

Новосибирский Государственный Университет
Кафедра Общей Химии

Платина и рак: биохимия, физиология, медицина.

Реферат студента II курса ФЕН И.С. Купрова



Новосибирск, 2000.

“Сей металл с начала света до сих времен совершенно оставался неизвестным, что без сомнения весьма удивительно.”

“Магазин натуральной истории, физики и химии”, 1790 г.

ВВЕДЕНИЕ

В 1747 г испанский математик Дон Антонио де Ульоа привез в Европу образцы тяжелого белого металла, найденного в золотых месторождениях Перу. Серебристые крупинки не плавилась в кузнечной печи, не раскалывались при ударах на наковальне, не растворялись в самых крепких кислотах и не тускнели под действием химикатов. Де Ульоа привез их как забавный феномен для исследования европейским химикам. Вокруг “упорного” металла немедленно разгорелись споры – простое ли это вещество, или же сплав известных металлов. В ту пору единственным известным элементом, обладающим сходной химической стойкостью, было золото. Однако сколько ни искали, золота в образцах металла не обнаруживалось. Более, того, плотность металлических крупинок оказалась выше плотности самого золота! Тугоплавкость и химическая стойкость были поистине удивительны. За внешнее сходство с серебром новый металл был иронично назван платиной (исп. platina – серебришко).

Первое практическое применение новому металлу в середине XVIII века нашли фальшивомонетчики – платина имеет высокую плотность и хорошо сплавляется с золотом и серебром, цена ее в те времена была намного ниже. Не зная способа определить подделку, испанское правительство объявило борьбу платиновой “порче”, но к 1778 году и само стало подмешивать более дешевую платину к золоту монет. Тогда же, около 1800 года, из платины начали изготавливать сосуды, сначала для перегонки и концентрирования кислот, затем и для лабораторных исследований. Свою основную теперь область применения – катализ, элемент №78 обрел относительно недавно, первые опыты по гидрированию на платиновом катализаторе относятся к концу XIX века¹.

Биологическая активность соединений платины была открыта “serendipitously” в 1967 году Розенбергом (Rosenberg) и сотрудниками.* При изучении роста *E.coli* в электрическом поле двух “инертных” платиновых электродов в растворе NH_4Cl было обнаружено, что бактерии сильно разрастаются в длину и перестают делиться. Причина этого явления (понятая, кстати, не сразу) заключалась в переходе некоторого количества платины с электродов в раствор в виде Pt^{2+} и Pt^{4+} с образованием комплексных соединений с аммиаком и ионами хлора. Последующие микробиологические исследования показали, что за наблюдавшийся Розенбергом эффект отвечает комплекс $\text{cis-}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$, образуемый двухвалентной платиной в условиях эксперимента.

* Традиционная активность – “токсично” – была известна и до нашей эры.

Дальнейшие исследования цисплатина – так позднее назовут этот комплекс – показали исключительно высокую способность останавливать рост клеток как про-, так и эукариот. Особенно сильным оказалось воздействие на клетки опухолей (изначально – саркомы у мышей), в некоторых случаях длительная терапия цисплатином полностью излечивала мышинный рак (с оговорками, об этом – далее). Цисплатин последовательно прошел все стадии клинических испытаний и в настоящее время является одним из наиболее действенных и широко применяемых препаратов в терапии рака у человека. Против некоторых опухолей процент излечения (полный лизис опухоли и метастаз) достигает 80%.²

До 70х годов прошлого столетия не было практически никаких данных о механизме воздействия цисплатина (и сходных по структуре соединений, синтезированных позже) на живые клетки. Общепринятый сейчас механизм, включающий нарушение репликации клеточной ДНК, был воссоздан силами нескольких сотен лабораторий в течение последних тридцати лет. Отрабатывалось несколько десятков гипотез относительно природы канцеролитического эффекта – от блокировки клеточной мембраны до модификации иммунитета. Прекрасный обзор доказательств принятого механизма и тупиковых вариантов на пути к нему сделан Робертсом и Томсоном³. Работа по выяснению деталей взаимодействия соединений платины с биомолекулами вообще и с ДНК в частности, продолжается в настоящее время, пример тому – недавний обзор Липперта⁴.

Настоящий реферат призван отразить в общих чертах современный взгляд на механизм действия платиносодержащих противоопухолевых препаратов и указать некоторые особенности конкретных типов соединений.

ТОКСИЧНОСТЬ

Начнем с самого неприятного – с токсичности соединений платины. Являясь биоксенным элементом, Pt при введении в организм либо никак себя не проявляет, либо вызывает тяжелейшие поражения, в первую очередь почек, печени, нервной и иммунной систем.

Сама по себе металлическая платина токсического действия не оказывает, однако, примеси, содержащиеся в платиновой черни (в первую очередь, теллур), ядовиты, и при попадании порошка Pt в желудочно-кишечный тракт возникают некрозы участков слизистой ЖКТ, зернистая дистрофия гепатоцитов, набухание эпителия извитых канальцев почки, а также “общая интоксикация”. Смертельные отравления металлической платиной не отмечены.

Соли платины дают общую интоксикацию организма с гибелью подопытных животных в период от трех часов до трех суток после введения препарата. Наиболее ядовиты (при энтеральном введении) $PtCl_6$ (для крыс $LD_{50}=0.8$ мАт/кг), $(NH_4)_2PtCl_6$ ($LD_{50}=0.4$ мАт/кг) и цис- $Pt(NH_3)_2Cl_2$ (тот самый, о котором говорилось во Введении). При ингаляционном отравлении гексахлороплатинатом аммония смертельные концентрации не были

достигнуты. Интоксикация сопровождается нарушением углеводного, белкового и холестерина обмена. У человека – тошнота, диарея, понижение уровня гемоглобина в крови, разрушение почек. Гексахлороплатинат аммония способен впитываться в кожу, при этом платина обнаруживается в всех внутренних органах, крови и моче, накопление происходит в селезенке, надпочечниках, почках и половых органах, где Pt обнаруживается даже через тридцать дней после введения. Введенный беременным крысам гексахлороплатинат калия через некоторое время проникает во все ткани плода.

Комплексные соединения Pt при вдыхании в виде пыли или тумана (5-70 мг/м³) вызывают синюху, затруднение дыхания, кашель, при длительном воздействии бронхиальную астму. В ряде случаев отмечены аллергические реакции (покраснение и шелушение кожи, высыпания на открытых участках тела). Сходное действие оказывают платинохлористоводородная кислота и гексахлороплатинат аммония. У химиков при действии (NH₄)₂PtCl₆ развивается светобоязнь, насморк, при длительном воздействии – астма. Любопытно отметить, что по индивидуальной чувствительности к соединениям платины у разных людей наблюдаются существенные отличия, сцепленные с некоторыми генетически обусловленными признаками. Например, блондины, как правило более чувствительны (реакцию вызывает концентрация 10⁻⁸М) к растворам солей, в то же время малочувствительные к платине люди не реагируют даже на непосредственное нанесение на кожу раствора с концентрацией 10⁻²М.

К последствиям хронического отравления комплексами платины относится так называемый платиноз – совокупность вышеуказанных симптомов, носящая постоянный характер. У страдающих платинозом выявлен дисбаланс адренорецепторной регуляции. При длительной работе с платиной приобретенная аллергия возникает приблизительно в половине случаев.

Основной путь выведения платины из организма – почки и желудочно-кишечный тракт (при пероральном приеме). При однократном введении в желудок общая задержка в организме составляет 0.4%.⁵ Некоторые соединения (например, кофеин) способны усиливать токсическое действие соединений платины.

Все сказанное полностью относится и к описанным ниже препаратам. Более того, именно токсичность является лимитирующим фактором в терапии всеми платиносодержащими соединениями. Одним из основных направлений в исследованиях противоопухолевых препаратов сегодня является разработка нетоксичных аналогов цисплатина (который, кстати, при введении мышам помимо лекарственного эффекта вызывает все описанные симптомы вплоть до конвульсий и летального исхода). Некоторые соединения, при совместном с цисплатином введении, существенно снижают токсичность последнего, например, маннит в сочетании с большим потреблением воды вызывает обильный диурез и снижает токсическую нагрузку на почки. В этом направлении также ведутся работы³.

В целом, хотя “благородная” платина уже более века служит химикам-неорганикам, исследующим координационные соединения, ее ядовитый характер требует серьезного и осторожного к себе отношения.

ХИМИЯ ПЛАТИНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Для платины в физиологических условиях наиболее стабильными являются степени окисления 0, 2+ и 4+. Первая соответствует металлической платине и некоторым нестабильным и крайне ядовитым соединениям. Лекарственного применения платина в этой степени окисления не находит.* Состояния 2+ и 4+ характеризуются:

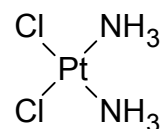
- a) строго определенным расположением лигандов в координационной сфере комплекса. Для Pt(II) это в большинстве случаев квадрат, для Pt(IV) – октаэдр с четырьмя и шестью положениями соответственно.
- b) наличием так называемого “эффекта трансвлияния”, когда химическая подвижность лиганда в координационной сфере определяется природой его соседа напротив (в транс-положении). На этом явлении основаны все методики синтезов в современной координационной химии платиновых металлов.
- c) кинетической заторможенностью реакций – при комнатной температуре на количественное замещение одного лиганда другим требуется не менее суток.
- d) отсутствием (или медленностью) внутрисферных изомеризаций. Никогда при комнатной температуре переход, к примеру, цис-транс, не длится менее нескольких дней, даже в растворе.
- e) “хорошей” геометрией – некоторые параметры структуры комплексов допускают взаимодействие с ДНК с образованием прочных координационных (Pt-N) и водородных (N-H-O) связей.

Приведенная совокупность свойств уникальна и характерна только для элемента №78. Ни его соседи, ни иные элементы Периодической Системы этим или схожим набором характеристик не обладают.

Обратимся теперь непосредственно к платиновым препаратам. Сразу после обнаружения противоопухолевого эффекта цисплатина, многие лаборатории по всему миру предприняли исследования его структурных аналогов. К сожалению, очень немногие из найденных лекарств по терапевтическому индексу (отношение активность/токсичность) превзошли цисплатин. Одно из самых удачных синтезированных к настоящему времени соединений – карбоплатин – выигрывает за счет меньшей токсичности. Наиболее важные и используемые в клинической практике соединения и их латинские названия приведены на схеме в Приложении 1.

* Впрочем, разного рода “целители” иногда изготавливают платиновые талисманы, но злые духи в списке известных патогенов пока не значатся.

Цисплатин, противоопухолевую активность которого обнаружил Розенберг, в своей структуре содержит сразу все параметры, которые, как сейчас полагают, являются необходимыми для цитостатического действия:

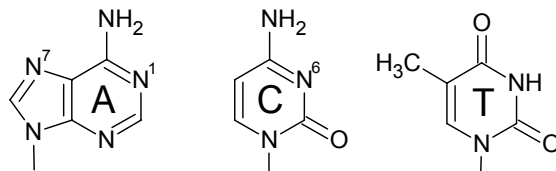


- Необходимо присутствие двух амминных лигандов (или одного бидентатного) в цис-конфигурации. В бидентатном случае последнее требование обычно выполнено автоматически. Соединения должны удовлетворять формуле цис- $Pt^{2+}X_2Am_2$ или цис- $Pt^{4+}Y_2X_2Am_2$, где X, Y- подвижные (важно!) моно- или бидентатные лиганды. В большинстве случаев $X=Cl, ^-OOC-R$; $Y=H_2O, Cl, ^-OOC-R$.
- Амминные лиганды должны содержать по меньшей мере один протон при атоме азота. Все протестированные комплексы с третичными аминами оказались неактивными. Немалой роли атомов водорода при азоте платиновых комплексов посвящен обзор Ридиджа.⁶

Для выяснения биохимических причин таких требований к структуре комплекса различными авторами были предприняты исследования взаимодействий цисплатина (как наиболее доступного и эффективного препарата) с различными биомолекулами *in vitro*. Обнаружилось следующее:

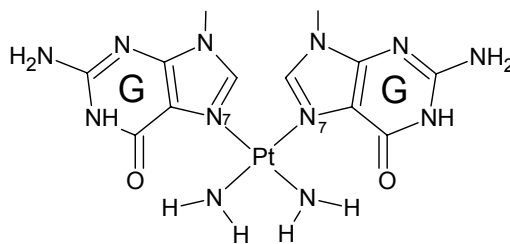
- Взаимодействие цисплатина с биомолекулами, содержащими тиольный атом серы приводит к необратимой инактивации препарата в результате образования прочного комплекса с серой. К “опасным” в этом отношении соединениям относятся аминокислоты цистеин и метионин, глутатион цитоплазмы и вездесущие в организме белки.
- В дистиллированной воде цисплатин гидролизуется с образованием сложных (μ -гидроксо)полимерных молекул, при этом ион хлора заменяется на OH. Однако, концентрация хлорида в физрастворе достаточна для подавления гидролиза и в крови его не происходит.

- С нуклеотидными основаниями ДДП (дихлородиамминплатина, синоним цисплатина) образует продукты вытеснения обоих атомов хлора из координационной сферы Pt. С пуриновыми нуклеотидами атом платины связывается не через экзоциклическую аминогруппу, как можно было бы предположить, а через гетероциклический атом азота N⁷, образуя комплексы состава цис- $Pt(NH_3)_2(Guanine-N^7)_2$ и цис- $Pt(NH_3)_2(Guanine-N^7)(Adenine-N^7)$. Резкое преобладание первых (выявленное в конкурентных реакциях) объясняется образованием дополнительной водородной связи между протоном аминогруппы и экзоциклическим C⁶-кислородом гуанина. С цитозином связывание происходит через N³, с тимином и урацилом в нейтральном



* Что конкретно происходит с платиновыми препаратами в кровяном русле, не ясно до сих пор.

растворе оно слабо. Ряд “предпочтений” можно построить следующим образом: Guanine-N⁷ >> Adenine-N⁷ > Adenine-N¹ > Cytidine-N³ >> Thymine & Uracil. Наличие фосфатной группы в 5'-положении фуранозного цикла ускоряет реакцию из-за образования водородных связей между кислородом фосфата и протонами амминных лигандов.



- Взаимодействие цисплатина с одноцепочечными ДНК приводит к образованию локальных группировок GG-DDP, GXG-DDP, GA-DDP, в порядке уменьшения сродства. Цисплатин, таким образом, “сшивает” соседние основания одной цепи ДНК, причем структуры гуанин-ДДП-гуанин образуются даже “через один” (любой, кроме А) нуклеотид (обозначен X).
- В двухцепочечной ДНК цисплатин образует аналогичные уже описанным сшивки. Рентгеноструктурные исследования показали, что форма двойной спирали при этом практически не искажается (!).⁶
- Цис- и транс-дихлородиамминплатина во взаимодействиях с ДНК отличаются только количеством образуемых водородных связей. Второе вещество, в отличие от первого, никакой противораковой активности не обнаруживает.*

Дальнейшие исследования убедительно показали, что основная причина цитостатической активности цисплатина – нарушение репликации ДНК в результате образования внутрицепочечных (intrastrand) платиновых сшивок. С начала прошлого века известны и другие соединения, вызывающие появление в ДНК продольных и поперечных связей. Это препараты группы иприта** (горчичного газа, mustard gas в английской транскрипции). Так называемые “горчицы” (mustards), состава Cl-CH₂-CH₂-S-R (sulfur mustard) и (Cl-CH₂-CH₂)₂-NR (nitrogen mustard) широко применяются в биохимии именно для этой цели. Сравнительная характеристика воздействия на ДНК “горчиц” и цисплатина приведена в обзоре Робертса³. В свое время на основании именно этих данных был сделан вывод о том, что цисплатин при взаимодействии с ДНК работает как бифункциональный агент.

* И токсичность его существенно ниже.

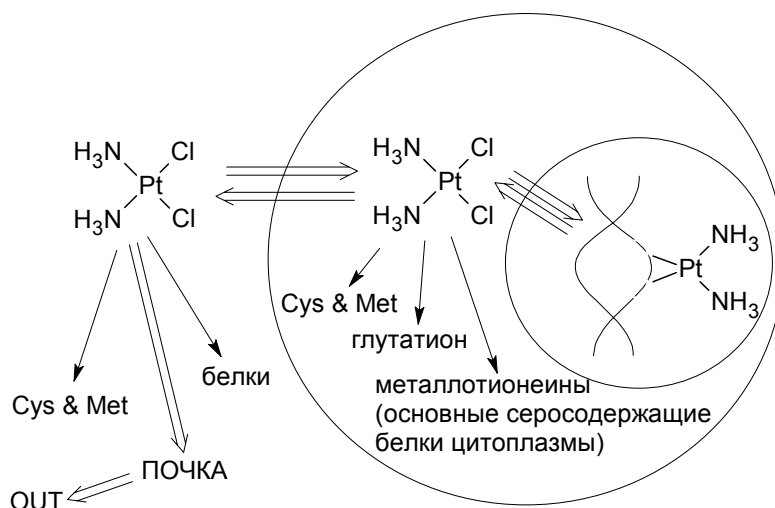
** Боевое отравляющее средство, впервые применено Германией против англо-французских войск в первую мировую войну возле бельгийского местечка Ипр.

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ “ТЕРРОРИСТЫ”

Оставим с в стороне вопрос о том, как ДДП попадает в клетку – к настоящему моменту в этом направлении высказаны лишь некоторые предположения той или иной степени правдоподобия.

Будучи внутрикомплексным незаряженным соединением, цисплатин и его аналоги теоретически способны диффундировать сквозь мембрану пассивно. В пользу такого предположения говорит корреляция активности препарата и его растворимости в слабополярном растворителе (хлороформ). Коэффициент экстракции вещества хлороформом некоторое время даже использовали в качестве предварительного теста на “перспективность” того или иного соединения. С обнаружением исключений такие тесты были прекращены.

Предположение о том, что ДДП проникает в клетку активным путем (обманув какую-то транспортную систему) пока не получило решающих аргументов ни за, ни против. Точно известно одно – в клетки попадает далеко не весь введенный препарат. Большая его часть выводится из кровяного русла* почками, главным образом в неизменном виде или в виде тетраамминных комплексов. Именно поэтому главным “пострадавшим” от побочных эффектов платиновых лекарств оказывается система выделения. Усиленной гидратацией организма, введением стимуляторов диуреза и подбором расписания приема препарата почечную токсичность можно свести к минимуму.



Проникнув так или иначе в клетку, цисплатин и его аналоги начинают вносить глубокие искажения в работу ферментативных систем. Уже упомянутое сродство иона платины к сульфидной сере приводит к следующему: повстречав серосодержащий фермент** и присоединившись к SH-группе, цисплатин в лучшем (и редком) случае ингибирует его, а в худшем (и как правило) --

* В организм человека ДДП вводится внутривенно.

** Практически любой белок содержит серу в виде свободных SH-групп или дисульфидных S-S-мостиков.

необратимо портит. Учтя отношение молекулярных масс ДДП и ферментов, можно увидеть, что для нарушения работы многих ферментных систем достаточно пикограммовых количеств платиновых препаратов. Некоторые ферменты в клетке присутствуют в количестве всего нескольких десятков молекул.*

Вопрос о том, попадает ли ДДП в ядро путем пассивной диффузии или обманывая внутриклеточную систему транспорта, остается невыясненным. В экспериментах на природной двухцепочечной ДНК *in vitro* показано, что в присутствии в растворе одновременно ДНК и белков, препараты платины связываются главным образом с ДНК. Это странный факт, т.к. сера (сульфидная, или тиомочевина) вытесняет мономерные нуклеотиды из координационной сферы платины. Привлечение “стерических факторов” и хелатного эффекта не дает безупречного объяснения.

В опытах *in vitro* показано, что репликация “платинированной” ДНК происходит с грубыми ошибками, похожими на те, что возникают при репликации ДНК с тимидиновыми димерами и апуриновыми сайтами в клетках с генетически отключенными системами ремонта (опыты на *E.coli*)³. На кишечной палочке показано также большое функциональное сходство платинированной ДНК с ДНК, полученной при рентгеновском или радиоактивном облучении клетки. Этот радиомиметический (radiomimetic) эффект позволяет использовать ДДП в качестве сенсбилизатора опухолей при радиотерапии.

В норме тимидиновыми димерами и иными повреждениями, возникающими при облучении или химическом воздействии** на ДНК, заведуют клеточные системы специфической, эксцизионной и пострепликативной репарации. Наиболее эффективна вторая, суть ее работы вкратце заключается в “вырезании” поврежденного участка нуклеазами и последующем досинтезе нормальной цепи по сохранившейся комплементарной. Пострепликативная репарация включается при обнаружении дефектов рекомбинации вновь синтезированной цепи. В опытах на *E.coli* показано, что клетка, дефектная по генам ключевых компонент тех или иных репарационных систем, намного более чувствительна к воздействию ДДП, чем здоровая. Это дает некоторое объяснение селективному действию платиновых препаратов на ряд (вполне конкретных) видов опухолей. В раковой клетке часть репарационных систем может не функционировать. Впрочем, возможен и обратный вариант – искусственный отбор, вызванный привнесенным токсином, приводит к выделению из популяции и размножению мутантов, в которых системы репарации чрезвычайно активны. Показано, что длительное выращивание клеток на платиносодержащей среде вызывает появление у них устойчивости к повышенным дозам цисплатина. У некоторых клеток (наиболее “проблемных” в настоящее время опухолей) эта устойчивость имеется изначально. Данный факт

* Современное объяснение нервной токсичности препаратов платины базируется именно на факте нарушения работы ферментов. На транскрипцию и биосинтез белка (нормальными ферментами) воздействия обнаружено не было. Делиться же нервным клеткам не требуется.

** Радиальное окисление перекисями, алкилирование уже упомянутыми “горчицами”, метилирование и т.д.

создает трудности в химиотерапии, так как встречаются пациенты с врожденной устойчивостью к препаратам платины (platinum-resistant patients). У некоторых устойчивость появляется в процессе терапии. В таких случаях лекарственный эффект пропадает, токсичность же остается на прежнем уровне.

Нормальная концентрация исправимых дефектов в клеточной ДНК – один-два на несколько десятков тысяч нуклеотидов. При платинировании ДНК *in vitro* было без труда получено несколько платиновых сшивок на 20-30 bp. Даже на порядок более низкая концентрация дефектов клеточным системам репарации оказывается не под силу. Репликация ДНК происходит с не исправляемыми ошибками, тут же и дочерние молекулы “нагружаются” платиной, и, наконец, после одного или нескольких делений, клетка гибнет.

Условие “после одного или нескольких делений” имеет критическую важность. Известно, что клетки раковой опухоли делятся намного чаще, чем клетки большинства тканей организма. Это позволяет платиновому препарату оказать селективное воздействие именно на опухоль, не повреждая ткани организма.

Описанный выше механизм уничтожения клеток действием препаратов платины очень эффективен. Но, к сожалению очень часто жертва платинового комплекса к раковой опухоли не имеет никакого отношения. Как правило, вместе с опухолью при терапии цисплатином и аналогами повреждаются все быстро растущие или обновляющиеся ткани организма – слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, глаз, эпителий кожи и роговицы, кровь, ткани прилегающие к ранам и т.д. Их клетки, получая то же количество платины (ее проникновение в клетки не селективно) и столь же быстро делясь, страдают от терапии так же, как и опухоль. Результатом, помимо “косметических” повреждений кожи и выпадения волос, может быть приобретенный иммунодефицит, изъязвления желудочно-кишечного тракта и ротовой полости, трудности с заживлением ран. На все это накладываются острые токсические эффекты, описанные выше.⁷

В итоге, несмотря на высокую эффективность подавления роста опухолей препаратами платины, такая терапия обходится организму очень и очень дорого. Вопрос при лечении развитых опухолей перед пациентом обычно ставится так: умереть через несколько месяцев от рака или через пять-шесть лет от последствий его терапии. Третьего, к сожалению, пока не дано, но интенсивные поиски более эффективных и менее токсичных лекарств сейчас ведутся в сотнях лабораторий по всему миру.

ЛЕКАРСТВА

В заключение будет дана сводка наиболее перспективных в настоящее время препаратов платины – так называемых препаратов второго поколения, обладающих улучшенными показателями противоопухолевой активности и токсичности по сравнению с цисплатином.⁸ Структурные формулы приведены в Приложении 1.

Карбоплатин (синонимы CBDCA, JM-8).

Место синтеза: Великобритания

Диапазон оптимальных доз: 20-25 мг/кг

Спектр действия: мелко- и немелкоклеточный рак легкого, яичников, почки, толстой и прямой кишки, молочной железы, семинома, меланома, саркома мягких тканей, опухоли головы и шеи, рак эндометрия, рак щитовидной железы, мезотелиома плевры.

Основные побочные эффекты: гематотоксичность, аплазия лимфоидной ткани, атрофия половых желез, повреждение эпителия кишечника.

Достоинства: малая нефротоксичность, растворимость в воде (в 5 раз выше ДДП).

ДАССР (синоним: JM-82).

Место синтеза: США

Диапазон оптимальных доз: 600-800 мг/м²

Спектр действия: рак легкого, желудка, шейки матки, назофарингеальной области.

Основные побочные эффекты: миелодепрессия, тромбо- и лейкопения, атрофия лимфатических узлов.

Достоинства: токсичность в 8-10 раз ниже ДДП, хорошо растворим в растворе гидрокарбоната.

Спироплатин (синоним: TNO-6).

Место синтеза: США и Нидерланды

Диапазон оптимальных доз: 30 мг/м²

Спектр действия: рак молочной железы, аденокарцинома легкого.

Основные побочные эффекты: миелодепрессия, нефротоксичность, электролитные нарушения состава крови, затруднение слюноотделения, потеря вкуса.

Достоинства: отсутствие перекрестной устойчивости с ДДП, хорошая растворимость в воде.

Недостатки: нестабилен в физрастворе, высоко токсичен.

РНС.

Место синтеза: Франция

Диапазон оптимальных доз: ~100 мг/кг

Спектр действия: не сообщается.

Основные побочные эффекты: не сообщается.

Достоинства: отлично растворим в воде, не имеет перекрестной устойчивости с ДДП, не обладает ни нефро-, ни гематотоксичностью, быстро распространяется по органам и тканям.

Недостаток: так что же он все-таки лечит?

РУР.

Место синтеза: не сообщается.

Диапазон оптимальных доз: 10-30 мг/м²

Спектр действия: лейкоз, меланома, аденокарцинома молочной железы.

Основные побочные эффекты: аплазия костного мозга, тошнота, рвота, диарея.

Достоинства: хорошо растворим в воде, обладает аддитивным действием с ДДП.

Недостаток: нестабилен в физрастворе.

Циклоплатам.

Место синтеза: СССР.

Диапазон оптимальных доз: 10-25 мг/м²

Спектр действия: “имеет значительную терапевтическую широту” (цитата).

Основные побочные эффекты: не сообщается.

Достоинства: хорошо растворим в воде, не проявляет нефротоксичности, не имеет перекрестной устойчивости с ДДП.

Недостаток: у советских препаратов недостатков нет! ☺

Ипроплатин (синонимы: СНП, JM-9).

Место синтеза: США.

Диапазон оптимальных доз: 100-200 мг/м²

Спектр действия: не сообщается.

Основные побочные эффекты: аплазия костного мозга, повреждение лимфоидной ткани, повреждение желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, гипотензия.

Достоинства: не проявляет нефротоксичности, хорошо растворим в воде.

Оксоплатин.

Место синтеза: СССР.

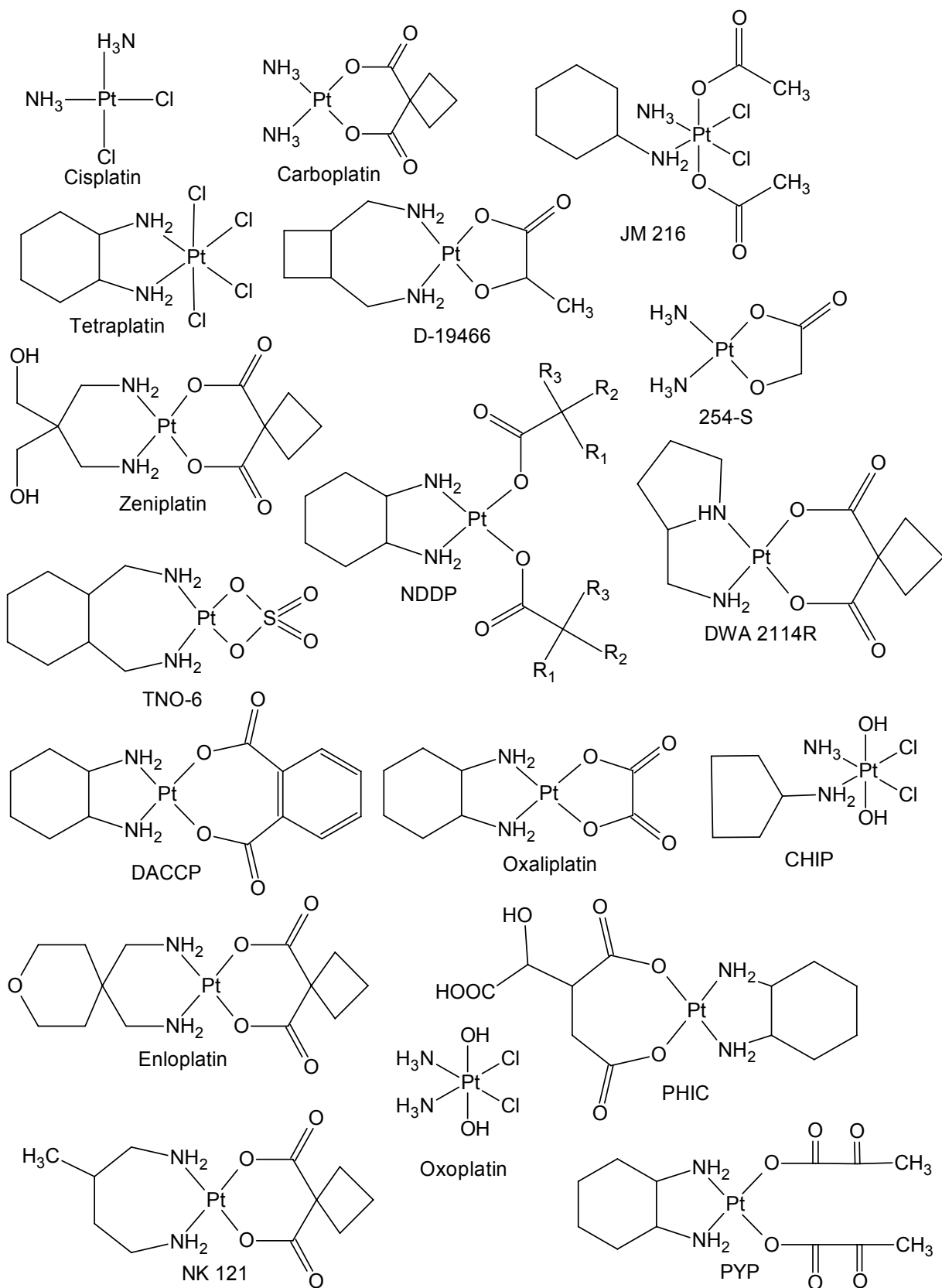
Диапазон оптимальных доз: не сообщается

Спектр действия: “широкий” (цитата)

Основные побочные эффекты: не сообщается

Достоинства: обладает сильным антиметастатическим действием, не проявляет нефротоксичности.

Недостаток: плохо растворим в воде.



Приложение 1. Клинически используемые противораковые комплексы платины.⁹

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ *И.В. Петрянов-Соколов (ред.) // Популярная библиотека химических элементов. // Москва, Наука, 1983 г.*
- ² *J. Reedijk // The mechanism of action of platinum anti-tumor drugs. // Pure & Applied Chemistry, 1987, vol. 59, № 2, pp. 181-192.*
- ³ *J.J. Roberts, A.J. Thomson // The mechanism of action of antitumor platinum compounds. // Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, 1979, vol. 22, pp. 71-133*
- ⁴ *B. Lippert // Impact of Cisplatin on the recent development of Pt coordination chemistry: a case study. // Coordination Chemistry Reviews, 1999, 182, pp. 263-295*
- ⁵ *В.А. Филов (ред.) // Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VII групп. // Ленинград, Химия, 1989.*
- ⁶ *J. Reedijk // The relevance of hydrogen bonding in the mechanism of action of platinum antitumor drugs. // Inorganica Chimica Acta, 1992, vol. 198-200, pp.873-881.*
- ⁷ *A. Pasini, F. Zunino // New cisplatin analogues – on the way to better antitumor drugs. // Angewandte Chemie International Edition English, 1987, 26, pp. 615-624.*
- ⁸ *М.А. Преснов, А.Л. Коновалова, В.А. Горбунова // Второе поколение противоопухолевых комплексных соединений платины в экспериментальной и клинической практике. // Вестник Академии Медицинских Наук СССР, 1986, 12, pp. 79-89.*
- ⁹ *L.R. Kelland, S.J. Clarke, M.J. McKeage // Advances in platinum complex cancer chemotherapy. // Platinum Metals Reviews, 1992, 36, 4, 178-184.*