

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №2

2014



УДК 615.37

ИНТЕРФЕРОНЫ В СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

© Щеврук А.Н.¹, Вдовиченко В.П.¹, Бронская Г.М.², Хребтова О. М.³, Маханькова Т. В.⁴

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80

²УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5

³УО «Балтийский федеральный университет им. И. Канта», медицинский факультет, Россия, 236041, г. Калининград, ул. А. Невского, 14

⁴УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 210602, Витебск, пр-т. Фрунзе, 27

Резюме: В обзоре представлены современные данные относительно базисной фармакологии, фармакокинетических и фармакодинамических особенностей интерферонов, а также данные клинических исследований, которые подтверждают полезность и клиническое значение интерферонов α , β , γ .

Ключевые слова: интерфероны, фармакологические свойства, клиническое применение

INTERFERONS IN MODERN PHARMACOTHERAPY

Schevruk A.N.¹, Vdovichenko V.P.², Bronskaya G.M.², Hrebtova O.M.³, Mahankova T.V.⁴

¹Grodno state medical university, Belarus, 230009, Grodno, Gorky St., 80

²Gomel state medical university, Belarus, 246000, Gomel, Lange St., 5

³Immanuel Kant Baltic federal university, medical faculty, Russia, 236041, Kaliningrad, A. Nevsky St., 14

⁴Vitebsk state medical university, Belarus, 210602, Vitebsk, Frunze Av., 27

Summary: Modern data concerning basic pharmacological, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of interferons as well as data on clinical trials which prove benefits and clinical value of interferons α , β , γ are presented in the paper.

Key words: interferons, pharmacologic properties, clinical use

Введение

Интерфероны (ИФНы, IFNs) представляют собой самостоятельную группу цитокинов, для которой общим характерным свойством является противовирусная активность, то есть, непосредственная защита организма от экспрессии чужеродного генетического материала [8, 3]. Кроме того, ИФНы, точно так же, как и другие цитокины, участвуют в регуляции многочисленных иммунных процессов, а именно: повышение активности естественных киллерных клеток и экспрессии главного комплекса гистосовместимости, стимуляция фагоцитоза, угнетение антителообразования и пролиферации лимфоцитов, подавление реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типов [8, 3]. Все это, в совокупности с общим свойством, делает их важнейшими факторами врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета и создает предпосылки для использования интерферонов в качестве иммунокорректирующих лекарственных средств [8, 9]. В человеческом организме обнаружено 9 видов интерферонов, которые объединяют в 3 семейства по способности связываться с 3 типами рецепторов. К 1 семейству (или I типу) принадлежат IFNs α , β , ϵ , κ , ω . Ко 2 семейству (II типу) относится IFN γ . К 3-му, сравнительно недавно описанному семейству (III типу), относятся интерфероны (интерфероподобные цитокины) $\lambda 1$, 2, и 3 [8, 4]. Основными клетками-продуцентами интерферонов I типа являются предшественники дендритных клеток, а IFN α еще и моноциты/макрофаги, все вирусинфицированные ядродержащие клетки. Одним из основных источников IFN β являются фибробласты и эпителиальные клетки. Интерфероны III типа вырабатываются всеми вышеперечисленными клетками. IFN γ синтезируется, в основном, лимфоидными клетками (NK-клетками, NKT-клетками, цитотоксическими Т-лимфоцитами, Th1-клетками) [8]. Рецепторы для ИФНов 1 и 3 типов представлены двумя молекулами: для 1-го – IFNAR1 и IFNAR2 (их

экспрессируют практически все клетки организма), для 3-го – IFNAR1 и IL10R2. IFNGR является рецептором IFN γ и имеется в большинстве популяций лейкоцитов, в мембранах эндотелиальных, эпителиальных и некоторых других клеток (табл.).

Таблица. Характеристика интерферонов

Вид интерферона	Клетки-продуценты	Клетки-мишени	Рецептор
IFN α	Дендритные клетки, макрофаги, стромальные и вирусинфицированные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR
IFN β	Дендритные клетки, фибробласты, макрофаги, стромальные и эпителиальные клетки	Макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR
IFN γ	NK-клетки, NKT-клетки, цитотоксические Т-лимфоциты, Th1-клетки	Макрофаги, нейтрофилы, В-клетки, эндотелиальные клетки, Th2-клетки	IFNGR
IFN λ	Дендритные клетки, макрофаги	Макрофаги, нейтрофилы, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки, фибробласты	IFNAR1, IL10R2

Защитные свойства (в т.ч., подавление пролиферации) ИФНов I типа объясняются способностью последних повышать активность клеток врожденного иммунитета, в частности, макрофагов, естественных киллерных и дендритных клеток. Это, в свою очередь, обуславливает усиление защиты организма данным семейством интерферонов не только от вирусов, но и от таких патогенов, как микобактерии, кандиды, хламидии, токсоплазмы, листерии, лейшмании, трипаномы. Кроме того, свои антипролиферативные и антивирусные свойства ИФНы I типа реализуют также посредством повышения эффективности цитотоксических Т-лимфоцитов, активации протеинкиназы А, аденилатциклазы и накопления цАМФ, что, в совокупности с повышением функций клеток врожденного иммунитета, и находит свое выражение в использовании интерферонов для лечения некоторых опухолей и вирусных инфекций [8]. IFN γ обладает достаточно слабой противовирусной активностью, а основными клетками-мишенями для его действия являются моноциты и макрофаги. Последние синтезируют отдельные ферменты, которые необходимы для образования активных форм кислорода и NO. Все это крайне важно для внутриклеточного уничтожения резистентных патогенов (микобактерий, например) [8]. IFN γ усиливает процессинг и презентацию антигенов дендритными клетками и макрофагами, активировывает естественные киллерные клетки, запускает созревание цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличивает синтез IgG [4]. Благодаря всем этим многочисленным свойствам и разнообразным эффектам интерфероны играют важную роль в иммунофармакологии.

Препараты интерферонов, их краткая характеристика и некоторые особенности фармакокинетики

По способу их получения выделяют лейкоцитарные, лимфобластоидные и рекомбинантные интерфероны. Ни лейкоцитарные, ни лимфобластоидные ИФНы на сегодняшний день не используются ввиду нестабильности состава, наличия в препарате других пептидов и медиаторов иммунной системы [5]. Более того, нельзя полностью исключить риск заражения лейкоцитарных ИФНов вирусами, передающимися через кровь (интраназальное применение лейкоцитарных интерферонов необоснованно в связи с отсутствием доказательств их эффективности при ОРВИ или гриппе) [5]. Существуют следующие разновидности интерферонов: IFN α -2a (Roferon-A) и IFN α -2b (Intron-A) – обладают сходным фармакологическим действием и не имеют клинических преимуществ друг перед другом при вирусных гепатитах [5, 9, 10]; IFN α -n1 (Wellferon), IFN α -n3 (Alferon-N), PegIFN α -2a (Pegasys) и 2b (PEG-Intron) – пегилированные ИФНы, которые получают присоединением к молекуле интерферона полиэтиленгликоля (пегИФНы обладают более длительным периодом полувыведения и лучшей клинической эффективностью) [5]; IFN β -1a (Avonex, Rebif), IFN β -1b (Betaseron); IFN γ (Actimmune) [9, 10]. Интерфероны вводятся только парентерально (при внутримышечном и подкожном введениях биодоступность составляет около 80%), а самые низкие концентрации вещества отмечаются в ЦНС, секретах дыхательных путей, тканях глаза [5]. Для лекарственной формы IFN α в виде ректальных свечей отсутствуют данные по

биодоступности и результаты рандомизированных клинических испытаний, что не позволяет рассматривать данный препарат как противовирусное лекарственное средство [5].

Показания к применению интерферонов

IFN α одобрен для лечения разнообразных неоплазий, (включая волосатоклеточный лимфолейкоз, хронический миелолейкоз, фолликулярную (неходжкинскую) лимфому, меланому, саркому Капоши, ассоциированную со СПИДом; достаточная эффективность наблюдается также при почечноклеточной карциноме, карциноидном синдроме, Т-клеточном лейкозе) хронических гепатитов В и С, остроконечных кондилом (в инструкции по применению лекарственного средства Intron-A имеется указание на возможность использования его при папилломатозе гортани) [5, 9, 10, 11, 12, 27, 28]; IFN β одобрен для лечения рассеянного склероза рецидивирующего типа, с целью уменьшения числа и тяжести клинических обострений, а также замедления прогрессирования заболевания [9, 10, 13]; IFN γ применяется при хронической гранулематозной болезни и злокачественном остеопетрозе для уменьшения частоты и тяжести инфекционных осложнений [9, 10, 14].

Использование интерферонов в отдельных случаях

Волосатоклеточный лимфолейкоз

Применение IFN α является эффективным при всех формах волосатоклеточного лимфолейкоза и приводит к полной или частичной ремиссии заболевания у пациентов разных возрастных групп [1]. По данным клинических исследований, при использовании препарата Roferon-A в течение 16 недель положительный ответ на терапию наблюдается у 61% пациентов, 28% пациентов имеют незначительную ремиссию и 11% пациентов остаются нечувствительными к лечению, однако ни у одного из испытуемых течение заболевания не ухудшается, а вероятность двухлетнего выживания составляет 94% [12]. При использовании препарата Intron-A существенные и длительные гематологические улучшения у пациентов наблюдаются в 75% случаев (тем не менее, для максимальной редукции клеточных инфильтратов опухоли в костном мозге может быть необходимо длительное лечение) [11]. Рандомизированное исследование эффективности длительной поддерживающей терапии после положительного ответа на начальное лечение показало, что в некоторых случаях это не препятствует развитию рецидива заболевания, однако его риск составляет всего 3% по сравнению с 18% у пациентов, не получавших поддерживающего лечения. Более того, значительно увеличивается промежуток времени до появления рецидива у пациентов первой группы, по сравнению со второй, а общая выживаемость, при последующем наблюдении, превышала таковую в контрольной группе более чем в 2 раза [11].

Хронический миелолейкоз

Клинические исследования, в которых пациентов разделили на группы получающих IFN α или обычную химиотерапию продемонстрировали 30%-ое снижение показателя годовой смертности для пациентов первой группы и увеличение медианы выживаемости до 2 лет. Пятилетняя выживаемость составила 57% для пациентов, получавших интерферон. 20% пациентов в хронической фазе хронического миелолейкоза имели полные цитогенетические ремиссии с временным исчезновением филадельфийской хромосомы, а у приблизительно 10% испытуемых они были достаточно длительными. Долгосрочное же наблюдение показывает, что медиана выживаемости не достигает 10 лет у пациентов, которые имели полные или значительные цитогенетические ответы на интерферон. Французское исследование показало увеличение значительных цитогенетических ответов и 3-хлетней выживаемости при использовании комбинации интерферона с цитарабином, по сравнению с введением только одного интерферона. Считается, что пациентам, имеющим положительный цитогенетический ответ, следует продолжать терапию интерфероном на протяжении минимум 2 – 3 лет. После 1 года, для пациентов, имеющих только частичный цитогенетический ответ, следует рассмотреть альтернативную терапию иматинибом или возможность аллогенной трансплантации костного мозга [20].

Фолликулярная лимфома

По данным рекомендаций европейского общества медицинской онкологии (ESMO) 2010 года мета-анализ поддерживающей терапии IFN α фолликулярной лимфомы III/IV стадии свидетельствует о незначительном увеличении выживаемости пациентов. Если целью лечения данного подтипа нодальных злокачественных лимфом являются ремиссия или полная безрецидивная выживаемость, то терапией выбора являются химиотерапевтические режимы

(например, СНОР – циклофосфан, доксорубин, винкристин и преднизолон) в комбинации с ритуксимабом, поддерживающая терапия которым в течение 2 лет увеличивает время до прогрессирования [26]. Тем не менее, результаты трех рандомизированных клинических исследований терапии агрессивной фолликулярной лимфомы III/IV стадии интерфероном (5млн. МЕ на протяжении 18 месяцев) в сочетании с антрациклин-содержащими режимами химиотерапии (СНVP) показали значительно более длительное выживание без прогрессирования, по сравнению с одной химиотерапией [11], хотя различия в общей выживаемости наблюдались не всегда.

Меланома

Безопасность и эффективность препарата Intron-A были оценены при адъювантной терапии меланомы у пациентов с высоким риском рецидива. Первая группа пациентов получала терапию высокими дозами интерферона, вторая группа была оставлена под наблюдением. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 37% против 26%, а общая выживаемость была 46% против 37% соответственно. Однако другое исследование высокодозной терапии интерфероном не показало статистически значимого влияния на показатель общей выживаемости [11, 26]. Последующее крупное проспективное рандомизированное исследование EORTC выявило, что пролонгированная адъювантная терапия пегИФНом α -2b в высоких дозах локальной стадии меланомы увеличивает безрецидивную выживаемость и выживаемость без отдаленных метастазов у пациентов с небольшой массой опухоли. Общая выживаемость не увеличивается [26]. Лечение диссеминированных стадий для начала можно проводить цитостатиками (например, дакарбазином) или цитокинами (интерферон, интерлейкин-2). Возможна также их комбинация, но стандартной терапии IV стадии пока не существует [26].

Саркома Капоши

Эффективность IFN α была оценена у больных эпидемической саркомой Капоши, то есть ассоциированной со СПИДом, и составляла приблизительно 40% положительных ответов на терапию. Интерферон был утвержден для лечения этого злокачественного новообразования еще до появления антиретровирусной терапии на основании исследований, которые показывали его достаточно высокую эффективность при введении в относительно больших дозах, что используется сейчас редко. В настоящее время широко применяется комбинация интерферона и антиретровирусных средств (клинические испытания этой комбинации со сниженным количеством IFN α и минимально миелосупрессивными антиретровирусными средствами продолжаются), тогда, как сочетание первого с химиотерапевтическими средствами не повышает результативность лечения по сравнению с монотерапией IFN α . В случае же глубокого угнетения иммунологического статуса терапевтическая полезность системной химиотерапии вообще ограничена. Максимальный эффект при интерферонотерапии саркомы Капоши развивается через 6 или более месяцев, но она непригодна для лечения пациентов с быстро прогрессирующим течением заболевания [21].

Почечноклеточный рак

Интерфероны еще в 90-е годы показали статистически значимое повышение общей выживаемости больных почечноклеточным раком. В качестве первой линии системной терапии диссеминированной стадии светлоклеточного рака почки (наиболее часто встречающийся гистологический вариант почечноклеточного рака) может применяться комбинация интерферона с бевацизумабом (медиана общей выживаемости составляет почти 24 месяца) у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом [19, 26]. ИЛ-2 также может использоваться у пациентов с хорошим прогнозом. После цитокинотерапии при прогрессировании заболевания используются сорафениб или пазопаниб (по данным исследования, которое оценивало выживаемость без прогрессирования заболевания, лечение сорафенибом, в сравнении с IFN α -2a, приводит к большему снижению размеров опухоли и лучше переносится) [18, 26]. При несветлоклеточном варианте рака почки данных об эффективности терапии недостаточно (возможным выбором в данном случае является темзиролимус) [26].

Карциноидный синдром

IFN α может проявлять большую противоопухолевую активность при карциноидном синдроме, чем аналоги соматостатина. Он препятствует прогрессированию заболевания и смягчает основные симптомы, однако ограниченные возможности его использования связаны с развитием значительных побочных эффектов (гематотоксичность, гриппоподобный синдром, снижение массы тела, лихорадка, анорексия, и др.) и с тем фактом, что цитокинотерапия, как и химиотерапия вообще, играют небольшую роль в лечении этих, в сущности, резистентных к лечению гастроинтестинальных карциноидных опухолей [22].

Т-клеточный лейкоз

Для лечения Т-клеточного лейкоза (грибовидный микоз и синдром Сезари) используется сочетание PUVA-терапии (до 90% полных ремиссий на ранних кожных стадиях заболевания) с IFN α , что дает быстрый положительный ответ на терапию [24]. Введение IFN α может комбинироваться с местной терапией IFN γ , но лечение этого злокачественного заболевания для большинства пациентов, тем не менее, является паллиативным, а длительные ремиссии – редкостью (выживание более 8 лет характерно для пациентов при выявлении ранних стадий заболевания) [23].

На сегодняшний день нет убедительных данных о целесообразности проведения терапии множественной миеломы интерфероном после трансплантации аутологичных стволовых клеток, так как клинические испытания с ним показывают незначительные увеличения продолжительности ремиссии и выживаемости [25, 26].

Хронический вирусный гепатит С

Стандартом лечения вирусного гепатита С 1-6 генотипов является терапия пегилированным IFN α (PegIFN α -2a (Pegasys – 180 мкг один раз в неделю) или 2b (PEG-Intron – 1,5 мкг/кг массы тела один раз в неделю)) в сочетании с ежедневным приемом рибавирина [5, 6, 29]. Данная схема подтвердила свою клиническую эффективность, приемлемый профиль безопасности и переносимости. Крупное многоцентровое исследование, проведенное в США, не показало существенных различий в частоте достижения стойкого вирусологического ответа для этих двух препаратов интерферона в комбинации с рибавирином [29]. Тем не менее, Кокрановский обзор и метаанализ 12 рандомизированных исследований показали, что при лечении PegIFN α -2a частота стойкого вирусологического ответа составляет 47%, а при лечении PegIFN α -2b – 41% (однако необходимо помнить, что стойкий вирусологический ответ – это суррогатный показатель, практическая значимость которого не доказана); частота нежелательных реакций, требующих отмены препарата, у них примерно одинакова, а в отношении частоты осложнений со стороны печени и смертности данных недостаточно [6]. У пациентов с генотипами 1, 2, 3 лечение обычно составляет не менее 24 недель [30, 32]. Пациентам с генотипами 4, 5, 6 рекомендуется курс терапии длительностью 48 недель [33]. В 2011 году появились первые препараты прямого противовирусного действия (боцепревив и телапревив), которые существенно повышали частоту стойкого вирусологического ответа (в том числе, в случае рецидива заболевания при добавлении их к двойной терапии), и потому были одобрены для лечения пациентов с генотипом 1 заболевания [29, 31]. Важными факторами, влияющими на прогноз достижения положительного ответа при стандартной терапии PegIFN α /рибавирин, являются генотип заболевания, степень выраженности фиброза и стеатоза печени, уровень виремии до начала лечения, коинфекция ВИЧ, этническая принадлежность, пол, и т. д. Однако многие из этих факторов имеют меньшее значение именно при использовании режима тройной терапии, которая, потому, коренным образом и изменила стандартный протокол лечения пациентов с вирусным гепатитом С 1 генотипа [15, 29]. Кроме того, использование интерферонов часто ведет к появлению нежелательных реакций и лекарственным взаимодействиям, что обуславливает поиск эффективных и хорошо переносимых режимов терапии, в которых интерферон отсутствует вообще [15]. Последние исследования по лечению гепатита С препаратами софосбувир и рибавирин продемонстрировали, что 12-недельный режим применения данной комбинации высокоэффективен в терапии 1-6 генотипов вирусного гепатита С и приводит пациентов к выздоровлению [16].

Хронический вирусный гепатит В

Показано, что IFN α (рекомендуемая доза для взрослых – 5 млн. МЕ 1 раз в сутки или 10 млн. МЕ 3 раза в неделю и 6 млн. МЕ/м² 3 раза в неделю для детей в течение 16-24 недель (для HBeAg-позитивных пациентов) или не менее 12 месяцев (для HBeAg-негативных пациентов)) эффективно подавляет репликацию вируса гепатита В и индуцирует ремиссию заболевания [5, 17]. Тем не менее, его эффективность ограничивается относительно небольшим количеством пациентов. Последние с HBeAg-позитивным гепатитом В дают вирусологический ответ на терапию только при постоянно или периодически повышенном уровне АЛТ (длительное отсутствие HBeAg в крови после интерферонотерапии наблюдается у 80-90% пациентов, однако ДНК вируса определяется у большинства из них). В клинических исследованиях не было выявлено отдаленных преимуществ лечения интерфероном, за исключением исследований, в которых сравнивались исходы заболевания у пациентов, ответивших на лечение, и пациентов с отсутствием ответа на терапию. У пациентов с HBeAg-негативным гепатитом В ответ в конце терапии наблюдается в 38-90% случаев (стойкий ответ развивается всего в 15-30% случаев, из них у 20% пациентов снижается риск развития цирроза и летального исхода). Однако почти у половины пациентов после завершения лечения регистрируются рецидивы заболевания. В то же время курсы терапии в 24 мес. способны повышать частоту стойкого ответа. Частота ответа на лечение при проведении

повторных курсов интерферонотерапии у пациентов, ранее не ответивших на нее, остается крайне низкой. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени введение IFN α может спровоцировать цитолитический криз и развитие печеночной недостаточности [17]. ПегИФН α -2a (рекомендуемая доза составляет 180 мкг 1 раз в неделю в течение 48 недель [5]; сегодня, однако, можно предполагать, что у HBeAg-позитивных пациентов может быть достаточно более низких доз и/или более короткой продолжительности лечения) является единственным пегилированным интерфероном, разрешенным для лечения хронического гепатита В [17]. По сравнению со стандартным интерфероном-альфа, он несколько лучше подавляет репликацию вируса и более удобен в применении. Клинические исследования свидетельствуют о том, что эффективность пегИФН α сходна или даже несколько выше таковой стандартного ИФН α [17].

Остроконечные кондиломы

Эффективность и безопасность препарата Intron-A были оценены в трех двойных слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаниях [11]. Лечение длилось 3 недели, срок наблюдения составлял 16 недель (препарат вводился в патологически измененные участки кожи (не более 5 очагов у одного пациента) в дозе 1 млн. МЕ). Показано, что использование интерферона было значительно эффективнее, по сравнению с плацебо, о чем свидетельствовали исчезновение поражений (42% против 17% в контрольной группе), выраженное уменьшение в размерах последних (24% против 8%), умеренное снижение размеров поражений (18% против 9%). Только у 5% пациентов, получавших препарат, не было никаких изменений размеров поражений. Максимальный ответ на интерферонотерапию отмечается спустя 4-8 недель после начала лечения. В ходе одного из исследований пациентам, у которых не было полного исчезновения поражений, проводился повторный курс терапии. До 70% из них отмечали впоследствии полное устранение поражений. Более выраженный эффект при использовании интерферона наблюдается в том случае, если кондилома появилась недавно [11]. Другое исследование показало значительные преимущества комбинированного использования интерферона (1,5 млн. МЕ на одно образование) и 25% подофилина, по сравнению с «чистыми» аппликациями последнего. Лечение проводилось на протяжении 3 недель. Эффективность данного сочетания (исчезновение всех поражений) превышает таковую при монотерапии подофилином более чем в 1,5 раза [11].

Рассеянный склероз

IFN β -1b (Betaseron) – единственное лекарственное средство для лечения рассеянного склероза, эффективность которого доказана в 5-летнем клиническом исследовании (уровень убедительности доказательств – А) [7, 10]. Оно демонстрирует положительный ответ, как при ремиттирующем, так и при вторично-прогрессирующем рассеянном склерозе с обострениями (их частота достоверно уменьшается уже через 2 месяца лечения) [2, 7]. Долговременное наблюдение подтвердило снижение общего объема очагового поражения мозга, замедление прогрессирования инвалидизации и положительное влияние на когнитивные функции [2, 7]. Avonex продемонстрировал пограничную достоверность улучшения состояния пациентов [2]. Механизм действия IFN β при рассеянном склерозе неясен [10, 13].

Хроническая гранулематозная болезнь

Целью проведенного рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования эффективности препарата Actimmune (IFN γ -1b) у пациентов с хронической гранулематозной болезнью было определить, может ли подкожное трехкратное в неделю введение данного лекарственного средства уменьшить количество и тяжесть серьезных инфекционных осложнений, а также улучшить инфекционно-воспалительный статус пациентов [14]. В данном исследовании принимали участие 128 пациентов, включая пациентов с различными наследственными особенностями. Большинство исследуемых принимало антибиотики с профилактической целью. Возраст пациентов составлял от 1 года до 44 лет, средний возраст – 14,6 лет. Исследование показало высокий статистически значимый уровень преимущества лечения препаратом Actimmune по сравнению с плацебо в отношении времени до появления серьезного инфекционного заболевания. Серьезное инфекционное заболевание определялось как клинический случай, требующий госпитализации и введения парентеральных антибиотиков. Наблюдалось снижение риска появления серьезного инфекционного заболевания на 67% у пациентов, принимавших Actimmune по сравнению с плацебо. Дополнительным фактом в поддержку успешности терапии было снижение в два раза количества первичных серьезных инфекционных заболеваний в группе, принимающей Actimmune (30 при приеме плацебо против 14 при приеме Actimmune), а также общего количества и тяжести серьезных инфекционных заболеваний, включая рекуррентные случаи (56 при приеме плацебо против 20 при приеме Actimmune). Более того, длительность госпитализации для лечения всех клинических случаев также свидетельствовала в пользу терапии препаратом Actimmune. Пациентам при приеме плацебо требовалось в три раза больше дней стационарной госпитализации для лечения клинических

случаев по сравнению с пациентами, принимавшими Actimmune (1493 против 497 дней всего). Преимущества лечения препаратом Actimmune относительно времени до появления серьезного инфекционного заболевания постоянно прослеживались в анализе подгрупп в соответствии с факторами стратификации, включая наследственные особенности, использование антибиотиков с профилактической целью, а также возраст. Положительное воздействие лечения препаратом наблюдалось на протяжении всего исследования, в ходе которого средняя продолжительность применения Actimmune составляла около 9 мес. [14].

Остеопетроз

Было проведено контролируемое рандомизированное клиническое исследование у пациентов с тяжелым злокачественным остеопетрозом и введением препарата Actimmune подкожно три раза в неделю [14]. Шестнадцать пациентов были рандомизированы в группы с применением Actimmune и кальцитриола (n=11) или применением только кальцитриола (n=5). Возраст пациентов составлял от 1 мес. до 8 лет, средний возраст – 1,5 года. Терапевтической неудачей считалось прогрессирование заболевания со следующими исходами: 1) смерть; 2) значительное снижение уровня гемоглобина или количества тромбоцитов; 3) развитие серьезной бактериальной инфекции, требующей применения антибиотиков; 4) снижение слуха на 50 децибел, либо прогрессирующая зрительная атрофия. Среднее время до начала прогрессирования заболевания было значительно больше в группе, принимающей Actimmune с кальцитриолом, в противовес группе, которая принимала только кальцитриол. Основываясь на данных наблюдения, оно составило в первой группе, приблизительно, 165 дней по сравнению с 65 днями в группе, где принимался только кальцитриол. В ходе анализа, с учетом данных второго исследования, у 19 из 24 пациентов, принимавших Actimmune с или без кальцитриола на протяжении 6 месяцев, уменьшился объем трабекулярного вещества кости по сравнению с исходным уровнем [14].

Выводы

1. Интерфероны являются эффективным средством лечения ряда заболеваний и сохраняют свои лидирующие позиции во многих случаях.
2. Продолжаются клинические испытания интерферонов с целью определения или уточнения эффективности и безопасности последних в лечении отдельных нозологий (подробную информацию об этом можно найти на сайтах Национального института рака США и FDA).
3. Ввиду высокого риска развития зачастую тяжелых побочных эффектов при использовании интерферонов, ведется поиск новых более безопасных лекарственных средств и интерферон-замещающих схем лечения.

Литература

1. Аль-Ради Л.С. Волосатоклеточный лейкоз: особенности течения, современная тактика терапии: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. – Москва, 2008. – 182 с.
2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. Неврология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1035 с.
3. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В., Мальцев Д.В. Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 519 с.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Л.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 639 с.
5. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. – М.: ООО «МИА», 2009. – 446 с.
6. Современные аспекты противовирусного лечения хронического гепатита С. Результаты систематизированного обзора рандомизированных исследований // Под ред. И.Г. Никитина. – Москва, 2010. – 11 с.
7. Тотолян Н.А. Бетаферон в лечении рассеянного склероза: стандарт доказательств эффективности // Расширяя границы лечения рассеянного склероза: Мат. междунар. конф. – Копенгаген, 2004. – 3 с.
8. Ярилин А.А. Иммунология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 749 с.
9. Bertram G. Katzung. Basic & Clinical Pharmacology 12th Ed., N. Y.: McGraw-Hill, 2012 (Электронное издание).
10. Laurence L. Brunton. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., N. Y.: McGraw-Hill, 2012 (электронное издание).

11. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103132s5178lbl.pdf, 06.01.2014.
12. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/103145s5060LBL.pdf, 06.01.2014.
13. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103471s5125lbl.pdf, 08.01.2014.
14. Администрация США по контролю над лекарственными средствами и продуктами питания / http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/103836s5098LBL.pdf, 08.01.2014.
15. Антибиотики и антимикробная терапия / <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2326>, 12.01.2014.
16. Антибиотики и антимикробная терапия / <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2372>, 12.01.2014.
17. Антибиотики и антимикробная терапия / http://www.antibiotic.ru/cmac/pdf/9_4_292.pdf, 12.01.2014.
18. Национальная библиотека медицины США / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171708?dopt=Abstract>, 09.01.2014.
19. Национальная библиотека медицины США / <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368553?dopt=Abstract>, 09.01.2014.
20. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/CML/HealthProfessional/page4>, 08.01.2014.
21. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/kaposi/HealthProfessional/page5>, 09.01.2014.
22. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastrointestinalcarcinoid/HealthProfessional/page4>, 09.01.2014.
23. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/HealthProfessional/page4>, 10.01.2014.
24. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/mycosisfungoides/HealthProfessional/page5>, 10.01.2014.
25. Национальный институт рака США / <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/myeloma/healthprofessional/page9>, 10.01.2014.
26. Российский онкологический портал профессионального общества онкологов-химиотерапевтов / http://www.rosoncoweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf, 08.01.2014.
27. Справочник Видаль / http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/roferon-a.htm, 06.01.2014.
28. Справочник Видаль / http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/intron-a.htm, 06.01.2014.
29. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4808/>, 11.01.2014.
30. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4811/>, 11.01.2014.
31. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4812/>, 11.01.2014.
32. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4813/>, 11.01.2014.
33. Страна врачей / <http://medstrana.com/articles/4814/>, 11.01.2014.

Информация об авторах

Щеврук Алексей Николаевич – ассистент кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: 68839119@mail.ru

Вдовиченко Владимир Петрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии им. проф. М. В. Кораблева Гродненского государственного медицинского университета. E-mail: vmariposa60@yahoo.com

Бронская Галина Михайловна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета. E-mail: ks_bronski@mail.ru

Хребтова Ольга Михайловна – кандидат биологических наук, ассистент кафедры фундаментальной медицины медицинского факультета Балтийского федерального университета им. И. Канта. E-mail: gavaboka@rambler.ru

Маханькова Татьяна Васильевна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета. E-mail: makhtv@mail.ru