

Гормоны и антигормоны для лечения опухолей

АМИНОГЛУТЕТИМИД

1. Аминоглютетимид.

2. Мамомит, Ориметен.

3. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (Гормоны и антигормоны для лечения опухолей).

4. В условиях нормальной функции коры надпочечников, уменьшение продукции глюкокортикостероидов, обусловленное действием аминоглютетимиды, корригируется реактивным повышением секреции адренокортикотропного гормона. При гиперфункции коры надпочечников подавляет гиперпродукцию глюкокортикостероидов и минералокортикостероидов.

Снижает функцию щитовидной железы (уменьшает синтез T_4 и компенсаторно увеличивает секрецию тиреотропных гормонов).

У больных с синдромом Иценко-Кушинга уменьшает повышенный уровень кортизона в крови, и, соответственно, выраженность симптоматики.

Снижает содержание эстрогенов в крови и подавляет их синтез в опухолевой ткани, способствует регрессии опухолевого процесса у женщин с гормонозависимыми злокачественными опухолями молочной железы в период менопаузы. Эффективен для терапии прогрессирующих опухолей, в т.ч. при прогрессирующей карциноме предстательной железы, при развитии метастазов в мягкие ткани и кости (уменьшает размеры и рост метастазов опухолей).

Обладает противозепилептическим влиянием.

5. Уровень убедительности доказательств В. Эффективность аминоглютетимиды подтверждается данными морфологических исследований и опытом клинического применения препарата.

6. Цена за 1 таблетку (250 мг) – 18,48 руб. [2].

7. Подавляет ферментативное превращение холестерина в прегненолон и ингибирует биосинтез корой надпочечников глюко- и минералокортикоидов, эстрогенов и андрогенов. Ингибирует синтез стероидов на уровне гидроксирования боковых цепей у 11, 18 и 21 углеродных атомов и ароматизации А-кольца при метаболическом превращении андрогенов в эстрогены посредством угнетения цитохром P_{450} -зависимой ароматазы - фермента, находящегося в жировой ткани, мышцах, печени, коже и раковых клетках молочной железы. Эффект угнетения базируется на конкурентном связывании цитохромами P_{450} . В коре надпочечников угнетает цитохром P_{450} -зависимые этапы гидроксирования, необходимые для синтеза стероидных гормонов. Абсорбция при пероральном приеме полная. Биодоступность - 92-98%. $T_{c\max}$ после перорального приема 500 мг - 1-2 ч; C_{\max} - 6 мкг/мл. C_{ss} – 11,5 мкг/мл (на фоне перорального приема в суточной дозе 1000 мг), достигается через 2 ч после приема очередной утренней дозы 250 мг. В диапазоне доз 125-1000 мг величина C_{ss} в крови пропорциональна дозе; при дозах 0,5 и 1 г/сут (ежедневно в течение 3 мес) C_{ss} достигает 4,5 и 9,5 мкг/мл, соответственно. Объем распределения - 76 л. Связь с белками плазмы - 21-25%, концентрация в клетках крови в 1,4-1,7 раз выше плазменной.

Метаболизируется в печени (окисление и ацетилирование ароматической аминогруппы) до неактивных или малоактивных метаболитов. $T_{1/2}$ - 13 ч (в начале терапии), после 2-32 недель - 7 ч (стимулирует микросомальное окисление и, соответственно, собственное разрушение). Общий плазменный клиренс - около 3,5 ч. Выводится почками - 34-54% в неизменном виде, 4-25% - в виде метаболита и с желчью (3-7%).

Удаляется при гемодиализе.

8. Рак молочной железы (в постменопаузе, после овариэктомии, у мужчин после кастрации); эстрогензависимые опухоли. Рак предстательной железы (метастазирующий - паллиативное лечение).

Гиперкортицизм: синдром Иценко-Кушинга, в т.ч. обусловленный опухолями (неоперабельные кортикостеромы; аденома и карцинома коры надпочечников - в до- и послеоперационном периоде), синдром эктопической продукции адренокортикотропного гормона или гиперплазии коры надпочечников.

Гиперальдостеронизм, артериальная гипертензия.

9. Гиперчувствительность, ветряная оспа (в настоящее время или недавно перенесенная, включая недавний контакт с больным), опоясывающий герпес, инфекции, печеночная недостаточность, порфирия, беременность, период лактации.

10. Терапевтический эффект зависит от заболевания. Клинические: ранние - субъективная оценка больного о результатах лечения; поздние - лабораторные и инструментальные подтверждения улучшения состояния.

11. Внутрь, во время еды.

При раке молочной железы и метастазирующем раке предстательной железы назначают внутрь в начальной дозе 125 мг 2 раза в сутки (в 8-9 ч и в 16-18 ч), при необходимости 4 раза в сутки с интервалом не менее 6 ч, под постоянным контролем (предпочтительно - мониторинг) плазменного содержания кортизола, до достижения желаемого уровня надпочечниковой супрессии; при недостаточном снижении кортизола каждую неделю дозу увеличивают на 250 мг до максимально переносимой дозы, не превышая при этом 1 г/сут. При необходимости в качестве заместительной терапии назначают гидрокортизон 30 мг/сут (20 мг утром и 10 мг после обеда) или кортизона ацетат 37,5 мг/сут (25 мг утром и 12,5 мг после обеда).

Синдром Иценко-Кушинга при аденоме коры надпочечников - 250 мг 2-3 раза в сутки; при карциноме надпочечников - 250 мг 2-4 раза в сутки; при синдроме эктопической продукции адренокортикотропного гормона - 250 мг 4-7 раза в сутки; при гиперальдостеронизме - 250 мг 3-6 раза в сутки.

Максимальная суточная доза - 2 г.

DDD=1 г (перорально).

12. Проявляется снижением продукции кортикостероидов: угнетение дыхания, гипервентиляция с последующей гиповентиляцией, чувство усталости, мышечная слабость, снижение АД, тошнота, рвота, потеря натрия и воды, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия, гипогликемия, гиповолевмический шок, сонливость, летаргия, спутанность сознания, атаксия, головокружение, кома.

Лечение: промывание желудка, при угнетении дыхания - оксигенотерапия, при необходимости – искусственная вентиляция легких; при гиповолевмии и гипотензии - регидратация (500 мл плазмы, плазмозамещающих растворов), затем - в/в эпинефрин 10 мг в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, при развитии симптомов дефицита глюкокортикостероидов - в/в инфузия гидрокортизона (100 мг гидрокортизона натрия сукцината в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида) и 50 мл 40% раствора декстрозы в течение 3 ч, потом - в/в гидрокортизон 10 мг/ч до обеспечения возможности самостоятельного приема гидрокортизона внутрь. Эффективны гемоперфузия или диализ (при тяжелой интоксикации).

13. Подбор дозы рекомендуется проводить в госпитальных условиях. В период лечения необходимо регулярно контролировать АД, функцию щитовидной железы, картину периферической крови (каждые 2 недели в первые 2-3 месяца лечения); при синдроме Иценко-Кушинга - контроль за содержанием кортизола в плазме; в ряде случаев бывает необходимой заместительная терапия кортикостероидами (для подавления компенсаторного увеличения секреции адренокортикотропного гормона).

До начала лечения необходимо исключить наличие беременности.

В случае развития гипотиреоза назначают заместительную терапию тироксином.

При возникновении кожной сыпи, не проходящей в течение 10 дней, препарат временно отменяют или увеличивают дозу одновременно принимаемых глюкокортикостероидов.

При развитии признаков нарушения синтеза альдостерона (гипонатриемия, артериальная гипотензия, головокружение), к лечению добавляют минералокортикоиды - флудрокортизон 0,1-0,15 мг ежедневно или через день.

14. С осторожностью: гипотиреоз, почечная недостаточность, детский возраст (безопасность и эффективность применения не установлены). При нарушении функции почек и снижении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин целесообразно снижать дозу.

15. Периферическая нейропатия, сонливость, вялость, головокружение, атаксия, головная боль, депрессия, бессонница, слабость, неадекватная реакция на внешние стимулы, спутанность сознания, редко - эпилептические припадки, гипотиреоз, гипофункция коры надпочечников вплоть до надпочечниковой недостаточности, неадекватная секреция антидиуретического гормона, маскулинизация и гирсутизм у женщин, преждевременное половое развитие (у юношей), холестаза, тошнота, диарея, рвота, запор, анорексия, аллергические реакции (кожная сыпь, зуд, лихорадка, анафилактические реакции, аллергический альвеолит, эксфолиативный дерматит, синдром Стивена-Джонсона, синдром Лайелла), нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения, анемия (в т.ч. гемолитическая), снижение уровня гематокрита, гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, гиперхолестеринемия, повышение γ -глутаминтрансферазы, снижение АД (вплоть до коллапса), тахикардия, нарушение функции почек, усиление потоотделения, миалгия.

16. Стимулируя микросомальное окисление, ускоряет собственное разрушение и метаболизм глюкокортикостероидов, теофиллина, дигитоксина, медроксипрогестерона, непрямых антикоагулянтов, пероральных гипогликемических средств.

Диуретики усиливают гипонатриемию.

Снотворные средства, транквилизаторы, трициклические антидепрессанты, этанол усугубляют или изменяют симптомы острой передозировки.

17. Не применяется.

18. При появлении признаков аллергической реакции (сыпь, крапивница, зуд и другие) следует прекратить прием препарата.

В период лечения необходимо воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

На время лечения следует исключить прием этанола.

В период лечения необходимо использовать негормональные контрацептивные средства.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки 250 мг.

Фирмы: Pliva SA, Хорватия; Novartis Pharma, Швейцария.

21. Защищают от света и влажности.