

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



2 марта 2006 г.

Регистрационный № 106-0905

**КОМБИНИРОВАННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ,
РЕЗИСТЕНТНОГО К АНТРАЦИКЛИНАМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЦИСПЛАТИНА, НЕПРЕРЫВНОЙ ИНФУЗИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА,
ЛЕЙКОВОРИНА**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский институт онкологии и
медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.В. Сачивко, канд.
мед. наук Т.В. Ходина

Антрациклиновые антибиотики — одни из наиболее эффективных цитостатических препаратов в лечении рака молочной железы. Они используются как с адьювантной целью, так и для лечения метастатических форм заболевания. Однако имеется группа больных, у которых первоначальное лечение антрациклинами не приводит к достижению эффекта, что позволяет говорить о первичной устойчивости (резистентности) опухоли к данной группе цитостатиков. Резистентность к антрациклинам, как и к другим цитостатическим препаратам, может развиваться и в ходе лечения, когда после достигнутого эффекта опухолевый процесс начинает прогрессировать. Речь идет в таких случаях о вторичной резистентности.

Развитие устойчивости резко ухудшает прогноз. Каждая последующая линия химиотерапии отличается снижением частоты и продолжительности объективных ответов, а ожидаемая продолжительность жизни уменьшается до 6–8 мес. Поэтому проблема выбора метода лечения больных, резистентных к стандартной терапии антрациклинами, далеко не решена.

Наиболее эффективными препаратами при резистентности к антрациклинам в настоящее время считаются таксаны. Хотя частота объективного эффекта при их использовании может достигать 29–43 %, ожидаемая продолжительность эффекта находится в пределах 4–6 мес., что в принципе не решает проблему лечения этих больных. Кроме того, широкое применение препаратов этой группы ограничивается высокой стоимостью.

На протяжении уже более 40 лет одним из активных лекарственных средств при раке молочной железы остается 5-фторурацил. Оправданным представляется метод применения этого препарата в виде постоянной длительной инфузии, что увеличивает вероятность действия цитостатика в наиболее уязвимой фазе клеточного цикла. Токсичность лечения при этом снижается, что позволяет применить более высокие дозы препарата.

Известно также, что противоопухолевая активность 5-фторурацила может повышаться различными другими агентами, в частности фолинатом кальция (лейковорин). Механизм усиления цитотоксического эффекта заключается в

способности фолината кальция действовать на различные этапы метаболизма пиримидинов, в первую очередь путем угнетения активности тимидилатсинтетазы.

Среди доступных противоопухолевых средств, пригодных для лечения больных с развившейся устойчивостью к антрациклинам, заслуживают внимания комплексные соединения платины, обладающие широким спектром противоопухолевого действия. Достоинством этих соединений является достаточно высокая активность при лечении злокачественных опухолей, резистентных к другим цитостатическим препаратам.

Разработанная на основании этих предпосылок схема лечения, включающая цисплатин, лейковорин и 5-фторурацил, апробирована в ходе научного исследования при лечении больных метастатическим раком молочной железы с первичной или развившейся устойчивостью к антрациклинам.

Объективный ответ на лечение зарегистрирован у 23,4 % больных, стабилизация заболевания имела место в 48,9 % случаев. Таким образом, клинически значимый эффект (объективный + стабилизация) составил 72,3 %. Медиана длительности частичного эффекта составила 7 мес. с колебаниями от 4 до 15 мес., стабилизации — 6 мес. (от 3,5 до 21 мес.).

Предложенная методика лечения больных, возможности химиотерапии у которых практически исчерпаны, представляет определенный шанс на продление жизни.

ПОКАЗАНИЕ К ПРИМЕНЕНИЮ

Диссеминированный рак молочной железы с первичной или развившейся в процессе лечения устойчивостью к антрациклинсодержащим схемам.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- 1) физический статус больных > 2 баллов по шкале ECOG;
- 2) возраст > 70 лет;
- 3) сердечная недостаточность II степени;

- 4) дыхательная недостаточность II степени;
- 5) почечная недостаточность;
- 6) нарушение мозгового кровообращения с сохраняющейся органической неврологической симптоматикой;
- 7) острые тромбозы любой локализации;
- 8) желудочно-кишечные кровотечения;
- 9) метастатическое поражение головного мозга;
- 10) язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- цисплатин;
- 5-фторурацил;
- лейковорин;
- 0,9 % раствор хлористого натрия;
- маннитол;
- 7,5 % раствор хлористого калия;
- 25 % раствор сернокислого магния;
- центральный венозный рентгеноконтрастный катетер;
- инфузионный насос.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Поскольку длительное введение растворов и лекарственных препаратов в периферические вены больных сопровождается развитием флебитов и тромбозов, инфузию желательнее осуществлять в крупный венозный ствол. С этой целью перед началом каждого курса полихимиотерапии производят катетеризацию подключичной вены по методу Сельдингера. Правильное положение кончика катетера (место впадения верхней полой вены в правое предсердие) контролируют с помощью рентгенологического исследования.

Постоянное введение всех препаратов и растворов производят с помощью инфузионных насосов. При отсутствии условий для осуществления постоянной непрерывной инфузии 5-фторурацила допустимо введение препарата в периферическую вену через интравенозную канюлю (венфлон). Длительность инфузии при таком методе введения не менее 6 ч.

Схема полихимиотерапии:

Цисплатин 75 мг/м² день 1

Лейковорин 200 мг/м² день 1, 2, 3, 4.

5-фторурацил 750 мг/м² день 1, 2, 3, 4.

Принимая во внимание выраженную нефротоксичность цисплатина, с целью снижения риска острой почечной недостаточности выполняют следующие стандартные рекомендации.

До введения цисплатина:

а) гипергидратация 0,9 % раствором хлористого натрия 800-1000 мл в течение 3–4 ч;

б) назначение хлористого калия 20 мл 7,5 % раствора и сернокислого магния 10 мл 25% раствора на литр инфузируемой жидкости;

в) введение маннитола 10% 200 мл для достижения диуреза 100–150 мл/ч;

г) при отсутствии адекватного диуреза назначение фуросемида 20–40 мг внутрь или внутривенно.

Рассчитанную дозу цисплатина разбавляют в 800 мл 0,9 % раствора хлористого натрия и вводят на протяжении 2 ч.

После введения цисплатина:

а) постгидратация 0,9 % раствором хлористого натрия 800-1000 мл в течение 3–4 часов;

б) назначение хлористого калия 20 мл 7,5 % раствора и сернокислого магния 10 мл 25% раствора на литр инфузируемой жидкости.

Необходимую дозу лейковорина разбавляют в 200 мл 0,9 % раствора хлористого натрия и вводят в течение 2 ч. Сразу же после окончания его введения приступают к инфузии 5-фторурацила. 5-фторурацил разбавляют

также в 0,9 % растворе хлористого натрия и вводят в течение 22 ч. Объем вводимой жидкости во время введения лейковорина и 5-фторурацила составляет 1000 мл/м² в сутки. Осуществляют 2-часовые инфузии лейковорина и 22-часовые инфузии 5-фторурацила на протяжении 4 суток.

Флакон с разведенным 5-фторурацилом должен быть защищен от света путем оборачивания его черной бумагой или светонепроницаемой тканью.

Интервал между курсами полихимиотерапии составляет 3–4 недели. С учетом эффекта лечения проводят до 6 курсов терапии.

ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

1. При катетеризации подключичной вены возможно развитие пневмоторакса вследствие повреждения (ранения) верхушки легкого. Поэтому после каждой катетеризации необходимо рентгенологическое исследование для контроля как положения кончика катетера, так и состояния плевральной полости.

2. Для предупреждения тошноты и рвоты следует использовать антиэметические средства, отдавая предпочтение антагонистам рецепторов серотонина (ондансетрон, трописетрон, гранисетрон). Первый прием (в вену или внутрь) осуществляется за 30 мин до начала инфузии цитостатиков. Назначение антиэметиков для усиления противорвотного эффекта может сочетаться с кортикостероидными гормонами (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон) и седативными средствами.

3. Для предупреждения нефротоксического эффекта введение цисплатина осуществляется на фоне пред- и постгидратации и форсирования диуреза маннитолом (см. выше). До начала лечения обязательно выполняется анализ мочи и определяется клубочковая фильтрация (проба Реберга). В ходе лечения (перед курсом химиотерапии) эти параметры контролируются. Применение цисплатина противопоказано при уровне креатинина в сыворотке крови выше 120 мкмоль/л.

4. Основным мероприятием для предупреждения возможных стоматитов является соблюдение гигиены полости рта. Для лечения язвенно-некротического стоматита может применяться полоскание полости рта антисептическими растворами, 1–2 % раствором перекиси водорода, отваром ромашки, шалфея, коры дуба, зверобоя. Поскольку нередко в возникновении стоматитов значительная роль принадлежит грибковой и герпетической инфекции, целесообразно использовать местно противогрибковые антибиотики и противовирусные средства.

5. Следует помнить, что в редких случаях применение цисплатина может привести к нейро- и ототоксичности. При нейротоксичности I степени (классификация ВОЗ) дозу препарата следует уменьшить, а при II–III степени лечение платиновыми препаратами прекращается. Для лечения используют витамины группы В, прозерин.