

# Интерферон короткого действия

Подготовил: Сулейменов Д.К. 786 ВБ

# Интерферон альфа 2b и альфа 2a простой

- В далеком 1943 году В. и Дж. Хейле открыли так называемый феномен интерферирования. Первоначальное представление об интерфероне было таким: фактор, препятствующий размножению вирусов. В 1957 году английский ученый Алик Айзакс и швейцарский исследователь Джин Линденман выделили этот фактор, четко описали его и назвали интерфероном.
- Интерферон (ИФН) — это белковая молекула, которая вырабатывается в организме человека. В генетическом аппарате человека закодирован «рецепт» ее синтеза (ген интерферона). Интерферон — это один из цитокинов, сигнальных молекул, играющих важную роль в работе иммунной системы.
- За прошедшие со времени открытия ИФН полвека были изучены десятки свойств этого белка. С медицинской точки зрения главными являются противовирусная и противоопухолевая функции.
- В организме человека вырабатывается около 20 видов — целое семейство — интерферонов. ИФН подразделяют на два типа: I и II.

- ИФН I типа — альфа, бета, омега, тета — продуцируются и секретируются большинством клеток организма в ответ на действие вирусов и некоторых других агентов. К ИФН II типа относится интерферон гамма, который продуцируется клетками иммунной системы в ответ на действие чужеродных агентов.
- Вначале препараты интерферона получали только из клеток донорской крови; они так и назывались: лейкоцитарные интерфероны. В 1980 году началась эпоха рекомбинантных, или генно-инженерных, интерферонов. Производство рекомбинантных препаратов стало значительно дешевле, чем получение аналогичных препаратов из донорской крови человека или другого биологического сырья; при их производстве не используется донорская кровь, которая может служить источником инфекции. Рекомбинантные препараты не содержат посторонних примесей и поэтому оказывают меньше побочных эффектов. Их лечебный потенциал выше, чем у аналогичных природных препаратов.

- Для лечения вирусных заболеваний, в частности [гепатита С](#), используется преимущественно интерферон альфа (ИФН-α). Различают «простые» («короткоживущие») интерфероны альфа 2b и альфа 2a и пегилированные (пегинтерферон альфа-2a и пегинтерферон альфа-2b). «Простые» интерфероны в ЕС и США практически не применяются, однако у нас, в силу их сравнительной дешевизны, используются довольно часто. В терапии гепатита С применяются обе формы «коротких» ИФН-α: интерферон альфа-2a и интерферон альфа-2b (различающиеся одной аминокислотой). Инъекции простыми интерферонами делаются обычно через день (пегинтерферонами — раз в неделю). Эффективность лечения короткоживущими ИФН при вводе их через день ниже, чем пегинтерферонами. Некоторые специалисты рекомендуют ежедневные инъекции «простых» ИФН, так как при этом эффективность ПВТ при этом несколько выше.

- Ассортимент «коротких» ИФН довольно широк. Они выпускаются разными производителями под разными названиями: Роферон-А, Интрон А, Лаферон, Реаферон-ЕС, Реальдирон, Эберон, Интераль, Альтевир, Альфарона и другими.

Наиболее исследованными (соответственно, — дорогими), являются Роферон-А и Интрон-А. Эффективность лечения данными ИФН в комбинации с рибавирином, в зависимости от генотипа вируса и других факторов, составляет от 30% до 60%. Список основных торговых марок производителей простых интерферонов и их описание приведены в таблице.

# Роферон-А

- Форма выпуска

- *Роферон-А раствор для п/к введения*, прозрачная жидкость, бесцветная или светло-желтого цвета.

- Состав

- 1 флакон с 1 мл *раствора для в/м или п/к введения*, не содержащего сывороточного альбумина человека (Роферон-А РБА, или "раствор без альбумина"), содержит интерферона альфа-2а — 3; 4,5; 6; 9 или 18 млн МЕ.  
1 флакон с 3 мл *раствора для в/м или п/к введения*, не содержащего сывороточного альбумина человека (Роферон-А РБА, или "раствор без альбумина"), — 18 млн МЕ.  
1 шприц-тюбик с 0,5 мл (одна доза) *раствора для п/к введения*, не содержащего сывороточного альбумина человека (Роферон-А РБА, или "раствор без альбумина"), — 3; 4,5; 6 или 9 млн МЕ.  
1 картридж с 0,6 мл *раствора для п/к введения*, не содержащего сывороточного альбумина человека, предназначенный для использования с Роферон-Пеном (шприц-ручкой), — 18 млн МЕ.  
*Наполнители готового раствора:* аммония ацетат, натрия хлорид, спирт бензиловый, полисорбат 80, кислота уксусная, натрия гидроксид, вода для инъекций.

- Упаковка

- 0.5 мл - шприц-тюбики (1) в комплекте со стерильной иглой д/и - пачки картонные.

- Фармакологическое действие

- *Противовирусное и противоопухолевое средство*

Роферон-А - интерферон альфа-2а — высокоочищенный белок, содержащий 165 аминокислот, с молекулярной массой около 19000 дальтон. Его получают по технологии рекомбинантной ДНК с использованием генно-инженерного штамма *E. coli*, ДНК которой кодирует синтез этого белка человека.

Обладает свойствами природных альфа-интерферонов человека. Он оказывает противовирусное действие, индуцируя в клетках состояние резистентности к вирусным инфекциям и модулируя ответную реакцию иммунной системы, направленную на нейтрализацию вируса или уничтожение инфицированных ими клеток. Основной механизм противоопухолевого действия Роферона-А пока не известен. В опухолевых клетках человека, обработанных Рофероном-А (клетки HT29), достоверно уменьшается синтез ДНК, РНК и белка. Роферон-А обладает антипролиферативным действием на ряд опухолей человека *in vitro* и подавляет рост некоторых ксенотрансплантатов опухолей человека у «голых» мышей. *In vivo* антипролиферативная активность Роферона-А изучалась на таких опухолях, как мукоидная карцинома молочной железы и аденокарцинома слепой и поперечноободочной кишок, а также предстательной железы. Степень антипролиферативной активности варьирует.

Многие эффекты интерферона альфа-2а, частично или полностью исчезают при его испытании на животных. У макак-резусов, которым предварительно вводили интерферон альфа-2а, индуцировалась значительная активность против вируса осповакцины.

- *Хронический вирусный гепатит В.*

Оптимальный режим дозирования еще не установлен. Обычно назначают (п/к или в/м) по 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес. Если содержание маркеров вирусной репликации или HBe-антигена после месяца лечения не уменьшилось, дозу можно увеличить. Дальнейшую коррекцию дозы проводят в зависимости от переносимости препарата. Если через 3–4 мес улучшения не наблюдается, терапию следует прервать.

*Дети.* У детей с хроническим гепатитом В введение Роферона-А в дозе до 10 млн МЕ/м<sup>2</sup> безопасно, но эффективность этой терапии не доказана.

*Предупреждение.* Эффективность Роферона-А у больных хроническим гепатитом В, одновременно инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), не доказана.

- *Хронический вирусный гепатит С.*

*Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином*

Эффективность интерферона альфа-2а повышается, если его назначают в комбинации с рибавирином

- *Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином при рецидиве у взрослых больных, у которых предшествующая монотерапия интерфероном-альфа дала временный эффект.*  
Режим дозирования Роферона-А: (п/к или в/м) по 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес.  
Режим дозирования рибавирина: по 1000–1200 мг/сут в 2 приема (во время завтрака и ужина) — см. инструкцию по применению рибавирина.  
*Комбинированная терапия Рофероном-А и рибавирином ранее нелеченных больных хроническим гепатитом С*  
Режим дозирования Роферона-А: (п/к или в/м) по 3–4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес (не менее).  
Режим дозирования рибавирина: см. выше. Если через 6 мес терапии HCV РНК отсутствует, а больной был инфицирован вирусом генотипа I и до лечения имел высокую вирусную нагрузку, то лечение должно продолжаться еще в течение 6 мес. При решении вопроса о продолжении лечения до 12 мес следует учитывать и другие отрицательные прогностические факторы (возраст старше 40 лет, мужской пол, мостовидный фиброз). Если через первые 6 мес терапии вирусологической ремиссии (HCV РНК ниже предела определения) достичь не удастся, то в дальнейшем стойкая вирусологическая ремиссия (HCV РНК ниже предела определения через 6 мес после отмены препаратов) маловероятна.  
*Монотерапия Рофероном-А*  
Используется при непереносимости рибавирина или при наличии противопоказаний к нему.  
Начальная доза: (п/к или в/м) по 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес.  
Поддерживающая доза: для закрепления полной ремиссии больным с нормализовавшимся уровнем АЛТ в сыворотке — по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3–9 мес. Если через 3 мес лечения уровень АЛТ в сыворотке не нормализовался, лечение следует прекратить.  
*Примечание.* Большинство случаев рецидива заболевания после адекватной терапии возникает не позже, чем через 4 мес после окончания лечения.

# Инtron-A

- Лекарственная форма

- Раствор для инъекций во флаконах по 18 млн МЕ, 25 млн МЕ, Раствор для инъекций в шприц-ручках по 18 млн МЕ, 30 млн МЕ.

- Состав

- 1 флакон (3 мл или 2,5 мл) раствора содержит: активное вещество - рекомбинантный интерферон альфа-2b 18млн МЕ (6 доз по 3 млн МЕ) или 25 млн МЕ (5 доз по 5 млн МЕ),
- вспомогательные вещества: динатрия фосфат, мононатрияфосфат, динатрия эдетат, натрия хлорид, м-крезол (в качестве консерванта), полисорбат 80, вода для инъекций.
- 1 шприц-ручка содержит активное вещество - рекомбинантный интерферон альфа-2b 18млн МЕ (6 доз по 3 млн МЕ) или 30 млн МЕ (6 доз по 5 млн МЕ), вспомогательные вещества: динатрия фосфат, мононатрияфосфат, динатрия эдетат, натрия хлорид, м-крезол (в качестве консерванта), полисорбат 80, вода для инъекций.

- Фармакокинетика

- После подкожного и внутримышечного введения препарата в низкой дозе и более высокой дозе максимальные концентрации в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигаются через  $T_{max}$  3-12 ч и через 6-8 ч соответственно. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 2-3 ч и 6-7 ч соответственно. Концентрация интерферона в плазме крови не определяется через 16 ч и 24 ч. Биодоступность препарата составляет 100% как после подкожного, так и после внутримышечного введения.
- После внутривенного введения  $C_{max}$  интерферона в плазме крови достигает максимальных величин (135-273 МЕ/мл) в конце инфузии, затем снижается несколько быстрее, чем после подкожных или внутримышечных инъекций и не определяется через 4 ч после окончания инфузии.  $T_{1/2}$  составляет около 2ч.
- Концентрация интерферона в моче ниже порога определения независимо от пути введения.
- Частота выявления интерферон-нейтрализующих антител составляет 2,9% у больных, получавших терапию Интроном А® по поводу онкологического заболевания, и 6,2% у пациентов с хроническим гепатитом. Титры антител низкие практически во всех случаях, а их выявление не связывается со снижением эффективности терапии или с другими аутоиммунными нарушениями.

- Фармакодинамика
- Интрон А® – стерильный, стабильный препарат высокоочищенного интерферона альфа-2b, при производстве которого используются технологии рекомбинантной ДНК. Рекомбинантный интерферон альфа-2b представляет собой водорастворимый белок с молекулярной массой около 19300 дальтон. Его производят из клона *Escherichia coli*, содержащего плазмидный гибрид, полученный методами генной инженерии и включающий в себя генинтерферона альфа-2b из лейкоцитов человека.
- Активность Интрона А® выражают в международных единицах (МЕ); 1 мг рекомбинантного интерферона альфа-2b соответствует  $2,6 \times 10^8$  МЕ. Международные единицы определяют путем сравнения активности рекомбинантного интерферона альфа-2b с активностью стандартного препарата человеческого лейкоцитарного интерферона, установленного Всемирной Организацией Здравоохранения.
- Идентифицируется три основных класса интерферонов: альфа, бета и гамма, которые имеют различия в молекуле интерферона. Определено более 14 видов человеческого интерферона-альфа. Интрон А® классифицируется как рекомбинантный интерферон альфа-2b.
- Интерфероны обладают противовирусным, иммуномодулирующим, противоопухолевым, антипролиферативным действием, оказывают влияние на клетки за счет взаимодействия со специфическими рецепторами на их поверхности. После связывания с клеточной оболочкой вызывают сложную последовательность внутриклеточных реакций, включающую в себя индукцию определенных ферментов, нарушают синтез вирусной РНК и белков вируса в клетке. Препятствуют вирусному инфицированию клеток, изменяют свойства клеточной мембраны, предотвращают адгезию и проникновение вируса внутрь клетки. Обладают выраженным иммуномодулирующим действием (усиление фагоцитарной активности макрофагов и специфической цитотоксичности лимфоцитов в отношении клеток-мишеней). Стимулируют процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулируют активность киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. Изменяют цитоскелет мембраны клетки, метаболизм, предотвращая пролиферацию опухолевых клеток. Оказывают модулирующее влияние на синтез некоторых онкогенов, приводящее к нормализации неопластической трансформации клеток и ингибированию опухолевого роста. Эти эффекты определяют терапевтическое действие интерферона.

- Хронический гепатит В
- Исследования показали, что у пациентов, получающих интерферон альфа-2b от 4 до 6 месяцев, наблюдался клиренс HBV-DNA сыворотки и улучшение гистологии печени. У взрослых пациентов с потерей HBeAg и ДНК HBV (HBV-DNA) наблюдалось значительное снижение заболеваемости и смертности.
- Хронический гепатит С у взрослых пациентов
- У взрослых пациентов, получающих интерферон альфа-2b в комбинации с рибавирином, достигается устойчивый ответ с частотой 47%. Однако лучшая эффективность демонстрировалась при комбинации пегилированного интерферона альфа-2b с рибавирином (устойчивый ответ с частотой 61% достигался у взрослых пациентов при дозе рибавирина >10,6 мг/кг).
- Пациенты, инфицированные HCV/HIV
- Пациенты с ко-инфекцией HIV и HCV, принимавшие Интрон А® и рибавирин, имели меньший ответ по сравнению с теми, кто принимал пегилированный интерферон альфа-2b с рибавирином.
- Пациенты с рецидивом после предыдущей монотерапии интерфероном альфа-2b
- У пациентов с рецидивом применения препарата Интрон А® в комплексе с рибавирином приводило к 10-кратному повышению эффективности Интрона А® по сравнению с монотерапией (48,6% по сравнению с 4,7%). Повышение эффективности включало уменьшение HCV в сыворотке (<100 копий/мл в PCR), нормализацию АЛТ, уменьшение воспалительных процессов в печени по истечении 6 месяцев после окончания терапии.

- Данные по длительности эффективности терапии
- Наблюдение за пациентами, принимавшими пегилированный или неpegилированный интерферон альфа-2b с рибавирином показало, что в течение 5 лет после окончания полного курса противовирусной терапии только 2,5% пациентов имели рецидив.
- Устойчивый вирусологический ответ после лечения хронического гепатита С неpegилированным интерфероном (с или без рибавирина) определялся по длительному отсутствию вируса в плазме крови при ПЦР-обследовании.
- Хронический гепатит С у детей и подростков
- Дети и подростки в возрасте от 3 до 17 лет с хроническим гепатитом С в компенсированной форме и определяемым уровнем HCV-RNA, принимавшие Интрон А® в количестве 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю с рибавирином в дозе 15 мг/кг в день в течение 1 года показали результаты терапии, схожие со взрослыми (устойчивый вирусологический ответ 46%).
- Данные по длительности эффективности терапии
- Наблюдение за детьми и подростками с хроническим гепатитом С в течение 5 лет после стандартного лечения показало, что 75% из закончивших лечение сохраняли ответ на терапию.
- Устойчивый вирусологический ответ после лечения хронического гепатита С неpegилированным интерфероном (с или без рибавирина) определялся по длительному отсутствию вируса в плазме крови при ПЦР-обследовании.

- Способ применения и дозы
- Интрон А<sup>®</sup>, раствор для инъекций в шприц-ручках, предназначен для подкожного введения.  
Интрон А<sup>®</sup>, раствор для инъекций во флаконах – для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения.
- По решению врача пациент может самостоятельно вводить себе препарат подкожно, соблюдая назначенную схему.
- Если во время применения Интрона А<sup>®</sup> при любых показаниях развиваются побочные эффекты, следует изменить дозу (снизить на 50%) или временно прервать лечение до тех пор, пока побочные реакции не исчезнут. Если при применении адекватно откорректированной дозы развивается постоянная или повторная непереносимость, или заболевание прогрессирует, терапию Интроном А<sup>®</sup> следует прекратить.
- Хронический гепатит В
- Взрослые: рекомендуемая доза составляет 30-35 млн МЕ в неделю подкожно как по 5 млн. МЕ каждый день, так и по 10 млн. МЕ 3 раза в неделю (через день) в течение 4-6 месяцев (16-24 недель).
- Рекомендации относительно модификации дозы Интрона А<sup>®</sup> при развитии нарушений со стороны системы кроветворения

- Лечение Интроном А® прекращают, если после 3-4 месяцев лечения не наблюдается вирусологического ответа в виде исчезновения HCV-ДНК в сыворотке крови. Хронический гепатит С
- Интрон А® назначают взрослым в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю (через день), подкожно в качестве монотерапии или в комбинации с рибавирином. Интрон А® в комбинации с рибавирином
- Рекомендуется лечение проводить в течение 6 месяцев. Лечение должно быть продолжено следующие 6 месяцев (всего 12 месяцев) для пациентов с генотипом 1, демонстрирующих исчезновение HCV-ДНК через 6 месяцев.
- При генотипах 2-3 рекомендуемая продолжительность лечения составляет не менее 6 месяцев. Лица со сниженной функцией почек и/или в возрасте свыше 50 лет должны тщательно контролироваться относительно развития анемии. При применении комбинированной терапии Интроном А® и рибавирином следует руководствоваться также инструкцией для медицинского применения рибавирина (Ребетол).
- Монотерапия Интроном А®
- Оптимальная продолжительность монотерапии Интроном А® не установлена, но рекомендуемая продолжительность от 12 до 18 месяцев.
- Генотип 1 - рекомендуемая продолжительность лечения 48 недель.
- Генотип 2,3 - рекомендуемая продолжительность лечения 24 недели.
- В случае рецидива переходят на комбинированную терапию с рибавирином.
- Лечение Интроном А® прекращают, если после 3-4 месяцев лечения не наблюдается вирусологического ответа в виде исчезновения HCV-ДНК в сыворотке крови.
- Хронический гепатит D
- Интрон А® назначается подкожно в дозе 5 млн. МЕ/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю в течение 3 - 4 месяцев. Иногда может быть показан и более длительный срок лечения. Дозирование может быть изменено в соответствии с переносимостью препарата пациентом.