

## Сопутствующие средства для лечения опухолей

### **ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА**

1. Интерферон Альфа.

2. Интерферон Альфа, Реаферон, Реаферон ЕС, Интрон А, Реальдирон для инъекций сухой, Роферон-А, Виферон, Гриппферон, Кипферон, Виферон - мазь, Итерген. Интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2а в мази, Липинт для перорального применения, Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой.

3. Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства (Сопутствующие средства для лечения опухолей).

4. Смесь различных подтипов натурального альфа-интерферона из лейкоцитов крови человека. Оказывает противовирусное, антипролиферативное, иммуномодулирующее и противоопухолевое действие.

5. Уровень убедительности доказательств В. Эффективность альфа - интерферона подтверждается данными гистологических и микробиологических исследований, и опытом клинического применения препарата.

6. Цена за 1 флакон (3 млн. МЕ, 1 мл) - 1187,3 руб.[1]; за 1 флакон (18 млн. МЕ, 0,6 мл) - 5410,7 руб.[2]; за 1 флакон (3 млн. МЕ, 0,5 мл) – 687,04 руб.[3].

7. Механизм противовирусного действия заключается в создании защитных механизмов в неинфицированных вирусом клетках: изменение свойств клеточных мембран, предотвращающих проникновение вируса внутрь клетки; иницирование синтеза ряда специфических ферментов, предотвращающих репликацию вирусной РНК и синтез белков вируса.

Антипролиферативное действие обусловлено прямыми механизмами, вызывающими изменения в цитоскелете и мембране клетки, регулирующие процессы дифференциации и клеточного метаболизма, которые, в свою очередь, препятствуют пролиферации клеток, в особенности опухолевых.

Способствует модулированию экспрессии некоторых онкогенов (тус, сус, гас), что позволяет "нормализовать" неопластическую трансформацию клеток и, тем самым, ингибировать опухолевый рост. Иммуномодулирующее действие обусловлено стимулированием активности макрофагов и естественных киллерных клеток (макрофаги вовлекаются в процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, а естественные киллерные клетки участвуют в иммунном ответе организма на опухолевые клетки).

При в/в введении быстро поступает в плазму. В течение 24 ч его концентрация в крови постепенно снижается ниже минимально идентифицируемого содержания. При в/м и п/к введении определяемые концентрации сохраняются более длительно. При в/м введении абсорбция препарата из места введения осуществляется практически полностью.  $T_{сmax}$  - 1-6 ч, затем содержание в крови постепенно падает до его полного исчезновения через 18-36 ч. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы.

$T_{1/2}$  - 4-12 ч (зависит от полноты абсорбции). Проникает через гематоэнцефалический барьер в очень ограниченном количестве, в грудное молоко. Циркулирующий интерферон альфа элиминируется путем связывания с рецепторами клеток и последующего проникновения в клетки, а также путем распада и выведения почками (путем клубочковой фильтрации). Не кумулирует.

8. Парентерально - острый гепатит В, хронический активный гепатит В, хронический гепатит С, остроконечные кондиломы, клещевой энцефалит (в т.ч. менингеальная форма), волосатоклеточный лейкоз (трихолькоз), множественная миелома, неходжкинская лимфома, кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз, синдром Сезари), саркома Капоши на фоне ВИЧ – инфекции (у пациентов, не имеющих в анамнезе острых инфекций), хронический миелолейкоз, карцинома мочевого пузыря, карцинома почки, злокачественная меланома, респираторный папилломатоз гортани (со следующего дня после удаления папиллом), первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз, переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза, ретикулосаркома.

Ректально - в комплексе с базисной терапией: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, вторичные иммунодефицитные состояния, острый гепатит В у детей 2-12 лет.

9. Гиперчувствительность, аутоиммунные заболевания (в т.ч. в анамнезе), сердечная недостаточность, тяжелые заболевания сердца (в т.ч. в анамнезе), острый инфаркт миокарда, сахарный диабет на фоне кетоацидоза, заболевания легких, ветряная оспа, herpes zoster, печеночная или почечная недостаточность, хронический гепатит, цирроз печени, хронический гепатит у пациентов, получающих или недавно получавших терапию иммунодепрессантами (не считая недавнего прекращения проводившегося лечения глюкокортикостероидами), аутоиммунный гепатит, тяжелые психические нарушения (в т.ч. в анамнезе), эпилепсия или нарушение функции центральной нервной системы, период лактации, заболевания щитовидной железы, течение которых невозможно контролировать с помощью традиционного лечения (при терапии гепатита ни А ни В, гепатита В).

С осторожностью - аритмии, постинфарктный кардиосклероз, herpes labialis (в т.ч. в анамнезе), миелодепрессия, беременность, детский возраст.

10. Критерии эффективности зависят от заболевания, при котором назначают препарат. Клинические: ранние - субъективная оценка больного о результатах лечения, температурная реакция в течение 48 ч от начала приема препарата; поздние – лабораторные и инструментальные подтверждения улучшения состояния.

11. П/к, в/м; максимальные дозы - в/в капельно, медленно (в течение 30-60 мин). Необходимую дозу предварительно разводятся 50 мл физиологического раствора (12 млн МЕ).

При волосатоклеточном лейкозе рекомендуемая начальная доза - по 3 млн МЕ в сутки в течение 6 мес. В случае неэффективности терапии, препарат отменяют; если наблюдается положительная динамика, то следует продолжать лечение вплоть до улучшения гематологических показателей, а после достижения стабильности - проводят терапию еще в течение 3 мес по 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

При множественной миеломе начальная доза - 3 млн МЕ 3 раза в неделю с еженедельным увеличением до максимально переносимой дозы - 9-18 млн МЕ 3 раза в неделю. Данный режим следует поддерживать в течение неограниченного времени, кроме тех случаев, когда заболевание развивается слишком быстро или появляется непереносимость препарата пациентом.

При неходжкинской лимфоме начальная доза - 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 2 недель, далее рекомендуемая доза - 6 млн МЕ 3 раза в неделю; с 14 недели - 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Поддерживающая терапия после стандартной химиотерапии (с лучевой терапией или без) - 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение не менее 12 мес.

При кожной Т-клеточной лимфоме - 1-3 день - 3 млн МЕ/сут, 4-6 день - 9 млн МЕ/сут, 7-84 день - 18 млн МЕ/сут; поддерживающая доза - максимально переносимая (не более 18 млн МЕ) 3 раза в неделю.

При хроническом миелолейкозе и тромбоцитозе при хроническом миелолейкозе: 1-3 день - 3 млн МЕ/сут, 4-6 день - 6 млн МЕ/сут, 7-84 день - 9 млн МЕ/сут, курс - 8-12 недель. После стабилизации количества лейкоцитов кратность введения - 3 раза в неделю. Данный режим следует поддерживать в течение неограниченного времени, кроме тех случаев, когда заболевание развивается слишком быстро или появляется непереносимость препарата пациентом.

При тромбоцитозе при миелолиферативных заболеваниях (кроме хронического миелолейкоза) - 1-3 день - 3 млн МЕ/сут, 4-30 день - 6 млн МЕ/сут.

При саркоме Капоши: 1-3 день - 3 млн МЕ/сут, 4-6 день - 9 млн МЕ/сут, 7-9 день - 18 млн МЕ/сут, при переносимости 10-84 день - до 36 млн МЕ/сут; поддерживающая доза - максимально переносимая (не более 36 млн МЕ) 3 раза в неделю.

При почечной карциноме: 1-3 день - 3 млн МЕ/сут, 4-6 день - 9 млн МЕ/сут, 7-9 день - 18 млн МЕ/сут, при переносимости 10-84 день - до 36 млн МЕ/сут; поддерживающая доза - максимально переносимая (не более 36 млн МЕ) 3 раза в неделю; продолжительность лечения составляет от 8-12 недель до 16 мес. При комбинированной терапии с винбластином - 3 млн МЕ 3 раза в неделю, во вторую неделю - 9 млн МЕ 3 раза в неделю, затем по 18 млн МЕ 3 раза в неделю. В течение этого периода винбластин вводится в дозе 0,1 мг/кг 1 раз в неделю. Продолжительность терапии - 3-12 мес. В случае полной ремиссии лечение можно прекратить через 3 мес после ее наступления.

Меланома - 18 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 8-12 недель; поддерживающая доза - 18 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 8-12 недель; при наличии положительного эффекта терапию продолжают до 17 мес, при отсутствии - прекращают.

При остром гепатите В (легких, среднетяжелых и тяжелых формах) назначают по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5-6 дней, затем еще в течение 5 дней вводят по 1 млн МЕ/сут. При необходимости курс лечения может быть продолжен - по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 недель. Курсовая доза - 15-21 млн МЕ.

При хроническом активном гепатите В (в т.ч. дельта-положительном хроническом гепатите В) рекомендуемая доза - 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 4-6 мес. Если количество маркеров репликации вируса или HBsAg маркеров не уменьшается после 1 мес лечения, то следует увеличить дозу до 6 млн МЕ 3 раза в неделю. При отсутствии улучшения через 3-4 мес курс лечения следует прекратить.

При хроническом гепатите С назначают по 3-6 млн МЕ 3 раза в неделю, продолжительность лечения - до 3 мес; поддерживающая доза - 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3-9 мес (для закрепления ремиссии большим с нормализовавшейся активностью аланинаминотрансферазы в плазме). Если в течение 16 недель от начала терапии не наступает снижение содержания трансаминаз, то лечение следует прекратить.

При остроконечных кондиломах доза составляет 0,1-1 млн МЕ (в зависимости от площади поражения) 3 раза в неделю. Препарат вводят тонкой иглой в основание поврежденного участка; следует подсчитывать количество повреждений для расчета общей одномоментно вводимой дозы, которая не должна превышать 3 млн МЕ. Каждый цикл терапии включает введение 3 доз в неделю в течение 3 недель. Улучшение обычно отмечается через 4-6 недель от начала первого цикла терапии. В некоторых случаях следует повторить цикл лечения с использованием аналогичных доз.

При клещевом энцефалите (в т.ч. при менингеальной форме) вводят по 1-3 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней. Затем переходят на поддерживающую терапию по 1-3 млн МЕ через каждые 2 дня 5 раз.

Первичный и вторичный тромбоцитоз - 2 млн МЕ/сут 5 дней в неделю в течение 4-5 недель. Если число тромбоцитов через 2 недели не уменьшится, дозу увеличивают до 3 млн МЕ/сут, при отсутствии эффекта к концу третьей недели дозу повышают до 6 млн МЕ/сут. При исходной тромбоцитопении (менее 15 G/l) начальная доза - 0,5 млн МЕ/сут.

При переходной фазе хронического миелолейкоза и миелофиброза - 1-3 млн МЕ в день по схеме.

Ректально. При геморрагической лихорадке с почечным синдромом и вторичных клеточных иммунодефицитных состояниях назначают в суточной дозе 120000 МЕ - по 30000 МЕ (1 свеча) 4 раза в сутки с перерывом в 6 ч, либо по 60000 МЕ 2 раза в сутки с перерывом 8 ч). Курс лечения 7-14 дней. При остром гепатите В у детей назначают по схеме: с 1 по 3 день - по 40000 МЕ 2 раза в день, с 4 по 7 день - 40000 МЕ 1 раз в день, с 8 по 14 день - 40000 МЕ через день. Курс лечения - не более 14 сут. Курсовая доза - 560000 МЕ.

DDD=2 МЕ (парентерально) - интерферон альфа натуральный, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b; 5 МЕ (парентерально) - интерферон альфа - n1.

**12.** Более быстрое развитие и резкая выраженность основных побочных эффектов.

**13.** Во время лечения контролировать содержание форменных элементов крови и функцию печени. При тромбоцитопении, с количеством тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/l$ , следует вводить п/к.

При возникновении у пожилых больных, получающих высокие дозы, побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, следует тщательно обследовать пациента и при необходимости прервать лечение: выраженность побочных эффектов снижается при введении непосредственно перед сном.

Для смягчения гриппоподобного синдрома рекомендуется одновременное назначение парацетамола.

Пациентам следует проводить гидратационную терапию, особенно в начальном периоде лечения.

У больных гепатитом С на фоне лечения могут иногда наблюдаться нарушения функции щитовидной железы, выражающиеся в гипо- или гипертиреозидизме. Поэтому курс лечения следует начинать при исходно нормальном содержании тиреотропного гормона в крови.

**14.** При нарушении функции почек и снижении клиренса креатинина целесообразно снижение дозы препарата. Проникает в грудное молоко, в связи с чем рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

**15.** Гриппоподобный синдром: миалгия, лихорадка, озноб, головная боль, недомогание, в меньшей степени - артралгия, боль в спине (возникает у большинства пациентов, симптомы наиболее выражены в первую неделю и постепенно ослабевают, в результате тахифилаксии, на 2-4 неделю); анорексия, тошнота, довольно часто - рвота, диарея, изменение вкусовых ощущений, металлический привкус во рту, сухость во рту, боли в животе, уменьшение массы тела, редко - язвенный стоматит, запор, метеоризм, изжога, усиление перистальтики, повышение активности "печеночных" трансаминаз, очень редко - печеночная недостаточность, анемия, транзиторная лейкопения, тромбоцитопения, транзиторное снижение или повышение АД, аритмии (суправентрикулярные), боли в грудной клетке, головокружение, снижение когнитивных функций, снижение концентрации внимания (пожилые пациенты или высокие дозы), беспокойный сон, сомнолепсия, спутанность сознания, тревожность, парестезии, онемение конечностей или лица, судороги икроножных мышц (крампи), неясность зрения ("пелена" перед глазами), ишемическая ретинопатия, алопеция, сухость кожи, зуд, гипергидроз, нарушение функции щитовидной железы, аллергические реакции (кожная сыпь).

**16.** Нарушает метаболизм циметидина, фенитоина, варфарина, теофиллина, диазепама, пропранолола. Следует избегать комбинаций с препаратами, угнетающе действующими на центральную нервную систему, иммунодепрессантами, этанолом.

Возможно усиление нейротоксического, гематотоксического и кардиотоксического действия препаратов, назначавшихся ранее или одновременно.

**17.** Не применяется.

**18.** Пациента информируют о режиме приема препарата, дозировании, длительности использования лекарства и возможных осложнениях. Предупреждают о возможности перекрестной аллергии, в связи с чем уточняют переносимость лекарственных средств. При появлении признаков аллергической реакции (сыпь, крапивница, зуд и другие) следует прекратить прием препарата.

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

**20.** Ампулы 10 000, 50 000, 100 000, 3 000 000 и 5 000 000 МЕ; флаконы 3 000 000, 500 000, 1 000 000, 3 000 000, 4 500 000, 5 000 000, 6 000 000, 9 000 000, 10 000 000, 18 000 000, 30 000 000 МЕ; шприц-тюбики 3 000 000, 4 500 000, 6 000 000, 9 000 000 МЕ; флаконы-капельницы 10 мл; суппозитории ректальные 150000, 500000, 1000000 МЕ; мазь 40000 МЕ.

**Фирмы:** Schering-Plough, Ирландия; Вектор - Фарм, Россия; Биотехна, Литва; F.Hoffman-La Roche Ltd., Швейцария; Бизнес Консалтинг Инвестмент, Россия.

21. В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 25° С.