

Содержание

Вступление	6
Список сокращений	7
ГЛАВА I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ	9
1.1. Структура и клеточная фармакология 5-фторурацила	10
1.1.1. Механизмы транспорта	10
1.1.2. Метаболическая активация	11
1.1.3. Механизмы действия 5-фторурацила	13
1.1.4. Угнетение тимидилатсинтетазы	14
1.1.5. РНК-направленное воздействие 5-фторурацила	17
1.1.6. ДНК-направленное воздействие 5-фторурацила	21
1.1.7. Взаимодействие механизмов РНК- и ДНК-направленных действий 5-фторурацила	25
1.1.8. Факторы, определяющие чувствительность к фторпиримидинам	26
1.1.9. Факторы, влияющие на механизм угнетения тимидилатсинтетазы	28
1.1.10. Регуляция обмена тимидилатсинтетазы	31
1.1.11. Схемы и способы введения препаратов на доклинических моделях	33
1.2. Клиническая фармакология 5-фторурацила	34
1.2.1. Методы изучения клинической фармакологии	34
1.2.2. Абсорбция и распределение	35
1.2.3. Фармакокинетика в плазме крови	35
1.2.4. Регионарное введение 5-фторурацила	38
1.2.5. Сравнение режимов введения фторпиримидинов в рандомизированных исследованиях	42
1.2.6. Механизмы лекарственной элиминации	42
1.3. Механизмы развития токсичности 5-фторурацила	44
1.3.1. Корреляция между активностью дигидропиримидиндигидрогеназы и токсичностью 5-фторурацила	44
1.3.2. Влияние схемы и способа введения препаратов на клиническую токсичность	46
1.3.3. Миелосупрессия	49
1.3.4. Гастроинтестинальная токсичность	49
1.3.5. Дерматотоксикоз	50
1.3.6. Нейротоксичность	51
1.3.7. Кардиотоксичность	53
1.3.8. Офтальмотоксичность	55
1.3.9. Легочная токсичность	56
1.3.10. Токсичность при внутриартериальном внутripеченочном введении	56
1.3.11. Возраст и пол как прогностические факторы клинической токсичности, связанной с введением фторпиримидинов	58
1.3.12. Циракаднозависимая токсичность фторпиримидинов	60

1.4.	Стратегия защиты здоровых тканей организма от воздействия 5-фторурацила	63
1.4.1.	Защита аллопурином	63
1.4.2.	Защита уридином	64
1.4.3.	Гемопоэтические факторы роста	66
1.5.	Биохимические стратегии повышения цитотоксичности 5-фторурацила	67
1.5.1.	Модуляция фторпиримидинов фолиевой кислотой	70
1.5.2.	Модуляция 5-фторурацила интерфероном	73
1.5.3.	Модуляция 5-фторурацила тимидином	77
1.5.4.	Модуляция 5-фторурацила ингибиторами пиримидинового биосинтеза <i>de novo</i>	79
1.5.5.	Модуляция 5-фторурацила комбинациями пуринов и пиримидинов	83
1.5.6.	Модуляция фторпиримидинов биохимическими модуляторами других галогенизированных пиримидинов	84
1.5.7.	Комбинации фторпиримидинов с ингибиторами нуклеозидного транспорта	86
1.5.8.	Взаимодействие 5-фторурацила с производными платины	88
1.5.9.	Модуляция 5-фторурацила левамизолом	90
1.5.10.	Модуляция 5-фторурацила азидотимидином	92
1.5.11.	Взаимодействие 5-фторурацила и паклитаксела	92
1.5.12.	Взаимодействие 5-фторурацила и ионизирующего излучения	94
ГЛАВА II. ФТОРПИРИМИДИНЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА		96
2.1.	Фторафур (тегафур)	97
2.2.	Уридинтрифосфат	102
2.3.	5-Дезокси-5-фторуридин	104
2.4.	Капецитабин	108
2.5.	Энилурацил	111
2.6.	Препарат S-1	114
2.7.	Препарат BOF-A2	116
	<i>Литература</i>	118
ГЛАВА III. ФТОРПИРИМИДИНЫ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПИЩЕВОДА		158
3.1.	Фторпиримидины в лечении распространенного рака пищевода	159
3.2.	Фторпиримидины в схемах химиолучевой терапии метастатического рака пищевода	161
	<i>Литература</i>	168
ГЛАВА IV. ФТОРПИРИМИДИНЫ В ХИМИОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА, ГАСТРОЭЗОФАГАЛЬНОГО РАКА		174
4.1.	Монохимиотерапия фторпиримидинами у пациентов с распространенным раком желудка и гастроэзофагальным раком	175

4.2. Полихимиотерапия фторпиримидинами у пациентов с распространенным раком желудка и гастрофагальным раком	177
4.2.1. Комбинация FAM (5-фторурацил, доксорубин, митомицин С)	179
4.2.2. Комбинация FAMTX (5-фторурацил, доксорубин, метотрексат)	180
4.2.3. Комбинация ELF (5-фторурацил, лейковорин, этопозид)	181
4.2.4. Комбинации фторпиримидинов с митомицином С	182
4.2.5. Комбинации фторпиримидинов с производными платины FP (5-фторурацил, цисплатин)	182
4.2.6. Комбинация ECF (эпирубин, цисплатин, 5-фторурацил)	185
4.2.7. Комбинация MLP-F (метотрексат, лейковорин, цисплатин, 5-фторурацил)	187
4.2.8. Комбинации фторпиримидинов с паклитакселом	187
4.2.9. Комбинации фторпиримидинов с доцетакселом	188
4.2.10. Комбинации фторпиримидинов с иринотеканом	190
4.3. Заключение	192
<i>Литература</i>	195
ГЛАВА V. ФТОРПИРИМИДИНЫ В ТЕРАПИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	207
5.1. Фторпиримидины в адъювантной терапии колоректального рака	207
5.2. Фторпиримидины в адъювантной терапии рака прямой кишки	216
5.3. Фторпиримидины в неoadъювантной терапии колоректального рака	218
5.4. Региональная химиотерапия фторпиримидинами при раке толстого кишечника	221
5.5. Фторпиримидины в неoadъювантной терапии рака прямой кишки	222
5.6. Фторпиримидины в лечении диссеминированного рака толстого кишечника	223
<i>Литература</i>	237
ГЛАВА VI. ФТОРПИРИМИДИНЫ В ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ БИЛИОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ	247
6.1. Фторпиримидины в терапии рака поджелудочной железы	247
6.2. Фторпиримидины в терапии первичного (гепатоцеллюлярного) рака печени	255
6.3. Фторпиримидины в терапии рака желчных протоков (холангиоцеллюлярного рака и рака желчного пузыря)	260
6.4. Фторпиримидины в терапии рака печеночно-поджелудочной ампулы (большого дуоденального сосочка)	262
<i>Литература</i>	263
ПРИЛОЖЕНИЯ	266