

ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России
Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФНМФО
Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Проценко Т.В.
Научный руководитель: доц. Борjak С.А.

ЦИТОСТАТИКИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Выполнила:
Врач-ординатор 1 года
Куркурина Ксения Дмитриевна

Донецк 18 декабря 2024г.

Цитостатики — это группа препаратов, угнетающих деление клеток путем влияния на их метаболические процессы. Они первоначально разрабатывались для борьбы с онкологическими заболеваниями, но в дерматологии цитостатики нашли своё применение для контроля над неконтролируемым ростом клеток при ряде хронических кожных заболеваний. Введение цитостатиков в дерматологическую практику связано с необходимостью контроля прогрессирующего воспаления, а также аутоиммунных реакций, приводящих к патологическим изменениям кожи

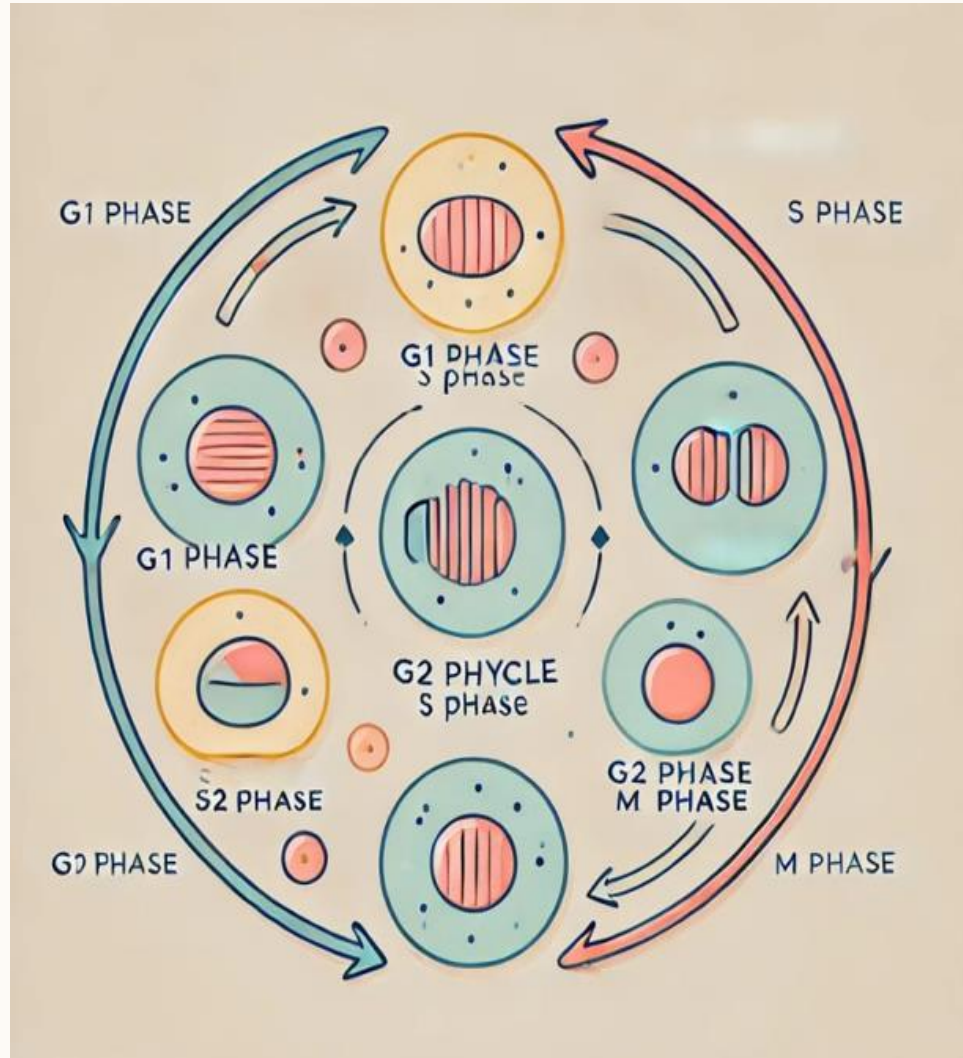


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ

Цитостатики воздействуют на различные этапы клеточного цикла, блокируя способность клеток к делению, то есть приводят к гибели клетки путем апоптоза. Апоптоз представляет собой естественный этап жизни клетки, в отличие от гибели, вызванной воспалением, инфекцией или некрозом. Это контролируемая программируемая гибель, которая наступает в своё время для каждой клетки, в то время как цитостатики инициируют этот процесс вне установленной программы.

Процесс апоптоза упрощенно можно описать следующим образом:

- **Запуск сигнала о смерти**
- **Активация внутриклеточных ферментов**
- **Фагоцитоз**
- **Разложение остатков**



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ЦИТОСТАТИКОВ ВКЛЮЧАЮТ:

- Нарушение структуры ДНК
- Угнетение ферментов, участвующих в синтезе ДНК и РНК
- Нарушение функции клеточных органелл

КЛАССИФИКАЦИЯ ЦИТОСТАТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Алкилирующие агенты:

циклофосфамид и
хлорамбуцил

Антиметаболиты:

препараты, такие как
метотрексат и
азатиоприн

Антрациклины и их

производные:

доксорубицин

Иммунодепрессанты с

цитостатическим

эффектом:

циклоспорин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЦИТОСТАТИКОВ В ДЕРМАТОЛОГИИ

Псориаз

Терапия цитостатиками 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 клиниколабораторных показателей в течение нескольких месяцев, реже лет.



Vladimirova EV, Murakov SV, Markova YuA, Matushevskaya EV, Vladimirov AA, Kapuler OM, Bezugly AP, Sirmays NS, Petinati YaA. Acute generalized pustular psoriasis (Zumbusch type): successful treatment without biologics. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2023;22(1):26-32. (In Russ., In Engl.).

Пузырчатка – 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.



Учебно-методическое пособие для студентов 5 курса лечебного и педиатрического, 4 курса медико-профилактического и стоматологического факультетов по дисциплине «дерматовенерология» Краснодар 2019

Буллезный пемфигоид – аутоиммунное заболевание кожи, вызванное продукцией аутоантител к компонентам полудесмосом 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 и топической терапией.



Васкулиты (ангииты) кожи

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.



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.



Учебно-методическое пособие для студентов 5 курса лечебного и педиатрического, 4 курса медико-профилактического и стоматологического факультетов по дисциплине «дерматовенерология» Краснодар 2019

ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Циклофосфамид

Фармакологическое действие: противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное, этот препарат биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие.

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.

Применение: в дерматологии используются при тяжелых формах аутоиммунных буллезных дерматозов, таких как пемфигоид. Они подавляют патологическую активность иммунной системы, предотвращая образование булл и снижение воспаления.

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

Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Изд. 9-е, переработанное и дополненное (гл. ред. Ю. Ф. Крылов).— М.: —РЛС, 2003. — 1504 с.

Метотрексат

Фармакологическое действие: противоопухолевое, цитостатическое, иммунодепрессивное.

Ингибирует фермент редуктазу и превращение фолиевой кислоты в ее активную форму - тетрагидрофолиевую кислоту. Создается дефицит этого метаболита и становится невозможным деление клетки. Оказывает цитотоксическое действие, обладает тератогенными свойствами.

Применение: в дерматологии данный препарат используют при псориазе. Его эффект обусловлен угнетением фермента дигидрофолатредуктазы, что останавливает синтез ДНК. Применение метотрексата позволяет существенно снизить пролиферацию кератиноцитов и уменьшить воспаление.

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



Азатиоприн

Фармакологическое действие: иммунодепрессивное.

Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность. Подавляет реакцию тканевой несовместимости. В меньшей степени действует на синтез антител.

Азатиоприн в организме превращается в 6-меркаптопурин, встраивается в ДНК, образует поперечные связи и другие аномалии, обладает противовоспалительными свойствами.

Применение: при хронических воспалительных дерматозах, таких как атопический дерматит и пузырчатка. Он является антиметаболитом, блокирующим деление клеток иммунной системы, что уменьшает аутоиммунное воспаление.

Способ применения и дозы: внутрь, перорально. Дозу устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов.

Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Изд. 9-е, переработанное и дополненное (гл. ред. Ю. Ф. Крылов).— М.: —РЛС, 2003.



Циклоспорин

Фармакологическое действие: иммунодепрессивное.

Тормозит развитие реакций иммунитета клеточного типа, кожную гиперчувствительность замедленного типа, аллергический энцефаломиелит, артрит, обусловленный адьювантом Фрейнда, продукцию антител, зависимую от Т-хелперов. Обладает способностью блокировать активацию лимфоцитов в фазах G_0 или G_1 клеточного цикла, синтез и высвобождение цитокинов, рост Т-лимфоцитов (интерлейкина-2). Оказывает избирательное действие и не обладает угнетающим эффектом на кроветворение и фагоцитарное звено иммунитета.

Применение: иммунодепрессант, который используется при лечении псориаза, снижая активность иммунных клеток. Препарат помогает достичь стойкой ремиссии у пациентов с тяжелыми формами заболевания.

Способ применения и дозы: внутрь, перорально.



ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Общие реакции:

- желудочно-кишечный тракт
- нейротоксичность
- гепатотоксичность
- нефротоксичность
- местные побочные реакции (тромбофлебит) и системные (миелосупрессия: лейкопения, анемия, тромбоцитопения)
- репродуктивная система

Кожные покровы и ее придатки

- алопеции,
- эритема, сыпь, кожный зуд, отек, гиперемия кожи стоп и кистей (так называемый ладонно-подошвенный синдром)
- гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей

ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ



Фото предоставлено врачом-стажером
отделения детской онкогематологии ИВХ Буряком В.Н.

ЯВЛЕНИЯ МУКОЗИТА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОТРЕКСАТОМ



Мальчик 17 лет, о. лимфобластный лейкоз,
отделение детской онкогематологии ИНВХ,
снимок предоставлен врачом-ординатором
Федас О.Ю.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Абсолютных противопоказаний к началу химиотерапии, как правило, нет. Если пациент нуждается в противоопухолевом лечении, его проводят даже на распространенной стадии. Если пациент находится в тяжелом состоянии, то подбирается щадящий протокол, при котором польза превышает риски. Но если на этом фоне развиваются тяжелые осложнения, то терапию отменяют.

Del Mastro L. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials [Электронный ресурс]: Cancer Treat Rev / Del Mastro L., Cerri M., Poggio F. – Электрон. журн. – ESMO, 2020.





РОЛЬ ЦИТОСТАТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

В дерматологии цитостатики нередко применяются в сочетании с другими терапевтическими методами, такими как биологические препараты и местные иммуносупрессанты. Комбинирование позволяет достичь стойкой ремиссии при более низкой дозировке цитостатиков, что снижает риск побочных эффектов.

Важно отметить, что развитие цитостатиков и поиск новых комбинаций направлены на увеличение их эффективности и снижение токсичности.

**СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ !**