

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.130.35>

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В ТЕРАПИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

Обзор

Какора С.А.^{1,*}, Уланова Т.В.², Котляров А.А.³, Корнилецкий И.Д.⁴, Агапова Ю.В.⁵

¹ ORCID : 0000-0002-7850-1513;

² ORCID : 0000-0002-1371-4358;

³ ORCID : 0000-0002-6150-2309;

⁴ ORCID : 0000-0003-1152-8401;

⁵ ORCID : 0009-0000-0291-1789;

^{1, 2, 3, 4, 5} Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (Обнинский институт атомной энергетики),
Обнинск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (sofi1.999[at]mail.ru)

Аннотация

В статье представлен обзор некоторых групп антиметаболических препаратов для лечения злокачественных заболеваний разного происхождения, зарегистрированных в Российской Федерации в настоящее время. Обобщенная информация получена из официальных источников Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России, клинических рекомендаций и руководств, а также на основании научных трудов, опубликованных в поисковых системах eLIBRARY и КиберЛенинка. Собраны данные о роли антиметаболических средств в современной химиотерапии опухолевых заболеваний. Также в статье приведены данные о механизмах действия различных подгрупп антиметаболитов и данные молекулярно-генетического тестирования пациентов и наиболее важные аспекты в этом разрезе.

Ключевые слова: медицина, онкология, химиотерапия, антиметаболические средства.

EXPERIENCE OF USING ANTIMETABOLIC AGENTS IN THE TREATMENT OF ANTI-TUMOUR DISEASES

Review article

Kakora S.A.^{1,*}, Уланова Т.В.², Котляров А.А.³, Корнилецкий И.Д.⁴, Агапова Ю.В.⁵

¹ ORCID : 0000-0002-7850-1513;

² ORCID : 0000-0002-1371-4358;

³ ORCID : 0000-0002-6150-2309;

⁴ ORCID : 0000-0003-1152-8401;

⁵ ORCID : 0009-0000-0291-1789;

^{1, 2, 3, 4, 5} National Research Nuclear University "MEPhI" (Obninsk Institute of Atomic Energy), Obninsk, Russian Federation

* Corresponding author (sofi1.999[at]mail.ru)

Abstract

The article presents an outline of some groups of antimetabolic drugs for the treatment of malignant diseases of different origin currently registered in the Russian Federation. The information is summarized from the official sources of the State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia, clinical guidelines and recommendations, as well as on the basis of scientific papers published in the search engines eLIBRARY and KiberLeninka. Data on the role of antimetabolic agents in modern chemotherapy of tumour diseases are collected. The article also provides information on the mechanisms of action of different subgroups of antimetabolites and data from molecular genetic testing of patients and the most important aspects in this aspect.

Keywords: medicine, oncology, chemotherapy, antimetabolic agents.

Введение

Опухолевые заболевания – вторая по частоте причина смерти во всем мире, уступает она только расстройствам сердечно-сосудистой системы. В последние годы наблюдается устойчивый рост новых случаев онкологии. Статистика в Российской Федерации неутешительна, по сообщению Минздрава на 2023 год злокачественными новообразованиями страдают 4 млн россиян, ежегодно выявляются 600 тысяч новых случаев. С точной уверенностью можно сказать, что проблема роста онкологических заболеваний — это мировая проблема [1]. В связи с этим на первый план выходят перспективные группы препаратов, среди них – антиметаболиты. Антиметаболиты – это вещества, которые по структуре похожи на эндогенные продукты метаболизма, принцип их действия основан на ингибировании биохимических процессов в опухолевой клетке, результатом чего является нарушение функции клеток и торможение клеточного роста. Этот класс препаратов включает антиметаболиты фолиевой кислоты, пиримидинов и пуринов.

Материалы и методы

Мы провели литературный обзор научных трудов за последние 20 лет, используя ресурсы поисковой системы eLIBRARY и КиберЛенинка, а также систематизировали данные Государственного реестра лекарственных средств Минздрава России, клинических рекомендаций и руководств.

Антиметаболиты фолиевой кислоты

Механизм действия этой группы основан на ингибировании активности дигидрофолатредуктазы, что останавливает синтез тетрагидрофолиевой кислоты, которая является ключевым веществом в образовании пуринов и пиримидинов. В результате синтез и репарация ДНК нарушается, пролиферация клетки становится невозможной [2]. Опухолевые клетки из-за способности к высокой пролиферации наиболее восприимчивы к действию этой группы, за счет этого достигается меньшее действие препаратов на здоровые клетки.

Наиболее известный и эффективный препарат из этой группы – метотрексат. Этот препарат эффективно используется и в качестве монотерапии и в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами [3]. Чувствительностью к метотрексату обладают многие неопластические заболевания, среди них рак молочной железы (составляет 11,7% всех случаев злокачественных новообразований), рак легких, особенно плоскоклеточный и мелкоклеточный и плоскоклеточный рак головы и шеи, саркома.

В качестве монотерапии метотрексат в высоких дозах входит в клинические рекомендации РФ при лечении остеогенной саркомы, многочисленные исследования доказали, что метотрексат повышает выживаемость пациентов с этим заболеванием [4]. Национальная сеть многопрофильных онкологических учреждений рекомендует метотрексат в качестве первой линии лечения гестационной трофобластической неоплазии.

В комбинациях метотрексат тоже показывает хорошие результаты. Существует 2 перспективных комбинации с этим препаратом. CMF- в которую входит 3 препарата – циклофосфамид- (*C*)*yclophosphamide*, метотрексат- (*M*)*ethotrexate*, 5-фторурацил- (*F*)*luorouracil*, комбинацию используют в качестве адьювантной химиотерапии при рецидивном и метастатическом раке молочной железы. Вторая комбинация МММ – химиотерапия, основывающаяся на введении метотрексата- (*M*)*ethotrexate*, митоксантрона- (*M*)*itoxantrone* и митомицина- (*M*)*itomycin* [4].

В некоторых исследованиях приведены данные о пересмотре применения метотрексата для всех пациентов с вышеперечисленными заболеваниями. Предложено перед назначением провести молекулярно-генетическое исследование пациента на предмет полиморфизма гена MTHFR (*MethyleneTetraHydrofolate Reductase*, Метилентетрагидрофолатредуктаза), что позволит выявить чувствительность опухоли к препарату и как следствие лечить пациента наиболее результативным методом [5].

Антиметаболит физиологического урацила.

Механизм действия этой группы ингибирует тимидилатсинтазу (фермент, катаболизирующий образование тимидилата). В результате образуется дефицит тимидина, что провоцирует нарушение синтеза, репарации ДНК и запускает систему апоптоза клетки. Еще одно свойство этой группы – встраивание в иРНК, что нарушает ее стабильность и приводит к ошибкам трансляции и транскрипции белков, которые необходимы для жизни клетки [6], [7]. Самый первый препарат из этой группы – фторурацил. Результативность этого препарата в первую очередь зависит от терапевтической концентрации препарата в тканях, что достигается его внутривенным введением. При этом у препарата есть один существенный минус – низкая биодоступность при поступлении перорально, что усложняет терапию больным. В связи с чем были разработаны препараты на основе фторурацила – капецитабин и тегафур. Эти препараты быстро всасываются в ЖКТ, имеют селективную активацию, создают высокую концентрацию в тканях опухоли, поэтому такие препараты называют туморактивируемыми лекарственными средствами. При приеме капецитабина концентрация фторурацила в опухоли в 30 раз больше, чем при внутривенном введении фторурацила. Важным критерием выбора между препаратами этой подгруппы может стать генетическое тестирование и выявление активности ферментной системы, на сегодняшний день такое исследование наиболее изучено у вышеперечисленных препаратов. Ключевым исследуемым ферментом является тимидилатсинтаза, при повышении содержания этого фермента в клетках возрастает резистентность опухоли к фторурацилу и наоборот. Но такое тестирование не является панацеей, так как уровень фермента может отличаться в первичной неоплазме и метастазах, поэтому при распространенных формах онкологии следует исследовать еще и метастатические ткани, что делает тестирование наиболее инвазивным, а следовательно, и опасным. Второй момент, который следует учитывать — это повышение активности тимидилатсинтазы уже в процессе лечения фторурацилом. Эти проблемы могут компенсироваться изменением путей введения лекарственного средства в ткань опухоли, например, при метастатическом поражении печени с повышенной выработкой тимидилатсинтазы рекомендуется назначить внутривенную инфузию фторурацила. Либо же при выявлении повышенной выработки фермента стоит пересмотреть терапию и назначить комбинацию цитостатических препаратов. Существует еще ряд ферментов, на которых следует обращать внимание при назначении препаратов из этой подгруппы, среди них дигидропиримидиндегидрогеназа, тимидинфосфорилаза, оротатфосфорибозилтрансфераза [5].

Препарат этой группы активно используется для лечения колоректальных неопластических заболеваний, рака желудка, поджелудочной железы, предстательной железы, яичников, мочевого пузыря, молочной железы, опухолей головы и шеи. Препарат успешно используют и в качестве монотерапии, например, при раке мочевого пузыря, предстательной железы, а также в комбинации с другими лекарственными препаратами [6]. Например, наиболее распространенная схема химиотерапии при раке молочной железы – циклофосфамид + метотрексат + фторурацил (CMF-химиотерапия).

Аналоги пуринов – меркаптопурин, тиогуанин и др. Механизм действия основан на нарушении синтеза пуриновых нуклеотидов, которые входят в состав АМФ и ГМФ, митотический цикл в S-фазе прерывается и наступает гибель клеток [8]. К сожалению, меркаптопурин быстро дезактивируется в организме с помощью фермента аденозиндезаминазы, поэтому был синтезирован аналог – флударабин, который представляет собой фторированный и фосфатированный производный аденина. Флударабин устойчив к инактивации аденозиндезаминазы. При

проникновении в клетку флударабин ингибирует активность ряда ферментов, необходимых для синтеза ДНК, а также РНК-полимеразу, финальный эффект препарата на клетку заключается в прекращении синтеза ДНК и запуск апоптоза клетки [8].

При назначении меркаптопурина рекомендуется молекулярно-генетическое исследование гена TPMT (*ThioPurine-S-MethylTransferase*, тиопуридин-S-метилтрансфераза). Ген TPMT кодирует фермент тиопуридин-8-метилтрансферазу, который регулирует метилирование меркаптопурина и предотвращает образование активных метаболитов тиогуаниновых нуклеотидов. Повышенное содержание тиогуаниновых нуклеотидов влечёт за собой осложнение от лечения вплоть до летального исхода [9], [10]. Соответственно, проведя тестирование на TPMT мы сможем предотвратить появление нежелательных эффектов и подобрать правильные дозировки (при TPMT-дефиците они снижаются больше, чем в 10 раз).

Показания к назначению меркаптопурина – острый лимфобластный лейкоз, острый и хронический миелолейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз. В настоящее время меркаптопуридин в комбинации с другими препаратами активно используется в нескольких фазах терапии острого лимфобластного лейкоза у детей и взрослых, а именно в индукционной терапии, консолидирующей и поддерживающей.

Флударабин входит в стандарт лечения хронических лимфолейкозов, используется режим FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб). Также флударабин в исследованиях показал особую эффективность для лечения неходжкинских лимфом. Использование флударабина в качестве 1 линии у нелеченных ранее больных дало эффект полной ремиссии у 59% [11]. По предварительным данным, в комбинации с митоксантроном результативность составила 90%.

Заключение

Антиметаболические средства – большая группа препаратов, которая эффективно используется для лечения самых разных злокачественных новообразований. Преимущество их заключается в том, что препараты разных подгрупп действуют на разные звенья патогенеза опухолевой клетки, уменьшая синтез ДНК и как следствие рост опухоли. При этом, вмешиваясь в метаболизм клетки, следует провести тщательную диагностику, изучить генный аппарат, назначив молекулярное тестирование и определить, какой именно препарат, в каких дозировках и комбинациях будет максимально эффективен. Поэтому назначение антиметаболитов требует частного подхода к каждому пациенту. Наука не стоит на месте и продолжает исследования в области злокачественных заболеваний и их лечения. Антиметаболиты – перспективный метод лечения неопластических заболеваний, проверенный годами.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Гарин А.М. Заболеваемость, смертность, отдаленные результаты и последствия лечения онкологических больных в разных странах мира / А.М. Гарин А.М., И.С. Базин // Российский онкологический журнал. — 2016. — №1-2. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-smertnost-otdalennye-rezultaty-i-posledstviya-lecheniya-onkologicheskikh-bolnyh-v-raznyh-stranah-mira> (дата обращения: 08.03.2023)
2. Орлова О.Л. Современные онкопрепараты для внутреннего применения / О.Л. Орлова, Л.Л. Николаева, Л.А. Король и др. // Фармация и фармакология. — 2018. — №5. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-onkopreparaty-dlya-vnutrennego-primeneniya> (дата обращения: 08.03.2023)
3. Бабиак Р.М. Метотрексат: пентозный цикл и окислительный стресс / Р.М. Бабиак, А.П. Кампелло, Э.Г. Карньери // Cell Biochem. Функц. — 1998. — Т. 16. — № 4. — С. 283-293.
4. Чиссов В.И. Онкология: Национальное руководство / В.И. Чиссов, М.И. Давыдов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — С. 153
5. Блохин Д. Ю. Молекулярные мишени для противоопухолевой терапии: факторы роста, ангиогенез и апоптоза / Д.Ю. Блохин, Е.Ф. Чмутин, П.К. Иванов // Российский биотерапевтический журнал. — 2011. — №3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnye-misheni-dlya-protivoopuholevoy-terapii-factory-rosta-angiogeneza-i-apoptoza> (дата обращения: 08.03.2023).
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой. — М.: Практическая медицина, 2015. — С. 157
7. Таран Э.И. Протекторное действие активаторов окислительно-энергетического обмена при лекарственном нарушении синтеза нуклеиновых кислот / Э.И. Таран, М.Ю. Смахтин // ВНМТ. — 2012. — С. 188.
8. Вышковский Г.Л. Антиметаболиты. Описание фармакологической группы / Г.Л. Вышковский // Регистр лекарственных средств России. — М.: РЛС-МЕДИА, 2007. — 224 с.
9. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
10. Имянитов Е. Н. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии / Е.Н. Имянитов, В.М. Моисеенко // ОГ. — 2007. — №3.

11. Основные аспекты фармакотерапии злокачественных новообразований. — URL: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm. (дата обращения: 08.03.2023)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Garin A.M. Zabolevaemost', smertnost', otdalennyye rezul'taty i posledstviya lecheniya onkologicheskikh bol'nyh v raznyh stranah mira [Incidence, Mortality, Long-term Outcomes and Consequences of Treatment of Cancer Patients around the World] / A.M. Garin A.M., I.S. Bazin // Rossijskij onkologicheskij zhurnal [Russian Cancer Journal]. — 2016. — №1-2. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaemost-smertnost-otdalennyye-rezultaty-i-posledstviya-lecheniya-onkologicheskikh-bolnyh-v-raznyh-stranah-mira> (accessed: 08.03.2023) [in Russian]
2. Orlova O.L. Sovremennyye onkopreparaty dlya vnutrennego primeneniya [Modern Oncological Drugs for Internal Use] / O.L. Orlova, L.L. Nikolaeva, L.A. Korol' et al. // Farmaciya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]. — 2018. — №5. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennyye-onkopreparaty-dlya-vnutrennego-primeneniya> (accessed: 08.03.2023) [in Russian]
3. Babiak R.M. Metotreksat: pentoznyj cikl i okislitel'nyj stress [Methotrexate: the Pentose Cycle and Oxidative Stress] / R.M. Babiak, A.P. Kampello, E.G. Karn'eri // Cell Biochem. Funkc. [Cell Biochem. Functions] — 1998. — Vol. 16. — № 4. — P. 283-293. [in Russian]
4. CHissov V.I. Onkologiya: Nacional'noe rukovodstvo [Oncology: A National Guide] / V.I. CHissov, M.I. Davydov // M.: GEOTAR-Media;. — 2013. — P. 153 [in Russian]
5. Blohin D. YU. Molekulyarnyye misheni dlya protivopuholevoj terapii: faktory rosta, angiogenez i apoptoza [Molecular Targets for Antitumour Therapy: Growth Factors, Angiogenesis and Apoptosis] / D.YU. Blohin, E.F. CHmutin, P.K. Ivanov // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]. — 2011. — №3. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnyye-misheni-dlya-protivopuholevoj-terapii-faktory-rosta-angiogeneza-i-apoptoza> (accessed: 08.03.2023). [in Russian]
6. Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij [Guidelines for Chemotherapy for Tumour Diseases] / Ed. by N.I. Perevodchikova, V.A. Gorbunova. — M.: Prakticheskaya medicina, 2015. — P. 157 [in Russian]
7. Taran E.I. Protektnoe dejstvie aktivatorov okislitel'noenergeticheskogo obmena pri lekarstvennom narushenii sinteza nukleinykh kislot [Protective Effect of Oxidoreactivators in Drug-induced Disruption of Nucleic Acid Synthesis] / E.I. Taran, M.YU. Smahtin // VNMT. — 2012. — P. 188. [in Russian]
8. Vyshkovskij G.L. Antimetabolity. Opisanie farmakologicheskoy grupy [Antimetabolites. Description of the Pharmacological Group] / G.L. Vyshkovskij // Registr lekarstvennykh sredstv Rossii [Register of Medicinal Products of Russia]. — M.: RLS-MEDIA, 2007. — 224 p. [in Russian]
9. Frimel' G. Immunologicheskie metody [Immunological Techniques] / G. Frimel'. — M.: Medicina, 1987. — 472 p. [in Russian]
10. Imyanitov E. N. Primenenie molekulyarno-geneticheskogo analiza dlya vybora protivopuholevoj citostaticheskoy terapii [The Application of Molecular Genetic Analysis for the Selection of Antitumour Cytostatic Therapy] / E.N. Imyanitov, V.M. Moiseenko // OG. — 2007. — №3. [in Russian]
11. Osnovnyye aspekty farmakoterapii zlokachestvennykh novoobrazovanij [Key Aspects of Pharmacotherapy for Malignant Neoplasms]. — URL: https://www.rlsnet.ru/articles_446.htm. (accessed: 08.03.2023) [in Russian]