

## Глава 227 :: Цитотоксические и антиметаболические препараты

### :: Whitney A. High, James E. Fitzpatrick

#### ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ И АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: КРАТКИЙ ОБЗОР

- Цитотоксические и антиметаболические препараты применяются в дерматологии для лечения серьезных, угрожающих жизни и торпидных болезней.
- В дерматологии используются главным образом такие препараты, как метотрексат, микофенолата мофетил, тиогуанин, гидроксимочевина, циклофосфамид, хлорамбутил и липосомальный доксорубин.
- Метотрексат разрешен Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA) для лечения псориаза и прогрессирующего грибкового микоза, хотя FDA разрешает циклофосфамид только для лечения прогрессирующего грибкового микоза, а липосомальный доксорубин рекомендуется для саркомы Капоши, ассоциированной с синдромом приобретенного иммунодефицита; другие применения препарата «вне инструкции» описаны в этой главе.
- Цитотоксические или антиметаболические средства действуют путем подавления и/или прерывания клеточного цикла.
- Побочные эффекты и осложнения этих потенциально опасных препаратов многочисленны, поэтому обязательными являются наблюдение за клиническими проявлениями и лабораторные исследования.
- Цитотоксические препараты, которые используются в дерматологии, а также для других целей, могут вызывать характерные кожные высыпания и осложнения со стороны кожи.

Цитотоксические и антиметаболические лекарственные средства могут применяться для лечения тяжелых или торпидных кожных заболеваний. Потенциал токсичности у таких препаратов очень значительный, поэтому следует найти баланс между риском и терапевтической пользой. При лечении кожных заболеваний большинство из этих препаратов применяется скорее в иммуномодулирующих, чем в цитотоксических дозировках. Цитотоксические и антиметаболические препараты модулируют поведение воспалительных и других клеток, ингибируя клеточный рост и развитие. Клеточный цикл представляет собой концептуальную схему последовательных этапов роста, через которые проходят практи-

чески все клетки. Цикл начинается с фазы  $G_1$ , которая готовит клеточный аппарат к синтезу ДНК. За фазой  $G_1$  следует фаза S, которая посвящена синтезу ДНК. По окончании синтеза ДНК наступает фаза  $G_2$ . За фазой  $G_2$  следует фаза M или фактическое деление клетки. Некоторые клетки могут также переходить в состояние покоя неопределенной длительности, которое называется фазой  $G_0$ . На разных фазах клеточного цикла эффективны специфические цитотоксические лекарства.

Цитотоксические препараты, которые обычно применяются в дерматологии, разделяются на два класса: (1) антиметаболические и (2) алкилирующие препараты. Антиметаболиты имитируют природные молекулы и наиболее активны в период синтеза ДНК (фаза S). Алкилирующие препараты оказывают эффект через физико-химические взаимодействия с ДНК, такие как алкилирование, перекрестное связывание и карбамилрование. Действие алкилирующих препаратов обычно не зависит от клеточного цикла.

Иммуносупрессивные свойства цитотоксических препаратов (см. главу 233) оказывают благоприятное действие при иммунологически опосредованных заболеваниях, однако эти препараты могут также predispose к инфекциям. При иммунодефиците могут быстро развиваться потенциально летальные инфекции. Пациентов, получающих цитотоксические препараты, необходимо опрашивать при каждом последующем визите к врачу на наличие симптомов инфекции, таких как лихорадка, озноб, потение, одышка, кашель, головная боль, дизурия и артрит. Следует разъяснить пациентам необходимость быстро сообщать о таких симптомах.

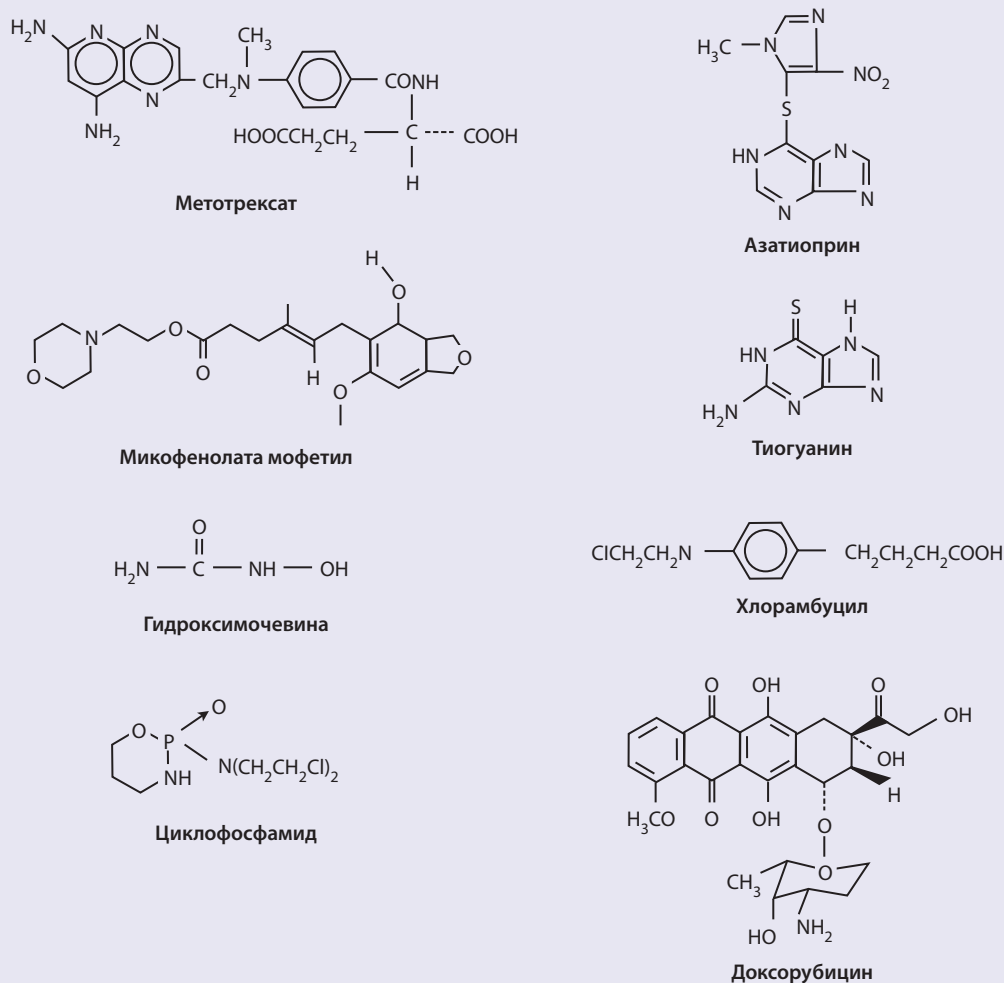
## АНТИМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

### МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат остается одним из наиболее часто назначаемых антиметаболических препаратов в дерматологии. При соответствующем контроле для метотрексата собраны впечатляющие свидетельства безопасности. Опасения, связанные с приемом метотрексата, можно устранить более подробным ознакомлением с препаратом, рациональным отбором пациентов и соответствующим лабораторным контролем, а в последнее время также добавлением фолата.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Метотрексат (рис. 227-1) является аналогом фолата, он конкурентно и необратимо ингибирует дигидрофолатредуктазу (рис. 227-1). Метотрексат также частично угнетает тимидилатсинтетазу. Подавляя эти два фермента, метотрексат уменьшает наличие восстановленных фолата и тимидилата, необходимых для синтеза РНК и ДНК. Другие ингибиторы метаболизма фолата, такие как триметоприм-сульфаметоксазол, могут

## Химическая структура цитотоксических препаратов, чаще всего применяющихся в дерматологии



**Рисунок 227-1** Химическая структура цитотоксических препаратов, чаще всего применяющихся в дерматологии.

усиливать токсичность метотрексата (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Как и активность самого фолата, активность метотрексата усиливается глутамированием. Глутамирование добавляет препарату дополнительные противовоспалительные свойства.<sup>1</sup> Во-первых, ингибируя аминокимидазол-карбоксимид-рибонуклеотид-трансформиллазу, метотрексат-полиглутамат увеличивает местную тканевую концентрацию аденозина, который обладает сильным противовоспалительным действием. Во-вторых, снижая концентрацию тетрагидрофолата, метотрексат уменьшает синтез S-аденилметионина, что также приводит к уменьшению воспаления.

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** При пероральном приеме метотрексат быстро абсорбируется через желудочно-кишечный тракт. У детей абсорбция уменьшается при одновременном употреблении пищи и молока, но у взрослых этого эффекта не наблюдается. Средняя биодоступность препарата у взрослых составляет 67% от назначенной дозы. Максимальные уровни в плазме дости-

гаются через 1–3 часа после приема. Период полураспада препарата составляет 4–5 часов. В дозах выше 25 мг/неделю абсорбция в желудочно-кишечном тракте не такая устойчивая, и некоторые эксперты в дозах этого уровня рекомендуют внутримышечное введение препарата.<sup>2</sup>

Метотрексат выводится главным образом через почки, причем 60–95% в неизменном виде. Уменьшение фильтрации почечными клубочками или тубулярной экскреции может привести к токсичности метотрексата. Примерно 50% метотрексата в крови связано с белком. Слабые органические кислоты, такие как аспирин или другие нестероидные противовоспалительные препараты, могут вытеснить метотрексат и изменить его уровни в крови и выделение с почками (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**ПОКАЗАНИЯ.** Метотрексат используется в дерматологии для многих целей, но его основное показание — терапия тяжелых форм псориаза. Антипсориазический эффект метотрексата был впервые описан в конце 1950-х и в 1960-х годах,<sup>3</sup> а к концу 1980-х более половины дер-

### БЛОК 227-1 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Тяжелые формы псориаза (± псориатический артрит)
  - Грибовидный микоз (прогрессирующая стадия заболевания)
- Применение «вне инструкции»
  - Дерматомиозит
  - Кожная красная волчанка
  - Склеродермия
  - Вульгарная пузырчатка
  - Буллезный пемфигоид
  - Кожная форма узлового полиартериита
  - Болезнь Бехчета
  - Гангренозная пиодермия
  - Лимфоматоидный папулез
  - Парапсориаз лихеноидный и острый оспенно-видный
  - Лишай красный волосистой
  - Саркоидоз
  - Тяжелый атопический дерматит
  - Хроническая экзема кистей

матологов сообщали о его применении для лечения тяжелого псориаза.<sup>4</sup> Пока еще не изучено воздействие все возрастающего количества системных терапий псориаза (см. главу 234 «Биологические препараты») на применение метотрексата, но недавний анализ подтвердил, что метотрексат является наиболее доступной и эффективной системной терапией псориаза.<sup>5</sup> Метотрексат применялся также для лечения других аутоиммунных заболеваний, болезней соединительной ткани, васкулитов, воспалительных дерматозов и папулосквамозных состояний (табл. 227-1).

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Типичная онкологическая доза метотрексата (100–250 мг/м<sup>2</sup>/неделю) цитотоксическая, однако более низкие дозы (7,5–25 мг/неделю) являются иммуномодулирующими. Дозы метотрексата в дерматологии обычно ниже 17,5 мг/неделю. Кумулятивную дозу необходимо отслеживать и документально фиксировать, поскольку это влияет на мониторинг при длительном применении (см. раздел «Контроль в ходе терапии»).

Метотрексат имеется в таблетках по 2,5 мг. Для лиц с низкими доходами более приемлемым для перорального приема может быть жидкий метотрексат (25 мг/л).<sup>6</sup> Назначается либо однократная недельная доза, либо недельную дозу разделяют на три приема с перерывами в 12 часов. Эти режимы дозирования имеют практически одинаковую эффективность, хотя разделение дозы может повысить переносимость и свести к минимуму расстройство желудочно-кишечного тракта.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** Перед началом терапии следует собрать подробный анамнез и провести тщательное обследование, а также убедиться в наличии сопутствующих заболеваний или приеме лекарств, которые ограничивают назначение метотрексата. Исключение пациентов, не подходящих для терапии метотрексатом, является первым важным этапом в лечении. Относительные противопоказания для приема метотрексата включают аномалии функций почек и печени (включая вирусный гепатит), цирроз, злоупотребление алкоголем, одновременный прием гепатотоксических лекарств, активная инфекция, иммуносупрессия, недавняя вакцинация (особенно живыми вакцинами), ожирение (индекс массы тела > 30), сахарный диабет, планируемое зачатие (для мужчин и женщин).<sup>7</sup> В целом пожилые люди часто меньше подходят для терапии метотрексатом вследствие ухудшения функции почек. Назначение метотрексата беременным женщинам или кормящим матерям строго противопоказано. Отсутствует консенсус относительно применения метотрексата лицам, положительным на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ+), здесь рекомендуется осторожность.<sup>8</sup> Лабораторные исследования перед началом терапии должны включать полный анализ крови с формулой и определением количества тромбоцитов, тесты на функцию печени, серологическое исследование на антитела гепатита А, В и С, оценку функции почек и скрининг на ВИЧ-инфекцию по показаниям.<sup>8</sup>

Базовые лабораторные исследования (табл. 227-1) включают общий анализ крови (ОАК) с формулой; подсчет тромбоцитов; биохимический скрининг функций печени; серологические тесты на антитела гепатита А, В и С (по показаниям или по решению врача); оценку функции почек, тест на беременность и скрининг на ВИЧ-инфекцию (по показаниям).<sup>7</sup> Хотя базовый скрининг на туберкулез с применением очищенного белка туберкулина (PPD) четко не предписан, Центр контроля и профилактики заболеваний США рекомендует проводить такой тест любому пациенту при назначении иммуносупрессивных лекарств.<sup>9</sup> Аналогичным образом в некоторых популяциях рекомендуется проводить скрининг на стронгилоидоз.<sup>10</sup>

Начало терапии метотрексатом типично требует применения однократной тестовой дозы в 5–10 мг. Через одну неделю повторяют лабораторные исследования, осматривают кожу и проверяют остальные системы. Проведение повторных лабораторных анализов раньше 5–6 дней после приема назначенной дозы покажет только ожидаемое повышение уровня печеночных трансаминаз и может помешать правильной интерпретации.

Если тестовая доза переносится и лабораторные показатели удовлетворительные, можно начинать еженедельную терапию с типичной стартовой дозы 7,5–10 мг/неделю в зависимости от тяжести заболевания, общего состояния здоровья и нормальной массы тела пациента. При определенных условиях некоторые авторы рекомендуют начальную дозу 15 мг в неделю. Дозу можно повышать на 2,5–5,0 мг каждые 4–8 недель до достижения адекватного контроля или появления признаков токсичности.<sup>7</sup> Когда улучшение стабилизировалось, дозу можно постепенно понижать по 2,5 мг до того момента, пока активность заболевания немного

ТАБЛИЦА 227-1

## Мониторинг безопасного применения метотрексата

Оценка пациента до начала терапии	Непрерывный лабораторный контроль
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тщательный анамнез заболевания и физикальный осмотр</li> <li>▪ Определение соответствующих характеристик пациента и факторов риска</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ОАК с формулой/подсчетом тромбоцитов</li> <li>▪ Каждые 2–4 недели в первые несколько месяцев</li> <li>▪ Затем примерно каждые 1–3 месяца при стабильном состоянии пациента</li> <li>▪ Повторять примерно через 1 неделю после любого повышения дозы</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Учет принимаемых медикаментов для предотвращения лекарственных взаимодействий (аспирин, нестероидные противовоспалительные средства, триметоприм-сульфаметоксазол и т.п.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Функциональные пробы печени               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ежемесячно первые 6 месяцев (но можно чаще, если есть факторы риска гепатита)</li> <li>▪ После этого каждые 1–3 месяца</li> <li>▪ Не раньше, чем через 5–6 дней после любой дозы, чтобы избежать неверной интерпретации</li> <li>▪ Повторять при любом повышении дозы</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Базовые лабораторные исследования:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ОАК с формулой/подсчетом тромбоцитов</li> <li>▪ Биохимический скрининг функций печени (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, сывороточный альбумин)</li> <li>▪ Серологические тесты на гепатит А/В/С</li> <li>▪ Тесты на функцию почек (креатинин /азот мочевины в сыворотке крови)</li> <li>▪ Скрининг на вирус иммунодефицита человека (по показаниям)</li> <li>▪ Тест на беременность (если применим)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тесты на функцию почек               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Проводят с интервалом 2–3 месяца или при любом возможном изменении в функции почек</li> </ul> </li> <li>▪ Биопсия печени               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Пациент низкого риска (см. табл. 227-3) — как при ревматоидном артрите согласно руководству Американской коллегии ревматологии (ACR)</li> <li>▪ Пациент высокого риска (табл. 227-3) — рекомендуется отложенная базовая биопсия (через 2–6 месяцев после начала терапии) и при кумулятивной дозе 1,0–1,5 г</li> </ul> </li> </ul>

ОАК=общий анализ крови; АСТ=аспарат аминотрансфераза; АЛТ=аланин трансаминаза.

не увеличится. Цель — избежать неприемлемо высоких доз при псориазе легкой или низкой степени. Важно обсудить ожидаемый результат с пациентом, чтобы предупредить недоразумения относительно конечного результата. Сопутствующая местная терапия может свести к минимуму дозу метотрексата, необходимую для удовлетворительного контроля над заболеванием.

Если у пациента не наблюдается удовлетворительного улучшения при дозах 20–25 мг/неделю, рекомендуется назначение других препаратов. Иногда пациенты с торпидным заболеванием лучше реагируют на парентеральное введение метотрексата, обычно внутримышечную дозировку. В торпидных случаях, чтобы увеличить эффективность, метотрексат можно комбинировать с фототерапией ультрафиолетом диапазона В (УФВ), псораленом и УФА — облучением или с системным ретиноидами.<sup>7</sup>

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** Постоянный лабораторный контроль в ходе терапии метотрексатом (табл. 227-1) должен включать полный анализ крови с формулой и подсчетом тромбоцитов, а также еженедельные тесты на функцию печени в течение 2–4 недель, частоту которых затем увеличивают каждые 3–4 месяца. Тестирование на функцию печени повторяют при каждом повышении дозы или интеркуррентном заболевании. Тесты на функцию печени должны проводиться каждые 2–3 месяца,<sup>7</sup> или при любом подозрении на изменения в функции печени. Тесты на функцию почек проводят один–два раза в год или при любом подозрении на изменения в функции почек.

Ввиду новых данных изменились рекомендации относительно биопсии печени на фоне приема метотрексата при псориазе. Для пациентов без факторов риска повреждения печени (табл. 227-2) современные рекомендации относительно биопсии печени аналогичны рекомендациям Американской Коллегии Ревматологии для приема метотрексата при ревматоидном артрите. Однако для пациентов с факторами риска индуцированного метотрексатом поражения печени рекомендуется отсроченная базовая биопсия печени (обычно через 2–6 месяцев после применения, когда становится очевидным, что лекарство эффективно, хорошо переносится, и его прием, вероятно, будет продолжен), и затем еще раз после кумулятивной дозы 1,0–1,5 г. В некоторых европейских странах популярен мониторинг путем измерения аминотерминального пептида проколлагена III (PIIINP), но этот тест не разрешен к применению в США.<sup>7</sup>

**РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания, а также характерные побочные действия метотрексата приведены в блоке 227-3.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** Нежелательные побочные действия при приеме метотрексата развиваются в диапазоне от тривиальных, до угрожающих жизни.

**Побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.** Тошнота и рвота — распространенное явление при приеме метотрексата внутрь, которое связано с дозой препарата. Такие явления могут наблю-

ТАБЛИЦА 227-2

**Факторы риска повреждения печени при приеме метотрексата и рекомендации по мониторингу/биопсии печени на основании риска**

Факторы риска гепатотоксичности	Рекомендации для пациентов низкого риска
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ В анамнезе одновременное употребление алкоголя</li> <li>■ Стойкие аномалии в функциональных пробах печени</li> <li>■ Заболевания печени в анамнезе (в том числе гепатит В или гепатит С)</li> <li>■ Семейный анамнез наследственного заболевания печени</li> <li>■ Сахарный диабет</li> <li>■ Ожирение</li> <li>■ Гиперлипидемия</li> <li>■ Анамнез значительного воздействия гепатотоксических веществ</li> <li>■ Отсутствие добавок фолатов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Базовая биопсия печени не нужна</li> <li>■ Мониторинг функции печени (согласно табл. 227-2):               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ В случае незначительного повышения уровня печеночных ферментов (&lt; 2х нормы) повторяют через 2–4 недели</li> <li>■ В случае умеренного повышения уровня печеночных ферментов (2–3х нормы) повторяют через 2–4 недели, при необходимости уменьшают дозу</li> <li>■ В случае стойкого повышения АСТ в 5 из 9 исследований в течение более 12 месяцев или при уменьшении альбумина при хорошем питании проводится биопсия печени</li> </ul> </li> <li>■ Биопсия печени рекомендуется после кумулятивной дозы 3,5–4,0 г, ИЛИ переключаются на альтернативный препарат, ИЛИ продолжают контроль как описано выше, не проводя биопсию печени</li> </ul> <p><b>Рекомендации для пациентов высокого риска</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Рекомендуется альтернативный препарат</li> <li>■ Рекомендуется базовая биопсия через 2–6 месяцев применения (если очевидно, что прием будут продолжаться)</li> <li>■ Повторяют биопсию печени при кумулятивной дозе 1,0–1,5 г</li> </ul>

даться и при парентеральном введении. Фактически 10–30% всех пациентов, получающих метотрексат, могут испытывать определенную степень желудочно-кишечных расстройств. Симптомы могут даже проявиться до приема дозы или через 24–36 часов после приема, что

в отдельных случаях указывает на психосоматический фактор. Добавка фолата (1–5 мг/день) уменьшает желудочно-кишечные симптомы, не влияя при этом на эффективность метотрексата.<sup>11–14</sup> Недавнее исследование относительно добавок фолата (5 мг ежедневно) выявило незначительное уменьшение эффективности метотрексата,<sup>15</sup> однако эти данные оспариваются ввиду несовершенной методологии исследования,<sup>16</sup> и большинство экспертов продолжают быть убежденными сторонниками добавок.<sup>7</sup>

**БЛОК 227-2 РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ МЕТОТРЕКСАТА**

- Абсолютные противопоказания
  - Беременность (категория X)
  - Лактация
- Относительные противопоказания
  - Дисфункция почек (доза может быть снижена)
  - Гематологические заболевания (доза может быть снижена)
  - Заболевания или дисфункция печени
  - Не внушающий доверия (ненадежный) пациент
  - Чрезмерное употребление алкоголя
  - Сахарный диабет и/или ожирение
  - Острые инфекции и/или потенциальная реактивация инфекции (туберкулез)
  - Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (вызывает полемику)
  - Мужчина или женщина, планирующие зачатие
- Распространенные побочные эффекты
  - Гастроинтестинальный дистресс (сводится к минимуму добавкой фолата)
  - Миелосупрессия (острая)
  - Токсический гепатит
  - Фиброз печени/цирроз (хронический)

**Побочные действия со стороны печени.** Основной проблемой при приеме метотрексата является возможность развития фиброза печени. Препарат гепатотоксический, поэтому следует ожидать определенного повышения уровней трансаминаз. Такие повышения могут происходить и до назначения препарата, и они не способны точно предсказать пациентов, которые предрасположены к фиброзу. Уменьшение дозы или отмена препарата показаны, если уровни трансаминаз в два раза превышают норму при измерении через 5–6 дней после приема последней дозы.

Золотым стандартом оценки вызванного метотрексатом фиброза печени является биопсия. Процедура не лишена риска, незначительное кровотечение наблюдается у одного из 1000 пациентов, риск смерти оценивается как 1:10000.<sup>17</sup> В биоптатах печени оцениваются дольчатая архитектура, наличие воспаления и фиброза, а также жировой инфильтрации. Широко используется схема градации со шкалой от I до IV (табл. 227-4). Пациенты с результатами анализа в степени I и II могут продолжать прием метотрексата, лица с результатом гистологического анализа в степени III также могут продолжать терапию с повторной биопсией печени через шесть месяцев, при наличии степени IIIB и IV прием метотрексата необходимо прекратить.<sup>7</sup>

ТАБЛИЦА 227-3

## Классификация результатов биопсии печени при приеме метотрексата

Степень биопсии	Патогистологические признаки	Рекомендации
I	Норма; жировая инфильтрация (слабовыраженная), портальное воспаление (слабое)	Продолжить метотрексат
II	Жировая инфильтрация (от выраженной до значительной), портальное воспаление (средней степени/тяжелое)	Продолжить метотрексат
IIIA	Фиброз (невыраженный)	Продолжить метотрексат; повторить биопсию через 6 месяцев
IIIB	Фиброз (от выраженного до значительного)	Отменить метотрексат
IV	Цирроз Франко	Отменить метотрексат

Идеальным был бы неинвазивный тест на фиброз печени. Ультразвуковое исследование дает противоречивые результаты.<sup>18,19</sup> Радионуклидное сканирование и аминоприновый дыхательный тест оказались неадекватными для независимого обнаружения индуцированного метотрексатом фиброза.<sup>20,21</sup> Определение в сыворотке аминотерминального пептида проколлагена III типа (P11NP) может указать на фиброз, однако специфичность этого теста ограничена. P11NP является всего лишь маркером фиброгенеза, и этот показатель может быть повышен во время фиброза в любой системе органов.<sup>22</sup> Данный тест ненадежен для пациентов с псориатическим артритом. Убедительный аргумент в пользу сочетания тестов, таких как ультразвуковое исследование, динамическое радионуклидное сканирование и P11NP — это уменьшение количества необходимых биопсий печени. Тем не менее, в настоящее время золотым стандартом исследования при подозрении на индуцированное метотрексатом заболевание печени является перкутанная биопсия печени.

**Побочные гематологические эффекты.** Наиболее важным острым побочным действием метотрексата является миелосупрессия. Вследствие применения метотрексата могут развиваться анемия, нейтропения и тромбоцитопения. К факторам риска токсичности для костного мозга относятся пожилой возраст, нарушение функции почек и конкурентное назначение конфликтующих с метотрексатом препаратов (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

**Побочные эффекты на коже и слизистых.** При применении метотрексата могут развиваться изъязвления в полости рта или стоматит. Язвы на коже, особенно на голенях, указывают на супрессию костного мозга. У пациентов, получающих метотрексат по поводу псориаза, быстрое изъязвление псориатических бляшек тоже может указывать на токсичность.<sup>24</sup> Лабораторные исследования и уменьшение дозы или полное прекращение приема показано, когда развиваются кожно-слизистые или кожные изъязвления соответственно. Метотрексат также может вызывать кожную «возвратную реакцию» в участках предыдущего облучения или недавнего солнечного ожога.<sup>25</sup> При приеме метотрексата наблюдалась легкая степень алопеции. К другим кожным проявлени-

ям относятся акральная эритема, эпидермальный некроз и васкулит.

**Канцерогенность.** Применение низких доз метотрексата непосредственно с карциногенезом не ассоциировалось, но недавнее исследование пациентов, принимавших метотрексат по поводу ревматоидного артрита, показало 50%-ое повышение риска злокачественного заболевания по сравнению с общей популяцией, при этом отмечено трехкратное увеличение риска меланомы, пятикратное возрастание риска неходжскинской лимфомы и почти трехкратное — рака легких.<sup>26</sup> В отличие от этого, когортное исследование из Великобритании показало незначительное возрастание заболеваемости лимфомой у пациентов с псориазом, но в качестве единственного способствующего фактора метотрексат не рассматривался.<sup>27</sup>

**Мутагенность и тератогенность.** Во время беременности метотрексат считается препаратом категории X и его назначение абсолютно противопоказано (блок 227-3). На беременности, которые случаются после прекращения приема метотрексата, препарат не влияет. Но обычно мужчинам рекомендуется воздержаться от зачатия в течение трех месяцев после окончания приема лекарства, а женщинам следует выждать один полный менструальный цикл. При применении метотрексата должны приниматься надежные меры контрацепции.<sup>7</sup>

**Побочные действия со стороны легких.** При приеме метотрексата у больных с псориазом отмечались острый пневмонит и фиброз легких, однако такие реакции чаще встречаются у пациентов с ревматоидным

### БЛОК 227-3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕТОТРЕКСАТА<sup>a</sup>

- Аспирин
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Пробенецид
- Триметоприм-сульфометоксазол

<sup>a</sup> Почти абсолютные противопоказания

артритом.<sup>28</sup> Токсичность со стороны легких представляет собой, вероятно, идиосинкратическую реакцию. Рентгенография органов грудной клетки и тесты функции легких не помогают определить или предотвратить легочный фиброз.<sup>29</sup> Рентгенография органов грудной клетки показана пациентам с симптомами пневмонита. Если результаты исследования внушают опасения, рекомендуется прекратить прием препарата.

**Оппортунистические инфекции.** У лиц, получавших низкие дозы метотрексата, но в остальном здоровых, наблюдались оппортунистические инфекции (например, пневмоцистная пневмония, криптококкоз и гистоплазмоз).<sup>10,30-33</sup> Следует отметить, что такие пациенты часто принимали также другие иммуносупрессивные препараты, нередко преднизон.

**Анафилаксия.** Сообщалось о системной анафилаксии при приеме низких доз метотрексата.<sup>34</sup> Многие пациенты, страдающие от анафилаксии, получали метотрексат раньше, в сопоставимых дозах, без неблагоприятных последствий.

**Добавка фолата и фолиевой кислоты.** Добавка фолата в дозе 1–5 мг уменьшала тошноту, рвоту, стоматит и изъязвления в полости рта, а также повышенный уровень трансаминаз и легкую миелосупрессию, не влияя при этом на эффективность метотрексата.<sup>11-14</sup> Добавление фолатов не влияет на фиброз печени, пневмонит, умеренную и тяжелую степень миелосупрессии. При добавлении фолата уменьшаются также повышенные уровни гомоцистеина, которые часто наблюдаются при приеме метотрексата и являются независимым фактором риска ишемической болезни сердца.<sup>35</sup>

Фолиевую кислоту можно также применять в качестве добавки, но ее не следует принимать одновременно с дозами метотрексата. В случае назначения, фолиевую кислоту принимают внутрь в дозе 5 мг каждые 12 часов три раза, начиная через 12 часов после последней недельной дозы метотрексата. В отличие от фолиевой кислоты, фолат не конкурирует с метотрексатом за клеточную абсорбцию и может приниматься ежедневно. Оба вещества имеются в форме препаратов-дженериков. Одним из недостатков добавок фолата является то, что они потенциально маскируют дефицит витамина В<sub>12</sub>. Применение добавок фолата при терапии метотрексатом является уже установившейся практикой.<sup>7</sup>

**Передозировка.** Передозировка метотрексата более вероятна у пациентов с пониженной функцией почек, у лиц, неверно понявших инструкцию по дозировке или же одновременно получающих второй антагонист фолата, такой как триметоприм-сульфатоксазол. При передозировке следует быстро начать прием фолиевой кислоты (лейковорин). Фолиевая кислота метаболизируется *in vivo* в тетрагидрофолат в отсутствие дигидрофолатредуктазы, что обеспечивает альтернативное снабжение прекурсоров ДНК и РНК.

Фолиевую кислоту следует назначать как можно раньше, предпочтительно в первые 24–36 часов после передозировки. Потенциал токсичности самой фолиевой кислоты очень низкий. Поэтому при первом по-

дозрении на передозировку метотрексата, не ожидая анализа сыворотки, следует принять внутрь фолиевую кислоту в дозе 10 мг/м<sup>2</sup>. Пероральные или парентеральные дозы следует принимать каждые шесть часов, пока концентрация метотрексата в сыворотке не упадет ниже 10<sup>-8</sup> М.<sup>7</sup> Практически, или когда сывороточный анализ недоступен, эта рекомендация часто эквивалентна приему 15–25 мг фолиевой кислоты перорально каждые шесть часов в количестве 6–10 доз.

**Лекарственные взаимодействия.** Хотя следует избегать любого лекарственного препарата, которое может усилить токсичность метотрексата в ходе терапии, имеется несколько практически абсолютных противопоказаний (блок 227-3), в том числе в отношении аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, пробеницида и триметоприм-сульфатоксазола.<sup>36</sup> В отличие от этого, многие селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, такие как цецекоксиб, не влияют на фармакокинетику метотрексата.<sup>7</sup>

## АЗАТИОПРИН

Азатиоприн является синтетическим аналогом натуральных пуриновых оснований, участвующих в синтезе РНК и ДНК (рис. 227-1). Хотя существует много производных тиопурина, в дерматологии чаще всего применяется азатиоприн.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Азатиоприн является пролекарством, которое метаболизируется в организме в 6-меркаптопурин (6-МР). 6-МР затем анаболизируется посредством гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (HCPRT) в аналог пурина, который ингибирует синтез и репарацию РНК и ДНК, вызывая иммуносупрессию. Активация HCPRT имеет решающее значение. У пациентов с синдромом Леша-Найхена (дефицит HCPRT) не наблюдается иммуносупрессии или неблагоприятных эффектов при приеме азатиоприна.<sup>37</sup>

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** Азатиоприн и его метаболит 6-МР обладают одинаковой фармакологической активностью при парентеральном назначении, но биодоступность азатиоприна выше при пероральном приеме: 88% дозы абсорбируется через желудочно-кишечный тракт. После абсорбции азатиоприн конвертируется в 6-МР, преимущественно в эритроцитах. Судьба 6-МР определяется одним из трех конкурирующих метаболических путей: 1) анаболизация в активную форму посредством HCPRT, 2) катаболизация в неактивную форму посредством ксантинооксидазы (ХО) или 3) катаболизация в неактивную форму посредством тиопуридин-метилтрансферазы (ТМТ).<sup>38</sup>

Выяснение зависящего от ТМТ катаболического пути революционизировало клиническое применение азатиоприна. У человека экспрессия ТМТ варьируема вследствие генетического полиморфизма. Пациентов можно разделить на три подгруппы: 1) у подавляющего большинства уровни экспрессии ТМТ высокие (89%); 2) у 11% наблюдаются пониженные уровни экспрессии; 3) менее чем у 1% уровни активности ТМТ

низкие (у одного человека из 300).<sup>39</sup> Тестирование пациентов на базовую активность ТРМТ позволяет градуировать дозировку азатиоприна, при этом повышается его эффективность и уменьшается количество непредвиденных побочных эффектов (см. раздел «Режимы дозирования» ).<sup>40,41</sup>

ХО — еще один фермент, участвующий в катаболизме 6-МР. Аллопуринол, применяющийся при лечении подагры, является мощным ингибитором ХО; поэтому у пациентов, принимающих оба препарата, может развиться токсичность.<sup>42</sup> В отличие от ТРМТ, генетические вариации в экспрессии ХО крайне незначительные, поэтому нет необходимости в оценке экспрессии ХО перед дозированием азатиоприна. Однако тщательный анамнез относительно приема других медикаментов имеет большое значение (см. раздел «Лекарственные взаимодействия» ).

**ПОКАЗАНИЯ.** В дерматологии азатиоприн используется «вне инструкции», главным образом как стероид-сберегающий агент в случае иммунобуллезных заболеваний, включая пузырчатку, рубцующий пемфигоид и тяжелый или торпидный буллезный пемфигоид (табл. 227-3).<sup>43</sup> В проспективном долгосрочном исследовании пациентов с вульгарной пузырчаткой, которые получали глюкокортикоиды и азатиоприн, ремиссия наблюдалась у 45% больных.<sup>44</sup> Стероид-сберегающий эффект азатиоприна при пузырчатке ставится под сомнение только в обзоре

литературы, но не в клиническом испытании. Применение азатиоприна остается распространенной схемой среди практикующих дерматологов.<sup>45</sup>

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Азатиоприн выпускается в таблетках по 5 мг и в инъекциях. Традиционно применяется доза азатиоприна 1–2 мг/кг/день, часто конкурентно с высокими дозами преднизона. Интересно, что сейчас соответствующая дозировка базируется на собственной экспрессии ТРМТ у пациента (табл. 227-4).<sup>40</sup> Нарушение функции почек может быть связано с повышением токсичности и по этой причине дозировка может быть изменена.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** До начала терапии следует собрать полный анамнез и провести обследование пациента. Рекомендуются исключить пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, активными инфекциями или возможной реактивацией инфекции (туберкулеза). Все женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность. Пациенты с приемом алкилирующих препаратов в анамнезе, вероятнее всего, также не должны получать азатиоприн, если его прием не является неизбежным, поскольку при последовательном приеме этих лекарств существует риск развития лимфопролиферативного заболевания.

Базовые лабораторные тесты должны включать полный анализ крови с определением количества тромбоцитов, тесты на функцию печени и почек, а также на определение активности ТРМТ в эритроцитах. Имеются сообщения о микобактериальной инфекции у лиц, принимающих азатиоприн, потому рекомендуется скрининг на туберкулез. В случае отвечающих на стероиды буллезных заболеваний и патологии соединительной ткани опытные врачи начинают прием азатиоприна конкурентно с высокими дозами стероидов.

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** В ходе терапии полный анализ крови с формулой и определением количества тромбоцитов проводят каждые две недели первые два месяца, а затем каждые два месяца; биохимический анализ на функцию печени выполняется каждый месяц в течение 3 месяцев, а затем каждые два месяца.<sup>46</sup> Дополнительные лабораторные тесты нужны при увеличении дозы, или же если первоначальный уровень ТРМТ не поддавался определению. При физическом осмотре

#### БЛОК 227-4 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ АЗАТИОПРИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Нет
- Применение «вне инструкции»
  - Дерматомиозит
  - Тяжелая форма кожной красной волчанки
  - Склеродермия
  - Рецидивирующий полихондрит
  - Вульгарная пузырчатка
  - Буллезный пемфигоид
  - Рубцующий пемфигоид
  - Кожная форма узлового полиартериита
  - Тяжелый или торпидный лейкоцитокластический васкулит
  - Болезнь Бехчета
  - Гангренозная пиодермия
  - Саркоидоз
  - Тяжелый псориаз
  - Тяжелый плоский лишай
  - Тяжелый атопический дерматит
  - Хронический актинический дерматит
  - Тяжелый контактный дерматит
  - Тяжелый полиморфный фотодерматит

ТАБЛИЦА 227-4

Дозировка азатиоприна, основанная на определении тиопурин-метилтрансферазы (ТРМТ) методом иммуноферментного анализа

Определение ТРМТ в эритроцитах методом иммуноферментного анализа	Максимальная доза азатиоприна
> 19,0 U (высокая экспрессия)	2,5 мг/кг/день
13,7–19,0 U (средняя экспрессия)	1,5 мг/кг/день
5,0–13,7 U (низкая экспрессия)	0,5 мг/кг/день
< 5,0 U (очень низкая экспрессия)	Не используется



два раза в год особое внимание уделяется признакам возможного лимфопролиiferативного заболевания и рака кожи, особенно плоскоклеточной карциномы (ПМК). Основные положения по соблюдению безопасности при лечении азатиоприном изложены в блоке 227-5.

Недавно были определены оптимальные эритроцитарные уровни 6-TG, необходимые для ремиссии у пациентов с иммунобуллезными заболеваниями, получающих азатиоприн.<sup>47</sup> Оптимальные уровни 6-TG в эритроцитах для ремиссии заболевания составили 150–300 pmol/8 X10<sup>8</sup> эритроцитов. Более низкие уровни наблюдались при менее активных состояниях заболева-

ния. Высокие уровни неактивного метаболита 6-метилмеркаптопурина и индукция ТРМТ ассоциировались со стойким, плохо поддающимся терапии заболеванием.

Фактически, индукцией ТРМТ (> 10 ЕД от базового уровня) объясняется отсутствие у некоторых пациентов ответа на высокие дозы азатиоприна (как минимум 2,5 мг/кг/день), даже если базовые измерения указывают на средний уровень активности фермента в эритроцитах. Эксперты быстро оценили клиническое значение этого наблюдения; такого, не реагирующего на терапию пациента необходимо перевести на альтернативный препарат.<sup>48</sup> Аналогичным образом, измерение активности ТРМТ (исходного уровня и во время приема лекарства) и уровней 6-TG в эритроцитах позволяет выделить в алгоритме терапевтического подхода к больным, пациентов, получающих недостаточную дозу, от пациентов, не соблюдающих режим терапии, и от пациентов, у которых происходит индукция ТРМТ (табл. 227-5).<sup>47,48</sup> Более того, определение генотипа ТРМТ в случаях, когда активность эритроцитарного фермента находится на границе между высоким и средним уровнями, поможет принять решение о более агрессивной дозировке азатиоприна.<sup>47</sup>

**ФАКТОРЫ РИСКА И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания и характерные побочные действия азатиоприна приведены в блоке 227-6.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** При тщательном контроле применение азатиоприна в целом безопасно. Сравнение пациентов с ревматоидным артритом, которые получали метотрексат или азатиоприн, не выявило значительных

### БЛОК 227-5 МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ АЗАТИОПРИНА

- Исследование перед началом терапии
  - Тщательный анамнез заболевания и физическое обследование
  - Определение подходящих характеристик пациента и факторов риска
  - Учет принимаемых лекарств для предотвращения лекарственных взаимодействий (аллопуринол, аminosалицилаты)
  - Базовые лабораторные исследования:
    - Иммуноферментный метод определения тиропуринол-метилтрансферазы в эритроцитах
    - Общий анализ крови с формулой/количеством тромбоцитов
    - Биохимический анализ крови
    - Тесты на функциональную активность печени
    - Анализ мочи
    - Тест на беременность у женщин детородного возраста
    - Скрининг на туберкулез (если показано)
    - Рекомендуется анализ генотипа ТРМТ, если экспрессия в эритроцитарном анализе находится на границе между высокой и умеренной
- Лабораторный контроль в ходе терапии
  - Общий анализ крови с формулой/подсчетом тромбоцитов
    - Каждые две недели в течение 2 месяцев, затем каждые 2 месяца
  - Биохимический анализ функций печени
    - Ежемесячно в течение 3 месяцев, затем каждые два месяца
  - Рекомендуется контроль уровня 6-TG в эритроцитах, повторно ТРМТ (для контроля индукции)
- Контроль после завершения терапии
  - Полное обследование два раза в год
    - Особое внимание обратить на возможную лимфопролиiferативную болезнь (аденопатия)
    - Тщательно обследовать на немеланомный рак кожи (плоскоклеточная карцинома)

### БЛОК 227-6 РИСК И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ АЗАТИОПРИНА

- Абсолютные противопоказания
  - Гиперчувствительность к азатиоприну
  - Острая или непрерывно протекающая инфекция
- Относительные противопоказания
  - Беременность/лактация (категория Д, однако возможна миелосупрессия плода/младенца — избегать)
  - Прием аллопуринола (доза должна быть снижена на 75%)
  - Лимфопролиiferативное заболевание в анамнезе или предыдущий прием алкилирующих препаратов
- Распространенные побочные эффекты
  - Гастроинтестинальный дистресс (минимизировать путем приема с пищей)
  - Миелосупрессия
  - Возможен повышенный риск лимфопролиiferативного заболевания или рака кожи
  - Возможны оппортунистические инфекции

ТАБЛИЦА 227-5

## Применение анализа ТРМТ и метаболитов азатиоприна в эритроцитах для определения категорий пациентов

Тест/Показатель	Оптимальный ответ на терапию	Недостаточная доза	Отсутствие комплаентности	Индукция ТРМТ
ТРМТ (эритроцит)	Близко к исходному уровню	Близко к исходному уровню	Близко к исходному уровню	Повышен от базового уровня (> 10 ЕД)
6-Тиогуанин (активный метаболит)	Оптимальный	Низкий	Низкий	Низкий
6-метилмеркаптопурин (неактивный метаболит)	Повышенный	Низкий	Низкий	Значительно повышенный
Доза азатиоприна	Адекватная	Неадекватная, потенциально прореагирует на повышение дозы <sup>а</sup>	Предположительно адекватная <sup>а</sup>	Может прореагировать на повышение дозы <sup>б</sup>

ТРМТ = Тиопурин-метилтрансфераза.

<sup>а</sup> При повышении дозы профиль пациента с ранее недостаточной дозировкой будет приближаться к профилю оптимально реагирующего пациента. При улучшении комплаентности профиль ранее не соблюдавшего режим терапии пациента будет приближаться к оптимальному профилю, либо выяснится недостаточность дозировки или индукция ТРМТ.

<sup>б</sup> Если максимальная безопасная доза не превышалась, может оказаться, что пациент с индукцией ТРМТ ответит на повышение дозы; но если максимальная доза достигнута, а ответ неадекватный, показан переход на другой препарат.

различий в побочных действиях препаратов.<sup>43</sup> Побочные эффекты чаще развиваются у пациентов с низкими уровнями активации ТРМТ, при приеме более высоких доз азатиоприна или при одновременном приеме аллопуринола.

**Гематологические побочные действия.** Основным побочным эффектом применения азатиоприна является миелосупрессия. Обычно отмечается генерализованное угнетение всех клеточных линий крови,<sup>49</sup> однако может наблюдаться и депрессия любой отдельной клеточной линии. Распространенным первоначальным проявлением токсичности костного мозга является тромбоцитопения. Угнетение костного мозга происходит при приеме более высоких доз, а также у пациентов с более низкой экспрессией ТРМТ.<sup>50</sup> Прекращение приема препарата обычно приводит к полному восстановлению функции костного мозга.

**Опportunистические инфекции.** Большинство пациентов наряду с применением азатиоприна получают также высокие дозы глюкокортикоидов. Поэтому часто трудно количественно определить независимую долю азатиоприна при любой предрасположенности к инфекции. Инфекции вируса простого герпеса, вируса папилломы человека и заражения чесоткой отмечались у пациентов, принимавших азатиоприн.<sup>50</sup>

**Побочные действия со стороны желудочно-кишечного тракта.** Пациенты, получающие высокие дозы азатиоприна, могут испытывать тошноту, рвоту и диарею. Такие симптомы обычно не являются показаниями к ограничению приема лекарства, их можно ослабить, принимая препарат вместе с пищей.

**Побочные действия со стороны печени.** Примерно у 1% пациентов с ревматоидным артритом, при-

нимающих азатиоприн, развивается токсический гепатит, который обычно обратим.<sup>51</sup> К другим осложнениям относятся тромбоз печеночных вен и панкреатит. При наличии печеночной токсичности прием препарата прекращают.

**Анафилаксия.** Сообщалось о вызванном азатиоприном анафилактическом шоке и реакциях гиперчувствительности у пациентов с кожным заболеванием. В большинстве случаев гипотензивный коллапс наступал в течение нескольких часов после приема первоначальной дозы. При приеме азатиоприна отмечалась также лекарственная лихорадка (см. главу 41).

**Канцерогенез.** Повышенный риск лимфопролиферативного заболевания документально зарегистрирован у постоянно получавших азатиоприн пациентов с трансплантатами почек, ревматоидным артритом и, в последнее время, с неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника.<sup>52-54</sup> В одном исследовании относительное возрастание риска оценивалось примерно, как 10–13-кратное или одна лимфома на 1000 пациентов/годы лечения азатиоприном. Дерматологические дозы азатиоприна обычно ниже и продолжительность лечения короче, что приводит к выводу о меньшей вероятности лимфом у пациентов, получающих лечение по поводу кожного заболевания. Однако последний мета-анализ пациентов, получавших лечение азатиоприном по поводу неспецифического воспалительного заболевания кишечника и впоследствии заболевших лимфомами, были включены и лица, получавшие препарат в низких дозах.<sup>54</sup> В свете этой информации представляется целесообразным, доводить до сведения пациентов тот факт, что точная степень любого риска лимфомы при приеме низких доз азатиоприна остается практически неизвестной. Пациенты, ранее принимавшие алкилирующие препараты, имеют

высочайший риск развития лимфомы, если в последующем получают азатиоприн: этим пациентам рекомендуется соблюдать особую осторожность.

У пациентов, принимающих азатиоприн по поводу экземы, атопического дерматита и хронического актинического дерматита описано агрессивное развитие плоскоклеточной карциномы.<sup>55</sup> Недавно было сделано предположение, что прием азатиоприна реципиентами трансплантатов паренхиматозных органов может сенсibilизировать ДНК к УФА-облучению, что приводит к повышению заболеваемости плоскоклеточной карциномой.<sup>56</sup> Предположительно существуют и смешанные факторы риска, но в более поздних небольших сериях исследований подтвердился факт уменьшения минимальной эритемной дозы при УФА-облучении в случае одновременного назначения азатиоприна.<sup>57</sup> Дерматологи должны знать об идущих в этом направлении исследованиях, поскольку только солнцезащитные препараты широкого спектра действия уменьшают эффект УФА-облучения, а стеклом эти лучи не блокируются.

**Мутагенность и тератогенность.** Во время беременности азатиоприн относится к препаратам категории D. Этот агент и его активные метаболиты легко проникают через плаценту. Частота врожденных дефектов не высока (4,3%), однако миелосупрессия и иммуносупрессия у новорожденных и вскармливаемых грудью детей значительная. На фертильность мужчин и женщин прием азатиоприна не влияет.<sup>58</sup>

**Лекарственные взаимодействия.** Основное взаимодействие отмечается между азатиоприном и аллопуринолом. Если одновременно должен приниматься аллопуринол, дозу азатиоприна уменьшают на 75%. Имеются данные о том, что аминосалицилаты могут ингибировать активность ТРМТ, поэтому целесообразно свести к минимуму или отменить применение этих препаратов для пациентов, принимающих азатиоприн.

## ТИОГУАНИН

Тиогуанин (рис. 227-1) относится к реже применяемым членам семейства тиопуринов. По механизму действия и метаболизму тиопуринов похож на азатиоприн.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Тиогуанин является пролекарством, которое синтезирует аналоги нуклеотидов благодаря действию пуриновых нуклеотидфосфорилаз, присутствующих в тканях. Эти аналоги гуанина подвергаются ферментной конверсии в нуклеотиды и в итоге оказывают цитотоксическое действие путем инкорпорации в клеточную ДНК. Апоптоз индуцируется преимущественно против активированных Т-лимфоцитов. Клинический ответ на тиогуанин коррелирует с уменьшением количества Т-лимфоцитов в коже псориатических очагов независимо от системного количества лейкоцитов.<sup>59</sup>

**ФАРМАКОКИНЕТИКА.** Тиогуанин назначается для перорального приема, но абсорбция препарата неполная и непредсказуемая. Пиковые концентрации в плазме

### БЛОК 227-7 ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТИОГУАНИНА В ДЕРМАТОЛОГИИ

- Показания, разрешенные Управлением по контролю качества лекарств и пищевых продуктов США (FDA)
  - Нет
- Применение «вне инструкции»
  - Тяжелый псориаз
  - Тяжелая форма кожной красной волчанки
  - Тяжелый атопический дерматит

могут десятикратно варьировать и достигаются через 2–4 часа после приема.<sup>60</sup>

**ПОКАЗАНИЯ.** В дерматологии тиогуанин применяется главным образом для лечения псориаза, особенно у пациентов с торпидным заболеванием или противопоказаниями к другим видам системной терапии (блок 227-7). В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с торпидным псориазом у 14 из 18 больных наблюдалось более 90% улучшения при приеме тиогуанина, в том числе у пациентов с псориатическим артритом, ладонно-подошвенным псориазом и поражением волосистой части кожи головы.<sup>61</sup> Тиогуанин эффективен, хотя редко, применялся для лечения волчанки и атопического дерматита.

**РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ.** Тиогуанин имеется в форме таблеток по 40 мг. Традиционно лечение начинают с дозы 40 мг/день и тщательно контролируют миелосупрессию. Через один месяц, если клинический ответ был неадекватным, дозу повышают до 80–120 мг/день. Сообщается об эффективности пульс-терапии в дозе 100–120 мг два раза в неделю с увеличением до 160 мг три раза в неделю.<sup>62</sup> Самые последние рекомендации представляют собой сочетание этих стратегий; терапию начинают с дозы 80 мг два раза в неделю с возможностью повышения на 20 мг каждые 2–4 недели до максимальной дозы 160 мг три раза в неделю.<sup>46</sup>

Так же как и для азатиоприна, использование коммерческих тестов на активность ТРМТ улучшает дозировку тиогуанина. В недавнем обзоре применения тиогуанина при тяжелом псориазе рекомендуется оценивать уровни ТРМТ до лечения, чтобы выбрать адекватную стартовую дозу.<sup>61</sup> Пациенты с высокими уровнями экспрессии ТРМТ могут, вероятно, переносить более высокие начальные дозы.

**НАЧАЛО ТЕРАПИИ.** До начала терапии у всех пациентов тщательно собирают анамнез и проводят обследование. Исключают пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, в частности гематологическими нарушениями, или активной инфекцией. Женщины детородного возраста должны пройти тест на беременность. Рекомендуемые базовые лабораторные исследования включают полный анализ крови с формулой

и подсчетом тромбоцитов, исследования функции печени и тест на активность ТРМТ.

**КОНТРОЛЬ В ХОДЕ ТЕРАПИИ.** Анализ крови и тесты на функцию печени вначале проводят еженедельно, затем, по мере стабилизации дозы, раз в две недели, затем раз в месяц в течение трех месяцев, а после этого раз в квартал. Полное и обширное лабораторное тестирование всегда проводится при каждом увеличении дозы или изменении в состоянии здоровья пациента. Инструкции по соблюдению безопасности при терапии тиогуанином, приведены в блоке 227-8.

**РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ.** Абсолютные и относительные противопоказания и характерные побочные действия тиогуанина приведены в блоке 227-9.

**ОСЛОЖНЕНИЯ.** К распространенным побочным эффектам тиогуанина относятся миелосупрессия и гастроинтестинальный дистресс. В самой крупной серии исследований пациентов, принимавших тиогуанин по поводу псориаза, миелосупрессия отмечалась менее чем у половины пациентов, и только в 20% случаев потребовалось полное прекращение терапии.<sup>63</sup> В одной серии исследований самым ранним индикатором миело-

### БЛОК 227-9 РИСКИ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТИОГУАНИНА

- Абсолютные противопоказания
  - Гиперчувствительность к тиогуанину
- Относительные противопоказания
  - Беременность/лактация (категория Д)
  - Тромбоз печеночных вен в анамнезе
  - Гематологические нарушения
- Распространенные побочные эффекты
  - Миелосупрессия (наиболее распространенный побочный эффект)
  - Гастроинтестинальный дистресс (часто переносится)
  - Токсический гепатит (встречается реже, чем при приеме других цитотоксических препаратов)

супрессии явилась тромбоцитопения.<sup>61</sup> Пульс-терапия ассоциировалась с меньшей частотой миелосупрессии, однако в этом исследовании не проводилось тестирования на ТРМТ.<sup>62</sup>

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта включают тошноту, метеоризм, изменения вкусовых ощущений, эзофагеальный рефлюкс и диарею. Эти симптомы обычно переносятся без прекращения лечения. В одном исследовании у 25% пациентов наблюдались повышенные уровни трансаминаз, однако многие из них принимали метотрексат до начала данного исследования.<sup>63</sup> В целом тиогуанин не считается особенно гепатотоксичным, в ходе лечения биопсия печени не показана. У пациентов, принимавших тиогуанин по поводу псориаза, были описаны редкие случаи токсического заболевания с тромбозом печеночных вен.<sup>64</sup> Сообщалось о назначении тиогуанина беременным женщинам с неспецифическим воспалительным заболеванием кишечника, однако, как правило, тиогуанин во время беременности не назначают.<sup>65</sup>

**Лекарственные взаимодействия.** Метаболизм тиогуанина не зависит от ХО; препарат можно назначать одновременно с аллопуринолом без уменьшения дозы. Аминсалицилаты могут угнетать активность ТРМТ, поэтому целесообразно свести к минимуму или избежать применения этих лекарств пациентами при терапии тиогуанином.

### БЛОК 227-8 МОНИТОРИНГ БЕЗОПАСНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ТИОГУАНИНА

- Исследование перед началом терапии
  - Тщательный анамнез заболевания и обследования
  - Определение подходящих характеристик пациента и факторов риска
  - Учет принимаемых лекарств для предотвращения лекарственных взаимодействий (аминсалицилаты)
- Базовые лабораторные исследования:
  - Иммуноферментный метод определения тиопуринол-метилтрансферазы в эритроцитах
  - Общий анализ крови с формулой/подсчет тромбоцитов
  - Тесты на функциональную активность печени
  - Тесты функции почек (креатинин/азот мочевины в сыворотке крови)
- Лабораторный контроль в ходе терапии
  - Общий анализ крови с формулой/подсчетом тромбоцитов и биохимический анализ крови
    - Проводить вначале еженедельно, затем
      - Один раз в две недели, когда доза стабилизируется, затем
      - Ежемесячно в течение трех месяцев и позднее ежеквартально
    - Лабораторные исследования при любом повышении дозы

### ГИДРОКСИМОЧЕВИНА

Гидроксимочевина была впервые синтезирована в 1869 г. и в течение многих лет применялась для лечения различных болезней, в том числе гематологических злокачественных заболеваний, серповиднооклеточной анемии и псориаза.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ.** Гидроксимочевина нарушает синтез ДНК, ингибируя рибонуклеотид-дифос-