

**Цитостати́ческие препараты** (*цитоста́тики*) — группа противоопухолевых препаратов, которые нарушают процессы роста, развития и механизмы деления всех клеток организма, включая злокачественные, тем самым инициируя апоптоз. При этом поражаются преимущественно клетки, обладающие высоким митотическим индексом, либо клетки, биохимические процессы которых подвергаются дестабилизации цитостатиком в наибольшей степени

Таблица 1. Классификация основных цитостатических препаратов.

<b>I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)</b>	
Хлорэтиламины	Мехлорэтамин (Эмбихин, Мустарген), хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран), сарколизин, допан, циклофосфамид (циклофосфан), цефелин, ифосфамид (Холоскан), хлосиперазин (Проспидин)
Азиридины (этиленимины)	Тиотепа (Тиофосфамид), альтретамин (Гексаметилмеламин, Гексален)
Эфиры дисульфидных кислот	Бусульфан (Миелосан, Милеран)
Производные нитрозомочевины	Кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), нимустин (ACNU), Араноза, фотемустин (Мюстофоран), стрептозоцин (Занозар), лизомустин
Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин, циклоплатам, оксалиплатин (Элоксатин)
Тиазины	Дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (Натулан), темозоламид (Темодал)
<b>II. Антиметаболиты</b>	
Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат, триметрексат, пеметрексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтазы	Ралтитрексед (Томудекс)
Антагонисты пиримидина Фторпиримидины	Фторурацил, тегафур (Фторафур), тегафур/урацил (УФТ), капецитабин (Кселода)
Аналоги цитидина	Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	6-меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, кладрибин, флударабин
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбомид)

### III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

Актиномицины	Дактиномицин (Актиномицин Д)
Антрациклины	Даунорубицин (Рубомицин), даунорубицин липосомальный, доксорубицин (Адриамицин), эпирубицин (Фарморубицин), карминомицин, акларубицин, идарубицин (Заведос), валрубицин (Вальстар), пегилированный липосомальный доксорубицин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новатрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицитин, пепломицин
Производные ауреловой к-ты	Оливомицин, пликамицин (Митрамицин)

### IV. Препараты растительного и природного происхождения

Ингибиторы митоза Винкаалкалоиды (торможение образования митотического веретена)  Таксаны (стабилизаторы полимеризации микротрубочек)  Эпотилоны	Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин (Элдезин), винорельбин (Навельбин)  Паклитаксел (Таксол), НАВ-паклитаксел (Абраксан), доцетаксел (Таксотер)  Иксабепилон (Иксемпра)
Ингибиторы топоизомераз ДНК Ингибиторы топоизомеразы I  Ингибиторы топоизомеразы II	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто)  Этопозид (Вепезид), тенипозид (Вумон)
Алкалоид, влияющий на транскрипцию ДНК	Трабектедин (Йонделис)



**V. Ферментные препараты**

Аспарагиназа (L-аспарагиназа)

**VI. Гормоны и антигормоны**

Андрогены

Тестостерона пропионат, медротестостерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон

Эстрогены и их производные

Этинилэстрадиол, хлортианизен, синестрол, полиэстрадиола фосфат (Эстрадурин)

Прогестины

Медроксипрогестерона ацетат (Провера), мегестрол (Мегейс), гестонорона капроат (Депостат)

Кортикостероиды

Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон

Антиэстрогены

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов

Тамоксифен, торемифен (Фарестон), ралоксифен

Селективные супрессоры эстрогенных рецепторов

Фульвестрант (Фазлодекс)

Антиандрогены

Бикалутамид (Касодекс), нилутамид (Ниладрон, Анадрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)

Супеагонисты релизинг-гормона гонадотропных гормонов гипофиза (GnH-RH)

Гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Простап, Энантон), трипторелин (Декапептил), бусерелин (Супрафакт)

Ингибиторы ароматазы

Нестероидные

Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), смноглутетимид (Ориметен, Мамомит)

Стероидные

Экземестан (Аромазин)

Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Октреотид ЛАР, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митотан (Хлодитан, Лизодрен, орто-пара-ДДД)
Гормоны щитовидной железы	Лиотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамустин (Эстрацит), преднимустин (Стерицит)
<b>VII. Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты</b>	
Моноклональные антитела к:	
EGFR <sup>1</sup>	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс)
VEGF <sup>2</sup>	Бевацизумаб (Авастин)
CD20	Ритуксимаб (Мабтера)
CD52	Алемтузумаб (Кэмпас)
Ингибиторы протеникиназ	Иматиниб (Гливек), гифетиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), лапатиниб (тайверб, тайкерб), дазатиниб (Спрайсел), нилотиниб (Тасигна), сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор)
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб (Велкейд)
Ингибиторы рецепторов ретиноидов	Третиноин (АТРА, Весаноид)



## VIII. Модификаторы биологических реакций

### Цитокины

Интерфероны (ИФН)

ИФН-альфа (Интрон А, Роферон А, Реаферон), ИФН-гамма

Интерлейкины (ИЛ)

Алдеслейкин (ИЛ-2, Пролейкин)

Колониестимулирующие факторы (КСФ)\*

Г-КСФ: филграстим (Нейпоген), ленограстим (Граноцит), ПЭГ-филграстим (Неуластин)  
ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); сарграмостим (Lukine), эритропозтины (Эпрекс, Рекормон), дарбэпозтин (Аранесп)  
Мегакариоцитарный КСФ: опервекин (ИЛ-11, Ньюмега)

Таргетные иммуномодуляторы

Талидомид, Леналидомид (Ревлимид)  
Иммуноконъюгаторы: денилейкин-дифитокс (Онтак)

Неспецифические иммуномодуляторы

БЦЖ, иммунофан, полиоксидоний, ликопид, галавит

### IX. Бисфосфонаты

Золедроновая к-та (Зомета), памидроновая к-та (Аредиа), ибандроновая к-та (Бондронат), клодроновая к-та (Клодронат, Бонефос)

EGFR<sup>1</sup> рецептор эпидермального фактора роста

VEGF<sup>2</sup> фактор роста эндотелия сосудов

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

## 1.1 Соединения алкилирующего действия

Обширная группа цитостатических препаратов, имеющих в молекуле хлорэтиламинные, эпоксидные, этилениминные группы или остатки метасульфоновой кислоты. К алкилирующим препаратам относят также производные нитрозомочевины и комплексные соединения платины.

Биологическое действие препаратов этой группы определяется тем, что они присоединяются ко многим веществам путем алкилирования, т. е. замещения атома водорода какого-либо соединения на алкильную группу. Алкилированию подвергаются многие органические соединения, включая макромолекулы, но определяющим считается взаимодействие с ДНК.

В результате нарушения репликации ДНК возникают мутации и гибель клетки. Соответственно, алкиляторы обладают не только противоопухолевым, но и мутагенным и тератогенным свойствами. В связи с тем, что они взаимодействуют со сформированными ДНК, РНК и белками, алкилирующие агенты не характеризуются фазоспецифичностью и действие некоторых из них, в частности нитрозопроизводных, не зависит от клеточного цикла.

Большинство алкилирующих агентов хорошо всасываются в ЖКТ, однако в связи с сильным местно-раздражающим действием многие из них вводятся внутривенно. Как правило, за сутки препараты метаболизируются и выводятся из организма.

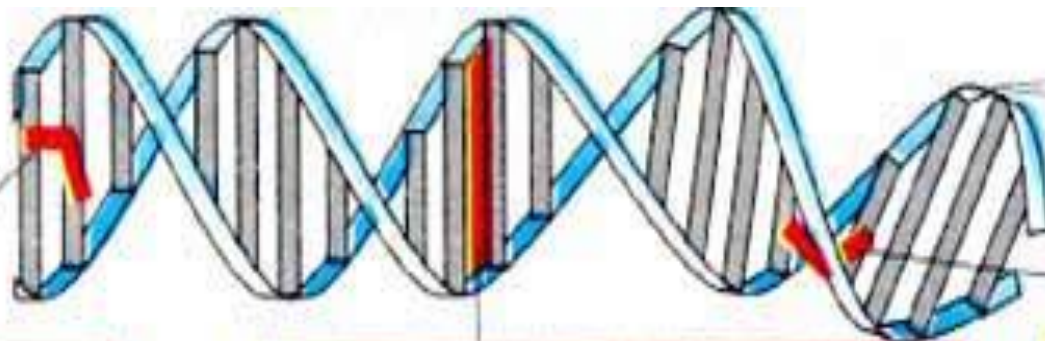
В основном, алкилирующие препараты оказывают сходные побочные действия на ЖКТ (тошнота и рвота в первые часы после введения), на кроветворение (лейкопения и тромбоцитопения), реже проявляется нейротоксичность.

Цитостатический препарат этой группы, применяемый при лечении аутоиммунных заболеваний в дерматологии:

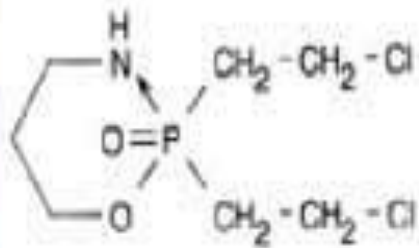


# Алкилирующие агенты.

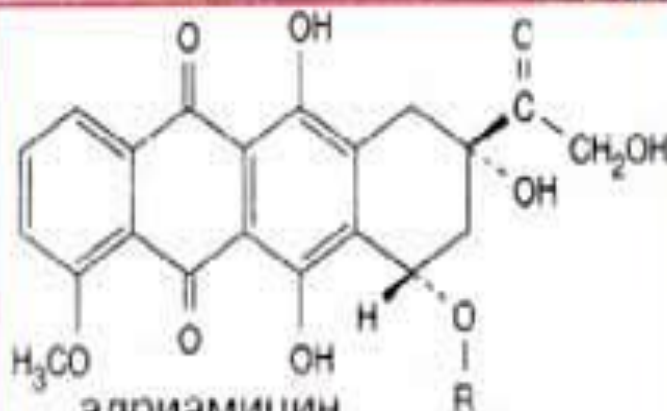
образование поперечных мостиков



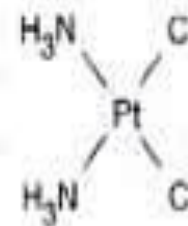
изгиб двойной спирали DNA



циклофосфамид



адриамицин



цисплатин



## 1.2 Антиметаболиты

Противоопухолева́я активность основана на структурном или функциональном подобии их метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот. В результате нераспознавания и включения в обмен опухолевой клетки антиметаболиты либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в нуклеиновые кислоты, нарушая их код, что ведет к гибели клеток. В связи с тем, что точкой приложения антиметаболитов является синтез ДНК, они наиболее активны в быстрорастущих клетках и большей частью являются фазоспецифическими препаратами.

Цитостатический препарат этой группы, применяемый при лечении аутоиммунных заболеваний в дерматологии:

1. Антагонисты фолиевой кислоты ингибируют дигидрофолатредуктазу. В активно пролиферирующих клетках ингибирование дигидрофолатредуктазы приводит к снижению уровня восстановленных фолатов и, как следствие, к снижению биосинтеза метаболитов, сопряженных с циклом фолатов: тимидилата, пуринов *denovo*, аминокислот (серина, метионина) и многих других. Таким образом, торможение дигидрофолатредуктазы приводит к нарушению метаболизма жизненно важных субстратов в клетке. Ингибирование синтеза тимидилата и пуринов приводит к нарушению структуры и прекращению синтеза ДНК, следствием чего является включение механизма самоликвидации клетки (апоптоз).

# Циклофосфан

- Фармакологическое действие: противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное, алкилирующее. Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. Алкилирующие метаболиты атакуют нуклеофильные центры белковых молекул, образуют поперечные сшивки между нитями ДНК. Иммунодепрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе.
- Клетки-мишени Т и В-лимфоциты, подавляет бласттрансформацию лимфоцитов
- Смах –1ч, T<sub>1/2</sub> - 7 ч
- Хорошая всасываемость из ЖКТ
- 88% препарата метаболизируется в печени до активных метаболитов, которые накапливаются в почках, печени, селезенке, выводится с почками
- Показания:
  - Большинство ревматических заболеваний (СКВ, системные васкулиты, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Гудпасчера, склеродермия)



# Цисплатин (cisplatin)



- алкилирует нити ДНК, подавляет биосинтез нуклеиновых кислот, вызывает гибель клеток.

## Показания

- Рак яичника, предстательной железы, мочевого пузыря и почечной лоханки, молочной железы, тела и шейки матки, хорионэпителиома матки, рак кожи, надпочечника, легкого, ЖКТ, ЛОР-органов, злокачественные новообразования головы и шеи, нейробластома, лимфогранулематоз, лимфомы, меланома, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, метастатический асцит, герминогенные опухоли.
- Сопутствующие препараты: фторурацил, месна, паклитаксел, Тиотепа

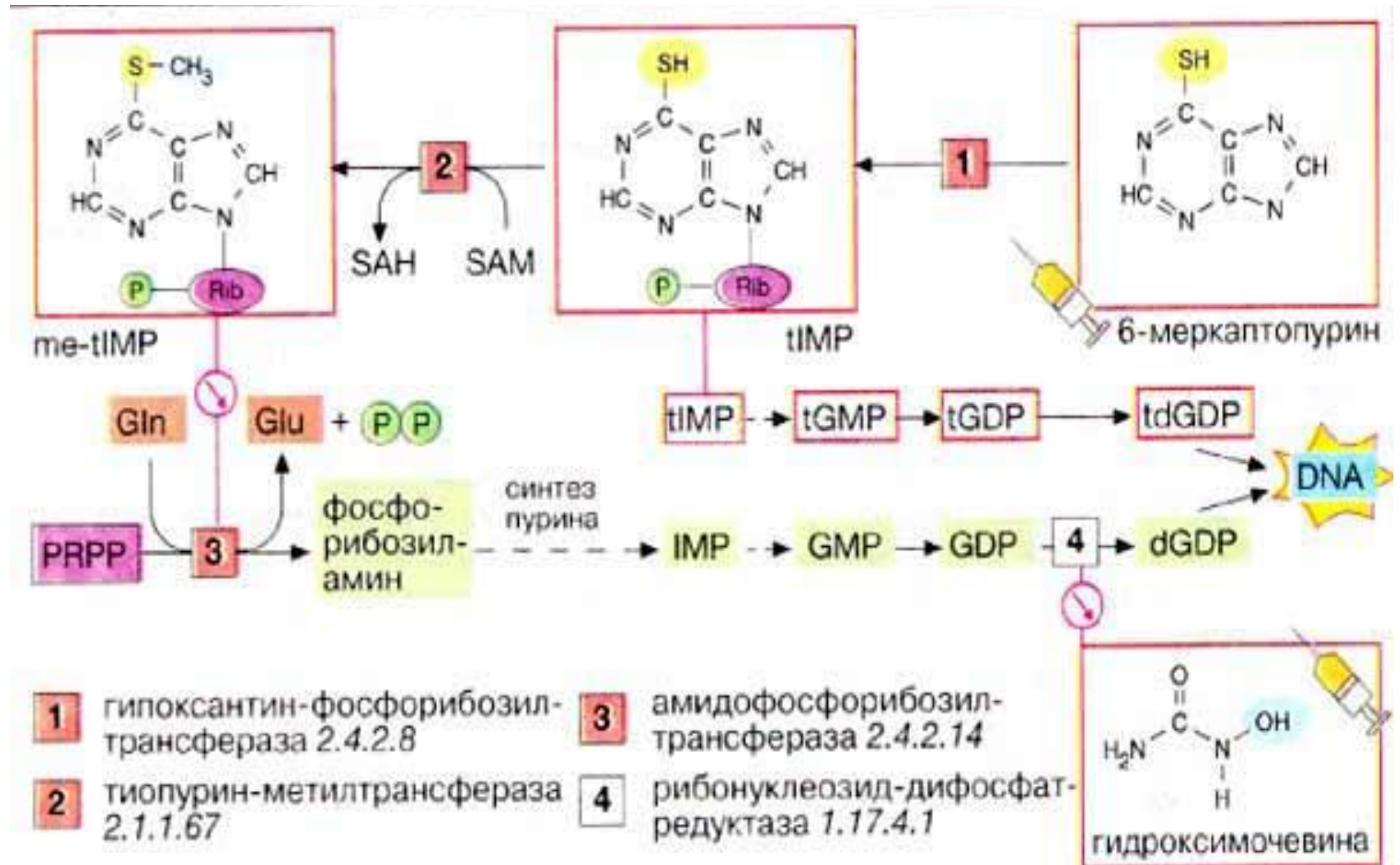
# Цисплатин (cisplatin) Black Box

- нефротоксичность,
- миелосупрессия,
- тошнота и рвота
- ототоксичность,
- анафилактические реакции
- Неспособность дифференцировать суточные дозы от общей дозы за цикл лечения может привести к передозировке цисплатина





# Антиметаболиты.



## **Антиметаболитами**

называют ингибиторы ферментов,  
избирательно блокирующие  
метаболические пути.

(метотрексат, 6-меркаптопурин, 5-  
фторурацил, цитозар)



# Метотрексат

- ингибирует дигидрофолиевую редуктазу; ингибирует синтез пурина и тимидиловой кислоты, что, в свою очередь, мешает синтезу ДНК, репарации и клеточной репликации; клеточный цикл, специфичный для S-фазы цикла. Может препятствовать быстрой пролиферации эпителиальных клеток кожи
- Биодоступность 25-100%
- Частично метаболизируется кишечной микрофлорой, около 35% в печени, остальное выводится почками
- С max – 2-4 ч, T<sub>½</sub> - 2-6 ч
- Метаболиты задерживаются в организме несколько недель, преимущественно в печени и почках
- **Показания:**
  - Большинство ревматических заболеваний (РА, СКВ, псориатический артрит и др.)
  - Другие пролиферативные заболевания (первичный билиарный цирроз печени, НЯК, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма)

# 6-меркоптопурин

- Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазу, превращающую препарат в тиоинозиновую кислоту (ТИК). ТИК ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты (ИК), включая превращение ИК в ксантиновую и адениловую кислоты через аденилсукцинат. В ходе метилирования ТИК образуется 6-метилтиоинозинат, блокирующий наряду с самой ТИК, глутамин –5-фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу — первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

# Азатиоприн

- Азатиоприн (имуран) — синтетическое имидозольное производное 6- меркаптопурина. Введение имидозольного кольца в структуру меркаптопурина привело к усилению специфичности иммуносупрессорного действия препарата. Азатиоприн обладает большим иммунодепрессивным действием и меньшим цитоксическим эффектом.
- являясь структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, азатиоприн блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей. Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность. Подавляет реакцию тканевой несовместимости. В меньшей степени действует на синтез антител. По сравнению с меркаптопурином обладает более выраженным иммунодепрессивным действием при меньшей цитостатической активности



# Циклоспорин А (Сандостатин)

- Клетка-мишень – Т-хелперы
- Особенно эффективен при реакции отторжения трансплантата
- Биодоступность переменна (5-60%)
- Терапевтическая концентрация 100-1000 нг/мл
- $T_{1/2}$  10,7 ч
- Высокое сродство к эритроцитам и белкам плазмы, липофильность
- 99% метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ
- Показания:
  - Большинство ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, полимиозит, склеродермия, СКВ)

- Побочные эффекты:
- **Гемопоз.** Наиболее характерным и присущим почти всем цитостатикам побочным эффектом их действия является угнетение гемопоза, проявляющееся лейкопенией (нейтропенией), тромбоцитопенией, анемией. Частота и выраженность этих явлений зависит от величины разовых и суммарных доз цитостатика. Миелосупрессия является основным дозолимитирующим фактором для большинства цитостатиков. При появлении признаков угнетения кроветворения (число лейкоцитов ниже  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов – ниже  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов – ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – ниже 80-90 г/л), введение ЛС следует прекратить до нормализации показателей периферической крови. Эти же параметры являются противопоказанием для начала терапии или проведения очередного цикла

- **Желудочно-кишечный тракт.** Характерными почти для всех цитостатиков являются токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита вплоть до анорексии). Степень выраженности этих симптомов различна для разных ЛС. Механизм развития рвоты в ответ на введение цитостатиков в настоящее время связывают с выбросом серотонина (5HT<sub>3</sub>) из энтерохромафиноподобных клеток в слизистой оболочке кишечника, что ведет к раздражению афферентных волокон блуждающего нерва и освобождению серотонина в области дна IV желудочка головного мозга. На эту зону цитостатики оказывают и прямое действие при поступлении сюда с кровью. Связывание серотонина с рецептором в этой зоне ведет к активации рвотного центра и ретикулярной формации мозжечка, возбуждению эфферентных волокон блуждающего нерва и, как следствие, возникновению ощущения тошноты и рвотного



- **Кожа и её придатки.** Многие цитостатики оказывают токсическое действие на кожу и ее придатки. Для большинства цитостатиков характерно развитие алопеции, связанное с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. Степень алопеции колеблется от поредения волос до тотальной алопеции (исчезновение волосяного покрова всех частей тела). Особенно часто (почти у всех больных) тотальная алопеция развивается при применении доксорубина; при применении других цитостатиков она

- **Кардиотоксичность.** Кардиотоксичность характерна для антрациклиновых антибиотиков (частота до 7-15%); при применении других цитостатиков отмечается редко. Кардиотоксическое действие доксорубина и других антрациклинов связывают с образованием в миокарде активных свободных гидроксильных радикалов, токсически действующих на миоциты. Кардиотоксичность проявляется развитием кардиомиопатии с устойчивой к обычным методам лечения застойной сердечной недостаточностью.

- **Нейротоксичность.** К числу серьезных осложнений от применения некоторых цитостатиков относится нейротоксичность. Среди описанных выше ЛС наиболее часто (до 50% больных) это побочное явление отмечается при применении препаратов платины. Проявлениями нейротоксичности являются периферическая нейропатия (парестезии, миалгии, двигательная слабость), нарушение слуха (ототоксичность) (при лечении цисдиаминдихлорплатиной), дизестезия периоральной области и фаринголарингеального тракта, возникающие или обостряющиеся под действием холода (при лечении оксалиплатином). Специфического антидота и метода лечения этих осложнений пока нет.



- **Гепатотоксичность.** Гепатотоксичность принципиально возможна при лечении любым цитостатиком, но чаще всего она возникает при применении фторированных пиримидинов и проявляется повышением уровня трансаминаз и реже - небольшой гипербилирубинемией, которые обычно купируются при прекращении введения ЛС или снижении доз.

**Нефротоксичность.** Серьезным побочным эффектом ряда цитостатиков является нефротоксичность, связанная с поражением проксимальных, реже дистальных канальцев и гломерул. Поражение почечных канальцев обусловлено реабсорбцией высоких концентраций цитостатиков и их метаболитов из гломерулярного фильтрата.