метаболітів. Виводиться флутамід з організму переважно з сечею, близько 4 % препарату виводиться з калом. Період напіввиведення флутаміду складає 5—6 годин. і цей час може збільшуватися при порушеннях функції печінки або нирок.

При застосуванні флутаміду можуть спостерігатися наступні побічні ефекти:

Алергічні реакції та з боку шкірних покривів — шкірний висип, підшкірні крововиливи. вовчакоподібний синдром.

З боку травної системи — нудота, блювання, діарея, втрата апетиту, жовтяниця, порушення функції печінки (вкрай рідко з летальними наслідками).

З боку нервової системи — головний біль, порушення сну.

З боку серцево-судинної системи — тромбоемболія, периферичні набряки.

З боку ендокринної системи — гінекомастія, галакторея.

Інші побічні ефекти — біль у кістках, біль у вогнищах ураження.

Зміни в лабораторних аналізах — підвищення рівня активності амінотрансфераз в крові.

Гестагени (медроксипрогестерону ацетат та ін.) — призначають хворим на рак матки.

Глюкокортикоїди — застосовують у комплексній терапії гострих лейкозів у дітей, а також при лімфогранулематозі, хронічному лімфолейкозі, лімфосаркомі.

Антиестрогенні засоби (тамоксифену цитрат) — зв'язуються з естрогенними рецепторами пухлин молочної залози й усувають стимулювальний вплив на їхній ріст ендогенних естрогенів. Створені антиандрогенні засоби.

Ферментні засоби з протипухлинною активністю

За даними експериментальних досліджень було встановлено, що в деяких пухлинних клітинах не синтезується амінокислота Ї-аспарагін, що бере участь у синтезі ДНК і РНК. Протипухлинну дію виявляють засоби, що здатні руйнувати цей фермент і обмежувати його надходження до клітин пухлин.

Аспарагіназа (також L-аспарагіназа, лат. *Asparaginasum*) — природний лікарський препарат, який за своєю хімічною будовою є поліпептидом, та ферментом, який каталізує розщеплення амінокислоти аспарагіну. Вироблення препарату передбачає використання продуктів життєдіяльності бактерій *Escherichia coli* або *Erwinia chrysanthemi*. Аспарагіназа застосовується внутрішньовенно і внутрішньом'язово. Уперше протипухлинні властивості аспарагінази описані в 1953 році, коли лімфоми у щурів та мишей зменшувались у розмірах після введення їм сироватки крові морських свинок. Пізніше встановлено, що регрес пухлин відбувається під дією аспарагінази.

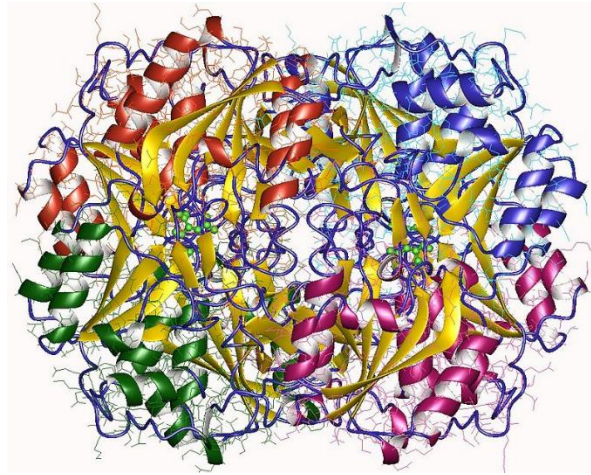


Рис. 6. Аспарагіназа

Аспарагіназа добре, але повільно розподіляється в організмі після внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення. Біодоступність препарату становить 100 %. Максимальна концентрація аспарагінази в крові досягається протягом 14—24 годин після внутрішньом'язового введення та за кілька хвилин після внутрішньовенного введення препарату. Аспарагіназа погано (на 30 %) зв'язується з білками плазми крові. Препарат проникає через гематоенцефалічний бар'єр, плацентарний бар'єр, даних за виділення в грудне молоко людей немає. Метаболізується аспарагіназа ферментами ретикулоендотеліальної системи. Шляхи виведення аспарагінази із організму не встановлені, зокрема, в сечі виявляються лише сліди препарату. Період напіввиведення препарату становить 8—30 годин при внутрішньовенному введенні та 39—49 годин при внутрішньом'язовому введенні, і цей час не змінюється в осіб із порушенням функції печінки або нирок.

При застосуванні аспарагінази побічні ефекти спостерігаються досить часто, переважна більшість із них спричинені інгібуванням біосинтезу білків. Найчастіше при застосуванні аспарагінази спостерігаються алергічні реакції, зокрема шкірний висип, свербіж шкіри, кропив'янка, рідше сироваткова хвороба, анафілактичний шок, у тому числі з ларингоспазмом. При застосуванні аспарагінази у комбінації з

глюкокортикоїдами і меркаптопурином кількість побічних ефектів значно зменшується.