

**Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»**

## **Побочные эффекты циклофосфамида**



доц. кафедры терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка  
к.м.н. Яровая Н.Ф.

Донецк, 12 февраля 2021 г

# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Циклофосфамид - производный азотистого иприта. Нативная молекула этих веществ не обладает биологической активностью. Образование активных метаболитов происходит в печени за счет окисления в гладком эндоплазматическом ретикулуме. Способность к алкилированию развивается только после активации на микросомальных ферментах в печени, поэтому отсутствует кожно-нарывное действие, как у иприта на месте инъекции. Активная форма имеет две полифункциональные хлорэтиловые группы, образующие реактивные ионы. С их помощью вещества связываются с сульфгидрильными, амино-, фосфатными, гидроксильными и карбоксильными группами различных молекул.

# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Эта реакция определяет способность алкилирующих агентов вызывать перекрестное связывание ДНК, РНК и некоторых белков. Перекрестное связывание двух цепей молекулы ДНК происходит между близлежащими парами гуаниновых оснований, что приводит к нарушению репликации и трансляции ДНК и гибели клетки.

Активные метаболиты алкилирующих препаратов обладают способностью к «поперечной сшивке» таких макромолекул, как ДНК, РНК, что нарушает репликацию этих макромолекул и их функцию.

# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Алкилирующие препараты наиболее выражено действуют на клетки с высоким пролиферативным индексом. Этим объясняется противоопухолевое действие, мощное иммуносупрессивное действие, что является основанием для подавления реакции отторжения пересаженного органа, применения при системных заболеваниях соединительной ткани.

Недостаточная избирательность действия на опухолевые ткани приводит к подавлению активности интенсивно пролиферирующих здоровых органов и тканей, таких как красный костный мозг, лимфоидная ткань, слизистые оболочки, соединительная ткань и т.д.

# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Циклофосфан - хорошо всасывается после приема внутрь (биодоступность 75%). Мало связывается с белками (12-14%), но для некоторых активных производных связывание составляет 60% и более. Биотрансформируется в печени (включая начальную активацию и последующее превращение) с образованием активных метаболитов. Время достижения  $C_{\max}$  в плазме (для метаболитов) составляет 2-3 ч.

# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия. В качестве иммунодепрессивного средства назначают из расчета 0,05-0,1 г/сут (1-1,5 мг/кг/сут), при хорошей переносимости — 3-4 мг/кг.

Несмотря на серьёзные токсические эффекты (прежде всего гонадальные), циклофосфамид остается одним из наиболее часто применяемым иммуносупрессивным препаратом у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани в качестве индукционной терапии.



# \* Циклофосфамид (циклофосфан)

Циклофосфан следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Следует строго соблюдать режим дозирования, в т.ч. в определенное время суток (особенно при комбинированной терапии) и не удваивать последующую дозу, если предыдущая пропущена.

До начала и во время лечения необходимо определение клинического ан. крови, тромбоцитов, мочевины, билирубина, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, измерение диуреза, клинического ан. мочи. Выраженная лейкопения с наиболее низким числом лейкоцитов развивается через 7-12 дней после введения препарата. Уровень форменных элементов восстанавливается спустя 17-21 день.

# \* Побочные эффекты

При назначении циклофосфана могут возникать различные осложнения.

Побочные эффекты - это любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.

Особенности фармакодинамики и высокая токсичность противоопухолевых препаратов приводит к развитию ряда общих осложнений при их применении.



# \* Со стороны системы кровообращения

Лейкопения, нейтропения; редко - тромбоцитопения, анемия. Наибольшее снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 7-14 день лечения. Восстановление при лейкопении обычно начинается через 7-10 дней после прекращения лечения препаратом.

При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и/или тромбоцитов до 100000/мкл лечение циклофосфаном следует прекратить.

# \* Со стороны системы пищеварения

Тошнота, рвота, анорексия, реже стоматит, дискомфорт или боли в абдоминальной области, диарея или запор. Имеются отдельные сообщения о развитии геморрагического колита, желтухи.

Отмечены редкие случаи *нарушения функции печени*, проявляющиеся увеличением активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и содержания билирубина в сыворотке крови. У 15-50% больных, получающих высокие дозы циклофосфамида в сочетании с бусульфаном и тотальным облучением во время аллогенной трансплантации костного мозга развивается облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

# \* Со стороны КОЖИ И КОЖНЫХ придатков:

Частичная или полная алопеция, наблюдаемая во время лечения, обратима. Отрастание волос начинается после завершения лечения препаратом или даже во время продолжительного лечения; волосы могут отличаться по своей структуре и цвету. Иногда во время лечения появляется сыпь на коже, пигментация кожи и изменения ногтей.

# \* Со стороны мочевыделительной системы

Некроз почечных канальцев. В редких случаях это состояние может носить тяжелый характер и даже приводить к летальному исходу.

При назначении высоких доз циклофосфамида в редких случаях может наблюдаться нарушение функции почек, гиперурикемия, нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты. Циклофосфан удаляется при проведении диализа. На фоне почечной недостаточности усиление выраженности токсических эффектов не наблюдалось.

# \* Со стороны мочевыделительной системы

Также может развиваться фиброз мочевого пузыря, иногда имеющий распространенный характер, в сочетании с циститом или без него. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается до устранения симптомов заболевания. Показано применение Уромитексана (Месна Mesnex®, Uromitexan).

# \* Инфекции

У больных с тяжелыми формами иммуносупрессии могут развиваться серьезные инфекции. В случае возникновения инфекций в процессе терапии Циклофосфаном лечение должно быть или прервано, или должна быть снижена доза препарата. Следует отсрочить график вакцинации (проводить по прошествии 3-12 мес после завершения последнего курса химиотерапии) больному и проживающим с ним членам семьи (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита).

Оценка соотношения риск-польза необходима при необходимости назначения в следующих случаях: ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие системные инфекции.



# \* Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Кардиотоксичность наблюдалась при введении высоких доз от 4,5-10 г/м<sup>2</sup> (120 до 270 мг/кг) препарата в течение нескольких дней, обычно в составе интенсивной комбинированной противоопухолевой или медикаментозной терапии при трансплантации органов. При этом отмечались тяжелые и иногда приводившие к летальному исходу эпизоды застойной сердечной недостаточности, обусловленной геморрагическим миокардитом.

# \* Со стороны дыхательной системы:

*Со стороны дыхательной системы:* интерстициальный легочный фиброз (при введении высоких доз препарата на протяжении длительного времени).

# \* Со стороны репродуктивной системы:

Нарушение оогенеза и сперматогенеза. Препарат может вызывать стерильность как у мужчин, так и у женщин, которая в некоторых случаях может иметь необратимый характер.

У значительной части женщин развивается аменорея, регулярные менструации обычно восстанавливаются в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. У девочек, в результате лечения циклофосфамидом во время препубертатного периода, вторичные половые признаки развивались нормально и менструации были нормальными; в последующем они были способны к зачатию. Введение мужчинам до зачатия ребенка приводило к появлению пороков развития сердца и конечностей у детей. Применение во время беременности у женщин приводило как к рождению здоровых детей, так и детей с пороками развития (отсутствие пальцев рук и/или ног, пороки развития сердца, грыжи), а также к уменьшению массы тела новорожденных.

# \* Со стороны репродуктивной системы:

У мальчиков, во время лечения препаратом в препубертатном периоде, вторичные половые признаки развиваются нормально, однако, может отмечаться олигоспермия или азооспермия и повышенная секреция гонадотропинов. Может отмечаться атрофия яичек различной степени. Восстановление нарушенной функции может наступать лишь через несколько лет после прекращения лечения. Женщинам и мужчинам во время лечения Циклофосфаном следует использовать надежные методы контрацепции. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.

Препарат у половых партнеров отменяют минимум за 6 месяце до предполагаемого срока наступления беременности.

*Категория действия на плод по FDA – D.*

# \* *Канцерогенность*

У некоторых больных, которым ранее проводилось лечение препаратом в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и/или другими методами лечения, развивались вторичные злокачественные опухоли. Чаще всего это были опухоли мочевого пузыря (обычно у больных, ранее страдавших геморрагическим циститом), миелопролиферативные или лимфопролиферативные заболевания. Вторичные опухоли чаще всего развивались у больных в результате лечения первичных миелопролиферативных злокачественных опухолей или незлокачественных заболеваний, при нарушении иммунных процессов. В ряде случаев вторичная опухоль развивалась через несколько лет после прекращения лечения препаратом. Оценивая соотношение ожидаемых положительных результатов и возможного риска применения препарата, следует всегда иметь в виду вероятность индукции препаратом злокачественной опухоли.

## \* Прочие

Аллергическая реакция сопровождается эозинофилией, лихорадкой, высоким уровнем антител, кожной сыпью, крапивницей или зудом, редко - анафилактические реакции.

Циклофосфамид может препятствовать нормальному заживлению ран. Возможно покраснение, отечность или боль в месте введения, прилив крови к лицу или покраснение лица, головная боль, повышенная потливость анафилактоидные реакции, болевой синдром, лихорадочный синдром, озноб, синдром неадекватной секреции АДГ, микседема, гипергликемия, повышение активности трансаминаз в крови.



# \* Противопоказания

Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции почек, гипоплазия костного мозга, лейкопения (число лейкоцитов менее  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и/или тромбоцитопения (число тромбоцитов менее  $120 \cdot 10^9/\text{л}$ ), выраженная анемия, выраженная кахексия, терминальные стадии онкологических заболеваний, беременность, кормление грудью, активные инфекции.

# \* Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Индукторы микросомального окисления в печени могут индуцировать микросомальный метаболизм циклофосфамида, что приводит к повышенному образованию аликилирующих метаболитов, снижая тем самым период полувыведения циклофосфамида и повышая его активность.

Другие миелотоксичные препараты, лучевая терапия, аллопуринол могут потенцировать угнетение функции костного мозга.

# \* Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении циклофосфамида, аллопуринола, колхицина, пробенецида, сульфинпиразона может потребоваться коррекция доз противовоспалительных препаратов при лечении гиперурикемии и подагры.

Применение урикозурических противовоспалительных препаратов может увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты при использовании циклофосфамида.

# \* Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Циклофосфамид может повышать антикоагулянтную активность в результате снижения в печени синтеза факторов свертывания крови и нарушения образования тромбоцитов, но может также и снижать активность антикоагулянтов.

Лекарственные средства, вызывающие миелосупрессию, а также лучевая терапия - возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

# \* Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Эффект усиливают хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, барбитураты, теофиллин, гормоны щитовидной железы.

Ослабляют (в т.ч. токсическое действие) — глюкокортикоиды и хлорамфеникол.

Может повышать (в результате угнетения синтеза факторов свертывания крови в печени и нарушения образования тромбоцитов) или понижать активность антикоагулянтов непрямого действия.