

Содержание

Введение.....	3
Интерфероны. Биологические свойства и механизмы действия гамма-интерферона.....	4
Препараты интерферона гамма производства ООО «НПП «Фармаклон»»	15
Ингарон® (интраназальная форма)	15
Ингарон® (инъекционная форма)	17
Проведенные клинические исследования лекарственного препарата Ингарон®	19
Схема лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, в том числе H1N1 и H5N1.....	23
Схема лечения хронического гепатита В.....	24
Схема лечения хронического гепатита С	25
Схема лечения ВИЧ-инфекции	26
Схема лечения генитального герпеса	26
Схема лечения опоясывающего лишая	27
Схема лечения урогенитального хламидиоза	27
Применение препарата Ингарон® в онкологии.....	28
Применение препарата Ингарон® во фтизиатрии	29
Применение препарата Ингарон® в терапии папилломавирусной инфекции	30
Применение препарата Ингарон® в урологии	31
Показания и способы применения препарата Ингарон® в инъекциях. Таблица 7.....	32



Под редакцией:
Ершова Ф.И., Киселева О.И., Наровлянского А.Н.

Авторский коллектив:
Абрамов М.Е., Деева Э.Г., Катагидзе З.Г., Личиницер М.Р., Сологуб Т.В., Иванов Д.В.

Введение

На современном фармацевтическом рынке постоянно появляются новые иммуностропные лекарственные средства. Кроме того, активно идет процесс расширения арсенала методов лабораторной иммунодиагностики, что позволяет клиницистам более точно дифференцировать «точки приложения» не только новых, но и уже хорошо зарекомендовавших себя цитокиновых препаратов, в том числе интерферонов. Постоянное обновление знаний о механизмах действия интерферонов необходимо для последующего целенаправленного их включения в терапию больных хроническими рецидивирующими инфекциями, онкологическими заболеваниями с целью повышения ее клинической эффективности.

К разработке отечественного лекарственного препарата на основе гамма-интерферона советские ученые приступили еще в 1989 году. В связи с происшедшей в стране перестройкой научно-исследовательскую работу удалось завершить сравнительно недавно.

В 2002 году общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие "ФАРМАКЛОН"» (ООО «НПП "ФАРМАКЛОН"») разработало и впервые осуществило опытное производство оригинального лекарственного препарата **"ИНГАРОН®"** на основе рекомбинантного человеческого гамма-интерферона. Главным преимуществом рекомбинантных интерферонов, в отличие от лейкоцитарных, является высокая безопасность в отношении возможности передачи вирусов человека при их использовании.

Интерферон гамма человеческий рекомбинантный представляет собой белок, синтезированный штаммом *Escherichia coli* SG 200-50, в генетический аппарат которой встроен ген человеческого лейкоцитарного интерферона гамма путем трансформации плазмидой pGIF315.

В 2002 году данная разработка была защищена патентом ("Рекомбинантная плазмидная ДНК, кодирующая синтез, способ получения и препарат рекомбинантного интерферона гамма человека"). Патент на изобретение № 2214832 зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 октября 2003 года и действует на всей территории Российской Федерации в течение 20 лет.

В 2006 году ООО «НПП "ФАРМАКЛОН"» получило лицензию (№ 99-04-000133 от 19.01.2006) на производство и реализацию первого и единственного в настоящее время в России запатентованного и зарегистрированного отечественного лекарственного препарата на основе гамма-интерферона: **"ИНГАРОН®"** (интерферон гамма человеческий рекомбинантный) в двух лекарственных формах - лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения и лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения и препарата Альфарона® (интерферон альфа 2б).

При ООО «НПП "ФАРМАКЛОН®"» в сентябре 2006 года создан Ученый Совет, целью которого является определение стратегии и научная проработка перспективных направлений, связанных с развитием и реализацией исследований отечественных препаратов нового поколения. В его состав входят ведущие и наиболее авторитетные представители отечественной медицинской науки и практики, известные своими трудами в области инфекционных болезней и онкологии.

Практикой уже доказано, рациональное применение препаратов интерферона гамма на основе глубокого изучения иммунопатогенеза инфекционных, аутоиммунных, опухолевых и других заболеваний является высокоэффективным инструментом современной медицины.

Интерфероны.

Биологические свойства и механизмы действия гамма-интерферона

Впервые гамма-интерферон в виде рекомбинантного белка был получен в 1984-85 гг. В бывшем СССР клонирование и экспрессия гена гамма-интерферона человека были осуществлены в Институте биоорганической химии АН СССР в рамках проектов по развитию биотехнологии. К началу 90-х годов XX века были установлены его третичная структура, выявлен специфический клеточный рецептор и система передачи сигнала с рецептора на клеточный геном.

Интерфероны (ИФН) представляют собой наиболее изученную группу цитокинов (медиаторов иммунитета). Они закодированы в геноме клеток позвоночных и представлены семейством белков, обладающих противовирусной, иммуномодулирующей, антипролиферативной и другими видами биологической активности.

Интерфероны относятся к полифункциональным биорегуляторам и гомеостатическим агентам. Их образование и действие можно рассматривать как важнейший механизм врожденного (естественного) иммунитета, играющий одну из ключевых ролей в провоспалительном и противовоспалительном каскаде цитокинов.

Функционирование системы ИФН складывается из строго следующих друг за другом этапов, представляющих своеобразную цепную реакцию организма в ответ на внедрение чужеродной информации (рис. 1). В настоящее время полностью расшифрована сигнальная система клеток, обеспечивающая передачу сигнала с рецепторов ИФН в клеточное ядро и геном с активацией семейства генов, необходимых для формирования клеточной защиты от вирусных и бактериальных инфекций.



Рис. 1. Функционирование системы интерферонов.

Семейство Интерферонов включает в себя ИФН I-го, II-го и III-го типов. К первому типу относятся ИФН-α, которые подразделяются на 13 различных субтипов - ИФН -α1, -α2, -α4, -α5, -α6, -α7, -α8, -α10, -α13, -α14, -α16, -α17, и -α21. Также к первому типу интерферонов относятся - ИФН-β, ИФН-σ, ИФН-ε, ИФН-κ, ИФН-τ, ИФН-ω и ИФН-zeta. ИФН-α, ИФН-β, ИФН-ε, ИФН-κ,

ИФН-ω и ИФН-zeta обнаружены у людей, в то время как ИФН-σ и ИФН-τ описаны только у свиней и крупного рогатого скота, соответственно, и не имеют человеческих гомологов. В отличие от ИФН I-го типа, существует только один ИФН II-го типа - ИФН-γ. Недавно открыты ИФН III-го типа - ИФН-λ (ИФН-λ1, ИФН-λ2 и ИФН-λ3, которые также известны как интерлейкин-29 (ИЛ-29), ИЛ-28A и ИЛ-28B, соответственно). Они также обладают антивирусными свойствами и имеют свои клеточные поверхностные рецепторы.

Синтез ИФН-альфа свойственен большинству клеток и тканей организма. ИФН-бета синтезируется фибробластами и макрофагами. Гамма-интерферон синтезируется только клетками иммунной системы, включающими - натуральные киллеры (НК-клетки), Т-хелперы и Т-супрессоры. На рисунке 2 представлены индукторы и клетки-продуценты основных классов интерферона (альфа/бета/гамма).

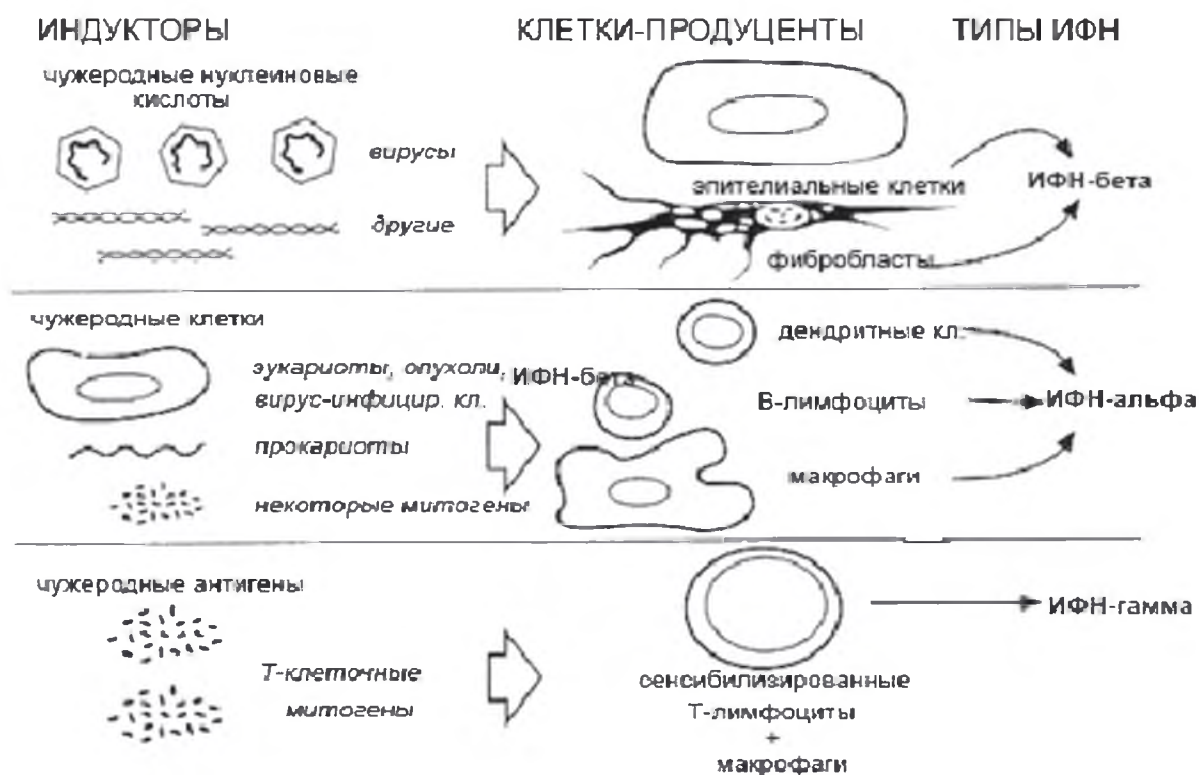


Рисунок 2. Индукторы и клетки-продуценты интерферонов.

На рисунке представлены основные индукторы ИФН. Практически большинство клеток организма обладают способностью к синтезу ИФН. Естественно, ключевыми клетками являются клетки иммунной системы. Среди них важная роль принадлежит макрофагам и дендритным клеткам. Дендритные клетки снабжены специфическими рецепторами, способными к распознаванию вирусов, бактерий и их компонентов.

Индукция ИФН-гамма опосредована цитокинами (ИЛ-12 и ИЛ-18). Как видно из рисунка 3, при действии на дендритные клетки бактерий, бактериальных продуктов и паразитов происходит индукция ИЛ-12 и ИЛ-18, которые в свою очередь индуцируют ИФН-гамма в естественных киллерах, цитотоксических Т-лимфоцитах и макрофагах. ИФН-гамма в свою очередь стимулирует индукцию клеточного и гуморального иммунитета и проявляет антивирусную и антибактериальную активность.

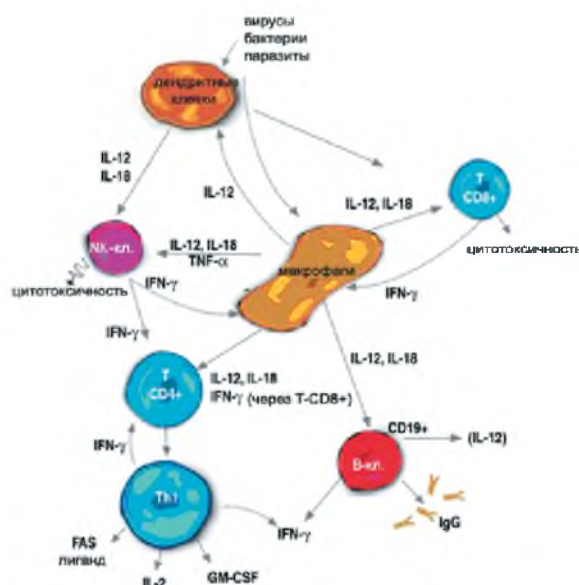


Рисунок 3. Механизмы активации гамма-интерферона.

Кооперация неспецифического врожденного иммунного ответа тесно связана с процессами распознавания чужеродных антигенов и развитием гуморального и клеточного специфического иммунитета. На рисунке представлены клеточные элементы и цитокины, управляющие этими процессами. Из рисунка видно, что ИФН- γ наряду с ИЛ-12 играет ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Более того, ИФН- γ является одним из индукторов ИЛ-12. Указанный на рис. ИЛ-18, в свою очередь, является природным индуктором ИФН- γ . Поэтому можно сделать вывод, что ИФН- γ является центральным звеном регуляции иммунного ответа.

Активация интерферонов и их влияние на клетки начинаются с момента прикрепления интерферонов к специфическим рецепторам на поверхности клеток.

Идентифицировано 2 типа рецепторов для интерферонов: 1 тип рецепторов - для альфа- и бета-интерферонов и 2 тип - для гамма-интерферона. В результате действия интерферонов активируются многие клеточные гены, что приводит к синтезу новых белков. Один из них - протеинкиназа R, активация которой приводит к фосфорилированию фактора инициации eIF-2a, в результате чего происходит ингибирование синтеза белка в клетках. Другим интерферон-индуцибельным белком является 2'5'-олиго-А-синтетаза, которая индуцирует синтез 2'5' pppA(pA)n. В свою очередь, синтезированный олигонуклеотид активирует латентную эндонуклеазу, которая вызывает деградацию матричных РНК (вирусных и клеточных). Необходимо отметить, что протеинкиназа R и 2'5'-олиго-А-синтетаза являются неспецифическими антивирусными белками, и помимо противовирусной активности проявляют ряд других свойств, тогда как белок Mx (третий интерферон-индуцибельный белок) наиболее селективен в своем антивирусном действии.

ИФН-гамма отличается от ИФН -альфа и -бета по ряду показателей и детальная сравнительная характеристика ИФН I-го и II-го типов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная характеристика ИФН I и II типов

Показатели	ИФН I-го типа (альфа/бета)	ИФН II-го типа (гамма)
Клетки-продуценты	Моноциты, макрофаги, фибробласты	T-клетки, NK-клетки, T-киллеры, T-супрессоры, макрофаги
Индукторы	Вирусы, дсРНК	Иммунологические стимуляторы, T-клеточные антигена:митогены
Хромосомная локализация генов ИФН	9 хромосома Интронов нет	12 хромосома 3 интрона
Аминокислоты	165	146

Продолжение таблицы 1

Рецепторы	ИФН α P1 ИФН α P2	ИФН γ P1 ИФН γ P2
Антипролиферативный эффект	+	+
Стимуляция МНС 1 класса	+	+
Стимуляция МНС 2 класса	-	+
Стимуляция НК-клеток	+	±

Антивирусное действие интерферонов реализуется посредством следующих механизмов:

- повышение экспрессии гликопротеинов МНС 1 и 2 классов, тем самым, содействуя распознаванию антигенов,
- иммунорегуляторный эффект - активация НК-клеток и макрофагов, способных уничтожать вирус-инфицированные мишени, переключение гуморального иммунитета на клеточный иммунитет,
- непосредственное влияние на вирусную репликацию - продукция специфических ингибиторов (Mx и др.), ингибирование различных стадий репликативного цикла вирусов, и др.

При вирусной инфекции происходит активация экспрессии генов ИФН как I-го, так и II-го типов. ИФН секретируются клетками и взаимодействуют с ИФН-рецепторами. Происходит активация JAK-STAT пути и транскрипция ИФН-стимулированных генов. В результате - проявляется антивирусная активность интерферонов, подавление клеточного роста, блокада синтеза вирусных белков, модуляция иммунного ответа и апоптоз (рис. 4).

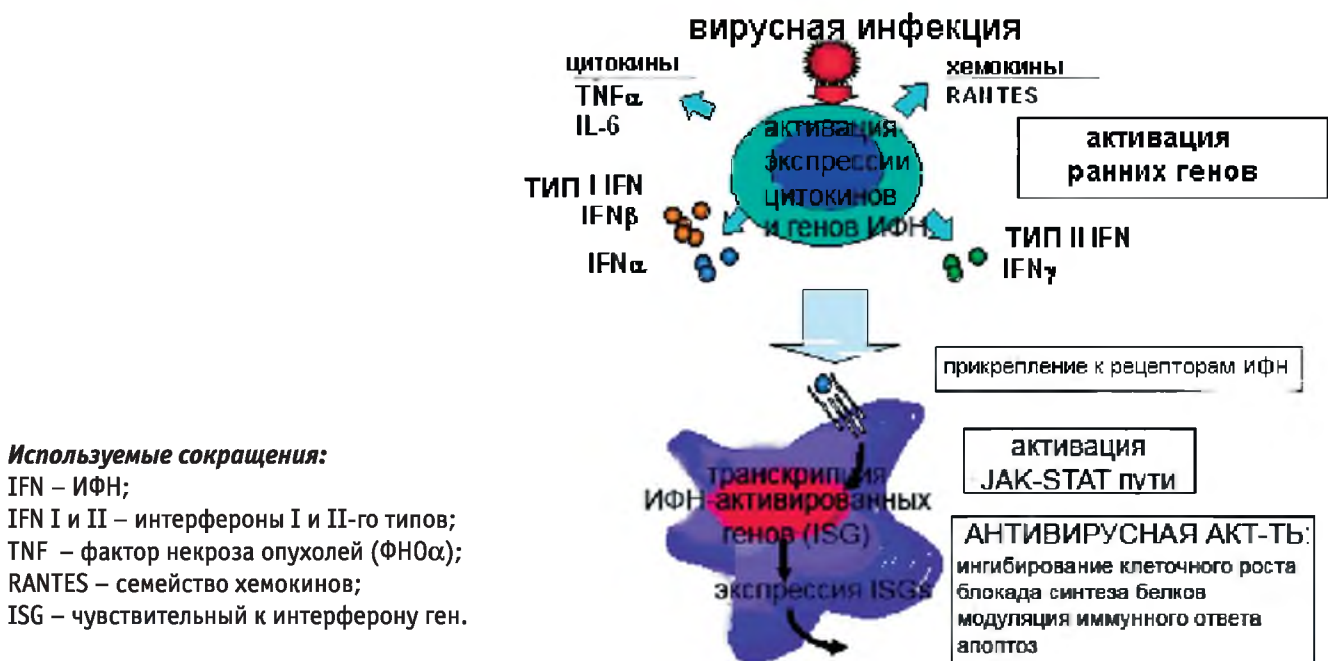


Рис. 4. Механизмы противовирусной активности интерферонов.

Вирусная инфекция вызывает бурный интерфероновый ответ. Гармония иммунного ответа определяется соотношением и уровнем синтеза цитокинов. Временной фактор в выбросе ИФН в периферическую кровь играет важнейшее значение: подавление вирусом иммунного ответа тем эффективнее, чем позднее клетки организма начинают синтезировать и "выбрасывать" в периферическую кровь ИФН I- и II-го типов.

Антивирусная активность ИФН реализуется на уровне блокады синтеза вирусных нуклеиновых кислот и вирус-специфических белков.

Интерфероны не являются вирус-специфическими, и ингибируют ДНК и РНК - содержащие вирусы. Они воздействуют практически на все стадии репродукции вирусов - проникновение вируса

в клетку, "раздевание", транскрипцию, трансляцию и выход зрелых вирионов из клетки. Обычно интерфероны воздействуют одновременно на несколько стадий вирусной репликации.

Интерферон гамма (ИФН-гамма) является продуктом экспрессии активированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (НК), впервые идентифицированный как природный противовирусный агент. Это основное свойство сразу позволило отнести данный цитокин к интерферонам. Подобно ИФН I-го типа, ИФН-гамма проявляет плеiotропные биологические свойства, включая способность к индукции экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости типа II (HLA-II) и Fc-рецепторов, активации моноцитов, стимуляции функциональной активности НК-клеток. ИФН-гамма является регулятором синтеза иммуноглобулинов, включая переключение с одного класса на другой. Биологическая активность ИФН-гамма реализуется через специфические клеточные рецепторы и внутриклеточный сигнальный протеинкиназный каскад, приводящий к активации соответствующих транскрипционных факторов и транскрипции целого семейства генов, кодирующих факторы резистентности к инфекционным агентам и комплементарные цитокины. ИФН-гамма кодируется геном, локализованным на хромосоме 12q15 клеток человека.

Как индивидуальный белок, так и димер ИФН-гамма являются обычными глобулярными белками. Зрелый ИФН-гамма представляет собой гликопротеин в виде гомодимера. Структура мономера и гомодимера ИФН-гамма представлена на рисунках 5 и 6.

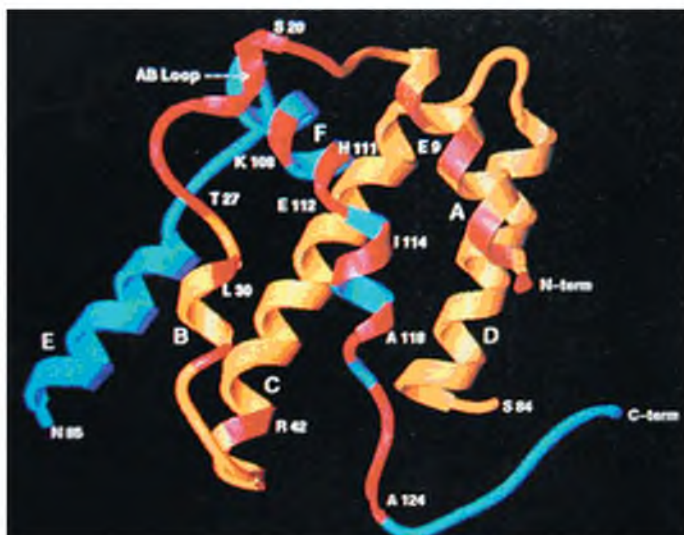


Рис. 5. Структура мономера ИФН-гамма.

На рисунке обозначены A, B, C, D, E, F. Слева на рисунке обозначен N-конец молекулы, справа - C-конец молекулы ИФН-гамма.

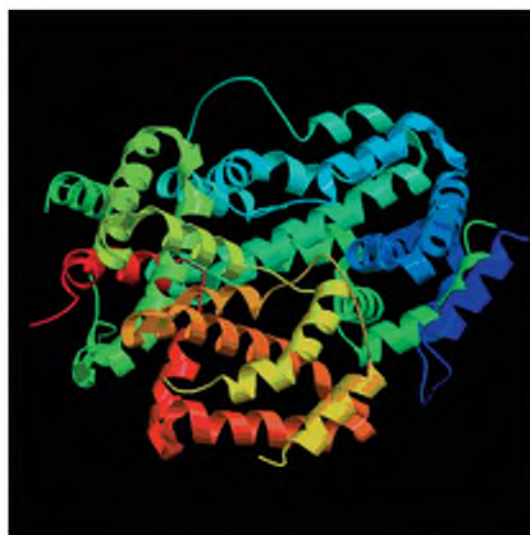


Рис. 6. Модель третичной структуры гомодимера ИФН-гамма. Активной формой ИФН-гамма является гомодимер.

На рисунке 7 представлена схема взаимодействия ИФН-гамма с клеточными рецепторами и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи.

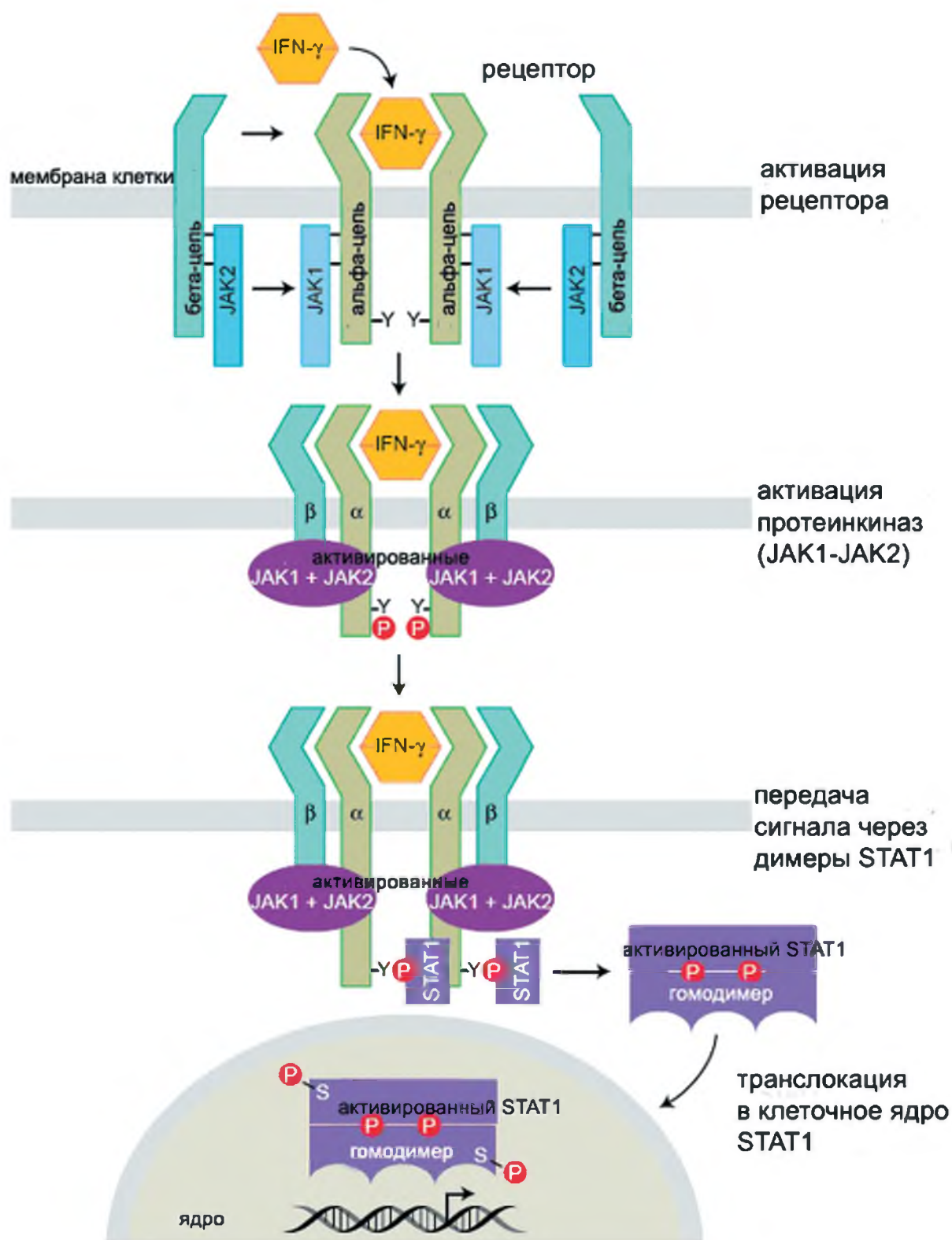


Рис. 7. Взаимодействие ИФН-гамма с клеточным рецептором и передача сигнала в клеточное ядро с расшифровкой интермедиатов сигнальной передачи.

Полная схема передачи сигнала с рецептора ИФН-гамма представлена для детального пояснения основных внутриклеточных событий при активации клеток в ответ на стимул ИФН-гамма.

Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что, несмотря на то, что ИФН-гамма на рисунке 7 обозначен цельной молекулой, этот цитокин в активном состоянии является гомодимером, то есть состоит из двух идентичных субъединиц. Рецептор ИФН-гамма (рисунок 8) также организован из двух субъединиц, поэтому образование комплекса включает в себя димеризацию рецептора, индуцированную молекулой ИФН-гамма.

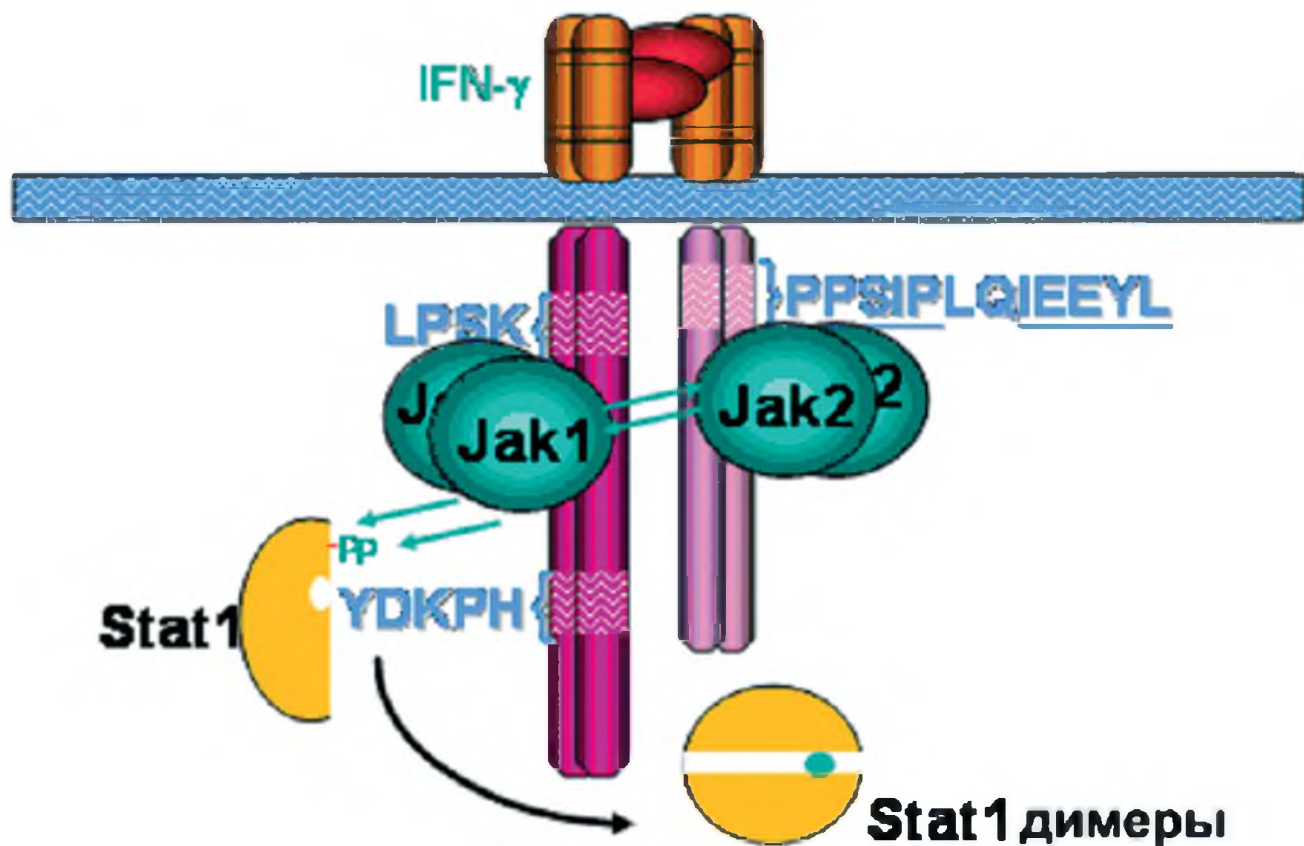


Рис. 8. Рецептор гамма-интерферона.

На рисунке обозначены димеры молекул рецепторов ИФН-гамма. Коричневым цветом выделены домены, локализованные на поверхности клеток, с ними связываются димеры ИФН-гамма. Только после связывания димеров ИФН-гамма с рецептором, происходит его димеризация. Таким образом, комплекс рецептора ИФН-гамма с молекулой (димером) ИФН-гамма состоит из гетеротетрамера мембранно-связанного рецептора и 1-го димера самого ИФН-гамма. Jak 1 и 2 - протеинкиназы, активация которых необходима для передачи сигнала с рецептора (однобуквенным кодом обозначены последовательности на молекулах рецептора, которые непосредственно взаимодействуют с протеинкиназами).

STAT1 и 2 - регуляторные белки - транскрипционные активаторы. После фосфорилирования протеинкиназами эти транскрипционные факторы транслоцируются в клеточное ядро и "включают" специфический набор генов, необходимых для защиты клеток от инфекций.

Активированный рецептор ИФН-гамма сразу взаимодействует с транскрипционным регулятором STAT-1 двумя типами протеинкиназ, которые являются основными в трансформации внешнего сигнала во внутриклеточный. Протеинкиназы фосфорилируют фактор STAT-1, что также приводит его к димеризации и в такой форме он способен транспортироваться в клеточное ядро и связываться с регуляторными последовательностями генов, вовлеченных в клеточный ответ на данный стимул (рис. 7). Результатом активации этих генов является формирование клеточной защиты, например, от вирусной инфекции, включение синтеза интерлейкинов и, в частности, ИЛ-12 - важного "партнера" гамма-интерферон в противостоянии бактериальным и вирусным инфекциям.

Интерферон гамма стимулирует индукцию около 200 различных генов, большинство из которых задействованы в реализации иммунного ответа организма на ряд заболеваний. В связи с этим и определяются возможности медицинского использования гамма-ИФН при многих заболеваниях. В таблице 2 суммированы основные биологические эффекты и направления медицинского применения интерферона гамма.

Таблица 2. Основные биологические свойства интерферона гамма

Действие	Эффект	Механизм действия	Клетки
Антивирусное	Ингибирование вирусной репликации	Индукция протеинкиназ и М белков.	Большинство клеток
Антимикробное	Выработка макрофагами токсинов (NO-, O ₂ -, 2,3-дезоксигеназа и др.), вызывающих гибель микробов. Ингибирование процессов внедрения и внутриклеточной репликации микроорганизмов.	Повышение продукции NO оксигеназы, активация оксидативных процессов и повышение экспрессии цитохрома b558, Индукция NF-kB фактора, активирующего экспрессию генов, что приводит к трансляции иммунорегуляторных белков, Индукция 2,3-дезоксигеназы, приводящая к снижению содержания L-триптофана и концентрации внутриклеточных ионов	Большинство клеток
Специфический (адаптивный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Индукция антигенов МНС II класса. Повышение экспрессии антигенов МНС I класса. Повышение экспрессии Fc-рецепторов. Продукция Ig	Большинство клеток, Макрофаги, Лимфоциты, В-лимфоциты
Врожденный (естественный) иммунитет	Активация защитных механизмов	Повышение продукции ИЛ-1, CSF, ФНО. Снижение продукции ИЛ-4, снижение экспрессии рецепторов C3b комплемента	Макрофаги, Т-лимфоциты
Адгезия	Повышение клеточного "сцепления"	Повышение экспрессии поверхностных протеинов - ICAM-1, ингибирование синтеза коллагена, стимуляция синтеза фибронектина	Эндотелиальные клетки, Фибробласты, Макрофаги
Клеточный рост и дифференцировка	Направленное ингибирование пролиферации злокачественных клеток, активация НК-клеток	Стимуляция или подавление экспрессии с-тус онкогена, ингибирование экспрессии EGF рецепторов, индукция экспрессии антигенов МНС II класса	Большинство клеток, эпителиальные клетки, клетки иммунной системы.
Антифиброзное действие	Предотвращает образование грубой соединительной ткани, снижает риск возникновения послеоперационной спаечной болезни	Воздействует на индуцибельные гены двунитевой РНК-протеинкиназы и 2'-5' олигоденилатсинтазы	Фибробласты, эпителиальные клетки.

В свою очередь, гамма-интерферон стимулирует выработку ряда факторов и цитокинов, необходимых для дальнейшей реализации противовирусного ответа (рисунок 3). Как видно из рисунка 3, макрофаги, активированные инфекционным агентом, начинают секретировать ИЛ-12, который в свою очередь стимулирует Т-клетки и натуральные киллеры (НК-клетки) к секреции гамма-интерферона и сдвигу дифференцировки цитотоксических CD 4+ клеток в сторону Th1-клеточного фенотипа (клетки-хелперы-1). В свою очередь, гамма-интерферон, продуцируемый натуральными киллерами (НК-клетки) и клетками Т-хелперами, активирует макрофаги. На этом этапе происходит выброс медиаторов, таких как супероксид (O₂-), оксид азота (NO-) и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ИЛ-12. Под действием гамма-интерферона ингибируется продукция ИЛ-4, ИЛ-10, которые являются антагонистами гамма-интерферона.

Таким образом, особого внимания заслуживают функции ряда факторов, активированных

гамма-интерфероном и задействованных в реализации противовирусного ответа -

- Оксид азота играет ключевую роль в иммунологической защите как антимикробный и антивирусный агент.
- Хемокины выполняют функции "очистки" организма от вируса. Так, продукция ряда хемокинов, таких как Mig и Crg-2 стимулирует активацию натуральных киллеров (NK-клеток) и Т-клеток и их привлечение к сайтам репликации вируса.
- Гамма-интерферон и цитокины - ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО-альфа определяют резистентность организма к вирусным инфекциям и участвуют в становлении потенциального цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

Гамма-интерферон активирует многие клетки в организме, в результате чего проявляются его противовирусные, антипролиферативные, иммуномодулирующие, антифиброзные и другие эффекты. На рис. 9 схематично представлены основные клетки, активирующиеся под действием гамма-интерферона и принимающие участие в процессах элиминации вируса.

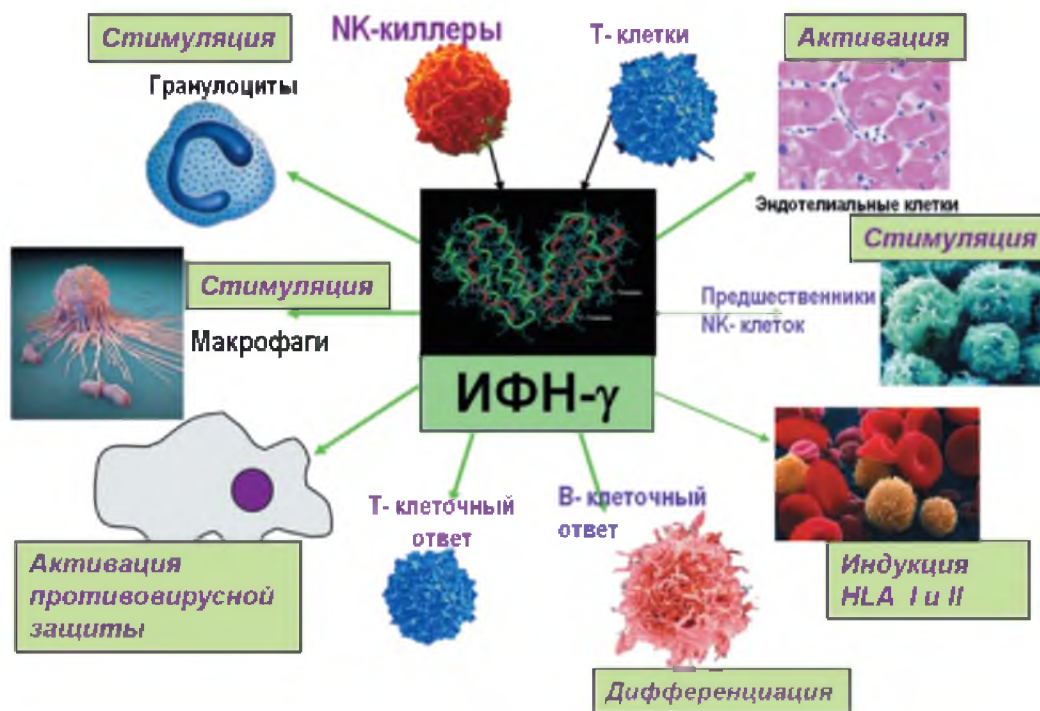


Рис. 9. Гамма-интерферон и вызываемые им эффекты в процессе развития вирусной инфекции.

В целом, основные функции гамма-интерферона, свидетельствующие о полифункциональности его действия, можно систематизировать следующим образом:

- стимуляция макрофагов;
- активация экспрессии молекул МНС 1 и 2 классов, что повышает презентацию чужеродных антигенов и способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы;
- стимуляция презентации антигенов;
- повышение неспецифической активности натуральных киллеров (NK-клетки) - второго уровня защиты организма от наиболее опасных вирусных инфекций;
- стимуляция Т-клеточного ответа, что создает основу для сильного цитотоксического иммунитета и обеспечивает перекрестный иммунитет в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа вне зависимости от дрейфа поверхностных антигенов;
- подавление аллергических реакций (через ингибицию ИЛ-4);
- активация дифференцировки Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирование пролиферации Т-хелперов-2 (Th2);
- стимуляция дифференцировки В-клеток в сторону иммуноглобулинов G, которые, в свою очередь, активируют систему комплемента и "опсонизируют" внеклеточные чужеродные ан-

тигены, которые распознаются фагоцитами и поглощаются ими;

- активация эффекторных функций моноцитов: адгезия, фагоцитоз, секреция;
- стимуляция синтазы окиси азота;
- стимуляция созревания плазмацитоидных дендритных клеток, что активирует презентацию вирусных антигенов и создает благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета;
- подавление репликации вирусных РНК и ДНК и освобождение клетки от вируса;
- изменение поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки;
- стимуляция образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков;
- участие в некоторых иммунорегуляторных механизмах, которые повышают продукцию и активность ряда цитокинов и хемокинов;
- развитие гиперчувствительности замедленного типа и активация высвобождения медиаторов воспаления;
- обеспечение накопления мононуклеарных фагоцитов в центрах иммунного ответа и их активация;
- активация эозинофилов;
- активация нейронов, подавление секреции АКТГ.

Все вышеперечисленные эффекты, вызываемые гамма-интерфероном, лежат в основе его клинического использования при вирусных и бактериальных заболеваниях.

Кроме противовирусного действия, интерферон гамма обладает противоопухолевой активностью. Механизмы противоопухолевой защиты гамма-интерферона реализуются посредством следующих эффектов:

- активация макрофагов и стимуляция их противораковой активности;
- активация цитотоксических лимфоцитов, которые, в свою очередь, продуцируют лимфотоксины CD4 или CD8, что приводит к подавлению роста злокачественных клеток;
- усиление неспецифической активности НК-клеток;
- активация остеокластов и ингибция резорбтивной функции костной ткани;
- индукция апоптоза раковых клеток;
- ингибция ангиогенеза в опухолях;
- активация антиопухолевого иммунитета.

Клинические исследования применения гамма-интерферона в онкологической практике продемонстрировали широкий спектр его биологических эффектов, в том числе активацию окислительных процессов в тканевых макрофагах, антителозависимой клеточной цитотоксичности и натуральных киллеров (НК-клетки). Гамма-интерферон усиливает противоопухолевое действие цитотоксических лимфоцитов и в синергизме с лимфотоксинами подавляет рост опухолевых клеток. Воздействуя на ядро опухолевых клеток-мишеней, гамма-интерферон индуцирует экспрессию рецепторов лимфотоксина, тем самым повышая распознавание злокачественных клеток для Т-киллеров. Таким образом, усиливается ответ Т-киллеров на опухоль. Кроме того, гамма-интерферон подавляет ангиогенез и тем самым замедляет рост опухолей.

Иммуномодулирующие эффекты гамма-интерферона, которые находят применение в самых разнообразных областях патологии человека, можно систематизировать следующим образом:

- повышение оксидативного метаболизма макрофагов,
- повышение оксидативного метаболизма макрофагов,
- антитело-зависимая клеточная цитотоксичность,
- активация НК-клеток,
- экспрессия Fc-рецепторов и антигенов главного комплекса гистосовместимости,
- стимуляция продукции ряда цитокинов,
- активация адгезивных свойств эндотелиальных клеток,
- активация продукции медиаторов мононуклеарными фагоцитами,
- регуляция пролиферации и дифференцировки популяции лимфоцитов.

Все вышеперечисленные биологические эффекты гамма-интерферона лежат в основе его клинического использования при вирусных и бактериальных инфекциях, злокачественных заболеваниях и других формах патологий.

Наиболее широкое применение гамма-интерферон нашел в онкологии, гепатологии и пульмонологии, однако, в настоящее время область его применения значительно расширяется, благодаря широким клиническим испытаниям, затрагивающим различные области патологии человека.

Анализ терапевтического потенциала гамма-интерферона показал его высокую противораковую и противоинфекционную активность. Появилось огромное количество сообщений и отчетов о новых клинических испытаниях, которые значительно расширили область применения этого цитокина, как противовоспалительного, антимикробного, противоопухолевого и антифибротического агента.

Спектр заболеваний, при которых целесообразность применение гамма-интерферона была доказана или предполагалась, суммирован в таблице 3.

Необходимо обратить внимание на высокий противовирусный, противораковый и иммуномодулирующий потенциал гамма-интерферона. Появление на фармацевтическом рынке рекомбинантных препаратов гамма-интерферона стимулируют новые клинические испытания и значительно расширяют его клиническое использование при различных заболеваниях. Клиническая эффективность отечественного препарата гамма-интерферона - **Ингарон®** доказана исследованиями наиболее авторитетных специалистов в области инфекционной патологии и онкологии.

Таблица 3. Возможности медицинского применения гамма-интерферона

Класс заболевания (по МКБ)	Нозологические формы	Эффективность
Класс I. Инфекционные болезни		
Вирусные	Грипп (в том числе птичий и свиной) и другие ОРВИ	Доказана
	Хронические гепатиты В и С	Доказана
	Герпесвирусная инфекция (herpes simplex, herpes zoster)	Доказана
	ВИЧ-инфекция	Доказана
	Папилломавирусная инфекция	Доказана
	Другие вирусные инфекции	Предполагается
Бактериальные	Туберкулез легких	Доказана
	Лепра (проказа)	Доказана
	Хламидийная инфекция	Доказана
	Другие бактериальные инфекции	Предполагается
Класс II. Злокачественные новообразования		
	Рак легких	Доказана
	Рак мочевого пузыря	Доказана
	Меланома	Доказана
	Злокачественная мезотелиома	Доказана
	Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией	Доказана
	Хронический грануломатоз	Доказана
	Карцинома легких	Доказана
	Карцинома почек	Доказана
	Гемопэтические неоплазмы	Доказана
	Злокачественный остеопетроз	Доказана
	Рак яичников	Доказана
	Рак молочной железы	Доказана
Класс X. Болезни органов дыхания		
	Идиопатический фиброз легких	Доказана
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани		
	Системный склероз	Доказана
	Посттравматические и постхирургические осложнения	Доказана
	Радиационный фиброз	Доказана

Препараты интерферона гамма производства ООО «НПП «Фармаклон®»»

Информация для специалистов по медицинскому применению препарата **ИНГАРОН®**, лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения 100 000 МЕ

Регистрационное удостоверение:

Номер ЛС-001330 (срок действия РУ не ограничен).

Международное непатентованное название:

Интерферон гамма человеческий рекомбинантный.

Лекарственная форма:

Ллиофилизат для приготовления раствора
для интраназального введения.

Состав:

Активные вещества:

интерферон гамма - 100000 МЕ (5,5±0,5 мкг).

Вспомогательные вещества: маннит.



Фармакотерапевтическая группа: иммуностимулирующее средство.

Фармакологические свойства

ИНГАРОН® рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков (а. о.), лишен первых трех а. о. Cys-Tyr-Cys, замененных на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом везикулярного стоматита, составляет $2 \cdot 10^7$ ЕД на мг белка. Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим противовоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1-клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Активирует эффекторные функции этих клеток, в частности, их микрооцидность, цитотоксичность, продукцию ими цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов (тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов). Интерферон гамма блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. При этом вызывает цитотоксическое действие на вирус-инфицированные клетки.

Ингибирует В-клеточный ответ на интерлейкин-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект интерлейкина-4 на интерлейкин-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента.

В отличие от других интерферонов повышает экспрессию антигенов ГКГС как I-го так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов

и способность их распознавания Т-лимфоцитами.

Интерферон гамма блокирует синтез β -TGF, ответственного за развитие фиброза легких и печени.

Показания к применению

Профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) гриппа. Профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) гриппа H5N1 и H1N1.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость интерферона гамма или любого другого компонента препарата. Беременность. Детский возраст (младше 7 лет).

Способ применения и дозы

Интраназально. Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций. При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ по 2 капли в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день в течение 5-7 дней.

Для профилактики ОРВИ и гриппа при контакте с больным и/или при переохлаждении 2-3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют.

При однократном контакте достаточно одного закапывания.

После закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Побочное действие

Не отмечено.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения во флаконах по 100 000 МЕ на 1 флакон. Флаконы по 1, 5 штук упакованы в пачки из картона в комплекте с водой для инъекций.

Условия отпуска из аптек

Отпускается без рецепта врача.

**Информация для специалистов по
медицинскому применению препарата
ИНГАРОН®, лиофилизат для приготовления
раствора для внутримышечного и подкожного
введения 100 000 МЕ, 500 000 МЕ**

Регистрационное удостоверение:

Номер ЛС-000924 (срок действия РУ не ограничен).

Международное непатентованное название:

Интерферон гамма человеческий рекомбинантный

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления раствора
для внутримышечного и подкожного введения.

Состав:

Активные вещества:

интерферон гамма - 100000 МЕ, 500000 МЕ,

Вспомогательные вещества: маннит.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусное и иммуномодулирующее средство.



Фармакологические свойства

ИНГАРОН® - рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков (а.о.), лишен первых трех а.о. Cys-Tyr-Cys, замененных на Met. Молекулярная масса 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией. Удельная противовирусная активность на клетках (фибробласты человека), инфицированных вирусом ветряночного стоматита, составляет $2 \cdot 10^7$ ЕД на мг белка. Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки. Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты. Интерферон гамма активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микроцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. Интерферон гамма ингибирует В-клеточный ответ, интерлейкин-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена. Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам. Отменяет супрессивный эффект интерлейкина-4 на интерлейкин-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин активированных киллеров. Активирует продукцию белков острой фазы воспаления, усиливает экспрессию генов C2 и C4 компонентов системы комплемента.

В отличие от других интерферонов повышает экспрессию антигенов ГКГС как I-го так и II-го классов на разных клетках, причем индуцирует экспрессию этих молекул даже на тех клетках, которые не экспрессируют их конститутивно. Тем самым повышается эффективность презентации антигенов и способность их распознавания Т-лимфоцитами.

Интерферон гамма блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. Интерферон гамма оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки.

Интерферон гамма блокирует синтез β -TGF, ответственных за развитие фиброза легких и печени.

Показания к применению

Лечение хронического вирусного гепатита С, хронического вирусного гепатита В, ВИЧ/СПИД инфекции и туберкулеза легких в комплексной терапии. Профилактика инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.

Лечение онкологических заболеваний в комплексной терапии в качестве иммуномодулятора в том числе в комбинации с химиотерапией.

Лечение генитальной герпесвирусной инфекции и опоясывающего лишая (herpes zoster) в монотерапии.

Лечение урогенитального хламидиоза в комплексной терапии.

Лечение хронического простатита в комплексной терапии.

Лечение аногенитальных бородавок (вирус папилломы человека) и предотвращение рецидива заболевания.

Противопоказания

Индивидуальная непереносимость интерферона гамма или любого другого компонента препарата. Беременность. Аутоиммунные заболевания. Сахарный диабет.

Способ применения и дозы

Введение препарата внутримышечно или подкожно. Содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Дозу препарата устанавливают индивидуально.

Для лечения больных хроническим вирусным гепатитом В, хроническим вирусным гепатитом С, а также ВИЧ/СПИД инфекцией и туберкулезом легких средняя суточная доза для взрослых составляет 500 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. Курс лечения составляет от 1 до 3 месяцев, при необходимости через 1-2 месяца курс лечения повторяют.

Для профилактики инфекционных осложнений у больных с хронической грапулематозной болезнью обычно средняя суточная доза для взрослых составляет 500 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. На курс 5-15 инъекций, при необходимости курс продлевают или повторяют через 10-14 дней.

Для лечения онкологических заболеваний средняя суточная доза для взрослых составляет 500 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки, через день.

Для лечения генитальной герпесвирусной инфекции, опоясывающего лишая (herpes zoster) и урогенитального хламидиоза средняя суточная доза для взрослых составляет 500 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки подкожно, через день. Курс лечения составляет 5 инъекций.

Для лечения хронического простатита суточная доза составляет 100 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки подкожно, через день. Курс лечения составляет 10 инъекций.

Для лечения аногенитальных бородавок суточная доза составляет 100 000 МЕ. Вводится 1 раз в сутки подкожно, после проведенной криодеструкции, через день. Курс лечения составляет 5 инъекций.

Побочное действие

Локальная болезненность в месте подкожного введения в виде слабой боли ломящего характера (подобно перетренированной мышце) и гиперемии.

Применение высоких доз свыше 1 000 000 МЕ может сопровождаться развитием гриппоподобного синдрома: головная боль, слабость, повышение температуры тела, боли в суставах. Слабо выраженные симптомы не требуют фармакологической коррекции. При выраженных явлениях - купирование с помощью парацетамола.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения во флаконах по 100 000 МЕ, 500 000 МЕ активного вещества на 1 флакон. По 1 или 5 флаконов препарата с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту врача.

Проведенные клинические исследования лекарственного препарата Ингарон®

Ингарон® (интерферон гамма человеческий рекомбинантный), лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения 100 000 МЕ

Регистрационное удостоверение: Номер ЛС-001330 (срок действия РУ не ограничен).

Показания к применению:

- Профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) гриппа.
- Профилактика и лечение (в составе комплексной терапии) гриппа H₅N₁ и H₁N₁.

Таблица 4

Клиническое исследование	Клиническая база
Оценка лечебной эффективности, переносимости и безопасности препарата Ингарон® у взрослых больных гриппом и ОРВИ при интраназальном способе введения	ГУ НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург). Координатор проекта – директор ГУ НИИ гриппа РАМН, академик РАМН, профессор О.И. Киселев
Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости препарата Ингарон® при интраназальном применении для профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний у взрослых	

Препарат **Ингарон®**, лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения 100 000 МЕ внесен в следующие утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации стандарты медицинской помощи:

- Приказ № 657н от 07.11.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при ОРВИ тяжелой степени тяжести»;
- Приказ № 724н от 09.11.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести»;
- Приказ № 842н от 09.11.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести»;
- Приказ № 460 от 07.06.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (гриппа птиц)».

Препарат **Ингарон®**, лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения 100 000 МЕ внесен в утвержденный Министерством здравоохранения Российской Федерации «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (согласно распоряжению Правительства РФ от 30 июля 2012 г. № 1378-р).

Перечень проведенных клинических исследований по препарату Ингарон® (интерферон гамма человеческий рекомбинантный), лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения

Таблица 5

Дозировка препарата	Название исследования	Дата завершения	Исследовательский центр/руководитель
500 000 МЕ	Использование препарата интерферон человеческий гамма (Ингарон®) в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом В (оценка эффективности, безопасности)	2006 г.	Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Минздрава России Зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Т.В. Сологуб.
	Оценка безопасности и лечебной эффективности препарата Ингарон® (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный) в комплексной терапии хронического гепатита В	2006 г.	ГУ НИИ гриппа РАМН Зав. отделением терапии хроническими вирусными гепатитами специализированной клиники ГУ НИИ гриппа РАМН, д.м.н., профессор Е.В. Эсауленко.
	Использование препарата интерферон человеческий гамма (Ингарон®) в комплексной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С (оценка эффективности, безопасности)	2006 г.	Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Минздрава России Зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Т.В. Сологуб.
	Оценка безопасности и лечебной эффективности препарата Ингарон® (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный) в комплексной терапии хронического гепатита С	2006 г.	ГУ НИИ гриппа РАМН Зав. отделением терапии хроническими вирусными гепатитами специализированной клиники ГУ НИИ гриппа РАМН, д.м.н., профессор Е.В. Эсауленко.
	Использование препарата интерферон человеческий гамма (Ингарон®) в комплексной терапии больных ВИЧ/СПИД инфекцией в сочетании с туберкулёзом (оценка эффективности, безопасности)	2006 г.	Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Минздрава России Зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом тропической медицины, заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Т.В. Сологуб.
	Клиническое изучение Ингарона при злокачественных опухолях	2006 г.	Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Старший научный сотрудник отделения комбинированных методов лечения и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, к.м.н. М.Е. Абрамов; Руководитель гинекологического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, д.м.н., профессор В.В. Кузнецов; Заведующая централизованным клинико-лабораторным отделом РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, академик РАЕН, профессор З.Г. Кадагидзе.

Продолжение таблицы 5

Дозировка препарата	Название исследования	Дата завершения	Исследовательский центр/ руководитель
500 000 ME	Открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата ИНГАРОН® (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный сухой) в терапии генитальной герпесвирусной инфекции	2007 г.	ГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава Старший научный сотрудник отделения инфекционных урогенитальных заболеваний ГУ ЦНИКВИ, к.м.н. М.Р. Рахматулина.
	Открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингарон® (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный сухой) в терапии опоясывающего лишая	2007 г.	ГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава Старший научный сотрудник отделения инфекционных урогенитальных заболеваний ГУ ЦНИКВИ, к.м.н. М.Р. Рахматулина.
	Открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингарон® (интерферон-гамма человеческий рекомбинантный сухой) в комбинированной терапии персистирующего урогенитального хламидиоза	2007 г.	ГУ Центральный научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава Старший научный сотрудник отделения инфекционных урогенитальных заболеваний ГУ ЦНИКВИ, к.м.н. М.Р. Рахматулина.
	Клиническое изучение Ингарона в сочетании с химиотерапией: Ломустин + Дакарбазин + Цисплатин при диссеминированной меланоме кожи	2008 г.	Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН Зав. отделением комбинированных методов лечения и химиотерапии злокачественных опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, чл.-корр. РАН, профессор М.Р. Личиницер
	Клиническое испытание лекарственного препарата Ингарон® (интерферон гамма человеческий рекомбинантный) в первой линии лечения местнораспространенного и метастатического рака почки	2008 г.	Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения г. Москвы Главный врач онкологического клинического диспансера №1, главный онколог Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н., профессор А.М. Сдвижков
100 000 ME	Открытое контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Ингарон® (интерферон-гамма) в терапии аногенитальных бородавок (3 фаза)	2010 г.	ФГУ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Минздрава России Ведущий научный сотрудник отдела инфекций, передаваемых половым путем ФГУ ГНЦДК, д.м.н., доцент М.Р. Рахматулина.

Продолжение таблицы 5

Дозировка препарата	Название исследования	Дата завершения	Исследовательский центр/ руководитель
100 000 МЕ	Исследование эффективности и безопасности препарата Ингарон в комплексной терапии хронического простатита.	2011 г.	1. ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Минздравсоцразвития Заместитель директора ФГУ РНЦРР, д.м.н., профессор А.Д. Каприн. 2. Городская клиническая урологическая больница № 47 Главный врач городской клинической урологической больницы №47, д.м.н. В.А. Максимов.

Проведенные исследования послужили основанием для внесения препарата **"Ингарон®**, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 500 000 МЕ в следующие утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации стандарты медицинской помощи:

- Приказ № 681н от 07.11.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром вирусном гепатите В легкой степени тяжести»;
- Приказ № 571 от 21.07.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом»;
- Приказ № 572 от 21.07.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным туберкулезом»;
- Приказ № 612 от 17.08.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)»;
- Приказ № 699 от 09.10.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием шейки матки (при оказании специализированной помощи)»;
- Приказ № 700 от 09.10.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы (при оказании специализированной помощи)».

Препарат **Ингарон®**, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения 500 000 МЕ внесен в утвержденный Министерством здравоохранения Российской Федерации «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» (согласно распоряжению Правительства РФ от 30 июля 2012 г. № 1378-р).

Схема лечения и профилактики ОРВИ и гриппа, в том числе H1N1 и H5N1

Внимательно прочитать и следовать инструкции по применению

Ингарон® 100 000 МЕ (интраназально)

Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций.

При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ: по 2 капли в каждый носовой ход после туалета носовых ходов 5 раз в день в течение 5-7 дней.

Для профилактики ОРВИ и гриппа при контакте с больным и/или при переохлаждении: 2-3 капли в каждый носовой ход через день за 30 минут до завтрака в течение 10 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют.

При однократном контакте достаточно одного закапывания.

После закапывания рекомендуется помассировать пальцами крылья носа в течение нескольких минут для равномерного распределения препарата в носовой полости.

Схема лечения хронического гепатита В

Быстро развивающаяся резистентность вируса гепатита В к нуклеозидным аналогам делает терапию ими малоэффективной. В этой связи приоритетной задачей является поиск новых наиболее активных и безопасных препаратов, которые не имели бы выраженных побочных эффектов, а эффективность их не вызвала бы сомнения. Перспективным в данном аспекте представляется препарат Ингарон®, который прошел широкие клинические испытания и хорошо зарекомендовал себя как препарат выбора в комплексной терапии больных хроническим гепатитом В.

Показания для назначения противовирусной терапии с использованием препарата Ингарон®:

- Хронический вирусный гепатит В, репликативная фаза, умеренная активность патологического процесса (АЛТ более 2-х норм).

Терапия может быть назначена:

- Мужчинам и женщинам не старше 55 лет;
- Лицам, не имеющих эндокринных (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), аутоиммунных и тяжелых соматических, психических заболеваний и неврологических расстройств, а также зависимости (на момент лечения) от алкоголя и наркотических веществ.

Схема лечения больных ХГВ

Комбинированная схема ИФН-альфа-2b + ИФН-гамма:

Альфарона® в дозе 5 млн. МЕ и **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно в течение 6 месяцев.

Рекомендации: Ежемесячно определение уровней АЛТ, АСТ, билирубина, контроль гемограммы. Дополнительно минимум 1 раз в 3 месяца количественный ПЦР на ДНК-ВГВ и гормоны щитовидной железы, желательна 1 раз в 3 месяца проведение исследований на аутоиммунные маркеры (криоглобулин, АНА, АМА, АГА). Критериями, используемыми для оценки эффективности лечения, являются:

- нормализация уровней АЛТ и АСТ в сыворотке крови;
- отсутствие HBV ДНК в сыворотке крови;
- исчезновение HBeAg (при HBeAg-положительном гепатите).

При наличии выраженных побочных эффектах, связанных с применением интерферонов (гриппоподобный синдром, выраженная эмоциональная лабильность, депрессия, резкое снижение веса), возможна коррекция режима дозирования препаратов под контролем указанных выше лабораторных показателей:

Альфарона® в дозе 5 млн. МЕ и **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день, длительность терапии не менее 6 месяцев.

Схема лечения хронического гепатита С

Терапия больных хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) должна быть комплексной, включающей в себя как этиотропные средства, так и патогенетические препараты.

Базовым препаратом для лечения больных ХГС является ИФН-α. Вместе с тем, длительное использование ИФН-α способствует формированию мутантных штаммов вирусов, что делает терапию малоэффективной. Для повышения эффективности базовых схем лечения широкое распространение получила комбинированная терапия, включающая в себя "короткоживущие" интерфероны и рибавирин или пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином.

Однако, как показали исследования, даже такая комбинация не является оптимальной, так как ее использование сопровождается выраженными нежелательными явлениями, а противовирусная эффективность ее недостаточно высока. В этой связи продолжается поиск оптимальных, высокоэффективных схем лечения, которые позволили бы добиться эффекта в максимально короткие сроки.

Проведенные исследования позволили оптимизировать лечение ХГС путем включения препарата **Ингарон®**.

Показания для назначения противовирусной терапии с использованием препарата Ингарон®:

- Хронический вирусный гепатит С, репликативная фаза, умеренная активность патологического процесса (АЛТ более 2-х норм).

Терапия может быть назначена:

- Мужчинам и женщинам не старше 55 лет;
- Лицам, не имеющих эндокринных (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), аутоиммунных и тяжелых соматических, психических заболеваний и неврологических расстройств, а также зависимости (на момент лечения) от алкоголя и наркотических веществ.

Схемы лечения больных ХГС

Комбинированная схема ИФН-альфа-2b + рибавирин + ИФН-гамма

Таблица 6

При 1 генотипе HCV:	1 этап – Альфарона® в дозе 3 млн. МЕ внутримышечно или подкожно через день, Рибамидил® по 15 мг на кг массы тела пациента внутрь ежедневно и Ингарон® в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно в дни введения препарата Альфарона® в течение первых 6 месяцев.
	2 этап – Альфарона® в дозе 3 млн. МЕ внутримышечно или подкожно через день и Рибамидил® по 15 мг на кг массы тела пациента внутрь ежедневно в течение следующих 6 месяцев.
При «не 1» генотипе HCV:	1 этап – Альфарона® в дозе 3 млн. МЕ внутримышечно или подкожно через день, Рибамидил® по 15 мг на кг массы тела пациента внутрь ежедневно и Ингарон® в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно в дни введения препарата Альфарона® в течение первых 3 месяцев.
	2 этап – Альфарона® в дозе 3 млн. МЕ внутримышечно или подкожно через день и Рибамидил® по 15 мг на кг массы тела пациента внутрь ежедневно в течение следующих 3 месяцев.

Рекомендации: Ежемесячно определение уровней АЛТ, АСТ, билирубина, контроль гемограммы. Дополнительно минимум 1 раз в 3 месяца количественный ПЦР на РНК-ВГС и гормоны щитовидной железы, желательна 1 раз в 3 месяца проведение исследований на аутоиммунные маркеры (криоглобулин, АНА, АМА, АГА).

Если терапия не эффективна (через 3 месяца вирусная нагрузка снизилась менее чем на 2 логарифма), схему лечения изменяют в каждом конкретном случае индивидуально.

Схема лечения ВИЧ-инфекции

При наличии клинически выраженных симптомов (СПИД), независимо от уровня СД4- клеток, пациентам назначается ВААРТ. Вместе с тем, при отсутствии клинических симптомов, но при уровне СД4-клеток < 200 кл/мкл пациентам также показано назначение ВААРТ. При уровне СД4-клеток от 201 до 350 кл/мкл вопрос о назначении ВААРТ обсуждается. У пациентов с уровнем СД4 > 350 кл/мкл ВААРТ не назначается. Вместе с тем, отсутствие терапии может привести к прогрессированию заболевания и переходу его в стадию СПИДа.

До выбора терапии больному ВИЧ/СПИД-инфекцией необходимо установить стадию заболевания, которая определяется по клиническим, вирусологическим и иммунологическим показателям. Полезным является определение фено- и генотипа у пациентов, имеющих длительные сроки заболевания.

После определения стадии заболевания решается вопрос о выборе терапии.

Показания для назначения интерферонов при ВИЧ/СПИД-инфекции:

Пациентам, имеющим иммунологический резерв со стартовым значением СД4-клеток более 350 кл/мкл, в комплексной терапии назначаются интерфероны α и γ по прерывистоцикловой схеме.

Схема лечения больных ВИЧ/СПИД-инфекцией

В составе комплексной терапии назначается курс препаратов **Альфарона**[®] в дозе 3 млн. МЕ и **Ингарон**[®] в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно. Учитывая хорошую переносимость препаратов, курс лечения интерферонами может быть продлен до 3-х месяцев.

Рекомендации: При наличии выраженных побочных эффектов, связанных с применением интерферонов (гриппоподобный синдром, выраженная эмоциональная лабильность, депрессия, резкое снижение веса), возможна коррекция режима дозирования препаратов под контролем клинических, вирусологических и иммунологических показателей:

В составе комплексной терапии курс препаратов **Альфарона**[®] в дозе 3 млн. МЕ и **Ингарон**[®] в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день.

Схема лечения генитального герпеса

Основными задачами лечения генитального герпеса (ГГ) являются уменьшение тяжести и продолжительности клинических проявлений инфекции и максимально возможное удлинение периода ремиссии. Согласно мировой практике, если число рецидивов в год не превышает 6 случаев, то проводится эпизодическая терапия в момент обострения аналогами нуклеозидов, если число рецидивов превышает 6 случаев в год, то проводится супрессивная терапия продолжительностью не менее 6 месяцев. Поскольку любое обострение ГГ связано с неблагоприятными изменениями иммунного статуса, то при лечении герпетической инфекции показано использование иммунотерапии, включающей интерфероны или стимуляторы их эндогенного образования.

Показания для назначения противовирусной терапии:

- Генитальная герпетическая инфекция (в стадии обострения).

Терапия интерферонами может быть назначена:

- Мужчинам и женщинам при наличии текущего обострения генитального герпеса, при подтверждении диагноза методами ПЦР или ПИФ, а также при отрицательном тесте на беременность у женщин.
- При отсутствии эндокринных заболеваний (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы).

Схема лечения больных генитальной герпесвирусной инфекцией

В монотерапии **Ингарон**[®] в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно однократно через день, курс – 5 инъекций.

Рекомендации: Критерии эффективности терапии – исчезновение симптомов и субъективных ощущений, отсутствие рецидивов, эрадикация возбудителя по данным ПЦР и/или ПИФ.

Схема лечения опоясывающего лишая

Противовирусные препараты оказывают положительный эффект в лечении заболевания и предупреждении развития постгерпетической невралгии, но так как активность вируса напрямую зависит от состояния иммунной системы, акцент в лечении делается на иммуномодулирующие препараты.

Показания для назначения противовирусной терапии:

- Опоясывающий лишай с наличием характерной клинической картины;
- Обнаружение вируса varicella zoster методом прямой иммунофлюоресценции.

Терапия интерферонами может быть назначена:

- Мужчинам и женщинам в возрасте от 18 до 70 лет;
- При отрицательном тесте на беременность у женщин;
- При отсутствии аллергических реакций на интерфероны, компоненты препарата и/или других значимых аллергических и аутоиммунных заболеваний;
- При отсутствии эндокринных заболеваний (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы).

Схема лечения больных опоясывающим лишаем

В монотерапии **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно однократно через день, курс – 5 инъекций.

Рекомендации: Критерии эффективности терапии – исчезновение симптомов и субъективных ощущений, отсутствие рецидивов, эрадикация возбудителя по данным ПИФ.

Схема лечения урогенитального хламидиоза

Отличительной особенностью возбудителя хламидиоза - *S. trachomatis* - является способность к длительной персистенции в макроорганизме, характеризующейся появлением и сохранением жизнеспособных атипичных форм инфекционного агента, способных к реверсии в обычные формы с последующим рецидивом заболевания.

Современные схемы лечения хламидийной инфекции основаны на комплексном применении антибактериальных средств различных групп, интерферонов и его индукторов.

Показания для назначения терапии:

- Диагноз "Урогенитальный хламидиоз", подтвержденный методами ПЦР и/или ПИФ + выполнение одного из двух условий:
 - терапия антибактериальными препаратами (в течение не менее 2 месяцев) не может купировать клинические проявления урогенитального хламидиоза;
 - после проведения стандартных курсов антибиотикотерапии (не менее 2 курсов) лабораторными методами (ПЦР и/или ПИФ) у пациента выявляются хламидии.

Терапия интерферонами может быть назначена:

- Мужчинам и женщинам в возрасте от 18 до 70 лет;
- При отрицательном тесте на беременность;
- При отсутствии аллергических реакций на интерфероны, компоненты препарата и/или других значимых аллергических и аутоиммунных заболеваний;
- При отсутствии эндокринных заболеваний (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы).

Схема лечения больных урогенитальным хламидиозом

В составе комплексной терапии **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно однократно через день, курс – 5 инъекций.

Рекомендации: Критерии эффективности терапии – исчезновение симптомов и субъективных ощущений, отсутствие рецидивов, эрадикация возбудителя по данным ПЦР и/или ПИФ.

Применение препарата Ингарон® в онкологии

ИФН-гамма играет ключевую роль в противоопухолевом иммунитете и защите организма от патогенных микроорганизмов и вирусов. ИФН-гамма повышает экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости I и II класса на поверхности опухолевых клеток, наличие которых на опухолевых клетках необходимо для развития специфического противоопухолевого иммунного ответа. ИФН-гамма оказывает прямое антипролиферативное действие на опухолевые клетки, индуцируя их гибель.

Противоопухолевое действие ИФН-гамма связано также с его способностью активировать клетки иммунной системы, убивающие опухолевые и поврежденные вирусами лимфоциты, естественные киллеры (ЕК-клетки), цитотоксические Т-лимфоциты и макрофаги. Он также обладает выраженными антиангиогенными свойствами, препятствуя развитию сосудов в опухоли и таким образом также способствуя ее разрушению.

Проведенные клинические исследования показали, что **Ингарон®** оказывает иммуномодулирующее действие у больных меланомой, раком шейки матки и раком молочной железы: нормализует количество Т-лимфоцитов (CD3+-клеток) в периферической крови, в том числе, активированных лимфоцитов (CD38+, CD71+, CD25+ и HLA-DR+ клеток). Препарат приводит к нормализации как повышенного, так и пониженного количества ЕК-клеток (CD16+), одновременно повышая их цитотоксический противоопухолевый потенциал.

Схема лечения больных диссеминированной меланомой

I-я неделя лечения: **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно в течение 5 дней, а при наличии внутрикожных метастазов дополнительно внутриопухолевое введение препарата **Ингарон®** в дозе 250 тыс. МЕ ежедневно в течение 5 дней.

II-я неделя лечения: химиотерапия + стандартная антиэметическая терапия.

III – IV – V недели: **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день.

Перерыв между курсами составляет 5 недель. Начало следующего курса – с ежедневного введения препарата **Ингарон®** системно и в опухоль.

Рекомендации: При тромбоцитопении менее $80 \cdot 10^3/\text{мкл}$ введение препарата **Ингарон®** прекратить до повышения числа тромбоцитов не менее $100 \cdot 10^3/\text{мкл}$.

Схема лечения больных местно-распространенным или диссеминированным раком молочной железы

I-я неделя лечения: **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно ежедневно в течение 5 дней, а при наличии внутрикожных метастазов или первичной опухоли дополнительно внутриопухолевое введение препарата **Ингарон®** в дозе 250 тыс. МЕ ежедневно в течение 5 дней.

II-я неделя лечения: химиотерапия + стандартная антиэметическая терапия.

III – IV недели лечения: **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день.

Перерыв между курсами составляет 3 недели. Начало следующего курса – с ежедневного введения препарата **Ингарон®** системно и в опухоль.

Рекомендации: При местно-распространенном процессе после двух или трех курсов необходима консультация хирурга для определения возможности оперативного лечения. В послеоперационном периоде – проведение адъювантной химиотерапии и эндокринотерапии.

Схема лечения больных плоскоклеточным раком шейки матки

I-я неделя лечения: **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день (3 инъекции), дополнительно внутриопухолевое введение препарата **Ингарон®** в дозе 250 тыс. МЕ ежедневно в течение 5 дней.

II-я неделя лечения: химиотерапия + стандартная антиэметическая терапия.

Провести 3 курса, перерыв между курсами составляет 3 недели. Через 3 недели после последнего курса химио-иммунотерапии выполняется операция.

Рекомендации: Продолжение лечения будет планироваться в зависимости от лечебного эффекта по результатам послеоперационного гистологического исследования. При невозможности выполнения хирургического этапа лечения после трех курсов химио-иммунотерапии, продолжить химио-иммунотерапию в том же режиме до 6 курсов. Если опухоль признается резектабельной, выполняется хирургический этап лечения. При невозможности выполнения хирургического этапа лечения после 6 курсов вследствие недостаточного эффекта, проводится химиолучевое лечение.

Схема лечения больных местно-распространенным и метастатическим раком почки

После хирургического удаления основного процесса **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день (10 инъекций), потом перерыв 10 – 12 дней, далее курс повторяется в том же режиме. Всего 3 курса иммунотерапии.

Рекомендации: Динамический контроль переносимости и гематологической токсичности препарата.

Применение препарата Ингарон® во фтизиатрии

Экспериментальными и клиническими исследованиями установлено, что характер специфического воспаления, а, вероятно, и иммунологическая реактивность организма во многом зависят от биологических свойств поражающего штамма *M. tuberculosis*. Так, комплексный анализ параметров иммунного статуса у больных различными клиническими формами распространенного деструктивного туберкулеза легких позволил сделать вывод о том, что при данной патологии имеется дефект Т-клеточного звена иммунитета, в основе развития которого при лекарственно-чувствительном и лекарственно-резистентном вариантах инфекции лежат как сходные (угнетение пролиферации, секреции Т-активирующих цитокинов, активация апоптоза), так и различающиеся механизмы: в первом случае - свободно-радикальное повреждение лимфоцитов в условиях декомпенсированной активации факторов антиоксидантной защиты, во втором - делеция реактивных клонов клеток на фоне развивающейся иммунологической толерантности и нарастающей анергии.

В этой связи, наряду с химиотерапией доказана необходимость обязательного применения патогенетической терапии, которая представляет собой систему лечебно-профилактических мероприятий, направленных на коррекцию основных проявлений жизнедеятельности организма, в том числе иммунной системы, нарушенных в процессе болезни.

Схема лечения больных туберкулезом легких

В составе комплексной терапии назначается курс препаратов **Альфарона®** в дозе 3 млн. МЕ и **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день. Учитывая хорошую переносимость препаратов, курс лечения интерферонами может быть продлен до 2-х месяцев.

Рекомендации: Контроль эффективности терапии проводится с учетом клинического, бактериологического и рентгенологического обследований.

Применение препарата Ингарон® в терапии папилломавирусной инфекции

Лечение папилломавирусной инфекции должно включать не только уничтожение локальных проявлений заболевания, но и коррекцию общего и местного иммунодефицита, устранение факторов, способствующих их развитию. Высокая частота рецидивов является серьёзной проблемой в лечении папилломавирусной инфекции и не зависит от выбора метода деструктивной терапии. Сочетание с другими инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), значительно усугубляет течение аногенитальной папилломавирусной инфекции и способствует быстрому и частому ее рецидивированию. Адекватное лечение сопутствующих ИППП следует проводить перед локальной деструкцией и обязательно на фоне приёма иммунокорректирующих препаратов. Деструкция видимых проявлений инфекции должна проводиться параллельно с иммуномодулирующей и противовирусной терапией.

Схема лечения больных аногенитальными бородавками

В составе комплексной терапии в день после проведения сеанса криодеструкции **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно, затем продолжают введение препарата по 500 тыс. МЕ через день. Курс терапии составляет 5 инъекций.

Рекомендации: Диагностика папилломавирусной инфекции проводится на основании клинического осмотра, цитологического, гистологического исследований биоптатов, обнаружения ДНК вирусов и антител к ним, онкобелков Е6 и Е7. Обязательным является обследование пациентов на наличие сопутствующих ИППП. Учитывая высокую частоту субклинических форм папилломавирусной инфекции, следует проводить ПЦР-диагностику во всех случаях при выявлении герпесвирусной инфекции и других ИППП, а также при наличии хронического неспецифического уретрита, вульвовагинита, кольпита, эндоцервицита.

Применение препарата Ингарон® в урологии

Лечение хронического простатита до настоящего времени продолжает оставаться трудной задачей. Это объясняют склонностью заболевания к длительному и упорному течению. При выборе метода лечения врач должен учитывать не только форму, но и ответ на долгое, нередко безуспешное предшествующее лечение. Из общих рекомендаций ведущими являются: регулярная половая жизнь, исключение острых блюд, алкоголя, профилактика переохлаждения, советы по ограничению употребления пищи вечером, прогулки до и после сна и др. Необходимость применения комплекса медикаментозных и физиотерапевтических воздействий при лечении хронического простатита является очевидной.

При простатитах отмечаются нарушения в гуморальном и местном звеньях иммунитета, в комплексной терапии простатитов огромное значение имеет применение иммуномодуляторов и интерферонов.

Схема лечения больных хроническим простатитом

В составе комплексной терапии **Ингарон®** в дозе 100 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день, при курсовом лечении – 10 инъекций.

Рекомендации: Основными критериями эффективности проводимой терапии являются врачебная оценка состояния пациента, результаты микроскопии секрета простаты и оценка качества жизни самим пациентом, дополнительными критериями – УЗИ предстательной железы, показатели урофлуометрии. При недостаточной клинической эффективности терапии возможна коррекция режима дозирования препарата под контролем указанных выше лабораторных показателей - **Ингарон®** в дозе 500 тыс. МЕ внутримышечно или подкожно через день, курс – 10 инъекций.

Показания и способы применения препарата ИНГАРОН® в инъекциях

Таблица 7

ИНГАРОН®, флаконы 500 000 МЕ № 5				
Показание	Суточная доза	Кратность введения	Курс терапии	Пояснение
Хронический вирусный гепатит В	500 000 МЕ (1 инъекция)	В день введения интерферона альфа	Длительность курса – 6 мес.	В комплексной терапии
Хронический вирусный гепатит С	500 000 МЕ (1 инъекция)	В день введения интерферона альфа	При 1 генотипе ХГС длительность I этапа терапии – 6 мес. При «не 1» генотипе ХГС длительность I этапа терапии – 3 мес.	В комплексной терапии. Каждый курс лечения состоит из двух этапов.
ВИЧ-инфекция	500 000 МЕ (1 инъекция)	Ежедневно или через день	Устанавливается индивидуально, длительность курса – не более 3 мес.	В комплексной терапии на ранней стадии заболевания (CD4 более 350 кл/мкл)
Туберкулез легких	500 000 МЕ (1 инъекция)	Ежедневно или через день	Устанавливается индивидуально, длительность курса – не более 2 мес.	В комплексной терапии
Профилактика инфекционных осложнений при хронической гранулематозной болезни	500 000 МЕ (1 инъекция)	Ежедневно или через день	2 500 000 – 7 500 000 МЕ (5-15 инъекций)	—
Онкологические заболевания	500 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	Устанавливается индивидуально, зависит от режима химиотерапии	В комплексной терапии в качестве иммуномодулятора, в том числе в комбинации с химиотерапией
Генитальная герпесвирусная инфекция	500 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	2 500 000 МЕ (5 инъекций)	Монотерапия
Опоясывающий лишай	500 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	2 500 000 МЕ (5 инъекций)	Монотерапия
Урогенитальный хламидиоз	500 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	2 500 000 МЕ (5 инъекций)	В комплексной терапии
Папилломавирусная инфекция	500 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	2 500 000 МЕ (5 инъекций)	В комплексной терапии после криодеструкции папиллом
ИНГАРОН®, флаконы 100 000 МЕ № 5				
Хронический простатит	100 000 МЕ (1 инъекция)	Через день	1 000 000 МЕ (10 инъекций)	В комплексной терапии