

Методическая разработка

для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и
фармацевтического факультетов

Тема: «Противоопухолевые средства»

Составители:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Н.Б. Дмитриева

профессор кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н. Г.В. Кукушкин

Москва, 2025

Глава 6. Противоопухолевые средства

Основными направлениями лечения злокачественных новообразований являются:

- хирургическое вмешательство;
- радионуклидная (лучевая) терапия;
- медикаментозная терапия;
- иммунотерапия.

В данной главе будут рассмотрены фармакологические свойства основных противоопухолевых средств, применяемых с целью медикаментозного лечения, а также обсуждены принципиальные вопросы, связанные с их применением.

С целью проведения медикаментозной терапии злокачественных онкологических заболеваний применяют противоопухолевые ЛС 4-х основных классов:

- **цитотоксические ЛС** (непосредственно вызывают гибель опухолевых клеток);
- **гормоны и их антагонисты;**
- **модификаторы биологического ответа** (например, иммуномодулирующие ЛС);
- **таргетные ЛС** (связываются со специфическими молекулами опухолевых клеток).

Наиболее часто для лечения злокачественных заболеваний используются цитотоксические ЛС, синонимичное название которых «**химиотерапевтические противоопухолевые средства**». Важно отметить, что этот термин не применяется в отношении гормонов и их антагонистов, модификаторов биологического ответа или таргетных препаратов.

Медикаментозная терапия является методом выбора при диссеминированных злокачественных процессах (лейкозы, диссеминированные лимфомы и метастазы) и некоторых локализованных видов рака (хориокарцинома, рак яичка). Вместе с тем, подавляя или убивая злокачественные клетки, она играет важную роль в качестве дополнения к хирургическому лечению. В связи с этим в практику клинической онкологии введены понятия адъювантной и неоадъювантной терапии.

Адъювантная терапия (от лат. *adjuvans* – помогающий, поддерживающий) – воздействие на опухолевый процесс после радикальных операций. Она направлена на уничтожение отдаленных микрометастазов, повышение общей выживаемости пациентов, а также профилактику метастазирования и рецидивирования.

Неоадъювантная терапия проводится перед хирургическим этапом лечения. Целями ее применения являются частичная гибель опухолевых клеток и уменьшение массы опухоли, что позволяет сократить объем операции, а также улучшить прогноз.

Цитотоксические ЛС ингибируют пролиферацию опухолевых клеток на этапе прохождения ими фаз клеточного (митотического) цикла. В соответствии с этим все цитостатики подразделяют на **циклоспецифичные** (действуют в определенные фазы клеточного цикла) и **циклонеспецифичные** (действуют на всех фазах клеточного цикла).

Предполагается, что в идеале применение медикаментозной терапии, должно приводить к полному уничтожению опухолевых клеток и излечению. Гибель клеток под действием химиотерапевтических ЛС происходит в соответствии с кинетикой первого порядка, т.е. в процессе одного курса химиотерапии погибает только строго определенная часть злокачественных клеток. Это диктует необходимость проведения повторных курсов противоопухолевого лечения (обычно каждые 3-4 недели – период, в течение которого восстанавливаются показатели лейкоцитов и тромбоцитов).

Существует ряд факторов, снижающих эффективность противоопухолевых ЛС. Одним из них является **резистентность**. Частично механизмы резистентности похожи на таковые у бактерий и могут сочетаться: нарушение проникновения в клетку, активация систем детоксикации (цитохром P450), видоизменение внутриклеточных мишеней связывания, увеличение инактивации ЛС, уменьшение активации пролекарств, увеличение выведения из клетки (экспрессия генов Р-гликопротеина и др.), репарация ДНК, снижение восприимчивости к апоптозу. Для преодоления резистентности опухолевых клеток обычно используют комбинации противоопухолевых средств с разными механизмами действия.

Химиотерапевтические противоопухолевые средства являются одними из самых токсичных веществ, которые назначаются в лечебных целях. Они имеют самую малую широту терапевтического действия равную 1. Это обусловлено низкой избирательностью в отношении опухолевых клеток и действием на клетки быстро обновляющихся тканей, включая костный мозг, кишечник (слизистая оболочка), волосяные фолликулы, гонады.

Таблица 6-1. **Классификация противоопухолевых средств**

Группы	Препараты
I. Цитотоксические ЛС	
1. Алкилирующие соединения	
<ul style="list-style-type: none"> • хлорэтиламины • производные нитрозомочевины • соединения платины 	Циклофосфамид Кармустин Карбоплатин
2. Антиметаболиты	
<ul style="list-style-type: none"> • антагонисты фолиевой кислоты • антагонисты пурина • антагонисты пиримидина 	Метотрексат Меркаптопурин Фторурацил
3. ЛС природного происхождения	
3.1 Противоопухолевые антибиотики (антрациклины)	Доксорубин
3.2 ЛС растительного происхождения	
<ul style="list-style-type: none"> • алкалоиды барвинка розового • таксаны • камптотецины • подофиллотоксины 	Винбластин Паклитаксел Иринотекан Этопозид
3.3 Ферменты и антиферменты	Аспарагиназа Анастрозол
II. Гормоны и их антагонисты	
Глюкокортикостероиды Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона Антагонисты эстрогенов Антагонисты андрогенов	Преднизолон Гозерелин Тамоксифен Флутамид
III. Модификаторы биологического ответа	
Цитокины	Интерферон альфа-2b
Ингибиторы иммунных контрольных точек	Ипилимумаб
IV. Таргетные ЛС	
Моноклональные антитела	Трастузумаб, Ритуксимаб
Ингибиторы малых молекул (ингибиторы тирозинкиназы)	Иматиниб

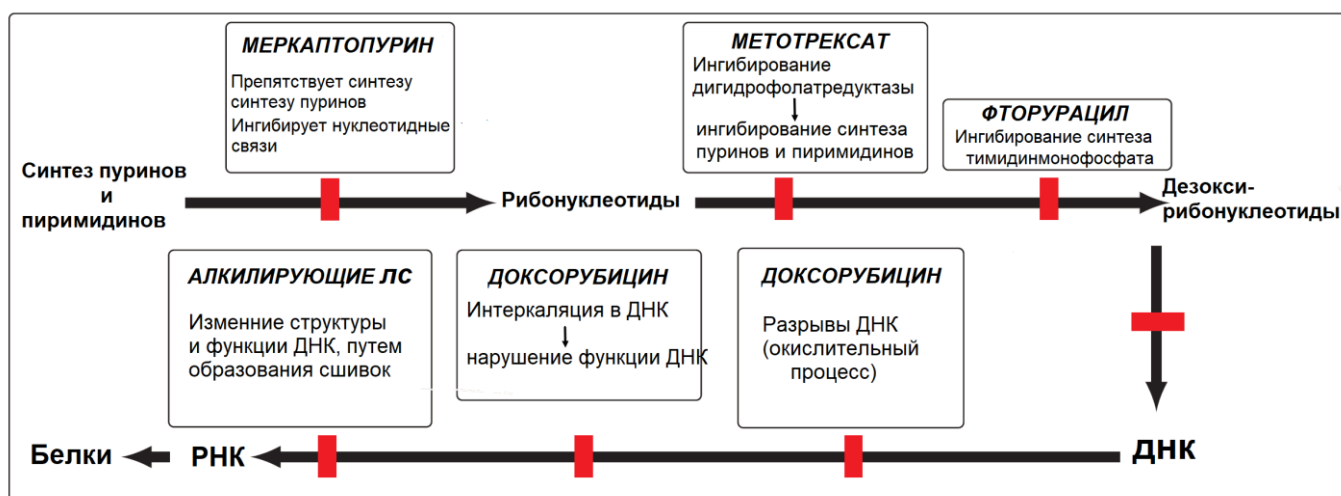


Рисунок 6-1. **Примеры химиотерапевтических средств, влияющих на РНК и ДНК**

I. Цитотоксические ЛС

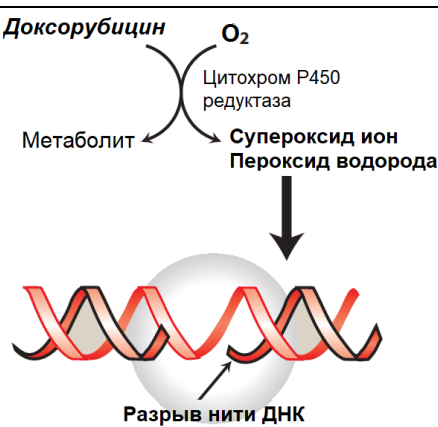
Таблица 6-2. «Алкилирующие соединения»

Группа	Алкилирующие соединения		
Препараты	Циклофосфамид	Кармустин	Карбоплатин
Механизм действия	Алкилируют ДНК и нарушают ее матричные функции		
Применение	Острый и хронический лейкоз, неходжкинская лимфомы, рак молочной железы и яичников, нейробластома	Лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, множественная миелома Высоколипофилен → хорошее проникновение через ГЭБ → опухоли мозга	Рак яичка и яичников, эндометрия и мочевого пузыря, легких, желудка и пищевода, опухоли головы и шеи, холангиокарцинома
Побочные эффекты	Геморрагический цистит, вторичная малигнизация	Интерстициальные заболевания легких, интерстициальный нефрит, гепатотоксичность	Периферическая нейропатия, нефротоксичность

Таблица 6-3. «Антиметаболиты»

Группы	Антагонисты фолиевой кислоты	Антагонисты пурина	Антагонисты пириимидина
Препараты	Метотрексат	Меркаптопурин	Фторурацил
Механизм действия	Угнетает дигидрофолатредуктазу, нарушает синтез тимидилата и пуриновых нуклеотидов, необходимых для синтеза ДНК и РНК	Препятствует включению пуринов в полинуклеотиды, угнетает ферменты, участвующие в превращении пуринов	Ингибирует тимидилатсинтазу и нарушает синтез пириимидинов
Применение	Неходжкинская лимфома, острый лимфобластный лейкоз, хориокарцинома, опухоли головы и шеи, рак легкого и молочной железы	Острый лимфобластный лейкоз	Гастроэзофагеальный, колоректальный, гепатоцеллюлярный рак, опухоли молочной железы, головы и шеи
Побочные эффекты	Метотрексат, меркаптопурин – гепатотоксичность; фторурацил – ладонно-подошвенный синдром (дерматит, покалывание и онемение, гиперчувствительность к горячему).		

Таблица 6-4. «Противоопухолевые антибиотики»

Группа	Антибиотики (антрациклины)
Препарат	Доксорубицин
 <p>Доксорубицин + O₂ → Метаболит + Супероксид ион + Пероксид водорода (via Цитохром Р450 редуктаза)</p> <p>Разрыв нити ДНК</p>	<p>Механизм действия Нарушает матричные функции ДНК:</p> <ul style="list-style-type: none"> свободные радикалы кислорода связываются с ДНК, вызывая ее одно- и двухцепочечные разрывы; ингибирует топоизомеразу II*, нарушая репарацию ДНК; интеркалирует (встраивается) в молекулу ДНК. <p>Применение Острый лейкоз, ходжкинская и неходжкинская лимфома, саркомы мягких тканей и костей, рак яичников и мочевого пузыря</p> <p>Побочные эффекты Кардиотоксичность (тахикардия, аритмия, застойная сердечная недостаточность)</p>

Примечание: * Топоизомеразы играют важную роль в процессе репликации ДНК. Они являются ферментами, которые способны разрывать и соединять цепи молекулы ДНК. Топоизомераза I ответственна за разрезание и последующее соединение одной нити ДНК, топоизомераза II выполняет аналогичные функции для двухцепочечной ДНК. Ингибирование данных ферментов приводит к нарушению синтеза и функционирования ДНК.

Таблица 6-5. «Препараты растительного происхождения. Ингибиторы митотического веретена деления»

Группа	Алкалоиды барвинка розового	Таксаны
Препараты	Винбластин	Паклитаксел
	<p><u>Механизм действия</u></p> <p>Блокирует способность тубулина к полимеризации с образованием микротрубочек для веретена деления → нарушает деление клеток в М-фазе митоза («метафазный яд»).</p> <p><u>Применение</u></p> <p>Лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, саркома Капоши</p> <p><u>Побочные эффекты</u></p> <p>Нейротоксичность (периферическая нейропатия), синдром неадекватной секреции АДГ</p>	<p><u>Механизм действия</u></p> <p>Способствует полимеризации и стабилизации микротрубочек → микротрубочки чрезмерно стабильны и нефункциональны ⇒ невозможность десегрегации хромосом, гибель клетки</p> <p><u>Применение</u></p> <p>Рак яичников, молочной железы, немелкоклеточного рака легких, простаты, мочевого пузыря, опухоли головы и шеи</p> <p><u>Побочные эффекты</u></p> <p>Нейротоксичность (периферическая нейропатия)</p>

Таблица 6-6. «Препараты растительного происхождения. Ингибиторы топоизомераз»

Группа	Камптотецины	Подофиллотоксины
Препараты	Иринотекан	Этопозид
Механизм действия	Ингибирует топоизомеразу I	Ингибирует топоизомеразу II
Применение	Гастроэзофагеальный и колоректальный рак, немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легких	Немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легких, неходжкинская лимфома, рак желудка
Побочные эффекты	Ингибирование ацетилхолинэстеразы → холинергический синдром (диарея)	Гепатотоксичность

Таблица 6-9. «Противоопухолевые препараты: ферменты и антиферменты»

Группа	Ферменты	Ингибиторы
Препараты	Аспарагиназа	Анастрозол
Механизм действия	Гидролизует аспарагин, тормозит синтез белка в лейкозных клетках	Неселективный ингибитор ароматазы, прерывает синтез андрогенов и эстрогенов в подкожно-жировой клетчатке и в надпочечниках
Применение	Острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз (рецидивирующий), Т-клеточная лимфома, лимфосаркома	Ранний гормонозависимый рак молочной железы у женщин в менопаузе
Побочные эффекты	Аллергия, тошнота, рвота, гипоальбуминемия с отеками, ОПН, панкреатит, нарушение свертывания крови	Приливы, сухость влагалища, диарея, угнетение кроветворения, тромбоэмболия, аллергия

II. Гормоны и их антагонисты

Таблица 6-7. «Противоопухолевые гормональные ЛС»

Группа	Глюкокортикоиды	Аналог гонадотропин-рилизинг гормона
Препараты	Преднизолон	Гозерелин
Механизм действия	Лимфолитическое действие Дополнительные эффекты в онкологии: а) ↓ воспаление и отек, связанный с опухолью б) эйфорическое действие в) ↓ реакция гиперчувствительности, вызываемая определенными противоопухолевыми препаратами г) контроль гиперкальциемии д) противорвотное действие и ↑ антиэметического эффекта ондансетрона, метоклопрамида	При постоянном применении ингибирует выделение ЛГ ⇒ ↓ тестостерона у мужчин и эстрадиола у женщин
Применение	Острые лейкозы и лимфомы Назначение с учетом дополнительных эффектов	Рак предстательной железы, гормонозависимый рак молочных желез, фиброма матки
Побочные эффекты	Тахикардия, повышение АД, отеки и др. (см. «Стероидные противовоспалительные средства»)	Эректильная дисфункция, жар, отеки

Таблица 6-8. «Противоопухолевые препараты: антигормональные средства»

Группа	Антагонист андрогенов	Антагонист эстрогенов
Препараты	Флутамид	Тамоксифен
Механизм действия	Блокирует взаимодействие андрогенов с их рецепторами → регрессия опухолевых клеток и их гибель	Блокирует взаимодействие эстрогенов с их рецепторами → регрессия опухолевых клеток и их гибель
Применение	Рак предстательной железы	Эстрогензависимые опухоли молочной железы
Побочные эффекты	Гинекомастия, боль в области грудных желез	Жар, рвота, возможны вагинальные кровотечения

III. Модификаторы биологического ответа

Таблица 6-9. «Модификаторы биологического ответа. Цитокины»

Группа	Цитокины
Препараты	Интерферон альфа-2b
Механизм действия	Замедляет рост опухоли, вызывая остановку клеточного цикла, стимулирует апоптоз и дифференцировку; способствуют активации иммунных клеток (Т-лимфоциты, НК), ингибирует ангиогенез. Антипролиферативная активность является результатом регуляции экспрессии генов, которая инициируется путем передачи сигнала и транскрипционной активацией JAK-STAT.
Применение	Волосатоклеточный лейкоз, почечно-клеточного рак, меланома
Побочные эффекты	Гриппоподобный синдром, гематотоксичность, повышение уровня трансаминаз, депрессия

Одним из механизмов, позволяющих опухолевым клеткам неконтролируемо делиться, является их уклонение от иммуннадзора, то есть устранение их распознавания иммунной системой.

Для активации Т-лимфоцитов требуется два сигнала. Первый инициируется связыванием Т-клеточного рецептора с антигеном, представляемого антигенпрезентирующими клетками (antigen presenting cells, APC) через главные комплексы гистосовместимости (MHC I и II). Второй сигнал генерируется, когда костимулирующий рецептор Т-клетки – CD28 связывается с подтипами лиганда B7 (CD80 и CD86) на APC. Возникающая в результате двойная передача сигналов вызывает изменения, включая пролиферацию Т-клеток и высвобождение цитокинов, запуская, а затем усиливая иммунный ответ. В свою очередь после активации Т-клеток экспрессируется CTLA-4 и конкурирует с CD28 за связывание CD80 и CD86 APC, но со значительно более высоким сродством, тем самым подавляя или деактивируя Т-клетку. В норме это представляет собой естественный гомеостатический механизм. Опухолевые клетки способны стимулировать экспрессию CTLA-4 на лимфоцитах и таким образом избежать иммуннадзорных функций лимфоцитов. В связи с этим используются терапевтические стратегии, направленные на восстановление противоопухолевого иммунного ответа. Одной из них является устранение иммунного «тормоза» путем блокады взаимодействия между CTLA-4 и соответствующими лигандами на APC (рис. 6–1). Таким образом, восстанавливается контроль иммунной системы против повреждающего действия опухолевых клеток.

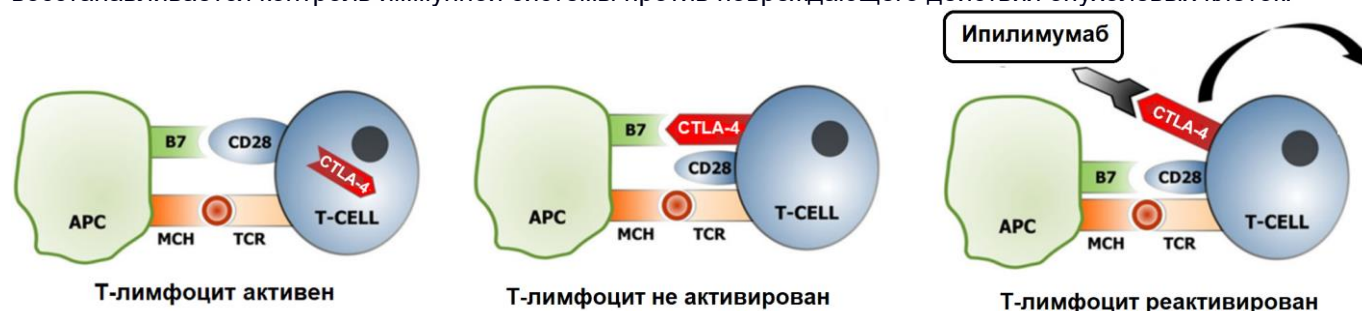


Рисунок 6-1. Активации, ингибирования и реактивации Т-клеток с участием CTLA-4 и антителом против него

Таблица 6-10. « **Модификаторы биологического ответа. Ингибиторы контрольных иммунных точек** »

Группа	Ингибиторы контрольных иммунных точек
Препарат	Ипилимумаб
Механизм действия	Связывается с CTLA-4 и устраняет его тормозное действие на цитотоксические Т-лимфоциты
Применение	Меланома, почечно-клеточный рак, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиома
Побочные эффекты	Иммуноопосредованные нежелательные реакции: колит, диарея, кожная сыпь, зуд, эндокринопатии (гипофизит)

IV. Таргетные лекарственные средства

Таблица 6-11. «Таргетные ЛС. Моноклональные антитела»

Группа	Моноклональные антитела	
	Трастузумаб	Ритуксимаб
Механизм действия	Специфически связывается с рецепторами HER-2* → ↓ пролиферация опухолевых клеток с гиперэкспрессией HER-2	Специфически связываясь с трансмембранным антигеном CD20 на пре-В-лимфоцитах и зрелых В-лимфоцитах, индуцирует лизис В-клеток
Применение	Метастазирующий рак молочной железы (с опухолевой гиперэкспрессией HER-2), аденокарцинома желудка	В-клеточная лимфома (но не Ходжкина), фолликулярная лимфома, хронический лимфолейкоз
Побочные эффекты	Диспепсия, отечный синдром, одышка, сердечная недостаточность, угнетение кроветворения, артралгия, миалгия, аллергия	Сердечная недостаточность, отеки, аритмии, дизурия, почечная недостаточность, нарушение свертывания крови, аллергия

* HER-2 (human epidermal growth factor receptor-2, эпидермальный фактора роста человека 2-го типа). Гиперэкспрессия → внутриклеточная активация тирозинкиназы → онкогенная передача сигналов (до 30% случаев рака молочной железы).

Таблица 6-12. «Таргетные ЛС. Ингибиторы малых молекул»

Группа	Ингибиторы тирозинкиназы
Препарат	Иматиниб
<p>Y - тирозин P - фосфат</p> <p>Эффектор</p>	<p><u>Механизм действия</u> Конкурентно ингибирует участок связывания BCR-ABL тирозинкиназы с АТФ → апоптоз BCR-ABL-положительных клеточных линий</p> <p><u>Применение</u> Хронический миелолейкоз (ХМЛ)*</p> <p><u>Побочные эффекты</u> Гепатотоксичность, брадикардия, ↑ интервала QT, пневмонит, гипергликемия.</p>

* ХМЛ возникает в результате злокачественной трансформации и клональной пролиферации плюрипотентных стволовых клеток, приводящей к гиперпродукции зрелых и незрелых гранулоцитов. Развитие ХМЛ связывают с наличием аномального обмена генетическом материалом между 9-й и 22-й хромосомами, в результате которого образуется «филадельфийская хромосома» (22-я хромосома, несущая в себе слитый ген ABL-BCR, кодирующий химерный белок – тирозинкиназу, стимулирующий неконтролируемое деление клеток гранулоцитарного ряда).

Влияние противоопухолевых препаратов на клеточный цикл

Выделяют противоопухолевые ЛС, действующие специфично и неспецифично на фазы клеточного цикла.

Циклоспецифичные препараты более эффективны при лечении опухолей с высоким темпом роста (лейкозы, лимфомы).

Циклонеспецифичные препараты, многие из которых связываются с ДНК и вызывают ее повреждение, могут быть использованы при лечении опухолей как с высоким, так и с низким темпом роста.

<p>G₀ – фаза покоя G₁ – фаза начального роста (синтез РНК и белков) S – фаза репликации ДНК G₂ – фаза подготовки к митозу (синтез белков) M – фаза митоза</p>	<p><u>Циклоспецифичные ЛС</u></p> <p>а) М-фаза: 1. _____ 2. _____</p> <p>б) S-фаза: 1. _____ 2. _____</p> <p>в) G₂-фаза _____</p> <p><u>Циклонеспецифичные ЛС</u></p> <p>1. _____</p> <p>2. _____</p> <p>3. _____</p>
--	--

Таблица 6-13. **Общие побочные эффекты противоопухолевых ЛС**

I. Влияние на быстро пролиферирующие ткани	
Действие на ткани	Клинические проявления
1. Миелосупрессия (угнетение костномозгового кроветворения мозга)	Лейко-, эритро-, тромбоцитопения ⇒ инфекции, апластическая анемия, кровотечение
2. Иммуносупрессия	Инфекции, включая оппортунистические грибковые, бактериальные и вирусные (<i>Candida</i> , пневмоцисты, ЦМВ и др.)
3. Желудочно-кишечный тракт	Стоматит, глоссит, эзофагит, проктит, язвы, диарея, мукозит
4. Кожа и волосы (повреждение волосяных фолликулов)	Алопеция, дерматит
5. Половые железы	Менструальная дисфункция (аменорея) и преждевременная менопауза у женщин. Нарушение сперматогенеза (олигоспермия) и бесплодие у мужчин.
6. Мутагенность, тератогенность, канцерогенность	Развитие лейкемии у пациентов, длительно получающих алкилирующие средства
II. Комбинированные эффекты (прямое центральное действие + влияние на быстро пролиферирующие ткани)	
1. Стимуляция рвотного центра и периферическое действие на ЖКТ	Тошнота и рвота (эметогенное действие)

Таблица 6-14. **Специфические или частые побочные эффекты некоторых ЛС и меры профилактики**

ЛС	Побочный эффект	Меры профилактики
Циклофосфамид	Геморрагический цистит	Месна → антидот акролеина (метаболита циклофосфамида), который оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку мочевого пузыря. При взаимодействии с акролеином образует стабильный нетоксичный тиоэфир.
Метотрексат	Гематотоксичность	Фолиевая кислота → устранение ее дефицита.
Доксорубин	Кардиотоксичность	Дексразоксан → механизм до конца не изучен, хелатирует железо и, таким образом, возможно, уменьшает количество его ионов, образующих комплексы с антрациклиновыми антибиотиками ⇒ ↓ образование супероксидных радикалов.
Иринотекан	Секреторная диарея	Атропин → устранение избыточной холинергической активности.

Вопросы по теме: «Противоопухолевые средства»

1. Классификация противоопухолевых средств.
2. **Алкилирующие соединения.** Препарат, механизм его действия, спектр активности (применение) и побочные эффекты.

3. **Антиметаболиты. Препараты, механизмы их действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.**
4. **Противоопухолевые антибиотики.** Препарат, механизм его действия, спектр активности (применение) и побочные эффекты.
5. **Препарат растительного происхождения,** механизм его действия, спектр активности (применение) и побочные эффекты.
6. **Гормоны и их антагонисты,** механизмы противоопухолевого действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.
7. **Моноклональные антитела,** механизмы противоопухолевого действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.
8. **Другие противоопухолевые средства** (фермент, ингибитор протеаз, интерферон, ингибиторы контрольных точек), механизмы противоопухолевого действия, спектры активности (применение) и побочные эффекты.
9. Влияние противоопухолевых средств на клеточный цикл. Назовите циклоспецифичные и циклонеспецифичные препараты.
10. Назовите побочные эффекты, характерные для всех цитостатиков.
11. Назовите побочный эффект, наиболее характерный для доксорубина и препарат, используемый с целью профилактики этого осложнения.
12. Укажите противоопухолевый препарат, относящийся к алкилирующим соединениям:
1) метотрексат; 2) меркаптопурин; 3) циклофосфамид; 4) фторурацил; 5) доксорубин
13. Укажите противоопухолевые препараты, относящиеся к классу антиметаболитов:
1) винбластин; 2) метотрексат; 3) фторурацил; 4) меркаптопурин; 5) циклофосфан
14. Укажите антибиотик, используемый для лечения опухолей:
1) бензатин бензилпенициллин; 2) рифампицин; 3) гентамицин; 4) доксорубин;
5) эритромицин
15. Укажите моноклональные антитела, применяемые в онкологии:
1) флутамид; 2) тамоксифен; 3) трастузумаб; 4) анастрозол; 5) ритуксимаб
16. Укажите антигормональный препарат, эффективный при раке предстательной железы:
1) ритуксимаб; 2) тамоксифен; 3) преднизолон; 4) флутамид; 5) анастрозол
17. Укажите противоопухолевый препарат, используемый в клинике преимущественно в комбинациях с другими цитостатиками для усиления их действия, т.к., задерживая все делящиеся клетки в митозе, он осуществляет синхронизацию популяции опухолевых клеток (так называемый «метафазный яд»):
1) винбластин; 2) циклофосфамид; 3) фторурацил; 4) метотрексат; 5) преднизолон
18. Укажите осложнения, характерные для противоопухолевых препаратов-цитостатиков:
1) угнетение костномозгового кроветворения
2) поражение эпителия ЖКТ
3) угнетение сперматогенеза
4) поражение волосяных луковиц и выпадение волос
5) иммуностимуляция
19. Укажите фазу клеточного цикла, избирательно подавляемую винбластином:
1) избирательно S; 2) избирательно M; 3) S, G₁, G₂; 4) S, M; 5) S, G₂, M
20. Для какого ЛС в качестве побочного эффекта характерно развитие ладонного-подошвенного синдрома:
1) доксорубин; 2) паклитаксел; 3) фторурацил; 4) циклофосфамид; 5) иринотекан
21. Для какого ЛС в качестве побочного эффекта характерно развитие геморрагического цистита:
1) доксорубин; 2) циклофосфамид; 3) иринотекан; 4) аспарагиназа; 5) ипилимумаб
22. Укажите ЛС, устраняющий тормозное действие опухолевых клеток на цитотоксические Т-лимфоциты, относящийся к группе ингибиторов контрольных иммунных точек:
1) меркаптопурин; 2) кармустин; 3) ипилимумаб; 4) паклитаксел; этопозид
23. Укажите антигормональный препарат эффективный при эстрогензависимой опухоли молочной железы у женщин в менопаузе:
1) флутамид; 2) преднизолон; 3) аспарагиназа; 4) тамоксифен; 5) анастрозол

Ситуационные задачи

Задача 1. Во время проведения курса химиотерапии лимфолейкоза у молодого человека стали отмечаться повышение артериального давления, отеки, тахикардия; появились слабость, раздражительность, нарушения сна, боли в эпигастральной области.

1. Укажите, какой из перечисленных ниже противоопухолевых препаратов мог вызвать указанные нежелательные реакции:

1. Метотрексат
2. Доксорубин
3. Винбластин
4. Циклофосфан
5. Преднизолон

2. К какой группе противоопухолевых средств относится выбранный вами препарат?

3. Укажите основные механизмы развития данных симптомов у пациента.

Задача 8. Пациенту Б. с острым лейкозом с целью повышения эффективности терапии назначили препарат, который задерживая все делящиеся клетки в митозе, осуществляет синхронизацию популяции опухолевых клеток (так называемый «метафазный яд»).

1. Назовите препарат.

2. К какой группе противоопухолевых средств он относится?

3. Укажите побочные эффекты, которые он может вызвать.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	– антибиотик
АБП	– антибактериальные препараты
АЛТ	– аланинтрансаминаза
АСТ	– аспартаттрансфераза
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВДП	– верхние дыхательные пути
ВПГ	– вирус простого герпеса
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИАИ	– интраабдоминальные инфекции
ИБЛ	– ингибиторы бета лактамаз
ИДП	– инфекции дыхательных путей
ИКМТ	– инфекции кожи и мягких тканей
ИМВП	– инфекция мочевыводящих путей
ИППП	– инфекции, передающиеся половым путем
КМТ	– кожа и мягкие ткани
КФК	– креатинфосфокиназа
МБТ	– микобактерии туберкулеза
МЛУ	– множественная лекарственная устойчивость
МЛУ-ТБ	– туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
МВП	– мочевыводящие пути
MSSA	– метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
MRSA	– метицилиночувствительный <i>S. aureus</i>
НДП	– нижние дыхательные пути
НК	– нуклеиновая кислота
ОПН	– острая почечная недостаточность

ПАБК	– аминокислота
ПАСК	– парааминосалициловая кислота
ПТС	– противотуберкулёзные средства
ПЭ	– побочные эффекты
САП	– сульфаниламидные препараты
СКВ	– системная красная волчанка
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦНС	– центральная нервная система
<i>C. difficile</i>	– <i>Clostridium difficile</i>
<i>H. pylori</i>	– <i>Helicobacter pylori</i>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бертрам К. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. Том.1 / Пер. с англ. – 2-е издание, перераб. и доп. – М.; СПб.: Издательство Бином – Издательство «Диалект», 2007. – 648 с., ил.
2. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю.Б. Белоусов– 3-е изд., испр. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 872 с.: ил.
3. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г. Гилмана, редакторы Дж. Хардман, и Л. Лимберд. Пер с англ. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
4. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепехина, В.И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с.
5. Клиническая фармакология: Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. – 5-е издание, исправ. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 1024 с.
6. Фармакология в вопросах и ответах / ред. Аманд Рамачандран: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина, В.Ю. Балабаньяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 560 с.
7. Фармакология: учебник / под. ред. Р.Н. Аляутдина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 1152 с.
8. Харкевич Д.А. Фармакология. 13-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 908 с.
9. B.G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A.J. Trevor. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination & Board Review – 12th ed. – McGraw-Hill Education, 2019. – 585 p.
10. Todd W. Vanderah. Katzung's Basic and Clinical Pharmacology. – 16th ed. – McGraw-Hill Education, 2023.
11. Brenner George M., Craig W. Stevens. Brenner and Stevens' Pharmacology. – 6th ed. – Elsevier saunder, 2023. – 594 p.
12. D.E. Golan, E.J. Armstrong, A.W. Armstrong. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. – 4th ed. – Wolters Kluwer, 2017. – 1020 p.
13. H.P. Rang, J.M. Ritter, R.J. Flower, G. Henderson. Rang & Dale's Pharmacology. – 9th ed. – Wolters Kluwer, 2020. – 755 p.
14. K. Whalen, R. Finkel, T. A. Panavelil. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 576 p.
15. K.D. Tripathi. Essentials of Medical Pharmacology – 8th ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, 2019. – 1064 p.
16. S. Lerchenfeldt. BRS Pharmacology – 7th ed. – Wolters Kluwer, 2019. – 352 p.
17. USMLE® STEP 1 Lecture Notes 2021: Pharmacology. – Kaplan, Inc., 2021. – 342 p.