

DOI: <https://doi.org/10.28942/jtcem.v5i2.241>

UOT: 615.84; 616-006-07-08

ONKOLOGİYA PRAKTİKASINDA KİMYATERAPEVTİK MÜALİCƏ ÜSULUNA MÜASİR YANAŞMA VƏ ONUN ƏSAS PRİNSİPLƏRİ

Heybətova M.F., Qəniyev M.M.

Azərbaycan Tibb Universiteti. Farmakologiya kafedrası. Bakı, Azərbaycan

Müəssisənin ünvanı: AZ 1022 Azərbaycan, Bakı şəhəri, Ə.Qasımzadə küçəsi 14

Heybətova M.F. Elektron poçt ünvanı: milaheybetli@mail.ru

ORCID ID: 0009-0000-9837-9570

Qəniyev M.M. Elektron poçt ünvanı: musaqaniyev@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-2453-1864

Açar sözlər: *onkologiya, xərçəng, onkoloji xəstəliklər, kimyəvi terapiya*

Ümumdünya Xərçənglə Mübarizə Cəmiyyətinin (ÜXMC) və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) son açıqlamalarına görə xərçəng xəstəliyi bütün dünyada durmadan artır. ÜST-ün məlumatına görə belə bir artımın baş verməsinə səbəb dünyanın 115 ölkəsinin xərçənglə mübarizəyə kifayət qədər vəsait ayırmamasıdır [1,6]. 2024-cü ilin məlumatlarına görə bütün dünyada xərçəng xəstəliyinə 22 milyon yeni yoluxma qeydiyyatı alınmış, 9,8 milyon insan onkoloji xəstəliklərdən dünyasını dəyişmişdir. 54,2 milyon insan diaqnoz qoyulduqdan sonra 5 il müddətinə sağ qalmışdır. Bu müddət ərzində onkoloji xəstəlikdən əziyyət çəkən hər 9 kişidən biri, hər 12 qadınlardan biri dünyasını dəyişmişdir [3,4].

ÜXMC-nin verdiyi son məlumata görə 2050-ci ilə qədər xərçəngdən əziyyət çəkən insanların sayı 77% artaraq 35 milyona çatacaqdır. Xərçəng xəstəliyindən ölüm halı iki dəfə artacaqdır [3,4].

Statistika göstərir ki, yaşadığımız dövrün ən böyük bəlalardan biri olan onkoloji xəstəliklərin baş vermə tezliyinin yüksələn xətt üzrə artması bu sahəyə dünya alimlərinin diqqətini daha çox ayırmış-

dır [5,6,7]. Etiopatogenezinə düzgün olmayan qidalanma, piylənmə, azhərəkətlik, zərərli vərdislər (məs. tütün, alko-
hol, narkotik qəbulu), xarici faktorlar (məs. radiasiya, sənaye tullantıları), irsiyyət, virus, depressiya, immunitetin zəifləməsi və s. kimi faktorlara üstünlük verilsə də, bu günə qədər onkoloji xəstəliklərin baş vermə səbəbləri, aqressiv inkişaf dinamikası, xüsusən kauzal müalicə və farmakoloji korreksiya metodlarının tədqiqi istiqamətində ciddi boşluqlar mövcuddur [7,8,9].

Onkoloji xəstəliklərin müalicəsinə ilk dəfə qədim Misir və Yunanıstanda başlanılmışdır. Onlar ən primitiv üsullardan istifadə edərək yeni törəmənin çıxarılmasına, yandırılmasına nail olsalar da, çox zaman bu müalicə üsulları da heç bir effekt verməmiş və xəstəliklərin sonu ölümle nəticələnmişdir [10,11].

Müasir dövrdə onkoloji xəstəliklərin müalicəsində üç əsas müalicə metodundan (1. Kimyəvi, immunoloji, hormonal və digər dərman maddələri ilə müalicə, 2. İonlaşdırıcı şüalarla şüa müalicəsi, 3. Zədələnmiş orqanlardan şiş toxumasının cərrahi yolla çıxarılması) istifadə olunur [12,13,14].

Nəzərə alsaq ki, onkoloji xəstəliklər çoxfaktorlu xəstəliklərdir, onda belə qərara gəlik ki, bu xəstəliklərin də müalicəsində iki və daha çox müalicə metodlarından birlikdə istifadə olunur. Onkoloji xəstəliklərin digər müalicə aspektlərinə onların əmələ gətirdiyi əlavə effektlərin korreksiyası aid edilir.

Bütün dövrlərdə olduğu kimi, müasir dövrümüzdə də onkoloji xəstəliklərin müalicəsində cərrahi müdaxilə əsas müalicə metodlarından biri olaraq qalmaqdadır. Lakin, dözümlü remisiyaların alınması, xəstələrin aktiv həyata qaytarılması, residivsiz yaşam ömrünün uzadılmasında farmakoloji müalicə üsullarından biri kimi kimyaterapiyanın cərrahi müdaxilədən öncə və sonra aparılması fonunda cərrahi müdaxilənin əvəzsiz rolu da danılmaz faktordur [1,15,16]. Nəzərə almaq lazımdır ki, onkologiya praktikasında kimyaterapiya erasının başlanmasından 70 ildən artıq bir müddət keçir (şiş əleyhinə aktivlik ilk dəfə trixloretilamində müəyyən edilmiş və bu məqsədlə ondan 1942-ci ildən istifadə olunmağa başlanmışdır) [17,18]. Çox da böyük olmayan bu zaman kəsiyində müxtəlif mənşə və lokalizasiyalı onkoloji xəstəliklər zamanı arzuolunan terapeutik effektlə təminat verən xeyli adda şiş əleyhinə aktivliyə malik olan dərman preparatları alınmışdır [1,19,20]. Hazırda onkologiya praktikasında bu preparatlardan mono - və kombinasiyalı tərkibdə uğurla istifadə olunmaqdadır. Arzuolunan haldır ki, kimyaterapiyanın tətbiqi, onkoloji xəstələrdə uzunmüddətli fəsadsız remisiya halının alınması, onların yaşam müddətinin nəzərəcarpacaq dərəcədə uzanmasına səbəb olmuşdur [8,21,22]. Qeyd etdiklərim kimyəvi dərmanlarla müalicənin son 40 ildə çox böyük uğurlara səbəb ol-

masının göstəricisidir. Əvvəllər bir qayda olaraq ölümə səbəb olan yumurtalıqların xərçəngi, limfomalar, leykoz kimi adam öldürən xəstəliklərin müalicə metodikaları işlənib hazırlanmışdır. Tibb elmi inkişaf etdikcə yeni-yeni kimyəvi terapeutik dərman maddələrinin alınması istiqamətdə tədqiqatlar davam edir. Adətən yeni tədqiq olunan şiş əleyhinə dərman maddələrini ya təbii, ya da sintetik maddələrdən alırlar. Yeni alınan bioloji aktiv maddələri adətən eksperimental heyvanlar üzərində leykoz modeli yaradılmaqla öyrənirlər. Əvvəllər öyrənilmiş kimyəvi terapeutik dərman maddələri DNT ilə və yaxud onun sələfləri ilə qarşılıqlı əlaqəyə girərək DNT-nin zədələnməsinə və yaxud onun replikasiyasına səbəb olurlar. Son illər bədən xassəli törəmələrin patogenezinin öyrənilməsi tədqiqatçıların daha çox hüceyrələrin proliferasiyasını pozan təbii mənşəli (məs. Naksitaksel), və yarımsintetik (məs. Emonozid) preparatların istifadəsi istiqamətində tədqiqatları intensivləşdirməsi ilə nəticələnmişdir.

Şiş xəstəliklərinin düzgün kimyəvi terapiyasını aparmağı bacarmaqdan ötrü mütləq hüceyrələrin proliferasiyasının kine-tikasını bilmək lazımdır. Bu preparatların bir çoxu DNT-ni zədələməklə, digər preparatlar mitozu pozaraq bölünmənin qarşısını almaqla öz təsirini göstərmiş olurlar. Digər tərəfdən, bu preparatların demək olar ki, hamısı A siyahısına daxil olan, yüksək toksiki təsir xüsusiyyətlərinə malik, istər patoloji proses, istərsə də makro- orqanizmə münasibətdə qeyri-selektiv təsir göstərən birləşmələrdir. göstərən birləşmələrdir.

Başqa sözlə, onların təsir hədəfi təkcə orqanizmdə əmələ gələn atipik hüceyrə və toxumalar deyil, həm də bilavasitə makro-

orqanizmin özüdür (xüsusən, onun sürətlə artıb-çoxalan hüceyrə və toxumaları, o cümlədən, prenatal inkişaf mərhələsində olan dölün toxumaları) [3,16,23].

Xərçəng xəstəliyinin kimyəvi terapiyasının başlanması XX-əsrin 40-cı illərinə təsadüf edir. Bu müalicənin başladılmasına səbəb 1-ci Dünya Mühəribəsi dövründə Belçikada ipritlə edilmiş hücumdan sonra ölmüş adamların cəsədləri üzərində patoloji-anatomik tədqiqatlar aparan zaman zəhərləyici maddənin təsirindən sümük iliynin, mədə-bağırsaq traktının epitelinin, bədənin tüklü hissələrinin proliferativ zədələnmələrinin qarşısının alınmasına səbəb olan ipritin analoqlarının sintezinin əsasını qoydu. Beləliklə ilkin olaraq kimyəvi terapiyada istifadə etmək üçün alkillaşdırıcı dərman maddələri əmələ gəlməyə başladı. Bu qrupa karbon-hidrogen zəncirindən karbon atomunu azad edərək onu başqa molekula ötürən maddələr (zülalların və nuklein turşularının nukleofil qrupları) aid edilir. Alkillaşma bioloji reaksiyaların əsasını xromosomların zədələnməsi və hüceyrələrin bölünməsinin qarşısının alınması təkil edir [1, 16, 21].

Kimyəvi terapiyanın bu istiqaməti L.F.Larionov, N.N.Bloxin və onların tələbələri tərəfindən dəstəklənmiş və inkişaf etdirilmişdir [2,4,5].

Müasir dövrdə həkim-onkoloqlar bu qrupdan olan çoxlu sayda dərman maddələri (dakarbazin, melfalan, temozolomid, siklofosfamid, xlorambusil, platin törəmələri və nitrozosidikövhəri və b. daxildir) ilə Xodjkin limfomasını, qeyri-xodjkin limfomasını, mielom xəstəliyini, solid şişləri (yumurtalıqın xərçəngi, uşaqlıq, uşaqlıq boynu xərçəngi, ağciyər xərçəngi, yoğun bağırsaq xərçəngi, baş və boyunun şişləri, melanoma, seminoma və s.) müa-

licə etməyə çalışmış və uğurlu nəticələr əldə etmişlər [24, 25, 26, 29]. 1940-cı ildə məşhur amerika alimi onkoloq-hematoloq S.Farber uşaqlarda kəskin limfoblast leykozların müalicəsi zamanı fol turşusunun köməkliyi ilə hemoqlobinin sintezinin güclənməsinə nail olmaqla yanaşı leykoz prosesinin özündə ləngimənin əmələ gəlməsinə nail olmuşdur. Bu zaman fol turşusunun kimyəvi quruluşunda müəyyən dəyişiklikləri etməklə onun analoqlarının alınmasına nail olmaq olar. Bu məqsədlə alınan ilk preparat aminopterin qrupundan oldu ki, həmin preparat da uşaqlarda kəskin limfoblast leykozda qısamüddətli remissiyanın əldə olunmasına nail oldu. Sonradan bu dərman maddələri antimetabolitlər adını aldılar. Onlar metabolitlərlə kimyəvi quruluşuna görə oxşar olmaqla onların biokimyəvi reaksiyalardan sıxışdırılıb çıxarılmasına səbəb olurlar [11,27, 28].

XX əsin 50-ci illərində C. Heidelberger və həmkarları pirimidinin analoqu antimetabolit 5-ftorurasilin sintezinə nail olaraq onun təsirini mədə-bağırsaq şişlərinin üzərində öyrəndilər. Preparatın sintezi üçün şiş hüceyrələri tərəfindən, sağlam hüceyrələrlə müqayisədə daha çox sərf olunan nukleotidlərin və ribonuklein turşusunun urasil-pirimidin əsası oldu. Mütəxəssislər urasilin ftorlu analoqunun şiş hüceyrələri üçün dağıdıcı təsir gücünə malik olması fikrini irəli sürdülər [1,10,11].

Müasir dövrdə praktik təbabətdə 23 antimetabolitlər qrupundan olan dərman maddələri geniş istifadə olunur. Bu dərman maddələrinə hidroksisidikövhəri, kapesitabin, metotreksat, pemetreksed,

pralarreksat, teqafur, fludarabin, ftorurasil, sita-rabin aid edilir. Antimetabolitlər qrupun-dan olan dərman maddələri süd vəzi xərçənginin, qalxanabənzər vəzi xərçənginin, baş və boyun şişlərinin, nadir hal-larda isə üşaqlığın xoriokarsinomasının müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur [1,4,5,29]. Antimetabolitlərin əsas təsir mexanizmi onların fol turşusu ilə antaqonistlik təşkil edərək dihidrofolatreduktazaya yüksək afinlik göstərməsi ilə tetrahidrofol turşusunun əmələ gəlməsinin qarşısını alırlar ki, nəticədə bərpa olunan folatların miqdarının azalmasına və dihidrofol turşusunun toksik məhsulu olan poliqulutamatların toplanmasına səbəb olurlar. Bu zaman purinlərin sintezi üçün lazım olan birzəncirli karbon reaksiya-larının sütləşməsinə səbəb olmaqla nuk-lein turşularının sintezinin pozulmasına səbəb olurlar. Antimetabolitlər qrupundan olan kimyəviterapevtik maddələr həm şiş hüceyrələrini, həm də tez proliferasiyaedən normal hüceyrələrin proliferasiyasına səbəb olurlar. Bu proses həm sümük iliyində, həm də mədə-bağırsaq sisteminin selikli qişasında baş verir [16,24,27].

Antibiotiklərin kəşf olunması infeksiya xəstəliklərə nəzarətdə böyük bir qələbənin əldə olunmasına səbəb olmuşdur. Göbələklərin həyat fəaliyyəti məhsulları mikroblar üçün öldürücü faktora çevrilmişdir. Mikrob kulturasının tədqiqi zamanı məlum olmuşdur ki, bəzi antimikrob dərman maddələri eyni zamanda şişəleyhinə təsir xüsusiyyətlərinə də malikdir [16, 27, 30]. Belə ki, XX əsrin 60-cı illərində aktinomisin C və D-də antimikrob təsir effekti ilə yanaşı, şiş əleyhinə təsir effekti də müşahidə olunmuşdur [27,30]. Onkologiyada olan xüsusi inqilab antrasiklinlər qrupundan olan geniş təsir spektrli antibio-

tiklərin kəşf olunması ilə başlamışdır. Belə ki, doksorubisinin praktik təbabətə tətbiq olunması müxtəlif 12 adda şiş xəstəliyinin müalicəsində yüksək müalicəvi effektin əldə olunmasına səbəb olmuşdur [23,31]. Epirubisin mədə xərçənginin, prostatın metastatik şişlərinin müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur. Müasir dövrmüzdə antibiotiklər qrupundan olan 8 antibiotik onkoloji xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunur. Bu antibiotiklərə doksorubisin, epirubisin, mitomisin, idarubisin, bleomisin, daunomisin, daktinomisin, mitoksantron aiddir. Son illər şiş əleyhinə antibiotiklərin arsenalında genişlənmə müşahidə olunmur [4,23,25]. Antibiotiklər qrupundan olan şiş əleyhinə dərman maddələrinin əsas sitotoksik təsir mexanizmi onların ikiqat spiralla DNT ilə birləşməsi ilə əlaqədardır. Antibiotiklər DNT ilə güclü kompleks əmələ gətirməklə transkripsiyanın blokadasına səbəb olurlar. RNT – polimeraza DNT-polimeraza ilə müqayisədə daha çox daktinomisinə qarşı daha həssasdır. Bundan əlavə daktinomisin DNT-nin birzəncirli dağılmasına səbəb olur. Hesab olunur ki, bu sərbəst radikal-ların əmələ gəlməsi və DNT-topoizomerazanın sütləşməsi ilə bağlıdır [1,30, 32].

Müasir dövrdə kimyəvi terapevtik müalicə məqsədilə bitki mənşəli dərman preparatlarından da geniş istifadə olunur. Qıfotu bitkisi preparatlarında şiş əleyhinə təsir effektinin olması hələ orta əsrlərdən elmə bəlli idi. Bu bitkilərdən alınmış bioloji aktiv maddələrin tərkibində mielotoksik təsirli alkaloidlərin olması onların şiş əleyhinə təsir effektlərinin öyrənilməsi üçün əsas oldu. Məlum oldu ki, bu qrup dərman maddələrinin mitoz əleyhinə təsir effektinə malik olması onların hüceyrələrdə tubulin-zülal sintezinə göstərdiyi

formalaşdırın mikroborucuqlar inkişaf edir [1,30,32].

Kimyəviterapiyanın uğurlu inkişafında taksonlar qrupundan olan kimyəvi terapevtik dərman maddələrinin kəşf olunması da mühüm rol oynadı. Bu qrupun ən geniş istifadə olunan nümayəndələrindən biri kimi paklitaksel və dosetakseli göstərmək olar [15,21,30]. Hər iki dərman maddələri vinalkoloidlərdən fərqli olaraq tubulinin sintezini pozurlar və əksinə ona stimullaşdırıcı təsir göstərməklə mikroborucuqlara qeyri-düzgün forma verməklə hüceyrə bölünməsinin pozulmasına səbəb olurlar. Paklitaksel və dosetakseldən 9 növ şiş xəstəliklərinin müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur. Ümumilikdə bütün dünyada şişəleyhinə təsirə malik 15 bitki mənşəli preparat mövcuddur [18,23].

Praktik onkologiyada istifadə olunan şiş əleyhinə dərman maddələrindən bir qrupunu topoizomeraza fermentinin inhibitorları qrupundan olan şiş əleyhinə dərman maddələri təşkil edir. Bildiyimiz kimi topoizomeraza fermenti dezoksiribonuklein turşusunun (DNT) topologiyasına cavab verir və şiş hüceyrələrinin replikasyaları ilə birbaşa əlaqəlidir. Bütün dünyada bu qrupa məxsus olan dörd preparatdan istifadə olunur [16,25,26]. Beləliklə kimyəvi terapiya onkoloji xəstəliklərin müalicəsində cərrahi müalicə və şüa terapiyasından sonra üçüncü yerdədir. Kimyəvi terapiyanın köməkliyi ilə çox nadir formada olan şişlər müalicə oluna bilər. Belə şişlərə xoriokarsinomalar, yumurtaların və yumurtalıqların şişləri, uşaq yaşlarında olan bir sıra şişlər və qan xəstəliklərini aid etmək olar. Kombinə olunmuş kimyəvi terapevtik müalicə yumurtalıqların, süd vəzinin, retikulo-endotelial xərçəngin, baş və boyunun şişləri,

digər yeni əmələ gəlmiş metastaz vermiş şişlərin müalicəsində xəstələrin yaşam müddətinin uzanmasına səbəb olmaqla, onların ömürlərinin uzanmasına səbəb olurlar. Kimyəvi terapiya şüa terapiyası ilə birlikdə istifadə olunduqda qırtlağın xərçəngi, anal xərçəng, süd vəzinin xərçəngi, sidik kisəsinin xərçəngi zamanı cərrahi müdaxilənin aparılmasını təxirə salır [1,29,31]. Kimyəvi terapiya dərman maddələri ilə müalicənin adyuvant və qeyri-adyuvant aparılması cərrahi müdaxilənin uzunmüddətli nəticələrinin yaxşılaşmasına səbəb olurlar [1,29,31].

Bütün bunlarla yanaşı kimyəvi terapiya cərrahi müdaxilə oluna bilməyən şişlərin müalicəsində əvəzolunmaz effekt törətməklə xəstələrin ölümün pəncəsindən alınmasına səbəb olur. Bu preparatların böyük əksəriyyəti DNT-nin sintezinin pozulmasına səbəb olmaqla, şiş hüceyrələrinin bölünməsinin qarşısını alaraq onların ölçülərinin kiçilməsinə səbəb olurlar.

Kimyəvi terapiyanın növlərindən biri endokrin terapiya hesab olunur. Endokrin şişlərin müalicəsinin tarixi elmi kimyəvi terapiyanın tarixindən daha qədimdir. Hormonlarla müalicə hormondanasılı şişlərin müalicəsi zamanı istifadə olunur. Bu preparatlar süd vəzi, prostat, uşaqlığın cismnin xərçənginin müalicəsində, eyni zamanda mədə-bağırsaq sisteminin neyro-endokrin şişləri və mədəaltı vəzinin şişlərinin müalicəsində istifadə olunur [23,24,33]. Əvvəllər müalicədə radikal cərrahi əməliyyatlara böyük üstünlük verilsə də hazırda böyük önəm hormonlarla aparılan müalicəyə verilir. Hələ 120 il bundan qabaq ingilis cərrahı G.Beatson süd vəzinin desseminə olunmuş xərçəngi olan xəstədə sütləşdirici təsirlə əlaqəlidir. Bu tubulin-zülal strukturundan hüceyrənin skeletini

yumurtalıqları çıxarmaqla şiş hüceyrələrinin artıb - çoxalmasının qarşısını almışdır [1,3,5,10]. Bundan 4 il sonra S. Boyd London Qırmızı Xaç Hospitalında 46 xəstə üzərində süd vəzinin xərçəngini müalicə etmək üçün onlarda ovarioektomiya olunması barədə məlumatları nəşr etmişdir [1,3,5,10]. Aparılmış çoxillik tədqiqatlar nəticəsində süd vəzi xərçəngindən əziyyət çəkən adamlarda adrenolektomiya və hipofizektomiya olunmasının xəstələrin sağlamlığında xüsusi rolunun olması sübuta yetirilmişdir [1,21,32]. Bu zaman aparılan bütün cərrahi müdaxilələr estrogenlərin sintezinin zəiflədilməsinə əsaslanmışdır. Aparılan sonrakı tədqiqatlar estradiolun öz reseptorları ilə birləşməsinin DNT-nin estrogen cavabı verməsinin ləngiməsinə səbəb olur ki, nəticədə genlər aktivləşərək şiş hüceyrələrin proliferasiyasının stimullaşdırılmasına səbəb olurlar [11,24,33]. Estrogenlər kimi prostat vəzinin xərçəngi zamanı androgenlər də eyni funksiyaları yerinə yetirirlər.

Bir sıra alimlər xayaların çıxarılmasından sonra prostatın metastatik xərçəngində repressiyanın olması fikrini irəli sürməklə dünya alimlərini təəccübləndirmişlər [2,7,10,30]. Müasir dövrdə onkoloji xəstəliklərin müalicəsində endokrin terapiya metodu iclənib, hazırlanıb aparılmasını nəzərə alaraq adenalektomiya və hipofizektomiya əməliyyatlarının icra olunmasına xitam verilmişdir.

Süd vəzi xərçəngi zamanı xəstələrin üçdə ikisində şiş hüceyrələrində estrogen və ya progesteron reseptorları ekspressiyaya uğrayır. Estrogenlərin sintezinin sütləşdirilməsi və yaxud estrogen reseptorlarının dərman maddələri vasitəsilə blokadası şiş prosesinin inkişafının ya dayanmasına, ya da inkişafdan qalmasına səbəb olur [24,

25]. Steroid hormonların reseptorlarının estrogen və progesterona qarşı həssaslığının artması ən çox menopauza dövründə olan birincili limfa düyünlərinə, yumşaq toxumalara, dəriyə, az hallarda visseral orqanlara metastaz verən süd vəzi xərçəngi zamanı müşahidə olunur. İstər menopauzaya qədər olan dövrdə, istərsə də menopauza dövründə süd vəzi xərçənginin müalicəsi məqsədilə estrogen və progesteronun ekspressiyası zamanı antiestrogen preparat olan tamoksifen və toremifen kimi preparatlardan istifadə olunur [10,16,28]. ABŞ-da süd vəzi xərçənginin risk qrupuna daxil olan qadınlara profilaktika məqsədilə proqram daxilində raloksifen təyin olunur. Adjuvant olaraq süd vəzi xərçəngindən əziyyət çəkən və estrogen və progesteron pozitiv xəstələrə antiestrogenlərin təyin olunması menustural tsikldən asılı olmayaraq 5 il müddətində residivlərin əmələ gəlmə riskini 41%, ölüm faizinin azalmasını isə 34% azaltmışdır [10,28,33].

Antiestrogen maddələrdən estrogen və progesteron pozitiv metastaz vermiş süd vəzi xərçənginin müalicəsində istifadə olunur. 30% xəstələrdə bu müalicədən effekt müşahidə olunur. 20% xəstələrdə stabilləşmə inkişaf edir və müalicəvi effekt 12-24 ay müddətində aparılacaq kimyəvi terapiyadan daha effektiv olur [33,34,35]. Estrogenlərin antaqonisti olan fulvestrant həmin reseptorların yerini əvəz eləmir və onların pozulmasına səbəb olur. Preparatdan süd vəzi xərçənginin müalicəsində ikinci sıra endokrin terapiya zamanı istifadə olunur [6,16,28].

Hormonahəssas menopauza dövründə olan süd vəzi xərçəngindən müalicə alan qadınların müalicəsində aromatazanı sütləşdirməklə estrogenin sintezini piy toxumasının, əzələlərin, qaraciyər və süd vəzi

şiş hüceyrələrində androstendionu əsasında katalizə edən şiş hüceyrəsinin inkişafının qarşısını alan dərman maddələrindən geniş istifadə olunur.

Bu enzimin ekspressiyası sitokinlər, qlükokortikoidlər, boy faktorundan asılıdır. Estron adətən menopauza dövründə olan qadınlarda 100nq miqdarında sintez olunur. Onun əsas hissəsi sulfat formasında rezerv estron formada depolarda saxlanılır [6,16,28].

Aromatazanın inhibitorları qrupundan olan dərman maddələri quruluşları və təsir mexanizmlərinə görə sitoxrom-P450-reduktaza ilə androstendion üçün rəqabətə girən triazol strukturlu qeyri-steroid və steroid sitoxrom aromatazasını alkülləşdirən və androgenlərin aromatlaşma xüsusiyyətini itirən maddələrə ayrılırlar. Qeyri-steroid aromataza aktivliyinin inaktivatorlarına anastrozol və letrozol aid edilir. Bu preparatlardan hormondanasılı metastaz vermiş menopauza dövründə olan süd vəzi xərçəngindən əziyyət çəkən xəstələrin müalicəsində istifadə olunur [2, 5,30]. Steroid preparat olan eksemestandan menopauza dövründə olan qadınların endokrin müalicəsində istifadə olunur. Son zamanlar eksemastan preparatının TOR inhibitorları ilə birlikdə istifadə olunması effektivliyin yüksəlməsinə səbəb olmuşdur [2, 5, 30]. Buserelin, triptorelin, qoserelin, leyprolid və nafarelin süd vəzinin və prostatın xərçəngi zamanı cərrahi ovarioektomiya və orxidektomiyalı xəstələrdə yüksək effekt göstərmişdir [30,33,36].

Prostart vəzinin xərçəngi zamanı androgen reseptorlarının sıxlığı süd vəzinin xərçəngi zamanı olan estrogen reseptorlarının sıxlığı ilə müqayisədə çoxdur. Antiandrogen dərman maddələri androgen reseptorları vasitəsilə birləşərək öz effek-

tlərini göstərərək androgenlərə məxsus olan effektlərin aradan götürülməsinə səbəb olurlar. Əsasən iki sinif antiandrogen dərman maddələri praktik təbabətdə istifadə olunur. 1. Qeyri-steroid quruluşlu antiandrogen dərman maddələri. Bunlara bikalutamid, nilutamid, flutamid aid edilir. 2. Steroid quruluşlu antiandrogen dərman maddələri. Bunlara abirateron, siproteron aid edilir. Bütün bu dərman maddələri hormonahəssas prostat vəzinin xərçənginin müalicəsində, abirateron isə digər antiandrogen preparatlara rezistent olan şişlərin müalicəsində istifadə olunur [10, 19,20].

Hipotalamusda, mədə və bağırsaq sisteminin sayə əzələlərində, eyni zamanda mədəaltı vəzidə normal və şiş hüceyrələrində yerləşmiş spesifik reseptorlarla birləşən xüsusi peptid hormonlar sintez olunur. Bu peptid hormonlar hüceyrədaxili impulsların ötürülməsində və hüceyrə böyüməsinin təmin olunmasında rol oynayan neyrotransmitterlər adlanırlar. Bu hormonlara tetradekapeptid somatostatini və onun analoqları olan sandostatini göstərmək olar. Bu preparatlardan mədəaltı vəzinin, mədənin və nazik bağırsaqların neyroendokrin, hormonal aktiv şişlərinin müalicəsində müvəffəqiyyətlə istifadə olunur [10,19,30]. Əsaslandırılmasına görə endokrin terapiya kimyəvi terapiya ilə müqayisədə target terapiyaya yaxındır.

Target terapiya (ingilis dilindən. Target-məqsəd, hədəf) xərçəng xəstəliyinin müalicəsində ən perspektiv müalicə üsullarından biri hesab olunur [20,21,23, 24]. Bildiyimiz kimi XX əsrin 60-cı illərində xərçəng xəstəliyi zamanı xromosom pozulmalarının baş verməsi barədə bilgiler əldə olunmuşdur. İlk onkogenlər 1980-cı ildə aşkar edilmişdir. Uzun illər şiş hücey--

rələri barədə məlumatlar primitiv və yarım-çıq olmuşdur. Şiş hüceyrələrinin inkişaf etməsi və metastaz verməsi, onun yeni toxumaları özünə cəlb etməsi və nəticədə ölüm törətməsi kimi qiymətləndirilmişdir. Şiş hüceyrələrinin transformasiyaya uğraması barədə məlumatlar yalnız XX əsrin axırlarında əldə olunmuşdur. 1976-cı ildə M.Bishop və H.E.Varmus ilk onkogenləri aşkar etmişlər [2,5,17]. Onkoloji xəstəliklərin müalicəsində progress böyük uğur, malekulyar səviyyədə normal hüceyrələrin xüsusiyyətləri və tənzimini öyrənən zaman mümkün oldu. Malekulyar biologiyasız onkoloji xəstəliklərə diaqnozun qoyulması problem olaraq qalmaqda idi. Xərçəng hüceyrə səviyyəsində, xüsusilə epitel hüceyrənin bölünməsinin pozulması hesabına inkişaf edən xəstəlikdir [9,10,11,14].

Onkoloji xəstəliklərin inkişaf etməsində genomun identifikasiyasının aparılması göstərdi ki, bütün bu proseslər 2% mutasiya olunmuş genlə bağlıdır. Ən çox mutasiya olunmuş genlər mezenximal yeni törəmələrdə aşkar olunur. Mezenximal yeni törəmələrə leykoz, limfomalar, sarkoma, 80-a yaxın epitelial şişlər aid edilir [9, 10,11,14]. Malekulyar biologiya və hüceyrə genetikasının öyrənilməsi onkoloji xəstəliklərin müalicəsində, xüsusilə onun ximioterapiyasının aparılmasında böyük töhfələr verdi. Onkoloji xəstəliklərin müalicəsində əldə edilən uğur göstərdi ki, şişləri müalicə etməzdən öncə onun histoloji araşdırıb, malekulyar səviyyədə təhlil edib müalicə apardıqda aparılan müalicə öz effektini verir [20,23,25].

Beləliklə, mövcud klinik tədqiqatların nəticələrini əks etdirən ədəbiyyat mənbələri ilə tanışlıq göstərir ki, əksər şiş əleyhinə dərman maddələri ilə aparılan müalicə zamanı sitotoksik təsir effektinin

əldə olunması ilə yanaşı, çoxlu əlavə effektlərin əmələ gəlməsinə səbəb olur. Bu həmin kimyəvi maddələrin atipik hüceyrələri inkişafdan saxlaması ilə yanaşı normal hüceyrələri də inkişafdan saxlaması ilə əlaqədardır [30,33,36]. Şiş xəstəliklərinin son onillikdə xeyli cavanlaşdığını, xüsusən reproduktiv yaş dövrünə təsadüf edən artım sürəti, perspektivdə bu istiqamətdə ciddi tədqiqatların aparılmasını zərurət kimi qarşıya qoyur. Bu xəstəliyin müxtəlif lokalizasiya və formasında kimyaterapevtik vasitə kimi ən çox hallarda istifadə olunan ən əsas dərman preparatları sırasına diamidfosfat və antrasiklinlər qrupundan olan şişəleyhinə maddələr aid edilir. Hazırda birinci qrupun əsas nümayəndələrinə siklofosfamid, ifosfamid, mafosfamid, trofosfamid, perfosfamid, aldofosfamid, 4-hidroksisiklofosfamid, ikinci qrupun əsas nümayəndələrinə isə doksorubisin, daunomisin, idarubisin, epirubisin aid edilir. Siklofosfamid və doksorubisin (adrioblastin) müvafiq qrupların onkologiya praktikasında istifadə olunan əsas nümayəndələridir. Hər iki qrupun prototip nümayəndəsi kimi bu preparatlar aid olduğu qrupun xarakter farmakoloji xüsusiyyətlərini özündə cəmləşdirir. Yəni, onlara xas spesifik eksperimental və klinik farmakoloji xüsusiyyətlər, praktik olaraq qrupun digər nümayəndələri üçün eynidir. Digər tərəfdən, istər siklofosfamid, istərsə də doksorubisin onkologiyada kimyaterapiya erasının başlanmasından keçən bütün müddət ərzində, müxtəlif lokalizasiyalı bəd xassəli şiş xəstəliklərinin polyativ terapiyasında istifadə olunan əsas və birinci saradan olan dərman preparatları hesab olunur. Baxmayaraq ki, hər iki preparat hazırda onkologiya praktikasında ən zəruri kimyaterapevtik müalicə vasitələri sayılır, lakin

onların farmakoloji təsir spektri, xüsusən təkrari qəbulda törədə biləcəyi fəsad və əlavə effektlərinin molekulyar mexanizmi tamamilə aydınlaşdırılmamış və əhatəli tədqiq olunmamışdır. Qeyd olunan istiqamətdəki mövcud boşluqların dəyərləndirilməsinin həlledici şərti, bu preparatların klinik istifadəsi, xüsusən, terotogen, mutagen, konserogen, embriotoksiklik kimi əlavə və toksiki effektlərinin daha dərinədən öyrənilməsi, dəyərləndirilməsi, qiymətləndirilməsi və eksperimental farmakoloji korreksiya üsullarının işlənilib hazırlanması baxımından prinsipial maraq və aktualıq kəsb edir. Şiş xəstəliklərinin son onilliklərdə nəzərəcarpacaq dərəcədə cavanlaşdığını nəzərə alsaq, göstərilən istiqamətdə hər iki preparatın təkrari qəbulda xüsusilə reproduktiv funksiyaya təsirinin tədqiqi mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Odur ki, planlaşdırılan tədqiqat işində onkoloji dərman vasitəsi kimi tədqiqat hədəfi, müvafiq olaraq, diamidfosfatlar qrupunun nümayəndəsi siklofosfamid və antrasiklinlər qrupunun nümayəndəsi doksorubisin seçilmişdir. Tədqiqatların əsas məqsədi isə, hər iki preparatın mono- və kombinasiyalı istifadə zamanı, hamiləliyin gedişi və dölün prenatal inkişaf dövrlərinə təsirinin hərtərəfli və əhatəli eksperimental tədqiqatlarının aparılması və gələcəkdə daha təhlükəsiz klinik istifadə, dozalanma və təyini prinsiplərinin eksperimental modelinin hazırlanmasından ibarətdir.

Ədəbiyyat siyahısı

1. Дзасохов, А.С. Микроциркуляторное русло как новый объект терапии злокачественных новообразований / [Электронный ресурс]. Вестник новых медицинских технологий: электронный журнал. 2015. №1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5095>.
2. Злокачественные новообразования в России в 2016 году: Заболеваемость и смертность / под ред. А.Д. Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. – Москва: МНИОИ им. П. А. Герцена, – 2018. – 250 с.
3. Салов И.А., Басова Т.А., Михайлова Ю.В. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью: Особенности течения, диагностики и лечения. // Акушерство, Гинекология и Репродукция. – 2024. №5, – с. 754–760. doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.563>
4. 4Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М., – 2023. – 254 с. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.
5. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – с. 4-13..
6. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. «Раковая репаративная ловушка» – общая патофизиологическая основа злокачественных опухолей // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2014. – с. 29-32.
7. Николаева А.С. Некоторые патофизиологические и биохимические концепции канцерогенеза // Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований. – 2015. № 18. – с. 36-41.
8. Павлыш, А.В. Особенности применения анализа эффективности затрат в онкологии // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. № 5. – с. 75-80

9. Павлов В.Н. Свободнорадикальное окисление и канцерогенез. Дискуссионные вопросы // Креативная хирургия и онкология. – 2017. № 2. – с. 54-61..
10. Cancer Facts & Figures 2017 [Electronic resource]. American Cancer Society. – Mode of access URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017>
11. Ferlay J. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [Electronic resource] / International Journal of Cancer. 2015. 136, p. e359–e386. URL: <http://umh3625.edu.umh.es/wp-content/uploads/sites/882/2015/03/>
12. Clarke B.B. Historical review of the causes of cancer // World J. Clin. Oncol. –2016. 7 (1). p. 54-86.
13. Gradishar W.J., Anderson B.O., Abraham J. Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. Natl Compr Canc Netw. 2020;18(4), p.452-478. doi: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.0016>.
14. Shrihari, T. G. Dual role of inflammatory mediators in cancer [Text] / T. G. Shrihari // Ecancermedicalsecience. 2017. 11, p. 721.
15. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2021. 11(3s2-2), p. 25-38. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-37>.
16. Тюлядин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. – 2022. №12, – с. 155-197. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-155-197>.
17. Suh-Burgmann E. Kinney W. The Value of Ultrasound Monitoring of Adnexal Masses for Early Detection of Ovarian Cancer // Frontiers in Oncology. – 2016. 6. – p.25.
18. National Cancer Institute. About cancer. [Electronic resource]: URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
19. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. – 2024. №10, – с.28-36. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-11-3s2-37>.
20. Корман, Д. Б. Механизмы действия противоопухолевых препаратов / Д. Б. Корман. – Москва : Практическая медицина, – 2024. – 405 с.
21. Неродо Г.А. Неoadъювантная химиотерапия неоперабельных форм рака яичников // Казанский медицинский журнал. – 2018. №1, – с. 10-16.
22. Сакаева Д.Д., Борисов К.Е., Булавина И.С. Практические рекомендации по диагностике и лечению фебрильной нейтропении. Злокачественные опухоли. – 2022. №12. – с.55-63. doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-55-63>.
23. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // Ann Oncol. – 2015. 26(8), – p.1533-46. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv221>
24. Kyriakidis I., Papaioannidou P. Estrogen receptor beta and ovarian cancer: a key to pathogenesis and response to therapy // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2016. 293 (6). – p. 1161-1168

- 25.Narod S. Sopik V. Neoadjuvant chemotherapy for advanced-stage ovarian cancer: Are the ASCO and SGO recommendations warranted? // *Gynecologic Oncology*. – 2017. 144 (2), – p. 238-240.
- 26.Jacobs I.J. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // *The Lancet*. – 2016. 387 (1022), – p. 945-956
- 27.Успенская Ю.А. Роль окислительного стресса в цитоповреждающем действии ксенобиотиков антрациклинового ряда / Наука и образование: опыт, проблемы, перспективы развития : мат-лы междунар. науч. практ. конф. Ч. I. Образование: опыт, проблемы, перспективы развития. Краснояр. гос. аграр. ун-т. – Красноярск, – 2016. – с. 255-259.
- 28.Ясенко Д.М., Шелкович С.Е. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью. Инновации в медицине и фармации-2018 / Сборник материалов дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Минск, – 2018. – с. 531-533.
- 29.Неродо Г.А. Изучение синдрома эндогенной интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. №5. – с. 64-67.
- 30.Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов / Д.Б.Корман. – Москва: Практическая медицина, – 2014. – 333 с.
- 31.Румянцев А.АВ. Вопросы качества хирургического лечения при раке яичников // *Злокачественные опухоли*. – 2018. № 8, – с. 31-37.
- 32.Солопова А.Г. Рак яичника: современные подходы к классификации, диагностике, стадированию и дифференцированной тактике ведения больных / [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2017. – № 2. – С. 55-66.
- 33.Gharwan H., Bunch K.P., Annunziata C.M. The role of reproductive hormones in epithelial ovarian carcinogenesis // *EndocrineRelated Cancer*. – 2015. 22 (6). – с. r339-r363.
- 34.Надвикова А.Д., Важенин А.В., Терешин О.С. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью // *Человек. Спорт. Медицина*. –2016, №4, – с.27-31. doi: <https://doi.org/10.14529/hsm160403>.

РЕЗЮМЕ

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ЕГО ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ

Хейбатова Милана Фаиг кызы, Ганиев Муса Мехти оглы

Азербайджанский Медицинский Университет. Кафедра фармакологии.

Баку, Азербайджан

Статья посвящена анализу научных исследований, посвященных изучению и лечению онкологических заболеваний. По данным на 2024 год, в мире зарегистрировано 22 миллиона новых случаев рака, а 9,8 миллиона человек умерли от онкологических заболеваний. 54,2 миллиона человек прожили 5 лет после постановки диагноза. За этот период умер каждый девятый мужчина и каждая двенадцатая женщина, страдающие онкологическим заболеванием. К 2050 году число людей, страдающих раком, увеличится на 77% и составит 35 миллионов. Смертность от рака удвоится.

В настоящее время в лечении онкологических заболеваний используются три основных метода: 1; лечение химическими, иммунологическими, гормональными и другими лекарственными средствами 2; лучевая терапия ионизирующим излучением,

3. хирургического удаления опухолевой ткани из поврежденных органов. Химиотерапия широко применяется при лечении онкологических заболеваний. Наиболее часто используемые препараты этой серии включают циклофосфамид и доксорубин.

Циклофосфамид биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита с алкилирующим действием. Алкилированные метаболиты, воздействуя на нуклеофильные центры белковых молекул, вызывают разрывы цепей ДНК и угнетение митотического деления в опухолевых клетках. Доксорубин образуя прочный комплекс с ДНК, вызывая блокаду транскрипции. РНК-полимераза более чувствительна к доксорубину, чем ДНК-полимераза. Кроме того доксорубин вызывает одноцепочечную фрагментацию ДНК. Считается, что эта фрагментация связана с образованием свободных радикалов и ингибированием ДНК-топоизомеразы. Мнения о влиянии обоих препаратов на беременных женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, противоречивы. Учитывая вышеизложенное, проведено комплексное и всестороннее экспериментальное изучение влияния моно- и комбинированного применения циклофосфамид и доксорубина на течение беременности, пренатальное и раннее постнатальное развитие плода, а также разработка экспериментальной модели более безопасного клинического применения, принципов дозирования и введения в дальнейшем.

Установлено, что в основной группе где применялся нафталин, он оказался излучением эффективными Эффективность лечения сравнивалась как в контрольной группе, так и в основной группе, получавшей нафталин.

Ключевые слова: *онкология, рак, онкологические заболевания, химиотерапия*

SUMMARY

MODERN APPROACH TO CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENT IN ONCOLOGICAL PRACTICE AND ITS BASIC PRINCIPLES.

Heybatova Milana Faig, Ganiev Musa Mehti

Azerbaijan Medical University. Department of Forensic Medicine.

Baku, Azerbaijan

The article is devoted to the analysis of scientific research on the study and treatment of oncological diseases. As of 2024, 22 million new cases of cancer were registered in the world, and 9.8 million people died from cancer. 54.2 million people lived 5 years after diagnosis. During this period, every ninth man and every twelfth woman suffering from cancer died. By 2050, the number of people suffering from cancer will increase by 77% and will amount to 35 million. Mortality from cancer will double.

Currently, three main methods are used in the treatment of oncological diseases: 1; treatment with chemical, immunological, hormonal and other drugs 2; radiation therapy with ionizing radiation, 3; surgical removal of tumor tissue from damaged organs. Chemotherapy is widely used in the treatment of oncological diseases. The most commonly used drugs in this series include cyclophosphamid and doxorubicine. Cyclophosphamide is biotransformed in the liver to form an active metabolite with an alkylating effect. Alkylated metabolites, acting on the nucleophilic centers of protein molecules, cause DNA chain breaks and inhibition of mitotic division in tumor cells. Doxorubicin forms a strong complex with DNA, causing transcription blockade. RNA polymerase is more sensitive to doxorubicin than DNA polymerase. In addition, doxorubicin causes single-stranded DNA fragmentation. It is believed that this fragmentation is associated with the formation of free radicals and inhibition of DNA topoisomerase. Opinions on the effect of both drugs on pregnant women suffering from oncological diseases are contradictory. Taking into account the above, a comprehensive and all-round experimental study of the effect of mono- and combined use of cyclophosphamid and doxorubicine on the course of pregnancy, prenatal and early postnatal development of the fetus, as well as the development of an experimental model of safer clinical use, dosage principles and administration in the future was conducted.

Key words: *oncology, cancer, oncological diseases, chemotherapy*