

Методические рекомендации по применению препаратов Рефнот и Ингарон

Данные о препаратах

Рефнот Препарат РЕФНОТ, разработанный НПП "Фармаклон", представляет собой гибридную молекулу рекомбинантного фактора некроза опухолей- α и тимозина- $\alpha 1$. Он состоит из 185 аминокислотных остатков, из которых последние 28 на С-конце являются последовательностью тимозина $\alpha 1$. Фактор некроза опухолей альфа (ФНО) был идентифицирован в 1975 г в сыворотке мышей, инфицированных BCG, и инъецированных липополисахаридом (LPS), как гликопротеин, способный индуцировать геморрагический некроз сарком, трансплантированных мышам подкожно [1]. В 1984 г. после клонирования ДНК ФНО был создан рекомбинантный человеческий фактор некроза опухолей, который вызывал геморрагический некроз трансплантированных сарком, индуцированных метилхолантrenom у сингенных мышей [2]. ФНО способен индуцировать апоптоз, некроз и аутофагию опухолевых клеток различного происхождения. При определенных условиях ФНО может вызывать избирательную деструкцию кровеносных сосудов в опухоли, что играет большую роль в его противоопухолевом эффекте [3, 4, 5]. В условиях *in vitro* ФНО усиливает цитотоксическое и апоптотическое действие химиопрепаратов в отношении клеток злокачественных опухолей [6]. Этот цитокин синтезируется главным образом иммунными клетками (макрофагами, дендритными клетками, лимфоцитами) и оказывает значительное влияние, как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Он способен активировать Т-клетки и дендритные клетки, что приводит к усилению противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [5]. ФНО является основным регулятором иммунного и воспалительного ответа на опухоль, обладает выраженным цитотоксическим, цитостатическим и иммуномодулирующим эффектами [7]. Однако было показано, что рекомбинантный ФНО высокотоксичен для человека при системном введении, что не позволяет достичь необходимых терапевтических доз. Таким образом, применение ФНО в медицине оказалось ограничено его побочными эффектами, и было временно прекращено. Начался поиск новых гибридных молекул [8, 9]. Значимые клинические результаты были получены при применении ФНО α в монотерапии или в комбинации с мелфаланом при изолированной регионарной перфузии у пациентов с меланомой или саркомой конечностей. При меланоме объективный ответ был достигнут более, чем у 90% больных [10, 11]. Имеется также сообщение о регрессии неоперабельных метастазов

колоректального рака при изолированной перфузии печени ФНО совместно с мелфаланом [7].

Тимозин $\alpha 1$ – естественный лимфопоэтический фактор тимуса был впервые идентифицирован и охарактеризован Гольдштейном и соавт. [12]. Тимозин $\alpha 1$ является эндогенным регулятором как врожденного, так и адаптивного иммунитета [13] В экспериментальных и клинических исследованиях тимозин $\alpha 1$ продемонстрировал противоопухолевую активность в комбинации с другими видами иммунотерапии и с химиотерапией [14, 15, 16].

Таким образом, Рефнот является уникальным соединением – гибридной молекулой двух биологически активных агентов – цитокина фактора некроза опухолей альфа и тимозина альфа 1. Рефнот в отличие от ФНО характеризуется низкой системной токсичностью, однако сохраняет противоопухолевую активность ФНО.

Проведенные исследования показали, что Рефнот проявил уникальные иммуномодулирующие свойства у онкологических больных. Анализ показателей иммунного статуса показал, что для больных с прогрессированием заболевания на фоне лечения характерно исходно низкое соотношение $CD4^+/CD8^+$ клеток, и оно не повышается в процессе лечения. В то же время, у части больных с продолжительной стабилизацией, также имеющих исходно сниженный этот показатель, он, как правило, повышается уже после первого курса Рефнота за счет увеличения количества $CD4^+$ клеток. У большинства больных с прогрессированием болезни было выявлено нормальное или высокое количество $CD16^+$ клеток (NK-клеток), однако их цитотоксическая активность была снижена. Для больных с положительным лечебным эффектом Рефнота более характерно нормальное или даже существенно сниженное количество $CD16^+$ клеток при высокой их активности, что свидетельствует о более высоком цитолитическом потенциале клеток этой популяции у больных, впоследствии отвечающих на терапию.

Таким образом в отличие от других известных иммуномодуляторов Рефнот положительно воздействует одновременно на 2 клеточные популяции – Т- и NK-клетки, являющиеся ведущими популяциями противоопухолевого иммунитета. Дополнительно представляется важным отметить, что Рефнот у онкологических больных повышает иммунологический потенциал также при исходно нарушенных показателях иммунного статуса [17].

Ингарон – ИФН-гамма.

ИФН- γ играет важную роль в иммунорегуляции. Он участвует в обеспечении взаимосвязи между лимфоцитами и макрофагами, стимулирует антигенпрезентирующую функцию макрофагов, усиливает продукцию ими цитокинов интерлейкинов-1 и -12 (ИЛ-1

и ИЛ-12), регулирует соотношение клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа. Он усиливает развитие клеточного иммунитета и подавляет гуморальный иммунный ответ. γ -ИФН повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости МНС I и II класса на поверхности опухолевых клеток как *in vitro*, так и *in vivo*. Наличие на опухолевых клетках молекул МНС I и II класса необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. γ -ИФН оказывает также прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки и индуцирует их апоптоз как *in vitro*, так и *in vivo*. Противоопухолевое действие γ -ИФН связано также с его способностью активировать NK-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги.

Противоопухолевое действие γ -ИФН обусловлено комбинацией его иммуномодулирующей активности, прямого антипролиферативного действия на опухолевые клетки и способности подавлять ангиогенез.

В эксперименте были показаны выраженные антипролиферативные и иммуномодулирующие эффекты γ -ИФН. При этом было отмечено, что антипролиферативный эффект γ -ИФН более выражен, чем таковой у α -ИФН или β -ИФН [18].

По результатам двух клинических исследований II и III фазы Otto U. et all. [19] общий эффект в группе терапии α -ИФН составил – 31%, сохраняющегося от 2 до 24+ мес, γ -ИФН – 30% с продолжительностью эффекта – от 2 до 34+ мес. γ -ИФН вводился в/в (4-часовая инфузия) 100 мкг/м² 3 раза в неделю каждые 2 недели либо в/в (24-часовая инфузия) 500 мкг/м² 5 раз в неделю, каждые 2 недели.

При дозе 100 мкг/м² у больных наблюдалась максимальное влияние ИФН- γ на иммунитет: активация лимфоцитов и моноцитов, антитело-зависимая цитотоксичность моноцитов, экспрессия рецепторов Fc [20] и индукция в плазме β -2-микроглобулина и уровня неоптерина [21], связанные авторами связывали с клиническим эффектом.

В клинических исследованиях выявлена способность Ингарона снижать процент регуляторных (супрессорных) CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток [22].

Режим введения

Рефнот производится в виде лиофилизата, предназначенного для приготовления раствора для введения под кожу в концентрации по 100 000 ЕД. Суточная доза препарата составляет от 100 000 ЕД до 200 000 ЕД. Возможно применение препарата в виде ингаляции через компрессионный ингалятор.

Ингарон производится в виде лиофилизата, предназначенного для приготовления раствора для введения под кожу или внутримышечно в концентрации по 100 000 МЕ и по 500 000 МЕ. Суточная доза препарата составляет от 100 000 МЕ до 500 000 МЕ. Возможно применение препарата в виде ингаляции через компрессионный ингалятор.

Оба препарата, и Рефнот и Ингарон, обладают синергическим цитотоксическим действием, и их сочетанное применение имеет большую эффективность. При комбинированном применении препаратов существует ряд особенностей: терапия всегда начинается с введения Ингарона; интервал между введениями Рефнота и Ингарона должен составлять не менее 12 часов; перерыв между курсами в среднем составляет 14 дней.

Схемы лечения рака молочной железы.

- 1. Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)
Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае, если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований. При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке яичников, раке шейки матки.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения рака тела матки.

- 1. Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 200000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнот на следующий день (далее инъекции чередуются через день).

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при плоскоклеточном раке кожи.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующий день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схемы лечения меланомы .

1. **Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующий день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований.

При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Только при меланоме: если пациенту назначается альфа-интерферон (3 раза в неделю), то в таком случае лечение необходимо усилить Рефнотом п/к по 100000ЕД остальные 4 дня в неделю (когда интерферон-альфа не вводится) длительно (не менее 3 месяцев, до следующих обследований).

Схема лечения при раке пищевода.

- 1. Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке желудка.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке тонкой и толстой кишки .

- 3. Без химиотерапии:** А- 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)
Б- 10 Рефнота по 200000ЕД +10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Схема А- Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

Схема Б- применяется в случае если у пациента после 2-3 курсов по схеме А выявлена незначительная отрицательная динамика или стабилизация опухолевого процесса по результатам обследований.

При положительной динамике продолжается лечение по схеме А.

Схема Б- Рефнот по 200000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. 2 флакона Рефнота растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

4. **В сочетании с химиотерапией:** схемы такие же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схемы цитокинотерапии такие же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке поджелудочной железы.

1. **Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при злокачественных новообразованиях головы и шеи.

1. Без химиотерапии: 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке почки.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке мочевого пузыря.

- 1. Без химиотерапии:** 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке предстательной железы.

1. Без химиотерапии: 10 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД через день п/к в живот или в плечо 10 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день.

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке печени.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 500000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 500000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день ежедневно. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

- 2. В сочетании с химиотерапией:** схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.
В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Схема лечения при раке легкого.

- 1. Без химиотерапии:** 20 Рефнота по 100000ЕД + 10 Ингарона по 100000МЕ (2-3 курса, далее повторные обследования, оценка эффективности лечения)

Рефнот по 100000ЕД ежедневно п/к в живот или в плечо 20 инъекций. Рефнот растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом.

Ингарон через день в/м в ягодичную область (растворяется в 2 мл воды для инъекции, 2-х кубовый шприц) или п/к (растворяется в 1 мл воды для инъекции и вводится инсулиновым шприцом) в живот по 100000МЕ 10 инъекций.

В первый день курса вводится только Ингарон, инъекции Рефнота начинаются на следующей день. В дни, когда выполняются инъекции и Рефнота и Ингарона, Ингарон вводится утром, а Рефнот вечером (не менее, чем через 12 часов после Ингарона).

2. В сочетании с химиотерапией: схема такая же, как в пункте 1, кроме того, что в день в/в введения химиопрепаратов делается перерыв в инъекциях Рефнота и Ингарона. Далее на следующий день после химиотерапии цитокины продолжают по прежней схеме.

В сочетании с таблетированной химиотерапией схема цитокинотерапии такая же, как в пункте 1. Начало курса цитокинотерапии не зависит от времени проведения курса химиотерапии.

Побочные реакции

Побочные эффекты применения Рефнота и Ингарона

- повышение температуры более 38 градусов купируется жаропонижающими препаратами (аспирин, парацетамол, индометацин и др.).

- озноб и гриппоподобный синдром, может проходить без выраженной температурной реакции, но купируется так же жаропонижающими препаратами (аспирин, парацетамол, индометацин и др.).

- местное покраснение в зоне введения, возникает исключительно на Рефнот, купируется приемом антигистаминных препаратов внутрь (супрастин и др.) или местно (фенистил гель и др.), также воспалительную кожную реакцию снимает местное применение мазей с рассасывающим и противовоспалительным эффектом (троксевазиновая мазь, гепариновая, гидрокортизоновый гель и др.).

С осторожностью Рефнот и Ингарон следует применять:

- при наличии сахарного диабета, назначение Ингарона может увеличивать уровень глюкозы крови.

- при наличии лимфостаза нижних конечностей.

- Лейкоцитопения (ниже 2,0 тыс/мкл).

Противопоказаниями для назначения Рефнота и Ингарона являются:

- все виды кровотечения;

- наличие распада опухоли кожи и мягких тканей;

- наличие признаков отека головного мозга.

- Гемоглобин ниже 75 г/дл

- Тромбоциты ниже 60тыс/мкл

Существуют морфологические разновидности опухоли и локализации, когда решение вопроса о цитокинотерапии и схему цитокинотерапии разрабатывают исключительно онкоиммунологи по анализу крови на расширенный иммунный статус. К таким случаям относятся:

- 1- Нейроэндокринные опухоли
- 2- Гастроинтестинальные стромальные опухоли
- 3- Мезотелиома плевры
- 4- Метастатические опухоли головного мозга
- 5- Злокачественные опухоли костей
- 6- Саркомы мягких тканей
- 7- Опухоль Клацкина
- 8- Герминогенные опухоли у мужчин

Также решение вопроса о назначении цитокинотерапии принимается онкоиммунологом по анализу крови на расширенный иммунный статус в следующих ситуациях:

- 1- Уже проведено 6 курсов цитокинотерапии.
- 2- Ремиссия заболевания (не меньше 6 месяцев после завершения лечения)
- 3- Системные заболевания соединительной ткани (реактивный артрит, склеродермия, системная красная волчанка и т.д.)

При ряде опухолевых процессов цитокинотерапия не нашла на сегодняшний день применения:

1. Гемобласты
2. Рак щитовидной железы
3. Первичные опухоли головного мозга

Литература

1. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L., Green S., Fiore N., Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1975; 72: 3666–70.

2. Pennica D., Nedwin G.E., Hayflick J.S., Seeburg P.H., Derynck R., Palladino M.A., Kohr W.J., Aggarwal B.B., Goeddel D.V. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984; 312: 724–29.
3. Wang X. The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*. 2001; 15: 2922–33.
4. Petersen S.L., Wang L., Yalcin-Chin A., Li L., Peyton M., Minna J., Li L., Peyton M., Minna J., Harran P., Wang X. Autocrine TNF alpha signaling renders human cancer cells susceptible to Smac-mimetic-induced apoptosis. *Cancer Cell*. 2007; 12: 445–56
5. Wang X., Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol. Sin*. 2008; 29 (11): 1275–88.
6. Славина Е.Г., Бигвава Х.А., Заботина Т.Н., Борунова Т.Н., Морозова Л.Ф., Черткова А.И., Нуртдинова В.А., Кадагидзе З.Г. Модификация фактором некроза опухоли (ФНО α) цитотоксического и апоптотического действия противоопухолевых лекарств в клетках меланомы человека. *Российский Биотерапевтический журнал*. 2009; Т.8. №4. С. 37–44.
7. Alexander H.R.Jr, Bartlett D.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Fraker D.L., Royal R., Steinberg S.M., Hellsabeck C.B., Beresneva T.H. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center. *Ann. Surg. Oncol*. 2009;16(7):1852–59.
8. Tracey K.J., Beutler B., Lowry S.F., Merryweather J., Wolpe S., Milsark I.W., Hariri R.J., Fahey T.J., Zentella A., Albert J.D. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science*. 1986; 234: 470–74.
9. Tracey K.J., Wei H., Manogue K.R., Fong Y., Hesse D.G., Nguyen H.T., Kuo G.C., Beutler B., Cotran R.S., Cerami A., Lowry S.F. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J. Exp. Med*. 1988; 167: 1211–27.
10. Grünhagen D.J., de Wilt J.H., van Geel A.N., Verhoef C., Eggermont A.M. Isolated limb perfusion with TNF α and melphalan in locally advanced soft tissue sarcomas of the extremities. *Recent Results Cancer Res*. 2009; 179: 257–70.
11. Deroose J.P., Grünhagen D.J., van Geel A.N., de Wilt J.H., Eggermont A.M., Verhoef C. Long-term outcome of isolated limb perfusion with tumour necrosis factor- α for patients with melanoma in-transit metastases. *Br. J. Surg*. 2011; 98: 1573–80.
12. Goldstein, A.L., Guha A., Zatz M.M., Hardy M.A, White A. Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1972; 69: 1800–03.

13. Romani L., Moretti S., Fallarino F., Bozza S., Ruggeri L., Casagrande A., Aversa F., Bistoni F., Velardi A., Garaci E. *Jack of all trades: thymosin $\alpha 1$ and its pleiotropy.* *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2012; 1269: 1–6.
14. King R.S., Tuthill C. *Evaluation of thymosin alpha 1 (Ta1) in nonclinical models of the immune-suppressing indications melanoma and sepsis.* *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2015; 2:1–9.
15. Maio M., Mackiewicz A., Testori A., Trefzer U., Ferraresi V., Jassem J., Garbe C., Lesimple T., Guillot B., Gascon P., Gilde K., Camerini R., Cognetti F. *Thymosin Melanoma Investigation Group. Large randomized study of thymosin alpha 1, interferon alfa, or both in combination with dacarbazine in patients with metastatic melanoma.* *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(10): 1780–87.
16. Garaci E., Favalli C., Pica F., Sinibaldi Vallebona P., Palamara A.T., Matteucci C., Pierimarchi P., Serafino A., Mastino A., Bistoni F., Romani L., Rasi G. *Thymosin alpha 1: from bench to bedside.* *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1112: 225–34.
17. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И., Абрамов М.Е. *Влияние Рефнома на иммунитет у онкологических больных.* *Фарматека.* 2015; Т.8 (301). С. 16-20.
18. Rubin B.Y., Gupta S.L. *Differential efficacies of human type I and type II interferons as antiviral and antiproliferative agents.* *Proc Natl Acad Sci USA,* 1980, 77:5928.
19. Otto U, Schneider A, Denkhaus H, et al. *Treatment of metastatic kidney cancer with recombinant alpha-2 or gamma interferon. Results of 2 clinical phase II and III studies.* *Onkologie,* August 1, 1988; 11(4): 185-91.
20. Weiner L.M., Steplewski Z., Koprowski H. et al. *Biologic effects of γ -interferon pre-treatment followed by monoclonal antibody 17-1A administration in patients with gastrointestinal carcinoma.* *Hybridoma,* 1986, 5 (Suppl. 1): 65-77.
21. Aulitzky W., Gastl G., Aulitzky W.E. et al. *Interferon- γ for the treatment of metastatic renal cancer: dose-dependent stimulation and downregulation of β -2 microglobulin and neopterin responses.* *Immunobiology,* 1987, 176:85-95.
22. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Черткова А.И. *Интерферон-гамма в онкологии.* *Фарматека.* 2013, №13. С.71-74