

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2016 г.

Регистрационный № 074-1716

**МЕТОД ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖ-
КИНСКИХ ЛИМФОМ У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ
ПРОГНОЗОМ**

инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

Авторы: д.м.н., профессор Э.А. Жаврид, к.м.н. Н.В. Сачивко, к.б.н. И.Н. Журавкин, О.А. Каленик.

Минск, 2016

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод проведения иммунохимиотерапии, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов, страдающих В-клеточными неходжкинскими лимфомами с неблагоприятным прогнозом.

Метод, изложенный в настоящей инструкции предназначен для врачей-онкологов и иных врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим неходжкинскими лимфомами.

Перечень необходимых медицинских изделий, лекарственных средств

1. Противоопухолевые лекарственные средства: ритуксимаб, винкристин, циклофосфамид, доксорубицин, дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2.
2. Насос (аппарат) инфузионный.
3. 0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы.
4. Парацетамол в таблетках 500 мг.
5. Преднизолон – раствор для парентерального введения 30 мг/мл и таблетки 50 мг.
6. Дифенгидрамин – раствор для парентерального введения 10 мг/мл.

Показания к применению

В-клеточные неходжкинские лимфомы (класс МКБ С82-83) с неблагоприятным прогнозом и показателями функционального состояния пациента по шкале ECOG менее 3 баллов.

Показателем неблагоприятного прогноза заболевания служит значение международного прогностического индекса 3-5 баллов. Для определения указанного показателя учитывают следующие факторы неблагоприятного прогноза (каждый фактор оценивается в 1 балл в случае его нали-

чия): возраст 60 лет и старше; повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови выше нормы; показатель функционального состояния пациента по шкале ECOG 2-4 балла; III-IV стадия заболевания; наличие более одного экстранодального поражения.

Противопоказания к применению

1. Острый тромбоз любой локализации (класс МКБ I80).
2. Лейкопения (лейкоциты менее $3,0 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения (тромбоциты менее $100,0 \times 10^9/\text{л}$).
3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (класс МКБ K25-26).
4. Дефицит массы тела (класс МКБ E43) (более 30%).
5. Сопутствующая патология в стадии декомпенсации.
6. Противопоказания, соответствующие таковым для применения лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

Метод иммунохимиотерапии не может быть применен у пациентов с гиперчувствительностью к ритуксимабу или к другим входящим в его состав компонентам.

Технология использования способа лечения

1. Схема проведения иммунохимиотерапии

Ритуксимаб разводят в 500 мл или 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы из расчета 375 мг лекарственного средства на 1 м^2 поверхности тела пациента непосредственно перед началом инфузии. Концентрация лекарственного средства в растворе должна составлять 1-4 мг/мл.

При приготовлении раствора флакон (пакет) осторожно переворачивается, а не взбалтывается, во избежание пенообразования.

Ритуксимаб вводят в 1-й день курса в виде длительной внутривенной инфузии через отдельный катетер с начальной скоростью 50 мг/час. Через каждые 30 мин. скорость увеличивается на 50 мг/час (при отсутствии инфузионных реакций) до максимальной 400 мг/час. В последующих циклах при хорошей переносимости введение ритуксимаба начинают со скорости 100 мг/час и увеличивают на 100 мг/час каждые 30 минут до максимальной скорости 400 мг/час.

Для обеспечения необходимой скорости дозировки и скорости инфузии необходимо использовать инфузионные насосы (аппараты).

За 30 минут до начала инфузии для предупреждения возможных побочных реакций проводят премедикацию, включающую применение:

- антипиретика (парацетамол 500 мг внутрь);
- антигистаминного лекарственного средства (дифенгидрамин 10 мг/мл – 5 мл в/в);
- преднизолона 30 мг/мл – 3 мл в/в.

Остальные противоопухолевые лекарственные средства вводят внутривенно во 2-й день курса. Дозы вводимых лекарственных средств определяются индивидуально исходя из следующих показателей:

- винкристин – 1,4 мг/м² (максимально 2 мг);
- циклофосфамид – 750 мг/м²;
- доксорубицин 50 – мг/м²;
- преднизолон 60 – мг/м².

Винкристин разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят в/в сруйно. Циклофосфамид разводят в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят в/в капельно в течение 50 мин. Доксорубицин разводят в

250 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят в/в капельно в течение 20 мин.

Преднизолон принимают в расчетной дозе во 2-5-й дни внутрь. Отмена осуществляется в течение 3-х последующих дней путем уменьшения дозы ежедневно наполовину.

Интерлейкин-2 вводят подкожно по 1 млн. ед. однократно в 1-5-й дни.

Всего проводится 6-8 курсов иммунохимиотерапии, интервал между которыми составляет 21 день, то есть начало следующего курса на 22-й день от начала предшествующего.

Перечень возможных осложнений или ошибок при выполнении и пути их устранения

1. Инфузия ритуксимаба, особенно первое введение, может сопровождаться развитием инфузионной реакции, которая возникает обычно в пределах 30 минут – двух часов после ее начала. Наиболее частыми проявлениями этой реакции являются:

- лихорадка с ознобом;
- тошнота;
- зуд кожи и крапивница;
- бронхоспазм;
- ангионевротический ринит;
- отек глотки;
- боль в очагах поражения;
- снижение АД.

Пути устранения:

Для предупреждения и ослабления этих инфузионных реакций перед каждой инфузией проводится премедикация по описанной выше методи-

ке. При появлении слабо или умеренно выраженных симптомов достаточно обычно временного прерывания инфузии. Во время перерыва продолжают введение нейтральных инфузионных растворов (0,9% раствор хлорида натрия или 5% раствор глюкозы). При необходимости рекомендуется дополнительно ввести парацетамол или антигистаминный препарат.

При развитии гипотонии проводят инфузию растворов, вводят адреналин (или его аналог) по 0,5-1 мг подкожно каждые 15-20 минут до купирования реакции.

Развитие бронхоспазма и ангионевротического отека требует внутривенного введения антигистаминных лекарственных средств и бронхолитиков, а при недостаточности этих мероприятий применяют преднизолон (125 мг) внутривенно или его аналоги.

После полного исчезновения симптоматики инфузия ритуксимаба может быть возобновлена. При этом скорость инфузии после перерыва должна составлять 50% по отношению к предыдущей (на которой развилась инфузионная реакция). Следует помнить, что у пациентов с большой массой опухоли (размер очагов > 10 см в диаметре) частота развития тяжелых инфузионных реакций повышается.

2. Токсические реакции со стороны костного мозга, желудочно-кишечного тракта, слизистых.

Входящие в состав схемы цитостатические препараты могут привести к развитию лейко- и тромбоцитопении, анемии, нейтропении, алопеции. Лечение может сопровождаться тошнотой, рвотой, появлением мукозитов. Частота этих осложнений невелика, а методы их предупреждения и лечения общеизвестны.

3. Лизис-синдром.

Пути медицинской профилактики и устранения:

– мониторинг уровня мочевой кислоты, креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови;

– у пациентов с высоким риском развития синдрома целесообразно до назначения противоопухолевых агентов начинать лечение с применением аллопуринола в дозе 100 мг 4-6 раз в день. При появлении на фоне лечения признаков мочекислотной нефропатии (снижение диуреза, гиперурикемия, азотемия) доза аллопуринола увеличивается до 600-800 мг в сутки.

– форсирование диуреза и поддержание щелочной реакции мочи путем введения гидрокарбоната натрия.

4. Инфильтраты в месте введения интерлейкина-2.

Пути устранения:

– специального лечения не требуется, уплотнения рассасываются самостоятельно.