

АСПАРАГИНАЗА

1. Аспарагиназа

2. L-аспарагиназа, Аспарагиназа Медак

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

4. Противоопухолевое средство, фермент, продуцируемый штаммами кишечной палочки. Оказывает антилейкопозитическое действие.

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

6. Цена за 1 флакон (5000 МЕ) – 1709,5 руб.[1]; 1472,09 руб.[2].

7. Гидролизует аспарагин (с образованием аспарагиновой кислоты и аммиака), необходимый для роста быстро делящихся клеток (в т.ч. опухолевых), подавляет синтез белка и ингибирует пролиферацию клеток.

Нормальные клетки способны синтезировать собственный аспарагин, тогда как некоторые злокачественные клетки не обладают этой способностью. Аспарагиназа нарушает так же синтез ДНК и РНК и, по-видимому, является циклоспецифичным препаратом, оказывая действие на клетки в фазе G₁.

Значительно уменьшает число бластных клеток, как в периферической крови, так и в костном мозге.

Концентрация в плазме после в/в введения коррелирует с введенной дозой. T_{сmax} - 14-24 ч (при в/м введении) и в первые минуты (после в/в введения). Медленно проникает из кровеносного русла в межклеточное пространство, обнаруживается в лимфе, в ликворе (менее чем 1% от дозы), не определяется в моче. При повторном введении с интервалом менее 24 ч кумулирует. Объем распределения составляет 70-80% объема плазмы. Связь с белками плазмы - 30%.

Проникает в ретикуло-эндотелиальную систему, где медленно расщепляется до неактивных метаболитов. T_{1/2} - 8-30 ч (в/в) и 39-49 ч (в/м), не зависит от дозы, возраста, пола, площади поверхности тела, функции почек и/или печени, диагноза и длительности заболевания. Пути элиминации окончательно не установлены (в моче определяется только в следовых количествах).

8. Для индукции ремиссии при остром лимфобластном лейкозе (в составе комбинированной терапии), при лимфомосаркомах (в составе комбинированной терапии), при рецидиве острого миелобластного лейкоза.

9. Гиперчувствительность, панкреатит (в т.ч. в анамнезе), печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, заболевания центральной нервной системы, ветряная оспа, опоясывающий герпес, инфекции, беременность, период лактации.

10. Клинические: ранние – субъективная оценка больного о результатах лечения; поздние-лабораторные и инструментальные подтверждения ремиссии.

11. Доза устанавливается строго индивидуально в зависимости от характера заболевания, общего состояния больного и его возраста.

Аспарагиназу Медак назначают взрослым и детям в дозе 6000-10000 МЕ/м² поверхности тела в/в или в/м через день или ежедневно до достижения общей дозы не более 400000 МЕ

Взрослым, обычно вводят в/в струйно или капельно (в течение 30-40 мин), в разовой дозе - 200-300 МЕ/кг ежедневно или через день. Для струйного введения разовую дозу растворяют в 20-40 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% глюкозы (медленно и не встряхивая), для капельного введения - в 200-500 мл изотонического раствора натрия хлорида (вводить следует в течение 30-40 мин).

При лейкоэмических менингитах, резистентных к метотрексату 3000 МЕ/м² интратекально.

12. Симптомы: острое снижение АД, сильное кровотечение, острая почечная недостаточность вплоть до летального исхода. Лечение: госпитализация, мониторинг жизненно важных функций; симптоматическая терапия (жаропонижающие, антигистаминные средства, кальция хлорид); при необходимости - переливание компонентов крови, назначение антибиотиков широкого спектра действия.

13. Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Должны быть предусмотрены адекватные меры и средства для диагностики и лечения возможных осложнений. Эффективность лечения выше при комбинации с другими цитостатическими средствами на этапах индукции, консолидации, ремиссии и поддерживающей терапии.

Перед началом лечения проводят пробу на индивидуальную переносимость: 0,1 мл раствора, содержащего 10 МЕ аспарагиназы, вводят п/к в латеральную поверхность плеча. Для контроля одновременно рядом вводят 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида (результат реакции оценивают через 3 ч). При диаметре папулы не более 1 см проба считается отрицательной и лечение может быть начато. При в/м введении объем раствора не должен превышать 2 мл, если объем более 2 мл - дозу следует разделить. Для профилактики развития анафилактикоидных реакций целесообразно дробное введение.

Для оценки клинического эффекта при наличии бластных клеток в периферической крови и костном мозге у больных лейкозом исследуют костно-мозговой пунктат до и после курса лечения, а у пациентов с гематосаркомой также измеряют размеры опухоли. При острых лейкозах и генерализованных формах гематосарком (при наличии бластов в периферической крови и костном мозге) назначают независимо от показателей периферической крови, в остальных случаях - при числе лейкоцитов в периферической крови не ниже 3,0x10⁹/л, тромбоцитов – 100x10⁹/л.

Во время лечения необходим систематический контроль картины периферической крови, функции печени, почек, поджелудочной железы, свертывающей системы крови: не менее 1 раза в нед исследовать содержание глюкозы, протромбиновое время, фибриногена, билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, диастазы. При резком изменении этих показателей, а также снижении протромбинового времени и концентрации фибриногена менее 3 г/л, увеличении времени свертывания крови, развитии панкреатита лечение следует прекратить и провести необходимую терапию.

Для профилактики развития нефропатии, вызванной мочевой кислотой (образуется в результате распада большого числа лейкоцитов) рекомендуется назначение аллопуринола, увеличение приема жидкости, подщелачивающей мочу.

При случайном контакте препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание в течение 15 мин водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа).

14. С осторожностью: сахарный диабет, подагра (в анамнезе), нефролитиаз, предшествующая терапия цитостатическими препаратами, лучевая терапия.

Токсическое воздействие более выражено у взрослых, чем у детей.

При использовании у мышей и крыс доз более 1000 МЕ/кг (рекомендуемая доза для человека) отмечалось уменьшение массы тела материнского организма и плода, увеличение случаев резорбции эмбриона/плода, нарушение роста и развития плода. В/в введение беременным кроликам доз 50 или 100 МЕ/кг (1/12 или 1/10 рекомендуемая доза для человека) сопровождалось проявлениями эмбриотоксичности. У мышей интраперитонеальное введение дозы 2500 МЕ/кг/сут в течение 4 дней приводило к незначительному увеличению числа аденом легочной ткани.

При нарушении функции почек и печени необходимо снизить дозу или прекратить прием.

15. Головная боль, раздражительность, тревога, повышенная утомляемость, сонливость, депрессия, галлюцинации, тремор, спутанность сознания, кома, внутричерепные кровоизлияния, тромбоз, редко - судороги. Со стороны системы

гемостаза: снижение содержания факторов свертывания (V, VII, VIII, IX), гипофибриногенемия, гипокоагуляция, тромбоцитопения, увеличение времени свертывания крови, повышенная склонность к геморрагиям; анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, стоматит, синдром мальабсорбции, снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы, панкреонекроз, жировая инфильтрация печени, нарушение функции печени, в редких случаях - холестаз, желтуха; глюкозурия, полиурия, протеинурия, развитие острая почечная недостаточность; гипергликемия, гипераммониемия, кетоацидоз, изменение концентрации мочевой кислоты, азотемия (не связанная с нарушением функции почек), гипер- или гиполипидемия, редко - гипотиреоз, снижение уровня тироксин-связывающего белка; отеки, иммунодепрессия, лейкопения, развитие инфекций, гипертонус мышц, респираторный дистресс-синдром, снижение массы тела, озноб, фатальная гипертермия, очень редко - гиперпирексия, в отдельных случаях - гемолитическая анемия; аллергические реакции (затрудненное дыхание, артралгия, кожная сыпь, зуд, крапивница, в редких случаях - токсический эпидермальный некролиз, анафилактический шок).

16. Снижает эффективность метотрексата и препаратов, действующих на делящиеся пулы опухолевых клеток.

Усиливает (взаимно) действие других иммунодепрессантов (азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин, муромонаб CD3).

Преднизон, винкристин усиливают токсичность (возможно усиление гипогликемического действия аспарагиназы, повышение риска развития невропатии и нарушения эритропоеза; токсическое действие менее выражено при введении аспарагиназы после преднизона и винкристина, чем при ее использовании до или во время применения этих лекарственных средств).

При одновременном назначении с урикозурическими противоподагрическими препаратами - увеличение риска развития нефропатии.

Нарушает детоксикацию лекарственных средств в печени.

17. Не применяется.

18. Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом в интервале от 3 мес до 1 года после приема препарата); другими членам семьи больного, проживающих с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита (избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).

19. Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

20. Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (ампулы 5 мл) 3000, 10000 МЕ; лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 3000, 10000 МЕ; лиофилиз. порошок для приготовления инъекционного раствора (флаконы) 5000, 10000 МЕ.

Фирмы: Medac GmbH, Германия.

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