



ЗАГАД

ПРИКАЗ

31.05.2012 № 662

г. Минск

г. Минск

Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения отдельных гематологических заболеваний и протоколов медицинской реабилитации пациентов с гемофилией А и В

На основании Закона Республики Беларусь от 18 июня 1993 года «О здравоохранении» в редакции Закона Республики Беларусь от 20 июня 2008 года, Положения о Министерстве здравоохранения Республики Беларусь, утвержденного постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 28 октября 2011 г. № 1446 «О некоторых вопросах Министерства здравоохранения и мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 11 августа 2011 года № 360»,

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить:

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом согласно приложению 1 к настоящему приказу;

клинический протокол лечения пациентов с множественной миеломой с помощью высокодозной химиотерапии с тандемной аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток согласно приложению 2 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови согласно приложению 3 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с болезнью Виллебранда согласно приложению 4 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов в возрасте старше 18 лет с миелодиспластическим синдромом согласно приложению 5 к настоящему приказу;

клинический протокол диагностики и лечения пациентов с нарушениями свертывания крови в случае получения антикоагулянтной

и В согласно приложению 7 к настоящему приказу.

2. Начальникам управлений здравоохранения областных исполнительных комитетов, председателю комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета, руководителям государственных организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Республики Беларусь, руководителям ведомственных организаций здравоохранения обеспечить проведение диагностики и лечения заболеваний в соответствии с клиническими протоколами, указанными в пункте 1 настоящего приказа.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Первого заместителя Министра Пиневича Д.Л.

Министр

В.И.Жарко

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ диагностики и лечения пациентов с хроническим миелолейкозом

ГЛАВА 1 ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «хронический миелоидный лейкоз» (далее-ХМЛ) предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения.

2. Возрастная категория: взрослое население.

3. Наименование нозологической формы заболевания (шифр по МКБ-10): хронический миелоидный лейкоз – С92.1;

4. Определение: ХМЛ – злокачественная опухоль из ранних кроветворных предшественников, клональный маркер которой обнаруживается в клетках 3 миелоидных линий, а также в Т- и В-лимфоцитах.

5. Эпидемиология ХМЛ.

Заболеваемость ХМЛ составляет 1-1,5 случая на 100 000 населения в год, оставаясь стабильной на протяжении последних 50 лет. Медиана возраста составляет 50 лет, у детей классический ХМЛ составляет 1-2% от всех лейкозов (у взрослых – около 20%). Заболеваемость несколько выше у мужчин (50-60%), чем у женщин. Единственным известным этиологическим фактором является ионизирующая радиация.

ГЛАВА 2 СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6. Для ХМЛ характерно трехфазное течение – хроническая фаза, фаза акселерации и бластный криз; у 50% пациентов хроническая фаза трансформируется непосредственно в бластный криз.

6.1. Более чем у 85% пациентов заболевание выявляется в хронической фазе. Продолжительность хронической фазы варьирует от 3 до 6 лет (медиана 4,2 года). Трансформация хронической фазы в первые 2 года после установления диагноза маловероятна (в последующем ее вероятность составляет 20-25% в год).

6.2. Фаза акселерации характеризуется нарастанием гематологиче-

ских и клинических проявлений заболевания (лейкоцитоза, омоложения лейкоцитарной формулы, органомегалии, симптомов интоксикации), рефрактерности к проводимой терапии.

6.2.1. Критерии ВОЗ для фазы акселерации:

10-19% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге;

≥20% базофильных гранулоцитов в периферической крови;

персистирующая тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$), не связанная с терапией;

персистирующий тромбоцитоз ($>1000 \times 10^9/\text{л}$), резистентный к терапии;

спленомегалия и лейкоцитоз, резистентные к терапии;

цитогенетические признаки клональной эволюции.

6.3. Бластный криз имеет клинико-лабораторную картину острого лейкоза с превышением уровня бластов и промиелоцитов в крови или костном мозге более 20 %.

6.3.1. Критерии ВОЗ для бластного криза:

≥20% бластных клеток в периферической крови и/или костном мозге;

экстрамедулярная бластная пролиферация;

выявляемая гистологически бластная инфильтрация костного мозга.

ГЛАВА 3

ОБСЛЕДОВАНИЕ И КРИТЕРИИ ДИАГНОЗА

7. Первичный скрининг пациентов с подозрением на ХМЛ по общему и биохимическому анализам крови и клиническому статусу проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня (по месту первичного обращения пациента).

Верификацию диагноза по общему и биохимическому анализам крови, результатам цитогенетического (Ph хромосома) и молекулярного (BCR – ABL ген) анализов, определение стадии заболевания проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения областного и республиканского уровня, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

7.1. Первичными признаками ХМЛ являются нейтрофильный лейкоцитоз с омоложением лейкоцитарной формулы («левый сдвиг» до миелоцитов и единичных бластных клеток) в общем анализе крови в отсутствие причин лейкомоидной реакции миелоидного типа (воспалительного или опухолевого процесса), повышение уровня лактатдегидрогеназы и солей

мочевой кислоты в сыворотке крови. Наличие у пациента указанных признаков требует выполнения на этапе первичного скрининга обследования для исключения воспалительных процессов, а также онкопоиска, с последующей консультацией гематолога.

7.2. В хронической фазе ХМЛ в общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (обычно более 25×10^9 , часто $100-300 \times 10^9/\text{л}$ и более), омоложение лейкоцитарной формулы, базофилия, эозинофилия; обычно анемия, уровень тромбоцитов нормальный или повышенный.

7.3. Снижение уровня щелочной фосфатазы нейтрофилов (при отсутствии инфекционных заболеваний).

7.4. Повышение уровня лактатдегидрогеназы и солей мочевой кислоты в сыворотке крови.

7.5. В миелограмме миелоидная гиперплазия костного мозга (бластоз менее 10% в хронической фазе, более 10% в фазе акселерации, более 20% бластов + промиелоцитов в бластном кризе); гистологически – фиброз костного мозга.

7.6. Цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования крови и костного мозга выявляют Ph-хромосому и химерный ген BCR-ABL.

ГЛАВА 4 ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА

8. Обследование и лечение пациентов с ХМЛ проводят преимущественно в амбулаторных условиях.

Показания к госпитализации пациентов с ХМЛ возникают в связи с осложнениями, обусловленными прогрессированием заболевания или лечением (выраженная интоксикация, инфаркт селезенки, проявления лейкостаза на фоне гиперлейкоцитоза, тяжелая анемия, тромбоцитопения с кровоточивостью, глубокая гранулоцитопения, инфекционные осложнения, органная токсичность III-IV степени), а также в связи с необходимостью выполнения сложных лечебных мероприятий (аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в соответствии с клиническим протоколом, полихимиотерапии в фазе бластного криза).

Подбор и оценку эффективности терапии иматинибом, нилотинибом, гидроксикарбамидом, интерфероном альфа, смену терапии при ее непереносимости или неэффективности, отбор и первичное обследование пациентов для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, контроль динамики заболевания проводят в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения областного и республиканского уровней, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

Поддерживающую терапию иматинибом, нилотинибом, гидроксикарбамидом, бусульфаном, интерфероном альфа с контролем общего анализа крови в амбулаторных и стационарных организациях здравоохранения районного, областного и республиканского уровня, имеющих гематологические кабинеты и отделения.

Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток с подбором пар донор–реципиент, предварительным обследованием и посттрансплантационным мониторингом пациентов с количественным определением BCR–ABL гена проводят в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий.

9. Лечение в хронической фазе заболевания.

9.1. Иматиниб 400 мг в сутки внутрь. При снижении уровня нейтрофильных гранулоцитов периферической крови менее 1×10^9 /л прием лекарственного средства прерывают и возобновляют при восстановлении уровня нейтрофильных гранулоцитов в редуцированной дозе (не менее 300 мг в сутки); перерыв в лечении и редукция дозы лекарственного средства необходима также при снижении уровня тромбоцитов менее 50×10^9 /л. Для коррекции глубокой нейтропении и тяжелой анемии могут применяться лекарственные средства гемопоэтических факторов роста (Г-КСФ, эритропоэтин). При развитии органной токсичности III–IV степени тяжести возникает необходимость в снижении дозы иматиниба (не менее 300 мг в сутки).

10. Критерии эффективности терапии.

10.1. Гематологический ответ:

полная гематологическая ремиссия (далее-ПГР): лейкоциты в общем анализе крови не более 10×10^9 /л, тромбоциты – не более 450×10^9 /л, отсутствие в лейкоцитарной формуле незрелых гранулоцитов и менее 5% базофильных гранулоцитов; селезенка не пальпируется.

10.2. Цитогенетический ответ:

полная цитогенетическая ремиссия – отсутствие Ph-позитивных клеток в крови и костном мозге;

частичная цитогенетическая ремиссия (далее-ЧЦР) – наличие 1-35% Ph-позитивных клеток;

большой цитогенетический ответ (далее-БЦО) – достижение полной или частичной цитогенетической ремиссии;

малый цитогенетический ответ (далее-МЦО) – наличие 36-65% Ph-позитивных клеток;

минимальный цитогенетический ответ - наличие 66-95% Ph-позитивных клеток.

10.3. Молекулярный ответ (оценивают по периферической крови):

полный (далее-ПМолО) – химерный ген BCR-ABL не определяется;

большой (далее-БМолО) - $\leq 0,1\%$ клеток содержат химерный ген BCR-ABL.

11. Контроль эффективности терапии.

Целью терапии является достижение ПГР, полной цитогенетической ремиссии, БМолО и ПМолО.

Контроль эффективности терапии проводят через 3, 6, 12 и 18 месяцев после её начала.

11.1. 3 месяца:

при достижении ПГР продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при отсутствии ПГР применяют альтернативные варианты терапии (нилотиниб, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лекарственные средства интерферона альфа).

11.2. 6 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР или МЦО продолжают терапию в прежних дозах или повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки (при сохранении переносимости);

при отсутствии цитогенетической ремиссии или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на nilotinib, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

11.3. 12 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР продолжают терапию в прежних дозах или повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки (при сохранении переносимости);

при достижении МЦО, отсутствии цитогенетического ответа или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на nilotinib, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

11.4. 18 месяцев - включает цитогенетическое исследование костного мозга, если не достигнута полная цитогенетическая ремиссия через 12 месяцев от начала лечения:

при достижении полной цитогенетической ремиссии продолжают терапию иматинибом в прежних дозах;

при достижении ЧЦР, МЦО, отсутствии цитогенетического ответа

или цитогенетическом рецидиве повышают дозу иматиниба до 600-800 мг/сутки либо переходят на нилотиниб, либо выполняют аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток;

12. Обследование пациентов в полной цитогенетической ремиссии: количественная оценка экспрессии химерного гена BCR-ABL каждые 3 месяца (с цитогенетическим исследованием костного мозга каждые 12-18 месяцев для обнаружения клональной эволюции);

при обнаружении повышения экспрессии химерного гена BCR-ABL повторяют исследование через 1 месяц;

при значительном повышении экспрессии химерного гена BCR-ABL, свидетельствующем о резистентности к иматинибу, переходят на нилотиниб.

13. Другие лекарственные средства и методы лечения в хронической фазе.

Нилотиниб 400 мг 2 раза в сутки внутрь. Применяют при непереносимости иматиниба либо отсутствии или утрате эффекта терапии.

Гидроксикарбамид применяют в начальной дозе 20-40 мг/кг/сутки внутрь, затем по достижении эффекта в поддерживающей дозе 10-30 мг/кг/сутки внутрь для контроля лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Бусульфан применяют в начальной дозе 60 мкг/кг (1,8 мг/м²) в сутки (до 4 мг в сутки), затем в поддерживающей дозе до 0,5-2 мг в сутки внутрь для контроля лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Интерферон альфа применяют в дозе 3 000 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю для контроля уровня лейкоцитоза и тромбоцитоза, нормализации общего анализа крови, уменьшения размеров селезенки у пожилых пациентов и при непереносимости иматиниба.

Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток применяют в хронической фазе заболевания (оптимально в течение не более 1 года после установления диагноза) у пациентов в возрасте моложе 50 лет при наличии HLA-совместимого родственного донора, а также у пациентов моложе 40 лет при отсутствии родственного и наличии HLA-совместимого неродственного донора. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток применяют у первичных пациентов, а также при непереносимости иматиниба, отсутствии либо утрате лечебного эффекта лекарственного средства. Аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток выполняют в соответствии с «Клиническим

протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»*.

14. Лечение в фазе акселерации и бластном кризе.

14.1. При установлении диагноза в фазе акселерации или бластном кризе ранее нелеченым пациентам назначают иматиниб в дозе 800 мг в сутки внутрь.

14.2. При развитии фазы акселерации или бластного криза на фоне лечения иматинибом назначают нилотиниб в дозе 400 мг два раза в сутки внутрь.

14.3. При возникновении рецидива после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток назначают иматиниб в дозе 800 мг в сутки либо нилотиниб в дозе 400 мг два раза в сутки внутрь.

14.4. Пациентам с бластным кризом при непереносимости иматиниба или нилотиниба, отсутствии либо утрате их лечебного эффекта назначают полихимиотерапию острых лейкозов в соответствии с вариантом бластного криза (миелобластный или лимфобластный).

14.5. При наличии спленомегалии, резистентной к проведенному медикаментозному лечению рекомендуется проведение курса лучевой терапии на область селезенки.

* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 января 2010 г. «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека»