

Антиметаболит

Подготовила: студентка 4
курса
группы 14281 Бимбаева А.Т.

История возникновения

В 1918 г. А. Майсин и соавт. обнаружили, что дрожжи тормозят рост опухолей, индуцированных бензпиреном. В 1947 г. было установлено, что действующими веществами, содержащимися в экстрактах дрожжей и оказывающими противоопухолевый эффект, являются аналоги фолиевой кислоты.

В 1947 г. специально для противоопухолевой химиотерапии был синтезирован первый антиметаболит фолиевой кислоты - 4-амино-4-дезоксиптероилглутаминовая кислота, отличающийся от фолиевой кислоты наличием второй аминогруппы вместо гидроксила в 4-м положении пиридинового кольца молекулы фолиевой кислоты. Это соединение получило название аминоптерин.

В 1948 г. С. Фарбер и соавт. обнаружили противоопухолевый эффект аминоптерина на перевиваемой лейкемии мышей, и тогда же эти авторы впервые сообщили о возможности получения с помощью этого препарата временных ремиссий у детей, больных острым лейкозом. Эта дата считается началом применения антиметаболитов для лечения больных со злокачественными опухолями.

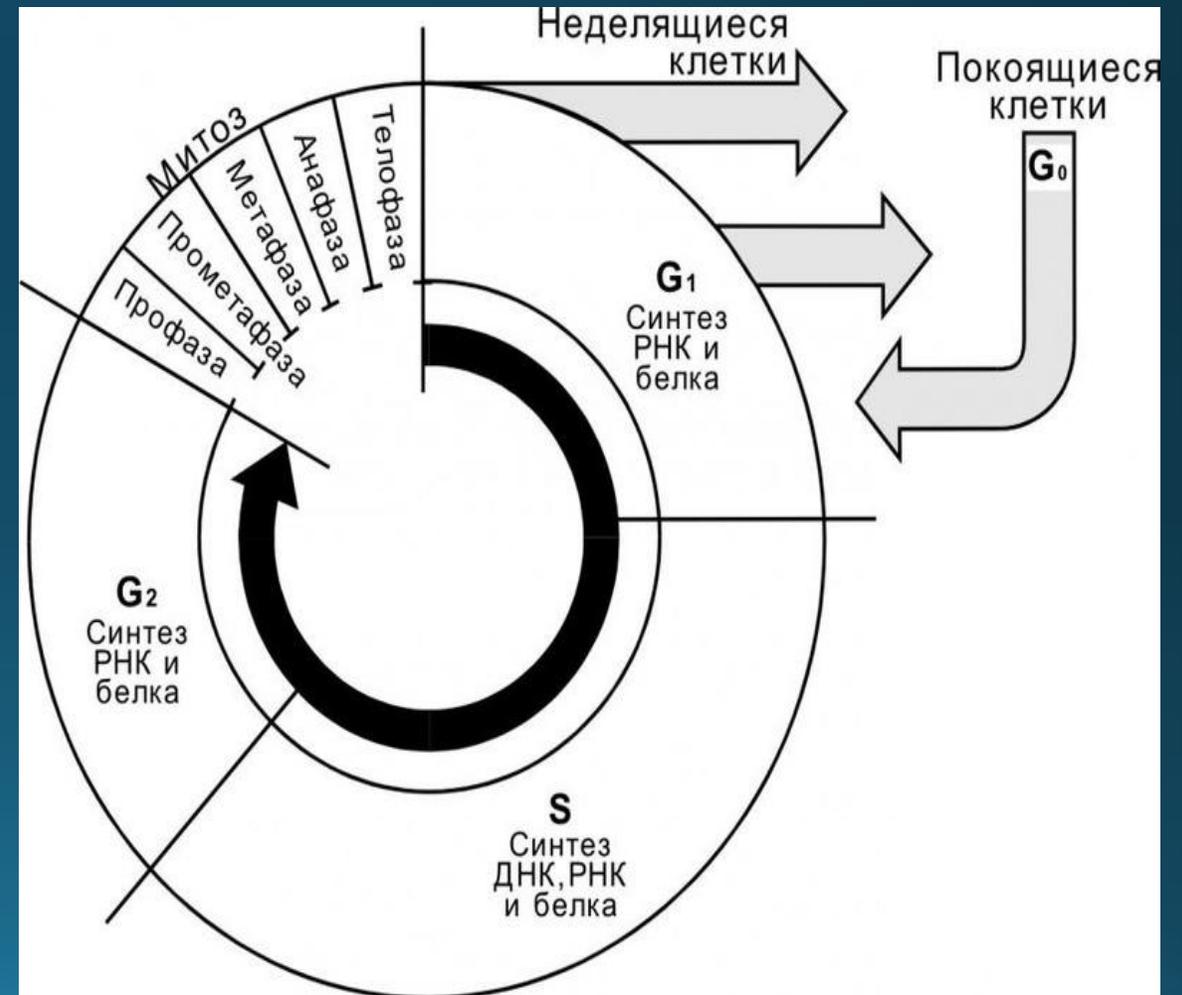
Определение. Классификация

Антиметаболитами называют вещества, близкие по химической структуре к эндогенным продуктам метаболизма и ингибирующие, в результате конкурентных отношений, определенные биохимические процессы, что сопровождается нарушением функции клеток и торможением клеточного роста.

- I. Антагонисты фолиевой кислоты: метотрексат
- II. Антагонисты пурина: азатиоприн, меркаптопурин
- III. Антагонисты пиримидина: фторурацил (флуороурацил), цитарабин (цитозар), гемцитабин.

Общий механизм действия

Действуют преимущественно в **S фазу** клеточного цикла. По химическому строению похожи на естественные метаболиты, но не идентичны им. В связи с этим нарушают синтез нуклеиновых кислот. Тем самым нарушая развитие опухолевых клеток, что в дальнейшем приводит к их гибели



Метотрексат. Methotrexatum

Фармакокинетика:

Всасывание при пероральном приеме зависит от дозы. Средняя биодоступность – 50%. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м². Время достижения максимальной концентрации (С_{max}) – 1-2 ч при пероральном и 30-60 мин – при в/м введении. Пища замедляет всасывание и снижает С_{max}. При приеме в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через ГЭБ. Проникает в грудное молоко. После перорального введения частично метаболизируется кишечной флорой, основная часть – в печени с образованием фармакологически активной полиглутаминовой формы, ингибирующей дигидрофолатредуктазу и синтез тимидина. Период полувыведения в начальной фазе составляет 2-4 ч., а в конечной фазе – 3-10 ч.

Механизм действия: ингибирует дигидрофолатредуктазу (ДГФ), превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК.



Показания к применению:

- острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы;
- трофобластические опухоли;
- грибовидный микоз в далеко зашедших стадиях;
- тяжелые формы псориаза;
- ревматоидный артрит (при неэффективности других методов терапии).

Противопоказания:

- Беременность, кормление грудью;
- Выраженное изменение функции почек и печени;
- Гематологические расстройства (такие как гипоплазия костного мозга, лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- Острая стадия инфекционных заболеваний;
- Синдроме иммунодефицита;
- Повышенная чувствительность к метотрексату или другим составным частям таблетки;
- Детям до 3-х лет.

С осторожностью. При асците, выподе в плевральную полость, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, обезвоживании, подагре или нефролитиазе в анамнезе, ранее проводившейся лучевой терапии или химиотерапии, инфекционных заболеваниях вирусной, грибковой или бактериальной природы.

Побочные эффекты

- Со стороны системы кроветворения: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лимфопролиферативные заболевания, лимфаденопатия.
- Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, стоматит, гингивит, фарингит, энтерит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечение из ЖКТ, панкреатит.
- Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость, дизартрия, афазия, гемипарез, парез, судороги.
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: перикардит, перикардальный выпот, снижение АД, тромбоэмболия
- Со стороны мочеполовой системы: тяжелая нефропатия или почечная недостаточность, азотемия, цистит, гематурия, протеинурия, нарушение спермато- и овогенеза, транзиторная олигоспермия, снижение либидо, импотенция, дисменорея, вагинальные выделения, гинекомастия, бесплодие, выкидыш, гибель плода, дефекты развития плода.
- Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, остеопороз, остеонекроз, переломы.
- Со стороны дыхательной системы: редко - фиброз легких, дыхательная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сухой непродуктивный кашель, одышка, лихорадка.
- Со стороны кожных покровов: эритематозная сыпь, зуд кожи, крапивница, фоточувствительность, нарушение пигментации кожи, алопеция, экхимоз, телеангиоэктазия, угри, фурункулез, мультиформная эритема.
- Новообразования: лимфома (в том числе обратимая).
- Общие реакции: аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, аллергический васкулит, синдром Лизиса опухоли, некроз мягких тканей, внезапная смерть, угрожающие жизни оппортунистические, цитомегаловирусные (ЦМВ) инфекции, сепси, нокардиоз, гистоплазмоз, криптококкоз, сахарный диабет, повышенная потливость.

Меркаптопурин. Mercaptopurine



Фармакокинетика:

Всасывание после приема внутрь в среднем составляет около 50%. Стах меркаптопурина в плазме крови отмечается в среднем через 2.2 ч (0.5 - 4.0 ч). Слабо проникает через ГЭБ. $T_{1/2}$ составляет приблизительно 90-130 мин. В моче метаболиты обнаруживаются уже через 2 ч после приема, 46% меркаптопурина выводится за первые сутки. Метаболиты продолжают определяться в моче на протяжении нескольких недель после прекращения лечения; метаболиты фармакологически активны и имеют больший $T_{1/2}$, чем сам меркаптопурин. В моче после перорального приема определяются: неизмененный меркаптопурин, тиомочевая кислота (образуется в результате прямого окисления с участием ксантиноксидазы) и несколько метилированных тиопуринов.

Механизм действия:

Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазу. Трансформируется в меркаптопуринфосфорибозил, который под влиянием тиопуринметилтрансферазы превращается в метилмеркаптопурин. Меркаптопуринфосфорибозил и метилмеркаптопурин угнетают глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатамидо-трансферазу (первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов); в результате нарушается митотический цикл (S-фаза).

Показания:

- Острый лимфобластный лейкоз;
- Острый миелолейкоз;
- Хронический миелолейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия).

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к меркаптопурину;
- Беременность, период грудного вскармливания.
- **С осторожностью:** угнетение функции костно-мозгового кроветворения, острые вирусные (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай) грибковые и бактериальные заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, гиперурикемия, подагра или уратный нефролитиаз; возраст до 2 лет.

Побочные эффекты:

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности (артралгия, кожная сыпь, лекарственная лихорадка отек лица).

Со стороны пищеварительной системы: часто - тошнота, рвота, анорексия, внутрипеченочный холестааз, гепатотоксичность .

Прочие: снижение иммунитета, присоединение вторичных инфекций, гиперпигментация кожи; гиперурикемия и нефропатия вследствие лизиса опухоли.

Фторурацил. Fluorouracil

Фармакокинетика:

После в/в или в/а введения фторурацил биотрансформируется и распределяется в быстро пролиферирующих тканях, таких как костный мозг, слизистая оболочка ЖКТ и опухолевых тканях. Легко проникает через ГЭБ, попадая в спинномозговую жидкость и ткани головного мозга. Метаболизируется в основном в печени. $T_{1/2}$ фторурацила зависит от вводимой дозы и составляет 8-22 мин. Около 7-20% фторурацила выводится через почки в неизменном виде в течение 6 ч (90% выводится в течение первого часа), 60-80% - через дыхательные пути в форме CO_2 , незначительное количество выводится с желчью.

Механизм действия:

Ингибирует процесс деления клеток путем блокирования синтеза ДНК (вследствие угнетения активности фермента тимидилатсинтетазы) и образования структурно несовершенной РНК (вследствие внедрения фторурацила в ее структуру).



Показания:

- Рак толстой и прямой кишки;
- Рак молочной железы;
- Рак пищевода;
- Рак желудка;
- Рак поджелудочной железы;
- Первичный рак печени;
- Рак яичников;
- Рак шейки матки;
- Рак мочевого пузыря;
- Злокачественные опухоли головы и шеи;
- Рак предстательной железы;
- Рак надпочечников;
- Рак вульвы;
- Рак полового члена;
- Карциноид.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к фторурацилу; выраженная лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения, активное кровотечение, стоматит, изъязвления слизистой оболочки полости рта и ЖКТ, псевдомембранозный энтероколит, тяжелые инфекции, тяжелые нарушения функции печени, тяжелые нарушения функции почек;
- Беременность, период грудного вскармливания; детский возраст;
- Комбинация с ингибиторами дигидропиримидиндегидрогеназы (бривудин, соривудин);
- Установленный полный дефицит активности дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД);
- Ослабленные пациенты.

С осторожностью:

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести; острыми инфекционными заболеваниями вирусной, грибковой или бактериальной природы; сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе; инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, ранее проводившейся лучевой терапией или химиотерапией; у пациентов с частичным дефицитом ДПД.

Побочные эффекты

- Со стороны системы кроветворения: очень часто - дозолимитирующая лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, носовое кровотечение; часто - фебрильная нейтропения.
- Со стороны иммунной системы: очень часто - иммуносупрессия с увеличением частоты возникновения инфекционных заболеваний.
- Со стороны эндокринной системы: частота неизвестна - повышение общего тироксина и трийодтиронина в плазме крови, без повышения содержания свободного общего тироксина и ТТГ и без клинических признаков гипертиреоза.
- Со стороны обмена веществ: очень часто - гиперурикемия.
- Со стороны нервной системы: нечасто - нистагм, головная боль, вертиго, паркинсонизм, пирамидные симптомы, транзиторный обратимый церебральный синдром, сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит.
- Со стороны органа зрения: нечасто - конъюнктивит, избыточное слезотечение, нечеткость зрения, снижение остроты зрения, блефарит, выворот века, светобоязнь, неврит зрительного нерва, диплопия, ограничение подвижности глаз, нарушение зрения, корковая слепота (при высоких дозах).
- Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - ишемические изменения на ЭКГ; часто - боли в области сердца.
- Со стороны дыхательной системы: очень часто - бронхоспазм.
- Со стороны пищеварительной системы: очень часто - снижение аппетита, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, диарея, тошнота, рвота, анорексия; нечасто - обезвоживание, сепсис, кровотечения из ЖКТ, отслойка некротизированного эпителия слизистых оболочек; частота неизвестна - изжога.
- Со стороны репродуктивной системы: нечасто - обратимое угнетение функции половых желез, приводящее к аменорее или азооспермии.
- Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - обратимая алопеция, удлинение сроков заживления ран, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.
- Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, астения, лихорадка, слабость, снижение мотивации; частота неизвестна - тромбофлебит в месте введения.

Заключение

Антиметаболиты эффективны при ряде злокачественных новообразований. Некоторые из них обладают иммуносупрессивными свойствами (метотрексат, цитарабин и др.). В настоящее время уточняются клеточные механизмы действия известных антиметаболитов и ведется направленный поиск новых соединений этой группы. Так же антиметаболиты широко применяют также в качестве инсектицидов, фунгицидов, дезинфицирующих веществ; например, гексахлоран представляет собой аналог инозита, являющегося витамином для многих организмов.

С
П
А
С
И
Б
О
З
А
В
Н
И
М
А
Н
И
Е
!

СТОП

CANCER



С
П
А
С
И
Б
О
З
А
В
Н
И
М
А
Н
И
Е
!