

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 4. Побочные явления при применении цитостатиков и механизмы их развития.

Все цитостатики являются веществами с высокой биологической активностью. Отсутствие избирательного действия на опухоль приводит к воздействию ЛС на многие нормальные органы и ткани, в первую очередь те, для которых характерен высокий пул быстро обновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, волосяные фолликулы и др.). Цитостатики способны повреждать практически все нормальные структуры, хотя многие зарегистрированные при их применении побочные явления относятся к числу редких событий.

Частота и выраженность побочных явлений зависит от типа цитостатика, дозы, схемы и режима введения, предшествующей терапии, общего состояния больных. Многие побочные явления обусловлены цитостатическими свойствами этих препаратов и поэтому механизмы повреждения нормальных тканей сходны с механизмами действия на опухоль. В тоже время ряд побочных явлений имеют механизмы развития, не связанные с антипролиферативным действием ЛС.

Наиболее характерным и присущим большинству цитостатиков побочным эффектом их действия является **угнетение гемопоэза**, проявляющееся лейкопенией (нейтропенией), тромбоцитопенией, анемией. Частота и выраженность этих явлений зависят от величины разовых и суммарных доз цитостатика. Миелосупрессия, являющаяся основным дозолимитирующим фактором для многих противоопухолевых препаратов, обусловлена цитостатическим (антипролиферативным) действием на гемопоэтические клетки, ведущим как к их гибели, так и к блокированию пролиферации и созревания.

Из описанных выше цитостатиков наиболее сильно действуют на гемопоэз фторированные пиримидины, антрациклиновые антибиотики, гемцитабин, подофиллотоксин. Оксалиплатин и цисдиаминдихлорплатина редко вызывают лейкопению и тромбоцитопению, однако выраженная анемия при их применении встречается довольно часто. Таргетные препараты, как правило, не обладают миелосупрессивным действием.

Характерными почти для всех цитостатиков являются **токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта** (тошнота, рвота, стоматит, диарея). Степень выраженности этих симптомов различны для разных ЛС.

Фторированные пиримидины вызывают умеренную тошноту, реже рвоту и довольно часто (до 40% больных) **диарею**, которая обычно появляется после введения достаточно большой суммарной дозы (более 4-5 граммов 5-фторурацила за один цикл). Механизм развития диареи связан с цитостатическим действием препаратов на клетки быстро обновляющегося эпителия кишечника, а также с цитотоксическим действием на микрофлору кишечника.

Наиболее выраженную среди всех цитостатиков диарею вызывает иринотекан, для которого это побочное явление является основным дозо-лимитирующим фактором. При применении иринотекана диарея может появиться сразу после введения препарата или спустя несколько дней. В первом случае она является одним из проявлений холинергического синдрома, обусловленного присущей иринотекану антихолинэстеразной активностью, во втором, как и в случае фторированных пиримидинов, результатом поражения цитостатиком слизистой и нормальной микрофлоры кишечника.

Стоматит, частое проявление токсического действия многих цитостатиков, также является результатом цитостатического действия препаратов на интенсивно пролиферирующие клетки слизистой полости рта.

Механизм развития **рвоты** в ответ на введение цитостатиков в настоящее время связывают с выбросом серотонина (5HT₃) из энтерохромафиноподобных клеток в слизистой тонкого 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 в ретикулярной формации мозжечка, возбуждению эфферентных волокон блуждающего нерва и, как следствие, возникновению ощущения тошноты и рвотного рефлекса.

Исходя из этого механизма развития рвоты, для предупреждения и купирования этого побочного явления цитостатиков разработаны и широко применяются антиэметогенные ЛС-ингибиторы рецепторов серотонина (трописетрон, ондансетрон, гранисетрон). Внутривенное и пероральное применение этих ЛС до и после введения цитостатиков может предупреждать, уменьшать и купировать тошноту и рвоту. Усиливает действие этих ЛС их сочетание с дексаметазоном.

Наиболее сильным среди всех цитостатиков эметогенным эффектом обладает цисдиаминдихлорплатина, инфузии которой, как правило, сопровождаются многократной, иногда длящейся несколько дней неукротимой рвотой.

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 доксорубицина; при применении других цитостатиков она отмечается у 10-50% больных. Алопеция имеет обратимый характер. После прекращения действия препарата восстанавливается пролиферация клеток волосяных фолликулов и начинается рост волос вплоть до полного восстановления волосяного покрова через 3-6 месяцев.

Побочные явления со стороны кожи чаще всего носят характер **аллергической реакции** (эритема, сыпь, кожный зуд) и возможны при применении любого цитостатика. При лечении капецитабином довольно часто (примерно в 35% случаев) возникает избирательная десквамация, отек, гиперемия кожи стоп и кистей (так называемый **ладонно-подошвенный синдром**). Изредка этот синдром развивается при применении других фторированных пиримидинов и некоторых таргетных препаратов.

Другими сравнительно редкими проявлениями токсического действия цитостатиков на кожу являются гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей, отмечаемые чаще всего при лечении 5-фторурацилом.

Кардиотоксичность характерна для антрациклиновых антибиотиков (доксорубицин) (частота до 7-15%); при применении других цитостатиков отмечается редко. Кардиотоксичность проявляется развитием кардиомиопатии с устойчивой к обычным методам лечения застойной сердечной недостаточностью. Развитие кардиомиопатии при лечении антрациклиновыми антибиотиками является результатом прямого и непрямого действия препаратов на кардиомиоциты.

Прямое повреждение миоцитов реализуется путем связывания препаратов и/или их метаболитов с сократительными белками миоцитов, лизиса миофибрилл, повреждения митохондрий, нарушения внутриклеточной концентрации кальция, связывания с мембранными липидами, гибели эндотелиальных клеток, что, в конечном итоге, ведет к апоптозу кардиомиоцитов. Все эти повреждения приводят к нарушению сократимости и растяжимости миокарда.

Механизм непрямого повреждения миокарда реализуется за счет образования свободных радикалов и начинается с того, что в результате каскада ферментативных реакций доксорубицин в миоцитах превращается в семихиноновые радикалы, генерирующие супероксидный анион радикал и перекись водорода, которые в свою очередь в присутствии двухвалентного железа (Fe²⁺) способствуют образованию гидроксильного радикала (ОН). Другой механизм кардиотоксичности

связан с образованием комплекса доксорубицина с трехвалентным железом (Fe^{3+}), который, потеряв один электрон, превращается в комплекс доксорубицин+двухвалентное железо с последующим образованием гидроксильных радикалов.

Образовавшиеся свободные радикалы инициируют перекисное окисление липидов, причем происходит оно преимущественно в кардиомиоцитах, имеющих высокое содержание липидов и мало ферментов-антиоксидантов, препятствующих перекисидации липидов. В результате повреждения кардиомиоцитов нарушается сократительная функция миокарда, что ведет к различным проявлениям кардиотоксичности.

Исходя из этих механизмов развития кардиотоксичности, очевидными представлялись два пути защиты миоцитов от свободно-радикального токсического действия антрациклинов – уничтожение или уменьшение количества уже образовавшихся свободных радикалов или ингибирование их образования путем удаления трехвалентного железа из комплекса с доксорубицином. Для этого следует использовать соединения, обладающие свойствами «хелатов» (связывающиеся с металлами и удаляющие их из организма). Введение хелатов должно вести к обрыву цепи реакций, ведущих к образованию свободных радикалов, и тем самым предупредить повреждение миокарда. Специфическим кардиопротектором кардиотоксичности доксорубицина с таким механизмом действия является производное этилендиаминтетрауксусной кислоты (кардиоксан). Препарат быстро проникает в миокард, где полностью гидролизуется с образованием метаболита ADR-925, который является сильным хелатором (перехватчиком) ионов железа. В результате уменьшается образование комплекса “доксорубицин-железо”, и тем самым блокируется появление в миокарде свободных радикалов кислорода.

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, таксанов.

Проявлениями нейротоксичности являются периферическая нейропатия (парестезии, миалгии, двигательная слабость), нарушение слуха (ототоксичность – при лечении цисдиаминдихлорплатиной), дизестезия периоральной области и фаринго-ларингеального тракта, возникающие или обостряющиеся под действием холода (при лечении оксалиплатином). Специфического антидота и метода лечения этих осложнений пока нет.

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 снижения доз.

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.

Внутривенное введение многих цитостатиков (наиболее часто при применении доксорубицина, митомицина С) приводит к реакциям со стороны вен (флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз), обычно после многократного введения цитостатиков в одну и ту же вену. Клинические проявления токсического действия цитостатиков на вены разнообразны – от болей по ходу вены уже во время инъекции до подострых флебитов, тромбофлебитов с исходом в облитерацию вен. Отмечается пигментация кожи по ходу сосудов проксимальнее места введения.

Ряд цитостатиков обладает значительным **местнораздражающим действием**.

Очень серьезным осложнением при введении таких цитостатиков является экстравазация, вызванная либо пропотеванием препарата через стенку вены, либо случайным введением препарата вне вены в подкожную клетчатку. Клинически это осложнение начинается с появления болей в месте экстравазации с последующим развитием эритемы, отека, пузырей, некроза кожи с образованием глубоких язв, вплоть до обнажения мышц и сухожилий. Язвы, вызванные экстравазацией цитостатиков, практически не заживают, единственным способом их закрытия является трансплантация кожи. Особенно глубокие поражения наблюдаются при экстравазации доксорубицина. Развитие этих побочных явлений обусловлено, очевидно, прямым токсическим

действием препаратов на клетки кожи, подкожную клетчатку и миофибриллы. Механизм этих эффектов, вероятно, сходен с токсическим действием антрациклинов на кардиомиоциты. Об этом, в частности, свидетельствует опыт положительного применения кардиоксана в случаях токсического поражения кожи при экстравазии доксорубина [1].

Применение ряда цитостатиков (в частности, гемцитабина) сопровождается развитием так называемого гриппоподобного синдрома (лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения), которые обычно развиваются через несколько часов после введения препарата и длятся 1-2 суток.

Почти все цитостатики являются мощными иммунодепрессантами, что связано с цитотоксическим действием на иммунокомпетентные клетки. При лечении цитостатиками возможно угнетение разных систем иммунитета с вытекающими отсюда последствиями.

Большинство противоопухолевых ЛС обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами, и поэтому их применение не рекомендуется беременным женщинам и в период кормления грудью.

Литература

1. Корман Д.Б. Основы противоопухолевой химиотерапии.. М.:Практическая медицина, 2006; 503 с.
2. Лекарственная терапия опухолей. Под ред. М.Л Гершановича и М.А.Бланка. С.Птб. НИКА, 2009, 626 с.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., Практическая медицина, 2005; 695 с.
- 4.. Энциклопедия лекарств.17-й выпуск. М.: ООО «РЛС», 2009, 1438 с.
5. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds. A.G.Gilman, L.S.Goodman, A.Gilman. New York. 1980; 1841 p.