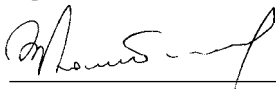


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

7 июля 2004 г.

Регистрационный № 189–1203

**РОНКОЛЕЙКИН В ЛЕЧЕНИИ
НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

Авторы: д-р мед. наук, проф. Э.А. Жаврид, канд. мед. наук Н.В. Сачивко

ВВЕДЕНИЕ

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) представляют собой большую неоднородную группу опухолей, происходящих из лимфоидной ткани, которые отличаются друг от друга как морфологическими характеристиками, так и клиническими проявлениями. Ранее для этого заболевания использовался термин «лимфосаркома».

Многообразие типов НХЛ обусловлено особенностью лимфопоэза. В отличие от миелоидного и эритроцитарного ростков кроветворения клон лимфоидных клеток способен к опухолевой трансформации на всем пути клеточной дифференцировки, начиная от клеток-предшественников и заканчивая зрелыми лимфоцитами. От степени зрелости опухолевого клона, подвергшегося трансформации, зависят клинические особенности заболевания, прогноз и чувствительность к химиотерапии.

С клинической точки зрения для выбора обоснованной тактики лечения имеет значение разделение всех вариантов НХЛ по степени злокачественности, что было предложено Международной рабочей группой в классификации, получившей название «Рабочая формулировка» (Working Formulation). На основании сопоставления клинико-морфологических данных, касающихся более 1 500 больных, эта классификация распределяет все НХЛ в зависимости от прогноза на группы низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности.

Ведущим методом лечения НХЛ признана химиотерапия.

Несмотря на достигнутые за последние 30 лет успехи, результаты лечения НХЛ сегодня нельзя признать удовлетворительными. При этом в каждой из групп неудачи обусловлены разными причинами.

По клиническому течению и своим биологическим характеристикам варианты НХЛ высокой и промежуточной степени злокачественности рассматриваются как агрессивные. Особенности этих типов являются:

- высокая пролиферативная активность;
- агрессивное течение, быстро приводящее при отсутствии лечения к смертельному исходу;
- высокая чувствительность к цитостатическим препаратам.

Стандартной схемой для лечения агрессивных НХЛ является схема АЦОП. Частота достижения полных ремиссий при исполь-

зовании этого комбинированного режима достигает 50–80%, однако без рецидивов 5 лет и более живут лишь около 40% больных. Повысить эффективность схемы АЦОП за счет увеличения доз цитостатиков или включения в схемы новых цитостатических агентов пока не удается. Об отсутствии существенного прогресса в лечении агрессивных лимфом с 1970 г., когда схема АЦОП стала применяться в клинике, оставаясь неизменной в течение 30 лет, свидетельствует средняя продолжительность свободного от болезни периода, которая составляет только 3 года.

Отличительными особенностями НХЛ низкой степени злокачественности являются:

- низкая пролиферативная активность;
- медленный характер роста;

– слабая или умеренная чувствительность опухоли к имеющимся в настоящее время в распоряжении цитостатическим препаратам.

Для лечения этих вариантов болезни до настоящего времени не разработаны как общие терапевтические подходы, так и эффективные схемы химиотерапии. В силу медленного течения опухолевого процесса средняя продолжительность жизни пациентов с низкозлокачественными НХЛ составляет 7 и более лет, однако можно с уверенностью констатировать, что терапии, способной излечить этих больных, на сегодняшний день нет. В исследованиях, сравнивающих результаты моно- и полихимиотерапии при этих вариантах НХЛ, показано, что ответ на лечение чаще достигается при применении комбинированной химиотерапии, однако показатели выживаемости существенно не отличаются. Средняя продолжительность ремиссии находится в пределах 1,5–3 лет.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что возможности манипуляции классическими цитостатическими препаратами в лечении НХЛ всех типов практически исчерпаны.

Среди разрабатываемых новых терапевтических подходов, направленных на повышение эффективности лечения НХЛ, весьма перспективным представляется использование цитокинов, в частности интерлейкина-2 (ИЛ-2).

Как биологическая субстанция ИЛ-2 идентифицирован в 1976 г. D.A. Morgan и соавт., а первые публикации о его клиническом при-

менении появились в 1982 г. Для широкого клинического использования этот цитокин стал доступен после разработки рекомбинантного метода производства.

Одной из причин неудач традиционных методов лечения онкологических больных считается наличие у них вторичного иммунодефицита. Снижение количественных и функциональных показателей Т-клеточного звена иммунитета выявляется у большинства пациентов уже на ранних стадиях болезни. Кроме того, все используемые в настоящее время в онкологии методы лечения индуцируют иммуносупрессию, что усугубляет уже имеющиеся иммунологические нарушения.

Универсальным препаратом в качестве иммуномодулятора является рекомбинантный дрожжевой интерлейкин-2 (рИЛ-2) человека, выпускаемый в виде лекарственной формы «Ронколейкин», поскольку его действие не зависит от природы фактора, вызвавшего иммунную дисфункцию. Структурно и функционально препарат абсолютно идентичен эндогенному ИЛ-2 человека.

В данной инструкции суммирован опыт применения ронколейкина в лечении больных НХЛ низкой и промежуточной степени злокачественности.

Проведенное изучение исходного иммунологического статуса больных НХЛ и изменение его под влияние ронколейкина позволило установить, что у больных НХЛ изначально существует дефицит Т-клеточного звена иммунитета, выражающийся в снижении абсолютного содержания субпопуляции лимфоцитов, ответственных за распознавание и уничтожение неопластических клеток (CD3+, CD4+, CD8+). Поскольку после курса лечения ронколейкином у этих больных наблюдается статистически значимое повышение всех сниженных параметров, характеризующих Т-клеточное звено иммунитета, применение данного препарата у больных НХЛ следует считать патогенетически обоснованным.

В рамках рандомизированного исследования установлено также, что дополнительное применение ронколейкина во время индукционной химиотерапии повышало ее эффективность по сравнению с только химиотерапевтическим лечением за счет увеличения числа

больных с полным ответом на лечение с 36 до 50%. Доля больных с неэффективным лечением снижалась при этом с 29 до 19%. Применение ронколейкина во время индукционной химиотерапии способствовало улучшению результатов химиолучевого лечения в целом.

Положительное влияние ронколейкина на результаты лечения в равной степени характерно как для больных с низкоккачественными вариантами болезни, так и с промежуточной степенью злокачественности. Наиболее оправданным оказалось применение этого цитокина у больных с распространенными стадиями болезни. Сочетание химиотерапии с ронколейкином привело к увеличению достижения полного эффекта в 1,5 раза по сравнению с только химиотерапией.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Полученные в результате проведенного исследования данные позволяют считать оправданным применение ронколейкина в качестве дополнительного компонента к химиотерапии на этапе индукционного лечения у больных:

– НХЛ низкой степени злокачественности с распространенными стадиями болезни; при ограниченных стадиях использование этого цитокина также не исключается, если химиотерапия является методом выбора;

– НХЛ промежуточной степени злокачественности применение ронколейкина в сочетании с химиотерапией оправданно при всех стадиях болезни (I–IV), поскольку химиотерапия в связи с агрессивностью течения болезни является основным методом лечения, независимо от распространенности болезни.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для осуществления лечения, кроме наличия цитостатических препаратов и ронколейкина (рИЛ-2), других дополнительных средств или оборудования не требуется. Поэтому лечение осуществимо в любом онкологическом учреждении, располагающем базой для проведения химиотерапии. Простота и безопасность метода позволяют при необходимости проводить лечение амбулаторно.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

В ходе исследования установлено, что иммуномодулирующий эффект ронколейкина при использовании в дозе 1–3 млн МЕ не зависит от метода и режима введения. Для клинического использования на этом основании рекомендуется подкожный метод введения препарата в суточной дозе 1 млн МЕ однократно или по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки с интервалом в 12 ч как наиболее простой и необременительный для больного.

Для лечения больных НХЛ низкой степени злокачественности целесообразно сочетать ронколейкин с комбинацией цитостатических препаратов ЦОП:

- винкристин (онковин) 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- циклофосфан 400 мг/м² внутривенно в 1–5-й дни;
- преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й дни;
- ронколейкин подкожно 1 млн МЕ однократно или по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в 1–5-й дни.

Для лечения НХЛ промежуточной степени злокачественности используется схема АЦОП:

- винкристин (онковин) 1,5 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- адриамицин 50 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- циклофосфан 600 мг/м² внутривенно в 1-й день;
- преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й дни;
- ронколейкин подкожно 1 млн МЕ однократно или по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в 1–5-й дни.

Интервал между курсами при обоих вариантах лечения — 3 недели. Для достижения максимального эффекта число курсов должно быть не менее 6–8.

Побочное действие

Проведенное исследование подтвердило хорошую переносимость ронколейкина. Единственным побочным эффектом, наблюдавшимся у отдельных больных, было кратковременное повышение температуры тела до 37,5–38° С. Для предупреждения этого явления рекомендуется за 30 мин до введения ронколейкина принять внутрь 0,5 г ацетилсалициловой кислоты или 0,25 г индометацина.

На гематологические и биохимические параметры крови ронколейкин в рекомендуемой дозе влияния не оказывает.

При подкожном применении на месте введения образуются слегка болезненные инфильтраты, которые рассасываются самостоятельно и не требуют специального лечения.

Выпускаемый в настоящее время ронколейкин представлен в ампульной форме в виде порошка. Одна ампула может содержать 0,25 мг, 0,5 мг и 1 мг лиофилизированного рИЛ-2.

Перед введением препарат растворяют в 1–2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Для сохранения биологической активности раствор в ампулу вводят медленно по стенке во избежание пенообразования. После растворения только физиологическим раствором активность 1 мг ронколейкина соответствует 1 млн МЕ, а 0,5 мг — 500 тыс. МЕ.

Контроль качества: раствор лиофильной формы ронколейкина должен быть прозрачным, бесцветным, не содержать посторонних включений.

Противопоказаний к применению ронколейкина при его подкожном введении не выявлено.