

ВИФЕРОН

***НОВЫЙ
ПРОТИВОВИРУСНЫЙ И
ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЙ
ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ***

**Москва
1998**

Авторский коллектив:

Н.В. Деленян, канд. мед. наук, старший научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН;

Р.Ю. Ариненко, научный сотрудник НИИ гриппа РАМН;

Е.Н. Мешкова, научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

Руководство выпущено под общей редакцией заведующей лабораторией “Онтогенез и коррекции системы интерферона” НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН доктора биологических наук, профессора *В.В.Малиновской*.

Руководство содержит основные сведения о физиологических особенностях системы интерферона в организме, о ее связи с иммунной системой; о составе, свойствах, действии, клинической эффективности, особенностях применения, фармакокинетике нового противовирусного и иммуномодулирующего препарата **ВИФЕРОН** (суппозитории).

Предлагаемое руководство будет полезно широкому кругу врачей, биологам, провизорам, фармацевтам, студентам медицинских вузов, клиническим ординаторам и аспирантам.

Рецензент- *А.Н. Наровлянский*, докт. биол. наук, ведущий научный сотрудник НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН.

© Коллектив авторов, 1998
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и

микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

ВИФЕРОН

Руководство для врачей

Под редакцией профессора
В.В. Малиновской

Москва
1998

ВИФЕРОН®- новый противовирусный и
иммуномодулирующий препарат, изготавливаемый в форме

суппозиториев, включающих рекомбинантный интерферон- $\alpha 2b$ и мембраностабилизирующие компоненты в терапевтически эффективных дозах.

Препарат **ВИФЕРОН®** разработан в результате многолетних исследований группой ученых - медиков и биологов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (Москва) и освоен в производстве при финансовой поддержке ООО “Ферон”.

Препарат прошел полный цикл клинических испытаний при широком спектре заболеваний в ведущих клиниках России.

Доказано, что по сравнению с традиционно применяемыми препаратами интерферонов, клиническая эффективность **ВИФЕРОНА®** существенно повышена, практически исключены нежелательные побочные эффекты, характерные для инъекционных препаратов интерферонов, достигнуто пролонгированное действие интерферонов в составе препарата, выработана удобная и безболезненная форма введения. Указанные особенности **ВИФЕРОНА®** позволяют применять его не только в лечении взрослых, в том числе беременных женщин, но и новорожденных (недоношенных) детей.

Настоящее руководство предназначено для широкого круга практикующих врачей и дает необходимые сведения о физиологических свойствах интерферонов в организме человека вообще и особенности их действия в составе **ВИФЕРОНА®**, включая необходимые конкретные рекомендации для их клинического применения.

ВВЕДЕНИЕ

Роль иммунной системы в противоинфекционной защите организма доказана. Появляется все больше данных о прямой и обратной связи иммунной системы с системой интерферона. Состояние и активность этих систем во многом определяет исход заболевания, характер его течения.

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний традиционно применяются антибиотики и химиотерапевтические препараты. Тем не менее, часто такая терапия не оправдывает возлагаемых на нее надежд. Это объясняется прежде всего резистентностью многих микроорганизмов к лекарственным средствам, имеющимся в арсенале практической медицины. Например, по статистике, устойчивость некоторых штаммов *Staphylococcus aureus* к эритромицину в странах Западной Европы и Японии достигает 90%. А ведь именно эти микроорганизмы являются возбудителями многих внутрибольничных инфекций, таких как пневмонии, сепсис, послеоперационные осложнения. Появление новых поколений антибиотиков сопровождается немедленным появлением новых устойчивых штаммов. Так, сочетание пенициллинов и цефалоспоринов с ингибиторами β -лактамазы (клавулановая кислота, препарат амоксиклав и др.) привело к возникновению резистентных возбудителей. То же самое можно сказать и об антивирусных препаратах. Не секрет, что в настоящее время выделены штаммы вируса герпеса, устойчивые к ацикловиру и его аналогам. Обнаруживаются штаммы вирусов гриппа, резистентные к таким классическим ингибиторам репродукции вирусов, как производные адамантана и виразола. Также не стоит упускать из виду и многочисленные побочные эффекты антибиотиков и химиотерапевтических средств: аллергические реакции, дисбактериоз, гепатотоксичность, иммуносупрессивное действие и пр. Особенно это касается использования антибиотиков в лечении таких инфекций, при которых

возбудитель имеет внутриклеточную локализацию на одной из стадий репродукции (хламидии, микоплазмы и др.), и использует для своего воспроизводства биохимический аппарат носителя инфекции. В этих случаях обычно применяют высокоактивные антибиотики широкого спектра действия, подавляющие метаболические и синтетические процессы всех типов организмов — и возбудителя, и носителя инфекции. Побочные эффекты такой терапии имеют еще более выраженный характер. Развивающийся после курса антибиотикотерапии синдром "иммунологической недостаточности" может привести как к персистенции возбудителя, рецидивам заболевания, так и к возможности последующих заражений инфекционными агентами другой природы, поскольку восстановление иммунного статуса протекает недостаточно быстро.

По вполне понятным причинам особую осторожность необходимо соблюдать при применении антибиотико- и химиотерапии в педиатрии (неонатологии) и акушерстве (лечение внутриутробных инфекций беременных женщин).

Уместно заметить, что в последние годы отмечается рост аутоиммунных заболеваний (реактивные артриты, гломерулонефриты, рассеянный склероз и др.), одной из причин которых является вирусное инфицирование. Терапия данных заболеваний также требует коррекции иммунной и интерфероновой систем.

Таким образом напрашивается вопрос: каким же образом можно повысить эффективность этиотропной терапии и одновременно добиться снижения побочных эффектов, проявляющихся в ходе ее применения? Как можно повысить функциональную активность собственной иммунной системы и ускорить восстановление ее нарушенных звеньев? Как обойти возможность алергизации организма и развития иммунодефицитного состояния ?

В настоящее время в арсенале практической медицины

достойное место занимают препараты интерферонов. И это неудивительно. Интерфероны как естественные факторы неспецифической защиты организма и медиаторы иммунитета обладают самым широким спектром действия.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ИНТЕРФЕРОНОВ

Интерфероны (ИФН) были открыты в 1957 г. Айзексом и Линденманом как факторы, определяющие феномен интерференции, т.е. невосприимчивости биологической системы к повторному заражению вирусом.

Система интерферона направлена на распознавание и элиминацию чужеродной генетической информации. Основные эффекты интерферона можно разделить на противовирусный, противомикробный, антипролиферативный, иммуномодулирующий, осуществляемые во взаимодействии с другими цитокинами, и радиопротекторный.

Интерфероны по составу и происхождению делятся на три основных типа: α -ИФН, β -ИФН и γ -ИФН.

Схематически действие ИФН можно представить следующим образом: ИФН индуцируют синтез протеинкиназы, которая фосфорилирует один из иницирующих факторов трансляции. В результате не образуется иницирующий комплекс для начала процесса трансляции. Избирательное подавление трансляции вирусных матриц обусловлено либо большей чувствительностью вирусной системы трансляции к фосфорилированию иницирующего фактора, либо специфическим исключением трансляции зараженной клетки.

Кроме того активируется специфическая внутриклеточная рибонуклеаза, приводящая к быстрой деградации матричных РНК вируса.

С этих позиций легко объяснить антивирусный и антипролиферативный эффекты ИФН: ингибирование

процессов транскрипции и трансляции обуславливает прекращение репликации вирусов (антивирусный эффект) или торможение размножения клеток (антипролиферативный эффект).

Перечисленные эффекты, присущие ИФН, делают их универсальным фактором неспецифической резистентности, обеспечивающим защиту организма от чужеродной информации (вирусы, бактерии, хламидии, микоплазмы, патогенные грибы).

Кроме непосредственного действия на системы репродукции вирусов ИФН являются важными медиаторами иммунитета, что позволяет отнести их к семейству регуляторных цитокинов. Среди проявлений иммуномедиаторных свойств ИФН особо стоит выделить следующие:

1. Под действием ИФН увеличивается число Fc-рецепторов к IgG на мембранах макрофагов, что способствует выполнению ими таких важных функций как фагоцитоз и антителозависимую цитотоксичность [Vogel J. et al., 1983].

2. ИФН-β является мощным ингибитором T-супрессоров, а ИФН-γ — активирует их и инициирует синтез растворимого фактора супрессии иммунного ответа [Noma T., Dorf M., 1985].

3. ИФН являются основными модуляторами системы естественной цитотоксичности, воздействуя на активность естественных киллеров [Herberman R. et al., 1982].

4. Усиливается экспрессия на поверхности клеток антигенов гистосовместимости I класса под действием ИФН-α и ИФН-β [Zinkernagel R., Doherty P., 1974].

5. Усиливается экспрессия антигенов гистосовместимости II класса под действием ИФН-γ, [Basham T.Y., Merigan T.C., 1983] что приводит к увеличению функциональной активности антиген-презентирующих клеток, усилению сенсibilизации T-хелперов, увеличению цитотоксичности

моноцитов, повышению секреции других лимфокинов, таких как фактор некроза опухоли и интерлейкин-2 [Blackman M., Morris A., 1985].

Многообразие обнаруженных и изученных к настоящему времени функций ИФН указывает на их контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ИНТЕРФЕРОНОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Широкий спектр противoinфекционной и иммуномодулирующей активности ИФН, рождение интерферонологии как науки, а также развитие биотехнологии дало толчок к появлению в практической медицине лекарственных препаратов ИФН. Сначала это были препараты лейкоцитарного ИФН человека, которые впоследствии вытеснились препаратами рекомбинантных ИФН.

Производство рекомбинантных ИФН значительно дешевле, чем получение препаратов ИФН из донорской крови человека. Стоит особо отметить, что донорская кровь, используемая в производстве таких препаратов, может служить источником инфекционных агентов, не всегда выявляемых контрольными лабораториями на производстве.

Изначально препараты ИФН применялись для лечения только вирусных заболеваний (грипп, вирусные гепатиты, герпес, клещевой энцефалит и др.). Благодаря выраженному иммуномодулирующему действию ИФН была показана их клиническая эффективность при лечении многих бактериальных и протозойных инфекций (бактериальные и грибковые менингиты, сепсис, хламидиоз, уреаплазмоз и др.), различных аллергозов, аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, гломерулонефриты и др.), онкологической патологии (лейкозы, лимфосаркомы,

лимфомы и др.).

В настоящее время существует довольно много препаратов рекомбинантных ИФН: реаферон, реальдирон, интрон-А, роферон, велферон. Большинство из них обладает высокой эффективностью, но при их применении часто возникают значительные препятствия. Данные препараты вводятся в организм больного как правило в высоких дозах (3-10 млн.МЕ в сутки) и парентеральным путем (внутривенно, внутримышечно, подкожно), что вызывает существенные побочные эффекты: повышение температуры, гриппоподобный синдром, артралгию, депрессивное состояние, диарею.

ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗРАБОТКИ НОВОГО ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН®

В результате фундаментальных исследований, проведенных в отделе интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (Москва) под руководством профессора Малиновской В.В., была найдена реальная возможность обойти сложности, возникающие при парентеральном применении препаратов ИФН. В процессе углубленных исследований функционирования системы ИФН в онтогенезе (Malinovskaya V.V., 1989) был выявлен ряд закономерностей, позволивший решить стоявшие перед разработчиками задачи: снижение дозировки ИФН при однократном его введении; пролонгирование действия ИФН; устранение побочных эффектов, характерных для парентерального введения препаратов ИФН; обеспечение возможности применения препаратов ИФН не только для лечения взрослых, но и в педиатрической (неонатологической) и акушерской практике (Малиновская В.В. 1996).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА ПРЕПАРАТА

ВИФЕРОН® И ЕГО КОМПОНЕНТЫ

Выбранная лекарственная форма — *суппозитории* — обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ введения, что особенно актуально для педиатрии (неонатологии), а также при амбулаторном лечении и самостоятельном приеме препарата больными.

В качестве действующего начала был выбран человеческий рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$ — один из наиболее распространенных в клинической практике ИФН. Кроме того в состав **ВИФЕРОНА®** помимо рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ вошли мембраностабилизирующие препараты — антиоксиданты — α -токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах.

ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА

ВИФЕРОН®

Терапевтическое действие **ВИФЕРОНА®** обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного ИФН, а всем комплексом компонентов препарата, активно дополняющих друг друга.

Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса вне зависимости от вида возбудителя значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) и повреждению клеточных мембран. Это служит причиной снижения противовирусной активности ИФН, что связано с нарушениями мембранных взаимодействий,

процессов рецепции молекул ИФН и передачи сигнала внутрь клетки. Кроме того следствием инфицирования и усиления ПОЛ является повышение проницаемости мембран лизосом вследствие чего усиливается выход из клеток лизосомальных протеаз. Повышение протеолитической активности плазмы крови обуславливает высокую скорость инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН.

Для нормализации соотношения ПОЛ-АОА в плазме крови в состав препарата были включены мембраностабилизирующие компоненты-антиоксиданты- α -токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С).

Комплексный состав **ВИФЕРОНА®** обуславливает ряд новых эффектов: в сочетании с мембран-остабилизирующими препаратами противовирусная активность рекомбинантного интерферона возрастает в 10-14 раз, усиливается его иммуномодулирующее действие на Т- и В-лимфоциты, нормализуется содержание иммуноглобулина Е, отсутствуют побочные эффекты (повышение температуры, лихорадка, гриппоподобные явления), возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона.

Установлено, что при длительном применении **ВИФЕРОНА®** в течение двух лет не образуются антитела, нейтрализующие антивирусную активность рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$.

Взаимодействие компонентов **ВИФЕРОНА®** позволяет значительно снизить курсовые дозы и продолжительность курсов антибиотико- и гормоно- терапии.

Антиоксидантные компоненты **ВИФЕРОНА®**- аскорбиновая кислота и α -токоферола ацетат регулируют окислительно-восстановительные процессы в организме, углеводный обмен, способствуют регенерации тканей, участвуют в биосинтезе белков и тканевом дыхании и пр. Хорошо известно иммуномодулирующее действие α -

токоферола и его протективный эффект при сочетании с химиопрепаратами.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ВИФЕРОНА®

ВИФЕРОН® применяют в комплексном лечении различных инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных (недоношенных), детей и взрослых (в том числе беременных женщин):

- в терапии новорожденных (недоношенных) детей: ОРВИ, пневмония различной этиологии, менингит, сепсис, хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреаплазмоз, энтеровирусные инфекции, висцеральный кандидоз, микоплазмоз;
- для лечения беременных женщин: ОРВИ, пиелонефрит, бронхопневмония, хронические неспецифические заболевания легких, урогенитальная инфекция ;
- для лечения острых и хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей и взрослых, а также в терапии хронических вирусных гепатитов выраженной степени активности и цирроза печени с применением плазмафереза и гемосорбции.

Кроме того, показана высокая клиническая эффективность в терапии:

- герпеса, хламидиоза, уреаплазмоза, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции у взрослых и детей ;
- вирусассоциированных гломерулонефритов у детей;
- пиелонефритов и гломерулонефритов у детей;
- кишечного дисбактериоза у детей;
- ювенильного ревматоидного артрита;
- менингеальной формы клещевого энцефалита;
- простатитов различной этиологии;

- гнойно-септических послеоперационных осложнений;
- различных форм эпидемического паротита у детей;
- локализованной формы дифтерии у детей;

Недавно завершившиеся клинические испытания **ВИФЕРОНА®** выявили значительную его эффективность при лечении цервикальных эндометриозов и хронических вульвовагинитов у женщин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ректальное применение **ВИФЕРОНА®** способствует более длительной циркуляции интерферона в крови, чем при внутривенном или внутримышечном введении препаратов рекомбинантных интерферонов.

Снижение уровня сывороточного интерферона через 12 часов после введения **ВИФЕРОНА®** обуславливает необходимость его повторного введения (рис.1)

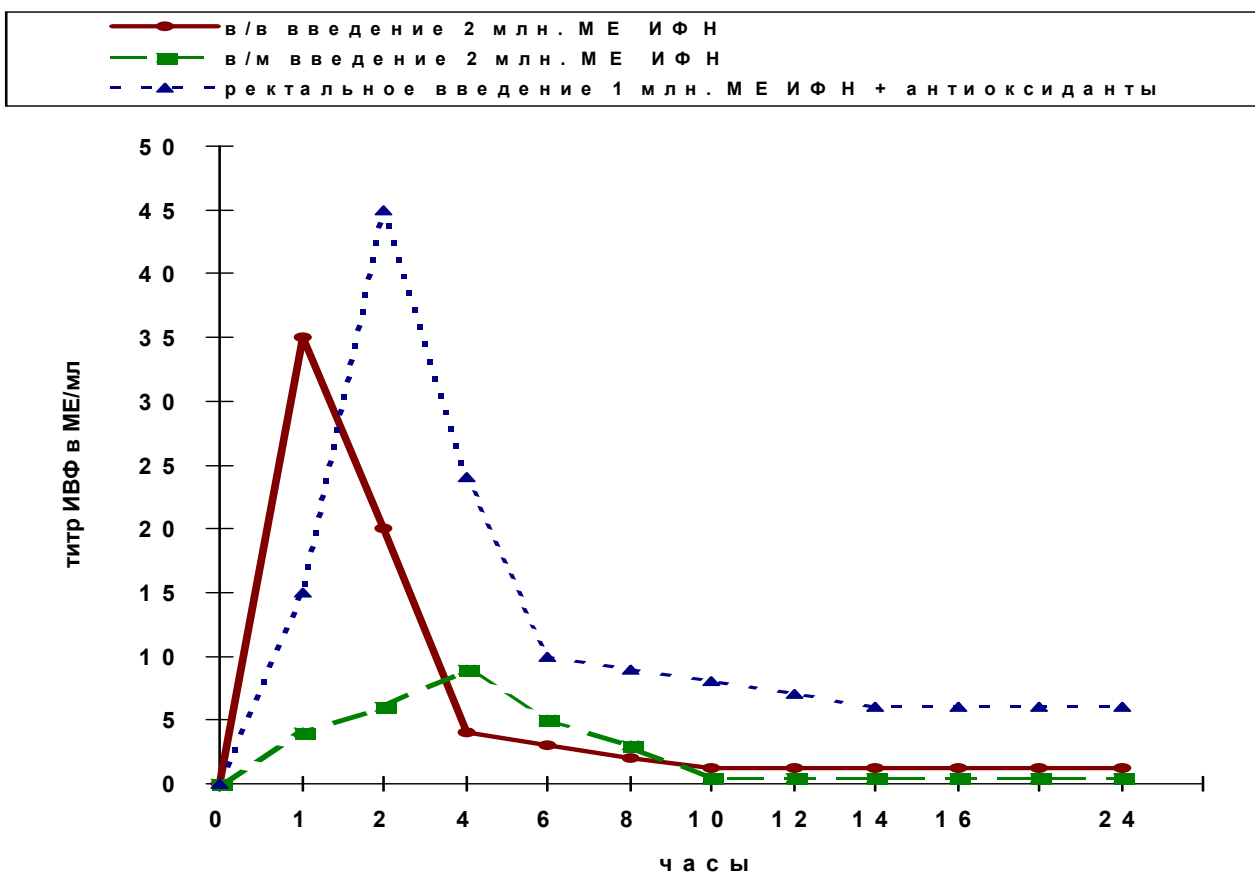


Рис.1 Фармакокинетика интерферона при внутривенном, внутримышечном и ректальном введении рекомбинантного интерферона альфа-2 здоровым добровольцам (Малиновская В.В., 1994)

Анализ динамики содержания эндогенного интерферона у недоношенных новорожденных детей с гестационным возрастом менее 34 недель свидетельствует о необходимости введения ВИФЕРОНА 3 раза в сутки через 8 часов.

ДОЗИРОВКИ И СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВИФЕРОНА®

Препарат **ВИФЕРОН®** выпускается в трех вариантах, различающихся по содержанию входящего в его состав рекомбинантного ИФН:

ВИФЕРОН®-1 содержит 150 000 МЕ (международных единиц) ИФН в одной свече;

ВИФЕРОН®-2 содержит 500 000 МЕ (международных единиц) ИФН в одной свече.

ВИФЕРОН®-3 содержит 1 000 000 МЕ (международных единиц) ИФН в одной свече.

Все варианты **ВИФЕРОНА®** содержат также α -токоферола ацетат и аскорбиновую кислоту в терапевтически эффективных дозах.

ВИФЕРОН®-3 назначается преимущественно для лечения вирусных гепатитов у детей и взрослых.

Схемы применения **ВИФЕРОНА®** во многом определяются конкретными клиническими случаями. Ниже приведены схемы применения **ВИФЕРОНА®** при следующих нозологических формах:

• *Новорожденным детям (в том числе недоношенным с гестационным возрастом более 34 недель) показан **ВИФЕРОН®-1**. Препарат применяют по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов. Курс лечения составляет 5 дней.*

*Недоношенным детям с гестационным возрастом менее 34 недель **ВИФЕРОН®-1** назначают по 1 свече 3 раза в сутки через 8 часов. Курс лечения составляет 5 дней.*

*Рекомендуемое количество курсов **ВИФЕРОНА®-1** при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях у новорожденных детей, в том числе недоношенных: ОРВИ - 1 курс, пневмония (бактериальная - 1-2 курса, вирусная - 1 курс, хламидийная - 1 курс), сепсис - 2-3 курса, менингит - 1-2 курса, герпетическая инфекция - 2 курса, энтеровирусная инфекция - 1-2 курса, цитомегаловирусная инфекция - 2-3 курса, микоплазмоз - 2-3 курса. Перерыв между курсами составляет 5 дней.*

• *Для лечения беременных женщин с инфекционно-воспалительной патологией с 28 по 34 неделю гестации применяют **ВИФЕРОН®-1** по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом через день (на курс 10 свечей). С 35 по 40 неделю*



гестации применяют **ВИФЕРОН®-2** по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом ежедневно. Курс лечения составляет 5 дней. Всего 7 курсов в течение 12 недель. Перерыв между курсами 7 дней. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

•В комплексной терапии острых и хронических вирусных гепатитов В, С, D детям до 7 лет назначается **ВИФЕРОН®-2**, старше 7 лет и взрослым -**ВИФЕРОН®-3**. Препарат назначается по 2 свечи в сутки ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 1 месяца при остром гепатите и 6-12 месяцев при хроническом гепатите. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей. Больным хроническим гепатитом с выраженной степенью активности и циррозом печени перед проведением плазмафереза и/или гемосорбции показано применение **ВИФЕРОНА®-1** или **ВИФЕРОНА®-2** (в зависимости от возраста) в течение 14 дней по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом.

В терапии указанных ниже заболеваний детям до 7 лет применяется ВИФЕРОН®-1, старше 7 лет и взрослым - ВИФЕРОН®-2.

•В комплексной терапии герпетической инфекции, хламидиоза, уреаплазмоза, токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции у детей и взрослых **ВИФЕРОН®** применяют по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 1-12 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

•В комплексном лечении гломерулонефрита, ассоциированного с вирусным гепатитом В, герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекциями, у детей рекомендуется использовать **ВИФЕРОН®** ежедневно по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, далее в течение недели - через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом, затем в течение недели - через день по 1 свече на ночь, после того - по 1 свече на ночь 2 раза в неделю в течение 6-7 недель, и далее - 3 недели по 1 свече на ночь 1 раз в неделю. Общий курс составляет 3 месяца.

• При пиелонефрите **ВИФЕРОН®** назначается по 2 свечи в сутки ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 7 дней. Далее 2 раза в неделю по 2 свечи в сутки в течение 4-х недель. При тяжелом течении курс составляет не менее 6-8 недель.

• В комплексной терапии дисбактериозов кишечника у детей **ВИФЕРОН®** назначается по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 10 дней, затем в поддерживающей дозе по 2 свечи в неделю в течение месяца.

• В комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита **ВИФЕРОН®** назначается по 2 свечи ежедневно с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Далее 3 раза в неделю через день по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 6 месяцев.

• В комплексной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита **ВИФЕРОН®** рекомендуется применять ежедневно по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом на протяжении 7 дней. Последующее введение **ВИФЕРОНА®** осуществляется по 1 свече 2 раза в сутки с интервалом 12 часов на 10, 13, 16, 19 дни от момента первичного назначения.

• В комплексной терапии простатитов различной этиологии **ВИФЕРОН®** назначается ежедневно по 2 свечи с 12-часовым интервалом в течение 10 дней. Необходимость повторных курсов определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

• Для профилактики и коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений **ВИФЕРОН®** назначается ежедневно по 2 свечи с 12-часовым интервалом в течение 5 дней, начиная со вторых послеоперационных суток.

• В терапии различных форм эпидемического паротита **ВИФЕРОН®** назначается ежедневно по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 5 дней.

• При лечении локализованной формы дифтерии у детей **ВИФЕРОН®** применяют ежедневно по 2 свечи в сутки с 12-часовым интервалом в течение 5 дней.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВИФЕРОНА®

ВИФЕРОН® является единственным зарегистрированным в России препаратом из класса рекомбинантных интерферонов, разрешенным Государственным Фармакологическим Комитетом МЗ РФ для лечения различных инфекционно-воспалительных заболеваний не только взрослых, но и детей, в том числе новорожденных (недоношенных), а также беременных женщин.

ВИФЕРОН® положительно зарекомендовал себя при лечении **вирусных и бактериальных инфекций у новорожденных** : ОРВИ, сепсис, пневмония, менингит, специфическая внутриутробная инфекция (хламидиоз, герпес, цитомегалия, уреаплазмоз) (Дементьева Г.М., Кешищян Е.С., 1989).

ВИФЕРОН® значительно активизирует Т-клеточное звено иммунитета, нормализует гуморальное, усиливает фагоцитарную активность, нормализует показатели интерферонового статуса (особенно способность лейкоцитов к продукции γ -ИФН)

Необходимо подчеркнуть, что препарат высоко эффективен при лечении пневмоний хламидийной этиологии. Исчезновение хламидийного антигена в группе новорожденных детей, получавших **ВИФЕРОН®**, происходило к 28 дню (рис. 2), а у детей, находившихся только на базисной терапии, хламидийный антиген выявлялся в течение всего периода наблюдения (Кешищян Е.С., 1995)

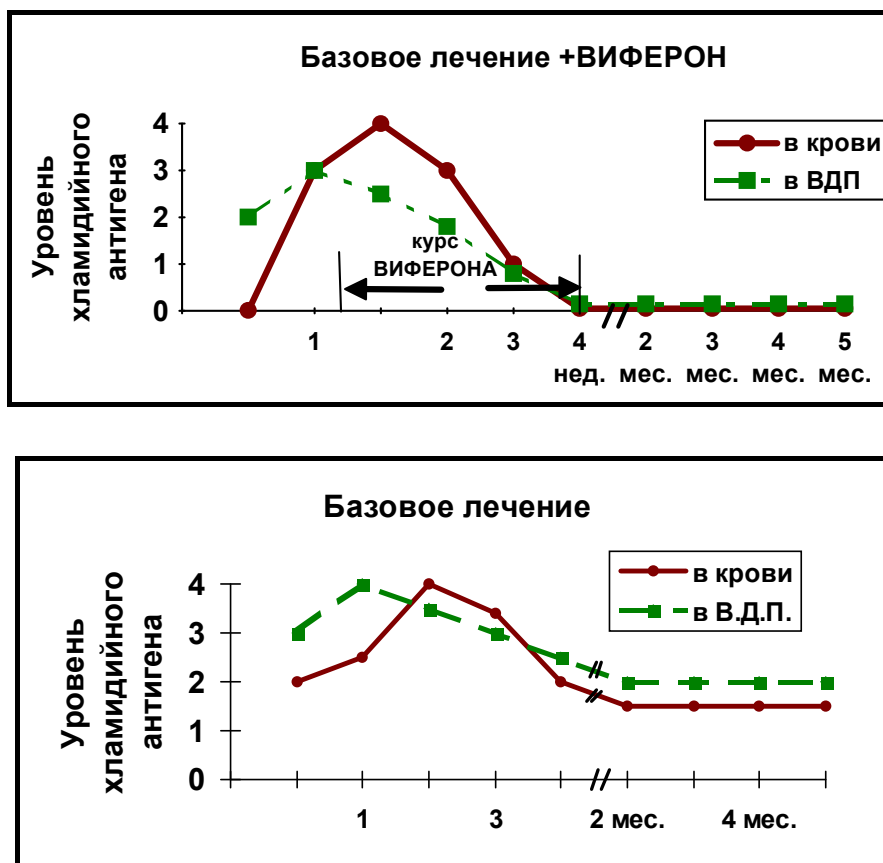


Рис.2.Динамика исчезновения хламидийного антигена из крови и верхних дыхательных путей (ВДП) у новорожденных детей с пневмониями хламидийной этиологии (Кешищан Е.С., 1995).

Клиническая эффективность **ВИФЕРОНА®** заключается в уменьшении длительности инфекционного токсикоза, более быстром разрешении патологического очага (сокращение длительности кашля, одышки, более быстрой нормализации показателей КОС). Включение **ВИФЕРОНА®** способствовало снижению длительности антибактериальной терапии на 10 дней и общей продолжительности заболевания в среднем на 8 дней (табл.1).

Установлено, что применение **ВИФЕРОНА®** значительно (в 2,9 раза) снижало летальный исход при сепсисе у детей. Кроме того при применении препарата наблюдалось статистически значимое снижение внутрибольничного инфицирования ОРВИ у новорожденных детей в 2,5 раза. Важно отметить, что использование **ВИФЕРОНА®** значительно снижает (в 2,5 раза)

необходимость переливания плазмы и иммуноглобулинов.

ГРУППЫ	ОСНОВНАЯ	КОНТРОЛЬНАЯ
Количество больных	230	73
Способ лечения	Общепринятая терапия + ВИФЕРОН	Общепринятая терапия
Суточная доза ВИФЕРОНА	2 суппозитории в сутки, ВИФЕРОН-1	—
Длительность курса виферонотерапии, дни	5	—
Массивность антибиотикотерапии	1 курс из 2 АБ или 2 курса из 1 АБ	3 курса: 2 из 2 АБ + 1 из 1 АБ
Длительность антибиотикотерапии, дни	13±4	25±5
Длительность течения пневмонии, дни	17±1	25
% хронизации	нет	12

Табл. 1 Эффективность лечения **ВИФЕРОНОМ®** новорожденных детей с пневмониями хламидийной этиологии (Кешищян Е.С., 1990)

При включении **ВИФЕРОНА®** в курс терапии менингитов различной этиологии у новорожденных детей цитоз в ликворе нормализовался на 2 недели раньше, чем в группе сравнения. Одновременно отмечалось значительно меньшее количество гнойных и неврологических осложнений.

В последние годы **ВИФЕРОН®** успешно и эффективно применяется *в акушерской практике*.

ВИФЕРОН® разрешен к применению у беременных

женщин, начиная с 28 недели беременности.

На фоне применения препарата беременными женщинами с тяжелыми формами внутриутробной инфекции выявлено снижение колонизации родовых путей условно патогенными микроорганизмами, уменьшение обсеменности эндоцервикса хламидиями, уреоплазмами, генитальным герпесом. Элиминация данных возбудителей под воздействием **ВИФЕРОНА®** наблюдалась у каждой 2-3 больной. У каждой 6 пациентки происходило восстановление микробиотоза влагалища без дополнительного применения эубиотиков. Противовирусный характер действия препарата состоял в сокращении длительности рецидивов и увеличении межрецидивных промежутков. В процессе вифероно-терапии отмечалось достоверное повышение уровня специфических противовирусных иммуноглобулинов класса G, а также нормализация относительных показателей субпопуляции лимфоцитов (CD3,CD4,CD4/CD8) (Федорова М.В. и др.,1995).

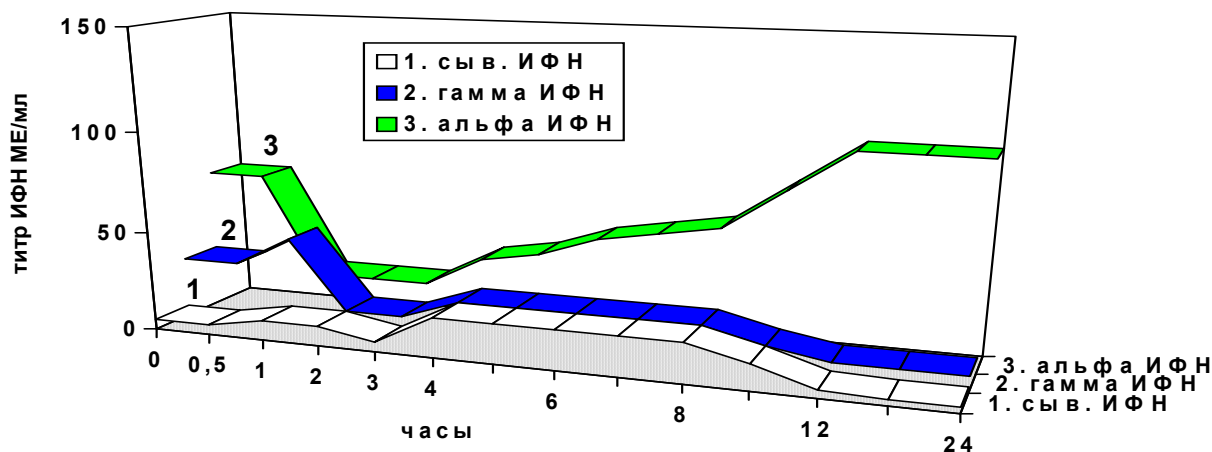


Рис.3 Динамика продукции α -ИФН и γ -ИФН при использовании **ВИФЕРОНА-2** у беременных женщин с гестозами (Тареева Т.Г., 1998).

Раннее начало виферонотерапии у беременных с аутоиммунными процессами позволило отказаться от

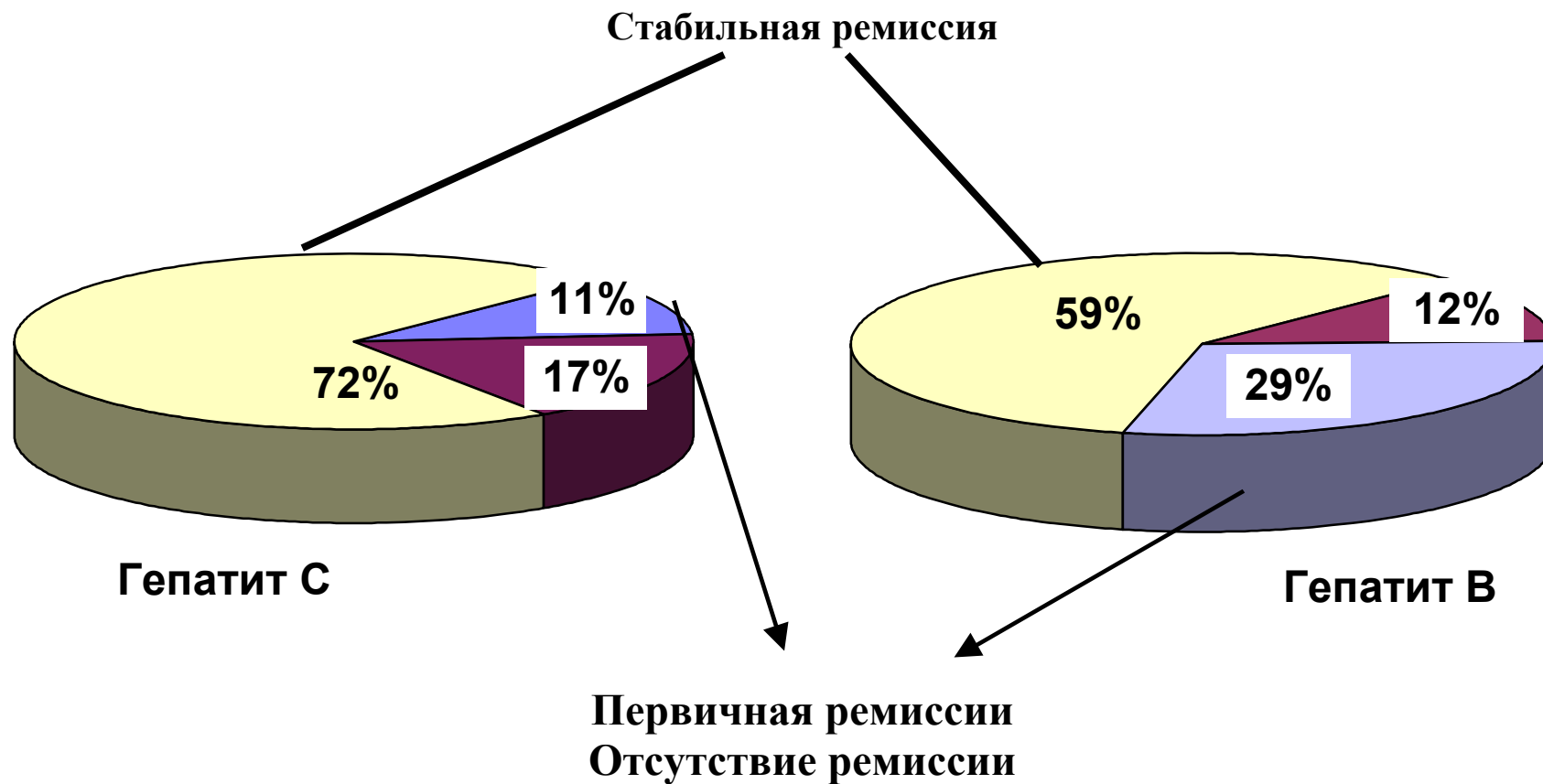
назначения глюкокортикоидов. Применение **ВИФЕРОНА®** у беременных с высоким риском развития перинатальной инфекции позволило снизить частоту генерализованных форм внутриутробной инфекции с 25,6 % до 4,7 % (Тареева Т.Г. и др., 1996).

Виферонотерапия продолжалась и в раннем неонатальном периоде. У новорожденных, получавших **ВИФЕРОН®**, более чем в 2 раза сокращалась длительность заболевания, продолжительность инфекционного токсикоза, длительность антибактериальной терапии. Виферонотерапия обусловила достоверное повышение уровня иммуноглобулинов класса G, фагоцитарного индекса, содержания γ -ИФН, нормализацию соотношения в системе ПОЛ-АОА (Delenian N.V. et al, 1995; 1998). Наблюдение в течение первого месяца жизни этих детей показало, что частота воспалительных заболеваний у них была в 10 раз ниже, чем у детей, не получавших **ВИФЕРОН®**.

Включение **ВИФЕРОНА®** в комплексную терапию *хронических вирусных гепатитов В, С, D у детей* способствовало уменьшению патологического процесса в печени, снижению активности АСТ и АЛТ, снижению титров HBsAg, исчезновению или сероконверсии HBeAg на анти-HBe. Происходило усиление функции макрофагов. Это выражалось в увеличении процента макрофагов, способных к хемосинтезу. При длительном 6-месячном курсе виферонотерапии у больных хроническим вирусным гепатитом минимальной степени активности ремиссия наблюдалась в 62 % случаев, в то время как в группе больных, не получавших **ВИФЕРОН®**, ремиссии не наступало. У 71 % больных хроническим вирусным гепатитом выраженной степени активности и циррозом печени, находящихся на глюкокортикоидной терапии, включение **ВИФЕРОНА®** в схему лечения позволяло снизить дозу преднизолона в 3,5 раза (Рейзис А.Р., Дрондина

А.Н., 1992), а у 28 % больных отменить гормоны полностью (Чистова Л.В. и др., 1995). Интересно отметить, что в группе детей с хроническим вирусным гепатитом С у 83% детей отмечено наступление ремиссии сразу после отмены виферонотерапии, а у остальных - даже спустя 6 месяцев после ее отмены (Учайкин В.Ф., Чередниченко Т.В. и др., 1995). Такого эффекта никогда не наблюдалось при парентеральном введении препаратов интерферонов. При этом регистрировалось прекращение репликативной активности НС-вируса по исчезновению РНК. НСV обнаруживались у всех больных.

Effectivity (according to the Consensus "Eurohep" criteria) of VIFERON application at 6 months therapy course for children with chronic hepatitis B and C (22-160 millions of IU per course).



По данным Рейзис А.Р. (1997), наилучший эффект терапии ВИФЕРОНОМ наблюдается при длительном 13-18 - месячном курсе.

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
Длительность 1-й ремиссии	85,6 дней	165,2 дня
Интерферогенез	Подавлен	Достигает нормы
Титры HBsAg	280,8	65,3
Частота выявления HBeAg	56,5%	19,1%
Частота выявления анти-HBe	22,4%	60,3%

Таблица 2. Эффективность поддерживающей терапии Вифероном через 13-18 месяцев от начала лечения у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Необходимо подчеркнуть, что антител, нейтрализующих антивирусную активность рекомбинантного интерферона $\alpha 2$ в крови больных, получавших 6-месячный курс виферонотерапии, не обнаружено (Чистова Л.В. и др., 1995).

Отмечено успешное применение **ВИФЕРОНА®** в комплексном лечении детей хроническим вирусным гепатитом выраженной степени активности и циррозом печени с применением экстракорпоральных методов лечения - плазмафереза и гемосорбции. Проведение 14-дневного курса виферонотерапии перед плазмаферезом и/или гемосорбцией предупреждало развитие ОРВИ и обострение герпетической инфекции. В группе сравнения присоединение интеркуррентных заболеваний наблюдалось в 100% случаев (Кладова О.В., 1995).

Завершены клинические испытания **ВИФЕРОНА®** в комплексном лечении *гломерулонефрита, ассоциирован-*

ного с вирусом гепатита В, герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекциями. Применение **ВИФЕРОНА®** позволяло в 58 % случаев получить ремиссию (полную, частичную, неполную) гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита В, а при использовании **ВИФЕРОНА®** в сочетании с иммуносупрессивными препаратами - в 75 % случаев, что в 1,5 раза выше, чем в группе больных, получавших только иммуносупрессивную терапию (Длин В.В. и др., 1995). Включение **ВИФЕРОНА®** в комплекс терапии больных вирусассоциированным гломерулонефритом, получавших иммуносупрессивные препараты, позволяло в 88 % случаев предотвратить реактивацию вируса гепатита В и в 86 % - вируса простого герпеса 1 типа. Использование **ВИФЕРОНА®** в комплексной терапии гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита В, оказывало отчетливый иммуномодулирующий (повышение продукции α и γ - ИФН) и противовирусный (у 42 % больных сероконверсия HBe Ag на анти-HBe и у 52 % больных - исчезновение маркеров активной репликации вируса гепатита В) эффекты (Длин В.В. и др., 1995). Установлена более высокая эффективность **ВИФЕРОНА®** в сравнении с виролексом для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции у больных гломерулонефритом, ассоциированным с вирусом простого герпеса 1 типа, получавших иммуносупрессивные препараты (в 86 % и в 66 % случаев соответственно).

Применение **ВИФЕРОНА®** в комплексной терапии *пиелонефритов у детей* способствовало ускоренной ликвидации симптомов интоксикации, клинических признаков пиелонефрита и бактериоурии (Коровина Н.А., 1998).

Катамнестическое наблюдение за детьми, получавшими **ВИФЕРОН®**, свидетельствует о сохранении стойкой клинико-лабораторной ремиссии в течение 6-12 месяцев у

большинства больных.

При *гломерулонефрите* **ВИФЕРОН®** назначается как в активную фазу, так и в периоде стихания процесса. У детей с нефротической формой гломерулонефрита выявлено более раннее наступление ремиссии. Более того, получена стойкая клиничко-биохимическая ремиссия у детей с нефротической формой на фоне НВs-антигенемии, которой не удавалось добиться до назначения **ВИФЕРОНА®**. Более чем у половины детей с гломерулонефритами при виферонотерапии значительно реже наблюдались ОРВИ, ветряная оспа, корь. Ветрянка протекала в легкой форме и не вызывала обострения гломерулонефрита (Коровина Н.А., 1998)

Выявлен хороший эффект **ВИФЕРОНА®** в комплексном лечении *дисбактериоза кишечника* у детей. После проведенного курса виферонотерапии отмечено восстановление или тенденция к нормализации микрофлоры кишечника.

Включение **ВИФЕРОНА®** в комплексную терапию больных *менингеальной формой клещевого энцефалита* сопровождалось сокращением продолжительности головной боли, менингеального симптомокомплекса, раньше наступало улучшение общего самочувствия, уровень плеоцитоза к моменту выписки из стационара составлял $20,44 \pm 2,5$. Назначение препарата оказывало стимулирующее действие на собственный интерферогенез (Устинова О.Ю., 1996). Сниженные в первые дни болезни показатели α - и γ -ИФН на фоне применения препарата значительно повышались к 20-21 дню лечения. Изучение иммунологических показателей выявило выраженное иммуномодулирующее действие **ВИФЕРОНА®**: абсолютное содержание и функци-ональная активность лимфоцитов, особенно Т-звена увеличивались в более ранние сроки лечения.

Выявлен хороший эффект **ВИФЕРОНА®** в комплексном лечении *ювенильного ревматоидного артрита*. При

изолированном применении **ВИФЕРОН®** эффективен у 65 % больных, в сочетании с метотрексатом - у 75 % 9 (Щербакова М.Ю., Кузьмина Н.Н., 1992). Лечебный эффект **ВИФЕРОНА®** нашел отражение в уменьшении выраженности системных проявлений и положительной динамики суставного статуса и лабораторных показателей. Наиболее выраженное положительное влияние **ВИФЕРОН®** оказывал при системной форме ювенильного ревматоидного артрита и небольшой длительности заболевания. Комбинированное применение **ВИФЕРОНА®** и метотрексата значительно снижало частоту побочных реакций, свойственных при приеме метотрексата. Под влиянием сочетанной терапии **ВИФЕРОНОМ®** и метотрексатом улучшение клинического состояния наблюдалось уже на первой неделе лечения, отмечалось снижение лимфоаденопатии, уменьшение размеров печени и селезенки, снижение СОЭ на протяжении периода лечения. Максимальное снижение уровня С-реактивного белка зафиксировано после трех месяцев применения препаратов. Включение **ВИФЕРОНА®** в комплексную терапию ювенильного ревматоидного артрита способствовало снижению дозы гормонов более, чем в 2 раза.

Применение **ВИФЕРОНА®** при *менингитах* облегчало тяжесть течения заболевания за счет уменьшения токсикоза.

Включение **ВИФЕРОНА®** в комплексную терапию *цервикального эндометриоза у женщин* способствовало сокращению сроков применения гормонотерапии в 2-3 раза.

ВИФЕРОН® впервые применен нами у пациентов кардиохирургического стационара, оперированных в условиях искусственного кровообращения. **ВИФЕРОН®** использовали у больных с пороками сердца ревматической этиологии, перенесших клапанзамещающую операцию. На фоне виферонотерапии была отмечена положительная

динамика показателей интерферонового и иммунного статусов (рис. 3), что клинически проявлялось ***в снижении частоты и тяжести послеоперационных инфекционных осложнений*** (в контрольной группе послеоперационные инфекционные осложнения развились у 17 % пациентов, в основной группе осложнений данной категории выявлено не было), сокращении периода температурной реакции и, как следствие - длительности превентивной антибиотикотерапии (Алпаев Д.В., 1996) .

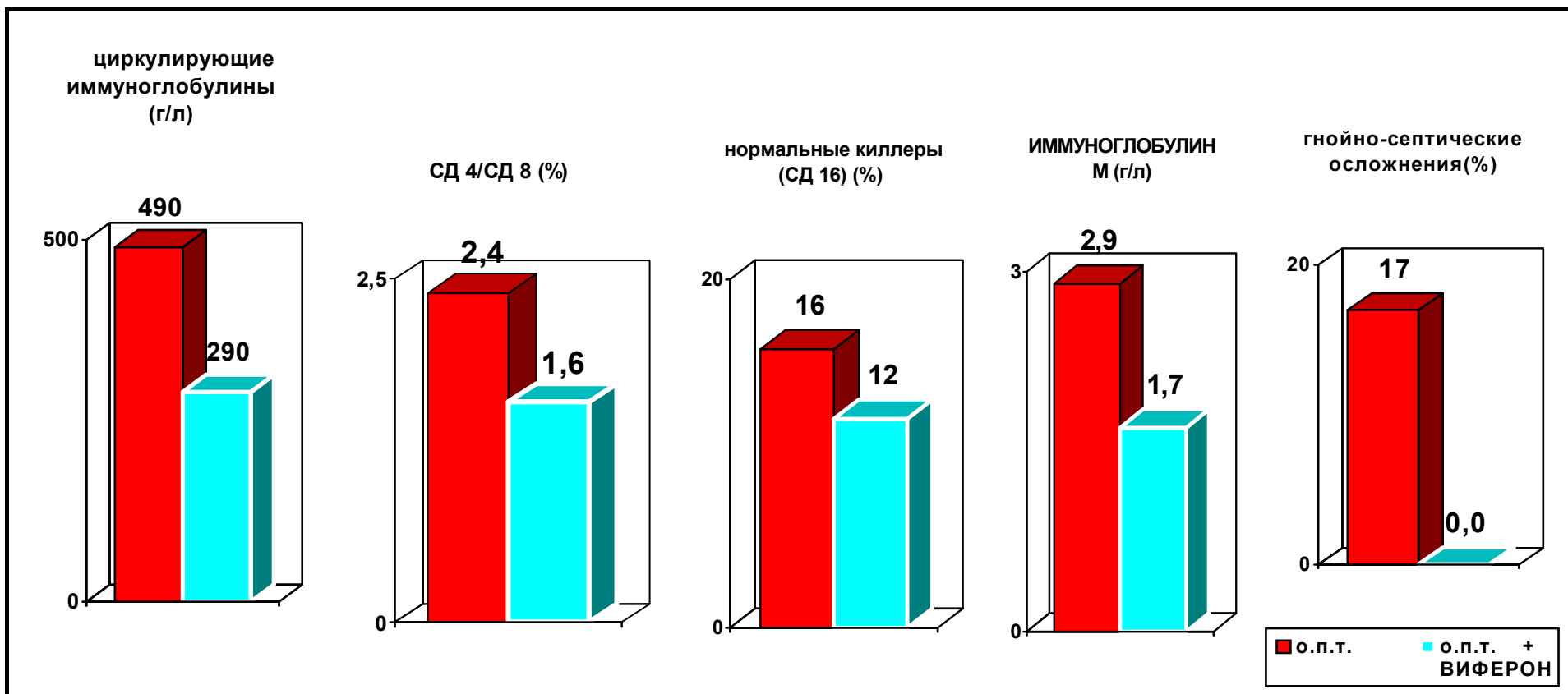


Рис.3. ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ **ВИФЕРОНА** У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАЦИЮ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (через 5 дней лечения)

На рис. 4 приведена клиническая эффективность **ВИФЕРОНА®** при различных заболеваниях.

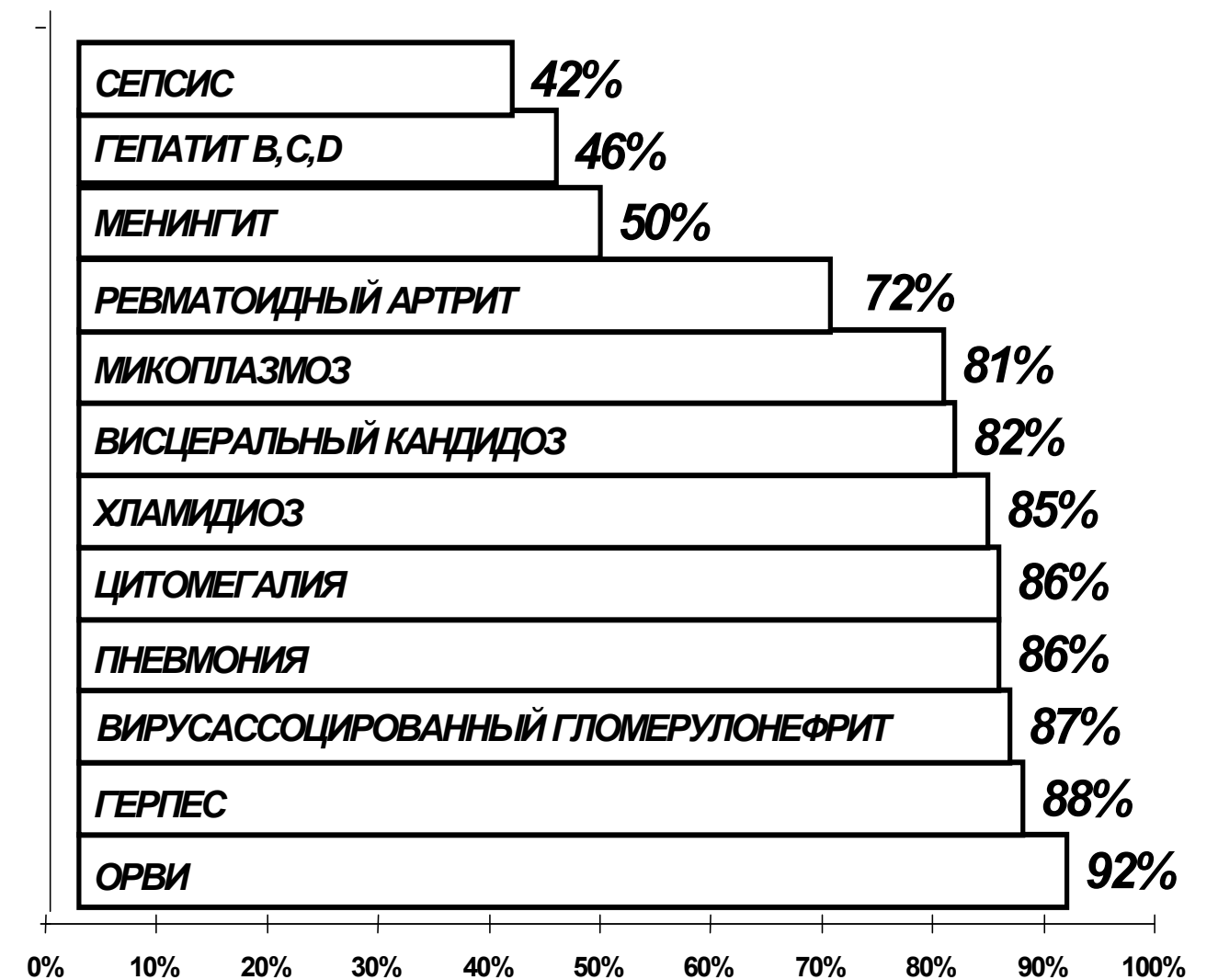


Рис. 4. Клиническая эффективность (%) **ВИФЕРОНА®**

Клинические испытания **ВИФЕРОНА®** проводились в ведущих клиниках России: НИИ педиатрии РАМН (Москва), кафедре педиатрии Российской медицинской академии постдипломного образования (Москва), Московском НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, Московском областном НИИ акушерства гинекологии, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, кафедре детских инфекций РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе детской

клинической больницы №9 (Москва), Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии МЗ РФ на базе детской инфекционной больницы №5 (Москва), Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте МЗ РФ (Москва), родильном доме №15 (Москва), медицинских институтах Омска, Челябинска, Перми.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

ВИФЕРОН® совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных выше заболеваний (антибиотики, химиотерапевтические препараты, глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры, индукторы интерферона). иммуносупрессорами и индукторами ИФН. Это позволяет использовать его в комплексном лечении широкого спектра инфекционно-воспалительных заболеваний.

Назначение **ВИФЕРОНА®** позволяет значительно снизить курсовые дозы и длительность применения антибиотиков, глюкокортикостероидов, а также снизить токсический эффект при применении иммуносупрессивных препаратов.

ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ не выявлено

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к маслу какао

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

ВИФЕРОН хранят в течение 2-х лет в сухом месте при температуре +4 - +10 С.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение
Биологические эффекты интерферонов.....
Применение препаратов интерферонов в клинической практике.....
Предпосылки разработки нового препарата ВИФЕРОН.....
Лекарственная форма препарата ВИФЕРОН

и ее ...компоненты.....

Действие препарата ВИФЕРОН.....

Показания к применению ВИФЕРОНА.....

Дозировки и схемы применения ВИФЕРОНА.....

Клиническая эффективность ВИФЕРОНА.....

Взаимодействие с другими лекарственными
препаратами

Фармакокинетика

Противопоказания

Условия хранения.....

Препарат **ВИФЕРОН®** разработан в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, запатентован (патент №2024253), зарегистрирован в Фарм. комитете МЗ РФ (регистрационный №96/432/5). Товарный знак **ВИФЕРОН® (VIFERON)** зарегистрирован (свидет. №120337). **ВИФЕРОН®** выпускается ЗАО “БКИ”, Москва, Россия (лицензия №64/349/96 от 25.12.1996 г. Приказ МЗ РФ №432 от 31.12.1996).

Производитель : тел./факс (095) 190-76-56 (Москва)

