

Цитостатические средства

АЗАТИОПРИН

1. Азатиоприн.

2. Азатиоприн, Имуран.

3. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (Цитостатические средства).

4. Оказывает цитостатическое и иммунодепрессивное действие.

5. Уровень убедительности доказательств А. Эффективность азатиоприна подтверждается данными морфологических исследований и опытом клинического применения препарата.

6. Цена за 1 таблетку (50 мг) - 1,29 руб.[2]; 7,75 руб.[3].

7. Тиоловое производное, конкурентный антагонист гипоксантина, по химическому строению и биологическому действию близок к пуриновым основаниям. Включаясь в метаболические реакции, нарушает синтез нуклеиновых кислот, конкурирует с гипоксантином и гуанином за гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазу, переводящую пуринетол в тиоинозиновую кислоту. Тиоинозиновая кислота ингибирует ряд реакций с участием инозиновой кислоты, включая превращение ионизирующей кислоты в ксантиновую и адениловую кислоты.

В ходе метилирования тиоинозиновая кислота образуется вещество, блокирующее глютамин-5-фосфорибозилпирофосфат аминотрансферазу - фермент, инициирующий путь пуринового синтеза рибонуклеотидов. В связи с потерей способности клеток образовывать тиоинозиновую кислоту, возможно развитие резистентности опухолевых клеток к азатиоприну.

Иммунодепрессивное действие обусловлено гипоплазией лимфоидной ткани, снижением количества Т-лимфоцитов, нарушением синтеза иммуноглобулинов, появлением в крови атипичных фагоцитов и подавлением клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности.

В сравнении с меркаптопурином иммунодепрессивное действие выражено относительно сильнее (при меньшей цитостатической активности). В больших дозах (10 мг/кг) угнетает функцию костного мозга, подавляет пролиферацию гранулоцитов, вызывает лейкопению. Абсорбция - высокая, время наступления C_{max} - 1-2 ч. Проникает через плаценту, накапливается в грудном молоке. Связь с белками плазмы - низкая. Среднетерапевтические дозы создают в крови очень низкие концентрации (менее 1 мкг/мл), не коррелирующие с выраженностью и продолжительностью клинического эффекта (обусловлено содержанием тиопурина в тканях).

После "первого" прохождения через печень метаболизируется в меркаптопурин (активный метаболит). Окисление и метилирование - в печени, эритроцитах с образованием фармакологически неактивного метаболита (6-тиоимочевая кислота) под воздействием ксантиноксидазы. $T_{1/2}$ - 5 ч. Удаляется при проведении гемодиализа, быстро исчезает из кровеносного русла.

8. Профилактика реакции отторжения при трансплантации почек, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит, системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый периартериит, приобретенная гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гангренозная пиодермия, псориаз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, миастения, пузырчатка, синдром Рейтера, лучевой дерматит, псевдогипертрофическая миопатия.

Неэффективность и противопоказания к назначению глюкокортикостероидов, или необходимость снижения их дозировки (у больных с побочными эффектами от их применения или высоким риском их развития).

9. Гиперчувствительность, угнетение гемопоэза, (апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения), печеночная недостаточность, беременность, период лактации, детский возраст.

10. Терапевтический эффект связан с регрессией признаков заболевания при котором назначается препарат.

11. Трансплантация: лечение начинают с перорального приема "ударной" дозы 5 мг/кг, поддерживающая доза - 1-4 мг/кг/сут (если пероральный прием невозможен, поддерживающая доза вводится в/в - 1-2,5 мг/кг/сут). Лечение при отсутствии противопоказаний может проводиться в течение неограниченного времени. При гомотрансплантации - до операции (за 1-7 дней) ежедневно 4 мг/кг/сут в 2-3 приема. После операции - в той же дозе в течение 1-2 мес, затем по 2-3 мг/кг. В случае возникновения симптомов отторжения пересаженного органа, дозу вновь повышают до 4 мг/кг/сут. Применяют препарат длительно.

При хроническом активном гепатите, ревматоидном артрите - 1-2,5 мг/кг/сут в течение длительного времени с постепенным снижением дозы до 0,5 мг/кг 1 раз в сутки.

Аутоиммунные заболевания: 1,5-2 мг/кг в 2-4 приема. Длительность устанавливается индивидуально.

Псориаз: 0,05 г 3-4 раза в сутки. Курс лечения - 14-48 дней.

DDD=0,15 г (перорально, парентерально).

12. Симптомы: диспепсические явления, панцитопения, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия. Лечение: симптоматическое.

13. Клинический эффект может не проявляться в течение нескольких дней или недель после начала лечения (если в течение 3 мес состояние больного не улучшается, следует пересмотреть целесообразность назначения азатиоприна).

Высокий риск отторжения трансплантата через несколько недель после прекращения лечения сохраняется даже в тех случаях, когда лечение продолжалось в течение ряда лет.

В течение первых 8 нед лечения необходимо каждые 7 дней проводить клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов. При уменьшении количества лейкоцитов до $0,4 \times 10^9/\text{л}$ дозу уменьшают, а при $0,3 \times 10^9/\text{л}$ отменяют.

14. При нарушении функции почек необходимо снизить дозу препарата.

15. Миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), развитие вторичных инфекции, макроцитоз, редко - гемолитическая анемия; тошнота, анорексия, рвота, диарея, боли в животе, холестаз, нарушение функции печени; у больных после трансплантации органов - панкреатит, изъязвление желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечное кровотечение, некроз и перфорации кишечника; при длительном применении - токсический гепатит; панувеит, острая почечная недостаточность, менингеальные реакции, интерстициальный пневмонит, алопеция, при длительном применении - мутагенность (является потенциально мутагенным и вызывает хромосомные изменения у человека), тератогенность, канцерогенность (злокачественные опухоли: лимфорегикулярные, эпителиальные, опухоли кожи на участках, подвергаемых воздействию солнечных лучей); аллергические реакции (кожная сыпь, миалгия, артралгия, лекарственная лихорадка).

16. Антагонист недеполяризующих миорелаксантов, снижает выраженность нервномышечной блокады на фоне d-тубокурарина, усиливает нервномышечную блокаду, вызываемую сукцинилхолином.

Аллопуринол угнетает метаболизм азатиоприна.

Усиливает действие иммунодепрессантов, цитостатиков.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента увеличивают риск развития побочных эффектов (анемия, лейкопения).

Снижает активность непрямых антикоагулянтов.

17. Не применяется.

18. Больные должны быть предупреждены о невозможности длительного нахождения на солнце; у них должен регулярно проводиться осмотр кожи; больные с системными заболеваниями соединительной ткани - о недопустимости самовольной отмены лечения (возможность обострения основного заболевания).

Проникая через плаценту, вызывает временное нарушение иммунной функции плода.

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Таблетки (упаковки ячейковые контурные) 50 мг.

Фирмы: Glaxo-Wellcome, Великобритания.

21. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25⁰С.