

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

_____ Р.А. Часнойть

23 марта 2007 г.

Регистрационный № 166-1105

**ПРИМЕНЕНИЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПУРИНОВЫХ АНАЛОГОВ
В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ
ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический
центр гематологии и трансфузиологии»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. А.И. Свирновский, К.В. Сальников, Н.Д.
Волковец, Т.А. Евстратенко, В.В. Смольникова, А.В. Бакун, И.Б. Тарас, Т.Н.
Башманова, Л.В. Лазаренко

Минск 2007

Появление новых отечественных препаратов класса аналогов пуриновых нуклеозидов – лейкладина (кладрибин, соответствует импортному леустатину) и флударабела (флударабин, соответствует флударе), способных преодолевать известные механизмы резистентности опухолевых клеток при хронических лимфопролиферативных заболеваниях (ХЛЗ), – позволило разработать эффективные методы лечения ХЛЗ на их основе в комбинациях с уже известным и длительное время применяющимся отечественным препаратом – циклофосфаном.

Инструкция предназначена для специализированных гематологических отделений. Лечение необходимо выполнять под наблюдением специалистов, имеющих опыт в проведении полихимиотерапии и купировании сопровождающих ее состояний.

Комбинированная схема лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза (В-ХЛЛ) и макроглобулинемии Вальденстрема (МВ) на основе лейкладина

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Верифицированный диагноз В-ХЛЛ (II-IV ст. по Rai или В и С по Binet);
- неэффективность терапии или прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии алкилирующими соединениями (хлорамбуцил, циклофосфан);
- формы В-ХЛЛ с аутоиммунными осложнениями (гемолитическая анемия и/или тромбоцитопения);
- МВ (в качестве терапии выбора).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Возраст старше 80 лет;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- панцитопения;
- снижение количества CD4 лимфоцитов менее 700 клеток в мкл;
- поражение периферической нервной системы;
- острые инфекционные процессы;
- сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации;
- беременность, кормление грудью;
- индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов.

Лейкладин – назначается в дозе 0,1 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии в течение 3 дней. Рассчитанную дозу препарата разводят в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор

стабилен при комнатной температуре в течение 24 ч. Использовать для разведения 5% раствор глюкозы не рекомендуется.

Циклофосфан – назначается в дозе 250 мг/м²/сут в виде 30-минутной внутривенной инфузии в течение 3 дней. Рассчитанную дозу препарата разводят в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор стабилен при комнатной температуре в течение 24 ч.

Преднизолон – назначается в дозе 30 мг/м²/сут per os в течение 3 дней.

Данная схема предполагает проведение 6 курсов. Интервал между ними составляет 28 дней, но при отсроченном восстановлении гемопоэза или развитии осложнений может удлиняться до 42-48 дней.

Указания по клинико-лабораторному мониторингу пациентов

- Миелосупрессия является одним из основных проявлений токсичности лейкладина. Оценка гемопоэза по общему анализу крови должна производиться не реже 1 раза в неделю (при необходимости чаще). Одним из нежелательных, но прогнозируемых проявлений токсичности, является значительное угнетение числа CD4-лимфоцитов. В связи с этим рекомендуется проводить количественный анализ их содержания в периферической крови 1 раз в 3-4 мес. в процессе лечения и в течение 1 года после завершения лечения.

- У 50-60 % пациентов может отмечаться гипертермия на фоне введения лейкладина, не связанная с инфекционными осложнениями, однако больные должны тщательно обследоваться на предмет развития инфекций.

- Нейротоксичность лейкладина требует регулярного обследования пациентов с целью выявления возможных признаков неврологических побочных эффектов.

- На момент начала терапии, особенно в случаях, когда ожидается лизис значительной клеточной массы, должны быть предприняты профилактические меры во избежание гиперурикемии и гиперурикозурии, которая может вызвать острую почечную недостаточность.

Монокомпонентные схемы лечения волосатоклеточного лейкоза (ВКЛ) на основе лейкладина

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ВКЛ;
- рецидив заболевания после ранее проведенного лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Возраст старше 80 лет;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- тяжелое поражение периферической нервной системы;
- сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации;

- беременность, кормление грудью;
- индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов.

Курс непрерывного 7-дневного введения лейкладина

Лейкладин – назначается в дозе 0,09 мг/кг/сут в виде 24-часовой непрерывной внутривенной инфузии в течение 7 дней. Рассчитанную дозу препарата разводят в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор стабилен при комнатной температуре в течение 24 ч. Использовать для разведения 5% раствор глюкозы не рекомендуется.

Данная схема предполагает проведение 1 курса. В случае, если ремиссия не достигнута, возможно проведение еще одного идентичного курса после восстановления гемопоэза.

Курс еженедельного введения лейкладина

Лейкладин – назначается в дозе 0,09 мг/кг/сут в виде 2-часовой внутривенной инфузии 1 раз в 7 дней, суммарно – 7 введений. Рассчитанную дозу препарата разводят в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор стабилен при комнатной температуре в течение 24 часов. Использовать для разведения 5% раствор глюкозы не рекомендуется.

Данная схема предполагает проведение 1 курса. В случае, если ремиссия не достигнута, возможно проведение еще одного идентичного курса после восстановления гемопоэза. В данном режиме терапию можно проводить в амбулаторных условиях.

Указания по клинико-лабораторному мониторингу пациентов

- Миелосупрессия является одним из основных проявлений токсичности лейкладина. Оценка гемопоэза по общему анализу крови должна производиться не реже 1 раза в неделю (при необходимости чаще). Одним из нежелательных, но прогнозируемых проявлений токсичности, является значительное угнетение числа CD4-лимфоцитов. В связи с этим рекомендуется проводить количественный анализ их содержания в периферической крови 1 раз в 3-4 мес. в процессе лечения и в течение 1 года после завершения лечения.

- У 50-60 % пациентов может отмечаться гипертермия на фоне введения лейкладина, не связанная с инфекционными осложнениями, однако больные должны тщательно обследоваться на предмет развития инфекций.

- Нейротоксичность лейкладина требует регулярного обследования пациентов с целью выявления возможных признаков неврологических побочных эффектов.

- На момент начала терапии, особенно в случаях, когда ожидается лизис значительной клеточной массы, должны быть предприняты профилактические меры во избежание гиперурикемии и гиперурикозурии, которая может вызвать острую почечную недостаточность.

Комбинированная схема лечения В-клеточного хронического лимфолейкоза на основе флударабела

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Верифицированный диагноз В-ХЛЛ (в качестве терапии выбора);
- неэффективность или прогрессия заболевания на фоне проводимой терапии алкилирующими соединениями (хлорамбуцил, циклофосфан).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Возраст старше 80 лет;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- печеночная недостаточность;
- панцитопения;
- острые инфекционные процессы;
- сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации;
- беременность, кормление грудью;
- индивидуальная непереносимость препарата или его компонентов.

Флударабел – назначается в дозе 25 мг/м²/сут в виде 30-минутной внутривенной инфузии в течение 3 дней. Рассчитанную дозу препарата разводят в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Приготовленный раствор стабилен при комнатной температуре в течение 24 ч.

Циклофосфан – назначается в дозе 250 мг/м²/сут в виде 30-минутной внутривенной инфузии в течение 3 дней. Рассчитанную дозу препарата разводят в 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Дексаметазон – назначается в дозе 3 мг/м²/сут per os в течение 3 дней.

Данная схема предполагает проведение 6 курсов лечения. Интервал между ними составляет 28 дней, но при отсроченном восстановлении гемопоэза или развитии осложнений может удлиняться до 42-48 дней.

Указания по клинико-лабораторному мониторингу пациентов

- Экскреция почками имеет важное значение для элиминации флударабела. Если существует подозрение на ухудшение функции почек или возраст пациента более 70 лет, следует определить клиренс креатинина. Если клиренс креатинина находится в пределах 30-70 мл/мин, доза должна быть снижена на 50%. Назначение флударабела противопоказано, если клиренс креатинина составляет менее 30 мл/мин.

- На момент начала терапии, особенно в случаях, когда ожидается лизис значительной клеточной массы, должны быть предприняты профилактические меры во избежание гиперурикемии и гиперурикозурии, которая может вызвать острую почечную недостаточность.

- Миелосупрессия является одним из основных проявлений токсичности флударабела. Оценка гемопоэза по общему анализу крови должна производиться не реже 1 раза в неделю (при необходимости чаще).

- Пациенты должны регулярно обследоваться на предмет появления признаков неврологических побочных эффектов.

Результаты собственных исследований и данные международных исследовательских групп по лечению ХЛЗ пуриновыми аналогами свидетельствуют:

1. Программы лечения В-ХЛЛ на основе флударабела (флудары) на сегодняшний день являются наиболее эффективными, что делает этот цитостатик препаратом 1-й линии.

2. Программы лечения В-ХЛЛ на основе лейкладина (леустатина), практически не уступая по эффективности таковым с использованием флударабела, характеризуются более выраженной миело- и иммуносупрессией и являются программами 2-й линии терапии.

3. Для лечения таких нозологических форм, как ВКЛ и МВ, лейкладин, показавший высокую эффективность, является препаратом 1-й линии.

Перед назначением терапии желательно проведение лабораторных исследований с помощью теста с метилтиазолтетразолием, характеризующего жизнеспособность клеток-мишеней в условиях контакта с цитостатическими препаратами (МТТ-тест), для определения чувствительности лейкозных клеток *in vitro* к различным цитостатическим препаратам с последующим применением отобранных сочетаний препаратов для лечения пациентов. Определение *in vitro* индивидуальной чувствительности к терапии при возможности может осуществляться в соответствии с инструкцией по применению «Определение индивидуальной чувствительности к химиотерапии при В-клеточном хроническом лимфоцитарном лейкозе» № 125-1102 от 13.02.2003 г.