

Противоопухолевые препараты, применяемые для лечения злокачественных опухолей органов пищеварения: механизмы действия и фармакокинетика.

Д.Б. Корман

(Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН)

Лекция 1. Алкилирующие препараты и антиметаболиты.

Арсенал современной противоопухолевой химиотерапии, насчитывающий около сотни лекарственных средств (ЛС), включает несколько групп соединений, объединяемых химической структурой, основным механизмом противоопухолевого действия и источником происхождения.

Основные группы противоопухолевых препаратов:

- алкилирующие агенты;
- антиметаболиты;
- антибиотики;
- вещества природного (преимущественно растительного) происхождения;
- таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты;
- гормоны, агонисты и антагонисты гормонов;
- разные препараты.

В последнюю группу включаются ЛС, которые по структуре и основному механизму действия не могут быть отнесены ни в одну из вышеперечисленных групп.

Из всего списка противоопухолевых ЛС, имеющих в настоящее время в распоряжении клиницистов, для монотерапии опухолей органов пищеварения наиболее часто применяются препараты группы антиметаболитов. Для комбинированной химиотерапии (сочетание нескольких ЛС разных групп с разным механизмом действия и разным профилем токсичности) антиметаболиты сочетают с некоторыми алкилирующими препаратами, противоопухолевыми антибиотиками, алкалоидами, таргетными препаратами.

Конечным результатом действия всех противоопухолевых ЛС являются ингибирование клеточной пролиферации и гибель опухолевых клеток (регрессия опухоли). Этот эффект достигается путем воздействия на различные мишени в клетке: ДНК; РНК; ферменты, необходимые для нормальной репликации и репарации ДНК; пути внутриклеточной трансдукции митогенных сигналов, митотический аппарат клетки. В результате этих воздействий развивается апоптоз – программируемая клеточная гибель. В то же время конкретные механизмы достижения этих эффектов для разных ЛС внутри одной и той же группы могут существенно различаться, что определяется особенностями химической структуры и метаболизма этих соединений. Для ряда ЛС разных групп характерным является воздействие на несколько мишеней.

Все противоопухолевые ЛС не являются строго специфичными, они действуют не только на опухолевые клетки, но и на нормальные, в первую очередь на ткани с быстрой пролиферацией (костный мозг, слизистая желудочно-кишечного тракта). Этим определяется наличие практически у всех противоопухолевых ЛС токсических эффектов, часто весьма серьезных.

Механизмы действия ЛС, применяемых для лечения больных со злокачественными опухолями органов пищеварения, приведены в **таблице 1**.

Таблица 1

Механизмы действия цитостатиков, применяемых для химиотерапии опухолей органов пищеварения

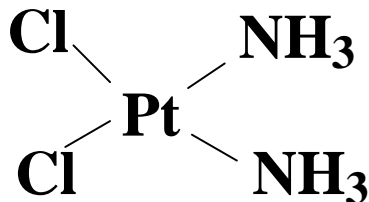
Группа	Препарат	Основной механизм действия
Алкилирующие средства	Оксалиплатин	Образование меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК
	Стрептозотоцин	Образование однонитевых разрывов в молекуле ДНК, избирательное повреждение β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы
	Цисплатин	Образование меж- и внутрицепочных сшивок в молекуле ДНК
Антиметаболиты	5- фторурацил	Ингибирование активности тимидилат-синтазы
	Нуклеозиды 5-фторурацила	Ингибирование активности тимидилат-синтазы
	Капецитабин	Ингибирование активности тимидилат-синтазы с эффектом туморактивации
	Гемцитабин	Инкорпорирование в предпоследнее звено цепочки ДНК. Ингибирование активности рибонуклеотидредуктазы
	Ралитрексед	Прямое ингибирование тимидилат-синтазы
	Метотрексат	Связывание с дигидрофолатредуктазой
Противоопухолевые антибиотики	Блеомицин	Образование разрывов ДНК вследствие интеркаляции в молекулу ДНК и образования свободных гидроксильных радикалов
	Доксорубицин	Интеркаляция молекулы ДНК
	Митомицин С	Алкилирование ДНК, образование поперечных сшивок, одиночных и двойных разрывов ДНК
Вещества растительного происхождения	Иринотекан	Подавление активности топоизомеразы I
	Паклитаксел, доцетаксел	Ингибирование деполимеризации тубулина, образование дефектных микротрубочек, нарушение образования веретена деления
	Подофиллотоксины	Ингибирование топоизомеразы II
Таргетные препараты	Бевацизумаб	Моноклональное антитело к фактору роста эндотелия сосудов, ингибирование неоангиогенеза
	Цетуксимаб, Панитумумаб	Моноклональные антитела к рецептору эпидермального фактора роста, блокирование активации рецептора
	Эрлотиниб	Ингибитор тирозин киназы рецептора эпидермального фактора роста, нарушение внутриклеточной трансдукции митогенного сигнала
	Иматиниб	Ингибитор тирозин киназы рецептора c-kit

К **алкилирующим агентам** относится большое число соединений различных химических групп, однако для химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта используются лишь несколько препаратов. Наибольшее значение имеют **комплексные соединения платины**, которые входят в состав различных схем комбинированной химиотерапии опухолей органов пищеварения.

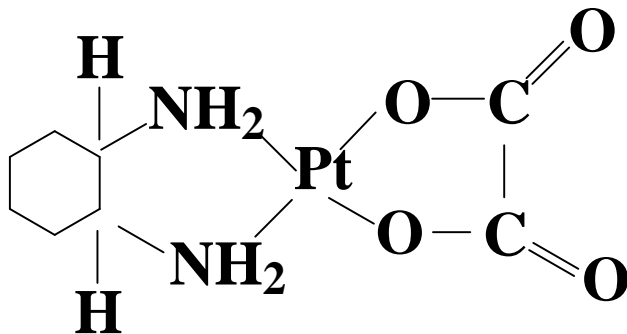
Первым препаратом этой группы стала **цис-дихлордиаминоплатина (цисплатин)**, при внутриклеточном гидролизе молекулы которой происходит отщепление атомов хлора, образуется положительно заряженный ион, который реагирует с нуклеофильными участками в биомакромолекулах клетки по-

добно тому, что имеет место при действии бифункциональных алкилирующих агентов. Именно это является основанием для отнесения комплексных соединений платины к классу алкилирующих противоопухолевых препаратов. Результатом этих эффектов являются разнообразные повреждения ДНК, нарушение ее синтеза и, как следствие, гибель клетки.

Наибольшее значение в терапии опухолей желудочно-кишечного тракта имеет производное цисплатина – **оксалиплатин (элоксантин)**, в котором платина образует комплекс с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном.



Цисплатин



Оксалиплатин

Важность препарата обусловлена достаточно высокой его эффективностью при колоректальном раке. Несмотря на значительные различия в спектре активности цисплатина и оксалиплатина, существенных различий в механизмах действия этих препаратов не выявлено. Подобно цисплатину оксалиплатин в организме подвергается биотрансформации с образованием положительно заряженного иона, который алкилирует ДНК, вызывая образование меж- и внутрицепочных сшивок и подавление синтеза ДНК. Довольно значительные различия между этими препаратами заключаются в разной кинетике связывания с ДНК. Цисплатин имеет двухфазную кинетику с быстрой начальной фазой, занимающей 15 минут и медленной конечной фазой, длящейся от 4 до 8 часов. Связывание оксалиплатина завершается полностью в течение первых 15 минут. Цисплатин и оксалиплатин связываются с одними и теми же участками молекулы ДНК.

Еще одним алкилирующим препаратом, применяемым в терапии определенных опухолей пищеварительного тракта, является **стрептозотоцин**, относящийся к группе нитрозоалкилмочевин. Механизм противоопухолевого действия стрептозотоцина обусловлен образованием при его метаболизме *in vivo* метилкарбониевых ионов, алкилирующих ДНК с образованием односторонних разрывов. Таким образом, механизм противоопухолевого действия стрептозотоцина такой же, как у других нитрозоалкилмочевин. Особенностью препарата является способность избирательно разрушать β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, с чем связана его эффективность при опухолях, исходящих из этих клеток (инсуломы).

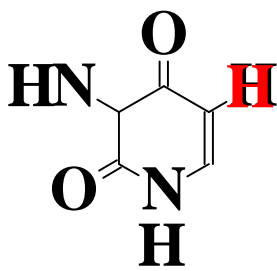
Антиметаболиты – вещества, структурно близкие к физиологическим метаболитам (см. формулы ниже) и вследствие этого способные конкурировать с ними в различных биохимических процессах. Антиметаболиты, применяемые при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, имеют общее название – фторированные пиримидины и представляют собой структурные аналоги

пиримидинов (азотистые основания, входящие в молекулу ДНК и необходимые для процессов синтеза ДНК), содержащие один или два атома фтора на месте атомов водорода в природных пиримидинах.

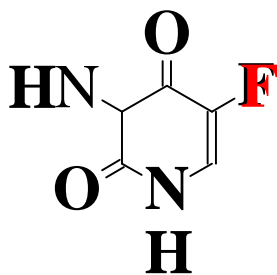
Фторированные пиримидины влияют на процессы синтеза ДНК, действие их циклоспецифично, т.е. они действуют преимущественно на клетки пролиферативного пула; наибольший эффект проявляется в отношении клеток, находящихся в S-фазе (фаза синтеза ДНК), а также в зонах G₁/S и S/G₂ жизненного цикла опухолевых клеток.

Первый фторированный пиримидин – **5-фторурацил** – был синтезирован С. Heideberger еще в 1957 году и сразу привлек к себе внимание как цитостатик, с помощью которого впервые был получен лечебный эффект при раке желудка и толстой кишки. В последующие годы синтезирован ряд фторированных пиримидинов путем направленной химической модификации 5-фторурацила на основе накопленных данных о его метаболизме и механизме действия.

Выбор фтора для модификации урацила был не случайным; принималось во внимание близость размеров атомов фтора и водорода (Ван-дер-Ваальсовый радиус фтора 1,35Å, радиус водорода 1,2Å), а также сходство характера их взаимодействия с другими атомами, что теоретически должно было привести к высокой антиметаболической активности модифицированного таким образом урацила. Следует отметить, что замена водорода фтором вообще широко используется при дизайне новых лекарственных препаратов, т.к. при этом происходит сильное изменение биологических свойств различных соединений. Примером могут служить фторхинолоны, мощные антибактериальные лекарства, фторированные кортикостероиды и др.



Урацил



5-фторурацил

Исходной посылкой для синтеза 5-фторурацила были экспериментальные данные, согласно которым опухолевые клетки потребляют больше урацила для синтеза РНК, чем нормальные клетки. Предполагалось, что введение в организм опухоленосителя антиметаболита урацила, природного пиримидинового основания, входящего в состав РНК, приведет к нарушению синтеза РНК в опухолевых клетках и тем самым к их гибели. Действительно, нарушение структуры и функции РНК за счет включения 5-фторурацила вместо урацила является одним из механизмов действия 5-фторурацила. Однако основную мишень для действия этого ЛС представляет тимидилат-синтаза, ключевой фермент в процессе синтеза ДНК, который катализирует реакцию образования de novo тимидилата, предшественника тимидина трифосфата, нуклеотида, необходимого для синтеза ДНК. 5-фторурацил взаимодействует с тимидилат-синтазой после ряда метаболических превращений (см. схему 1).

Схема 1. Механизм действия 5-фторурацила

киназы



ДУМФ → ≠ ТМФ → ≠ ТТФ → ≠ ДНК

≠



тимидилат синтаза

+ ← 5ФДУМФ ← 5ФУ → 5ФУТФ → РНК

фолатный кофактор

ДУМФ – дезоксиуридин монофосфат

ТМФ – тимидин монофосфат (тимидилат)

ТТФ – тимидин трифосфат

5-ФДУМФ – 5-фтордезоксиуридин.

5ФУ – 5-фторурацил

ФУТФ – 5-фторуридин трифосфат

Введенный в организм 5-фторурацил метаболизируется в печени с образованием 5-фтор-2'-дезоксиуридин монофосфата (5ФВУМФ) и 5-фторуридин трифосфата (5ФУТФ). 5ФДУМФ при участии фолатного кофактора N5-10метилентетрагидрофолата соединяется с тимидилат-синтазой с образованием ковалентно связанного третичного комплекса. В результате этого ингибируется активность тимидилат-синтазы, нарушается синтез новой ДНК, репликация и репарация ДНК и в итоге наступает апоптоз. 5ФУТФ встраивается в клеточную РНК в процессе ее синтеза вместо уридина монофосфата, что приводит к нарушению стабильности молекулы РНК, ошибкам при синтезе белков, которые необходимы для жизнедеятельности клетки и сохранения пространственной структуры ДНК.

Усиливает действие 5-фторурацила на тимидилат-синтазу фолинат кальция, являющийся производным тетрафолиевой кислоты, восстановленной формой фолиевой кислоты. Фолинат кальция значительно увеличивает концентрацию в тканях восстановленных фолатов (фолатного кофактора), что усиливает образование устойчивого комплекса 5ФДУМФ с тимидилат-синтазой. Этот феномен получил название *«биохимическая модуляция»*. Термином «биохимическая» или *«метаболическая»* «модуляция» обозначают использование биохимически активных веществ, которые меняют клеточный метаболизм лекарственного вещества с изменением его лекарственных свойств (улучшение терапевтического индекса, повышение эффективности, снижение токсичности).

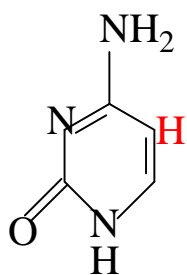
В современные схемы применения 5-фторурацила почти всегда включается фолинат кальция.

5-фторурацил – основное ЛС, применяемое для лечения опухолей пищеварительного тракта, в первую очередь рака желудка и колоректального рака. Кроме того, 5-фторурацил используется для лечения рака молочной железы, яичников, опухолей головы-шеи и реже некоторых других опухолей.

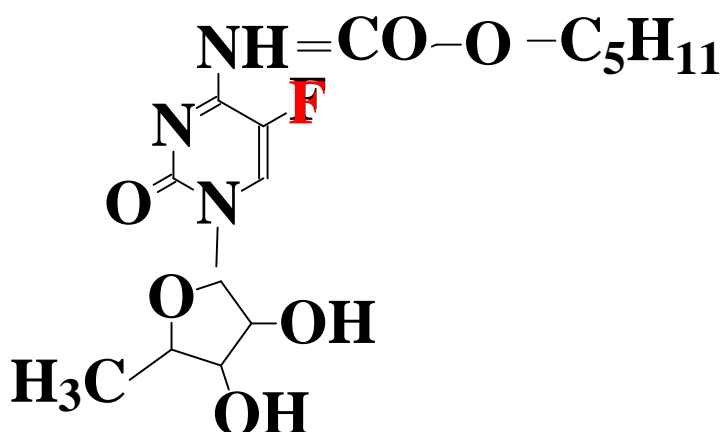
Эффективность 5-фторурацила, как и всех антиметаболитов, зависит от возможности создания длительной терапевтической концентрации ЛС в ткани-мишени. Длительные непрерывные внутривенные инфузии 5-фторурацила в течение 24-96 и более часов по эффективности превосходят болюсное введение ЛС. Однако непрерывная длительная инфузия технически трудновыполнима, требует специального оборудования, дорога, трудоемка, неудобна, особенно для больных, сопровождается осложнениями, сопутствующими наличию постоянного внутривенного катетера, и поэтому мало применима в практической медицине. Имитировать механизм действия длительной инфузии 5-фторурацила могло бы пероральное введение ЛС, однако 5-фторурацил плохо и очень вариабельно всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому не используется для приема внутрь.

Специально для перорального приема был синтезирован **капецитабин (кселода)**- карбомат фторпиримидина, который не только быстро и полно всасывается из желудочно-кишечного тракта, но и обладает более высокой опухольспецифичностью за счет внутриопухолевого метаболизма с участием фермента тимидин фосфорилазы, концентрация которого в опухоли значительно выше, чем в нормальных тканях (*селективная активация, тумор-активируемое ЛС*).

Капецитабин является антиметаболитом другого пиримидинового основания – цитозина, представляет собой N4 – пентокси-карбонил-5`-дезоксид-5-фторцитидин; в опухолевой ткани он превращается в 5-фторурацил, который и определяет дальнейший механизм противоопухолевого действия этого ЛС.



Цитозин



Капецитабин

Капецитабин химически представляет собой эфир карбаминовой кислоты, т.е. имеет карбоматную структуру (структура органических соединений, представляющих собой соли и эфиры карбаминовой кислоты – H₂N-COОН). Такая структура сопровождается хорошей растворимостью в липидах и легким проникновением через клеточные мембраны. Карбоматная структура капецитабина обеспечивает при пероральном приеме всасывание через слизистую желудочно-кишечного тракта в виде интактной мо-

лекулы, что, как предполагалось, позволит избежать развития диарреи. После всасывания и попадания в печень начинается каскад реакций с участием ряда ферментов, приводящий к образованию 5-фторурацила. Схематично эти реакции представлены на схеме 2.

Схема 2. Схема превращений капецитабина в организме.

Печеночная цитидин тимидин

карбоксилэстераза дезаминазы фосфорилаза

↓↓↓

Капецитабин → ДФЦ → ДФУ → 5-фторурацил

↑↑↑↑

всасывание печень печень опухоль

опухоль

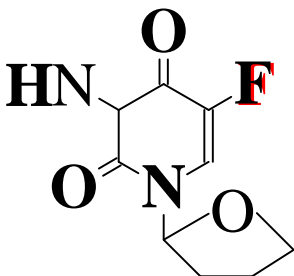
ДФЦ – 5`-дезоксидезокси-5-фторцитидин

ДФУ – 5-дезоксидезокси-5-фторуридин

В печени капецитабин метаболизируется печеночной карбоксиэстеразой с образованием неактивного промежуточного метаболита 5-дезоксидезокси-5-фторцитидина, который под действием цитидин дезаминазы, находящейся преимущественно в печени и опухолевой ткани, превращается в также неактивный промежуточный продукт 5-дезоксидезокси-5-фторуридин. Дальнейшее каталитическое превращение 5-дезоксидезокси-5-фторуридина в активный 5-фторурацил происходит в основном в опухоли с участием тимидин фосфорилазы, которая обнаруживается в значительных количествах в опухолевых клетках. Активность тимидин фосфорилазы в опухоли прямо коррелирует с быстрым ростом опухоли, агрессивной опухолевой инвазией и плохим прогнозом для больных.

Такой метаболизм капецитабина приводит к высоким внутриопухолевым концентрациям активного цитотоксического агента – 5-фторурацила, а возможность перорального приема ЛС позволяет длительно поддерживать такую концентрацию. Показано, что после перорального приема капецитабина концентрация 5-фторурацила в опухоли в 20-30 раз превышает концентрацию, достигаемую внутривенным введением 5-фторурацила, при этом при приеме капецитабина содержание 5-фторурацила в плазме и нормальных тканях существенно меньше концентрации 5-фторурацила в опухоли. После внутривенного введения 5-фторурацила такого селективного распределения ЛС не отмечено.

К фторированным пиримидинам относится препарат **фторафур (тегафур)**, созданный в 1967 году в Институте органического синтеза Лавт.ССР .



Фторафур

Фторафур является нуклеозидом 5-фторурацила, разрабатывался как транспортная форма 5-фторурацила. Он хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поэтому может применяться внутрь.

При создании фторафура предполагалось, что введение в организм сразу нуклеозида 5-фторурацила будет способствовать более высокой концентрации активного метаболита 5ФДУМФ. В пе-

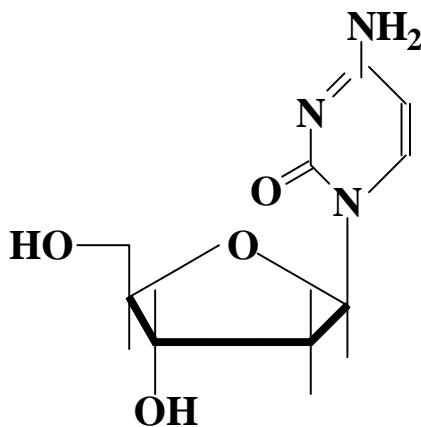
чени часть нуклеозидов 5-фторурацила быстро гидролизуется с образованием активного 5-фторурацила; оставшая часть метаболизируется до 5-фторурацила непосредственно в опухоли под влиянием тимидин фосфорилазы.

Активность 5-фторурацила в тканях-мишенях может существенно снижаться вследствие его разложения ферментом дигидропиримидиндегидрогеназой (ДПД) с образованием неактивных продуктов.

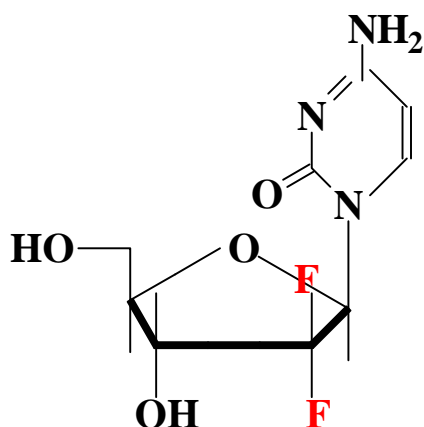
Степень активности ДПД в тканях определяет фармакокинетику, биодоступность, токсический и противоопухолевый эффект фторированных пиримидинов, т.е. чувствительность данной опухоли к этим ЛС. Для преодоления эффекта ДПД и усиления противоопухолевого эффекта тегафур принимают одновременно с урацилом (в одной лекарственной форме в виде специального ЛС – препарат **UFT**), поскольку урацил также метаболизируется ДПД и при одновременном приеме с тегафуром начинает конкурировать с ним за ДПД. В этом случае урацил выступает в качестве *модулятора скорости дезактивации* 5-фторурацила. При определенных дозовых соотношениях в лекарственной форме тегафура и урацила (максимальный эффект достигается при соотношении равном 1:4) урацил почти полностью связывает ДПД и тем самым уменьшает дезактивацию 5-фторурацила, что приводит к длительному повышению концентрации 5-фторурацила. Поскольку урацил избирательно накапливается в опухоли, при одновременном приеме тегафура и урацила скорость дезактивации 5-фторурацила в опухолевой ткани снижается сильнее по сравнению с нормальными тканями.

К фторированным пиримидинам относится **гемцитабин (гемзар)** (2',2'-дифтордезоксцитидин), представляющий собой антиметаболит цитидина (нуклеозид азотистого основания цитозина) и включающий 2 атома фтора вместо атомов водорода в молекуле цитидина. В молекуле гемцитабина 2 атома фтора расположены симметрично по обе стороны 2-го углеродного атома рибозной части молекулы, что было использовано в выборе названия препарата (в него включена часть слова Gemini – зодиакальные близнецы).

Основной мишенью действия гемцитабина в отличие от антиметаболитов урацила является непосредственно ДНК, в молекулу которой гемцитабин встраивается после 3-этапного внутриклеточного фосфорилирования дезоксицитидинкиназой (см.схему 3).



Дезоксицитидин



Гемцитабин (Гемзар)

Схема 3. Схема превращений гемцитабина (самопотенцирование).

Дезоксицитинкиназа

↓↓↓

Гемцитабин → гемцитабин → гемцитабин → гемцитабин → ДНК

монофосфат дифосфат трифосфат

↓↓

**уменьшение ингибирование
активности рибонуклеотид
деаминазы редуктазы**

Основной конечный метаболит гемцитабина – гемцитабин трифосфат – инкорпорируется в ДНК вместо физиологического цитидин трифосфата, что ведет к нарушению репликации и репарации ДНК с последующим апоптозом клетки с поврежденной ДНК.

Важной особенностью действия гемцитабина является встраивание не в конечное звено цепочки ДНК, что имеет место с другим нефторированным антиметаболитом цитидина – препаратом цитозин-арабинозид, а в предпоследнее звено спирали ДНК. Этот феномен получил название “*замаскированного окончания спирали*”. Вследствие этого не может проявиться действие эpsilon ДНК полимеразы, отвечающей за удаление поврежденного конечного звена ДНК с последующей репарацией ДНК. Это сравнительно небольшое различие в механизме действия гемцитабина и цитозин-арабинозида обусловило различные спектры противоопухолевой активности – цитозин-арабинозид эффективен в основном при лейкозах, в то время как гемцитабин обладает противоопухолевой активностью при солидных опухолях.

В процессе фосфорилирования гемцитабина образуется также дифосфат гемцитабина, являющийся мощным ингибитором рибонуклеотидредуктазы, одного из ключевых ферментов в синтезе ДНК. Рибонуклеотидредуктаза – единственный катализатор реакций, приводящих к образованию физиологического дезоксицитидин трифосфата, необходимого для синтеза ДНК. В результате облегчается конкуренция трифосфата гемцитабина с физиологическим трифосфатом дезоксицитидина за инкорпорацию в ДНК.

На первом этапе фосфорилирования гемцитабина образуется гемцитабин монофосфат, который также играет важную роль в проявлении противоопухолевой активности гемцитабина. Гемцитабин монофосфат уменьшает активность фермента деаминазы, что ведет к подавлению синтеза дезоксиуриди-

на монофосфата, одного из предшественников дезоксицитидина. В результате в клетке уменьшается пул дезоксицитидина, что также облегчает гемцитабин трифосфату конкурентную инкорпорацию в ДНК.

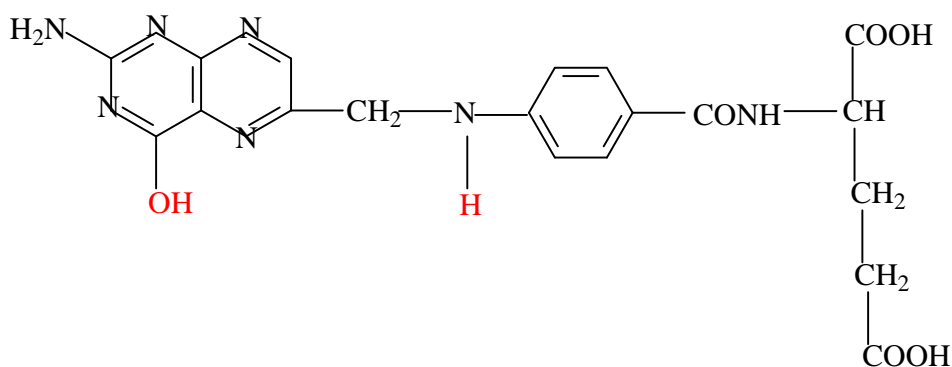
Этот феномен усиления конечной цитотоксической активности гемцитабина каждым из его метаболитов получил название "*самопотенцирование*". Пока это явление среди цитостатиков остается уникальным для гемцитабина.

Особое значение гемцитабина в химиотерапии опухолей органов пищеварения обусловлено его достаточно высокой эффективностью при раке поджелудочной железы, который до появления гемцитабина считался практически нечувствительным к химиотерапии.

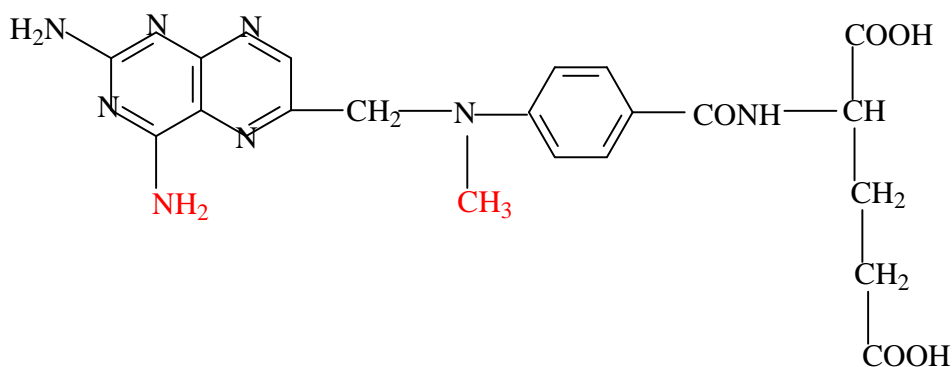
По механизму действия к фторированным пиримидинам близок **ралтитрексед (томудекс)**, аналог тетрагидрофолатного комплекса (см. выше), формально не являющийся антиметаболитом пиримидиновых оснований..

Эта близость обусловлена тем, что основной мишенью действия ралтитрекседа, также как 5-фторурацила, является тимидилат синтаза. Однако, в отличие от 5-фторурацила, подавляющих активность тимидилат синтазы после ряда превращений до 5ФДУМФ, томудекс является прямым и специфическим ее ингибитором. Введенный в организм ралтитрексед транспортируется в клетку с помощью восстановленного переносчика фолатов; в клетке ралтитрексед подвергается полиглютамированию с помощью фермента фолилполиглютамат синтазы с образованием полиглютамата, являющегося гораздо более мощным ингибитором тимидилат синтазы, чем 5ФДУМФ. Подавление активности тимидилат синтазы осуществляется путем взаимодействия с фолатным кофактором N5-10метилентетрагидрофолатом. В отличие от фторированных пиримидинов активность ралтитрекседа не повышается, а снижается кальция фолинатом, который в связи с этим может использоваться как антидот при передозировке данного ЛС.

В схемы комбинированной химиотерапии некоторых опухолей пищеварительного тракта включается еще один антиметаболит – **метотрексат**, являющийся **аналогом фолиевой кислоты**. Значение антагонистов фолиевой кислоты обусловлено важной ролью этого соединения (водорастворимый витамин B₉) для деления клеток, т.к. процесс репликации ДНК требует участия фолиевой кислоты. Главной активной формой фолиевой кислоты является тетрагидрофолиевая кислота. Метотрексат отличается от фолиевой кислоты наличием аминогруппы вместо гидроксила в 4-й позиции и заменой водорода в 10-й позиции на метильную группу (см. формулы).



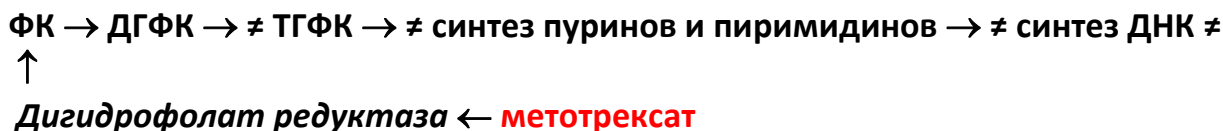
Фолиевая кислота



Метотрексат

Основным механизмом действия метотрексата считается связывание с дигидрофолат редуктазой – одним из ключевых ферментов, участвующих в процессе пролиферации клеток. В организме фолиевая кислота (ФК) в результате реакции восстановления превращается в дигидрофолиевую кислоту (ДГФК), которая в свою очередь, в реакции, катализируемой дигидрофолат редуктазой, превращается в тетрагидрофолиевую кислоту (ТГФК) (образование так наз. восстановленных фолатов). Тетрагидрофолиевая кислота необходима для биосинтеза в клетке пуриновых и пиримидиновых оснований, поставляя для этого одноуглеродистый фрагмент. Связываясь с дигидрофолат редуктазой, метотрексат ингибирует ее активность, что препятствует образованию тетрагидрофолиевой кислоты и, как следствие, нарушается биосинтез ДНК. В результате подавляются пролиферативные процессы в клетке (см.схему).

Схема 3. Схема действия метотрексата



ФК – фолиевая кислота

ДГФК – дигидрофолиевая кислота

ТГФК – тетрагидрофолиевая кислота

Фармакокинетика

Некоторые фармакокинетические параметры описанных выше ЛС представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков

Препарат	T _{max}	C _{max}	Связывание с белками плазмы	Исчезновение из плазмы (T _{1/2})	Выведение с мочой	Выведение с фекалиями
Оксалиплатин	2 ч	1,21 мкг/мл	-	0,28 ч	54%	3%
Цисплатин	-	-	90%	25-49 мин	70-90%	-
Стрептозото-	-	30-40 мкг/мл	-	6 мин - 40 ч	-	-
5-фторурацил	3 ч	-	-	8-22 мин	7-20%	Следы
Тегифур	30	-	-	10-20 мин	15-25%	Нет

	мин					
Капецитабин	1,5-2 ч	2,7-4,0 мкг/мл	54%	0,6-0,9 ч	84-96%	2,6%
Гемцитабин	-	-	Незначительно	32-94 мин	10%	-
Ралитрексед	-	656 нг/мл	93%	-	50%	15%
Метотрексат	-	-	50%	3-17 ч	80-95%	5-20%

- нет данных

Оксалиплатин. Через 2 часа после болюсного внутривенного введения в дозе 130 мг/м² оксалиплатин в плазме не определяется. При 2-часовой инфузии той же дозы к концу введения в плазме определяется 15% введенного ЛС. Оксалиплатин быстро распределяется в тканях; объем распределения составляет 330±40,9 л. Образующаяся при биотрансформации оксалиплатина свободная платина почти полностью связывается альбуминами и выводится с мочой в течение первых 48 часов. Клиренс ее составляет 17,55±2,18 л/ч. Оксалиплатин экскретируется преимущественно почками; к 5-му дню с мочой в неизменном виде выделилось примерно 54% введенной дозы, с калом менее 3%. При почечной недостаточности уменьшаются клиренс (до 8,04-11,86 л/ч) и объем распределения (до 204,9-277,1 л). Не отмечено ухудшения функций почек при введении оксалиплатина в дозе 130 мг/м² каждые 3 недели больным со сниженным клиренсом креатинина (12-17 мл/мин).

Цисплатин. После болюсного введения в течение 1-5 минут, быстрой внутривенной инфузии в течение 25 минут, инфузии в течение 1 часа пик концентрации ЛС в плазме и появление свободной платины отмечается немедленно после введения. При более длительных инфузиях (24 часа) концентрация ЛС и платины в плазме постоянно возрастает в течение инфузии с пиком сразу после ее окончания. После внутривенного введения ЛС широко распределяется по жидкостям и тканям организма с наибольшей концентрацией в почках, печени и предстательной железе. Меньшие концентрации обнаруживаются в мочевом пузыре, яичниках, поджелудочной железе, семенниках. Цисдиаминдихлорплатина обнаруживается также в тканях толстого и тонкого кишечника, надпочечников, сердца, легких, лимфатических узлов, щитовидной железы, тимуса, головного мозга, яичников и матки. Отмечена способность цисдиаминдихлорплатины сохраняться в тканях длительное время после окончания лечения. На протяжении более 6 месяцев после последнего введения препарата он обнаруживался в измеряемых концентрациях в разных тканях. Цисдиаминдихлорплатина быстро и интенсивно связывается с тканевыми и плазменными белками, причем связывание возрастает со временем и через несколько часов после введения менее 2-10% ЛС остается в плазме в несвязанном виде. После болюсного введения уровень цисдиаминдихлорплатины снижается в плазме по двухфазной модели с временем полувыведения в начальную фазу 25-49 минут и 58-73 часа в терминальную. Цисдиаминдихлорплатина выводится преимущественно с мочой, в связи с интенсивным связыванием с белками выведение пролонгированное и неполное – в течение первых 5 суток выделяется 27-43% введенной дозы, при этом за первые 4 часа выводится 17%, за первые сутки 23%. Всего с мочой выводится 70-90% введенного препарата. В кале препарат не определяется.

5-фторурацил. После внутривенного введения 5-фторурацил широко распределяется в тканях (опухоль, слизистая кишечника, костный мозг, печень и др.) и внеклеточной жидкости. Время полувыведения из плазмы составляет 8-22 минуты; через 3 часа препарат в плазме не определяется. Несмотря на ограниченную растворимость в липидах, быстро проникает через гематоэнцефалический барьер и попадает в спинномозговую жидкость и ткань мозга. В исследованиях на животных и людях установлена более высокая и более длительная концентрация ЛС и его метаболитов в опухоли по сравнению с окружающими тканями. С мочой выделяется в неизменном виде 7-20% введенного препарата в течение 6 часов после введения, причем 90% этого количества выделяется в течение первого часа. Конечные продукты метаболизма 5-фторурацила (углекислый газ, мочевины, альфа-фтор-бета-аланин) выделяются с мочой в течение 9-10 часов после его однократного внутривенного введения. С желчью выделяются следовые количества введенного 5-фторурацила.

Фторфур (тегафур) всасывается из кишечника при пероральном приеме, однако его всасывание неполно и вариабельно из-за потерь при "первом прохождении" через печень. ЛС интенсивно прони-

кает в большинство тканей и жидкостей, включая ЦНС и спинномозговую жидкость. После внутривенного введения выводится из плазмы биэкспоненциально с временем полувыведения в первую фазу 10-20 минут (первые 30 минут) и 20 часов в последующем. С мочой в неизменном виде выделяется менее 15% введенной дозы, в кале ЛС не определяется. При метаболизме нуклеозида 5-фторурацила образуется 5-фторурацил, время полувыведения которого в данном случае существенно больше по сравнению с введением 5-фторурацила и составляет 5 часов, при этом через 24 часа после введения фторафура в плазме еще содержится 5-фторурацил.

Капецитабин (Кселода). После перорального приема во время еды ЛС быстро в неизменном виде проходит через стенку кишечника. Всасывание происходит быстро (T_{max} – 0,3-3 часа) и хорошо (не менее 70%). Максимальная концентрация капецитабина в плазме обнаруживается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Если ЛС принимается натощак, AUC (площадь под кривой “концентрация-время”) увеличивается, время достижения максимальных концентраций сокращается. Снижение концентрации капецитабина и его метаболитов в плазме происходит по экспоненте с $T_{1/2}$ 0,6-1,14 часа. Связывание капецитабина с белками плазмы относительно невелико и не зависит от концентрации. Около 96% принятой дозы капецитабина обнаруживалось в моче, при этом основным метаболитом (51-61% введенной дозы) был, как и в случае 5-фторурацила, α -фтор- β -аланин. Большая часть введенной дозы (84%) обнаруживалась в моче в течение первых 12 часов после приема препарата. Выведение с калом за этот период было незначительным (2,6%).

Гемцитабин (Гемзар) после внутривенного введения быстро выводится из организма с мочой в виде неактивного метаболита 2'-дезоксидифторуридина. Неизменное ЛС обнаруживается в моче в количествах менее 10% от введенной дозы. Период полувыведения из плазмы и объемное распределение зависят от продолжительности введения. При болюсном введении объем распределения составляет 50 л/м², при длительной инфузии – 370 л/м². При болюсном введении $T_{1/2}$ составляет 32-94 мин., при длительной инфузии 245-638 минут. Системный клиренс также зависит от пола и возраста больных и колеблется от 30 л/ч/м² до 90 л/ч/м².

Ралтитрексед. Максимальная концентрация ЛС в крови после однократной кратковременной (15 минут) инфузии в терапевтической дозе (3 мг/м²) составляет в среднем 656 нг/мл. Ралтитрексед быстро связывается с белками плазмы, медленно выводится в основном с мочой (около 50% введенной дозы) и калом (15%).

Метотрексат. Всасывание при пероральном приеме зависит от дозы: при приеме 30 мг/м² всасывается хорошо, средняя биодоступность – 50%. Всасывание снижается при приеме в дозах, превышающих 80 мг/м² (полагают, вследствие насыщения). Время достижения максимальной концентрации (St_{max}) – 1-2 ч при пероральном и 30-60 мин – при в/м введении. Пища замедляет всасывание и снижает St_{max} . Связь с белками плазмы – около 50%. При приеме в терапевтических дозах независимо от пути введения практически не проникает через ГЭБ (после интратекального введения в спинномозговой жидкости достигаются высокие концентрации). Проникает в грудное молоко. После перорального введения частично метаболизируется кишечной флорой, основная часть – в печени (независимо от пути введения) 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. при использовании обычных доз и 8-15 ч – при использовании высоких доз препарата. При хронической почечной недостаточности обе фазы выведения препарата могут быть значительно пролонгированы. Выводится преимущественно почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции (при в/в введении 80-90% выводится в течение 24 ч), с желчью выводится до 10% (с последующей реабсорбцией в кишечнике). Выведение препарата у больных с нарушением функции почек, выраженным асцитом или транссудатом значительно замедлено. При повторных введениях накапливается в тканях в виде метаболитов.

Продолжение следует.