

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)



**Кафедра дерматовенерологии**

## **Цитостатическая терапия аутоиммунных заболеваний в дерматологии**

**Учебно-методическое пособие для студентов 5 курса лечебного и педиатрического,  
4 курса медико-профилактического и стоматологического факультетов по  
дисциплине  
«дерматовенерология»**

**Краснодар  
2018**

УДК 616.5-085.262  
ББК 55.83  
Н 28

**Составители:**

зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
профессор, д.м.н. **Тлиш М.М.**

ассистенты кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России:  
к.м.н. **Наатыж Ж.Ю.**, к.м.н. **Кузнецова Т.Г.**, к.м.н. **Карташевская М.И.**, к.м.н. **Псавок  
Ф.А.**, к.м.н. **Сычева Н.Л.**, **Сорокина Н.В.**

Под редакцией профессора, д.м.н. зав. кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО  
КубГМУ Минздрава России **Тлиш М.М.**

**Рецензенты:**

Зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики ФПК и ППС  
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, д.м.н., профессор **Пономарева А.И.**

Зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России,  
профессор, д.м.н. **Елисеева Л.Н.**

«Цитостатическая терапия аутоиммунных заболеваний в дерматологии»: учебно-  
методические указания к практическим занятиям для студентов лечебного факультета  
медицинских вузов. Краснодар, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 2018.

Учебно-методические указания «Цитостатическая терапия аутоиммунных заболеваний в  
дерматологии»: составлены на основе рабочей программы учебной дисциплины  
«Дерматовенерология» по специальности 060101 Лечебное дело 2014г.

Рекомендованы к печати ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

протокол №6 от 06.02.2018 г.

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Цель учебно-методического пособия – сформировать у студентов общее представление о вопросах цитостатической терапии в лечении аутоиммунных заболеваний в дерматологии, ориентироваться в возможных вариантах терапии.

Каждая из глав представлена только теми лекарственными средствами, которые зарегистрированы и разрешены к медицинскому применению в России.

Данное методическое пособие содержит основные характеристики и наиболее значимые для практического применения данного лекарственного средства параметры: международное непатентованное наименование действующего вещества, лекарственная форма, биодоступность и период полувыведения, режим дозирования, особенности введения и нежелательные реакции.

В учебном пособии рассмотрены вопросы терапии некоторых нозологических форм. Для контроля и усвоения материала предлагаются тесты. Учебно-методическое пособие рекомендовано для студентов медицинских ВУЗов.

### **Цели изучения раздела программы:**

Сформировать у студентов знания, умения и навыки на основе содержания раздела, а также, ценностное отношение к приобретенным знаниям и умениям, как профессионально ориентированным.

#### **1. Студент должен получить представление:**

- об основных принципах и методах современной цитостатической терапии в лечении аутоиммунных заболеваний кожи.

#### **2. Студент должен знать:**

- классификацию и общую характеристику цитостатических препаратов, предназначенных для лечения аутоиммунных заболеваний кожи.

#### **3. Студент должен уметь:**

- выписывать рецепты препаратов на основные лекарственные формы, используемые для лечения и профилактики данных заболеваний.

- оценить и предположить возможные проявления нежелательного побочного действия препаратов, применяемых при заболеваниях по теме занятия. Меры по предупреждению и устранению.

#### **4. Студент должен приобрести и закрепить навыки:**

- самостоятельно работать с учебной, научной и справочной литературой, вести поиск, в том числе в Интернете, и делать обобщающие выводы.

## ВВЕДЕНИЕ

Цитостатическая терапия кожных заболеваний представляет собой особую разновидность фармакотерапии. Цитостатики стали неотъемлемой частью лечения многих аутоиммунных заболеваний. Благодаря своей способности оказывать иммунодепрессивное действие эти препараты используются и в дерматологической практике. Применение цитостатиков дает возможность получить достаточно хороший клинический результат. В дерматологии чаще применяют алкилирующие препараты и антиметаболиты, которые назначают для лечения лимфопролиферативных заболеваний кожи и злокачественных опухолей. Из алкилирующих препаратов, нарушающих синтез ДНК и РНК или обмен нуклеиновых кислот в клетках опухоли, широко применяют проспидин, циклофосфан и циклофосфамид. Обычно их сочетают с глюкокортикостероидными гормонами или другими цитостатиками при лечении лимфом кожи, болезни Капоши, саркоидоза, пемфигуса и др. Из группы антиметаболитов в дерматологии применяют метотрексат, который является антагонистом фолиевой кислоты, и меркаптопурин. Их назначают при буллезных дерматозах, тяжелых формах псориаза, дерматомиозите и др.

Одновременно некоторые цитостатические препараты в более низких дозах оказывают супрессивное действие преимущественно на иммунную систему, поэтому их назначают для лечения аутоиммунных заболеваний. Из препаратов, которые действуют иммуносупрессивно, в дерматологии чаще применяют азатиоприн и циклоспорин. Они действуют как антипролиферативно, так и иммуносупрессивно, оказывая влияние на Т- и В-лимфоциты. Поэтому их назначают при тяжелых и резистентных формах псориаза, системной красной волчанке и склеродермии.

Цитостатические препараты во многих случаях не способны предотвращать рецидивирование болезни и обладают различными побочными эффектами: токсичность и для здоровых клеток организма, в особенности для быстро пролиферирующих тканей. Тревогу вызывает то, что неспецифическое подавление иммунитета при приеме этих препаратов сопровождается ростом заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний.

Несмотря на это, применение цитостатиков позволяет в ряде случаев снизить дозу кортикостероидов и добиться лучших клинических результатов.

## Раздел II. Клинико-фармакологическая характеристика цитостатических препаратов.

Цитостатические препараты, способные угнетать пролиферативную активность (цитостатический эффект), можно разделить по происхождению на синтетические и природные.

Таблица 1. Классификация основных цитостатических препаратов.

<b>I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)</b>	
Хлорэтиламины	Мехлорэтамин (Эмбихин, Мустарген), хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран), сарколизин, допан, циклофосфамид (циклофосфан), цефелин, ифосфамид (Холоскан), хлосиперазин (Проспидин)
Азиридины (этиленимины)	Тиотепа (Тиофосфамид), альтретамин (Гексаметилмеламин, Гексален)
Эфиры дисульфидных кислот	Бусульфан (Миелосан, Милеран)
Производные нитрозомочевины	Кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), нимустин (ACNU), Араноза, фотемустин (Мюстофоран), стрептозоцин (Занозар), лизомустин
Комплексные соединения платины	Цисплатин, карбоплатин, циклоплатам, оксалиплатин (Элоксатин)
Тиазины	Дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (Натулан), темозоламид (Темодал)
<b>II. Антиметаболиты</b>	
Антагонисты фолиевой кислоты (антифолаты)	Метотрексат, триметрексад, пеметрексед (Алимта)
Ингибиторы тимидилатсинтазы	Ралитрексед (Томудекс)
Антагонисты пиримидина Фторпиримидины	Фторурацил, тегафур (Фторафур), тегафур/урацил (УФТ), капецитабин (Кселода)
Аналоги цитидина	Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
Антагонисты пуринов	6-меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, кладрибин, флударабин
Ингибиторы рибонуклеозидредуктазы	Гидроксимочевина (Гидроксикарбонид)
<b>III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты</b>	
Актиномицины	Дактиномицин (Актиномицин Д)
Антрациклины	Даунорубицин (Рубомицин), даунорубицин липосомальный, доксорубицин (Адриамицин), эпирубицин (Фарморубицин), карминомицин, акларубицин, идарубицин (Заведос), валрубицин (Вальстар), пегилированный липосомальный доксорубицин (Келикс)
Антрацендионы	Митоксантрон (Новатрон)
Флеомицины	Блеомицин, блеомицитин, пепломицин
Производные ауреловой к-ты	Оливомицин, пликамицин (Митрамицин)

Прочие антибиотики	Брунеомицин, митомицин
<b>IV. Препараты растительного и природного происхождения</b>	
Ингибиторы митоза Винкаалкалоиды (торможение образования митотического веретена)	Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин (Элдезин), винорельбин (Навельбин)
Таксаны (стабилизаторы полимеризации микротрубочек)	Паклитаксел (Таксол), НАВ-паклитаксел (Абраксан), доцетаксел (Таксотер)
Эпотилоны	Иксабепилон (Иксемпра)
Ингибиторы топоизомераз ДНК Ингибиторы топоизомеразы I	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто)
Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид (Вепезид), тенипозид (Вумон)
Алкалоид, влияющий на транскрипцию ДНК	Трабектедин (Йонделис)
<b>V. Ферментные препараты</b>	
	Аспарагиназа (L-аспарагиназа)
<b>VI. Гормоны и антигормоны</b>	
Андрогены	Тестостерона пропионат, медротестостерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
Эстрогены и их производные	Этинилэстрадиол, хлортрианизен, синестрол, полиэстрадиола фосфат (Эстраурин)
Прогестины	Медроксипрогестерона ацетат (Провера), мегестрол (Мегейс), гестонорона капроат (Депостат)
Кортикостероиды	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
Антиэстрогены	
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	Тамоксифен, торемифен (Фарестон), ралоксифен
Селективные супрессоры эстрогенных рецепторов	Фульвестрант (Фазлодекс)
Антиандрогены	Бикалутамид (Касодекс), нилутамид (Ниладрон, Анадрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)
Супеагонисты релизинг-гормона гонадотропных гормонов гипофиза (GnH-RH)	Гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Простап, Энантон), трипторелин (Декапептил), бусерелин (Супрафакт)
Ингибиторы ароматазы	
Нестероидные	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), сминоглутетимид (Ориметен, Мамомит)
Стероидные	Экземестан (Аромазин)

Аналоги соматостатина	Октреотид (Сандостатин, Октреотид ЛАР, Сандостатин ЛАР)
Супрессоры коры надпочечников	Митотан (Хлодитан, Лизодрен, орто-пара-ДДД)
Гормоны щитовидной железы	Лиотиронин, левотироксин
Гормоноцитостатики	Эстрамустин (Эстрацит), преднимустин (Стерицит)
<b>VII. Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты</b>	
Моноклональные антитела к:	
EGFR <sup>1</sup>	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс), панитумумаб (Вектибикс)
VEGF <sup>2</sup>	Бевацизумаб (Авастин)
CD20	Ритуксимаб (Мабтера)
CD52	Алемтузумаб (Кэмпас)
Ингибиторы протеникиназ	Иматиниб (Гливек), гифетиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева), лапатиниб (тайверб, тайкерб), дазатиниб (Спрайсел), нилотиниб (Тасигна), сунитиниб (Сутент), сорафениб (Нексавар), темсиролимус (Торисел), эверолимус (Афинитор)
Ингибиторы протеасом	Бортезомиб (Велкейд)
Ингибиторы рецепторов ретиноидов	Третиноин (АТРА, Весаноид)
<b>VIII. Модификаторы биологических реакций</b>	
Цитокины	
Интерфероны (ИФН)	ИФН-альфа (Интрон А, Роферон А, Реаферон), ИФН-гамма
Интерлейкины (ИЛ)	Алдеслейкин (ИЛ-2, Пролейкин)
Колониестимулирующие факторы (КСФ)*	Г-КСФ: филграстим (Нейпоген), ленограстим (Граноцит), ПЭГ-филграстим (Неуластин) ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); сарграмостим (Lukine), эритропоэтины (Эпрекс, Рекормон), дарбэпоэтин (Аранесп) Мегакариоцитарный КСФ: опервекин (ИЛ-11, Ньюмега)
Таргетные иммуномодуляторы	Талидомид, Леналидомид (Ревлимид) Иммуноконъюгаторы: денилейкин-дифитокс (Онтак)
Неспецифические иммуномодуляторы	БЦЖ, иммунофан, полиоксидоний, ликопад, галавит
<b>IX. Бисфосфонаты</b>	
	Золедроновая к-та (Зомета), памидроновая к-та (Аредиа), ибандроновая к-та (Бондронат), клодроновая к-та (Клодронат, Бонефос)

EGFR<sup>1</sup> рецептор эпидермального фактора роста

VEGF<sup>2</sup> фактор роста эндотелия сосудов

КСФ \* относящиеся к цитокинам, не являются собственно противоопухолевыми препаратами.

## 1.1 Соединения алкилирующего действия

Обширная группа цитостатических препаратов, имеющих в молекуле хлорэтиламинные, эпоксидные, этилениминные группы или остатки метасульфоновой кислоты. К алкилирующим препаратам относят также производные нитрозомочевины и комплексные соединения платины.

Биологическое действие препаратов этой группы определяется тем, что они присоединяются ко многим веществам путем алкилирования, т. е. замещения атома водорода какого-либо соединения на алкильную группу. Алкилированию подвергаются многие органические соединения, включая макромолекулы, но определяющим считается взаимодействие с ДНК.

В результате нарушения репликации ДНК возникают мутации и гибель клетки. Соответственно, алкиляторы обладают не только противоопухолевым, но и мутагенным и тератогенным свойствами. В связи с тем, что они взаимодействуют со сформированными ДНК, РНК и белками, алкилирующие агенты не характеризуются фазоспецифичностью и действие некоторых из них, в частности нитрозопроизводных, не зависит от клеточного цикла.

Большинство алкилирующих агентов хорошо всасываются в ЖКТ, однако в связи с сильным местно-раздражающим действием многие из них вводятся внутривенно. Как правило, за сутки препараты метаболизируются и выводятся из организма.

В основном, алкилирующие препараты оказывают сходные побочные действия на ЖКТ (тошнота и рвота в первые часы после введения), на кроветворение (лейкопения и тромбоцитопения), реже проявляется нейротоксичность.

Цитостатический препарат этой группы, применяемый при лечении аутоиммунных заболеваний в дерматологии:

### ***Циклофосфамид (Cyclophosphamidum)***

Характеристика вещества: белый кристаллический порошок. Растворим в воде: 40 г/л, мало растворим в спирте, бензоле, этиленгликоле, четыреххлористом углероде, диоксане; трудно растворим в эфире и ацетоне. Молекулярная масса – 279,10.

Фармакологическое действие: противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное, алкилирующее. Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. Алкилирующие метаболиты атакуют нуклеофильные центры белковых молекул, образуют поперечные сшивки между нитями ДНК и блокируют митоз опухолевых клеток. Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Иммунодепрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации лимфоцитарных клонов (преимущественно В-лимфоцитов), участвующих в иммунном ответе. При длительном применении (в течение нескольких лет) возможно развитие вторичных злокачественных опухолей (отдаленный эффект): миело- и лимфопролиферативные заболевания, рак мочевого пузыря (особенно у больных с геморрагическим циститом), рак почечной лоханки (отмечен у больного, находившегося на лечении по поводу церебрального васкулита). Имеются многочисленные сообщения об угнетении функции половых желез у больных, применяющих циклофосфамид (зависит от дозы, продолжительности введения и сочетания с другими противоопухолевыми средствами); у некоторых больных бесплодие может быть необратимым. При назначении в препубертатном возрасте вторичные половые признаки у девочек и мальчиков обычно развиваются нормально, менструальные циклы у девочек проходят регулярно и впоследствии наступает беременность, но у мальчиков возможна олигоспермия или азооспермия, повышение секреции гонадотропина, атрофия яичек. Имеются сообщения о том, что у девочек отмечалось развитие фиброза яичников и полное исчезновение половых клеток после длительного лечения в позднем препубертатном возрасте. Введение

мужчинам до зачатия ребенка приводило к появлению пороков развития сердца и конечностей у детей. Применение во время беременности у женщин приводило как к рождению здоровых детей, так и детей с пороками развития (отсутствие пальцев рук и/или ног, пороки развития сердца, грыжи), а также к уменьшению массы тела новорожденных. Проявляет канцерогенные свойства при введении экспериментальным животным. Использование циклофосфамида во время беременности у животных (мыши, крысы, кролики, обезьяны) в дозах, соответственно составляющих 0,02; 0,08; 0,5 и 0,07 дозы, рекомендуемой для человека, выявило наличие тератогенных свойств. Хорошо всасывается после приема внутрь (биодоступность 75%). Мало связывается с белками (12–14%), но для некоторых активных производных связывание составляет 60% и более. Биотрансформируется в печени (включая начальную активацию и последующее превращение) с образованием активных метаболитов. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. T<sub>1/2</sub> циклофосфамида — 3–12 ч. После в/в введения время достижения С<sub>max</sub> в плазме (для метаболитов) составляет 2–3 ч. Экскретируется в основном с мочой в виде метаболитов (хлоруксусная кислота, акролеин и др.) и в неизменном виде (5–25%); удаляется при проведении диализа. На фоне почечной недостаточности усиление выраженности токсических эффектов не наблюдалось.

Имеются данные о применении циклофосфамида при гломерулонефрите, системной красной волчанке, неспецифическом аортоартериите, дерматомиозите, рассеянном склерозе, гранулематозе Вегенера.

Применение: мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, шейки и тела матки, молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, семинома яичка; нейробластома, ретинобластома, ангиосаркома, ретикулосаркома, лимфосаркома, хронический лимфо- и миелолейкоз, острый лимфобластный, миелобластный, монобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, опухоль Вильмса, опухоль Юинга, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, герминогенные опухоли, грибovidный микоз; аутоиммунные заболевания, включая системные заболевания соединительной ткани, в т.ч. ревматоидный артрит, псориатический артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, нефротический синдром, подавление реакции отторжения трансплантата.

Противопоказания: гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции почек, гипоплазия костного мозга, лейкопения (число лейкоцитов менее 3,5•10<sup>9</sup>/л) и/или тромбоцитопения (число тромбоцитов менее 120•10<sup>9</sup>/л), выраженная анемия, выраженная кахексия, терминальные стадии онкологических заболеваний, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению: оценка соотношения риск-польза необходима при необходимости назначения в следующих случаях: ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие системные инфекции, нарушение функции почек (мочекаменная болезнь, подагра и др.), печени, тяжелые заболевания сердца, угнетение функции костного мозга, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, гиперурикемия, цистит, адреналэктомия, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, пожилой и детский возраст.

Применение при беременности и кормлении грудью: противопоказано при беременности. Категория действия на плод по FDA — D. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия вещества:

*Со стороны органов ЖКТ:* анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит, токсический гепатит, желтуха.

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* астения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз):* миелодепрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, кровотечения и кровоизлияния, прилив крови к лицу, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, сердцебиение, геморрагический миоперикардит, перикардит.

*Со стороны респираторной системы:* одышка, пневмонит, интерстициальный пневмосклероз.

*Со стороны мочеполовой системы:* геморрагический цистит, уретрит, фиброз мочевого пузыря, атипия клеток мочевого пузыря, гематурия, учащенное, болезненное или затрудненное мочеиспускание, гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, гиперурикозурия, некроз почечных канальцев, аменорея, угнетение функции яичников, азооспермия.

*Со стороны кожных покровов:* алопеция, гиперпигментация (ногтей на пальцах рук, ладоней), в/к кровоизлияния, покраснение лица, сыпь, крапивница, зуд, гиперемия, отечность, боль в месте инъекции.

*Прочие:* анафилактоидные реакции, болевой синдром (боль в спине, боку, костях, суставах), лихорадочный синдром, озноб, развитие инфекций, синдром неадекватной секреции АДГ, микседема (отечность губ), гипергликемия, повышение активности трансаминаз в крови.

*Взаимодействие:* эффект усиливают хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, барбитураты, теофиллин, гормоны щитовидной железы, индукторы микросомальных ферментов печени (повышают образование алкилирующих метаболитов), ослабляют (в т.ч. токсическое действие) — глюкокортикоиды и хлорамфеникол. Другие миелотоксичные препараты, лучевая терапия, аллопуринол могут потенцировать угнетение функции костного мозга. Ослабляет эффективность иммунизации инактивированными вакцинами; при использовании вакцин, содержащих живые вирусы, усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации. Может повышать (в результате угнетения синтеза факторов свертывания крови в печени и нарушения образования тромбоцитов) или понижать активность антикоагулянтов непрямого действия. Ослабляет эффект (повышает концентрацию мочевой кислоты) противоподагрических препаратов (аллопуринола, колхицина, пробенецида или сульфинпиразона) при лечении гиперурикемии и подагры (необходима корректировка доз последних). Увеличивает кардиотоксичность цитарабина, доксорубицина, усиливает блокаду нервно-мышечной передачи, вызванную сукцинилхолином. Урикозурические средства увеличивают риск нефропатии, иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, циклоспорин, меркаптопурин) — риск развития вторичных опухолей и инфекций. На фоне ловастатина у больных после трансплантации сердца повышается риск острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности.

*Передозировка:* симптомы: тошнота, рвота, выраженная депрессия костного мозга, лихорадка, синдромом дилатационной кардиомиопатии, полиорганной недостаточности, геморрагический цистит и др.

*Лечение:* госпитализация, мониторинг жизненно важных функций; симптоматическая терапия, в т.ч. назначение противорвотных средств; при необходимости — переливание компонентов крови; введение стимуляторов кроветворения, антибиотиков широкого спектра действия, витаминотерапия (пиридоксин в/м 0,05 г и др.).

*Пути введения:* внутрь, в/в, в/м, в полости (внутрибрюшинно или внутривенно).

*Меры предосторожности вещества:* применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Следует строго соблюдать режим дозирования, в т.ч. в определенное время суток (особенно при комбинированной терапии) и не удваивать последующую дозу, если предыдущая пропущена. Для приготовления препаратов с целью применения у новорожденных не рекомендуется использовать

разбавители, содержащие бензиловый спирт, т.к. возможно развитие смертельного токсического синдрома: метаболический ацидоз, угнетение ЦНС, нарушение дыхания, почечная недостаточность, гипотензия, судороги, внутричерепное кровоизлияние.

До начала и во время лечения (с небольшими интервалами) необходимо определение уровня гемоглобина или гематокрита, числа лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, азота мочевины, билирубина, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. Выраженная лейкопения с наиболее низким числом лейкоцитов развивается через 7–12 дней после введения препарата. Уровень форменных элементов восстанавливается спустя 17–21 день. При уменьшении числа лейкоцитов менее  $2,5 \cdot 10^9/\text{л}$  и/или тромбоцитов — менее  $100 \cdot 10^9/\text{л}$  лечение необходимо прекратить до устранения симптомов гематотоксичности. Кардиотоксическое действие наиболее выражено (при дозах 180–270 мг/кг) в течение 4–6 дней.

В течение всего курса лечения рекомендуется переливать кровь (100–125 мл 1 раз в неделю). С целью профилактики гиперурикемии и нефропатии, обусловленной повышенным образованием мочевой кислоты (часто возникают в начальный период лечения), перед терапией циклофосфамидом и в течение 72 ч после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л в сутки), назначение аллопуринола (в некоторых случаях) и применение средств, подщелачивающих мочу. Для профилактики геморрагического цистита (может развиваться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) следует принимать утром (основная часть метаболитов выводится до сна), как можно чаще опорожнять мочевой пузырь и применять Уромитексан. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается до устранения симптомов заболевания.

С целью ослабления диспептических явлений возможен прием циклофосфамида в малых дозах в течение 1 сут. Частичная или полная алопеция, наблюдаемая во время лечения, обратима и после завершения курса лечения нормальный рост волос восстанавливается (структура и цвет могут быть изменены). При появлении следующих симптомов: озноб, лихорадка, кашель или охриплость, боль в нижней части спины или в боку, болезненное или затрудненное мочеиспускание, кровотечения или кровоизлияния, черный стул, кровь в моче или кале следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Возникновение тромбоцитопении обуславливает необходимость крайней осторожности при выполнении инвазивных процедур и стоматологических вмешательств, регулярного осмотра мест в/в введений, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), ограничения частоты венопункций и отказа от в/м инъекций, контроля содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациентам необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, осуществлять профилактику запора, избегать падений и других повреждений, а также приема алкоголя и ацетилсалициловой кислоты, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений. Следует отсрочить график вакцинации (проводить по прошествии 3–12 мес после завершения последнего курса химиотерапии) больному и проживающим с ним членам семьи (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита). Рекомендуется исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики инфекций (защитная маска и т.п.). Во время лечения следует использовать адекватные меры контрацепции. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

Особые указания: при выполнении диагностических тестов (кожная проба на кандидоз, эпидемический паротит, трихофитию, туберкулиновая проба) возможно:

подавление положительной реакции, а при проведении метода Папаниколау — получение ложноположительных результатов. Раствор для инъекций с использованием нелиофилизированного или лиофилизированного порошка готовят путем добавления воды для инъекций (стерильной или бактериостатической, с использованием в качестве консерванта только парабена) во флаконы (концентрация циклофосфида составляет 20 мг/мл). Приготовленный раствор устойчив при комнатной температуре в течение 24 ч, в холодильнике — 6 дней. Для введения путем в/в инфузии добавляют в растворы для парентерального введения. Если раствор приготовлен не на бактериостатической воде, следует его использовать в течение 6 ч. При химиотерапии у новорожденных детей в качестве разбавителя исключается использование бензилового спирта.

## 1.2 Антиметаболиты

Противоопухолевая активность основана на структурном или функциональном подобии их метаболитам, участвующим в синтезе нуклеиновых кислот. В результате нераспознавания и включения в обмен опухолевой клетки антиметаболиты либо нарушают функцию ферментов, участвующих в синтезе нуклеиновых кислот, либо включаются в нуклеиновые кислоты, нарушая их код, что ведет к гибели клеток. В связи с тем, что точкой приложения антиметаболитов является синтез ДНК, они наиболее активны в быстрорастущих клетках и большей частью являются фазоспецифическими препаратами.

Цитостатический препарат этой группы, применяемый при лечении аутоиммунных заболеваний в дерматологии:

1. Антагонисты фолиевой кислоты ингибируют дигидрофолатредуктазу. В активно пролиферирующих клетках ингибирование дигидрофолатредуктазы приводит к снижению уровня восстановленных фолатов и, как следствие, к снижению биосинтеза метаболитов, сопряженных с циклом фолатов: тимидилата, пуринов *denovo*, аминокислот (серина, метионина) и многих других. Таким образом, торможение дигидрофолатредуктазы приводит к нарушению метаболизма жизненно важных субстратов в клетке. Ингибирование синтеза тимидилата и пуринов приводит к нарушению структуры и прекращению синтеза ДНК, следствием чего является включение механизма самоликвидации клетки (апоптоз).

### *Метотрексат (Methotrexatum)*

Характеристика вещества: антиметаболит группы структурных аналогов фолиевой кислоты. Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, гигроскопичен и неустойчив к действию света. Выпускается в виде лиофилизированной пористой массы от желтого до желто-коричневого цвета, растворимой в воде. Молекулярная масса 454,45.

Фармакологическое действие: противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное.

Ингибирует дигидрофолатредуктазу (ДФ), превращающую дигидрофолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую, являющуюся донором одноуглеродных групп в синтезе пуриновых нуклеотидов и тимидилата, необходимых для синтеза ДНК. Кроме того, в клетке метотрексат подвергается полиглутаминированию с образованием метаболитов, оказывающих ингибиторное действие не только на ДФ, но и на другие фолатзависимые ферменты, включая тимидилатсинтазу, 5-аминоимдазол-4-карбоксамидорибонуклеотид(АИКАР)трансамилазу.

Подавляет синтез и репарацию ДНК, клеточный митоз, в меньшей степени влияет на синтез РНК и белка. Обладает S-фазовой специфичностью, активен в отношении

тканей с высокой пролиферативной активностью клеток, тормозит рост злокачественных новообразований. Наиболее чувствительны активно делящиеся клетки опухолей, а также костного мозга, эмбриона, слизистых оболочек полости рта, кишечника, мочевого пузыря.

Оказывает цитотоксическое действие, обладает тератогенными свойствами.

В исследованиях на канцерогенность обнаружено, что метотрексат вызывает хромосомные повреждения в соматических клетках животных и клетках костного мозга человека, но это не позволило сделать окончательные выводы о канцерогенности препарата.

Показана эффективность метотрексата при лечении бронхиальной астмы (стероидзависимой), болезни Крона, хронических язвенных колитов, грибковидного микоза (поздние стадии), синдрома Рейтера, ретикулярной эритродермии (синдром Сезари), псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита, для предотвращения реакций «трансплантат против хозяина».

После приема внутрь в дозе 30 мг/м<sup>2</sup> и ниже быстро и полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность около 60%). У детей с лейкемией показатель абсорбции колеблется от 23 до 95%. Абсорбция значительно снижается при превышении дозы 80 мг/м<sup>2</sup> (возможно из-за эффекта насыщения). Стах достигается через 1–2 ч при пероральном и через 30–60 мин при в/м введении. Прием с пищей замедляет время, необходимое для достижения Стах, примерно на 30 мин, но уровень абсорбции и биодоступность не меняются.

После в/в введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. Первоначальный объем распределения — 0,18 л/кг (18% массы тела), равновесный объем распределения составляет 0,4–0,8 л/кг (40–80% массы тела).

50–60% циркулирующего в сосудистом русле метотрексата связано с белками (главным образом с альбумином).

Через ГЭБ при приеме внутрь или парентерально проходит только в ограниченной степени (дозозависимо); после интратекального введения в значительных количествах поступает в системный кровоток. Секретируется в грудное молоко, проходит через плаценту (оказывает тератогенное действие на плод).

Метаболизируется в клетках печени и других клетках с образованием полиглутаматов (ингибиторы ДГФ и тимидилатсинтазы), которые могут конвертироваться в метотрексат под действием гидролаз. Частично метаболизируется кишечной микрофлорой (после приема внутрь). Незначительное количество полиглутаминированных производных удерживается в тканях длительное время. Время удерживания и продолжительность действия этих активных метаболитов зависит от типа клеток, ткани и вида опухоли. Незначительно метаболизируется (при приеме обычных доз) до 7-гидроксиметотрексата (растворимость в воде в 3–5 раз ниже, чем у метотрексата). Аккумуляция этого метаболита происходит при приеме высоких доз метотрексата, назначаемых для лечения остеосаркомы.

Конечный T<sub>1/2</sub> дозозависимый и составляет 3–10 ч при введении низких и 8–15 ч — высоких доз метотрексата. 80–90% в/в введенной дозы выводится почками в неизменном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в течение 24 ч, и менее 10% — с желчью. Клиренс метотрексата варьирует широко, снижается при высоких дозах.

Выведение препарата у больных с выраженным асцитом или выпотом в плевральную жидкость замедленно.

Применение вещества: хорионкарцинома матки, острый лимфолейкоз, опухоли ЦНС (лейкемоидная инфильтрация мозговых оболочек), рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легких, мочевого пузыря, желудка; болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, ретинобластома, остеосаркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей;

рефрактерный псориаз (только при установленном диагнозе в случае резистентности к другим видам терапии), ревматоидный артрит.

Противопоказания: гиперчувствительность, иммунодефицит, анемия (в т.ч. гипопластическая), лейкопения, тромбоцитопения, лейкоз с геморрагическим синдромом, печеночная или почечная недостаточность.

Ограничения к применению: инфекционные заболевания, язвы полости рта и ЖКТ, перенесенные недавно операции, подагра или почечные конкременты в анамнезе (риск гиперурикемии), пожилой и детский возраст.

Применение при беременности и кормлении грудью: противопоказано при беременности (может вызвать гибель плода или стать причиной врожденных уродств). Категория действия на плод по FDA — X. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия вещества:

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* энцефалопатия (особенно при введении множественных доз интратекально, а также у больных после облучения головного мозга), головокружение, головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, боль в области спины, ригидность мышц задней части шеи, судороги, паралич, гемипарез; в отдельных случаях — утомление, слабость, спутанность сознания, атаксия, тремор, раздражительность, кома; конъюнктивит, избыточное слезотечение, катаракта, светобоязнь, корковая слепота (при высоких дозах).

*Со стороны сердечно-сосудистой системы (кровотворение, гемостаз):* анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения, лимфопения (особенно Т-лимфоциты), гипогаммаглобулинемия, геморрагия, септицемия вследствие лейкопении; редко — перикардит, экссудативный перикардит, гипотензия, тромбоэмболические изменения (артериальный тромбоз, церебральный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз почечной вены, тромбоз флебит, легочная эмболия).

*Со стороны респираторной системы:* редко — интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций.

*Со стороны органов ЖКТ:* гингивит, фарингит, язвенный стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, затрудненное глотание, мелена, изъязвление слизистой оболочки ЖКТ, желудочно-кишечное кровотечение, энтерит, поражение печени, фиброз и цирроз печени (вероятность повышена у больных, получающих непрерывную или длительную терапию).

*Со стороны мочеполовой системы:* цистит, нефропатия, азотемия, гематурия, гиперурикемия или выраженная нефропатия, дисменорея, нестойкая олигоспермия, нарушение процесса оогенеза и сперматогенеза, фетальные дефекты.

*Со стороны кожных покровов:* кожная эритема, зуд, выпадение волос (редко), фотосенсибилизация, экхимоз, угревидное высыпание, фурункулез, шелушение, де- или гиперпигментация кожи, образование волдырей, фолликулит, телеангиэктазия, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса — Джонсона.

*Аллергические реакции:* лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия.

*Прочие:* иммуносупрессия, редко — оппортунистическая инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая, протозойная), остеопороз, васкулит.

Взаимодействие: усиленному и пролонгированному действию метотрексата, приводящему к интоксикации, способствует одновременное применение НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов, триметоприма, хлорамфеникола, парааминобензойной и парааминогиппуровой кислот, пробенецида. Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производные кумарина или индандиона) и повышает риск кровотечений. Препараты группы пенициллина снижают почечный клиренс метотрексата. При одновременном применении метотрексата и аспарагиназы возможно блокирование действия метотрексата. Неомицин (для приема внутрь) может снижать всасывание

метотрексата (для приема внутрь). Препараты, вызывающие патологические изменения крови, усиливают лейкопению и/или тромбоцитопению, если эти препараты оказывают такое же, как и метотрексат, действие в отношении функции костного мозга. Другие препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, или лучевая терапия потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга. Возможен синергический цитотоксический эффект с цитарабином при одновременном использовании. При одновременном применении метотрексата (интратекально) с ацикловиром (парентерально) возможны неврологические нарушения. В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин.

Передозировка: симптомы: специфические симптомы отсутствуют.

Лечение: немедленное введение кальция фолината для нейтрализации миелотоксического действия метотрексата (внутрь, в/м или в/в). Доза кальция фолината должна быть по меньшей мере равна дозе метотрексата, ее необходимо ввести в течение первого часа; последующие дозы вводят по мере надобности. Увеличивают гидратацию организма, проводят ощелачивание мочи во избежание выпадения в осадок препарата и его метаболитов в мочевых путях.

Пути введения: внутрь, парентерально (в/м, в/в, внутриаартериально, интратекально), в зависимости от показаний.

Меры предосторожности вещества: применяют под тщательным врачебным контролем. Для своевременного выявления симптомов интоксикации необходимо контролировать состояние периферической крови (количество лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, затем каждые 3–5 дней в течение первого месяца, далее 1 раз в 7–10 дней, в период ремиссии — 1 раз в 1–2 нед), активность печеночных трансаминаз, функцию почек, периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки. Терапию метотрексатом прекращают, если число лимфоцитов в крови составляет менее  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество нейтрофилов — менее  $0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , количество тромбоцитов менее  $75 \cdot 10^9/\text{л}$ . Повышение уровня креатинина на 50% и более первоначального содержания требует повторного измерения клиренса креатинина. Возрастание уровня билирубина требует интенсивной дезинтоксикационной терапии. Исследование костномозгового кроветворения рекомендуется проводить до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса. Уровень метотрексата в плазме определяют сразу же после окончания инфузии, а также через 24, 48 и 72 ч (для выявления признаков интоксикации, которую купируют введением кальция фолината).

Во время лечения в повышенных и высоких дозах необходимо следить за рН мочи (реакция должна быть щелочной в день введения и в последующие 2–3 дня). Для этого в/в (капельно) вводят смесь из 40 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната и 400–800 мл изотонического раствора натрия хлорида накануне, в день лечения и в последующие 2–3 дня. Лечение метотрексатом в повышенных и высоких дозах сочетают с усиленной гидратацией (до 2 л жидкости в сутки).

Следует обратить особое внимание на случаи снижения кроветворной функции костного мозга, вызванные применением лучевой терапии, химиотерапии или длительным применением некоторых препаратов (сульфаниламиды, производные амидопирин, хлорамфеникол, индометацин). В таких случаях обычно ухудшается общее состояние, что представляет наибольшую опасность для больных молодого и пожилого возраста.

При развитии диареи и язвенного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать, в противном случае это может привести к развитию геморрагического энтерита. При появлении признаков пульмональной токсичности (особенно сухой кашель без мокроты) лечение метотрексатом рекомендуется прекратить из-за риска, возможно, необратимого токсического действия на легкие. С осторожностью назначают больным с нарушенной функцией печени и/или почек (дозы снижают).

Следует избегать применения алкоголя и препаратов, обладающих гепатотоксичностью, т.к. их использование при лечении метотрексатом увеличивает риск поражения печени; длительного пребывания на солнце. При комбинированном лечении следует принимать каждый препарат в назначенное время; при пропущенной дозе препарат не принимают, дозу не удваивают.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, следует избегать контакта с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, с больными бактериальными инфекциями. Применять живые вирусные вакцины у больных лейкозом в стадии ремиссии не следует по крайней мере в течение 3 мес после последнего курса химиотерапии. Иммунизацию пероральной вакциной против полиомиелита людей, находящихся в близком контакте с таким больным, особенно членов семьи, следует отсрочить.

Появление признаков угнетения функции костного мозга, необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требует немедленной консультации врача.

Соблюдать осторожность во избежание случайных порезов острыми предметами (безопасной бритвой, ножницами), избегать занятий контактными видами спорта или других ситуаций, при которых возможны кровоизлияние или травмы.

Наличие асцита, плевральных экссудатов, выпота в области операционных ран способствует накоплению метотрексата в тканях и усилению его действия, что может привести к интоксикации организма.

Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен). В ходе лечения соблюдать осторожность при использовании зубных щеток, нитей или зубочисток.

У больных с развившейся в результате применения метотрексата тромбоцитопенией рекомендуется соблюдать особые меры предосторожности (ограничение частоты венопункций, отказ от в/м инъекций, проведение анализов мочи, кала и секретов на скрытую кровь; предотвращение запоров, отказ от употребления ацетилсалициловой кислоты и т.д.), при лейкопении — тщательно следить за развитием инфекций. У больных с нейтропенией при повышении температуры применение антибиотиков необходимо начинать эмпирически.

Особые указания: метотрексат для инъекций в виде лиофилизированного порошка в связи с присутствием консерванта не пригоден для интратекального введения.

Следует избегать зачатия во время лечения метотрексатом и после него (мужчинам — 3 мес после лечения, женщинам — не менее одного овуляционного цикла). После проведения курса лечения метотрексатом рекомендуется применение кальция фолината для уменьшения токсических эффектов высоких доз препарата.

2. Антагонисты пуринов нарушают синтез ДНК и РНК за счет изменения обмена пурина. Меркаптопурин является аналогом пуринов и отличается от естественных (гипоксантин и гуанин) тем, что атом кислорода изменен на серу. Метаболизируется в организме до 6-тиомочевой кислоты и неорганического сульфата.

### ***Меркаптопурин (Mercaptopurinum)***

Характеристика вещества: антиметаболит, относится к группе аналогов пурина. По строению близок к аденину (6-аминопурин), гипоксантину (6-оксипурин), гуанину (2-амино-6-оксипурин), является тиоловым производным. Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и спирте, растворим в горячей воде, в растворах щелочей. Молекулярная масса 170,19.

Фармакологическое действие: противоопухолевое, иммунодепрессивное. Является конкурентным антагонистом пуриновых оснований, S-фазоспецифичным препаратом. Активность обусловлена активацией препарата в тканях и связана с ингибированием синтеза ДНК при менее выраженном действии на синтез РНК.

Конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазу, превращающую препарат в тиоинозиновую кислоту (ТИК). ТИК ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты (ИК), включая превращение ИК в ксантиновую и адениловую кислоты через аденилсукцинат. В ходе метилирования ТИК образуется 6-метилтиоинозинат, блокирующий наряду с самой ТИК, глутамин-5-фосфорибозилпирофосфатамидотрансферазу — первый фермент в синтезе пуриновых рибонуклеотидов; в результате нарушается митотический цикл (S-фаза), особенно в пролиферирующих клетках костного мозга и опухолей, тормозится рост злокачественных новообразований и проявляется цитотоксический эффект.

В экспериментах показано, что меченый меркаптопурин может восстанавливаться из ДНК в форме дезокситиогуанозина. Некоторое количество меркаптопурина превращается в нуклеотидные производные 6-тиогуанина путем последовательных действий инозинатдегидрогеназы и ксантилатаминазы, конвертирующих ТИК в тиогуаниловую кислоту. Резистентность опухолей у животных зачастую связана с потерей способности клеток образовывать ТИК. Однако устойчивость к меркаптопурину, в особенности у человека при лейкозах, может возникать за счет других причин.

В экспериментальных исследованиях установлено, что меркаптопурин обладает канцерогенным действием. Оказывает также мутагенное действие, вызывает хромосомные aberrации в клетках животных и человека и доминантно летальные мутации у самцов мышей. Обладает эмбриотоксичностью. У эмбрионов крыс вызывает патологические изменения.

Всасывание из ЖКТ переменное и неполное (до 50%). Связывание с белками плазмы — около 19%. Плохо проходит через ГЭБ, в незначительных количествах обнаруживается в спинно-мозговой жидкости. Метаболизируется в печени (активация и катаболизм); распад происходит главным образом с участием ксантинооксидазы. Выводится почками в неизменном виде (7–39%) и в виде метаболитов (тиомочевая кислота, образующаяся в результате прямого окисления с участием ксантинооксидазы, метилированные тиопурины). Фармакологический эффект, в большей степени, обусловлен метаболитами. После приема внутрь 46% дозы экскретируется за первые 24 ч с мочой, метаболиты в моче обнаруживаются уже через 2 ч. Метаболиты продолжают определяться в моче на протяжении нескольких недель после прекращения лечения; фармакологически активны и имеют больший T<sub>1/2</sub>, чем сам меркаптопурин. T<sub>1/2</sub> — трехфазный: 45 мин, 2,5 ч и 10 ч соответственно.

Из-за быстрого метаболизма в активные внутриклеточные производные гемодиализ не эффективен для уменьшения токсичности меркаптопурина.

Применение вещества: острый лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз (в т.ч. острый миелоцитарный лейкоз), хронический миелолейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия), хорионэпителиома матки, ретикулез, хронический гранулоцитарный лейкоз.

В дерматологии Меркаптопурин используется для лечения гемодермий, ретикулёзов и распространённых форм псориаза, которые не поддаются другим методам терапии.

Противопоказания: гиперчувствительность, беременность, кормление грудью.

Ограничения к применению: угнетение функции костного мозга (лейкопения с числом лейкоцитов меньше  $3 \cdot 10^9$ /л, тромбоцитопения с числом тромбоцитов меньше  $100 \cdot 10^9$ /л), острые вирусные (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковые и бактериальные заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, гиперурикемия, подагра или уратный нефроуролитиаз (в т.ч. в анамнезе), возраст до 2 лет.

Применение при беременности и кормлении грудью: противопоказано при беременности (тератогенность, эмбриотоксичность). Применение меркаптопурина при беременности сопровождалось повышенным риском выкидыша или преждевременными родами. Категория действия на плод по FDA — D. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия вещества:

*Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, слабость.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови:* лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия, панцитопения (в период активной терапии при остром миелогенном лейкозе у больных часто отмечается период относительной аплазии костного мозга, при этом важно проводить соответствующее поддерживающее лечение).

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, гепатотоксическое действие (гепатотоксичность имеет токсико-аллергический генез и чаще возникает при превышении дозы 2,5 мг/кг/сут) или холестаза (желтушность склер или кожи), изъязвление слизистой оболочки полости рта; редко — изъязвление слизистой оболочки кишечника, диарея, панкреатит, гепатонекроз.

*Со стороны мочеполовой системы:* гиперурикемия, нефропатия.

*Аллергические реакции:* лекарственная лихорадка, кожная сыпь, зуд.

*Прочие:* гиперпигментация кожи, снижение иммунитета и предрасположенность к инфекциям.

Взаимодействие: аллопуринол, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин повышают (взаимно) активность и токсичность. Аллопуринол усиливает токсическое действие вследствие замедления метаболизма. На фоне урикозурических противоподагрических средств повышается риск развития нефропатии. При совместном применении с непрямыми антикоагулянтами меркаптопурин может повышать антикоагулянтную активность и/или риск кровотечений в результате снижения в печени синтеза факторов свертывания крови и нарушения образования тромбоцитов, либо снижать антикоагулянтную активность посредством повышения синтеза или активации протромбина. Миелотоксичные препараты или лучевая терапия аддитивно угнетают функции костного мозга. Другие иммунодепрессанты (глюкокортикоиды, азатиоприн, хлорамбуцил, кортикотропин, циклофосфамид, циклоспорин) увеличивают риск инфекции и вторичных опухолей (усиление иммунодепрессивного действия). Одновременный прием с доксорубицином значительно увеличивает риск гепатотоксичности. Существует полная перекрестная резистентность между меркаптопурином и тиогуанином. В сочетании с живыми вирусными вакцинами может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин.

Передозировка: симптомы: немедленные — анорексия, тошнота, рвота, диарея; отсроченные — миелосупрессия, дисфункция печени, гастроэнтерит.

Риск передозировки повышается при одновременном приеме аллопуринола.

Лечение: симптоматическое (эффективного антагониста нет, гемодиализ практически неэффективен). В первые 60 мин после передозировки можно применять внутрь активированный уголь.

Пути введения: внутрь.

Меры предосторожности вещества: с осторожностью назначают людям пожилого возраста (более вероятны возрастные нарушения функции почек) и детям (требуется уменьшение доз), пациентам, которым ранее проводилась лучевая или химиотерапия, больным с опухолью почек, при почечной и печеночной недостаточности.

Пациент должен быть предупрежден о токсичности препарата и недопустимости его применения без консультации с врачом. Может повышать риск вторичного рака и нефропатии (обусловленной повышением образования мочевой кислоты). Во избежание

риска нефропатии не следует применять одновременно с меркаптопурином урикозурические средства. С осторожностью применяют после противоопухолевой или лучевой терапии.

Рекомендуется осторожность при обращении с таблетками (разделении их пополам) во избежание загрязнения рук или вдыхания препарата.

Стоматологические вмешательства следует завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен). В ходе лечения соблюдать осторожность при использовании зубных щеток, нитей или зубочисток.

Соблюдать осторожность при комбинированной терапии; необходимо принимать каждый препарат в назначенное время.

В процессе лечения важно потребление достаточного количества жидкости и последующее усиление диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, следует избегать контакта с людьми, получившими вакцину против полиомиелита, с больными бактериальными инфекциями. Применять живые вирусные вакцины у больных лейкозом в стадии ремиссии не следует по крайней мере в течение 3 мес после последнего курса химиотерапии. Иммунизацию пероральной вакциной против полиомиелита людей, находящихся в близком контакте с таким больным, особенно членом семьи, следует отсрочить.

Появление признаков угнетения функции костного мозга, необычных кровотечений или кровоизлияний, черного дегтеобразного стула, крови в моче или кале или точечных красных пятен на коже требуют немедленной консультации врача.

Соблюдать осторожность во избежание случайных порезов острыми предметами (безопасной бритвой, ножницами), избегать занятий контактными видами спорта или других ситуаций, при которых возможны кровоизлияние или травмы.

У больных с развившейся в результате применения меркаптопурина тромбоцитопенией рекомендуется соблюдать особые меры предосторожности (ограничение частоты венопункций, отказ от в/м инъекций, проведение анализов мочи, кала и секретов на скрытую кровь; предотвращение запоров, отказ от употребления ацетилсалициловой кислоты и т.д.).

Лечение должно проводиться под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Во время и после окончания лечения (в течение 2 нед) не реже 2 раз в неделю проводят контроль периферической крови и костномозгового кроветворения. Необходим контроль за функциями печени и почек, уровнем мочевой кислоты в крови.

Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости — аллопуринол и подщелачивание мочи. При уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов ниже допустимого уровня, склонности к кровотечениям или появлении желтухи меркаптопурин следует отменить. Необходимо тщательно следить за картиной крови и, при необходимости, проводить поддерживающую терапию и переливание крови. Больных с развившейся лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции, при необходимости назначают антибиотики. Больным с нейтропенией при повышении температуры тела антибиотики широкого спектра действия назначают эмпирически до получения результатов бактериологических исследований и соответствующих диагностических тестов.

### *Азатиоприн (Azathioprinum)*

Азатиоприн (имуран) — синтетическое имидозольное производное 6-меркаптопурина. Введение имидозольного кольца в структуру меркаптопурина привело к усилению специфичности иммуносупрессорного действия препарата. Азатиоприн обладает большим иммунодепрессивным действием и меньшим цитоксическим эффектом.

Описание лекарственной формы: таблетки светло-желтого или светло-желтого с зеленоватым оттенком цвета. Иммунодепрессант из группы антиметаболитов.

Фармакологическое действие: иммунодепрессивное.

Фармакодинамика: являясь структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, азатиоприн блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей. Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность. Подавляет реакцию тканевой несовместимости. В меньшей степени действует на синтез антител. По сравнению с меркаптопурином обладает более выраженным иммунодепрессивным действием при меньшей цитостатической активности.

Фармакокинетика: после приема внутрь азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ. Связывание с белками низкое (~ 30%). В организме биотрансформируется с образованием 6-меркаптопурина и 6-тиоинозиновой кислоты (активные метаболиты). Активное вещество проникает в ткани в небольшой концентрации; наименьшее количество азатиоприна определяется в мозге. T<sub>1/2</sub> для азатиоприна и его активных метаболитов — около 5 ч. Стах в плазме крови достигается через 1–2 ч после приема внутрь. Выводится практически полностью через печень с желчью, через почки — не более 1–2%.

Показания препарата Азатиоприн: профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии); ревматоидный артрит; хронический активный гепатит; системная красная волчанка; неспецифический язвенный колит; дерматомиозит; миастения; узелковый периартериит; вульгарная пузырчатка; аутоиммунный гломерулонефрит; идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура; псориаз.

Противопоказания: повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину; беременность.

Применение при беременности и кормлении грудью: противопоказано при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Побочные действия: миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), развитие вторичных инфекций, мегалобластный эритропоэз и макроцитоз, тошнота, рвота, анорексия, кожная сыпь, артралгия, миалгия, эрозивно-язвенные поражения полости рта и губ, лекарственная аллергия, холестатический гепатит, токсический гепатит. У реципиентов трансплантатов возможны панкреатит, эрозивно-язвенное поражение и кровотечение из ЖКТ, некроз и перфорация кишечника. Имеются единичные сообщения о развитии острой почечной недостаточности, гемолитической анемии, острых легочных заболеваниях, менингеальных реакций. В экспериментальных исследованиях установлено тератогенное, эмбриотоксическое и канцерогенное действие. У больных возможно возникновение злокачественных новообразований.

Взаимодействие: при одновременном применении с аллопуринолом усиливается токсическое действие азатиоприна; с ко-тримоксазолом — возможно усиление миелотоксического действия азатиоприна; с ингибиторами АПФ — возможно развитие тяжелой лейкопении; с другими иммунодепрессантами (кортикостероиды, циклоспорин, анти-CD3-антитела и др.) — увеличивается риск развития инфекции и возникновения опухолей.

Способ применения и дозы: Внутрь. Дозу устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов. Для профилактики реакции отторжения трансплантата применяют в комплексной терапии (как правило, совместно с циклоспорином и кортикостероидами) ударную дозу до 5 мг/кг внутрь в 2–3 приема в течение 1–2 мес. Затем назначают поддерживающую терапию от 1 до 4 мг/кг внутрь в течение длительного срока (нескольких лет). При отмене препарата дозу необходимо снижать постепенно. В случае

возникновения признаков отторжения трансплантата суточную дозу вновь повышают до 4 мг/кг.

Передозировка: симптомы: диспептические явления, панцитопения, нарушение функции печени (повышение концентрации билирубина и трансаминаз в плазме крови), усиление других побочных эффектов.

Меры предосторожности: в период лечения женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

Особые указания: в течение первых 8 нед лечения показан еженедельный контроль картины периферической крови (в последующем — 1–2 раза в месяц), а также периодический контроль активности сывороточных печеночных трансаминаз, ЩФ и уровня билирубина.

При нарушениях функции почек и/или печени, а также при одновременном приеме аллопуринола азатиоприн следует применять в более низких дозах (1/4 от средней дозы). С осторожностью (с учетом соотношения польза/риск) применяют при ветряной оспе, опоясывающем герпесе, недостаточности ксантиноксидазы; радиационной и цитотоксической терапии.

### **1.3 Противопухолевые антибиотики**

Продукты жизнедеятельности грибов (чаще всего, актиномицетов), подавляют синтез нуклеиновых кислот, действуют на уровне ДНК-матрицы.

Наибольшее применение в клинике получили антрациклиновые антибиотики. Механизм их действия сводится к интеркаляции и ковалентному связыванию ДНК, торможению топоизомеразы II, формированию свободных радикалов.

### **1.4 Препараты растительного происхождения**

Наибольший практический интерес представляют *винкаалкалоиды*, содержащиеся в растениях барвинок розовый, катарантус розовый; *таксаны*, полученные из тихоокеанского тиса *Taxusbrevifolia* и европейского тиса *Taxusbaccata*; *камптотецины* полученные из растения *Camptothecaacuminata*; *подофиллотоксины* синтетические производные подофиллотоксинов, выделяемых из *Podophyllumpeltatum*.

По механизму действия они подразделяются на препараты, точкой приложения которых являются микротрубочки митотического аппарата клетки, и ингибиторы топоизомеразы ДНК: ингибиторы топоизомеразы I и ингибиторы топоизомеразы II. Цитостатический эффект алкалоидов заключается в выборочном угнетении транспортной РНК и синтеза ДНК, что приводит к блокированию митоза на стадии метафазы.

### **1.5 Ферментные препараты**

Аспарагиназа - единственный фермент, используемый в качестве противоопухолевого средства. Под ее действием исчерпываются внеклеточные запасы аспарагина, в которых нуждаются опухолевые и нормальные лимфоциты, поскольку сами клетки почти не синтезируют аспарагин. Это положение стало основой для поиска средств, способных разрушать этот фермент и искусственно ограничивать поступления его к клеткам опухоли, и приводит к их гибели. Такими свойствами обладает фермент L-аспарагиназа.

## **1.6 Гормоны и антигормоны**

Задача гормональной терапии гормонозависимых опухолей – подавить продукцию гипофизарных тканевых гормонов – стимуляторов роста опухолевых клеток и блокировать передачу сигналов, способствующих прогрессии последних.

## **1.7 Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты**

Принципиальное отличие таргетных препаратов от классических противоопухолевых препаратов цитотоксического действия состоит в том, что первые действуют направленно на молекулы, участвующие в процессе канцерогенеза, а вторые, также обладающие специфической направленностью, имеют своей точкой приложения такие общебиологические процессы, как синтез ДНК и митоз.

Объединяемые общим принципом молекулярно-нацеленного действия таргетные препараты по своей природе относятся к различным соединениям: это моноклональные антитела (МКА) к факторам роста и их рецепторам; нерцепторные МКА и их коъюгаты; малые синтетические молекулы – ингибиторы протеинкиназ; короткие синтетические отрезки ДНК, связывающиеся с мРНК – антисмысловые нуклеотиды; природные соединения; вирусы.

По принципу действия могут быть разделены на две основные группы: 1).нацеленные на пути передачи сигнала в опухолевой клетке; 2).нацеленные на уникальный фенотип опухоли.

## **1.8 Модификаторы биологических реакций**

Выявлены закономерности влияния развивающейся опухоли на иммунную систему организма, зависимость степени подавления иммунного ответа от размера опухоли и проводимого лечения.

Основные задачи современной иммунотерапии: 1).снижение побочных эффектов традиционной противоопухолевой терапии (миелосупрессии, иммуносупрессии), коррекция общетоксических эффектов; 2).профилактика и лечение сопутствующих инфекционных осложнений; 3).профилактика рецидивов опухоли; 4). непосредственный противоопухолевый эффект.

## **1.9 Бисфосфонаты**

Группа синтетических селективных лекарственных препаратов, обладающих способностью блокировать в организме деятельность остеокластов (клеток, разрушающих костные ткани) и восстанавливать структуру костей, носит название бисфосфонатов.

Свое название бисфосфонаты получили из-за строения молекулы, включающей два фосфоната – фосфорсодержащих органических соединения. После приема препарата молекулы действующего вещества связываются с кальцием и проникают в костную ткань, накапливаясь и длительное задерживаясь в ней. Там бисфосфонаты нарушают работу особых клеток – остеокластов.

Остеокласты в норме задействованы в физиологических процессах рассасывания и разрушения (резорбции) старой костной ткани и работают одновременно с остеобластами, формирующими новую костную ткань. Но при остеопорозе это взаимодействие нарушено: остеобласты "не успевают" создать новую ткань, а остеокласты быстро разрушают старую, поэтому кости истончаются и становятся ломкими.

Если же в костную ткань встраиваются бисфосфонаты, то они снижают активность остеокластов, препятствуют их росту, стимулируют процесс самоуничтожения остеокластов, подавляют сигналы, запускающие их разрушающее действие.

## **Раздел II. Побочные эффекты цитостатической терапии.**

Все цитостатики являются веществами с высокой биологической активностью. Отсутствие избирательного действия на опухоль приводит к воздействию ЛС на многие нормальные органы и ткани; в первую очередь те, для которых характерен высокий пул быстро обновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, волосяные фолликулы). Цитостатики способны повреждать практически все нормальные структуры, хотя многие зарегистрированные при их применении побочные явления относятся к числу редких событий.

Частота и выраженность побочных явлений зависит от типа цитостатика, дозы, схемы и режима введения, предшествующей терапии, общего состояния больных.

Все цитостатики обладают небольшой шириной терапевтического действия, поэтому следует строго соблюдать разовые и суммарные дозы, режимы введения. Для каждого больного доза должна быть индивидуализирована и рассчитана, исходя из площади поверхности тела (расчет ведется на один квадратный метр площади). В схемах комбинированной химиотерапии ввиду возможного усиления токсичности дозы каждого ЛС редуцируются, по сравнению с дозами, применяемыми в монотерапии.

Большое значение для переносимости лечения имеет общее состояние больных. Больным, находящимся в тяжелом общем состоянии вследствие распространенного опухолевого процесса (кахексия, раковая интоксикация), из-за наличия тяжелых сопутствующих заболеваний (некомпенсированная сердечная недостаточность, некомпенсированный сахарный диабет), при нарушении функции печени и почек химиотерапия противопоказана, т.к. она не только неэффективна в таких ситуациях, но может привести к серьезным токсическим эффектам, вплоть до фатального исхода.

*Гемопоз.* Наиболее характерным и присущим почти всем цитостатикам побочным эффектом их действия является угнетение гемопоэза, проявляющееся лейкопенией (нейтропенией), тромбоцитопенией, анемией. Частота и выраженность этих явлений зависит от величины разовых и суммарных доз цитостатика. Миелосупрессия является основным дозопонижающим фактором для большинства цитостатиков. При появлении признаков угнетения кроветворения (число лейкоцитов ниже  $3 \cdot 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов – ниже  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитов – ниже  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – ниже 80-90 г/л), введение ЛС следует прекратить до нормализации показателей периферической крови. Эти же параметры являются противопоказанием для начала терапии или проведения очередного цикла.

Небольшая и умеренная лейкопения и тромбоцитопения (I-II степени), как правило, носят кратковременный характер, купируются самостоятельно, не требуют применения специального лечения и редукции доз при последующих циклах. Более выраженное и тяжелое угнетение гемопоэза (III-IV степени) может вести к серьезным осложнениям – развитию инфекции вплоть до сепсиса, геморрагическому синдрому, нарушению функций паренхиматозных органов вследствие глубокой анемии. Особенно опасна так называемая фебрильная нейтропения – сочетание глубокой нейтропении (менее  $0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) с лихорадкой (температура тела выше  $38,5^\circ\text{C}$ ). Такие состояния требуют интенсивной и часто незамедлительной терапии – применения колониестимулирующих факторов, антибиотиков, переливания тромбоцитарной и эритроцитарной массы. В каждом таком случае должен индивидуально решаться вопрос о целесообразности и возможности продолжения лечения (проведения очередного цикла), условиях его проведения (степень снижения доз, профилактическое применение колониестимулирующих факторов).

Миелосупрессивный эффект цитостатиков реализуется обычно в ближайшее время после введения препарата (7-12-й день). Появление признаков угнетения гемопоэза возможно и в более поздние сроки.

В процессе лечения всеми цитостатиками требуется регулярный (не реже одного раза в неделю) контроль периферической крови с включением в анализ крови подсчет лейкоцитарной формулы и числа тромбоцитов. Контроль показателей крови в ряде случаев необходимо продолжать длительное время – до 3-6 недель после окончания введения ЛС.

*Желудочно-кишечный тракт.* Характерными почти для всех цитостатиков являются токсические явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, ухудшение аппетита вплоть до анорексии). Степень выраженности этих симптомов различна для разных ЛС.

Механизм развития рвоты в ответ на введение цитостатиков в настоящее время связывают с выбросом серотонина (5НТЗ) из энтерохромафиноподобных клеток в слизистой оболочке кишечника, что ведет к раздражению афферентных волокон блуждающего нерва и освобождению серотонина в области дна IV желудочка головного мозга. На эту зону цитостатики оказывают и прямое действие при поступлении сюда с кровью. Связывание серотонина с рецептором в этой зоне ведет к активации рвотного центра и ретикулярной формации мозжечка, возбуждению эфферентных волокон блуждающего нерва и, как следствие, возникновению ощущения тошноты и рвотного рефлекса.

Исходя из этого механизма развития рвоты при применении цитостатиков, разработаны и широко применяются антиэметогенные ЛС – ингибиторы рецепторов 5НТЗ (трописетрон, ондансетрон, гранисетрон). Внутривенное и пероральное применение этих ЛС до и после введения цитостатиков может предупреждать, уменьшать и купировать тошноту и рвоту. Усиливает действие этих ЛС их сочетание с дексаметазоном. Кроме того, для уменьшения эметогенного эффекта цитостатиков используют метоклопрамид, антигистаминные ЛС, производные фенотиазина. Для купирования диареи используют лоперамид, колибактерин, бифидумбактерин. Антибиотики противопоказаны, т.к. их прием ведет к усилению дисбактериоза. При выраженной (III-IV степень) рвоте и диарее необходима борьба с обезвоживанием и потерей электролитов (введение жидкостей, растворов солей), соответствующая диета.

Результатом токсического действия цитостатиков на слизистую полости рта является стоматит, который может возникать при применении всех цитостатиков, особенно часто при лечении фторированными пиримидинами. Выраженность стоматита может колебаться от умеренной эритемы слизистой полости рта и глотки до развития некротических поражений. При проведении химиотерапии необходимы самоконтроль полости рта больным и регулярный осмотр врачом. При появлении болезненной эритемы, афт лечение следует прекратить до полного заживления слизистой. При применении фторированных пиримидинов возможно развитие эзофагита.

*Кожа и её придатки.* Многие цитостатики оказывают токсическое действие на кожу и ее придатки. Для большинства цитостатиков характерно развитие алопеции, связанное с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. Степень алопеции колеблется от поредения волос до тотальной алопеции (исчезновение волосяного покрова всех частей тела). Особенно часто (почти у всех больных) тотальная алопеция развивается при применении доксорубина; при применении других цитостатиков она отмечается у 10-50% больных.

Алопеция имеет обратимый характер. После прекращения лечения начинается рост волос вплоть до полного восстановления волосяного покрова через 3-6 месяцев.

Побочные явления со стороны кожи чаще всего носят характер аллергической реакции (эритема, сыпь, кожный зуд) и возможны при применении любого цитостатика. При лечении капецитабином довольно часто (примерно в 35% случаев) возникает

избирательная десквамация, отек, гиперемия кожи стоп и кистей (так называемый ладонно-подошвенный синдром). Изредка этот синдром развивается при применении других фторированных пиримидинов.

Другими сравнительно редкими проявлениями токсического действия цитостатиков на кожу являются гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей, отмечаемые чаще всего при лечении 5-фторурацилом.

*Кардиотоксичность.* Кардиотоксичность характерна для антрациклиновых антибиотиков (частота до 7-15%); при применении других цитостатиков отмечается редко. Кардиотоксическое действие доксорубина и других антрациклинов связывают с образованием в миокарде активных свободных гидроксильных радикалов, токсически действующих на миоциты. Кардиотоксичность проявляется развитием кардиомиопатии с устойчивой к обычным методам лечения застойной сердечной недостаточностью. Факторами риска развития кардиотоксичности при применении доксорубина являются возраст больных (более опасно для больных старше 60 лет), наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и, самое главное, суммарная доза ЛС, которая не должна превышать 550 мг/м<sup>2</sup>.

В качестве специфического кардиопротектора кардиотоксичности доксорубина используется производное этилендиаминтетрауксусной кислоты (ICRF-187). Механизм действия ICRF-187 обусловлен тем, что это соединение обладает свойствами хелатора металлов, что позволяет его метаболитам после проникновения в миокард связывать железо, уменьшая образование комплекса «доксорубин-железо», и тем самым препятствовать появлению свободных радикалов кислорода, повреждающих сердечную мышцу.

*Нейротоксичность.* К числу серьезных осложнений от применения некоторых цитостатиков относится нейротоксичность. Среди описанных выше ЛС наиболее часто (до 50% больных) это побочное явление отмечается при применении препаратов платины. Проявлениями нейротоксичности являются периферическая нейропатия (парестезии, миалгии, двигательная слабость), нарушение слуха (ототоксичность) (при лечении цисдиаминдихлорплатиной), дизестезия периоральной области и фаринго-ларингеального тракта, возникающие или обостряющиеся под действием холода (при лечении оксалиплатином). Специфического антидота и метода лечения этих осложнений пока нет.

*Гепатотоксичность.* Гепатотоксичность принципиально возможна при лечении любым цитостатиком, но чаще всего она возникает при применении фторированных пиримидинов и проявляется повышением уровня трансаминаз и реже - небольшой гипербилирубинемией, которые обычно купируются при прекращении введения ЛС или снижении доз.

*Нефротоксичность.* Серьезным побочным эффектом ряда цитостатиков является нефротоксичность, связанная с поражением проксимальных, реже дистальных канальцев и гломерул. Поражение почечных канальцев обусловлено реабсорбцией высоких концентраций цитостатиков и их метаболитов из гломерулярного фильтрата. Наибольшей потенциальной нефротоксичностью обладает цисдиаминдихлорплатина, применение которой требует регулярного (перед каждым введением) контроля уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови. Для предупреждения нефротоксичности при лечении цисдиаминдихлорплатиной разработаны специальные режимы применения этого ЛС, заключающиеся в обильно пре- и постинфузионной гипергидратации изотоническим раствором хлорида натрия и пролонгацией внутривенных инфузий до нескольких часов. При развитии явлений нефротоксичности проводится стандартное противоуремическое лечение.

Внутривенное введение многих цитостатиков (наиболее часто при применении доксорубина, митомицина С) приводит к реакциям со стороны вен (флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз), обычно после многократного введения цитостатиков в одну и ту же вену. Клинические проявления токсического действия цитостатиков на вены

разнообразны – от болей по ходу вены уже во время инъекции до подострых флебитов, тромбфлебитов с исходом в облитерацию вен. Отмечается пигментация кожи по ходу сосудов проксимальнее места введения.

Профилактика этих осложнений заключается во введении препаратов в максимально допустимых низких концентрациях, капельное введение в большом количестве жидкости, «промывание вены» после инъекции изотоническим раствором хлорида натрия. Следует избегать повторного введения ЛС в одну и ту же вену.

Лечение флебитов и тромбфлебитов, вызванных введением цитостатиков, не отличается от стандартной терапии этих заболеваний.

Ряд цитостатиков обладает значительным местнораздражающим действием. Очень серьезным осложнением при введении таких цитостатиков является экстравазация, вызванная либо пропотеванием препарата через стенку вены, либо случайным введением препарата вне вены в подкожную клетчатку. Клинически это осложнение начинается с появления болей в месте экстравазации с последующим развитием эритемы, отека, пузырей, некроза кожи с образованием глубоких язв вплоть до обнажения мышц и сухожилий. Язвы, вызванные экстравазацией цитостатиков, практически не заживают, единственным способом их закрытия является трансплантация кожи. Особенно глубокие поражения наблюдаются при экстравазации доксорубина.

При появлении болей в месте инъекции во время введения ЛС следует немедленно прекратить инъекцию, удалить иглу, провести обкалывание места инъекции изотоническим раствором хлорида, натрия, гепарином, гидрокортизоном, приложить лед, аппликации мазями с гидрокортизоном и ДМСО.

Применение ряда цитостатиков (в частности, гемцитабин) сопровождается развитием так называемого гриппоподобного синдрома (лихорадка, головная боль, озноб, миалгия, астения), которые обычно развиваются через несколько часов после введения препарата и длятся 1-2 суток.

Специфическим для иринотекана является развитие холинергического синдрома, который возникает вскоре после инъекции препарата (не позже 24 часов) и проявляется повышенной потливостью, слезотечением, слюнотечением, расстройством зрения, поносом, болями в животе. Все эти синдромы быстро купируются введением атропина (0,25 мг подкожно).

Почти все цитостатики являются мощными иммунодепрессантами и при их применении возможно угнетение систем иммунитета с вытекающими отсюда последствиями.

Вышеописанные побочные эффекты являются типичными для этих ЛС и встречаются достаточно часто (не менее чем у 5-10% больных). Цитостатики могут приводить к токсическим эффектам со стороны любых органов и систем. Однако большинство побочных явлений, помимо описанных, встречаются исключительно редко, в виде единичных случаев. Описаны такие редкие проявления токсичности цитостатиков, как конъюнктивит и слезотечение (5-фторурацил, доксорубин), нарушение зрения (цисдиаминдихлорплатина, 5-фторурацил, митомицин С), сердечно-сосудистые нарушения – инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз мелких сосудов (цисдиаминдихлорплатина, 5-фторурацил), анафилактоидные реакции, дуодениты, язвы двенадцатиперстной кишки (5-фторурацил), психические нарушения (дезориентация, спутанность сознания, атаксия, эйфория), микроангиопатическая гемолитическая анемия (гемцитабин, митомицин С), одышка, бронхоспазм, развитие интерстициальной пневмонии (гемцитабин, 5-фторурацил, митомицин С).

Большинство противоопухолевых ЛС обладают мутагенными, тератогенными и канцерогенными свойствами, и поэтому их применение не рекомендуется беременным женщинам и в период кормления грудью.

## Раздел III. Цитостатическая терапия аутоиммунных заболеваний

### 3.1. Псориаз



Псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата.

Проводится при среднетяжелых и тяжелых формах псориаза. Выбор метода системной терапии зависит от клинической формы, стадии, распространенности псориатического процесса, возраста и пола больного, наличия сопутствующей патологии и эффективности предшествующей терапии.

Общепринятые средства системной терапии (метотрексат, ретиноиды, циклоспорин и др.) назначаются преимущественно в период прогрессирования заболевания. В последующем, в тяжелых случаях, проводится поддерживающая терапия под контролем клинико-лабораторных показателей в течение нескольких месяцев, реже лет.

#### **1. Метотрексат**

Метотрексат применяют при тяжелых формах заболевания: вульгарном псориазе, резистентном к проводимой терапии, пустулезном псориазе, псориатической эритродермии, псориатическом артрите.

Лечение метотрексатом предполагает регулярное врачебное наблюдение и контроль лабораторных показателей, особенно на начальных этапах. Пациентов следует информировать о ранних проявлениях нежелательных эффектов, при возникновении которых необходимо проведение дополнительного обследования.

#### Дозы и схемы применения:

Начальная доза препарата при парентеральном применении составляет 7,5–10 мг в неделю, при необходимости она может быть увеличена до 30 мг в неделю. При приеме внутрь назначается по 5–7,5–10–15 мг в неделю однократно. Через 24 часа после применения метотрексата показан прием 5 мг фолиевой кислоты.

После достижения терапевтического эффекта возможна поддерживающая терапия в минимальной эффективной дозе (не более 22,5 мг в неделю).

#### **Таблица 1. Взаимодействие метотрексата с другими препаратами.**

Механизм	Препараты
Снижение почечной элиминации метотрексата	Циклоспорин, салицилаты, сульфаниламиды, пробенецид, пенициллин, колхицин, НПВП (напроксен, ибупрофен)
Усиление токсического действия на костный мозг и желудочно-кишечный тракт	Этанол, котримоксазол, пириметамин, хлорамфеникол, сульфаниламиды, ингибиторы синтеза простагландинов, цитостатики
Вытеснение метотрексата из комплекса с белками плазмы крови	Ингибиторы синтеза простагландинов, пробенецид, барбитураты, фенитоин, ретиноиды, сульфаниламиды, производные сульфонилмочевины, тетрациклины, котримоксазол, хлорамфеникол
Внутриклеточное накопление метотрексата	Дипиридамо́л
Гепатотоксичность	Ретиноиды, этанол, лефлуноמיד
Снижение абсорбции метотрексата и нарушение его метаболизма вследствие подавления нормальной микрофлоры кишечника	Антибактериальные препараты с низким всасыванием в ЖКТ (тетрациклины, хлорамфеникол)

Особые указания: в случаях когда один из партнеров применял метотрексат, следует избегать зачатия (не менее 3 месяцев после лечения). Для своевременного выявления побочных эффектов необходимо контролировать состояние периферической крови.

Таблица 2. Контроль лабораторных показателей во время лечения метотрексатом.

Метод	До лечения	1-й месяц 1 раз/нед.	2–3-й месяцы каждые 2 недели	После 4-го месяца каждые
Общий анализ крови	+	+	+	+
Показатели функции печени	+	+	+	+
Креатинин/мочевина	+	+	+	+
Осадок мочи	+	+	+	+
Анализ мочи на беременность	+			
Ультразвуковое исследование печени	+			
Рентгенография грудной клетки	+			
Определение антител к гепатитам В, С	+			

#### Фототерапия + метотрексат

В отдельных исследованиях указывается на возможность повышения эффективности лечения метотрексатом при комбинации его с УФВ или ПУВА-терапией.

Специфические побочные эффекты такой комбинированной терапии не установлены, поскольку требуется длительное наблюдение. Имеется описание развития повышенной фототоксичности при комбинации метотрексата с ПУВА-терапией, которое не наблюдалось при применении препарата в комбинации с УФВ-терапией.

### 3.2. Пузырчатка



Пузырчатка (син.: пемфигус) – группа буллезных дерматозов, при которых патогенетическая роль принадлежит циркулирующим аутоантителам, направленным против антигенов системы десмосомального аппарата многослойного плоского эпителия (кожа, слизистые оболочки полости рта, пищевода и других органов).

Цитостатические препараты при лечении пузырчатки применяют для повышения эффективности терапии ГКС и уменьшения их курсовой дозы.

1. **Метотрексат** 20 мг (при хорошей переносимости до 25–30 мг) 1 раз в неделю внутримышечно. Длительность терапии определяется индивидуально.

В процессе лечения необходим контроль клинического и биохимического анализов крови и клинического анализа мочи не менее 1–2 раз в неделю.

2. **Азатиоприн** назначают в суточной дозе 100–200 мг перорально. Он легче переносится больными и редко дает осложнения. Лечение азатиоприном следует проводить строго под контролем клинического анализа крови. Аджьювантная терапия азатиоприном при стероидной резистентности проводится курсами:

1-й курс – на фоне и начала снижения максимальной дозы системных глюкокортикостероидных препаратов – 150 мг/ в сутки азатиоприна не менее 1,5 месяцев;

2-й курс – начиная с 10–8 таблеток (50–40 мг) в сутки системных глюкокортикостероидных препаратов суточная доза азатиоприна достигает 100 мг;

3-й курс – начиная с 4 таблеток (20 мг) системных глюкокортикостероидных препаратов в сутки суточная доза азатиоприна составляет 50 мг;

4-й курс – при достижении поддерживающей дозы системных глюкокортикостероидных препаратов азатиоприн назначают дважды в неделю по 50 мг.

### 3.2.1. Буллезный пемфигоид



Буллезный пемфигоид (bullous pemphigoid) – аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом (антигенам BP180 и BP230) и характеризующееся образованием субэпидермальных пузырей.

При назначении и проведении терапии больных буллезным пемфигоидом следует учитывать:

1. Ограничения к применению ряда препаратов у больных пожилого возраста.
2. Возможные сопутствующие заболевания пациента (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, неврологические заболевания).
3. Нежелательные явления, ассоциированные с системной терапией и топической терапией.

Во время терапии цитостатиками следует контролировать содержание гемоглобина и эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, показателей функций печени и почек, показатели общего анализа мочи. При проведении терапии системными иммуносупрессантами также необходимо своевременно выявлять признаки инфекционных заболеваний и осложнений.

Цитостатические препараты назначаются при тяжелой степени тяжести и при необходимости уменьшения дозы системных кортикостероидов.

1. **Азатиоприн** 2 мг на кг массы тела в сутки в течение 3–4 недель в сочетании с преднизолоном 0,5 мг на кг массы тела в сутки. Назначение азатиоприна в дозе 100–150 мг перорально в сутки в сочетании с преднизолоном 1 мг на кг массы тела в сутки не приводит к повышению эффективности терапии буллезного пемфигоида по сравнению с монотерапией преднизолоном 1 мг на кг массы тела в сутки, но вызывает увеличение числа нежелательных явлений, связанных с терапией.

**Примечание.** В инструкции по медицинскому применению азатиоприна буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

2. **Метотрексат** 5–15 мг в неделю перорально или внутримышечно, корректируя дозу в сторону повышения или понижения в зависимости от эффективности и переносимости в сочетании с клобетазола дипропионатом 2 раза в день наружно на всю поверхность тела за исключением лица в течение 3 недель с последующим постепенным снижением суточной дозы клобетазола дипропионата в течение 12 недель, затем – метотрексат 10 мг в неделю в виде монотерапии в течении 4–12 месяцев.

**Примечание.** В инструкции по медицинскому применению метотрексата буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

3. **Циклофосфамид** перорально 50 мг в сутки, при недостаточной эффективности – 100 мг в сутки.

**Примечание.** В инструкции по медицинскому применению циклофосфамида буллезный пемфигоид не включен в показания к применению препарата.

### 3.3. Васкулиты, ограниченные кожей



Васкулиты (ангииты) кожи – дерматозы, в клинической и патоморфологической картине которых первоначальным и ведущим звеном выступает неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровеносных сосудов разного калибра.

При лечении той или иной формы кожного васкулита учитываются клинический диагноз, стадия процесса и степень его активности, а также сопутствующая патология.

При обострении васкулита больным показан постельный режим, особенно при локализации очагов на нижних конечностях, который следует соблюдать до перехода в регрессирующую стадию.

Необходимо проведение коррекции или радикального устранения выявленных сопутствующих заболеваний, которые могут поддерживать и ухудшать течение кожного васкулита (очаги хронической инфекции, например, хронический тонзиллит, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность, фибромиома матки и т.п.). В тех случаях, когда васкулиты выступают в качестве синдрома какого-либо общего заболевания (системного васкулита, диффузного заболевания соединительной ткани, лейкоза, злокачественного новообразования и т.п.), в первую очередь должно быть обеспечено полноценное лечение основного процесса.

Используемая медикаментозная терапия должна быть направлена на подавление воспалительной реакции, нормализацию микроциркуляции в коже и терапию имеющихся осложнений.

Клиническая и лабораторная характеристика степени активности патологического процесса:

Показатели	Степень активности	
	I	II
Поражение кожи (по площади)	Ограниченное	Распространенное
Число высыпаний	Небольшое	Множественное
Температура тела	Нормальная или не выше 37,5°C	Выше 37,5°C
Общие явления (недомогание, общая слабость, головная боль, артралгии, миалгии и т.п.)	Отсутствуют или незначительны	Резко выражены
<b>Общий анализ крови</b>		
СОЭ	До 25 мм/ч	Выше 25 мм/ч
Эритроциты	Норма	Менее $3,8 \times 10^{12}/л$
Гемоглобин	Норма	Менее 12 г%
Тромбоциты	Норма	Менее $180 \times 10^9/л$
Лейкоциты	Норма	Более $10 \times 10^9/л$
<b>Биохимический анализ крови</b>		
Общий белок	Норма	Более 85 г/л
$\alpha_2$ -глобулин	Норма	Более 12%
$\gamma$ -глобулин	Норма	Более 22%
С-реактивный белок	Отсутствует или до 2+	Более 2+
Комплемент	Выше 30 ед	Ниже 30 ед
Иммуноглобулины	Норма	Повышены
Реакция Ваалера-Роуза*	Отрицательная	Положительная
Латекс-тест*	Отрицательная	Положительный
<b>Общий анализ мочи</b>		
Протеинурия	Нет	Есть

*Примечание:*

*\*используется для определения ревматоидного фактора в сыворотке крови.*

Цитостатические препараты назначаются при полиморфном дермальном васкулите II степени активности и леведе-ангиите II степени активности процесса по следующей схеме:

1. **Азатиоприн** 50 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 месяцев, под контролем показателей крови (полный анализ крови, включая определение уровня тромбоцитов, а также определение активности сывороточных печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и уровня билирубина) 1 раз в месяц.

### 3.4. Локализованная склеродермия



Локализованная склеродермия – хроническое заболевание соединительной ткани, которое характеризуется появлением на различных участках тела очагов локального воспаления (эритемы, отёка) с последующим формированием в них склероза и / или атрофии кожи и подлежащих тканей.

При тяжёлых формах локализованной склеродермии (линейная, генерализованная, пансклеротическая склеродермия, прогрессирующая гемиатрофия лица Парри-Ромберга) эффективным методом лечения является применение метотрексата в виде монотерапии или в комбинации с глюкокортикостероидными препаратами системного действия.

Согласно опубликованным данным, эффективны следующие схемы лечения метотрексатом:

1. **Метотрексат**: взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6-12 месяцев и более.

**2. Метотрексат:** взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6-12 месяцев и более

+ *метилпреднизолон*: взрослым - 1000 мг в сутки, детям - 30 мг/кг массы тела в сутки (максимальная доза 500-1000 мг) - 3 последовательных ежедневных внутривенных вливания в месяц в течение 3 месяцев (всего 9 вливаний) или 1 внутривенное вливание 1 раз в неделю в течение 12 недель (всего 12 вливаний).

**3. Метотрексат:** взрослым - 15-25 мг, детям - 0,3-1 мг на кг массы тела (максимальная доза 25 мг) 1 раз в неделю подкожно или перорально в течение 6-12 месяцев и более

+ *преднизолон* 0,5-1 мг на кг массы тела в сутки (максимальная доза 60 мг) перорально в течение 2-4 недель с последующей постепенной отменой.

**Примечание.** В инструкциях по медицинскому применению метотрексата, метилпреднизолона и преднизолона локализованная склеродермия не включена в показания к применению препаратов.

### 3.5. Многоформная эксудативная эритема



Многоформная эксудативная эритема (МЭЭ) – острая иммуноопосредованная воспалительная реакция кожи и, в ряде случаев, слизистых оболочек на различные стимулы, характеризующаяся мишеневидными очагами поражения с периферической локализацией, склонная к рецидивированию и саморазрешению.

У больных МЭ без ассоциации с инфекцией простого герпеса возможно использование:

**1. Азатиоприна** 100–150 мг в день.

## Тестовые вопросы

1. Для лечения лимфом применяют:

- а) кортикостероиды
- б) цитостатики
- в) лучевую терапию
- г) препараты цинка

верно: а,б

2. Антагонистом фолиевой кислоты является:

- а) циклофосфамид
- б) метотрексат
- в) азатиоприн
- г) 6-меркаптопурин

верно: б

3. Побочные действия метотрексата, кроме:

- а) анемия
- б) лейкопения
- в) тромбоцитопения
- г) лейкоцитоз

верно: г

4. Пути введения метотрексата, кроме:

- а) в/в
- б) в/м
- в) п/к

г) внутриаьтериально

верно: в

5. Противопоказания к применению циклофосаида:

а) беременность, лактация

б) лейкоцитоз

в) ожирения

г) опоясывающий герпес

верно: а, г

6. Метотрексат не применяется при:

а) псориаз

б) пузырьчатка

в) многоформная эритема

г) локализованная склеродермия

верно: в

7. Циклофосаида относится к группе препаратов:

а) антиметаболиты

б) алкилирующие агенты

в) противоопухолевые антибиотики

г) препараты растительного происхождения

верно: б

8. К антиметаболитам не относятся:

а) хлорэтиламины

б) антагонисты фолиевой кислоты

в) актиномицины

г) антагонисты пиримидина

верно: а, в

9. Циклофосфамид применяется при:

а) псориаз

б) буллезный пемфигоид

в) пузырчатка

г) локализованная склеродермия

верно: б

10. При каких формах васкулитов применяются цитостатики?

а) хроническая пигментная пурпура

б) леведо-ангиит I степени активности

в) полиморфный дермальный васкулит I степени активности

г) леведо-ангиит II степени активности

верно: г

## Задачи

1). Больная, 32 года, обратилась с жалобами на появление очага уплотнения на коже в области левой молочной железы, сопровождающееся чувством покалывания.

Из анамнеза: Считает себя больной в течение 10 месяцев, когда заметила пятно розового цвета на левой груди, которое постепенно бледнело и уплотнялось. Начало заболевания связывает с перенесенной ангиной и приемом в этой связи большого количества сульфаниламидных препаратов.

При осмотре: Кожный патологический процесс носит локализованный асимметричный характер. На коже туловища (в области левой молочной железы) располагается единичный очаг рубцовой атрофии размерами 6 x 7 см, белесоватого цвета, округлой неправильной формы, с четкими границами, с гладкой поверхностью; по периферии очага визуализируется ярко-розовый венчик. Кожа в очаге с восковидным блеском, с трудом собирается в складку, сало и потоотделение в очаге нарушены, пушковые волосы отсутствуют.

Был выставлен диагноз: Очаговая склеродермия.

1. Назначьте план лечения.
2. Обоснуйте необходимость применения цитостатиков.

2). Больная 54 года обратилась в клинику с жалобами на высыпания на коже живота и поясницы, сопровождающиеся чувством покалывания и стягивания кожи.

Из анамнеза: Больна в течение 4-х лет, когда впервые заметила пятно розового цвета размером 3x3 см на коже живота слева. Не лечилась. Через несколько недель заметила появление аналогичных высыпаний на коже живота и в области поясницы. Пятна постепенно уплотнялись, окраска их изменилась, появились незначительный зуд и чувство стягивания кожи. Самостоятельно применяла компрессы из настоя трав, горчичники - без эффекта.

При осмотре: Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер. На коже туловища (в области живота слева и в поясничной области спины) визуализируются очаги размерами 1,5x2, 3x4 и 5x7 см, белесоватого цвета, округлой неправильной формы, с четкими границами, с гладкой блестящей поверхностью; по периферии очагов визуализируется лиловый венчик. Кожа в очагах с трудом собирается в складку, сало и потоотделение нарушены, пушковые волосы отсутствуют.

Был выставлен диагноз: Очаговая склеродермия.

1. Назначьте план лечения.
2. Назовите показания к применению цитостатиков?

3). В консультативно-диагностическое отделение обратилась пациентка, 58 лет, с жалобами на наличие пузырей на коже, болезненность во рту при приеме пищи, общее недомогание.

Из анамнеза: считает себя больной в течение четырех месяцев. когда впервые почувствовала болезненность при глотании и обнаружила высыпания на задней стенке

глотки и слизистой оболочке щек. Лечилась у отоларинголога и стоматолога с переменным успехом. Две недели назад появились пузыри на коже спины и груди.

При осмотре: кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер. В полости рта на слизистой щек и задней стенки глотки визуализируются множественные эрозии размером 1-2 см, ярко-красного цвета, окаймленные остатками покрывшейся пузырей по периферии. На коже туловища (в области груди и спины) располагаются пузыри диаметром от 2 до 3 см, с тонкой, дряблой покрывшейся и серозным содержимым. На месте вскрывшихся пузырей определяются эрозии ярко-красного цвета, по краю которых визуализируются обрывки эпидермиса. Симптом Никольского положительный в области пузырей и на внешне здоровой коже.

Был выставлен диагноз: Вульгарная пузырчатка.

1. Тактика лечения цитостатиками (дозировка, длительность).
2. Назовите возможные осложнения при назначении цитостатической терапии.

4). На прием к врачу обратилась больная 56 лет с жалобами на болезненные высыпания в полости рта, а также появление пузырей вокруг пупка, в подмышечных и пахово-бедренных складках, под молочными железами.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 4 месяцев, когда впервые появились пузыри в полости рта, которые быстро вскрывались, оставляя после себя болезненные эрозии. К врачу не обращалась, лечилась самостоятельно: полоскала рот отварами трав, эффекта от лечения не было. За этот период времени больная похудела на 7 кг, так как из-за сильной болезненности не могла нормально питаться. Стали появляться пузыри на коже вокруг пупка, в подмышечных и пахово-бедренных складках, под молочными железами.

При осмотре: Кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер. В полости рта на слизистой оболочке щек визуализируются единичные эрозии размером до 1 см, ярко-красного цвета, окаймленные по периферии обрывками белесоватого эпителия. На коже туловища (вокруг пупка, в подмышечных и пахово-бедренных складках, под молочными железами) локализируются вялые пузыри диаметром 3-4 см с тонкой, дряблой покрывшейся, наполненные мутноватой серозной жидкостью. На месте вскрывшихся пузырей визуализируются обширные эрозии, на поверхности которых определяются вегетации, покрытые серозным налетом. Симптом Никольского положительный. При надавливании на невскрывшийся пузырь жидкость отслаивает прилежащие участки эпидермиса и пузырь смещается.

Был выставлен диагноз: Вегетирующая пузырчатка.

1. Тактика лечения цитостатиками (дозировка, длительность).
2. Назовите противопоказания к применению цитостатиков?

5). На прием к врачу обратился мужчина, 27 лет, с жалобами на многочисленные высыпания, покрытые большим количеством чешуек.

Из анамнеза: считает себя больным в течение месяца, когда впервые заметил на волосистой части головы в области затылка розовые, слегка приподнятые над поверхностью кожи образования. Позже на волосах обнаружил крупные белые чешуйки, которые вначале принял за перхоть. В этот же период времени появились небольшие розовые образования, покрытые серовато-белым "налетом", на разгибательной поверхности предплечий, особенно выраженные в области локтевых суставов.

При осмотре: кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже волосистой части головы (в области затылка), туловища (в области груди, живота), верхних конечностей (в области разгибательной поверхности локтевых суставов). Представлен множественными милиарными и лентикулярными папулами розовато-красного цвета, округлых очертаний, с четкими границами, плотной консистенции, покрытые в центре серебристо-белыми чешуйками, периферическая зона свободна; единичные бляшки около 2 - 3 см в диаметре, застойно-красного цвета, неправильных очертаний, с четкими границами, покрытые обильными наслоениями серебристо-белых чешуек.

Был выставлен диагноз: Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма.

1. Назначьте план лечения.
2. Обоснуйте необходимость применения цитостатиков

б). На прием к врачу обратился больной 44 года с жалобами на высыпания на коже туловища, рук и ног, сопровождающиеся незначительным зудом.

Из анамнеза: болен около 4 лет, когда впервые на разгибательной поверхности локтевых суставов появились высыпания красного цвета, покрытые чешуйками, затем подобные высыпания появились на коже туловища, верхних и нижних конечностях. Причину заболевания связывает с нервным перенапряжением на работе. Обострения заболевания отмечает в зимнее время года, летом отмечает улучшение. У деда и дяди по материнской линии отмечает подобное заболевание.

При осмотре: кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер, локализуется на коже туловища (в области груди, живота, спины), верхних и нижних конечностей (в области разгибательных поверхностей локтевых и коленных суставов). Представлен множественными милиарными и лентикулярными папулами розовато-красного цвета, округлых очертаний, с четкими границами, плотной консистенции, покрытые в центре серебристо-белыми чешуйками, по периферии ободок ярко-красного цвета. На коже живота и спины папулы сливаются в крупные единичные бляшки около 2 - 3 см в диаметре, ярко-красного цвета, неправильных очертаний, с четкими границами, покрытые обильными наслоениями серебристо-белых чешуек. Ногтевые пластинки не изменены.

Был выставлен диагноз: Псориаз распространенный, прогрессирующая стадия, внесезонная форма.

1. Обоснуйте план лечения.
2. Назовите возможные осложнения при назначении цитостатической терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой – 3-е изд., доп. И пер. – М.: Практическая медицина, 2011 г. 512 с.
2. Федеральные клинические рекомендации Российского общества дерматологов и косметологов. Москва, 2015г.
3. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Изд. 9-е, переработанное и дополненное (гл. ред. Ю. Ф. Крылов).— М.: “РЛС”, 2002. — 1504 с.

Дополнительная:

1. Смирнов А.В., Главинская Т.А. Современные представления о патогенезе и возможностях терапии ограниченной склеродермии. Нижегородский медицинский журнал 1997; 3:73-82.
2. Волнухин В.А., Мурадян Н.Л., Выборнова О.В., Боровая О.В. Фотохимиотерапия склеродермии и склеродермоподобных заболеваний кожи. Вестн дерматол венерол 2008; 4:39-48.
3. Мордовцев В.Н., Бутов Ю.С., Мордовцева В.В. Псориаз. В кн.: Клиническая дерматология: в 2 т. / под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – т.2., С.212–233.

Используемая автором:

1. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. под ред. Ю.К. Скрипкина и В.Н. Мордовцева.– Т.2 / М.: Медицина, 1999 – с.116–156.
2. Самцов А. В., Белоусова И. Э. Буллезные дерматозы. ИПК «Коста» 2012, 144 С.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения. Основные пути развития. Вестник дерматол венерол 2015; 4:13-26.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей: 2-е изд., исп. и доп. – М.: Универсум Паблишинг, 1997.

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	3
Введение.....	4
<b>Раздел I. Клинико-фармакологическая характеристика цитостатических препаратов.....</b>	<b>5</b>
Основные цитостатические препараты. Классификация.....	5
1.1. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК).....	8
1.2. Антиметаболиты.....	12
1.3. Противопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты.....	21
1.4. Препараты растительного происхождения.....	21
1.5. Ферментные препараты.....	21
1.6. Гормоны и антигормоны.....	22
1.7. Молекулярно-нацеленные (таргетные) препараты.....	22
1.8. Модификаторы биологических реакций.....	22
1.9. Бисфосфонаты.....	22
<b>Раздел II. Побочные эффекты цитостатической терапии.....</b>	<b>23</b>
<b>Раздел III. Цитостатическая терапия аутоиммунных заболеваний.....</b>	<b>27</b>
3.1. Псориаз.....	27
3.2. Пузырчатка.....	29
3.2.1. Буллезный пемфигоид.....	30
3.3. Васкулиты, ограниченные кожей.....	31
3.4. Локализованная склеродермия.....	33
3.5. Многоформная экссудативная эритема.....	34
Тестовые вопросы.....	35
Задачи.....	38
Литература.....	41