

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть
23 марта 2007 г.
Регистрационный № 153-1105

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУ «Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии», УЗ «9-я городская клиническая больница»

АВТОРЫ: д-р мед. наук А.Л. Усс, д-р мед. наук В.А. Змачинский, канд. мед. наук Д.Г. Цвирко, канд. мед. наук Н.Ф. Миланович, канд. мед. наук Д.В. Маринич, Е.В. Дзюба

Минск 2007

Эффективность лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) может быть повышена в результате применения препаратов интерферона- α , ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Высокая стоимость указанных методов лечения требует их рационального использования с учетом возможной резистентности пациентов в различных фазах заболевания к противоопухолевым препаратам.

Доля резистентных к интерферону- α и иматинибу пациентов даже в хронической фазе составляет 25 и 5% соответственно и повышается в продвинутых фазах заболевания. Минимизация затрат на неэффективное применение дорогостоящих препаратов возможна при предварительном тестировании опухолевых клеток пациентов *in vitro* на чувствительность к противоопухолевым препаратам, поскольку клинически результаты терапии в хронической фазе заболевания могут быть оценены лишь через 3-12 месяцев лечения.

Инструкция предназначена для применения в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий; специализированных (гематологических) отделениях областных больниц при адекватном обеспечении необходимыми препаратами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Хронический миелолейкоз у взрослых в начальной и продвинутых фазах, включая первично- и вторичнорезистентные к цитостатической терапии формы заболевания.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА У ВЗРОСЛЫХ

1. Хроническая фаза заболевания:

- возраст до 45 лет, наличие HLA-совместимого родственного донора – аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в первые 6-12 месяцев после установления диагноза;

- все остальные пациенты – препараты интерферона- α при наличии чувствительности *in vitro*;

- при отсутствии чувствительности *in vitro*, непереносимости, отсутствии либо утрате клинического эффекта интерферона- α – иматиниб (при наличии чувствительности *in vitro*);

- при отсутствии чувствительности к иматинибу *in vitro* – цитостатическая полихимиотерапия;

- при отсутствии либо утрате клинического эффекта иматиниба – повышение дозы препарата после контроля чувствительности *in vitro*;

- при утрате чувствительности *in vitro*, отсутствии клинического эффекта высоких доз иматиниба – цитостатическая полихимиотерапия.

2. Продвинутое фазы заболевания:

- при наличии чувствительности *in vitro* – высокие дозы иматиниба;

- при отсутствии чувствительности *in vitro*, при отсутствии либо утрате клинического эффекта – цитостатическая полихимиотерапия.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА

1. Лечение препаратами интерферона-α

Лечение препаратами интерферона-α назначается пациентам, клетки которых чувствительны к нему *in vitro*. Препарат применяется при уровне лейкоцитов менее $10 \times 10^9/\text{л}$. Тем пациентам, у которых лейкоциты выше $10 \times 10^9/\text{л}$, накануне проводится циторедуктивная терапия гидроксимочевинной.

Схема назначения интерферона-α

3 МIU/м²/день подкожно 3 раза в неделю – 1 неделя;

6 МIU/м²/день подкожно 3 раза в неделю – 1 неделя;

5 МIU/м²/день подкожно 3 раза в неделю – 2 недели;

5 МIU/м²/день подкожно ежедневно до достижения гематологической ремиссии.

При достижении клинко-гематологической ремиссии больному назначается поддерживающая терапия интерфероном-α в дозе 3 МIU 2-3 раза в неделю с параллельной терапией гидроксимочевинной в дозе, достаточной для поддержания клинко-гематологической ремиссии заболевания.

Пациентам в хронической фазе ХМЛ из группы среднего риска, а также пациентам с прогрессией заболевания на фоне монотерапии интерфероном-α должен быть назначен комбинированный протокол лечения, включающий интерферон-α и малые дозы цитарабина. Цитарабин назначается в дозе 20 мг/м² 2 раза в день подкожно в течение 10 дней каждого месяца.

Интерферон-α должен быть отменен:

- при отсутствии полной гематологической ремиссии через 3 месяца от начала терапии;
- при отсутствии цитогенетической ремиссии через 12 месяцев от начала терапии;
- при наличии побочных эффектов терапии 3 и 4 степеней;
- при прогрессии заболевания.

Показания:

- хронический миелолейкоз в хронической фазе у пациентов в возрасте до 60 лет с низким и средним риском.

Мониторинг в процессе лечения:

- общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и тромбоцитами 1 раз в 10 дней до достижения гематологической ремиссии, затем 1 раз в месяц;
- биохимический анализ крови 1 раз в месяц;
- цитогенетическое исследование клеток костного мозга 1 раз в 6 месяцев.

Сопроводительная терапия:

- гидроксимочевина в дозе 20 мг/кг массы тела.

2. Лечение иматинибом

Иматиниб назначается пациентам с ХМЛ в хронической фазе, а также в фазах акселерации и бластного криза при наличии чувствительности лейкозных клеток к препарату *in vitro*. Доза иматиниба определяется фазой заболевания.

В хронической фазе заболевания проводится монотерапия иматинибом в начальной суточной дозе 400 мг.

В фазах акселерации и бластного криза начальная суточная доза составляет 600 мг.

Суточная доза иматиниба должна быть увеличена с 400 до 600 мг в хронической фазе ХМЛ и с 600 до 800 мг в фазах акселерации или бластного криза в случае:

- отсутствия полной гематологической ремиссии через 3 месяца от начала терапии или снижения уровня первоначально полученного ответа;
- отсутствия малой цитогенетической ремиссии через 6-12 месяцев от начала терапии или снижения уровня первоначально полученного ответа;
- прогрессии заболевания.

Доза иматиниба должна быть снижена или прием его отменен в случае:

- гематологической токсичности >3 степени;
- негематологической токсичности >2 степени.

В фазах акселерации и бластного криза иматиниб может применяться не только в виде монотерапии, но и в сочетании с цитостатическими препаратами.

Таблица 1

Взаимодействие гливека с химиотерапевтическими препаратами

Препарат	Синергизм	Аддитивный эффект	Антагонизм
Цитарабин	√		
Карбоплатин	√		
Кортикостероиды	√		
Этопозид	√		
Идарубицин	√		
Интерферон-α	√		
Митоксантрон	√		
Винкристин	√		
Бусульфан		√	
Даунорубицин		√	
Доксорубицин		√	
Флюдарабин		√	
Гидроксимочевина			√
Метотрексат			√

3. Цитостатическая полихимиотерапия

Цитостатическая полихимиотерапия применяется у резистентных (первично или вторично) больных ХМЛ, преимущественно в продвинутых стадиях заболевания. Предварительная оценка химиочувствительности опухолевых клеток *in vitro* позволяет оптимизировать выбор программы полихимиотерапии.

Таблица 2

Схемы цитостатической полихимиотерапии больных ХМЛ

Цитарабин – 100 мг/м ² в/в, день 1-7; Даунорубицин – 40 мг/м ² в/в, день 1-3; Преднизолон – 40 мг/м ² в/в, в/м, день 1-7.
Цитарабин – 100 мг/м ² в/в, день 1-7; Даунорубицин – 40 мг/м ² в/в, день 1-3; Винкристин – 1,5 мг в/в, день 1-8.
Циклофосфамид – 400 мг/м ² , в/в, день 1-5; Винкристин – 1,4 мг/м ² в/в, день 1; Преднизолон – 40 мг/м ² внутрь, день 1-5; Даунорубицин – 40 мг/м ² в/в, день 1.
Цитарабин – 3 г/м ² в/в каждые 12 ч в течение 3 дней; Митоксантрон – 5 мг/м ² в/в в течение 5 дней.
Цитарабин – 1 г/м ² в/в каждые 12 ч в течение 5 дней; Митоксантрон – 12 мг/м ² в/в в течение 3 дней; Этопозид – 100 мг/м ² в/в каждые 12 ч в течение 5 дней.
Циклофосфамид – 50 мг/м ² каждые 8 ч в/в, 4 дня; Винкристин – 2 мг в/в 1-й день; Цитарабин – 50 мг/м ² струйно через каждые 8 ч, 4 дня; Преднизолон – 60 мг/м ² per os 4 дня.
Винкристин – 1,5-2 мг/м ² в/в, 1 и 8 день; Даунорубицин – 40 мг/м ² в/в, 1, 2, 3 день; Преднизолон – 40 мг/м ² внутрь или 120 мг/м ² , в/в, 1-8 дни.
Меркаптопурин – 100 мг внутрь 1-30 день; Метотрексат – 10 мг/м ² внутрь раз в 4 дня; Преднизолон – 40 мг/м ² внутрь 1-30 день.
Даунорубицин – 120 мг/м ² в/в в 1 день; Цитарабин – 1,5 г/м ² /сут, непрерывная инфузия в течение 4 дней; Метилпреднизолон – 100 мг/сутки в течение 5 дней; КСФ с 5 дня терапии.

4. Аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток

Протокол кондиционирования включает комбинацию бусульфана и циклофосфамида.

Бусульфан в суточной дозе 4 мг/кг массы тела больного назначается в течение 4 дней (с -7 до -4).

Циклофосфамид в суточной дозе 60 мг/кг массы тела больного, назначается в течение последующих 2 дней (с -3 до -2) в виде однократной внутривенной инфузии (препарат растворяли в 200 мл воды для инъекций).

Мониторинг состояния больных

Высокодозная химиотерапия, обладая высокой цитостатической и иммуносупрессивной активностью, вызывает токсические эффекты, что требует обязательного динамического наблюдения за состоянием органов и систем организма.

С целью минимизации токсических осложнений на основе данных литературы и собственного опыта разработан алгоритм мониторингового наблюдения за состоянием больного при проведении протокола кондиционирования и в последующем нейтропеническом периоде, включающий:

- 1) анализ крови общий – ежедневно;
- 2) анализ мочи общий – ежедневно;
- 3) биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин) – ежедневно;
- 4) уровень электролитов (К, Na, Ca, Mg), глюкозы в плазме – ежедневно, при необходимости – 3 раза в сутки;
- 5) температура тела, пульс, артериальное давление, частота дыхания, центральное венозное давление – 4-6 раз в сутки;
- 6) вес больного – 1-2 раза в сутки;
- 7) подсчет массы съеденной пищи и объема выпитой жидкости за сутки – ежедневно;
- 8) суточный диурез – ежедневно;
- 9) стул – объем и кратность в течение суток – ежедневно;
- 10) ЭКГ – при поступлении и по показаниям;
- 11) рентгенография органов грудной полости – по показаниям;
- 12) маркеры гепатитов В, С до ТГСК и по показаниям;
- 13) маркеры ЦМВ; ЭВВ; вируса простого герпеса по показаниям;
- 14) бактериологическое исследование – посевы из 7 эпитопов (зев; надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области; область препуциального кольца или влагиалища; ануса) – 1 раз в неделю.

Сопроводительная терапия и профилактика осложнений

1. Гемокомпонентная трансфузионная терапия с облучением компонентов и использованием антилейкоцитарных фильтров.
2. Профилактика инфекционных осложнений бактериальной, вирусной и грибковой природы, профилактика катетер-ассоциированных инфекций.
3. Профилактика геморрагического цистита.
4. Профилактика острой реакции «трансплантат-против-хозяина».
5. Профилактика отторжения трансплантата.
6. Гастропротективная терапия.
7. Противорвотная терапия.
8. Профилактика веноокклюзионной болезни.