

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC  
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

*Интегрисане академске студије фармације*

В20 Фармацеутска хемија 2

*5. Антинеопластици - трећи део*

наставник:

доц. др Марина Мијајловић

# Подела цитостатика према механизму дејства и пореклу

1. Супстанце за алкиловање (алкилујући агенси)
2. Антиметаболити
3. Антибиотици
4. Биљни производи
5. Хормони
6. Остали цитостатици

## 4. Билъни производи

### 1. Винка алкалоиди

(винбластин, винкристин, винорелбин)

### 2. Полусинтетски епиподофилотоксин деривати

(подофилотоксин, етопозид, тенипозид)

### 3. Таксани

(паклитаксел, доцетаксел)

### 4. Камптотецин аналози

(иринотекан, топотекан)

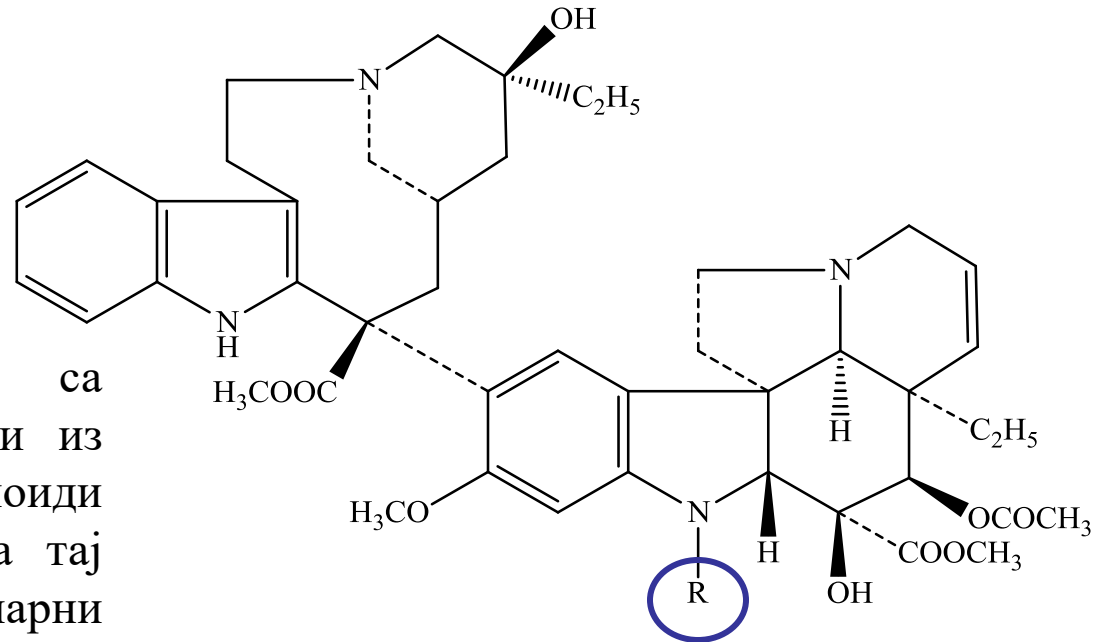
# 4. Биљни производи

## Винка алкалоиди

катарантин + виндолин

Винка алкалоиди су једињења са комплексном структуром, алкалоиди из биљке *Vinca rosea*. Ови алкалоиди заустављају митозу у метафази на тај начин што се везују за микротубуларни протеин митотичког вретена и тако проузрокују његову инактивацију. Сви се примењују интравенски.

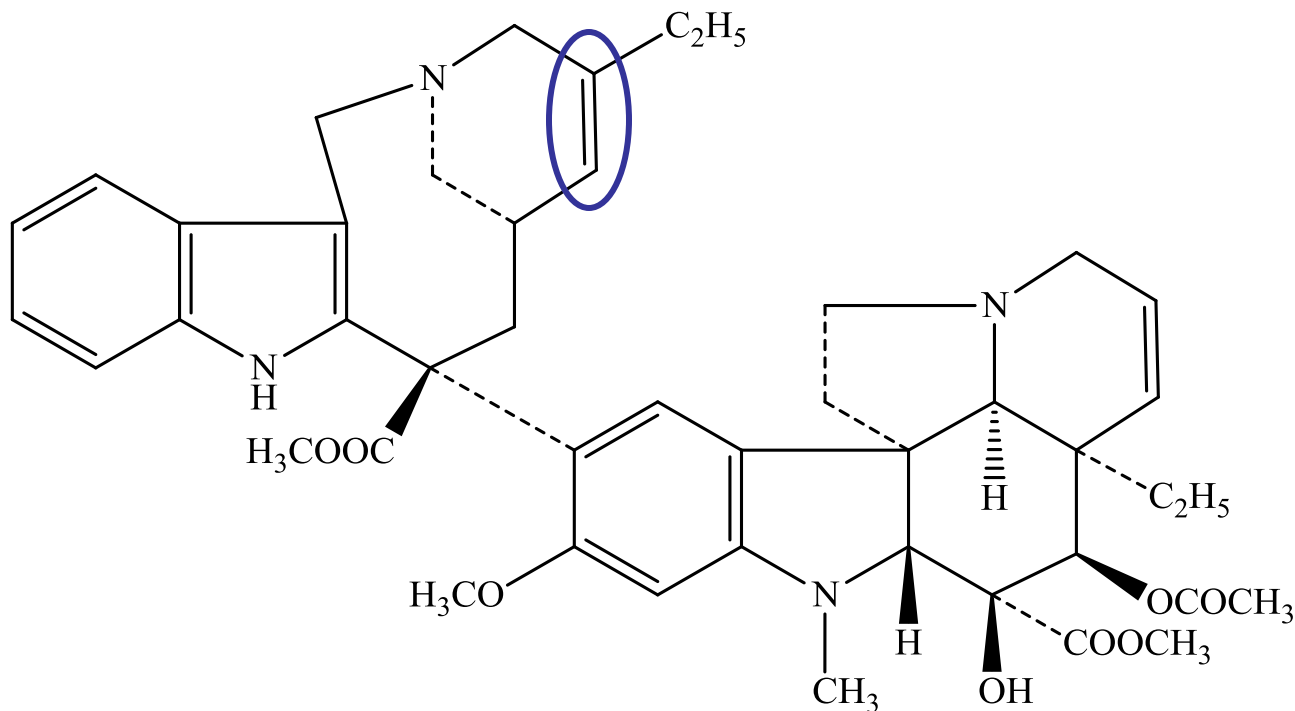
Винбластин успешно делује на карцином тестиса. Винкристин је ефикасан у лечењу акутне леукемије. Користе се у облику сулфата.



Назив	R
Винбластин	-CH <sub>3</sub>
Винкристин	-CHO

## 4. Биљни производи

### Винка алкалоиди



Винорелбин

Винорелбин је нови алкалоид добијен полусинтетски, из винбластина. У терапији се користи тартарат. Сматра се да се винорелбин специфичније везује за микротубуле од осталих винка алкалоида.

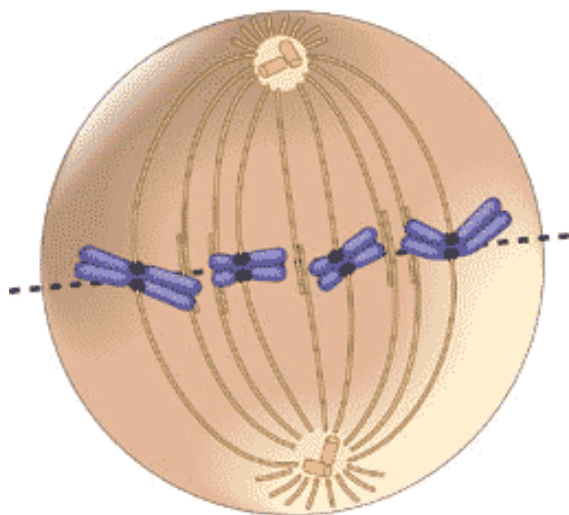
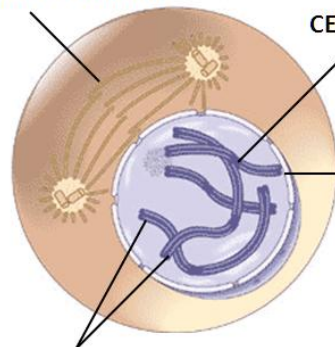
профаза

ZAČETAK DEOBNOG VREtenA

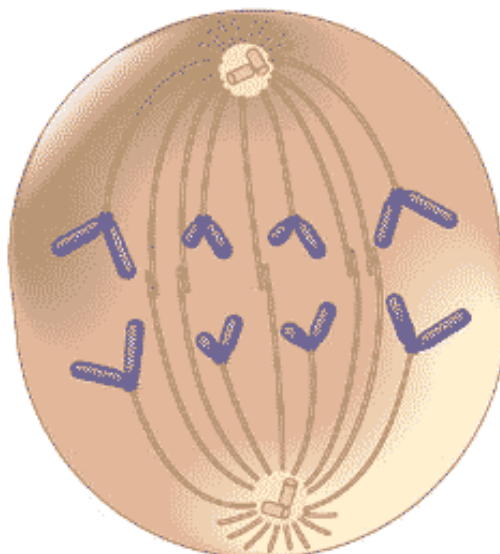
CENTROMERA

JEDROV OMOTAČ  
(ZAPOČINJE FRAGMENTACIJU)

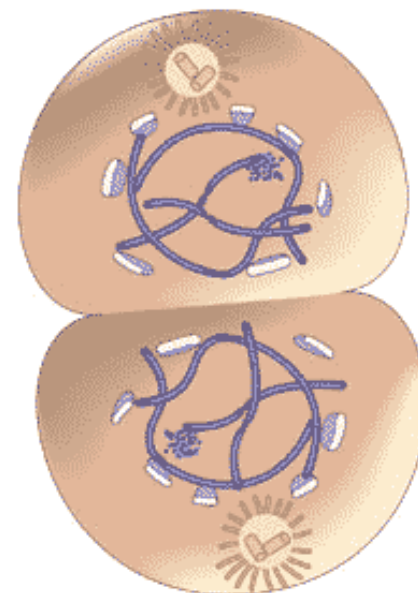
HROMOZOMI  
(SASTOJE SE IZ 2 SESTRINSKE HROMATIDE)



метафаза



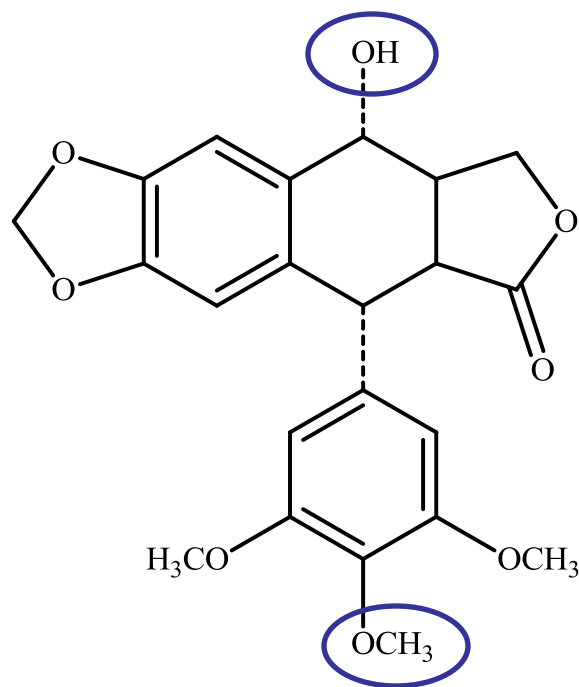
анафаза



телофаза

## 4. Биљни производи

### Епиподофилотоксини



Подофилотоксин

Овај природни производ је полазно једињење за синтезу етопозиди и тенипозиди. Користи се за уклањање брадавица које су изазване вирусима. Инхибира митозу и делује деструктивно на ткиво.

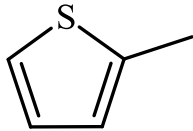
## 4. Биљни производи

### Епиподофилотоксини

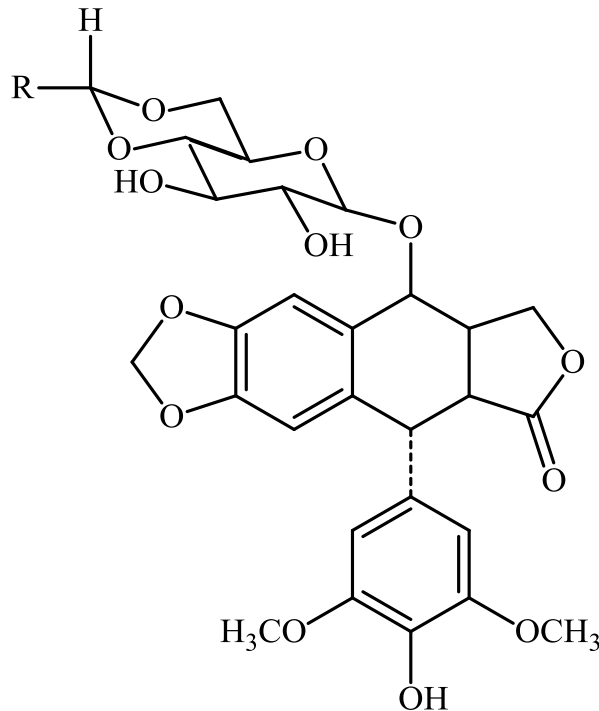
R = - CH<sub>3</sub>

Етопозид

R =

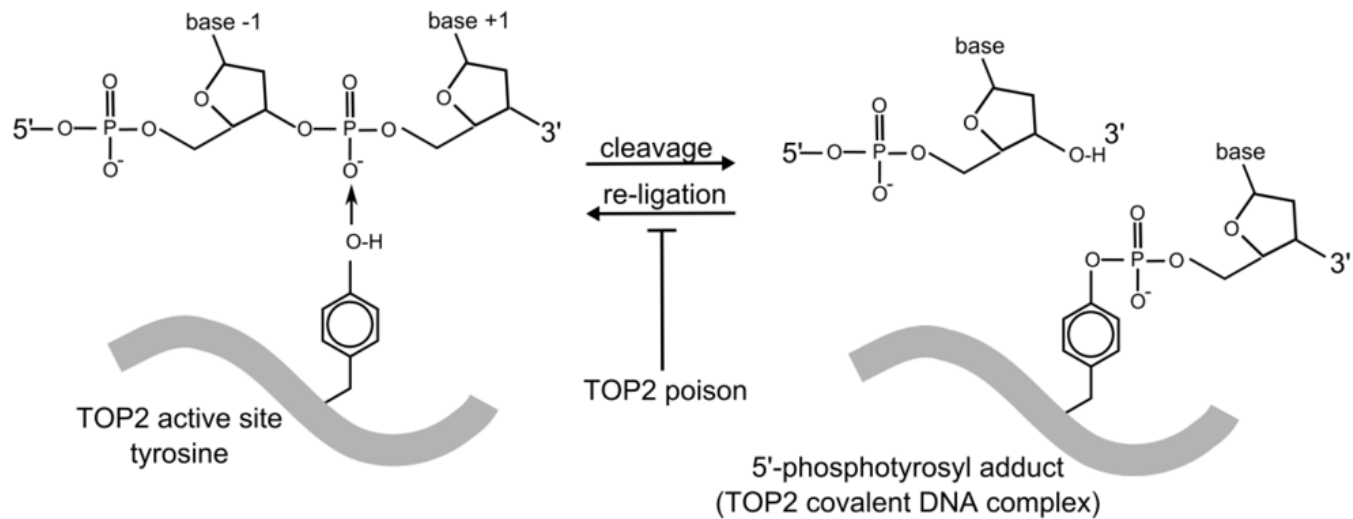
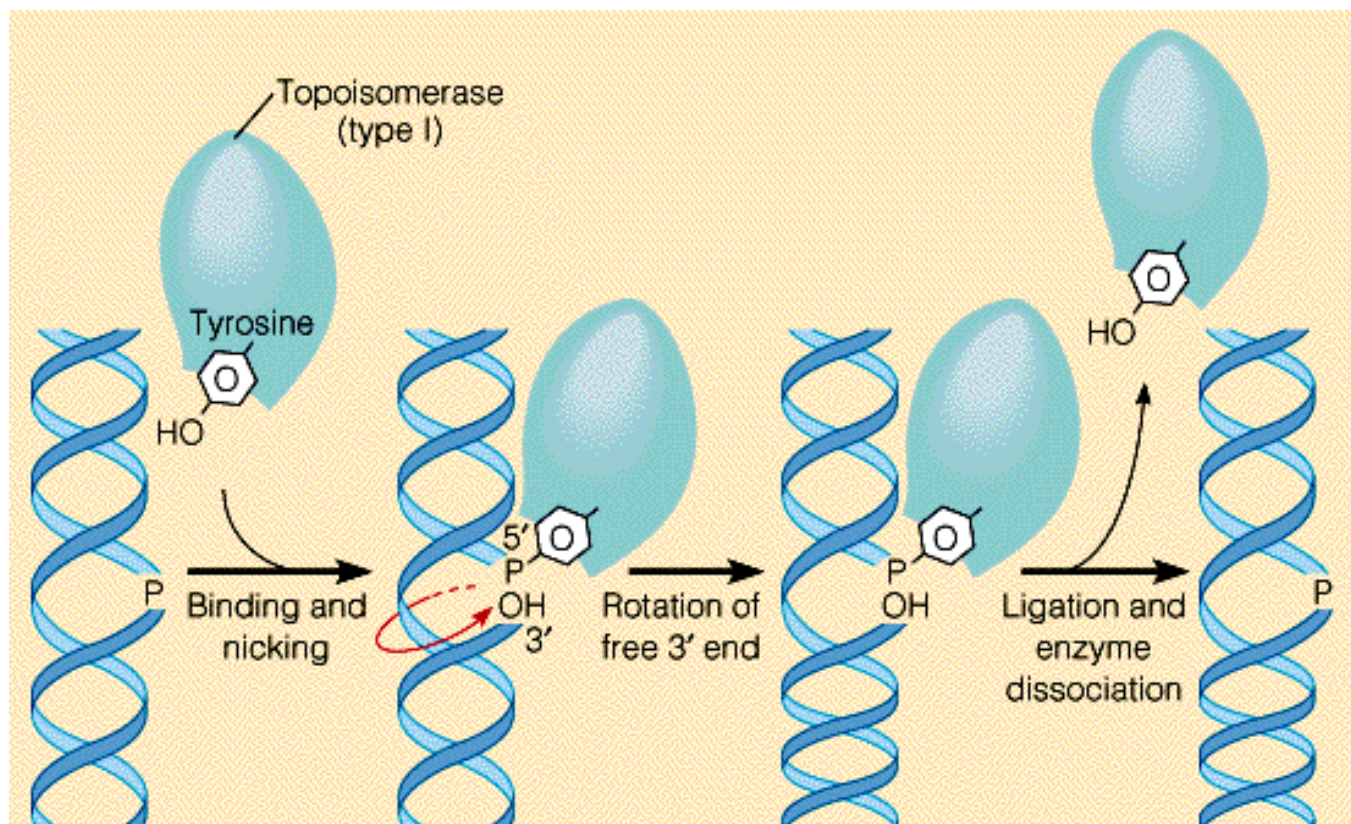


Тенипозид



- Деривати подофилотоксина су етопозид и тенипозид.
- Инхибирају ензим топоизомеразу II.
- Показују цитотоксично дејство у G2 фази ћелијског циклуса.
- Етопозид се примењује орално и интравенски као *prodrug* у облику фосфата.
- Тенипозид је активнији и примењује се интравенски.

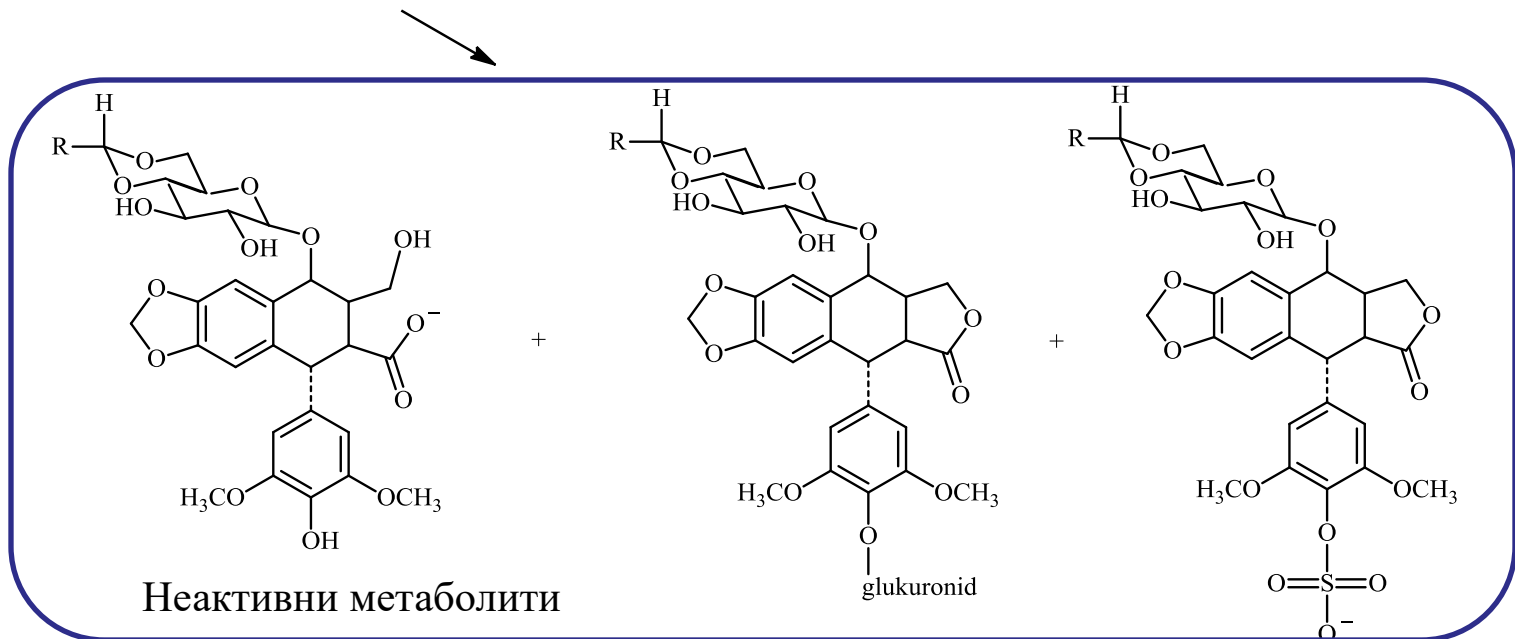
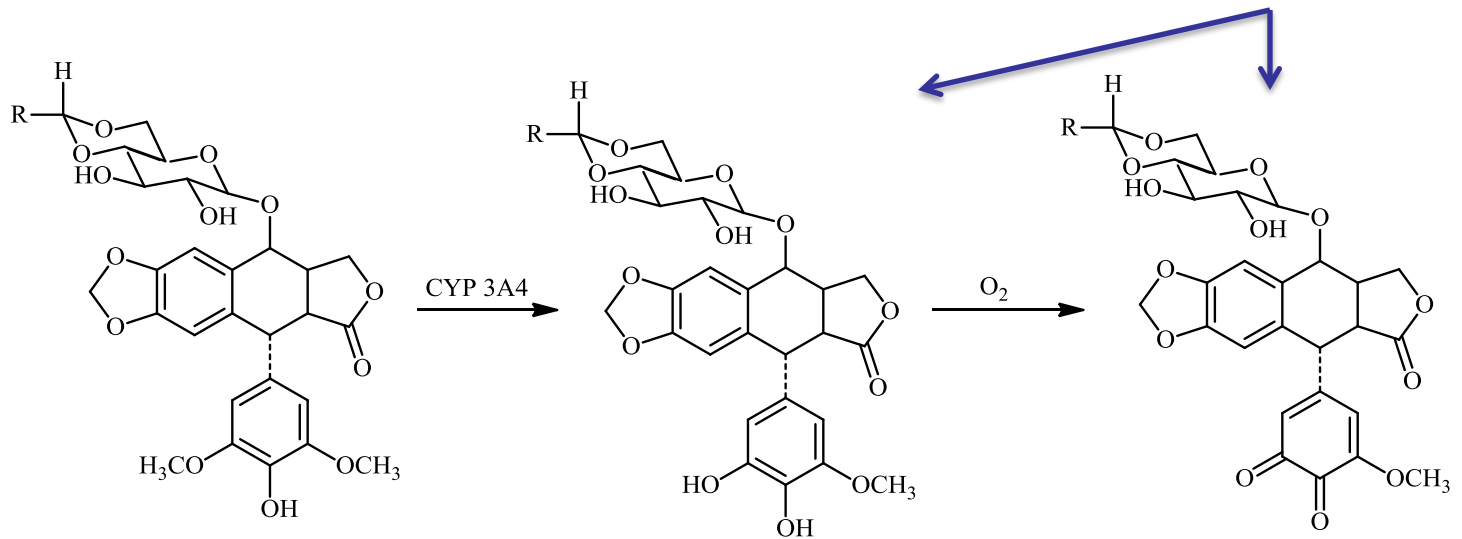




# 4. Билни производи

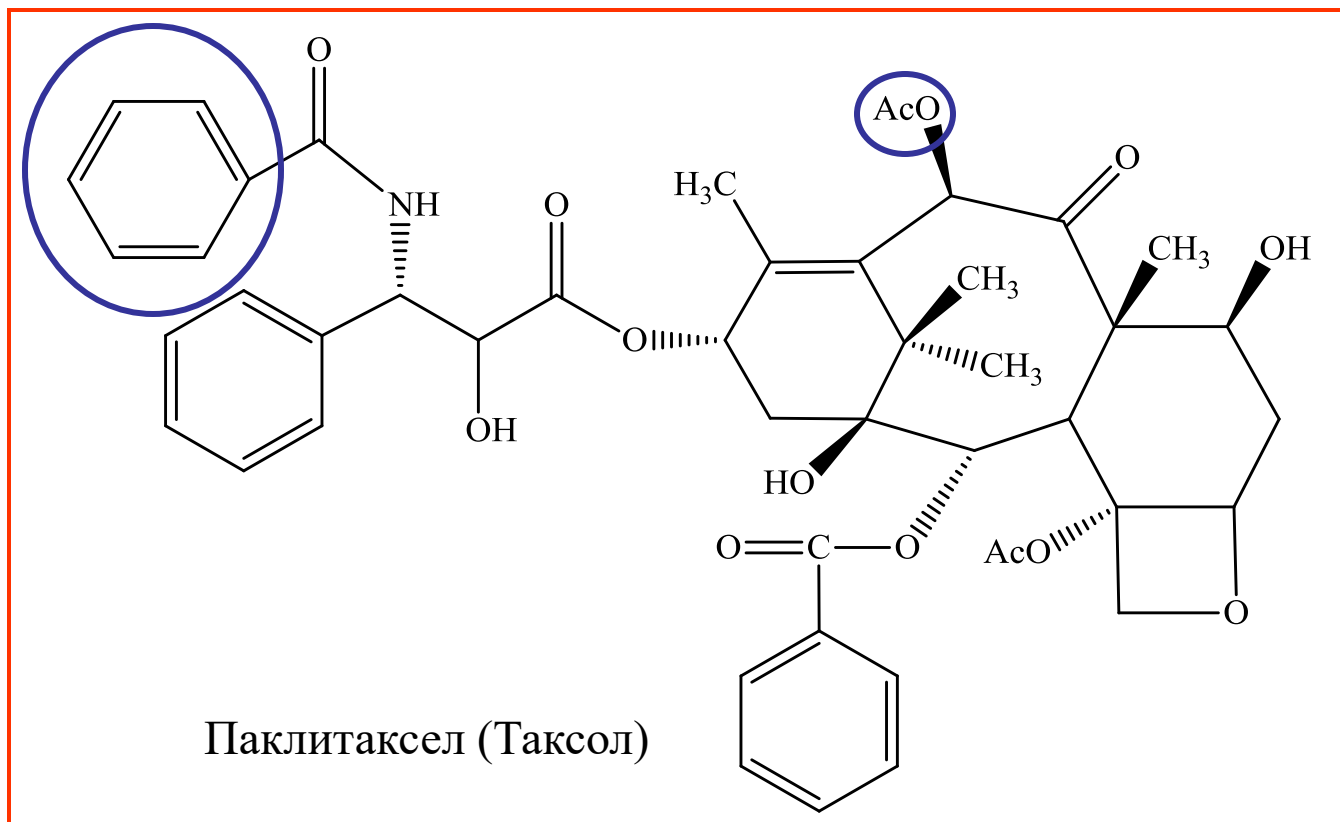
## Епиподофилотоксини

Активни метаболити



## 4. Биљни производи

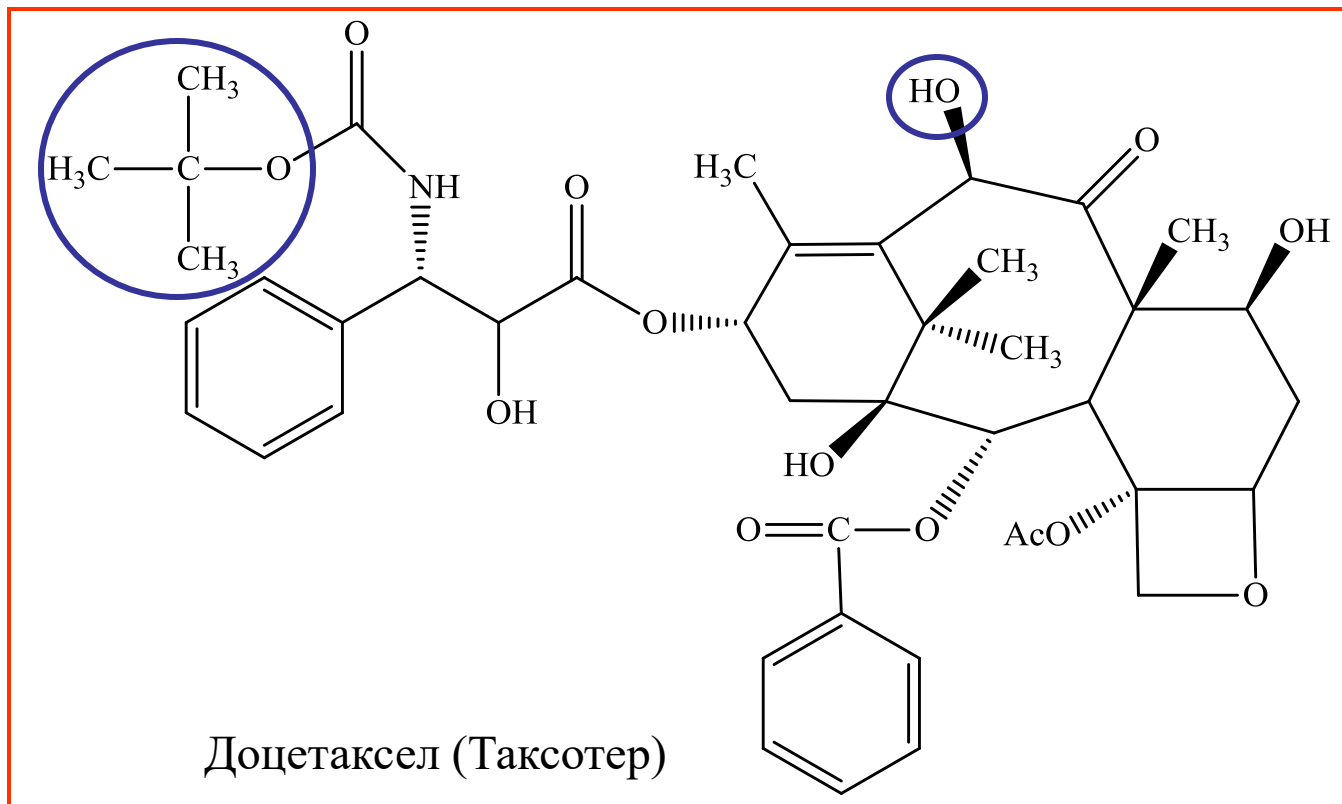
### Таксани



Паклитаксел је дитерпен изолован из пацифичке биљке *Taxus brevifolia*, или се добија полусинтезом. Делује на митотско вретено спречавајући деобу. Има изразито липофилне особине и даје се у облику инфузија у хидрогенизованом рицинусовом уљу као растварачу. Користи се у терапији неких облика леукемије, рака грлића материце и других тумора.

## 4. Биљни производи

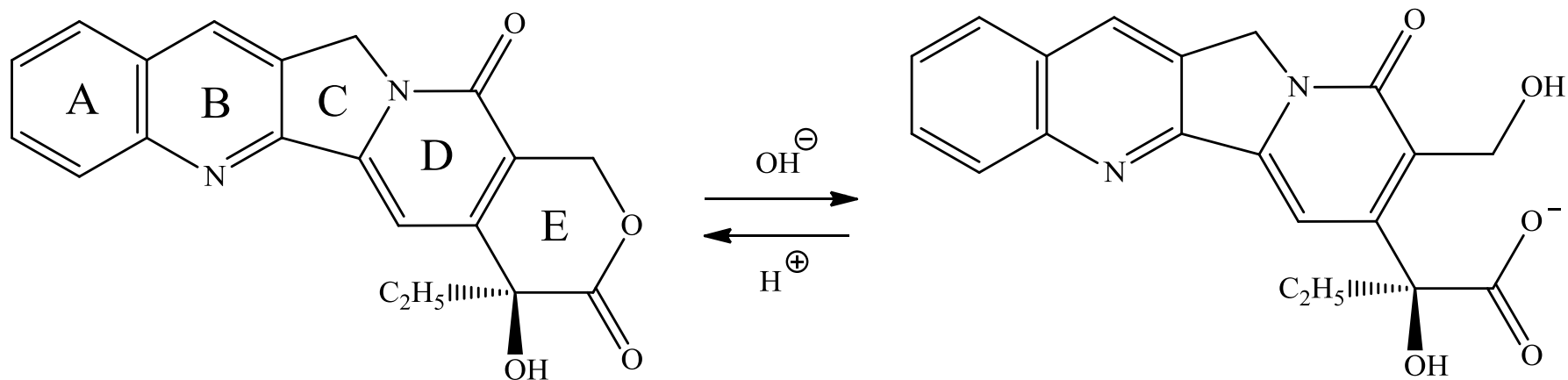
### Таксани



У односу на паклитаксел, доцетаксел има мање изражену нехематолошку токсичност. Терапијски се користи са доксорубицином, винорелбином, циклофосфамидом и флуороурацилом код антрациклин-резистентних и узнапредовалих канцера дојки. Истовремено смањује кардиотоксичност антрациклина.

## 4. Биљни производи

### Камптотецин аналози

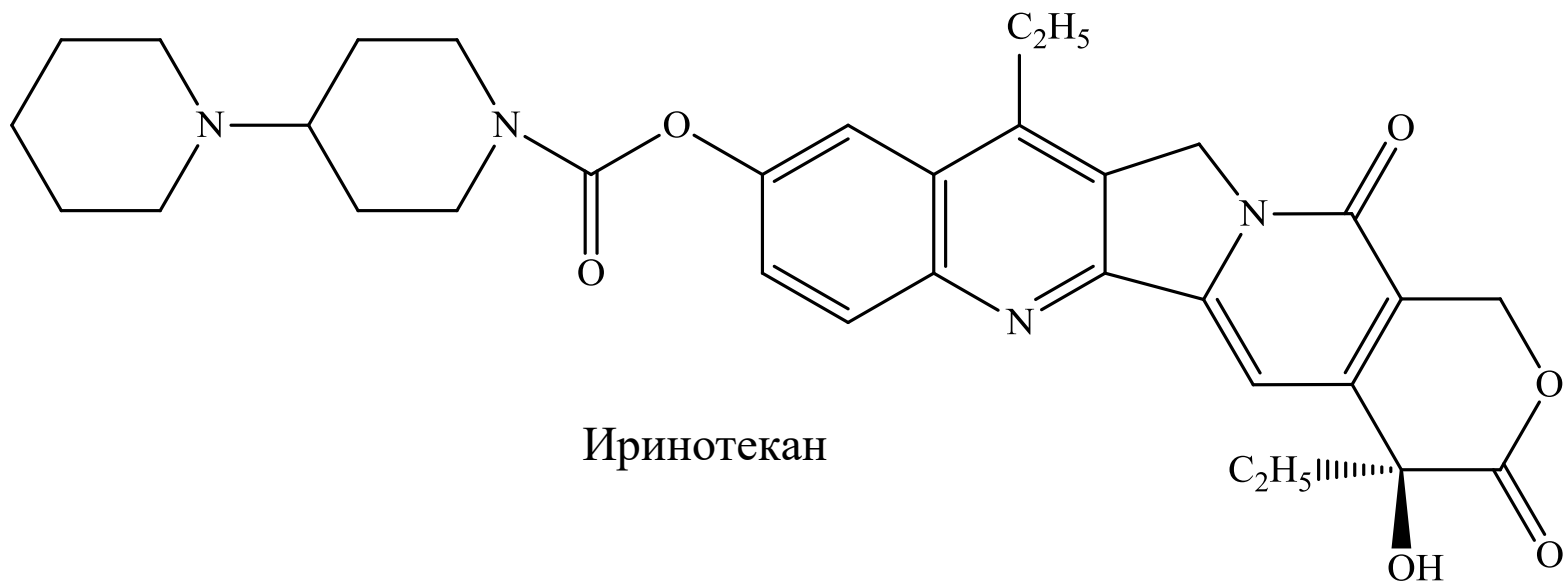


Камптотецин

Камптотецин је хиолински алкалоид изолован из кинеског дрвета *Camptotheca* sp. Прототип је инхибитора топоизомеразе I.

## 4. Биљни производи

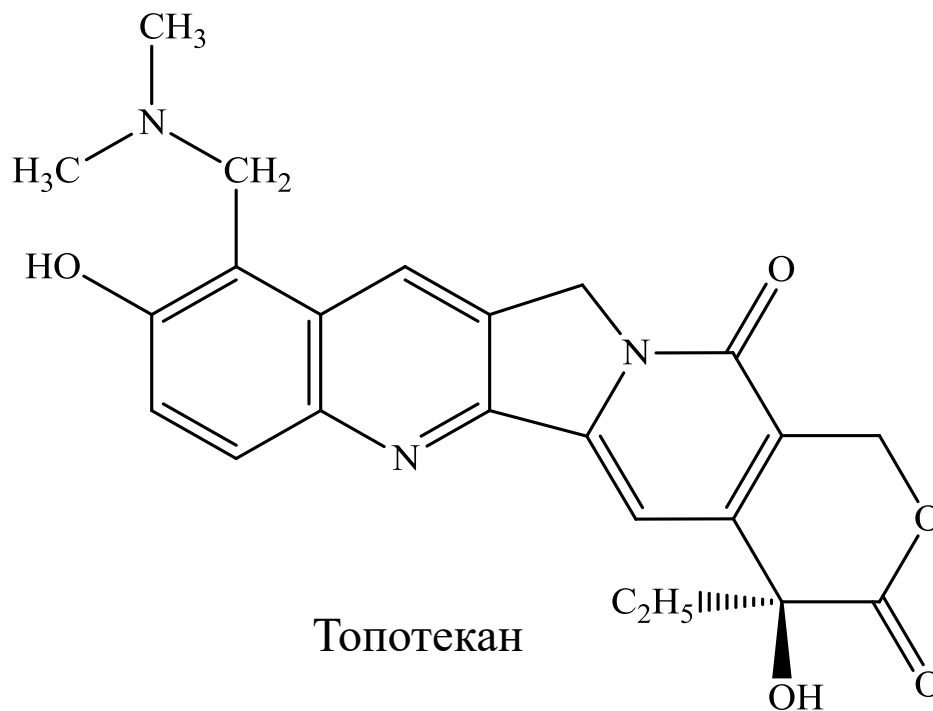
### Камптотецин аналози



Иринотекан је полусинтетски дериват камптотецина, инхибира топоизомеразу I. Има терапијски значај у лечењу метастатског карцинома колоне.

## 4. Биљни производи

### Камптотецин аналози



Топотекан је је полусинтетски дериват камптотецина, инхибира топоизомеразу I. Користи се у лечењу узнапредовалог карцинома јајника.

## 5. Хормони

- Антитуморска активност пептидних и стероидних хормона испољава се дејством на одговарајуће хормонске рецепторе. Синтетисани су и антагонисти, парцијални агонисти и инхибитори неких ензима који учествују у биосинтези стероидних хормона. Користе се у терапији хормон-зависних неоплазми.
- Густина рецептора - селективност хормона



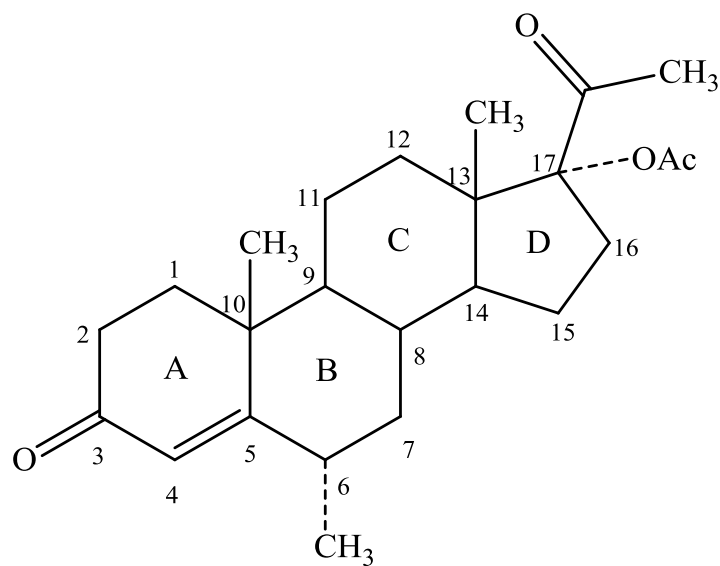
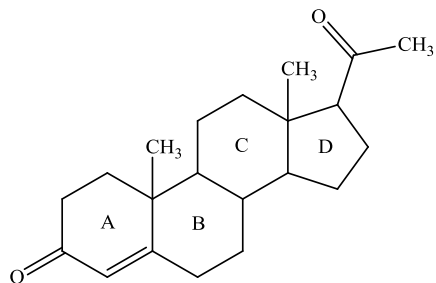
# 5. Хормони

## Пептидни хормони

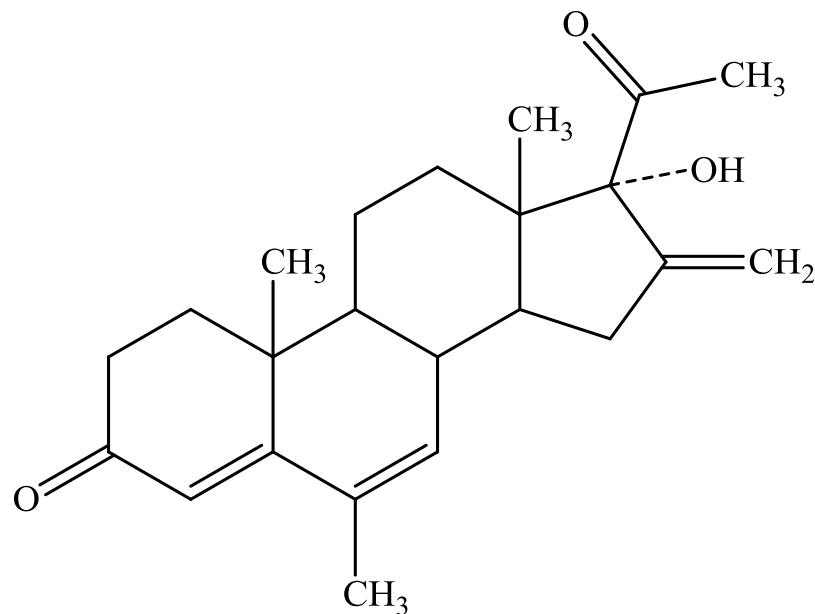
- Леупролид и госерелин су пептидни аналози гонадотропин-рилизинг хормона из хипоталамуса. Када се примењују континуирано, они спречавају ослобађање гонадотропина из хипофизе доводећи до хемијске кастрације, па се користе као допунска терапија за лечење карцинома простате.
- Аналог соматостатина октреотид је пептид који може инхибирати секрецију инсулина, глукагона и хормона из карциноидних ћелија. Зато се користи за лечење метастатских карциноидних тумора и карцинома Лангерханцових острваца панкреаса.

# 5. Хормони

## Стероидни хормони



Медроксипрогестерон ацетат

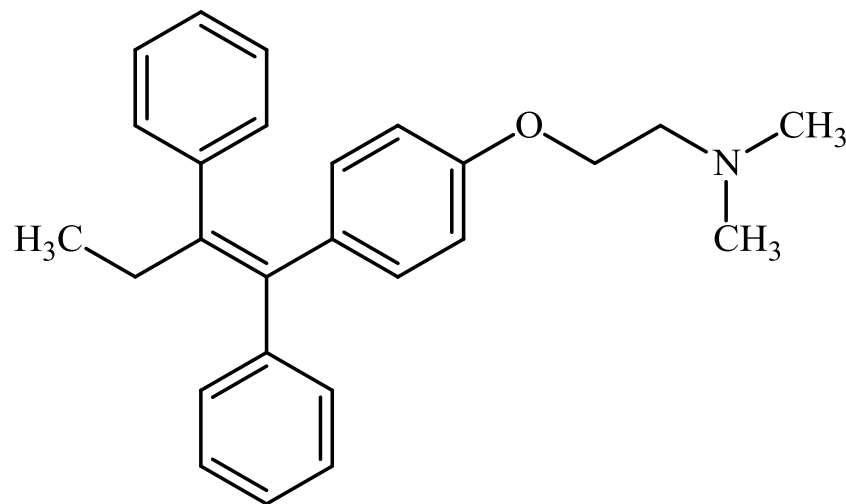


Меленгестрол

Прогестагени који се користе у терапији неоплазми ендометријума и бубрега.

# 5. Хормони

## Антиестрогени

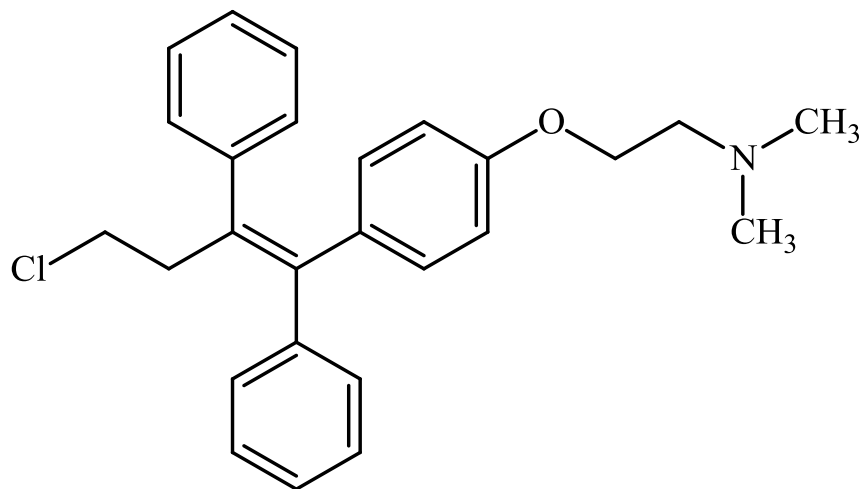


Тамоксифен

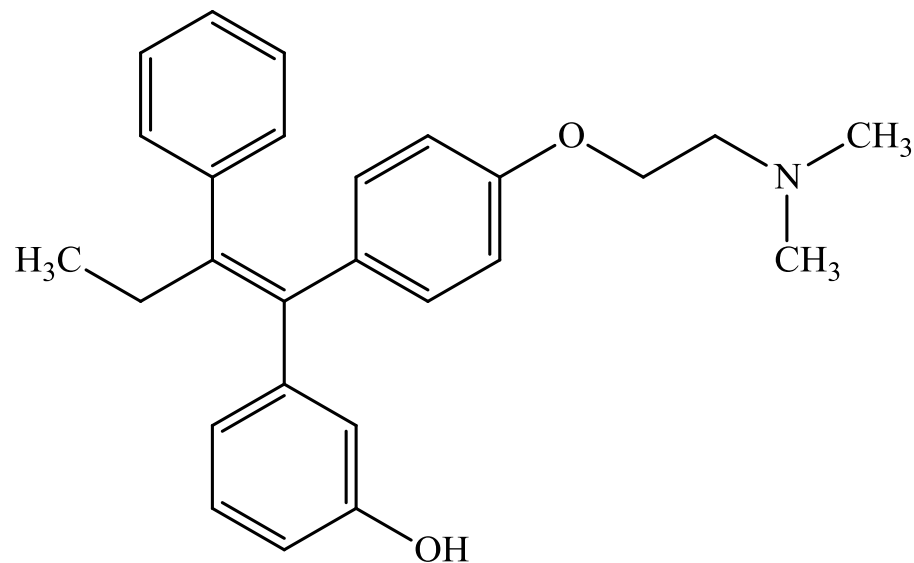
Тамоксифен је антиестроген који се примењује у лечењу рака дојке жена у постменопаузи. *Z*-изомер се користи у терапији док *E*-изомер не показује антиестрогену активност.

## 5. Хормони

### Антиестрогени



Торемифен

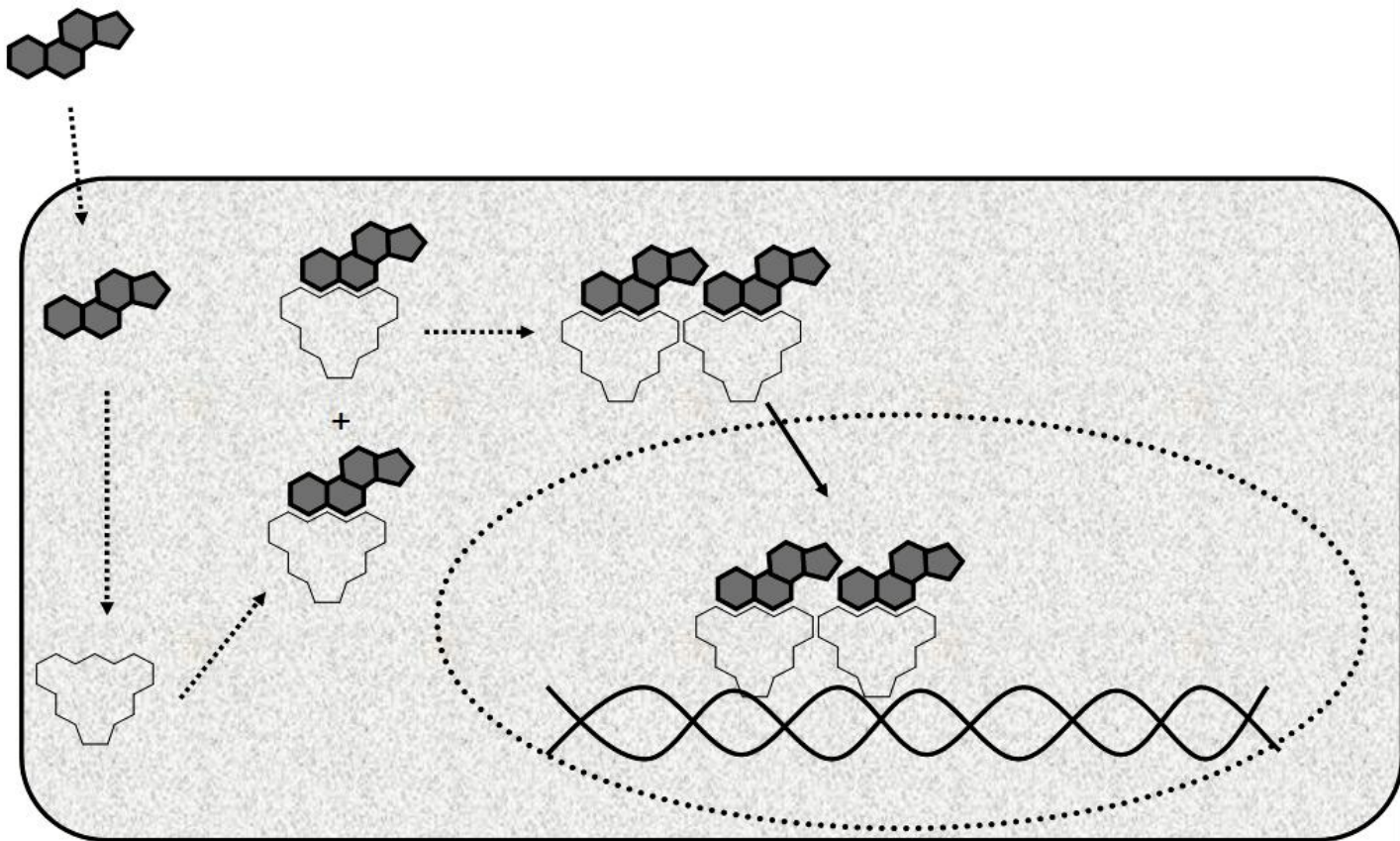


Дролоксифен

**Торемифен** и **дролоксифен** су структурни аналози тамоксифена, антагонисти естрогених рецептора, користе се као антинеопластици.

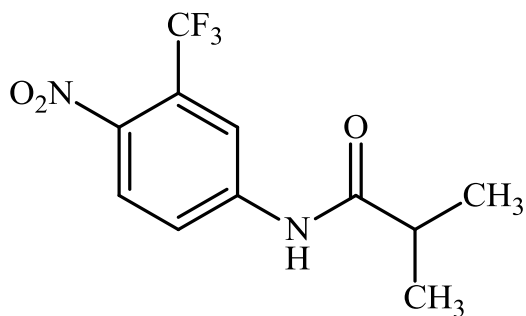
# 5. Хормони

## Андрогени

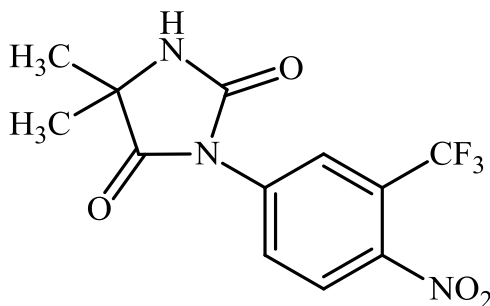


## 5. Хормони

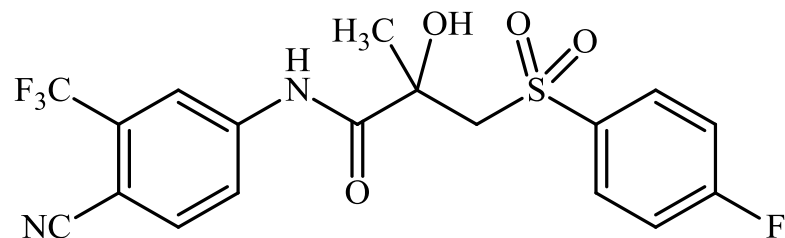
### Антиандрогени (нестероидне структуре)



Флутамид



Нилутамид



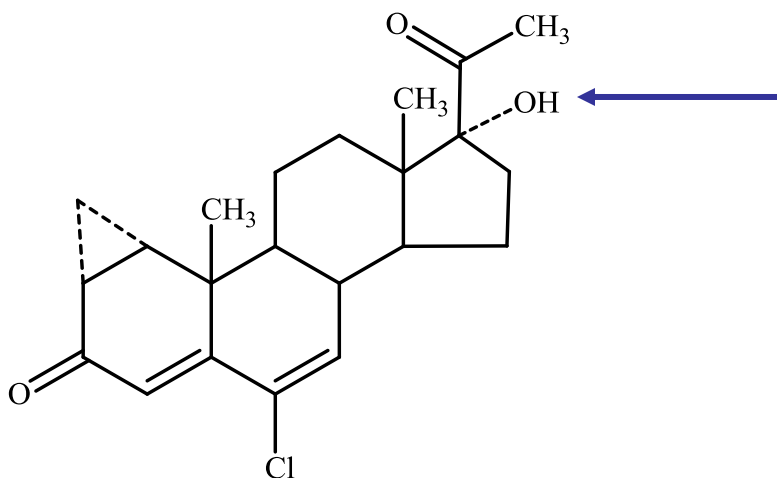
Бикалутамид

**Флутамид** има кратак ефекат и делује хепатотоксично, па је зато извршена модификација структуре и добијен је **бикалутамид**, који има много дужи ефекат (примењује се једном дневно) и мању токсичност. Примена **нилутамида** је прилично ограничена због нежељених ефеката. Сви лекови из ове групе се превасходно користе као антинеопластици код канцера простате.

# 5. Хормони

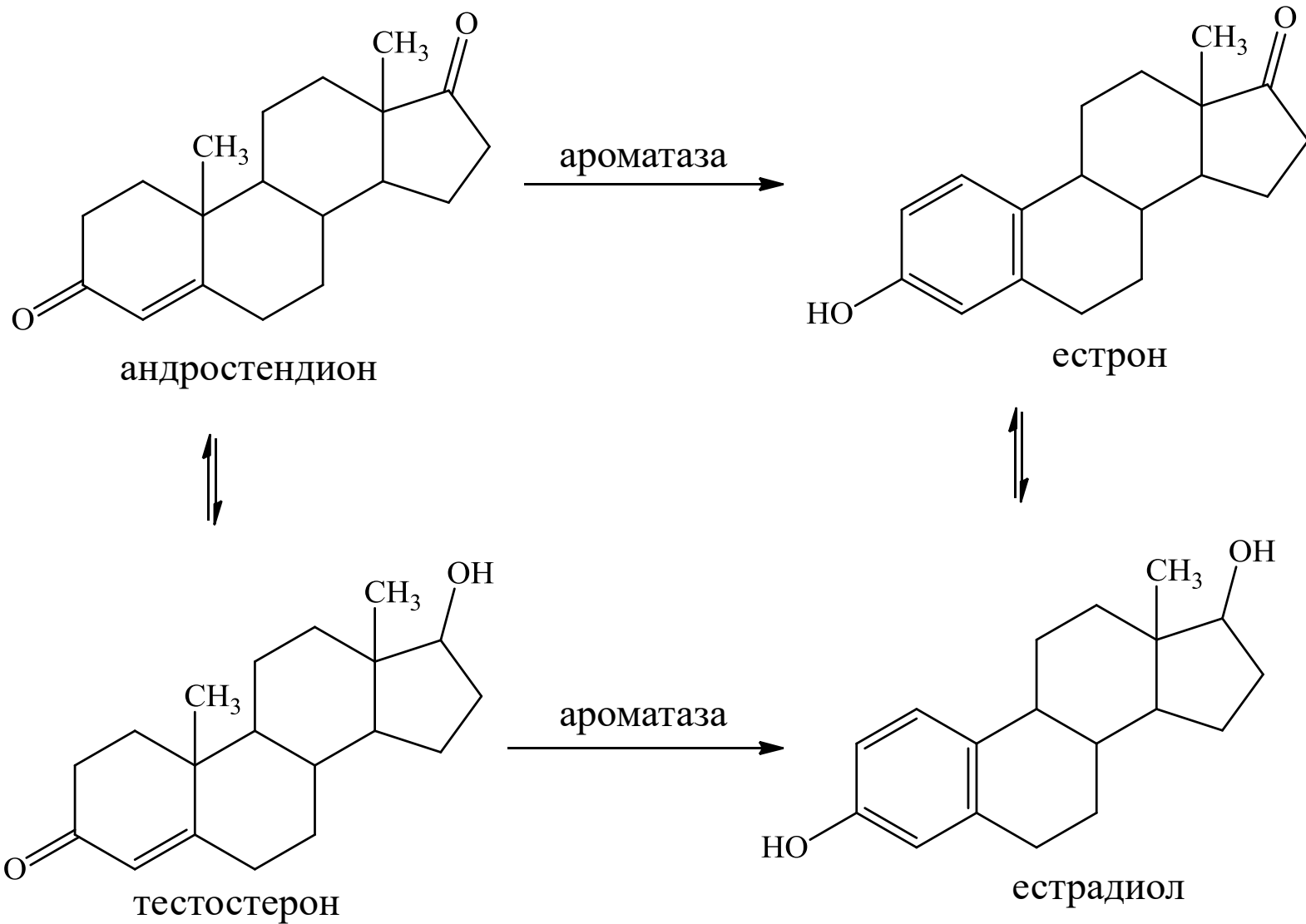
## Антиандрогени (стероидне структуре)

Ципротерон



Ципротерон-ацетат је дериват прегнана, који поред антиандрогене поседује и прогестагену активност. Он ступа у конкуренцију са 5 $\alpha$ -дихидротестостероном за место везивања на рецептору. У зависности од дозе користи се у терапији акни и маскулинизације, као и у лечењу карцинома простате.

## 5. Хормони

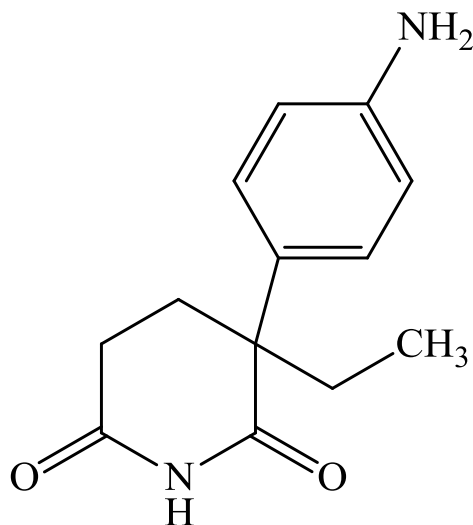




# 5. Хормони

## Инхибитори ароматазе

Неселективни инхибитор ароматазе



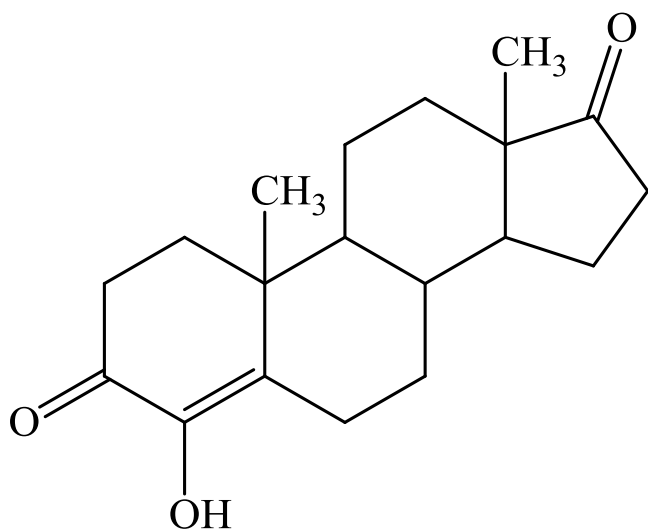
Аминоглутетимид

Аминоглутетимид је неселективни инхибитор ароматазе, инхибира и конверзију холестерола у прегненолон па истовремено блокира синтезу стероидних хормона у кори надбубрега.

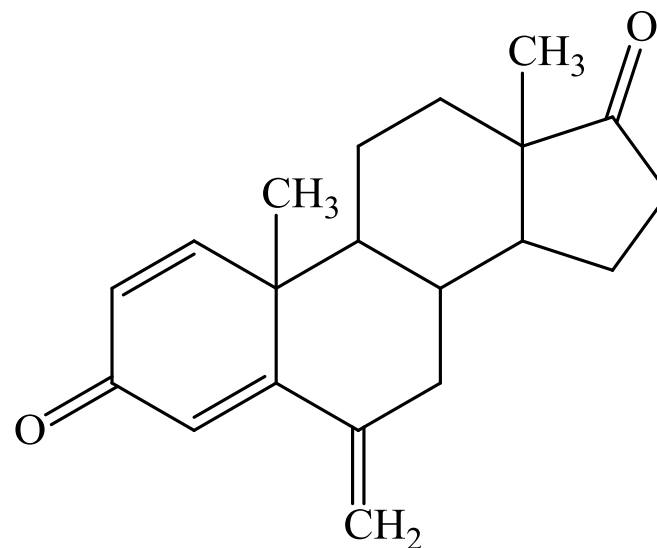
# 5. Хормони

## Инхибитори ароматазе

Селективни стероидни инхибитори ароматазе



Форместан



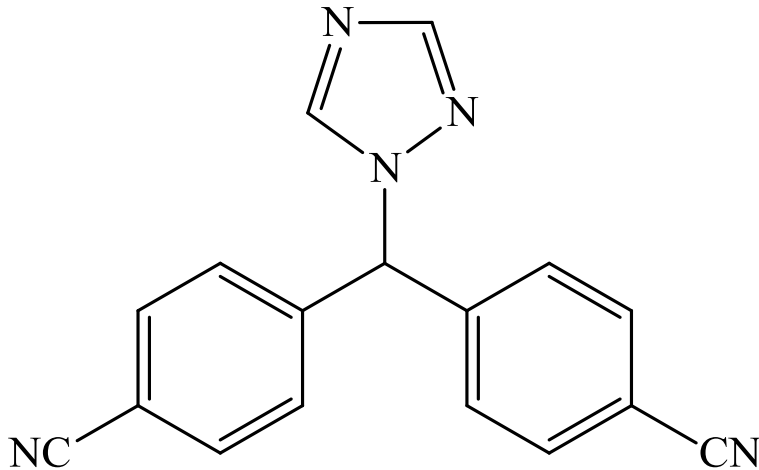
Ексеместан

Форместан и ексеместан су два инхибитора ароматазе који се користе у терапији терминалног стадијума канцера дојке код жена у постменопаузи.

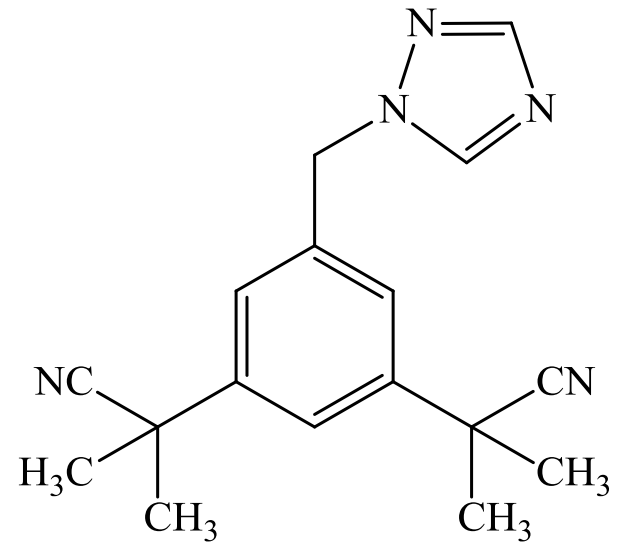
# 5. Хормони

## Инхибитори ароматазе

Селективни нестероидни инхибитори ароматазе



Летрозол



Анастрозол

Супституисани триазоли (летрозол, анастрозол) су најзначајнији високо ефикасни нестероидни инхибитори ароматазе. Компаративне клиничке студије су показале одређену предност ових лекова над тамоксифеном у терапији узнапредовалих карцинома дојке код жена у постменопаузи.

## 6. Остали цитостатици

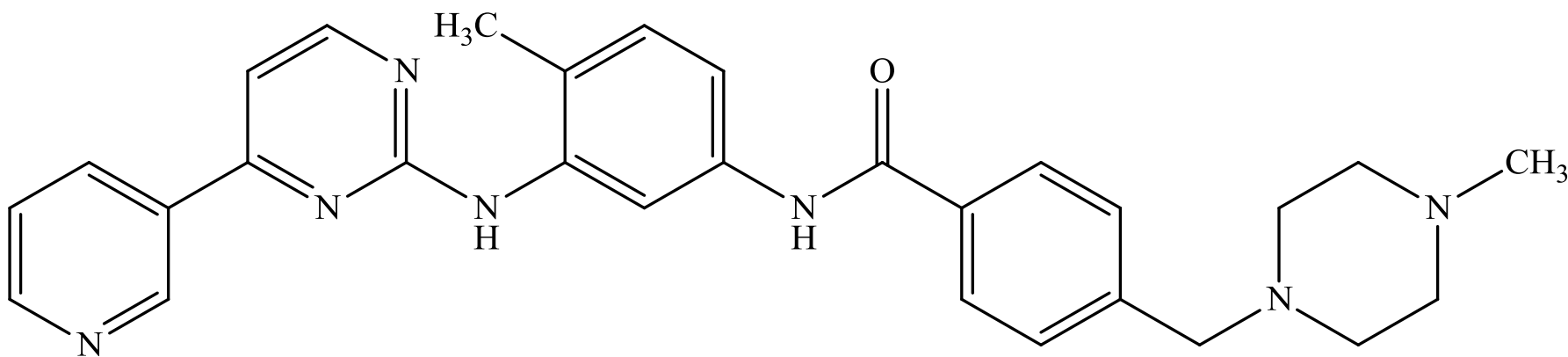
### Имунотерапија

Стимулација имуног система је један од допунских начина лечења малигних болести.

- Интерферони
- Интерлеукини
- Инхибитори ангиогенезе
- Моноклонска антитела

## 6. Остали цитостатици

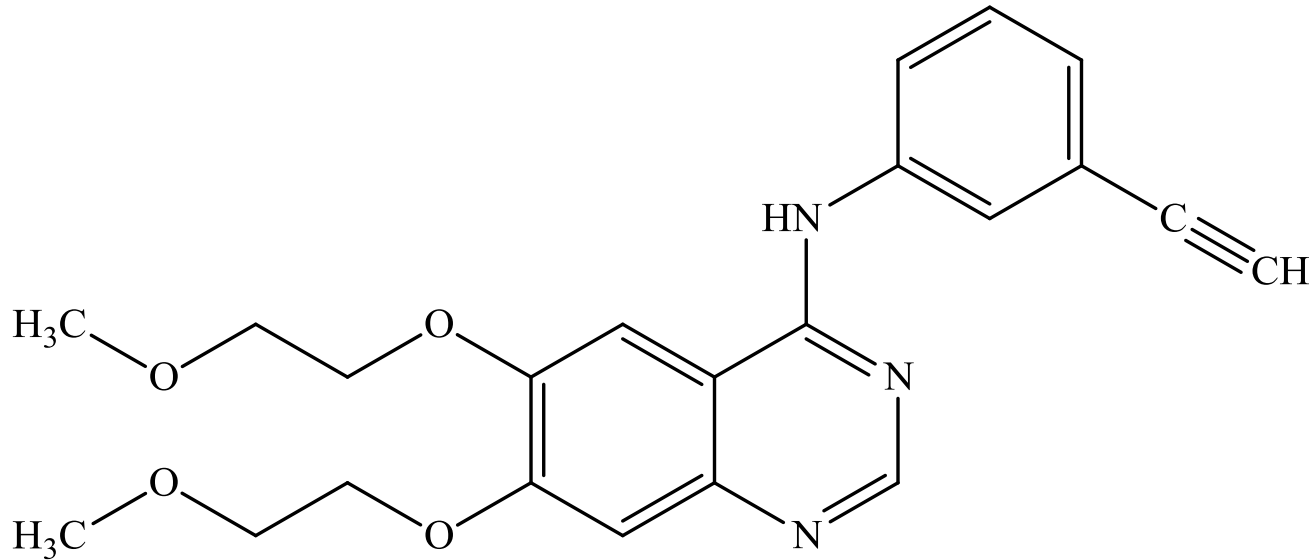
Иматиниб је инхибитор тирозин-киназе. Припада групи новијих антинеопластика који се означавају као инхибитори трансдукције сигнала. Иматиниб инхибира специфичну тирозин-киназу, чије присуство је утврђено у хроничној мијелоидној леукемији. Примењује се *per os*.



Иматиниб

## 6. Остали цитостатици

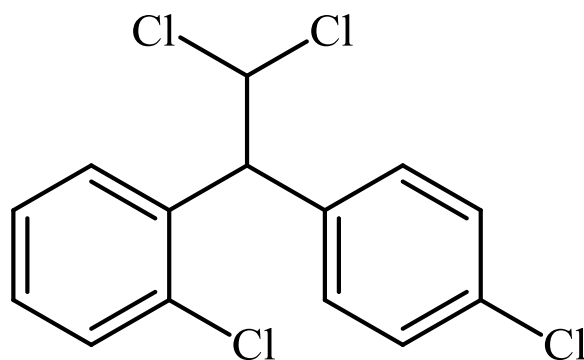
Ерлотиниб је инхибитор тирозин-киназе која представља интрацелуларни део трансмембранског рецептора за епидермални фактор раста. Добро се подноси, изазива само осип и дијареју.



Ерлотиниб

## 6. Остали цитостатици

**Митотан** је селективни антинеопластик. Испољава директну цитотоксичну активност према ћелијама коре надбубрега, где доводи до иреверзибилног оштећења митохондрија. Митотан се користи у терапији адренкортикалног карцинома.

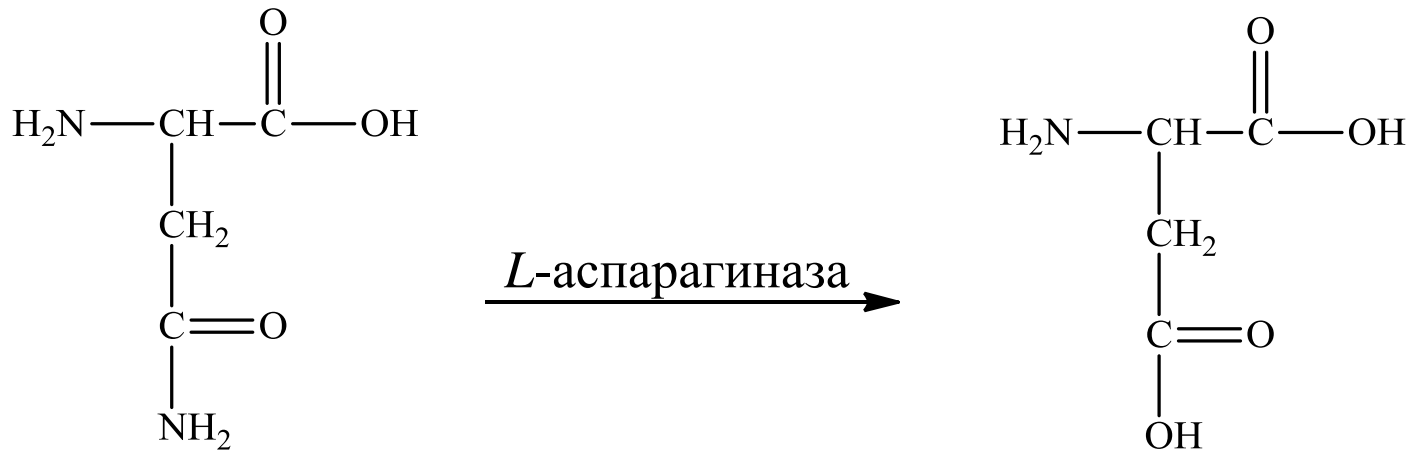


Митотан

**Хидроксиуреа** је активна код брзопролиферушућих ћелија. Инхибира рибонуклеотиддифосфат-редуктазу. Примењује се орално. Користи се за лечење хроничне мијелоидне леукемије.

## 6. Остали цитостатици

*L*-аспарагиназа је ензим бактеријског порекла који претвара аспарагин у аспарагинску киселину и тиме проузрокује недостатак аспарагина. Када се примени интравенски, он остаје у крвотоку и доводи до недостатка аспарагина. Пошто ћелије акутне лимфобластне леукемије не могу саме да синтетишу аспарагин и зависе од аспарагина из крви, оне остају без те аминокиселине и не могу да се деле.



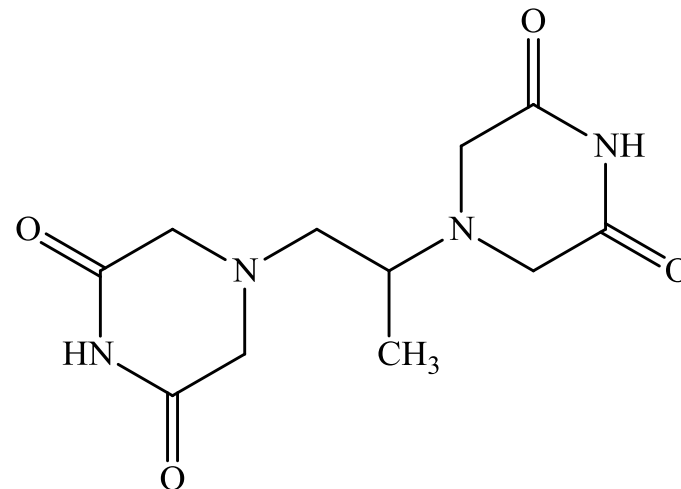


# Резистенција на цитостатике

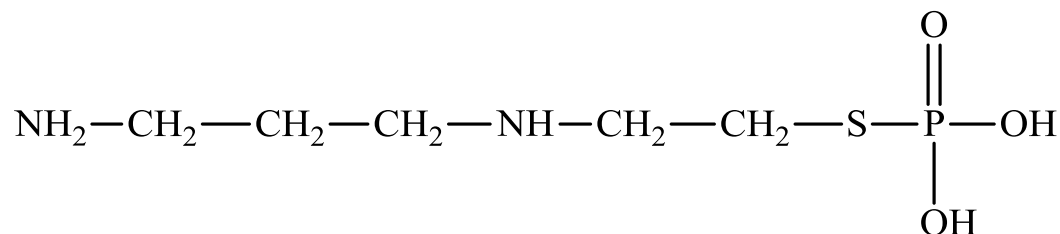
1. Смањено накупљање лека у ћелијама
2. Смањење количине лека које ћелија преузима
3. Недовољна активација лека
4. Повећана инактивација
5. Повећана концентрација циљног ензима
6. Брз поправак лезија узрокованих леком
7. Измењена активност циљног ензима

# Нежељена дејства цитостатика

- Мучнина и повраћање
- Супресија костне сржи
- Хиперурикемија
- Кардиотоксичност
- Токсичност на уринарни тракт
- Оштећење јетре
- Оштећење плућа



дексразоксан



амифостин