

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ В. А. Ходжаев

30 октября 2009 г.

Регистрационный № 191-1208

**ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ
СКЛЕРОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ
ТЕРАПИИ С ПОДДЕРЖКОЙ АУТОЛОГИЧНОЙ
ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ
КЛЕТОК**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Республиканский центр трансплантологии и клеточных биотехнологий
УЗ «9-я городская клиническая больница»

АВТОРЫ:

д-р мед. наук, проф. А.С. Федулов,
д-р мед. наук, проф. А.Л. Усс,
д-р мед. наук, проф. В.А. Змачинский,
канд. мед. наук А.В. Борисов,
канд. мед. наук Н.Ф. Миланович,
Л.С. Дражина,
А.Г. Байда,
канд. мед. наук П.Б. Мицкевич,
Я.М. Мотузова,
В.В. Смольникова,
М.Ф. Минзер,
Е.Е. Черныш,
Н.С. Соловьева

Минск 2008

Инструкция содержит клинические рекомендации по лечению лиц с фармакорезистентными формами рассеянного склероза (РС). Технология основана на применении режима высокодозной химиотерапии по схеме BEAM с последующей поддержкой аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток. Клинические рекомендации включают алгоритм отбора пациентов, программу предварительной иммунокорректирующей терапии, технологию мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, высокодозной химиотерапии, аутологичной трансплантации, сопроводительной терапии, мониторинга состояния пациентов с рассеянным склерозом.

Инструкция рассчитана на неврологов, гематологов, трансплантологов.

Область применения: неврология, трансплантология. Уровень внедрения: специализированные отделения.

Инструкция разработана в рамках темы-задания 01.32: Государственной научно-технической программы: «Лечебные и диагностические технологии» (№ гос. рег. 20047431).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Подтвержденный клинически и по данным магнитно-резонансной томографии диагноз РС с ухудшением неврологического статуса за последний год > 1 баллов по шкале EDSS (оценка степени выраженности неврологических нарушений по шкале EDSS).
2. Отсутствие эффекта от предшествующей комбинированной терапии.
3. Возраст от 18 до 45 лет.
4. Нормальные возрастно-половые показатели клинико-лабораторного обследования.
5. Способность к самообслуживанию и передвижению в пространстве без посторонней помощи.
6. Достаточная мотивация пациента.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Беременность, кормление грудью.
2. Тяжелые сопутствующие заболевания (застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, кровотечения, психические нарушения, декомпенсированный сахарный диабет, физическая несостоятельность, кахексия);
3. Выраженные отклонения от нормальных возрастно-половых показателей.
4. Угрожающие жизни кровотечения.
5. Тяжелые психические нарушения.
6. Сопутствующие онкологические заболевания.
7. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса придаточных пазух носа.
8. Наличие острого либо обострение хронического воспалительного процесса в полости рта.

ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕТОДА

Перечень необходимых клинико-лабораторных исследований

Необходимые обследования для пациентов, проходящих лечение по предложенной методике изложены в таблице 1.

Таблица 1

Перечень клинико-лабораторных обследований при подготовке к высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

1	Общий анализ крови
2	Биохимический анализ крови
3	Общий анализ мочи
4	Коагулограмма
5	Сахарная кривая (проба на толерантность к глюкозе)
6	УЗИ органов брюшной полости
7	R-графия органов грудной клетки
8	ФГДС
9	Осмотр стоматолога
10	Осмотр отоларинголога
11	ЭКГ
12	Осмотр гинеколога (для женщин)
13	УЗИ органов малого таза (для женщин)
14	Вирусологическое исследование (гепатит В, С)
15	RW, СПИД
16	ЭхоКГ
17	МРТ головного мозга с контрастным усилением
18	МРТ спинного мозга с контрастным усилением
19	Вызванные потенциалы (зрительные, аурикулярные, сомато-сенсорные, транскраниальная магнитная стимуляция)

Программа основного протокола

Программа основного протокола терапии состоит из 4-х этапов:

1. Лечение препаратом лейклядин (два последовательно проводимых курса).
2. Мобилизация и сбор стволовых гемопоэтических клеток крови.
3. Иммуноаблативная терапия с аутологичной трансплантацией аутологичных стволовых гемопоэтических клеток крови (АТГСК).
4. Сопроводительная (посттрансплантационная) терапия.

Программа высокодозной химиотерапии с использованием режима BEAM-CSA

Иммуноаблативную терапию с использованием протокола BEAM-CSA проводят не позднее 3-х мес. после окончания второго курса иммуносупрессивной терапии лейкладином.

Подготовка пациента к АТГСК

Начиная с момента проведения режима кондиционирования (предтрансплантационного протокола иммуносупрессивной терапии) необходимо соблюдение следующих условий:

1. Изоляция пациента в ламинарном боксе.
2. Проведение постоянного клинического и лабораторного мониторинга.
3. Наличие тоннелированного под кожей многолинейного (многопросветного) центрального венозного катетера.
4. Введение медикаментов с использованием инфузионных насосов.

Режим иммуноаблативной терапии

Перед выполнением трансплантации аутологичных ГСК всем пациентам проводится курс ВХТ по схеме BEAM-CSA, включающий в себя цитостатические препараты — кармустин (BCNU), этопозид (VP-16), цитарабин, мелфалан. С целью снижения активности цитокинов назначали циклоспорин (табл.2).

Таблица 2

Схема проведения химиотерапии BEAM-CSA

Препарат	Суточная доза	Способ введения	День введения
BCNU	300 мг/м ²	Внутривенно	-7
Этопозид	100 мг/м ² x 2 раза	Внутривенно	-6,-5,-4,-3
Цитарабин	100 мг/м ² x 2 раза	Внутривенно	-6,-5,-4,-3
Мелфалан	140 мг/м ²	Внутривенно	-2
Циклоспорин	50 мг/м ²	Внутривенно	-7,-6,-5,-4,-3

Последовательность введения препаратов следующая:

день -7

- препарат — BCNU (кармустин)
- доза на 1 введение — 300 мг/м²
- суточная доза — 300 мг/м²
- кратность введения — 1 раз/сут.
- методика приготовления препарата — флакон (100 мг) растворяют в 3 мл прилагаемого растворителя, а затем в глюкозе 5%–200 мл или хлориде натрия 0,9%–200мл
- способ введения — внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч

дни -6, -5, -4, -3

1. препарат – этопозид
- доза на 1 введение — 100 мг/м²

- суточная доза — 200 мг/м²
- кратность введения — 2 раза/сут., через 12 ч
- методика приготовления препарата — растворяют в глюкозе 5%–400мл или хлориде натрия 0,9%–400мл. Максимальная концентрация 1 мг/мл. Раствор готовится перед введением.
- способ введения — внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч

2. препарат — цитарабин

- доза на 1 введение — 100 мг/м²
- суточная доза — 200 мг/м²
- кратность введения — 2 раз в сутки, через 12 часов
- методика приготовления препарата — растворяют в прилагаемом растворителе, затем в глюкозе 5%–200 мл или хлориде натрия 0,9%–200 мл.
- способ введения — внутривенная инфузия со скоростью 200 мл/ч

день -2

- препарат — *мелфалан*
- доза на 1 введение — 140 мг/м²
- суточная доза — 140 мг/м²
- кратность введения — 1 раз в сутки
- методика приготовления препарата — растворяют в прилагаемом растворителе, а затем в S.NaCl 0,9%- до 50мл
- способ введения — внутривенная инфузия со скоростью 50 мл/ч

дни -7-6, -5, -4, -3,-2

1. препарат - *циклоспорин*

- доза на 1 введение — 25 мг/м²
- суточная доза — 50 мг/м²
- кратность введения — 2 раза/сут., через 12 ч
- методика приготовления препарата — растворяют в глюкозе 5%–200 мл. Раствор готовят перед введением.
- способ введения — внутривенная инфузия со скоростью 100 мл/ч

Пациентам, проходящим лечение по разработанной методике, необходимо проводить сопроводительную терапию с целью предотвращения и/или купирования осложнений высокодозной химиотерапии.

Сопроводительная терапия

1. Профилактика инфекционных осложнений:

- Гросептол (бисептол, ко-тримоксазол) 480 мг — 1 таблетка в день с –14 по +30 (профилактика пневмоцистной пневмонии)
- Нистатин (амофоморонал, фунгизон, дифлюкан и др.) в профилактических дозировках для предупреждения грибковых инфекций
- Норфлоксацин (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) в дозе 500 мг в день в 2 приема для профилактики бактериальной инфекции

2. Гастропротекция:

Циметидин (ранитидин, омепразол, фамоцид и др.) внутрь в профилактических дозах с -7 дня до восстановления показателей гемопоэза.

3. Дезинтоксикационная терапия:

Физиологический раствор 0,9%, раствор глюкозы 5%, раствор Рингера — 3 л/м²/день с 30 мМ КСl внутривенно капельно. Скорость инфузии 200–300 мл/ч

Мониторинг состояния пациентов

Высокодозная химиотерапия, обладая значительной 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 мониторинга состояния пациента в течение проведения протокола кондиционирования и последующего нейтропенического периода, включающий:

1. Анализ крови общий — ежедневно.
2. Анализ мочи общий — ежедневно.
3. Биохимический анализ крови (билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин) — ежедневно.
4. Уровень электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}), глюкозы в плазме — ежедневно, при необходимости — 3 раза/сут.
5. Температура тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания, центральное венозное давление — 4–6 раз/сут.
6. Вес пациента — 1–2 раза/сут.
7. Подсчет массы съеденной пищи и объема выпитой жидкости за 1 сут. — ежедневно.
8. Суточный диурез — ежедневно.
9. Стул — объем и кратность в течение суток — ежедневно.
10. ЭКГ — при поступлении в отделение трансплантации и по показаниям.
11. Рентгенография органов грудной полости — по показаниям.
12. Маркеры гепатитов В, С — по показаниям.
13. Маркеры ЦМВ; ЭБВ; вируса простого герпеса — по показаниям.
14. Бактериологическое исследование — посевы из 7 эпитопов (зев; надключичная, подмышечная, паховая, перианальная области; область препуциального кольца или влагалища; ануса) — 1 раз в неделю;

Размораживание и реинфузия (трансплантация) гемопозитических стволовых клеток

В день трансплантации (*день 0*) пакеты с замороженными ГСК, находящиеся в емкости с жидким азотом, доставляют с палату, где их размораживают в водяной бане при температуре 43°C.

Непосредственно после размораживания взвесь гемопоэтических клеток инфузируют шприцами емкостью 50 мл в центральный венозный катетер медленно струйно или быстро капельно не более чем за 10 мин.

В связи с низкой температурой инфузируемой смеси и угрозой развития осложнений проводят аппаратный мониторинг показателей деятельности сердечно-сосудистой системы. В большинстве случаев на введении охлажденной клеточной взвеси наблюдают брадикардию, несмотря на предварительное введение атропина. В отдельных случаях наблюдают следующие осложнения: одышка, кашель, тошнота, рвота, кожная реакция по типу эритемы, артериальная гипертензия, гиперсаливация. Реинфузия размороженных ГСК часто сопровождается незначительным гемолизом, требующим контроля уровня гемоглобина и эритроцитов крови, а также выполнение серии общих анализов мочи (для определения присутствия в ней свободного гемоглобина).

Кратность введения ГСК определяется максимально переносимой дозой ДМСО при введении размороженной клеточной взвеси, которая не должна превышать 1 г/кг/сут. Если суточная доза ДМСО превышает максимально допустимую, пакеты с ГСК делят на несколько введений в соответствии с допустимой суточной нормой ДМСО.

Наблюдение за страдающим рассеянным склерозом после АТГСК

В посттрансплантационном периоде пациент нуждается в мониторинге как функционального состояния жизненно важных систем организма, так и неврологического статуса.

Таблица 3

Рекомендуемый режим мониторинга клинико-лабораторных показателей у страдающего рассеянным склерозом в посттрансплантационном периоде

Клинико-лабораторный показатель	Продолжительность периода мониторингования (мес.)	Кратность	Примечание
Общий анализ крови	12	1 раз в 4 мес.	Далее — по показаниям
Биохимический анализ крови	12	1 раз в 4 мес.	Далее — по показаниям
Общий анализ мочи	12	1 раз в 4 мес.	Далее — по показаниям
Коагулограмма	12	-	По показаниям
Осмотр невролога	36	1 раз в 4 мес.	Далее — в соответствии с действующими стандартами лечения РС

ЭКГ	12	1 раз в 6 мес.	Далее — по показаниям
R-графия органов грудной клетки	12	–	По показаниям
ФГДС	12	–	По показаниям
УЗИ органов брюшной полости	12	–	По показаниям
МРТ головного мозга с контрастом	36	1 раз в 12 мес.	По показаниям
МРТ спинного мозга с контрастом	36	1 раз в 12 мес.	По показаниям
Вызванные потенциалы	36	1 раз в 12 мес.	По показаниям