

## МЕЛФАЛАН

1. Мелфалан.

2. Алкеран.

3. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (Цитостатические средства).

4. Противоопухолевое средство алкилирующего типа, относящееся к группе хлорэтиламинов.

5. Уровень убедительности доказательств А. Эффективность мелфалана подтверждается данными морфологических исследований и опытом клинического применения препарата.

6. Цена за 1 таблетку (2мг) - 8,71 руб.[2]; 20,97 руб.[3].

7. Следствием алкилирования является искажение структуры нуклеиновых кислот и белков, прекращающее жизнедеятельность быстроделющихся клеток (в т.ч. опухолевых).

Вызывает первичное повреждение макромолекул ДНК и нарушает ее полимеризацию и редупликацию, способствует образованию дефектных форм ДНК, вследствие связывания с гуанином в 7 позиции. Активен в отношении покоящихся и активно делящихся опухолевых клеток.

Блокирует нормальный митоз клеток в быстро пролиферирующих тканях. Наиболее чувствительными фазами митотического цикла являются конец фазы G<sub>2</sub> и переход G<sub>2</sub>-I; при более высоких дозах - переход S-G<sub>2</sub> и синтез ДНК.

Ранними признаками повреждения опухоли является нарушение митотического деления клеток вплоть до полной остановки митозов.

Имеет относительно высокую избирательность действия по отношению к клеткам злокачественных опухолей лимфоузлов. Наибольшая эффективность отмечается в лечении хронического лимфолейкоза, лимфогранулематоза и лимфосаркомы.

В момент лечения уменьшается количество патологических молодых клеток, продуцируемых костным мозгом. При введении нарушается, в первую очередь, гранулоцитопоз, затем лимфопоз и, в меньшей степени, эритро- и тромбоцитопоз (как правило, после длительного применения). После прекращения приема картина крови быстро нормализуется. Выраженность цитотоксического действия прямо зависит от величины используемой дозы.

При полной гибели опухолевой ткани в жизненно важных органах не наблюдается необратимых изменений (исключая костный мозг).

Характерной морфологической особенностью является стимуляция пролиферативных процессов в окружающей опухоль соединительной ткани и регенерация нервных волокон.

Повышает фолликулостимулирующую функцию гипофиза, усиливает секрецию кортикостерона. Дозолимитирующими осложнениями являются мукозиты и нарушения центральной нервной системы. Концентрация в плазме у различных людей весьма переменна, что связано с изменчивой всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, быстрым гидролизом и наличием эффекта "первого прохождения" через печень. T<sub>сmax</sub> - 2 ч. Биодоступность колеблется от 25% до 89%, составляя в среднем 61%. Всасываемость увеличивается при приеме натощак (снижение разрушения в верхних отделах тонкого кишечника). Связь с белками плазмы - 60-90%, около 30% связывается необратимо. Объем распределения - 0,5 л/кг. C<sub>max</sub> при в/в введении в дозе 10 и 20 мг/м<sup>2</sup> составляет соответственно 1,2 и 2,8 нг/мл.

T<sub>1/2</sub> - 160 ч. После в/в введения концентрация в плазме быстро биэкспоненциально уменьшается: T<sub>1/2</sub> (после однократного в/в введения в дозе 0,6 мг/кг) фазы распределения - около 10 мин, фазы терминальной элиминации - около 75 мин. Общий клиренс - 7-9 мл/мин/кг.

Метаболизируется с образованием неактивных метаболитов в жидкостях и тканях организма. Выводится из плазмы преимущественно путем химического гидролиза до моногидрокси- и дигидроксимелфана, при этом почками за сутки в неизменном виде выводится всего около 10%. При пероральном введении доля препарата, выводимого почками в неизменном виде, еще более снижается.

8. Для лекарственных форм, принимаемых внутрь - множественная миелома, эритремия.

Для инъекций - лимфопролиферативная опухоль Шлинка, меланома конечностей, саркома мягких тканей конечностей (в т.ч. - гемангиоэндотелиома) - регионарные перфузии, прогрессирующая нейробластома у детей.

В/а и интраперитонеальное введение относительно высоких доз: нейробластома, меланома (поздние стадии), рак толстой и прямой кишки. Гемобластозы с последующей трансплантацией аутологичного костного мозга.

9. Ввиду серьезности показаний, абсолютных противопоказаний нет.

Гиперчувствительность, состояние после лучевой терапии, предшествовавшая терапия цитостатиками, анемия, лейкопения (число лейкоцитов ниже 2,0x10<sup>9</sup>/л), тромбоцитопения (ниже 50x10<sup>9</sup>/л), угнетение функции костного мозга, ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие инфекции, терминальная стадия болезни; тяжелые сопутствующие заболевания: гепатит, подагрический артрит, уратная нефропатия, нефрит и заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации.

Беременность (особенно I триместр - эмбриотоксическое и тератогенное действие), период лактации.

10. Клинические: ранние - субъективная оценка больного о результатах лечения; поздние-лабораторные и инструментальные подтверждения ремиссии.

11. Внутрь, в/в, в/а, внутривенно, внутривенно, гипертермическая региональная перфузия. Взрослые. Множественная миелома: внутрь, по 0,15 мг/кг/сут, дробными дозами в сочетании с 40 мг преднизолона, в течение 4 дней; введение повторяется с перерывами в 6 недель или 0,15 мг/кг, однократно в сутки, не более 2-3 недель, с перерывами 4 недели. Средняя продолжительность лечения - 1 год. Лечение более 1 года не улучшает результаты лечения. Возможно назначение в суточной дозе 10 мг в течение 7-10 дней.

Истинная полицитемия: для достижения ремиссии обычная дозировка составляет 6-10 мг в день в течение 5-10 дней. Поддерживающая доза - 2-4 мг/сут 1 раз в неделю.

При наличии экссудата в серозных полостях вводят внутривенно после эвакуации экссудата и анестезии 0,5% раствором прокаина. В период проведения поддерживающей терапии необходимо осуществлять постоянный контроль за состоянием картины крови, изменяя дозировку в соответствии с результатами анализов крови.

Злокачественная меланома: регионарная перфузия препаратом используется в качестве адъювантной терапии при хирургических вмешательствах на ранних стадиях злокачественной меланомы, и как паллиативное лечение при запущенных, но локализованных формах заболевания.

Саркома мягких тканей: регионарная перфузия препаратом применяется при лечении всех стадий локализованной саркомы мягких тканей, обычно в сочетании с хирургическими методами лечения и с актиномицином D.

12. Прогрессирование лейко- и тромбоцитопении. Лечение симптоматическое.

13. Может применяться только под наблюдением врачей, имеющих опыт в применении цитостатиков.

Абсорбция мелфалана после приема внутрь переменна. Если признаков миелосупрессии не наблюдается, то его доза может быть осторожно увеличена, чтобы добиться терапевтического уровня препарата в крови.

Вероятность лейкоцитоза увеличивается при повышении длительности лечения и величины кумулятивной дозы. Полная доза может применяться только при уровне лейкоцитов не ниже 4,0x10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов не ниже 100x10<sup>9</sup>/л; при снижении до 3,0x10<sup>9</sup>/л и 75x10<sup>9</sup>/л, соответственно, доза составляет 75%, до 2,0x10<sup>9</sup>/л и 50x10<sup>9</sup>/л - 50%. Снижение числа лейкоцитов ниже 2,0x10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ниже 50x10<sup>9</sup>/л исключает лечение. На фоне предшествующего лечения цитостатиками или лучевой терапии мелфалан назначают не ранее, чем через 3-4 недели.

Возможность прогрессирования лейко- и тромбоцитопении даже после прекращения лечения обуславливают необходимость проведения тщательного контроля за показателями периферической крови. При первых признаках чрезмерного снижения числа лейкоцитов и тромбоцитов лечение необходимо временно прекратить.

После прекращения лечения количество лейкоцитов и тромбоцитов продолжает снижаться, поэтому при первых признаках чрезмерного снижения этих показателей лечение следует временно прекратить.

Для в/в введения раствор готовят ex tempore: лиофилизированный порошок растворяют в 10 мл прилагаемого растворителя (следует добавлять быстро) и интенсивно встряхивают флакон. Полученный раствор немедленно соединяют с физиологическим раствором (концентрация для в/в инфузии не должна превышать 0,45 мг/мл) и сразу же начинают введение в дозе 8-30 мг/м<sup>2</sup>. Возможно однократное введение 100-200 мг/м<sup>2</sup>.

**14.** Терапию больных с нарушением функции почек следует проводить под тщательным наблюдением, поскольку подавление костномозгового кроветворения может усиливаться уремией. При назначении больным множественной миеломой и сопутствующей почечной недостаточности, возможно временное увеличение содержания мочевины в плазме. При применении у пациентов с почечной недостаточностью начальную дозу устанавливают в зависимости от клубочковой фильтрации; последующие дозы определяют в соответствии с реакцией со стороны периферической крови.

У лиц пожилого возраста следует соблюдать осторожность из-за возможного снижения функции почек, печени, сердца и проводимой одновременно терапии сопутствующих заболеваний.

Общепринятые рекомендации о режиме дозирования препарата у детей не разработаны. Мелфалан в стандартных дозировках применяется у детей крайне редко, при этом необходим тщательный контроль картины крови для избежания возможной чрезмерной миелосупрессии и риска необратимой аплазии костного мозга.

**15.** Угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); гипофункция яичников (особенно в период перед менопаузой, что ускоряет развитие аменореи).

Со стороны пищеварительной системы: желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота (у 30%), диарея, стоматит, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (риск развития этих побочных действий значительно усиливается при проведении комбинированной цитостатической терапии), крайне редко - нарушение функции печени; очень редко - фиброз легких, интерстициальный пневмонит; гиперурикемия, васкулит; аллергические реакции (кожная сыпь, крапивница, редко - алопеция, макулопапулезная сыпь, зуд, анафилактический шок).

Мелфалан (как и другие алкилирующие противоопухолевые препараты) при длительном применении может вызвать развитие острого лейкоза.

**16.** Нестоек в жидкостях для инфузий, его нельзя применять в растворах декстрозы. Можно растворять в изотоническом растворе натрия хлорида, срок годности получаемого раствора - не более 8 ч.

По возможности следует избегать одновременного назначения налидиксовой кислоты (может вызывать у детей смерть из-за развития геморрагического энтероколита).

Циклоспорин и большие дозы мелфалана являются потенциально опасной комбинацией из-за возможного развития нарушений функции почек (сам по себе препарат нефротоксичностью не обладает).

Хлорпромазин, хлорамфеникол, метиамизол усиливают выраженность миелодепрессивного действия.

Цисплатин индуцирует нарушение функции почек и нарушает клиренс.

**17.** Не применяется.

**18.** Не следует проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Для профилактики гиперурикемии рекомендуется обильное питье, подщелачивающие мочу препараты, аллопуринол.

Женщинам и мужчинам во время лечения и как минимум в течение 3 мес после следует использовать надежные способы контрацепции.

При приеме таблетки, покрытые оболочкой, не следует делить на части.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**20.** Лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций (флаконы) 50 мг (в комплекте с растворителем (флаконы) 10 мл); таблетки покрытые оболочкой (флаконы темного стекла) 2 мг.

**Фирмы:** GlaxoSmithKline, Италия; Glaxo Wellcome Operations Ltd., Wellcome Foundation Ltd., Великобритания.

**21.** В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.