

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть

11 апреля 2008 г.

Регистрационный № 034-0607

**МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПОВЕРХНОСТНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВНУТРИПУЗЫРНОГО
ЭЛЕКТРОФОРЕЗА ДОКСОРУБИЦИНА**

инструкция по применению
(патент № 9000, зарегистрирован 23.11.06)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ РНПЦ медицинской онкологии и радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук О.Г. Суконко, канд. мед. наук С.А. Красный, канд. мед. наук С.Л. Поляков, канд. мед. наук А.Г. Жуковец, канд. мед. наук А.И. Ролевич

Минск 2009

Инструкция разработана с целью обеспечения эффективного лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП), рефрактерным к внутрипузырной иммунотерапии при отказе или функциональной непереносимости радикальной цистэктомии. В этих случаях требуется проведение эффективной консервативной терапии второй линии. Необходимо отметить, что в настоящее время нет общепризнанных методов лечения данной категории больных. Тем не менее, эффективная терапия может позволить добиться излечения у ряда таких пациентов, что предотвратит осложнения РМП (кровотечение, дизурия, почечная недостаточность) и смертность от него у данной категории больных.

Область применения — клиническая онкоурология. Предложенный метод лечения может быть рекомендован для внедрения в онкологических диспансерах.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

- химиопрепарат: доксорубицина гидрохлорид 50 мг;
- дистиллированная вода;
- шприц Жане;
- источник постоянного электрического тока (физиотерапевтический аппарат для проведения электрофореза);
- внутрипузырный электрод, состоящий из трехпросветного уретрального катетера Фолея (20–22 Ch) и проводника из медицинской стали (возможно использование металлического проводника от мочеточникового катетера, стента или из нефростомического набора);
- 2 плоских накожных электрода;
- электропроводящие прокладки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Внутрипузырная электрохимиотерапия с доксорубицином показана при соблюдении всех нижеперечисленных условий:

- поверхностный переходно-клеточный РМП (Tis/Ta/T1 N0M0);
- непереносимость или нечувствительность опухоли к стандартной внутрипузырной иммунотерапии БЦЖ, определяемая как:
 - нерезектабельная остаточная опухоль после двух 6-недельных индукционных курсов БЦЖ;
 - рецидив РМП T1N0M0G3 после адьювантной иммунотерапии БЦЖ;
- отказ или функциональная непереносимость радикального хирургического лечения (радикальная цистэктомия);
- отсутствие отдаленных или регионарных метастазов;
- отсутствие уретерогидронефроза;
- отсутствие срочных показаний к цистэктомии: кровотечение, выраженная дизурия с уменьшением емкости мочевого пузыря;
- отсутствие клинически выраженной инфекции мочевых путей;

- достаточная функциональная емкость мочевого пузыря;
- отсутствие экстравезикальных опухолей (почечной лоханки, мочеточника или уретры);
- наличие предшествующей ВПХТ или системной химиотерапии с доксорубицином в анамнезе.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- мышечно-инвазивная опухоль мочевого пузыря (T2 и более);
- отдаленные или регионарные метастазы;
- уретерогидронефроз;
- срочные показания к цистэктомии: кровотечение, выраженная дизурия с уменьшением емкости мочевого пузыря;
- малый функциональный объем мочевого пузыря (< 150 мл);
- клинически выраженная инфекция мочевых путей;
- патология уретры, препятствующая катетеризации мочевого пузыря (стриктура, ложный ход);
- наличие экстравезикальной опухоли (поражение почечной лоханки, мочеточника или уретры);
- наличие предшествующей ВПХТ или системной химиотерапии с доксорубицином в анамнезе;
- гиперчувствительность к доксорубицину;
- сердечная патология в стадии декомпенсации;
- непереходно-клеточное строение опухоли мочевого пузыря (плоскоклеточный рак или аденокарцинома).

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

Лечение начинается не ранее чем через 2–3 недели после предшествующей трансуретральной резекции (ТУР). Больному не следует пить много жидкости накануне инстилляции. На надлобковую область и область крестца крепят 2 плоских электрода (катоды) площадью не менее 60 см² каждый с использованием электропроводящих прокладок, что позволяет снизить плотность тока на коже. В ходе процедуры в асептических условиях мочевого пузыря катетером освобождается от мочи и дважды промывается дистиллированной водой с целью максимального удаления электролитов мочи. В мочевой пузырь по катетеру вводится раствор 50 мг доксорубицина в 150 мл дистиллированной воды. Затем в просвет катетера вводится проводник из медицинской стали (например, металлический проводник от мочеточникового катетера, стента или из нефростомического набора). Наружные электроды (катоды) присоединяются к отрицательному полюсу аппарата для электротерапии, а внутривезикулярный электрод (анод) — к положительному полюсу. Включается электрический ток, и его сила медленно (в течение 1 мин) увеличивается от 5 до 15 мА. Процедура длится 20 мин, после чего мочевого пузыря опорожняется, и уретральный катетер извлекается. Курс лечения состоит из 4–6 процедур с интервалом 7 дней.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Возможные осложнения внутривульварной электрохимиотерапии с доксорубицином:

- химический цистит;
- электрохимический ожог мочевого пузыря;
- обострение сердечно-сосудистой патологии;
- лихорадка;
- гематурия;
- стриктура уретры;
- контрактура мочевого пузыря;
- бактериальный цистит.

Самым частым осложнением внутривульварной электрофореза (ВПЭФ) доксорубицина, отмеченным в 27,3% случаев по данным проспективного исследования, проведенного в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, был химический цистит. Выраженные циститы наблюдались только у 2 больных (9,1%). Вероятность развития химического цистита увеличивается к 4–6-й инстилляции. При развитии учащенного, болезненного мочеиспускания, не купирующегося к очередному сеансу лечения, является показанием к временному прекращению ВПЭФ и назначению противовоспалительного и симптоматического (холинолитики) лечения, что обычно приводит к нормализации мочеиспускания в течение 1–2-х недель. При быстром купировании химического цистита лечение может быть продолжено.

В одном случае (4,5%) наблюдался электрохимический ожог мочевого пузыря. Причиной этого осложнения является контакт внутривульварного электрода со стенкой мочевого пузыря при проведении сеанса ВПЭФ. Клинической картиной электрохимического ожога мочевого пузыря являются симптомы выраженного цистита (дизурия, макрогематурия), рефрактерные к консервативному лечению. При цистоскопии выявляется язвенный дефект слизистой оболочки на дне мочевого пузыря, покрытый фибрином, с выраженным перифокальным отеком и гиперемией. Консервативное противовоспалительное (глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты) и симптоматическое (холинолитики) лечение привело к полному купированию местных симптомов и нормализации цистоскопической картины в течение 2-х недель. **Представляется крайне целесообразной профилактика развития данного осложнения.** Она заключается в недопущении контакта внутривульварного электрода со стенкой мочевого пузыря. Для этого используется достаточный объем заполнения мочевого пузыря раствором доксорубицина (не менее 150 мл). Невозможность заполнения мочевого пузыря таким объемом из-за малой функциональной емкости последнего является противопоказанием к проведению ВПЭФ. Кроме того, в период освоения методики рекомендуется тщательный мониторинг положения внутривульварного электрода с помощью ультразвукового сканирования. При выявлении контакта конца внутривульварного электрода со

стенкой мочевого пузыря необходимо уменьшение длины внутривезикулярной части электрода.

У одного больного (4,5%) на фоне проведения сеансов ВПЭФ произошло обострение сердечно-сосудистой патологии. Учитывая потенциальную возможность системной абсорбции при проведении ВХЭФ и кардиотоксичность доксорубицина, представляется целесообразным ограничить назначение данного препарата у больных с декомпенсированной сердечной патологией.

Необходимо обеспечивать контакт наружных электродов с кожей только через электропроводящую прокладку. При прямом контакте электрода с кожей возможно развитие электрохимического ожога.

Лихорадка, гематурия, стриктура уретры и контрактура мочевого пузыря не наблюдались при ВПЭФ, эти осложнения зарегистрированы при проведении ВПХТ доксорубицином. Тем не менее, мы считаем необходимым указать на эти осложнения как на потенциально возможные. При развитии лихорадки, гематурии или бактериального цистита показано временное прекращение сеансов ВПЭФ доксорубицином. Проводится консервативное лечение, при купировании этих осложнений возможно продолжение курса ВПЭФ. При выраженной гематурии с тампонадой мочевого пузыря показана эндоскопическая эвакуация сгустков из мочевого пузыря.

У двух больных (9,1%) в различные сроки после проведенного курса внутривезикулярных инстилляций доксорубицином развились стриктуры уретры. В одном случае стриктура мембранозного отдела уретры была выявлена во время цистоскопии, выполненной для оценки эффекта лечения. У второго больного данное осложнение вместе со сморщиванием (контрактурой) мочевого пузыря было выявлено через 13 месяцев после окончания лечения. Несмотря на то, что оба осложнения по времени следовали за ВПХТ доксорубицином, установка четкой этиологической связи этих осложнений с ВПХТ доксорубицином затруднена вследствие того, что у обоих больных в анамнезе имеются неоднократные ТУР и (у второго больного) лучевая терапия. Как известно, эти воздействия также могут привести к сморщиванию мочевого пузыря. Тем не менее, мы считаем необходимым указать эти заболевания как потенциальные осложнения ВПХТ. Это обуславливает тщательный отбор больных для внутривезикулярной терапии и использование ВПЭФ по строгим показаниям.