



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
лечения пациентов множественной миеломой с помощью высокодозной
химиотерапии и тандемной аутологичной трансплантацией
гемопозитических стволовых клеток

ГЛАВА 1
ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов с заболеванием «множественная миелома» (далее-ММ), предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях 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): множественная миелома – С90.0.

4. Высокодозная химиотерапия (далее-ВХТ) с аутологичной трансплантацией гемопозитических стволовых клеток (далее-ГСК) является терапией первой линии у пациентов ММ в возрасте до 60-65 лет. Ее применение позволяет добиться улучшения отдаленных результатов лечения – увеличения длительности общей и безрецидивной выживаемости путем достижения максимальной противоопухолевой эффективности каждого этапа терапии (индукции ремиссии, курсов ВХТ, консолидационной, поддерживающей и противорецидивной терапии) при условии сохранения или улучшения их переносимости. Исключение заведомо неэффективных этапов лечения позволяет уменьшить его токсичность и связанную с ней летальность, а также снизить стоимость лечения. Для точной и оперативной оценки противоопухолевой эффективности этапов терапии и выбора ее общего алгоритма необходимо применение высокочувствительного метода выявления минимальной остаточной болезни (далее-МОБ) – шестицветной проточной цитометрии (далее-ШПЦ), которая позволяет выявлять 1 опухолевую клетку на 100000 миелокариоцитов. Применение этого метода контроля МОБ позволяет построить алгоритм терапии с оптимальным сочетанием противоопухолевой эффективности и переносимости.

ГЛАВА 2 ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ММ

5. Показания к применению ВХТ:

подтвержденный диагноз ММ;

возраст до 65 лет;

нормальная функция внутренних органов, включая показатели билирубина и креатинина в пределах нормальных величин, показателей активности аланинаминотрансферазы (далее-АлАТ) и аспаратаминотрансферазы (далее-АсАТ) менее 2 нормальных величин, фракция сердечного выброса более 50%, нормальные показатели внешнего дыхания;

достаточная мотивация пациента.

6. Противопоказания к применению ВХТ:

физическая несостоятельность, требующая постоянного ухода, кахексия;

застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма и проводимости, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда;

тяжелые психические нарушения;

декомпенсированный сахарный диабет;

печеночная недостаточность, острый гепатит (уровень сывороточного билирубина более 1,5 норм, АлАТ и АсАТ более 2 норм) тяжелые инфекционные осложнения (пневмония, сепсис);

угрожающие жизни кровотечения (желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система);

сопутствующие онкологические заболевания;

моноклональная гаммапатия неустановленного генеза;

моторная или сенсорная периферическая нейропатия 3-4 степени.

ГЛАВА 3 ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

7. Обследование пациентов и определение показаний и противопоказаний к ВХТ проводят в амбулаторных или стационарных условиях областных организаций здравоохранения, имеющих в своем составе гематологические отделения (кабинеты).

8. План обследования пациентов:

общий анализ крови;

биохимическое исследование крови (определение концентрации общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, общего билирубина, калия, кальция, определение концентрации АлАТ, АсАТ аминотрансферазы,);

иммунохимический анализ крови (иммуноглобулины, тип легких цепей) определение концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G, легких цепей κ , λ ;

миелограмма;

иммунофенотипирование костного мозга;

цитогенетическое исследование костного мозга;

рентгенография костей скелета (череп, таз, ребра, все отделы позвоночника, проксимальные отделы плечевых и бедренных костей);

общий анализ мочи;

при наличии протеинурии – определение суточной потери белка с мочой;

определение концентрационной способности почек по Зимницкому;

коагулограмма (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, Д-димеры);

исследования на наличие: антител к вирусам иммунодефицита человека (HIV); гепатита С (анти-HCV); цитомегаловируса (CMV); вируса Эпштейна-Барр (EBV); вируса простого герпеса (HSV); антигена вируса гепатита В (HBsAg);

комплекс серологических реакций на сифилис (микрореакция преципитации с сывороткой крови или тест быстрых плазменных реагинов+реакция пассивной гемагглютинации+реакция иммунофлюоресценции с абсорбцией);

Электрокардиограмма;

Ультразвуковое исследование (далее-УЗИ) сердца;

УЗИ почек, печени, селезенки.

ГЛАВА 4 ЭТАПЫ ЛЕЧЕНИЯ

9. Индукция ремиссии 4 курсами химиотерапии. Третий курс является мобилизационным. После его проведения на фоне применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (далее-Г-КСФ) производят коллекцию гемопоэтических стволовых клеток периферической крови (далее-ГСК).

10. ВХТ с трансплантацией ГСК (2 курса с интервалом 3-6 месяцев).

11. Консолидация ремиссии 4 курсами химиотерапии.

12. Поддерживающая терапия лекарственными средствами интерферона-альфа .

13. Терапия в рецидиве или при первичной химиорезистентности (4-8 курсов бортезомиба с дексаметазоном).

14. Оценку противоопухолевого эффекта на всех этапах химиотерапии производят по динамике маркеров миеломных плазматических клеток (маркеров МОБ) с помощью ИЩЦ.

15. Этапы индукции ремиссии (за исключением третьего курса), консолидации ремиссии, поддерживающую терапию, терапию в рецидиве или при первичной химиорезистентности проводят в гематологических отделениях областных больниц. Третий курс индукции ремиссии с коллекцией ГСК, а также ВХТ с трансплантацией ГСК проводят в Республиканском центре трансплантологии и клеточных биотехнологий.

ГЛАВА 5 ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ МОБИЛИЗАЦИЯ И КОЛЛЕКЦИЯ ГСК

16. Курс 1:

винкристин - 0,5 мг/сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин – 10 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4, 9-12, 17-20.

17. Курс 2:

циклофосфамид – 400 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид – 40 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин – 10 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни - 4.

18. Курс 3;

циклофосфамид – 600 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин – 15 мг/м² поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4.

Данный курс является мобилизационным. С четвертого дня курса начинают введение Г-КСФ в дозе 300 мкг/сут подкожно ежедневно до завершения сбора достаточной для тандемной трансплантации дозы ГСК (моноклеарных клеток в трансплантате – не менее 5x10⁸/кг, CD34⁺ клеток – не менее 2x10⁶/кг). Коллекцию ГСК начинают при уровне CD34⁺ клеток в периферической крови 20-40x10⁹/л или в начале периода отстройки гемопоэза (на уровне лейкоцитов периферической крови менее 5x10⁹/л).

19. Коллекцию ГСК, замораживание и хранение ГСК, контроль качества трансплантата ГСК выполняют в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»*

Таблица

Критерии качества трансплантата для тандемной трансплантации

Контрольные тесты	Показатель
Жизнеспособность клеток: до криоконсервирования; после разморозки.	99% 80-90%
Микробиологический контроль стерильности	стерильно
КОЕ	не менее 30×10^4 /кг
Число мононуклеарных клеток	не менее 10×10^8 /кг
CD34 ⁺ клеток	не менее 4×10^6 /кг

20. Курс 4:

циклофосфамид – 400 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид – 40 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин – 10 мг/м^2 поверхности тела в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон – 40 мг/сутки внутрь в дни 1-4.

Курсы химиотерапии проводят с периодичностью 4-5 недель (от 1 дня предыдущего до 1 дня последующего курса).

21. Контроль противоопухолевой эффективности индукционной терапии выполняют после выхода из цитопении по окончании курса 4 с помощью ШПЦ. Сохранение в костном мозге пациента миеломного клона (уровень клональных плазматических клеток в костном мозге 10% и более) свидетельствует о его резистентности к индукционной терапии. Резистентные пациенты не подлежат ВХТ. Им проводят терапию бортезомибом и дексаметазоном. Пациентам, у которых в результате индукционной терапии, уровень клональных плазматических клеток в костном мозге снизился менее 10%, проводят ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК.

ГЛАВА 6 ТЕРАПИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

22. Курсовая терапия бортезомибом и дексаметазоном:
бортезомиб – 1,3 мг/м² внутривенно струйно в 1,4,8,11 дни;
дексаметазон – 40 мг внутрь в 1-4 дни.

Перерыв между курсами 10 дней (очередной курс начинают на 22 день от начала предыдущего).

При наличии противоопухолевого эффекта после 4 курсов химиотерапии (снижение уровня клональных плазматических клеток в костном мозге до 0-5%) терапию продолжают до 8 курсов.

ГЛАВА 7 ВХТ С АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГСК

23. Первый курс ВХТ с аутологичной трансплантацией ГСК проводят через 3-4 недели после забора трансплантата ГСК, второй - через 3-6 месяцев после первого.

Процедуру трансплантации ГСК проводят в соответствии с «Клиническим протоколом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями»*

23.1. Режим кондиционирования в ходе проведения первой трансплантации ГСК (первый курс ВХТ):
мелфалан в суточной дозе 140 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии в день -2. Препарат растворяют в прилагаемом растворителе, а затем в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

23.2. Режим кондиционирования в ходе проведения второй трансплантации ГСК (второй курс ВХТ):

мелфалан в суточной дозе 100 мг/м² в виде одночасовой внутривенной инфузии в дни -3 и -2. Препарат растворяют в прилагаемом растворителе, а затем в 50 мл 0,9% раствора хлорида натрия.

23.3. Гидратация внутривенной инфузией электролитных растворов состава: 0,9% хлорид натрия – 500 мл + 5% глюкоза – 500 мл + 20 мкМ хлорида калия в следующих объемах: день -3 – в дозе 3 л/м² поверхности тела; день -2 – в дозе 3 л/м² поверхности тела; в день -1 – в дозе 1,5 л/м² поверхности тела.

24. Пациентам, у которых после первого курса ВХТ уровень клональных плазматических клеток в костном мозге по результатам ШПЦ составляет менее 10%, проводят второй курс ВХТ.

Обнаружение через 1-3 месяца после первого курса ВХТ более 10% клональных плазматических клеток в костном мозге свидетельствует о

рецидиве либо резистентности к терапии. Таким пациентам проводят противорецидивную терапию бортезомибом и дексаметазоном по протоколу для первично резистентных пациентов.

После проведения второго курса ВХТ с трансплантацией ГСК контроль МОБ с помощью ШПЦ осуществляют через 1 и 3 месяца после ВХТ. Пациентов, у которых достигнут и сохраняется уровень клональных плазматических клеток в костном мозге в пределах 0-5%, переводят на поддерживающую терапию ИФА. Пациентам с уровнем клональных плазматических клеток в костном мозге в пределах 5-10% проводят консолидацию ремиссии 4 курсами химиотерапии.

ГЛАВА 9 ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ИФА

25. ИФА применяют в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю по 3 млн. МЕ длительно (не менее 5 лет).

Контроль МОБ с помощью ШПЦ пациентам на поддерживающей терапии выполняют 1 раз в 6 месяцев. При появлении в костном мозге пациентов клональных плазматических клеток в количестве 10% и более - проводят курсовую терапию бортезомибом и дексаметазоном.

ГЛАВА 10 КОНСОЛИДАЦИЯ РЕМИССИИ

26. Консолидацию ремиссии проводят следующими курсами химиотерапии:

циклофосфамид в дозе 300 мг/м² в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

этопозид в дозе 30 мг/м² в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

цисплатин в дозе 7,5 мг/м² в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

доксорубин в дозе 15 мг/м² в сутки внутривенно, 4-х дневная непрерывная инфузия;

дексаметазон 40 мг в сутки внутрь с 1 по 4 день.

Консолидация ремиссии включает 4 курса терапии с интервалом 3 месяца.

Контроль МОБ с помощью ШПЦ выполняют после выхода пациента из цитопении по окончании четвертого курса консолидации.

Пациентов, у которых уровень клональных плазматических клеток в костном мозге после второго курса ВХТ, либо после четвертого курса

* Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении некоторых клинических протоколов трансплантации органов и тканей человека» от 05.01.2010 № 6