

**МНН:** Меркаптопурин

**ТН:** Меркаптопурин



**Групповая принадлежность:**

противоопухолевое средство –  
антиметаболит

- **Меркаптопурин** при влиянии на опухолевую клетку превращается в активные ингибиторы фермента тинидинсинтетазы, участвующего в синтезе нуклеиновых кислот.
- **МЕРКАПТОПУРИН** (Антиметаболит – аналог пуринов, т.е. 6-МЕРКАПТОПУРИН ПО ХИМ. СТРУКТУРЕ БЛИЗОК К АДЕНИНУ (6-аминопурин), ГИПОКСАНТИНУ (6-оксипурин), ГУАНИНУ (2-амино-6-оксипурин). ОН НАРУШАЕТ БИОСИНТЕЗ НУКЛЕОТИДОВ И НАРУШАЕТ РОСТ ПРОЛИФЕРИРУЮЩИХ ТКАНЕЙ И ОКАЗЫВАЕТ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ.

# Фармакокинетика

- Всасывание после приема внутрь варьируемо, в среднем составляет около 50%. Связь с белками плазмы - около 20%. Слабо проникает через гематоэнцефалический барьер и обнаруживается в спинномозговой жидкости в незначительных количествах.
- Фармакологический эффект в большей степени обусловлен метаболитами, выведение которых происходит через почки путем канальцевой секреции и гломерулярной фильтрации. В моче метаболиты обнаруживаются уже через 2 ч после приема, 46% препарата выводится за первые сутки.
- Увеличение токсичности при совместном назначении с аллопуринолом связано с блокадой последним ксантиноксидазы и, соответственно, с накоплением фармакологически активных веществ.

## Показания к применению

Острый лимфобластный лейкоз, острый миелолейкоз, хронический миелобластный и миеломонобластный лейкоз (индукция ремиссии и поддерживающая терапия).

## Противопоказания

- Повышенная чувствительность.  
Беременность и период кормления грудью.
- **С осторожностью** - угнетение костно-мозгового кроветворения, острые вирусные (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай) грибковые и бактериальные заболевания, почечная и/или печеночная недостаточность, гиперурикемия, подагра или уратный нефроуролитиаз, возраст до 2-х лет.

# Побочное действие

- **Со стороны органов кроветворения:** анемия, лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения

**Со стороны системы пищеварения:** потеря аппетита, тошнота, рвота, диарея, гепатонекроз, внутрипеченочный холестаз (гепатотоксичность имеет токсико-аллергический генез и чаще возникает при превышении рекомендуемой дозы в 2.5 мг/кг/сутки), изъязвление слизистой оболочки полости рта, реже - изъязвление слизистой оболочки кишечника, панкреатит.

**Аллергические реакции:** кожная сыпь, зуд, редко - лекарственная лихорадка.

**Прочие:** снижение иммунитета, присоединение вторичных инфекций, пигментация кожи, алопеция, гиперурикемия, нефропатия, преходящая олигоспермия.

**Потенциально возможны** - мутагенность, канцерогенность.

Число лейкоцитов	Число тромбоцитов	Доза 6-Меркаптопурина
Более $2,0 \times 10^9/\text{л}$	Более $100 \times 10^9/\text{л}$	100% дозы
От $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $2,0 \times 10^9/\text{л}$	От $50 \times 10^9/\text{л}$ до $100 \times 10^9/\text{л}$	50% дозы
Менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$	Менее $50 \times 10^9/\text{л}$	0%

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

- При совместном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию (особенно с урикозурическими противоподагрическими препаратами - пробенецид, сульфинпиразон, колхицин) повышается риск **развития нефропатии**. Винкристин и метотрексат повышают (взаимно) активность и токсичность. Аллопуринол и азатиоприн снижают интенсивность метаболизма меркаптопурина за счет блокады ксантиноксидазы. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов, повышая тем самым риск развития кровотечений.

- Препараты, подавляющие костно-мозговое кроветворение (в т.ч. котримоксозол), цитостатики, а также лучевая терапия усиливают **выраженность лейкопении и тромбоцитопении.**

При одновременном применении с глюкокортикостероидами, азатиоприном, хлорамбуцилом, кортикотропином, циклофосфамидом и циклоспорином повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей (**усиление иммунодепрессивного действия**).

Одновременный прием с доксорубицином значительно увеличивает риск развития **гепатотоксичности.**

# Аспарагиназа (Asparaginase)

- Фармакологическое действие - противоопухолевое, цитостатическое. L-аспарагиназа (L-аспарагин амидогидролаза) катализирует гидролиз аспарагина, что приводит к нарушению биосинтеза белков, в первую очередь в быстроделющихся лейкозных клетках. Значительно уменьшает число опухолевых клеток в периферической крови и костном мозге.

# Применение вещества Аспарагиназа,

## Противопоказания

- Острый лимфобластный лейкоз, рецидивирующий острый миелобластный лейкоз, Т-клеточная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома.
  - **Противопоказания**
- Гиперчувствительность, нарушение функции печени, почек, поджелудочной железы (в т.ч. в анамнезе), заболевания ЦНС, беременность, кормление грудью.
- **Применение при беременности и кормлении грудью**
- При беременности возможно только в случае необходимости (адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено).

# Побочные действия вещества Аспарагиназа

- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз):* понижение уровня факторов свертывания (V, VII, VIII, IX), гипофибриногенемия, гипокоагуляция, склонность к геморрагиям.
- *Аллергические реакции:* сыпь, крапивница, анафилактический шок.
- *Со стороны органов ЖКТ:* анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, синдром мальабсорбции, панкреонекроз, нарушение функции печени.
- *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, раздражительность, тревога, сонливость, депрессия, галлюцинации, тремор, кома.
- *Со стороны мочеполовой системы:* глюкозурия, полиурия, протеинурия, острая почечная недостаточность.
- *Со стороны обмена веществ:* изменение активности трансаминаз, гиперферментемия, гипергликемия, гипер- или гиполипидемия; гипоальбуминемия, сопровождаемая отеками; азотемия, изменение концентрации мочевой кислоты.
- *Прочие:* озноб, развитие инфекций, гипертонус мышц, артралгия, респираторный дистресс-синдром, снижение массы тела, фатальная гипертермия

- **Взаимодействие**

- При одновременном применении винкристина или преднизолона суммируются побочные эффекты. Ослабляет эффективность препаратов, воздействующих на делящиеся пулы опухолевых клеток (может уменьшить или устранить противоопухолевый эффект метотрексата), нарушает детоксикацию ксенобиотиков в печени.

- **Передозировка**

- *Симптомы:* острая анафилактическая реакция, сильное кровотечение, острая почечная недостаточность вплоть до летального исхода.

# Меры предосторожности вещества Аспарагиназа

- При острых лейкозах и генерализованных формах гематосарком (при наличии бластов в периферической крови и костном мозге) назначают независимо от показателей периферической крови. Необходимо не менее 1 раза в нед исследовать содержание глюкозы, протромбина, **фибриногена**, билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, активность трансаминаз, ЩФ, диастазы и других ферментов. При резком изменении показателей, понижении уровня протромбина ниже 60% и концентрации фибриногена менее 3 г/л, увеличении времени свертывания крови, развитии панкреатита лечение следует прекратить и провести необходимую терапию. С целью профилактики нефропатии, вызванной мочевой кислотой (образуется в результате распада большого числа лейкоцитов) рекомендуется назначение аллопуринола.



