

## ЦИТАРАБИН

1. Цитарабин

2. Цитарабин, Алексан

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

4. Противоопухолевое средство. Обладает иммунодепрессивными свойствами.

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

6. Цена за 1 флакон (100 мг) от 59,0 до 174,3 руб.[1].

7. Синтетический нуклеозид, отличающийся от природных нуклеозидов - цитидина и дезоксицитидина тем, что углеводная часть молекулы цитарабина, вместо рибозы и дезоксирибозы, содержит арабинозу. Биохимический механизм действия связан с ингибированием синтеза ДНК-полимеразы, включением цитарабина в ДНК и РНК. Противолейкозную активность приобретает после фосфорилирования, которое наиболее интенсивно протекает в миелобластах, лимфобластах, лимфоцитах, в меньшей степени в гранулоцитах, эритроцитах, тромбоцитах. Обладает иммунодепрессивными свойствами. Противоопухолевое средство, относится к группе антиметаболитов пиримидинового обмена и обладает антилейкозной активностью. Синтетический нуклеозид, отличающийся от природных нуклеозидов - цитидина и дезоксицитидина тем, что углеводная часть молекулы цитарабина, вместо рибозы и дезоксирибозы, содержит арабинозу. Биохимический механизм действия связан с ингибированием синтеза ДНК-полимеразы, включением цитарабина в ДНК и РНК. Противолейкозную активность приобретает после фосфорилирования, которое наиболее интенсивно протекает в миелобластах, лимфобластах, лимфоцитах, в меньшей степени в гранулоцитах, эритроцитах, тромбоцитах. Абсорбция - менее 20%. Связь с белками плазмы - 13,3%. При быстром в/в введении умеренное количество проникает через гематоэнцефалический барьер, при длительной в/в инфузии концентрация в ликворе составляет 40% от равновесной концентрации в плазме. При введении высоких доз (2-3 г/м<sup>2</sup> поверхности тела) проникновение через гематоэнцефалический барьер возрастает. Быстро дезаминируется в крови и тканях, особенно в печени, в меньшей степени в ликворе.

T<sub>Сmax</sub> после п/к введения - 20-60 мин. Концентрация в ликворе не зависит от скорости в/в инфузии. T<sub>1/2</sub> альфа - фаза - 10 мин, бета - фаза - 1-3 ч, более 2 ч после интратекального введения, выводится преимущественно почками, менее 10% в неизменном виде.

8. Острый миелобластный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелолейкоз (бластный криз), неходжкинская лимфома у детей и взрослых; лимфогранулематоз, миелодиспластический синдром; карциноматозный менингит, острый нейрорлейкемия (интратекальное применение).

9. Гиперчувствительность.

С осторожностью: печеночная или почечная недостаточность, острые инфекционные заболевания, миелодепрессия, ветряная оспа, herpes zoster, (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), подагра, уратные камни в анамнезе, метастазы в костный мозг, предыдущая химиотерапия или облучение.

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

11. В/в струйно или капельно, интралюмбально, интравентрикулярно, интратекально, п/к и в/м. Применяется или в виде монотерапии обычными дозами, или в составе программ химиотерапии высокими дозами, или в составе комбинированной химиотерапии. Дозы, продолжительность, кратность назначения зависят от выбранной программы. В/в, обычно в дозе 100-200 мг/м<sup>2</sup>/сут (или 3 мг/кг/сут) в режиме непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч, или в разделенных на 2 инфузии дозах (по 3 ч с интервалом 10 ч), курсовая доза - 500-1000 мг, курс лечения - 5-10 дней. После 2-4 недель перерыва при персистировании лейкозного процесса может потребоваться повторный или модифицированный курс комбинированной химиотерапии. Поддерживающая доза - п/к, 1 мг/кг 1 или 2 раза в неделю.

Больным с устойчивыми к цитарабину острым лейкозом или лимфомой возможно назначение препарата в высоких дозах - в/в капельно, в течение 1-3 ч, 2-3 г/м<sup>2</sup> 2 раза в сутки (через каждые 12 ч) в течение 2-6 дней.

При остром миелобластном лейкозе взрослым, для индукции ремиссии при химиотерапии - по 200 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде непрерывной в/в инфузии в течение 5 дней (120 ч), суммарная доза - 1 г/м<sup>2</sup>. Курс повторяют каждые 2 недели в зависимости от гематологического эффекта. При высокодозной терапии - до 3 г/м<sup>2</sup> в течение 75 мин, каждые 12 ч в течение 1-6 дней. При одновременном назначении др. препаратов дозу, продолжительность и кратность инфузии изменяют в зависимости от выбранной программы: при одновременном применении с L-аспарагиназой цитарабин назначают по 3 г/м<sup>2</sup> в виде 3-х ч в/в инфузий через каждые 12 ч в течение 36 ч от момента первого введения, аспарагиназу - через 42 ч в дозе 6000 МЕ/м<sup>2</sup> (в 1-2 дни). Программу повторяют в 8-9 дни от начала лечения. При использовании программ комбинированной химиотерапии: совместно могут быть использованы доксорубин, тиогуанин, даунорубин, винкристин, преднизолон и другие препараты.

При нейрорлейкемии взрослым - от 5 до 75 мг/м<sup>2</sup> от 1 раза в сутки в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня, в зависимости от типа и выраженности неврологической симптоматики и эффективности предшествующей терапии. Часто используемая доза - 30 мг/м<sup>2</sup> каждые 4 дня до нормализации показателей ликворе, с последующим введением еще одной дополнительной дозы. Детям для лечения нейрорлейкоза и с профилактической целью при впервые выявленном остром лимфобластном лейкозе, при одновременном назначении глюкокортикостероидов и метотрексата рекомендуемые дозы - интратекально, 30 мг/м<sup>2</sup> цитарабина, 15 мг/м<sup>2</sup> гидрокортизона, 12 мг/м<sup>2</sup> метотрексата. Интралюмбально или интравентрикулярно - 10-30 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю.

П/к - 20 мг/м<sup>2</sup>, 2-3 раза в сутки в течение 3-10 дней (не более). Интратекально - 20 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 дня в течение 2 недель. Проводят 4-7 курсов с интервалом 1-14 дней.

12. Лечение: симптоматическое, специфического антидота не существует. В/в капельное введение 4,5 г/м<sup>2</sup> в течение 1 ч каждые 12 ч на протяжении 12 сут приводит к необратимому поражению центральной нервной системы, несовместимому с жизнью.

13. Необходимо следить за содержанием в крови мочевой кислоты, составом периферической крови и мочи, функциями печени и почек. Не рекомендуют применять у пациентов с ветряной оспой (в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом и другими острыми инфекционными заболеваниями. Через 24 ч после введения число лейкоцитов снижается, на 7 - 9 день достигает минимальных значений, затем кратковременно повышается до 12-го дня, после чего вновь снижается более значительно с минимумом на 15-24 день. В последующие 10 дней число лейкоцитов быстро возрастает до исходного уровня. Число тромбоцитов значительно снижается на 5 день после введения цитарабина, самый низкий уровень достигается на 12-15 день, в течение последующих 10 дней достигая исходного уровня. Снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5 дню, а минимум наступает между 12-15 днями, в последующие 10 дней их количество быстро возрастает до содержания выше исходного. В случае, когда количество тромбоцитов снижено до 50х10<sup>9</sup>/л или гранулоцитов - до 1,0х10<sup>9</sup>/л, ставят вопрос о прекращении или видоизменении терапии. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжать снижаться после отмены препарата и достигать минимальных значений через 12-24 дня. Терапию возобновляют в случаях появления отчетливых признаков восстановления костного мозга и наличия показаний, не дожидаясь нормализации периферической крови.

Введение глюкокортикостероидов позволяет предотвратить или уменьшить проявления цитиарбинового синдрома. В период лечения необходимо проводить обязательную медикаментозную профилактику гиперурикемии и обеспечить прием аллопуринола и достаточного количества жидкости. У всех пациентов, получающих цитарабин, необходим периодический контроль функции печени и почек.

С целью уменьшения тошноты и рвоты, возникающих на фоне быстрого в/в введения больших доз препарата и продолжающихся в течение нескольких часов после инъекции, рекомендуют вводить препарат путем длительных инфузий. При проведении высокодозной терапии не рекомендуют пользоваться растворителем, содержащим бензиловый спирт. При случайном попадании препарата на кожу следует промыть ее проточной водой с мылом.

**14.** С осторожностью применяют у пациентов с угнетением системы кроветворения, нарушениями функции почек или печени с инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, у больных, получавших ранее цитотоксические лекарственные средства или лучевую терапию.

**15.** Местные реакции: флегмона и тромбофлебит; при назначении высоких доз - нарушение функции центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, слабость, нарушение памяти, судороги), онемение, покалывание пальцев ног, лица, нарушение функции мозжечка (нарушение речи, атаксия, тремор); периферическая сенсомоторная нейропатия; пигментация кожи, алопеция; задержка мочи, гиперурикемия, нефропатия (в результате быстрого разрушения клеток); анорексия, тошнота, рвота, диарея, нарушение функции печени различной степени выраженности, гипербилирубинемия, желтуха, воспаление или изъязвление слизистой оболочки ротовой полости или анальной области; абдоминальные боли, кровотечения, изъязвления пищевода, эзофагит, абсцесс печени, некрозы тонкой кишки, некротический колит, перитонит, острый панкреатит (особенно после предшествующего назначения L-аспаргиназы), кишечная непроходимость (при продолжительном применении высоких доз); анемия, лейкопения, тромбоцитопения; пневмония, отек легких, диффузный интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром; боли в грудной клетке, чувство нехватки воздуха; геморрагический конъюнктивит; кардиомиопатия, сердечная недостаточность; цитарабиновый синдром (лихорадочный синдром, миалгия, оссалгия, боль в грудной клетке, макуло-папулезная сыпь, конъюнктивит).

После интратекального введения: паралич, лейкоэнцефалопатия, нейротоксическое действие, слепота.

Инфекции.

Аллергические реакции (сыпь, лихорадка, конъюнктивит, анафилактические реакции, аллергический отек, зуд, крапивница, десквамация кожи).

**16.** При одновременном применении с дигоксином, отмечается снижение равновесной плазменной концентрации дигоксина и его почечной экскреции (требуется тщательный контроль содержания дигоксина). Равновесная плазменная концентрация дигоксина не меняется.

В комбинации с препаратами, блокирующими канальцевую секрецию - аллопуринолом, колхицином и сульфинпиразоном повышается риск развития лейкопении и тромбоцитопении (для профилактики гиперурикемии предпочтительнее аллопуринол).

При совместном применении с другими противоопухолевыми препаратами, проведении лучевой терапии, возможно взаимное усиление токсичности и иммунодепрессивных эффектов.

В комбинации с циклофосфамидом увеличивается риск кардиомиопатии и внезапной смерти.

Иммунодепрессанты (азатиоприм, хлорамбукол, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, такролимус) повышают риск развития инфекционных осложнений.

Неэффективна вакцинация с использованием вакцин с убитыми вирусами (из-за снижения защитных механизмов образование антител снижено) и с живыми вирусами (увеличение побочных эффектов, снижение образования антител).

Фармацевтически несовместим с гепарином, инсулином, метотрексатом, 5-фторурацилом, нафтициллином, оксациллином, бензилпенициллином, метилпреднизолоном.

Химически стабилен в растворах 5% декстрозы, 0,2% или 0,9% растворе NaCl в количестве 2,6 и 8 г на 250 мл. В концентрациях 2 мг/мл стабилен в присутствии калия хлорида (50 мэкв/500 мл), в физиологическом растворе или в 5% декстрозе - в течение 8 дней. В концентрациях 1 мг/мл и 0,2 мг/мл стабилен в растворах натрия гидрокарбоната (50 мэкв/л), в 5% декстрозе или 0,24% растворе натрия хлорида.

**17.** Не применяется.

**18.** Не рекомендуют применять Цитарабин у пациентов с ветряной оспой, с опоясывающим герпесом или другими острыми инфекционными заболеваниями.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений

**20.** Лиофилиз. пор. д/приг. р-ра д/ин. ( амп. и флак.); р-р д/ин.(флак.) 40мг/2 мл, 100 мг/5 мл, 500 мг/мл, 1000мг/20 мл.

**Фирмы:** Heinrich Mack Nachf, Германия.

**21.** При температуре не выше 30° С.