

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ПРИКАЗ

Заместитель Министра

Д.Л. Пиневиц

2013 г.

Регистрационный номер № 119-1013

Метод термохимиотерапии рефрактерных и рецидивных лимфом Ходжкина

Инструкция по применению

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

Авторы: д.м.н., проф. Э.А. Жаврид, д.м.н. Ю.П. Истомина, к.б.н. Е.Н. Александрова, П.В. Почешинский, А.Н. Мазуренко, к.м.н. Н.А. Петровская, к.м.н. Н.В. Сачивко.

Минск, 2013

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Д.Л. Пиневиц
04.11.2013
Регистрационный № 119-1013

**МЕТОД ТЕРМОХИМИОТЕРАПИИ РЕФРАКТЕРНЫХ И РЕЦИДИВНЫХ
ЛИМФОМ ХОДЖКИНА**

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, д-р мед. наук Ю.П. Истомин, канд. биол. наук Е.Н. Александрова, П.В. Почешинский, А.Н. Мазуренко, канд. мед. наук Н.А. Петровская, канд. мед. наук Н.В. Сачивко

Минск 2013

Настоящая инструкция по применению (далее — инструкция) предназначена для врачей-онкологов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам со злокачественными лимфомами. Применение метода позволит повысить эффективность лечения пациентов с лимфомой Ходжкина, имеющих крайне неблагоприятный прогноз.

В данном методе применяется общая радиочастотная электромагнитная (13,56 МГц) гипертермия с искусственной гипергликемией с целью преодоления первичной или развившейся химиорезистентности у пациентов с лимфомой Ходжкина.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

1. Установка для общей высокочастотной электромагнитной гипертермии (частота 13,56 МГц), позволяющая обеспечить создание и поддержание регулируемого безопасного гипертермического режима с температурой в прямой кишке 41–41,5°C на протяжении 2 ч.

2. Наркозно-дыхательный аппарат.

3. Мониторы для оценки газового состава кислородно-дыхательной смеси.

4. Аппарат для краниоцеребральной гипотермии.

5. Экспресс-анализаторы кислотного-основного равновесия и газов крови.

Для осуществления метода необходимы, как минимум, следующие лекарственные средства (ЛС):

- гемцитабин;
- оксалиплатин;
- дексаметазон;
- ЛС, стимулирующие гемопоэз;
- антиэметические ЛС;
- антиаритмические ЛС;
- ЛС, влияющие на гемостаз;
- противоязвенные ЛС;
- водно-электролитные растворы;
- растворы 5 и 40% глюкозы.

Минимальный перечень обследования для обеспечения безопасности метода:

- анализ периферической крови с определением лейкоцитарной формулы;
- биохимический анализ сыворотки крови с определением трансаминаз, щелочной фосфатазы, ЛДГ, глюкозы;
- ЭКГ;
- фракция выброса левого желудочка;
- определение функции внешнего дыхания;

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Метод может быть применен для лечения:

- первичных пациентов с лимфомой Ходжкина, нечувствительных к стандартной химиотерапии; это пациенты с прогрессированием болезни во время лечения или стабилизацией болезни, т. е. с регрессией опухоли менее 50%, что при данном заболевании должно оцениваться как неудача;

- пациентов с ранними рецидивами болезни, т. е. в течение года после достижения (регистрации) полного эффекта;
- пациентов с поздними многократными рецидивами;
- пациентов с неудачами или рецидивами болезни после высокодозной химиотерапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- тяжелое общее состояние, оцениваемое по шкале ECOG ≥ 3 баллов;
- сердечно-сосудистая или легочная недостаточность II–III степени;
- некорригируемая почечная или печеночная недостаточность;
- нарушение мозгового кровообращения или перенесенный инфаркт миокарда менее 3 мес. назад;
- острые тромбозы любой локализации;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- дефицит массы тела $\geq 3\%$;
- психические заболевания;
- острая (активная) форма инфекционных заболеваний;
- недостаточность кроветворения.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Для лечения используется комбинация, состоящая из гемцитабина, оксалиплатина и дексаметазона:

- гемцитабина 1000 мг/м^2 внутривенно в 1 и 8-й дни;
- оксалиплатина 75 мг/м^2 внутривенно в 1-й день;
- дексаметазона 40 мг/сут в 2 приема по 20 мг внутрь или внутривенно в 1, 2, 3 и 4-й дни.

Гемцитабин вводится внутривенно за 4 ч до начала инфузии оксалиплатина.

Лекарственное средство перед использованием растворяют в 0,9% растворе хлорида натрия, добавляя во флакон, содержащий 200 мг гемцитабина, 5 мл раствора, а во флакон, содержащий 1000 мг, 25 мл. Необходимую дозу препарата (1000 мг/м^2) вводят затем на 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 30 мин. Готовить раствор следует непосредственно перед введением.

Инфузия оксалиплатина проводится во время сеанса общей гипертермии в течение 2 ч. Необходимую дозу препарата (75 мг/м^2) разбавляют 5% раствором глюкозы до 500 мл и начинают введение спустя 4 ч после введения гемцитабина и при достижении ректальной температуры 40°C .

Дексаметазон (20 мг) в 1-й день цикла вводится внутривенно в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 15 мин перед началом инфузии гемцитабина и затем повторно спустя 12 ч.

Во 2, 3 и 4-й дни препарат вводится внутривенно по 20 мг 2 раза/сут с интервалом 12 ч на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 15 мин или принимается внутрь.

Перед инфузией цитостатиков с антиэмитической целью осуществляется также введение антагонистов рецепторов серотонина: гранисетрон, ондансетрон, трописетрон.

Техника проведения общей гипертермии с искусственной гипергликемией и химиотерапией

Сеанс общей высокочастотной гипертермии с искусственной гипергликемией состоит из подготовительного этапа, этапа нагревания тела пациента, этапа гипертермии и периода охлаждения.

1. Подготовительный этап включает следующие медико-технические мероприятия. Проводится подготовка гипертермической установки к работе, выполняется калибровка температурных датчиков. Устанавливаются датчики и системы слежения за состоянием сердечно-сосудистой системы (пульс, артериальное давление, ЭКГ, центральное венозное давление). Осуществляется катетеризация подключичной вены для инфузии жидкостей и лекарственных средств. Пациент вводится в наркоз (используется сбалансированная анестезия с искусственной вентиляцией легких в режиме умеренной гипервентиляции). Устанавливаются температурные датчики в прямой кишке как ориентир температуры всего тела, в слуховом проходе, при необходимости в пищеводе, трахее и др. Производится катетеризация мочевого пузыря. Включается аппаратный комплекс, проверяется работа и функционирование всей гипертермической системы.

2. Этап нагревания тела пациента (до температуры 40°C). Включается гипертермическая установка в режим нагрева. Мощность излучения, подаваемая на антенну-излучатель гипертермического стола, выбирается с учетом роста-весовых показателей пациента и ориентировочно составляет: для пациентов массой 50–70 кг — 250–300 Вт, 71–95 кг — 300–350 Вт. При поражении легких необходимо осуществлять подогрев газовой смеси, подаваемой в легкие в ходе искусственной вентиляции легких, до 41–42°C. Одновременно с началом создания гипертермии после инфузии 250–500 мл физиологического раствора, 5000 ЕД гепарина натрия и противоязвенного препарата (50 мг ранитидина или 20 мг фамотидина) начинается внутривенная инфузия следующих растворов:

- 40% раствора глюкозы в дозе 3,25 мл/кг в течение 30 мин (для создания гликемии на уровне 20–33 ммоль/л);
- полиэлектролитного раствора, который содержит в 1 л 6,3 г дегидроортофосфата калия и 6,0 г хлорида натрия, вводимого со скоростью 400 мл/ч; (совместно с инфузией глюкозы);
- полиэлектролитного раствора, содержащего в 1 л 10,0 г хлорида магния.

Производится регистрация температурных параметров и показателей состояния пациента с выбранной заранее периодичностью.

После достижения ректальной температуры 40°C начинается инфузия оксалиплатина в течение не менее 2 ч.

3. Этап гипертермии (температура свыше 40°C). Продолжительность его составляет 2,5–3,5 ч. Температуру тела после достижения 40°C по ректальному датчику продолжают повышать до 41,5°C. В зависимости от выбранного уровня верхней границы температуры и состояния гемодинамики ее поддерживают на этом уровне в пределах $\pm 0,2^\circ\text{C}$ указанных значений в необходимом временном интервале посредством изменения величины подаваемой мощности на излучатели на протяжении не менее 60 мин (так называемое температурное «плато»). После достижения температуры тела 40°C осуществляется охлаждение головы пациента. Температура в наружном слуховом проходе при этом не должна превышать 39,5°C.

В ходе гипертермии для поддержания гликемии на высоком уровне вводится внутривенно 40% раствор глюкозы из расчета 2,5 мл/кг/ч. Полиэлектролитные растворы, которые использовались в период нагревания, инфузируются в объемах и режимах, позволяющих поддерживать гематокрит на уровне 25–35% и соотношение 3:1 объема введенной жидкости и величины диуреза. Производится постоянный динамический контроль температурных параметров, контролируется состояние сердечно-сосудистой системы, кислотно-основного и электролитного баланса.

В ходе гипертермии частота пульса не должна превышать 140–160 уд./мин. Для предупреждения чрезмерной тахикардии и/или возникшей аритмии показано внутривенное введение лидокаина (1 мг/кг). Систолическое артериальное давление необходимо поддерживать в пределах не менее 90 и не более 140 мм рт. ст., диастолическое — не менее 60 и не более 90 мм рт. ст. Для профилактики ишемии миокарда желателен использовать обзидан в дозе 0,5 мг/ч.

Искусственная вентиляция легких в режиме умеренной гипервентиляции, как правило, сопровождается развитием метаболического ацидоза. Его коррекцию осуществляют путем внутривенного введения 2 или 5% раствора Na_2HCO_3 в дозе, которая зависит от степени выраженности изменений базисных оснований и массы тела больного.

Поскольку время самопроизвольного снижения температуры тела пациента с достигнутой максимальной температуры до 40°C составляет примерно 40–60 мин при условии снижения температуры в самой установке (болюс водяного охлаждения) до 35°C, за 40–60 мин до окончания этапа гипертермии режим работы аппаратуры охлаждения водяного болюса гипертермической установки переводится на температуру 35°C.

Период охлаждения (40°C и ниже). Прекращается инфузия растворов, вводимых в ходе гипертермии. Внутривенно вводится 0,9% раствор хлорида натрия. Отключается охлаждение головы пациента. Проводится заключительная медикаментозная коррекция показателей состояния организма, вводятся витаминные препараты групп «В» и «С», преднизолон в дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела пациента, 5000 ЕД гепарина натрия, противорвотные лекарственные средства (метоклопрамид 20–30 мг, ондансетрон 8 мг).

Пациента выводят из состояния наркотического сна и после восстановления сознания и самостоятельного адекватного дыхания экстубируют. Затем доставляют в палату для последующего интенсивного наблюдения, при этом контролируются состояние сердечно-сосудистой системы, показатели кислотно-основного равновесия, водно-солевого обмена и уровень глюкозы в крови.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

С целью профилактики осложнений, связанных непосредственно с процедурой общего нагрева пациента при помощи электромагнитного высокочастотного излучения, проявляющихся в виде трофических нарушений кожи и мягких тканей, а также периферических нейропатий, перед началом сеанса общей высокочастотной электромагнитной (13,56 МГц) гипертермии с искусственной гипергликемией и химиотерапией пациента укладывают на гипертермическом столе таким образом, чтобы спина и крестец находились в непосредственном соприкосновении с камерой

системы охлаждения излучателя электромагнитной энергии через слой, состоящий из полиэтиленовой пленки и простыни. Для осуществления равномерного распределения тепла и создания минимального градиента между ректальной температурой и температурой кожи в различных участках, тело пациента теплоизолируют слоем, состоящим из простыни, полиэтиленовой пленки, и двумя полушерстяными одеялами. При этом удается получить минимальный градиент температур.

Одним из возможных путей предотвращения развития тяжелых побочных эффектов (гематологической и желудочно-кишечной токсичности III–IV степени) является семидневный период стационарного наблюдения за пациентом с ежедневным исследованием показателей клеточного и биохимического состава периферической крови и коррекцией выявленных нарушений соответствующей терапией.

Профилактика инфекционных осложнений (*Herpes labialis*) осуществляется путем внутривенной капельной инфузии ацикловира в дозе 5 мг/кг массы тела непосредственно перед сеансом общей гипертермии.