

# Клиническая фармакология цитостатиков и иммунодепрессантов

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики  
внутренних болезней  
Москва 2018

# Определение

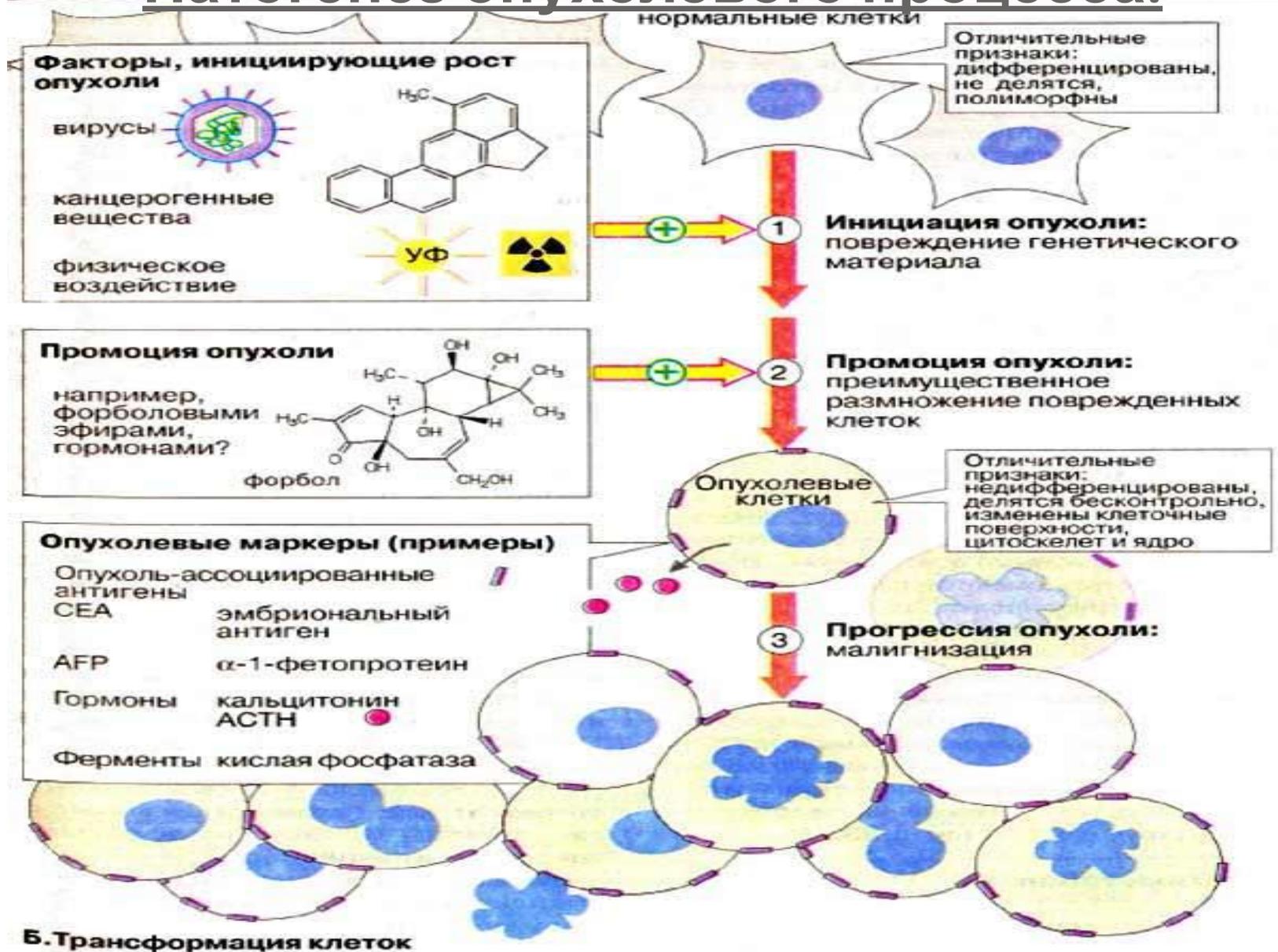
## *Цитостатики и иммунодепрессанты-*

гетерогенная группа препаратов, которые обладают антипролиферативной активностью, а также оказывают подавляющее действие на лимфоидную ткань в целом, либо на отдельные иммунокомпетентные клоны клеток.

# Противоопухолевая химиотерапия

– это метод лечения больных со злокачественными новообразованиями препаратами, которые способны тормозить пролиферацию опухолевых клеток (цитостатическое действие) или приводить к их полной гибели или апоптозу (цитотоксическое действие).

# Патогенез опухолевого процесса.



# Показания к использованию цитостатиков при онкологических заболеваниях.

- Химиотерапию используют преимущественно у больных злокачественными опухолями.
- В онкогематологии химиотерапию применяют и в случаях относительно доброкачественных новообразований (хронический лимфоидный лейкоз, истинная полицитемия).

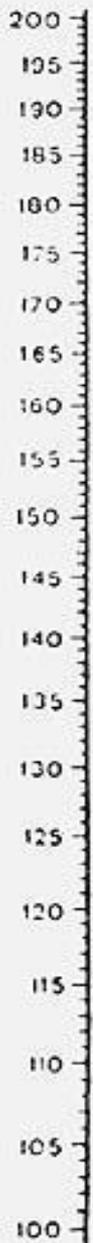
# Основные принципы противоопухолевой терапии.

**1.** Обязательный выбор препарата соответственно его спектру противоопухолевого действия.

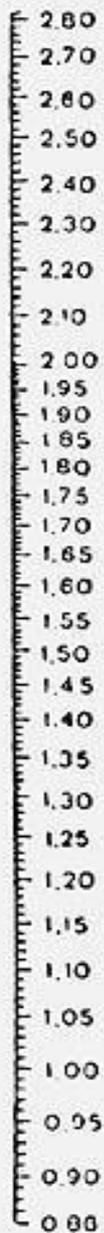
**2.** Дозу препарата для взрослых целесообразно рассчитывать на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела по номограмме, с учетом роста и массы тела пациента.

Для детей – на 1 кг массы тела.

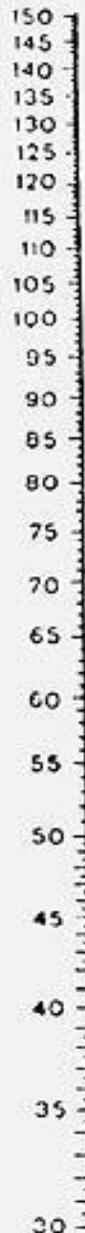
Рост, см



Поверхность тела, м<sup>2</sup>



Масса тела, кг



Номограмма  
Соотношения  
роста, массы  
тела и  
Поверхности  
тела взрослого  
человека

**3.** Опухоли, которые отличаются быстрым ростом, имеют более высокую чувствительность к противоопухолевым препаратам, чем опухоли, растущие медленно.

**4.** Эффективность химиотерапии находится в обратно пропорциональной зависимости от массы опухоли.

**5.** Предыдущая ХТ или ЛТ может снизить чувствительность опухоли к последующему курсу ХТ.

**6.** Морфологические варианты одной и той же опухоли имеют различную чувствительность к ХТ.

**7.** Для комбинированной ХТ необходимо подбирать препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия и проявлениям токсичности.

**8.** Эффективность противоопухолевой ХТ зависит от возраста, состояния иммунитета, общего состояния больного. Общее состояние больного является основным прогностическим фактором.

При большой массе опухоли, нарушении функций печени, почек, сердечно-сосудистой системы, ХТ может способствовать ухудшению здоровья больных.

# Адьювантная терапия.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ: Лекарственное лечение,  
дополняющее лучевые и хирургические методы

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ: Эрадикация микрометастазов рака  
после удаления или лучевого излечения первичной  
опухоли. Увеличение продолжительности жизни  
больных

# Неoadьювантная терапия

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ:** Лекарственное лечение, которое предшествует хирургическому лечению опухоли

**ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ:** Улучшение условий операбельности опухоли и выживаемости больных, определение чувствительности опухоли к химиопрепаратам, которые можно назначать и после операции.

# зависимости от числа одновременно используемых противоопухолевых препаратов

**Монохимиотерапия** в настоящее время используется крайне редко и только у ослабленных больных.

**Полихимиотерапия** подразумевает использование 2-3 цитостатиков, сходных по спектру противоопухолевой активности, но различных по механизму действия на опухолевую клетку

# По способу применения противоопухолевых препаратов

- системная химиотерапия- введение препаратов перорально, внутривенно, внутримышечно, под кожу, ректально.
- регионарная химиотерапия- действие цитостатика на опухоль в повышенных концентрациях, например, при введении внутриартериально.
- локальная химиотерапия- цитостатики применяют в виде мази на поверхностные опухолевые узлы (фторурациловая мазь, милтекс). Растворы вводят интратекально в спинномозговой канал, в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит), в мочевой пузырь при раке.

# Основные механизмы действия противоопухолевых препаратов.

1. Блокирование синтеза ДНК.
2. Угнетение митотической активности.
3. Усиление дифференцировки клеток.

## ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ.

1. Блокирование деления путем воздействия на периоды цикла деления клеток (в первую очередь, на периоды S, G<sub>2</sub> ).
2. Угнетение сборки цитоскелета.
3. Разрушение плазматической мембраны.
4. Угнетение синтеза ДНК.

# Клеточный цикл.

## **М-фаза**

митоз,  
разделение  
хромосом,  
деление  
клетки

## **G<sub>2</sub>-фаза**

подготовка  
к митозу

## **S-фаза**

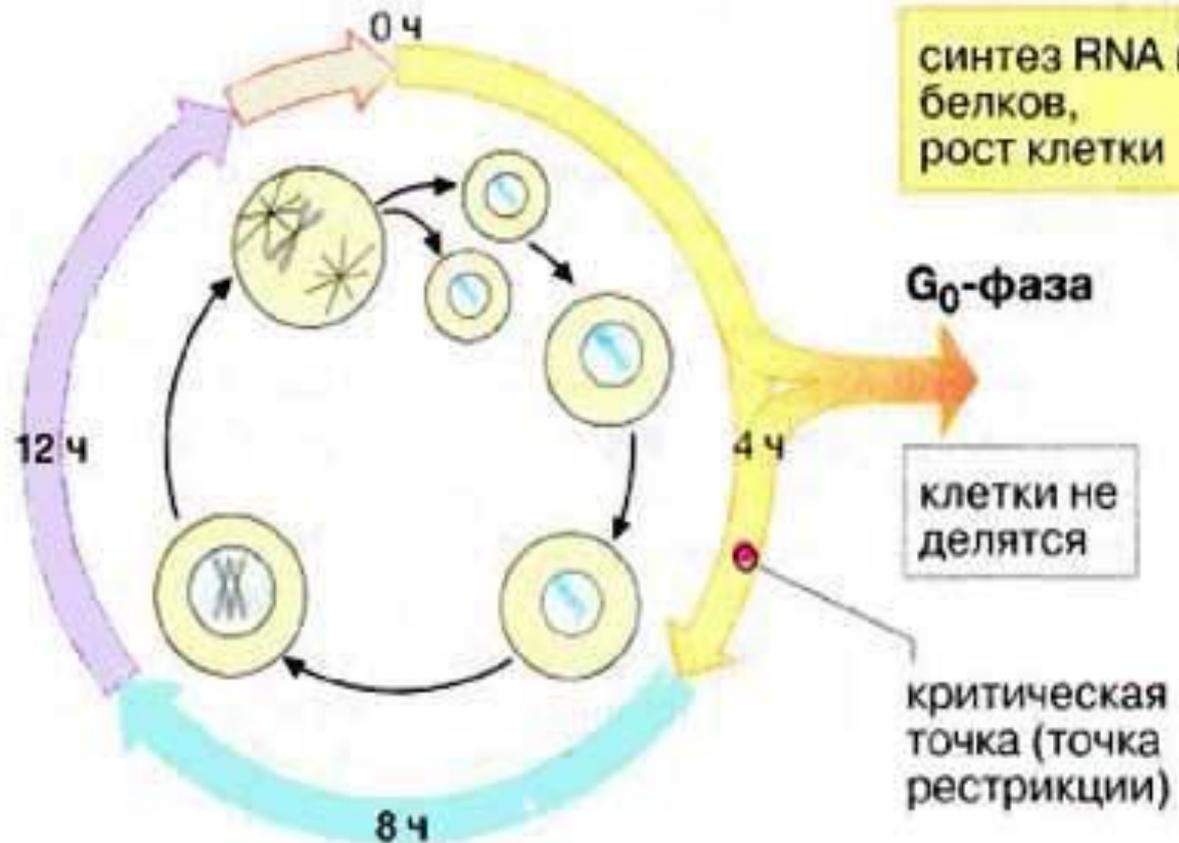
репликация DNA,  
синтез гистонов,  
образование  
центросомы,  
удвоение  
хромосом

## **G<sub>1</sub>-фаза**

синтез RNA и  
белков,  
рост клетки

## **G<sub>0</sub>-фаза**

клетки не  
делятся



## По влиянию на клеточную кинетику все препараты можно разделить на две группы:

- 1) специфически действующие на клеточный цикл — относящиеся к ингибиторам синтеза ДНК S-фазоспецифичные (цитозар, препараты мочевины) и циклонеспецифичные, вызывающие гибель клеток более чем в одной митотической фазе (метотрексат, пуринетол, винбластин);
- 2) собственно циклонеспецифичные, нарушающие структуру клетки в любой функциональной стадии (алкилирующие соединения).

В основу цитостатической терапии  
положен принцип **синхронизации**,  
предусматривающий накопление  
основной массы опухолевых клеток в  
одной из митотических фаз под влиянием  
цитостатиков.

# Синхронизирующая терапия включает в себя три фазы.

- Первая фаза — введение цитостатического препарата, блокирующего клетки в определенной стадии митотического цикла;
- Вторая фаза — интервал, в течение которого происходит синхронизация клеток — накопление их в фазе блокады и одновременный переход в следующую стадию митоза;
- Третья фаза — цитостатическое действие фазовозависимого препарата.

# Противопоказания к применению цитостатиков.

1. Наличие нечувствительной к химиотерапии опухоли
2. Подавленная функция костного мозга
3. Активная инфекция
4. Тяжёлые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации
5. Беременность

## Побочные эффекты химиотерапии

- Воздействие на костный мозг и клетки ретикулоэндотелиальной системы (Панцитопения и иммунодепрессия; подавление образования антител и клеточного иммунитета)
- Воздействие на волосяные фолликулы (Алопеция; восстановление происходит через 2-6 месяцев после прекращения лечения)

# Побочные эффекты химиотерапии

- Локальное повреждение тканей в месте введения
- Токсическое поражение органов (сердце, легкие, печень, нервная система и т.д.)
- Воздействие на мочевую систему (уратная нефропатия, обусловленная распадом большого количества клеток)
- Воздействие на половые клетки
- Воздействие на слизистые оболочки

# Побочные эффекты по срокам возникновения.

1. Непосредственные эффекты. Возникают в течение первых суток от начала химиотерапии (тошнота, рвота, диарея, лихорадка).
2. Ближайшие реакции возникают в течение 7-10 дней (миелодепрессия, диспептический, неврологический синдромы, аутоиммунные нарушения, токсические поражения печени)
3. Отсроченные эффекты возникают через несколько недель и более после окончания курса лечения (сердечно-сосудистые изменения, полиневриты)

# Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта.

## Мукозиты (стоматит, эзофагит, энтерит).

- Соблюдение диеты
- Полоскание рта растворами антисептиков (фурацилин, перекись водорода, метиленовый синий и т.д.) и анестетиков (новокаин, лидокаин)
- Прием противогрибковых препаратов
- При дисбактериозах прием пробиотиков и эубиотиков (колибактерин, бификол, лактобактерин)
- При исключении инфекционной природы диареи прием лоперамида (имодиум)
- В тяжелых случаях перевод больного на парентеральное питание

# Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

## Тошнота и рвота.

Возникновение тошноты и рвоты имеет сложный механизм: воздействие на рвотный центр мозжечка, воздействие на хеморецепторные триггерные зоны, образование биологически активных соединений (дофамин, серотонин, гистамин).

В лечение используют антагонисты допамина, антихолинэргетики (церукал), антагонисты рецепторов серотонина (зофран, лотран и др.) в комбинации с глюкокортикостероидами (метилпреднизолон, дексаметазон), транквилизаторы группы бензодиазепина (диазепам, тазепам)

# Токсическое воздействие на органы

- **Гепатотоксические реакции** проявляются повышением билирубина и печеночных ферментов (трансаминазы, щелочная фосфатаза)

При лечении необходимо соблюдение диеты, применение гепатопротекторов.

- **Кардиотоксический эффект** чаще встречается при применении доксорубина, эпирубина, рубомицина.

*Проявления:* нарушения сердечного ритма, снижение фракции выброса ЛЖ с развитием недостаточности кровообращения.

В лечении используют антиаритмики, диуретики, сердечные гликозиды, ИАПФ, бета-блокаторы.

# Токсическое воздействие на органы

- Токсическое действие химиотерапии на функцию легких.

В основе патогенеза легочных осложнений лежат некроз альвеолярных эндотелиальных клеток, стимуляция пролиферации фибробластов и увеличение коллагена с развитием фиброза, нарушение проницаемости капилляров, инфильтрация лимфоцитами.

Лечение: кортикостероиды (преднизолон 30-60 мг), ингаляции бронхолитиков, бикарбоната натрия и метилурацила, антиоксиданты.

# Токсическое воздействие на органы

## ● Поражение мочевыводящей системы.

Нефротоксичность: тубулярный некроз, гломерулярный васкулит, проксимальный тубулярный дефект, гематурия, химический цистит, острый геморрагический цистит, хронический интерстициальный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, тубулярная атрофия.

**Для лечения почечной токсичности** создают состояние форсированного диуреза введением 2,5-3 л жидкости, а затем маннитола 25-50 г, лазикса 40-80 мг - внутривенно или внутримышечно, гидрокарбоната натрия 1-2% - 50-100 мл, панангина, раствор Vit C 5% - 20-40 мл, при лечении цистита используют инстилляции противовоспалительных вяжущих средств, обезболивающих растворов, введение спазмолитиков (свечи с красавкой, но-шпа, баралгин).

## Местные осложнения.

Т.к. подавляющее количество противоопухолевых препаратов вводятся внутривенно частыми осложнениями являются экстравазация и флебит.



**При попадании препарата мимо сосудов или возникновении боли в месте инъекции:**

1. прекратить введение лекарства,
2. аспирировать препарат, попавший в подкожную клетчатку,
3. холод (лед) на 30 минут 4 раза в сутки,
4. обкалывание места поражения дексаметазоном, гепарином, гидрокортизоном (кроме навельбина, винкристина и винбластина).

**При экстравазации, вызванной алкалоидами или этопозидом, применяют тёплые компрессы на 15-20 минут до 4-х раз в день, в течение первых 24-48 часов и рекомендуется обкалывание гиалуронидазой (150-200 ЕД в 2-6 мл физиологического раствора).**

**При попадании под кожу цисплатина и эмбихина применяют тиосульфат натрия (4 мл. 10% раствора тиосульфата натрия дополнительно разводят стерильной водой для инъекций – 6 мл.) из расчёта 2 мл раствора на каждые 100 мг цисплатина или на 1 мл раствора эмбихина (вводят ту же через иглу или катетер, которые использовались для введения цитостатиков).**



# Классификация цитостатиков

- **Алкилирующие средства** (акилсульфонаты, этиленимины, хлорэтиламины, производные нитрозомочевины)
- **Растительные алкалоиды** (таксаны, винка-алкалоиды, подофиллотоксины)
- **Антиметаболиты** (антагонисты пурина, фолиевой кислоты, пиримидина)
- **Противоопухолевые антибиотики**
- **Гормоны с цитостатическим действием** (прогестины, эстрогены, ингибиторы ароматазы, антиэстрогены, антиандрогены, агонисты LH-RH.)

# Классификация цитостатиков (прод.)

- **Цитокины** – интерфероны, интерлейкины, факторы роста.
- **Моноклональные антитела** – трастузумаб, эдерколомаб, ритуксимаб.
- **Другие противоопухолевые средства** – производные камптотецина, производные платины.

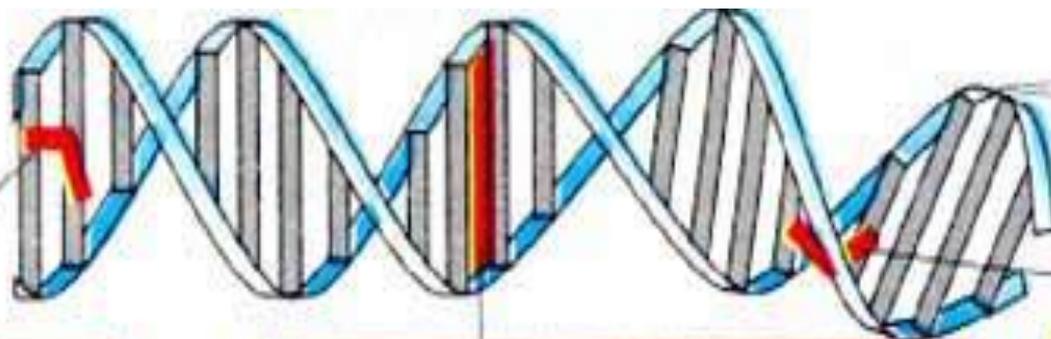
## **Алкилирующие агенты-**

это химические соединения, образующие ковалентные связи с нуклеиновыми основаниями, изменяют пространственное строение молекулы ДНК, блокируя процессы транскрипции и репликации.

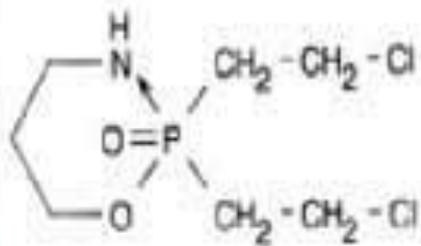
(циклофосфамид, сарколизин, хлорбутин, имифос, миелосан, нитрозо-метилмочевина)

# Алкилирующие агенты.

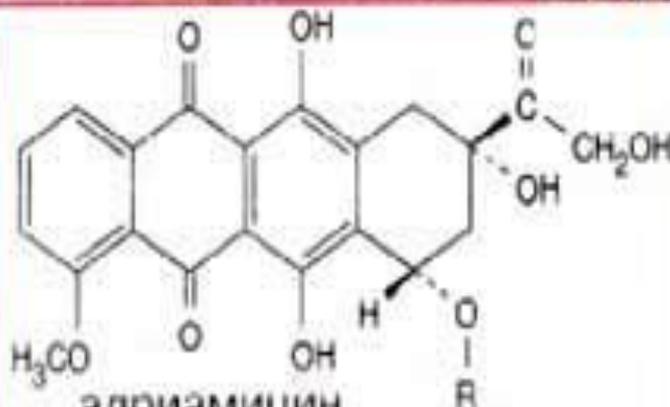
образование поперечных мостиков



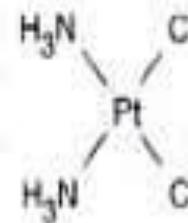
изгиб двойной спирали DNA



циклофосфамид



адриамицин



цисплатин

# Циклофосфамид (Cyclophosphamide)

Вводится в течение 1-2 часов

Доза > 500 мг до ~ 1 г можно вводить в течение 20-30 минут

Чтобы минимизировать токсичность мочевого пузыря, необходимо увеличить нормальное потребление жидкости во время и в течение 1-2 дней после терапии циклофосфамидом; (не менее 2 л/сут); схемы с высокой дозой должны сопровождаться энергичной гидратацией с или без месны.

Мониторинг лейкоцитарной формулы (количество лейкоцитов может снижаться до 2-3 тыс/мкл без серьезного риска заражения)



# Цисплатин (cisplatin)

- алкилирует нити ДНК, подавляет биосинтез нуклеиновых кислот, вызывает гибель клеток.

## Показания

- Рак яичника, предстательной железы, мочевого пузыря и почечной лоханки, молочной железы, тела и шейки матки, хорионэпителиома матки, рак кожи, надпочечника, легкого, ЖКТ, ЛОР-органов, злокачественные новообразования головы и шеи, нейробластома, лимфогранулематоз, лимфомы, меланома, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, метастатический асцит, герминогенные опухоли.
- Сопутствующие препараты: фторурацил, месна, паклитаксел, Тиотепа



# Цисплатин (cisplatin) Black Box

- нефротоксичность,
- миелосупрессия,
- тошнота и рвота
- ототоксичность,
- анафилактические реакции
- Неспособность дифференцировать суточные дозы от общей дозы за цикл лечения может привести к передозировке цисплатина



# Антидоты. Месна

- *муколитическое, снижающее цитотоксичность оксазафосфоринов.*
- Инактивирует в почках и мочевом пузыре некоторые производные оксазафосфоринов (эндоксан, ифосфамид и др.), лишая их алкилирующих свойств.
- Снижает вязкость мокроты, отделяемого придаточных пазух носа и наружного слухового прохода.
- После в/в инъекции быстро окисляется до дисульфида, в почках восстанавливается до свободного тиолового соединения, которое необратимо связывается с алкилирующими дериватами, образуя нетоксичные стабильные тиоэфиры.
- Снижает цисто- и уротоксичность алкилирующих средств.

# Алкилирующие средства

(акилсульфонаты, этиленимины, хлорэтиламины, производные нитрозомочевины)

## ● Melphalan (Alkeran, Evomela)

### Показания:

- множественная миелома, рак яичника, орфанные заболевания (трансплантация стволовых клеток, меланома кожи, гепатоцеллюлярная карцинома, нейроэндокринные опухоли, ретинобластома, холангиокарцинома
- Off-label: Рак молочной железы, рак яичек, меланома

При Почечной недостаточности (мочевине  $\geq 30$  мг/дл):  
уменьшение дозировки на 50%



# Melphalan (Alkeran, Evomela)

## **Предупреждения**

Кровотечения и инфекция.

Таблетированный мелфалан является более миелосупрессивным, чем в/в

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, сообщались у пациентов, получавших IV препарат

Мелфалан является лейкемиогенным и потенциально мутагенным (канцерогенным)

# Карбоплатин (carboplatin)

- Показание - карцинома яичника
- Монотерапия: 360 мг / м<sup>2</sup> IV q4 Weeks
- Комбинированное лечение: 300 мг / м<sup>2</sup> IV  
(плюс циклофосфамид 600 мг / м<sup>2</sup> IV) q4Weeks

## Изменения дозы:

полная доза, если Тромбоциты 50-100 тыс., Нейтрофилы 500-2000

125%, если Тромбоциты > 100тыс. Нейтрофилы > 2000

75%, если Тромбоциты < 50тыс Нейтрофилы < 500

- При CrCl 41-59 мл/мин: 250 мг / м<sup>2</sup> IV в день
- CrCl 16-40 мл/мин: 200 мг / м<sup>2</sup> IV в день
- CrCl < 15 мл/мин: Не рекомендуется

**Печеночная недостаточность** - не требуется

- **Off-label:** рак яичка, рак головы и шеи, рак шейки матки, рак легкого в клетках, прогрессирующая диффузная большая В-клеточная лимфома



# Растительные алкалоиды (таксаны, винка-алкалоиды, подофиллотоксины)

Это фазоспецифические противоопухолевые средства, действующие преимущественно во время митоза. Связываясь с тубулином, они останавливают сборку микротрубочек.

винкристин и винбластин были выделены из растения *Catharanthus roseus*.



# Растительные алкалоиды (таксаны, винка-алкалоиды, подофиллотоксины)



## Паклитаксел (Paclitaxel)

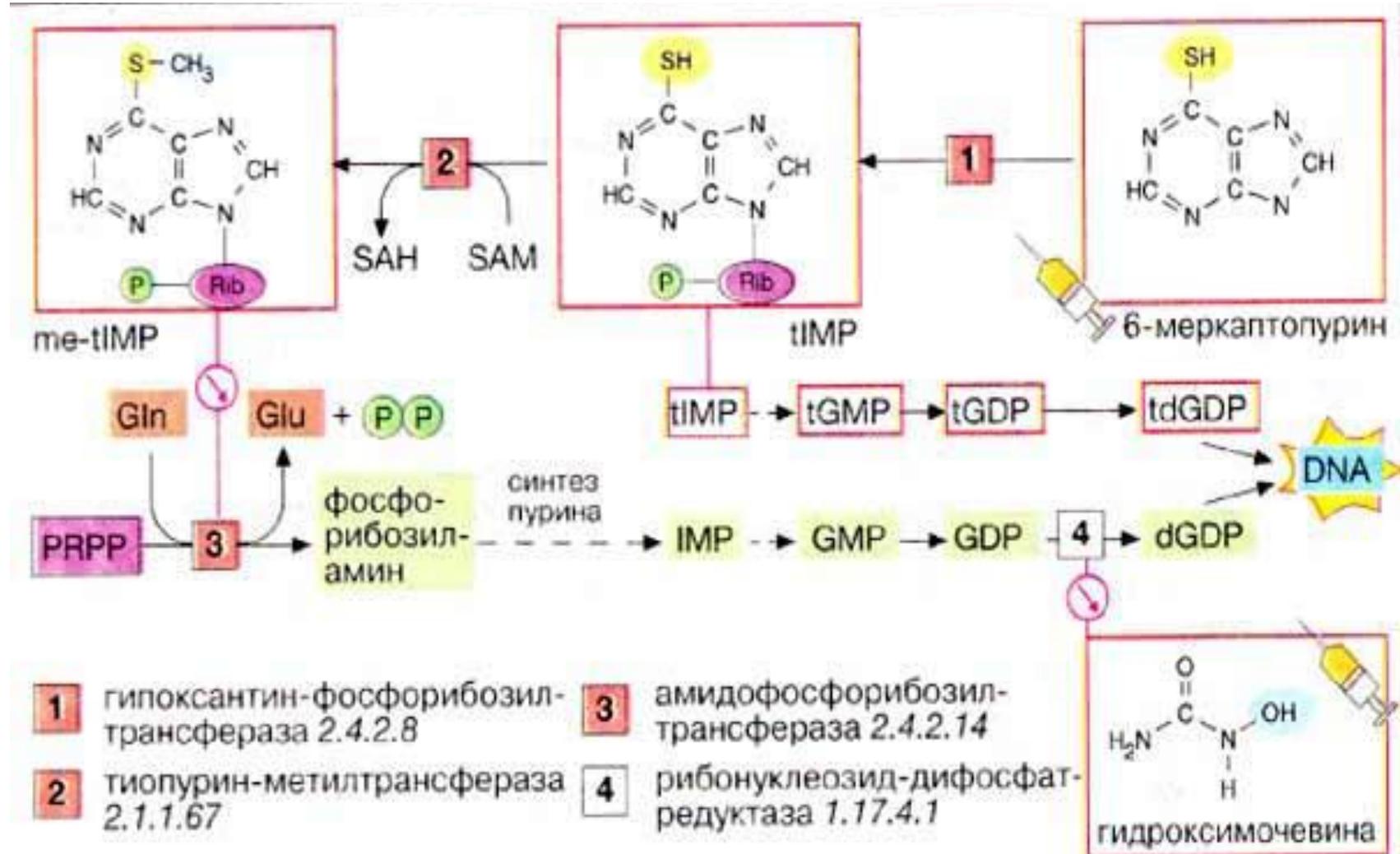
получают из коротколистного тисса **Taxus brevifolia**

- Проводится премедикация перед введением
- Паклитаксел применяется в виде монотерапии или в комбинации с цисплатином
- Введение препарата Паклитаксел не следует повторять до тех пор, пока содержание нейтрофилов не составит, по крайней мере, 1500/мкл крови, а содержание тромбоцитов — не менее 100000/мкл крови.
- снизить на 20% больным, у которых после введения Паклитаксела наблюдалась выраженная нейтропения (содержание нейтрофилов  $<500/\text{мм}^3$  крови в течение 7 дней или более длительного времени) или тяжелая форма периферической нейропатии

# Растительные алкалоиды (таксаны, винка-алкалоиды, подофиллотоксины)

- Дозолимитирующее побочное действие **винкристина** - нейротоксичность (сенсорная, вегетативная нейропатия). При продолжительном лечении возможна моторная нейропатия. Легкая нейропатия обычно разрешается после отмены препарата.
- Другой побочный эффект **винкристина** - синдром гиперсекреции АДГ. Угнетение кроветворения этому препарату обычно не свойственно.
- У винбластина и винорельбина, напротив- гипоплазия костного мозга; нейротоксическое действие они оказывают реже винкристина.

# Антиметаболиты.



## **Антиметаболитами**

называют ингибиторы ферментов, избирательно блокирующие метаболические пути.

(метотрексат, 6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитозар)

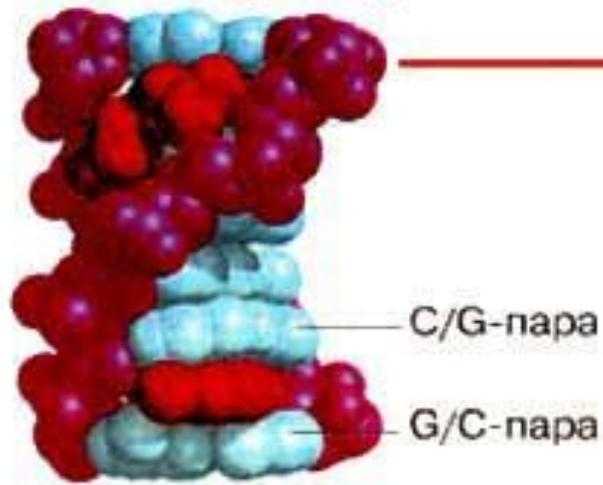
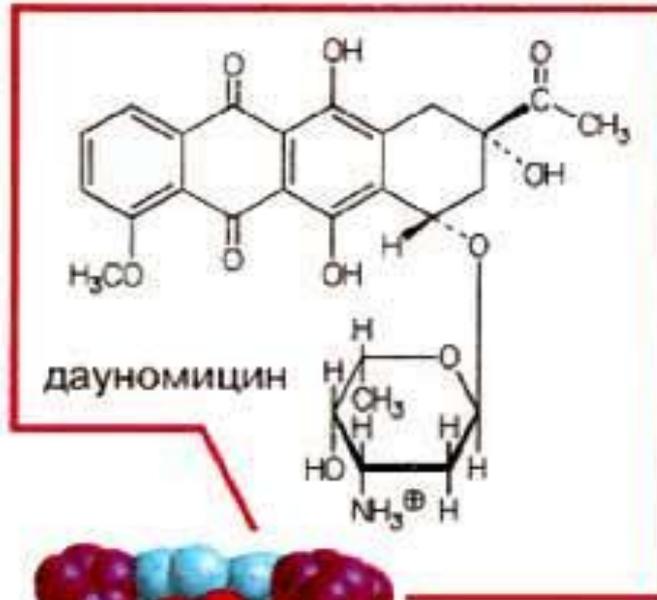
# Метотрексат

- ингибирует дигидрофолиевую редуктазу; ингибирует синтез пурина и тимидиловой кислоты, что, в свою очередь, мешает синтезу ДНК, репарации и клеточной репликации; клеточный цикл, специфичный для S-фазы цикла. Может препятствовать быстрой пролиферации эпителиальных клеток кожи
- Биодоступность 25-100%
- Частично метаболизируется кишечной микрофлорой, около 35% в печени, остальное выводится почками
- С<sub>мах</sub> – 2-4 ч, T<sub>½</sub> - 2-6 ч
- Метаболиты задерживаются в организме несколько недель, преимущественно в печени и почках
- **Показания:**
  - Большинство ревматических заболеваний (РА, СКВ, псориатический артрит и др.)
  - Другие пролиферативные заболевания (первичный билиарный цирроз печени, НЯК, псориаз, саркоидоз, бронхиальная астма)

# Азатиоприн и 6-меркаптопурин

- Азатиоприн всасываясь быстро превращается в активный метаболит 6-меркаптопурин
- $T_{1/2}$  - 90 мин,
- Азатиоприн выводится мочой в неизменном виде и метаболитов (тиомочевой кислоты)
- Вызывает гиперурикемия и гиперурикурия (блокада аллопуринолом ксантиноксидазы снижает образование мочевой кислоты – повышение эффективности и токсичности)
- Показания:
  - СКВ, РА, полимиозит

# Антибиотики.



комплекс дауномицин-DNA

# Противоопухолевые антибиотики

Актиномицины (актиномицин D)

Антрациклины (рубомицин и др.)

Флеомицины (блеомицин)

Группа ареуловой кислоты (оливомицин)

Другие группы (митомицин C)

# Дактиномицин

- Интеркалирует между парами азотистых оснований гуанин-цитозин ДНК и препятствует движению РНК-полимеразы, нарушая, таким образом, транскрипцию. Имеются сведения об ингибирующем влиянии на топоизомеразу II. Противоопухолевый эффект не зависит от фазы клеточного цикла.
- Обладает антибактериальным эффектом в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и противогрибковым действием (вследствие высокой токсичности в качестве противомикробного средства не применяется). Имеет иммунодепрессивную активность.

# Доксорубицин (Doxorubicin)

- Антибиотик антрациклинового ряда, выделенный из культуры *Streptomyces peuceticus var. caesius*.
- контроль показателей крови (не реже 2 раз в неделю), деятельности сердца и печени (угнетение костномозгового кроветворения и кардиотоксичность являются дозолимитирующими факторами).
- Стоматологические вмешательства завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (риск микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен).
- При малейших признаках попадания под кожу вливание следует немедленно прекратить и выбрать для инъекции другую вену.
- Не следует применять ранее чем через 1 мес после предшествующей химиотерапии.
- Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и риска развития нефропатии может потребовать корректировки доз урикозурических противоподагрических средств.

# Циклоспорин А (Сандостатин)

- Клетка-мишень – Т-хелперы
- Особенно эффективен при реакции отторжения трансплантата
- Биодоступность переменна (5-60%)
- Терапевтическая концентрация 100-1000 нг/мл
- $T_{1/2}$  10,7 ч
- Высокое сродство к эритроцитам и белкам плазмы, липофильность
- 99% метаболизируется в печени, выводится через ЖКТ
- Показания:
  - Большинство ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, полимиозит, склеродермия, СКВ)

# Циклофосфан

- Клетки-мишени Т и В-лимфоциты, подавляет бласттрансформацию лимфоцитов
- Смах –1ч, T  $\frac{1}{2}$  - 7 ч
- Хорошая всасываемость из ЖКТ
- 88% препарата метаболизируется в печени до активных метаболитов, которые накапливаются в почках, печени, селезенке, выводится с почками
- Показания:
  - Большинство ревматических заболеваний (СКВ, системные васкулиты, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром Гудпасчера, склеродермия)

## **Антидоты к химиотерапевтической терапии**

- Амифостин (amifostine, Ethyol) -
- Кепивнс (Kepivance, Палифермин palifermin)

# Амифостин (amifostine, Ethyol)

- Порошок для приготовления инъекций 500mg/vial за 30 мин до химиотерапии
- При нефротоксичности снижает кумулятивную токсичность почек, при повторном введении цисплатина у пациентов с прогрессирующим раком яичников
- После его введения следует следить за уровнем АД



# Кепиванс (Kerivance, palifermin)

- это кожный эпителиальный фактор роста, способствующий снижению частоты и продолжительности тяжелого орального мукозита у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, получающих миелотоксическую терапию

# Ограничение использования

- Безопасность и эффективность не установлена у пациентов с негематологическими злокачественными заболеваниями
- Неэффективен в снижении заболеваемости тяжелым мукозитом у пациентов с гематологическими злокачественными заболеваниями, получающими миелотоксическую терапию при постановке аллогенной поддержки гемопоэтических стволовых клеток
- Не рекомендуется для использования с мелфаланом

# Кепивнс (Kerivance, palifermin)

- Побочные эффекты:
- лихорадка;
- проблемы с дыханием;
- сыпь, покраснение, отек, зуд, необычные ощущения во рту, изменение цвета языка, утолщение языка и изменение вкуса.
- отек; боль; боль в суставах;
- увеличение уровня амилазы крови;
- повышение АД и др.

# Взаимодействие цитостатиков.

## Циклофосфан.

Лекарственное средство	Взаимодействие	Примечание
Цитостатики, сульфаниламиды	Усиление токсического действия	Необходимо избегать сочетания
Глюкокортикоиды	Усиление эффекта	Возможная терапевтическая комбинация
Листенон	Потенцирование нервно-мышечной блокады	Необходимо принимать во внимание
Барбитураты	Взаимное усиление токсических эффектов	Необходимо избегать сочетания
Производные сульфонилмочевины	Усиление гипогликемического эффекта	Коррекция доз, контроль глюкозы в крови

# Взаимодействие цитостатиков.

## Азатиоприн.

Лекарственное средство	Взаимодействие	Примечание
Цитостатики, сульфаниламиды	Усиление токсического действия	Необходимо избегать сочетания
Глюкокортикоиды	Усиление эффекта	Возможная терапевтическая комбинация
Аллопуринол	Повышение эффективности и токсичности	Снижение дозы на 50-75%
Тубокурарин	Уменьшение миорелаксирующего действия	Необходимо принимать во внимание

## Взаимодействие цитостатиков.

### Метотрексат.

Лекарственное средство	Взаимодействие	Примечание
НПВС, сульфаниамиды, тетрациклин	Конкуренция за белок и повышение концентрации метотрексата в плазме	Коррекция дозы, контроль концентрации в плазме
Ацетилсалициловая кислота	Конкуренция за белок, уменьшение выведения с мочой-повышение концентрации в плазме	Коррекция дозы, контроль концентрации в плазме
Антикоагулянты	Возможное потенцирование побочных действий	Следует избегать сочетания
Фолиевая кислота	Снижение эффекта	Нерациональная комбинация
Алкоголь	Потенцирование гепатотоксического эффекта	Необходимо избегать сочетания

## Циклоспорин.

Лекарственное средство	Взаимодействие	Примечание
Амногликозиды, ципрофлоксацин, НПВС	Увеличение нефротоксичности	Необходимо избегать сочетания
Липидснижающие препараты	Миопатии, мышечная слабость	Необходимо избегать сочетания
Кетоконазол, макролиды, доксициклин, пероральные контрацептивы, антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Повышение плазменной концентрации	Коррекция дозы, контроль концентрации в плазме
Препараты калия и калийсберегающие диуретики	Увеличение развития гиперкалиемии	Контроль содержания калия в крови
Барбитураты, карбамазепин, анальгин	Снижение плазменной концентрации	Необходимо принимать во внимание

Спасибо за внимание!