

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 2. Антибиотики, препараты природного происхождения.

Большинство **противоопухолевых антибиотиков** было получено путем случайного скрининга при изучении антибактериальных свойств продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, выделенных из различных источников, чаще всего из почвы. В значительном числе случаев выделенные вещества подвергались различным химическим превращениям в попытке улучшить их химиотерапевтические свойства. Из десятка противоопухолевых антибиотиков (включая синтетические и полусинтетические аналоги), применяемых в современной противоопухолевой химиотерапии, при лечении опухолей пищеварительного тракта используется фактически только три препарата.

Один из этих препаратов – **блеомицин**, входящий в группу флеомицинов, имеет весьма ограниченное применение при этих опухолях, включается в некоторые схемы комбинированной химиотерапии рака пищевода. Это обусловлено активностью препарата при плоскоклеточных опухолях.

По механизму действия блеомицин относится к интеркалирующим агентам, т.е. веществам, образующим комплексы с ДНК путем встраивания между двумя нитями молекулы ДНК, что приводит к нарушению структуры ДНК, индуцирует разрывы ее нитей и нарушает матричную функцию. На РНК блеомицин не действует. В последние годы показано, что в результате окисления комплекса «ДНК-блеомицин – двухвалентное железо», образующегося после введения блеомицина, в непосредственной близости от ДНК генерируются свободные гидроксильные радикалы, которые и вызывают разрывы нитей ДНК. Наиболее чувствительны к действию блеомицина клетки, находящиеся в фазах G₂ и М клеточного цикла.

В противоопухолевой химиотерапии важное значение имеют антибиотики из группы антрациклинов, обладающие высокой эффективностью при лечении различных опухолей. Наиболее часто применяется один из препаратов этой группы – **доксорубицин (адриамицин)** и его полусинтетический аналог **эпирубицин (фармарубицин)**. Для монокимиотерапии опухолей пищеварительного тракта эти антибиотики не используются, но включаются в разные схемы комбинированной химиотерапии.

Антрацилиновые антибиотики являются классическими интеркаляторами, т.е. обладают высокой способностью встраиваться между двумя нитями молекулы ДНК, за счет реакции с пуриновым и пиримидиновым основанием. В результате этой реакции образуется прочный комплекс ДНК-антрациклин, что ведет к изменению структуры и функции ДНК, нарушению ее матричной активности в процессе репликации и транскрипции. Однако было показано, что концентрации доксорубицина, необходимые для противоопухолевого эффекта в соответствии с этим механизмом, должны быть значительно выше, чем те, которые образуются в опухоли при применении терапевтических доз препарата. В этой связи в последние годы склоняются к мнению, что интеркаляция на самом деле является пусковым механизмом нарушения расщепления ДНК при действии топоизомеразы II, что в свою очередь ведет к нарушению структуры и функции ДНК. Показано, что этот эффект выявляется при концентрациях препарата, которые наблюдаются в клинической практике. Иными словами, противоопухолевый эффект доксорубицина может реализовываться за счет влияния на активность топоизомеразы II.

Многолетние исследования механизмов действия антрациклиновых антибиотиков выявили еще несколько путей проявления их противоопухолевой активности. К ним относится образование

одиночных и двойных разрывов ДНК. Считается, что эти разрывы вызываются свободными радикалами, образующимися при активации антрациклинов микросомами клетки. С образованием свободных радикалов в сердечной мышце при попадании в нее антрациклинов связывают кардиотоксичность этих препаратов. Имеются данные, согласно которым доксорубин может связываться с липидами клеточных мембран и нарушать различные их функции, что также может вносить вклад в противоопухолевое действие препарата.

Доксорубин обладает активностью на всех стадиях клеточного цикла, в том числе и в интерфазе.

Из группы противоопухолевых антибиотиков самостоятельное значение в химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта имеет только **митомицин С**, поскольку он эффективен не только в комбинированной, но и в монотерапии. Главный эффект действия митомицина С на клетку на молекулярном уровне заключается в образовании поперечных сшивок между двумя цепями ДНК путем алкилирования гуанина. Эти сшивки обладают высокой стабильностью, что объясняется их ковалентной природой и поэтому митомицин С может рассматриваться как бифункциональный алкилирующий агент, но на основании источника получения в классификации противоопухолевых препаратов его относят к классу противоопухолевых антибиотиков. Митомицин С действует на клетки, находящиеся в G_1 (особенно поздней G_1) и S-фазах клеточного цикла.

Из **противоопухолевых препаратов природного происхождения** наибольшее значение для химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта имеет **иринотекан**, являющийся полусинтетическим производным алкалоида камптотецина. Камптотекин подавляет активность фермента топоизомеразы I, ответственного за третичную структуру ДНК. Интерес к этому веществу с точки зрения возможности применения в противоопухолевой химиотерапии появился после получения экспериментальных данных, согласно которым уровень топоизомеразы I в ткани рака толстой кишки в 14-16 раз превышает концентрацию фермента в нормальной слизистой кишечника, причем по мере прогрессирования опухоли концентрация топоизомеразы I в ней возрастает.

Камптотекин высокотоксичен, что не позволило применить его в природном виде для создания ЛС. В результате направленной химической модификации был создан **иринотекан (СТ-11, Кампто)**, обладающий меньшей, предсказуемой и контролируемой токсичностью и нашедший применение прежде всего для лечения рака толстой кишки.

Иринотекан быстро гидролизует *in vivo* при участии фермента карбоксиэстеразы с образованием активного метаболита SN-38. Этому метаболиту принадлежит главная роль в реализации противоопухолевой активности иринотекана (по экспериментальным данным противоопухолевая активность SN-38 в 100-1000 раз превышает активность иринотекана).

Основной мишенью действия иринотекана (SN-38) является ядерный фермент топоизомераза I. В процессе нормальной жизнедеятельности клетки при репликации ДНК этот фермент образует временный комплекс с одной из нитей ДНК, обеспечивает разрыв нитей и раскручивание спирали, необходимые в период репликации. После завершения этих процессов комплекс топоизомеразы I – ДНК распадается, разобщенные и наращенные нити ДНК соединяются. Иринотекан необратимо связывается с комплексом топоизомеразы I – ДНК, в результате чего не происходит диссоциации комплекса, не восстанавливается нормальная структура ДНК, прекращаются жизненно важные для клетки процессы копирования и реализации генетической информации, что в конечном итоге вызывает гибель клетки путем апоптоза. Действие иринотекана проявляется в клетках, находящихся в фазе синтеза ДНК (S-фаза клеточного цикла) и фазе G_1/S ; поэтому иринотекан относится к циклоспецифическим ЛС.

К цитостатикам природного происхождения относятся **таксаны (паклитаксел, доцетаксел)**, выделенные из коры тихоокеанского и игл европейского тиса соответственно. При монокимиотерапии опухолей органов пищеварения эти препараты сравнительно малоэффективны, но нередко включаются в некоторые схемы комбинированной химиотерапии.

По механизму действия таксаны могут быть отнесены к митотическим ядам; их противоопухолевый эффект обусловлен взаимодействием с тубулином, белком, образующим микротрубочки в клетке. Однако, в отличие от других митотических ядов (колхицин, винкаалкалоиды) они не препятствуют полимеризации тубулина, не вызывают распада

микротрубочек за счет потери тубулиновых димеров, а, наоборот, усиливают полимеризацию, стабилизируя микротрубочки. В результате микротрубочки приобретают неправильную («астральную», «звездчатую») форму, образуя митотическое веретено также имеет неправильную форму и не может выполнить свою функцию – развести хромосомы к полюсам клетки. Как следствие, клетка, подготовленная к делению, не можетделиться и гибнет.

В комбинированной химиотерапии опухолей органов пищеварения используется группа препаратов природного происхождения, являющиеся производными **подофиллотоксина – этопозид, вепезид**. Эти цитостатики также влияют на образование микротрубочек, образующих цитоскелет клетки и участвующих в процессе митоза, образуя митотическое веретено. Ингибируя полимеризацию тубулина, они тормозят вступление клеток в митоз, что ведет к снижению митотического индекса и накоплению в популяции клеток в поздней S и G₂ фазах. Еще одной мишенью для цитотоксического действия этих препаратов в клетке являются топоизомераза II, которая, также как топоизомераза I, ответственна за третичную структуру ДНК. Подобно иринотекану, эти цитостатики препятствуют диссоциации комплекса топоизомеразы-ДНК и тем самым ингибируют синтез ДНК. В качестве возможного механизма противоопухолевого действия этих препаратов рассматривается также образование в клетке цитотоксических свободных радикалов.

Фармакокинетика

Некоторые фармакокинетические параметры описанных выше ЛС представлены в **таблице 3**.

Таблица 3.

Некоторые фармакокинетические показатели цитостатиков

Препарат	ах	С тах	Связывание с белками плазмы	Исчезновение из плазмы (T _{1/2})	Выведение с мочой	Выведение с фекалиями
Блеомицин		-	-	115 мин	60-70%	-
Доксорубицин		-	75%	20-48 ч	5-10%	40-50%
Митомицин С		2,4-0,52 мкг/мл	-	17 мин	10%	-
Доцетаксел		-	95%	4мин – 11,4 ч	6%	75%
Паклитаксел		-	89-98%	3,0 – 52,7 ч	1,3 – 12,6%	-
Иринотекан		-	65%	12 мин	20-35%	-
Этопозид	-2 ччч	-	90%	1,5 ч	40-60%	16%

Блеомицин. Период полувыведения составляет около 2-3-х часов; после длительной внутривенной инфузии T_{1/2} возрастает до 9 часов. Инактивация препарата осуществляется при участии фермента блеомицин-гидролазы, главным образом, в плазме крови, печени и других органах, в меньшей степени в коже и легких. Приблизительно 2/3 введенного количества выводится в неизменном виде с мочой, по-видимому, за счет клубочковой фильтрации. Большая часть дозы препарата выводится в течение 8-12 часов.

Доксорубицин. После внутривенного введения ЛС быстро распределяется в разных тканях, плазменный клиренс составляет 0,9 л/мин. Уже через 30 секунд доксорубицин обнаруживается в печени, легких, сердце и почках. Доксорубицин не проникает через гематоэнцефалический барьер и не достигает измеряемых концентраций в ЦНС. Снижение концентрации доксорубицина и его метаболитов в плазме имеет трехфазный характер. В первую фазу он быстро метаболизируется, как предполагают, вследствие эффекта “первого пассажа через печень”. Период полувыведения в эту фазу составляет 10 минут, T_{1/2} во 2-ю фазу составляет 1-3 часа. В целом “время полужизни” ЛС в плазме равняется 30-40 часам. Основным путем выведения доксорубицина из организма является экскреция с желчью; с калом в течение первых 7 дней после введения выделяется 40-50% введенной дозы. С мочой за первые 5 суток выводится 5-10% введенной дозы. Большая часть ЛС, экскретируемая в течение первых 24-48 часов, обнаруживается в форме доксорубицина и основного метаболита доксорубицинола; через 48 часов в моче обнаруживаются, главным образом, сульфаты и глюкорониды.

Митомицин С. В желудочно-кишечном тракте препарат практически не всасывается. Введенный внутривенно митомицин С быстро выводится из плазмы: после болюсного введения в

дозе 30 мг концентрация ЛС снижается на 50% за 17 минут. Максимальная концентрация ЛС в плазме после введения 30 мг составляет 2,4 мкг/мл, 20 мг -1,7 мкг/мл и 10 мг-0,52 мкг/мл. Скорость клиренса обратно пропорциональна максимальной концентрации в плазме. Предполагается, что это связано с тем, что насыщающие концентрации ингибируют механизмы распада препарата ЛС. С мочой в неизменном виде выводится примерно 10% введенной терапевтической дозы, при этом за первые 4 час выводится 4,3-3,8% введенной дозы. При повышении дозы процент выделяемого неизменного ЛС возрастает.

Иринотекан (Кампто). Кинетика исчезновения ЛС из плазмы после внутривенного введения не зависит от дозы; кривая элиминации из плазмы имеет двух- или трехфазный характер со средним $T_{1/2}$ в первой фазе (при трехфазной модели) 12 минут. Среднее $T_{1/2}$ для элиминации из плазмы в целом 8,3 часа при инфузии ЛС в течение 30 минут. Максимальная концентрация активного метаболита SN-38 в плазме имеет 2 пика – через 30 минут и 2 часа после введения иринотекана. С белками плазмы связывается 95% метаболита SN-38, среднее время элиминации SN-38 из плазмы составляет 10,2 часа. С мочой за 24 часа выводится в среднем 19,9% иринотекана и 0,25% SN-38. Клиренс иринотекана происходит с постоянной скоростью 15 л/ч/м². Основным механизмом клиренса SN-38 является конъюгация с помощью фермента глюкоронилтрансферазы с образованием глюкоронида SN-38, который выделяется с мочой и желчью (калом).

Паклитаксел (Таксол). После внутривенного введения паклитаксела его концентрация в плазме крови уменьшается в соответствии с двухфазной кинетикой. Средняя продолжительность полупериода терминальной фазы составляет от 3,0 до 52,7 часа, а средние, полученные без учета отсеков организма значения общего клиренса из организма варьировали от 11,6 до 24,0 л/час/м²; общий клиренс препарата из организма имел тенденцию к уменьшению при более высоких концентрациях паклитаксела в плазме. Средний объем распределения в стационарном состоянии варьировал от 198 до 688 л/м², что указывало на интенсивное внесосудистое распределение и/или связывание с тканями. При продолжительности вливаний 3 часа фармакокинетика паклитаксела с повышением дозы приобретала нелинейный характер. Исследования *in vitro* показывают, что 89-98% препарата находится в связанном состоянии. Средние значения общего выделения неизменного ЛС с мочой варьировали от 1,3 до 12,6% введенной дозы, что указывало на интенсивный непочечный клиренс. Основными продуктами метаболизма являются гидроксированные метаболиты. Возможно, что основным механизмом метаболизма паклитаксела является метаболизм в печени и выделение через желчь.

Доцетаксел (Таксотер). Фармакокинетика додозависима и соответствует трехфазной фармакокинетической модели с периодом полувыведения 4 мин., 36 мин. и 11,4 ч. соответственно. Более чем на 95% связывается с белками плазмы. В течение 7 дней ЛС выводится с мочой и калом после окисления терт-бутиловой эфирной группы с участием цитохром-P450; экскреция с мочой и калом составляет соответственно 6% и 75% дозы. Примерно 80% препарата, выводимого с калом, обнаруживается в течение 48 часов в виде основного неактивного метаболита и трех менее значимых неактивных метаболитов и, в очень незначительном количестве, в неизменном виде. Фармакокинетика доцетаксела не зависит от возраста и пола пациента. При слабо выраженных нарушениях функции печени общий клиренс снижается на 27% по сравнению со средним показателем.

Этопозид хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта при пероральном приеме; биодоступность составляет 50-90%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 часа. Кажущийся объем распределения составляет примерно 1/3 от массы тела. Элиминация из плазмы происходит в 2 фазы- $T_{1/2}$ первой фазе равно 1,5 часам, во второй-4-11 часам. Общий клиренс-16-36 мл/мин/м². ЛС проникает через гематоэнцефалический барьер, в опухоли мозга появляется быстрее, чем в здоровой ткани. С мочой в течение первых 48-72 часов после однократного болюсного введения выводится 40-60%, из них 15% в форме метаболитов. С калом за это время выводится менее 16% введенной дозы. Выведение ЛС замедляется при почечной недостаточности.

Продолжение следует.