

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2016 г.

Свидетельственный № 074-1116



**МЕТОД ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ НЕХОДЖ-  
КИНСКИХ ЛИМФОМ У ПАЦИЕНТОВ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ  
ПРОГНОЗОМ**

**инструкция по применению**

**Учреждение-разработчик:** Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

**Авторы:** д.м.н., профессор Э.А. Жаврид, к.м.н. Н.В. Сачивко, к.б.н. И.Н. Журавкин, О.А. Каленик.

Минск, 2016

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц  
25.11.2016  
Регистрационный № 074-1116

**МЕТОД ИММУНОХИМИОТЕРАПИИ В-КЛЕТОЧНЫХ  
НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ПАЦИЕНТОВ С  
НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОГНОЗОМ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический  
центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.В. Сачивко, канд.  
биол. наук И.Н. Журавкин, О.А. Каленик

Минск 2016

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод проведения иммунохимиотерапии, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов, страдающих В-клеточными неходжкинскими лимфомами с неблагоприятным прогнозом.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-онкологов и врачей-специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам, страдающим неходжкинскими лимфомами.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Противоопухолевые лекарственные средства (далее — ЛС): ритуксимаб, винкристин, циклофосфамид, доксорубин, дрожжевой рекомбинантный интерлейкин-2.

2. Насос (аппарат) инфузионный.

3. 0,9 % раствор хлорида натрия или 5 % раствор глюкозы.

4. Парацетамол в таблетках 500 мг.

5. Преднизолон — раствор для парентерального введения 30 мг/мл и таблетки 50 мг.

6. Дифенгидрамин — раствор для парентерального введения 10 мг/мл.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

В-клеточные неходжкинские лимфомы (класс МКБ-10 С82-83) с неблагоприятным прогнозом и показателями функционального состояния пациента по шкале ECOG менее 3 баллов.

Показателем неблагоприятного прогноза заболевания служит значение международного прогностического индекса 3–5 баллов. Для определения указанного показателя учитывают следующие факторы неблагоприятного прогноза (каждый фактор оценивается в 1 балл в случае его наличия): возраст 60 лет и старше; повышение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови выше нормы; показатель функционального состояния пациента по шкале ECOG 2–4 балла; III–IV стадия заболевания; наличие более одного экстранодального поражения.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

1. Острый тромбоз любой локализации (класс МКБ-10 I80).

2. Лейкопения (лейкоциты менее  $3,0 \times 10^9/\text{л}$ ), тромбоцитопения (тромбоциты менее  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения (класс МКБ-10 K25-26).

4. Дефицит массы тела (класс МКБ-10 E43) (более 30 %).

5. Сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

6. Противопоказания, соответствующие таковым к применению лекарственных средств, необходимых для реализации метода, изложенного в настоящей инструкции.

Метод иммунохимиотерапии не может быть применен у пациентов с гиперчувствительностью к ритуксимабу или другим входящим в его состав компонентам.

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

### **1. Схема иммунохимиотерапии**

Ритуксимаб разводят в 500 или 1000 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы из расчета 375 мг лекарственного средства на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела пациента непосредственно перед началом инфузии. Концентрация лекарственного средства в растворе должна составлять 1–4 мг/мл.

При приготовлении раствора флакон (пакет) осторожно переворачивается, а не взбалтывается, во избежание пенообразования.

Ритуксимаб вводят в 1-й день курса в виде длительной внутривенной инфузии через отдельный катетер с начальной скоростью 50 мг/ч. Через каждые 30 мин скорость увеличивается на 50 мг/ч (при отсутствии инфузионных реакций) до максимальной 400 мг/ч. В последующих циклах при хорошей переносимости введение ритуксимаба начинают со скорости 100 мг/ч и увеличивают на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной скорости 400 мг/ч.

Для обеспечения необходимой скорости дозировки и скорости инфузии необходимо использовать инфузионные насосы (аппараты).

За 30 мин до начала инфузии для предупреждения возможных побочных реакций проводят премедикацию, включающую применение:

- антипиретика (парацетамол 500 мг внутрь);
- антигистаминного лекарственного средства (дифенгидрамин 10 мг/мл — 5 мл внутривенно);
- преднизолона (30 мг/мл — 3 мл внутривенно).

Остальные противоопухолевые ЛС вводят внутривенно во 2-й день курса. Дозы вводимых лекарственных средств определяются индивидуально исходя из следующих показателей:

- винкристин — 1,4 мг/м<sup>2</sup> (максимально 2 мг);
- циклофосфамид — 750 мг/м<sup>2</sup>;
- доксорубицин — 50 мг/м<sup>2</sup>;
- преднизолон — 60 мг/м<sup>2</sup>.

Винкристин разводят в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят внутривенно струйно. Циклофосфамид разводят в 500 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно в течение 50 мин. Доксорубицин разводят в 250 мл 0,9 % раствора хлорида натрия и вводят внутривенно капельно в течение 20 мин.

Преднизолон принимают в расчетной дозе во 2–5-й дни внутрь. Отмена осуществляется в течение 3-х последующих дней путем уменьшения дозы ежедневно наполовину.

Интерлейкин-2 вводят подкожно по 1 млн ед. однократно в 1–5-й дни.

Всего проводится 6–8 курсов иммунохимиотерапии, интервал между которыми составляет 21 день, т. е. начало следующего курса на 22-й день от начала предшествующего.

## **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Инфузия ритуксимаба, особенно первое введение, может сопровождаться развитием инфузионной реакции, которая возникает обычно в пределах 30 мин — 2 ч после ее начала. Наиболее частыми проявлениями этой реакции являются:

- лихорадка с ознобом;
- тошнота;
- зуд кожи и крапивница;
- бронхоспазм;
- ангионевротический ринит;
- отек глотки;
- боль в очагах поражения;
- снижение АД.

*Пути устранения:*

Для предупреждения и ослабления этих инфузионных реакций перед каждой инфузией проводится премедикация по описанной выше методике. При появлении слабо или умеренно выраженных симптомов достаточно обычно временного прерывания инфузии. Во время перерыва продолжают введение нейтральных инфузионных растворов (0,9 % раствор хлорида натрия или 5 % раствор глюкозы). При необходимости рекомендуется дополнительно ввести парацетамол или антигистаминный препарат.

При развитии гипотонии проводят инфузию растворов, вводят адреналин (или его аналог) по 0,5–1 мг подкожно каждые 15–20 мин до купирования реакции.

Развитие бронхоспазма и ангионевротического отека требует внутривенного введения антигистаминных лекарственных средств и бронхолитиков, а при недостаточности этих мероприятий применяют преднизолон (125 мг) внутривенно или его аналоги.

После полного исчезновения симптоматики инфузия ритуксимаба может быть возобновлена. При этом скорость инфузии после перерыва должна составлять 50 % по отношению к предыдущей (на которой развилась инфузионная реакция). Следует помнить, что у пациентов с большой массой опухоли (размер очагов >10 см в диаметре) частота развития тяжелых инфузионных реакций повышается.

2. Токсические реакции со стороны костного мозга, желудочно-кишечного тракта, слизистых оболочек.

Входящие в состав схемы цитостатики могут привести к развитию лейко- и тромбоцитопении, анемии, нейтропении, алопеции. Лечение может сопровождаться тошнотой, рвотой, появлением мукозитов. Частота этих осложнений невелика, а методы их предупреждения и лечения общеизвестны.

3. Лизис-синдром.

*Пути медицинской профилактики и устранения:*

- мониторинг уровня мочевой кислоты, креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови;

- у пациентов с высоким риском развития синдрома целесообразно до назначения противоопухолевых агентов использовать аллопуринол в дозе 100 мг 4–6 раз в день. При появлении на фоне лечения признаков мочекишечной нефропатии (снижение диуреза, гиперурикемия, азотемия) доза аллопуринола увеличивается до 600–800 мг/сут.

- форсирование диуреза и поддержание щелочной реакции мочи путем введения гидрокарбоната натрия.

4. Инфильтраты в месте введения интерлейкина-2.

*Пути устранения:*

- специального лечения не требуется, уплотнения рассасываются самостоятельно.

## УТВЕРЖДАЮ

\_\_\_\_\_  
руководитель учреждения,

\_\_\_\_\_  
в котором проведено внедрение

" \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2016 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

1. Наименование предложения для внедрения: метод иммунохимиотерапии В-клеточных неходжкинских лимфом у пациентов с неблагоприятным прогнозом
2. Кем предложено (наименование учреждения-разработчика, автор): Государственное учреждение «РПНЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, 223040, Минский р-н, агр.гор. Лесной; доктор мед. наук Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.В. Сачивко, канд. биол. наук И.Н. Журавкин, О.А. Каленик
3. Источник информации: инструкция по применению №
4. Где и когда начато внедрение \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Наименование лечебного учреждения, дата внедрения

5. Общее количество наблюдений \_\_\_\_\_
  6. Результаты применения метода за период с \_\_\_\_\_ по \_\_\_\_\_:  
положительные (к-во наблюдений): \_\_\_\_\_  
отрицательные (к-во наблюдений): \_\_\_\_\_  
неопределенные (к-во наблюдений): \_\_\_\_\_
  7. Эффективность внедрения \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
8. Замечания, предложения \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

Ответственные  
за внедрение \_\_\_\_\_

Должность,

\_\_\_\_\_  
Ф.И.О.

\_\_\_\_\_  
Подпись

Примечание: Акт внедрения направляется организации-разработчику (п.2) п.п. 4-8 заполняется организацией, внедрившей разработку.